

ОСОБЕННОСТИ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ВОЗМУЩАЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

© 2021 г. Л.В. Мезенцева

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина,
125315, Москва, Балтийская ул., 8

E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2020 г.

После доработки 08.06.2020 г.

Принята к публикации 16.06.2020 г.

Изучена нелинейная динамика флуктуаций микрокровотока симметричных областей верхних конечностей человека в исходном и возмущенном состоянии. Возмущением являлись физические нагрузки, которые представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Измерения показателей микроциркуляции были проведены у пяти здоровых добровольцев методом лазерной доплеровской флоуметрии. Флоуметрические датчики фиксировали на наружной поверхности симметричных областей нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Оценивали: показатель Херста, размерность Хаусдорфа, геометрические характеристики фазовых портретов, а также статистические показатели перфузии. Было показано, что возмущающие воздействия приводят к изменениям параметров нелинейной динамики микроциркуляции верхних конечностей, которые характеризуются повышением уровня персистентности той стороны, на которой совершались возмущающие воздействия, повышением фрактальной размерности хаоса при левых возмущениях, а также инверсной динамикой лево-правосторонней асимметрии аттракторов.

Ключевые слова: нелинейная динамика флуктуаций кровотока, персистентность, микроциркуляция.

DOI: 10.31857/S0006302921010191

Известно, что кровоток в микроциркуляторном русле подвержен спонтанным флуктуациям, вследствие чего колебания перфузии в различных органах и тканях регистрируются в виде сложных, непериодических процессов, для анализа которых применяются методы теории детерминированного хаоса [1–5]. Одним из важных показателей, используемых для анализа хаотических процессов различной природы (биологических, экономических и других), является индекс Херста [6, 7]. Этот показатель позволяет оценивать персистентность (трендовость) исследуемых процессов, дифференцировать персистентные временные ряды от случайных и выполнять классификацию различных временных рядов по их трендовости. Наши предыдущие исследования [8, 9] показали эффективность использования g -показателя Херста для анализа реакции микроциркуляции левой и правой почки крысы на возмущающие воздействия (введение аспирина). Целью настоящего исследования явилось использование методов нелинейной

динамики для изучения реакции микроциркуляций симметричных областей верхних конечностей человека на возмущающие воздействия.

МЕТОДИКА

Измерения показателей микроциркуляций проводились у пяти здоровых добровольцев (мужчины 50–70 лет) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двухканального прибора «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия) [10]. Датчики ЛДФ-сигнала фиксировали на наружной поверхности симметричных областей нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Синхронные измерения показателей микроциркуляций слева и справа выполнены в дневное время суток через каждые 3 ч в течение 5 суток. Измерения проводили в исходном и возмущенном состоянии микрокровотока, где возмущением являлись асимметричные физические нагрузки, которые представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Первая серия экспериментов включа-

Сокращения: ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, ПМ — параметр микроциркуляции.

ла в себя только махи левой рукой, вторая серия экспериментов — только махи правой рукой. Обе серии были независимые и проводились в разные дни. Записи ЛДФ-сигнала проведены с частотой 20 Гц в течение 1 мин с интервалом отсчетов 0.05 с (число точек периодограмм — более 1000).

Математическая обработка результатов измерений включала в себя:

- оценку статистических характеристик параметров микроциркуляций каждого временного ряда: среднего значения $PM[i]$, стандартного отклонения $PM[i]$, максимального $MAX(PM[i])$ и минимального $MIN(PM[i])$ значения, а также вариационного размаха (BP);

- оценку исходных и возмущенных временных рядов микроциркуляций как нелинейных динамических процессов с помощью размерности Хаусдорфа ($D0$);

- оценку персистентности исследуемых временных рядов путем расчета безразмерного показателя в виде отношения размаха (R) накопленного отклонения от среднего значения соответствующего временного ряда к среднеквадратичному отклонению (S) этого ряда. Зависимость параметра (R/S) от времени наблюдения, построенную в двойном логарифмическом масштабе, аппроксимировали прямой линией и оценивали персистентность исследуемого временного ряда путем расчета углового коэффициента H , называемого показателем Херста [6, 7].

Расчеты всех показателей микроциркуляций проводили в условных (перфузионных) единицах с помощью программного обеспечения, прилагаемого к ЛДФ-анализатору. Статистический анализ изменений показателей микроциркуляций проводили с помощью стандартных статистических методов, входящих в пакеты прикладных программ Excel for Windows (v. 6.0). Значимость различий между данными, полученными в исследуемых временных рядах, оценивали с использованием t -критерия Стьюдента

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что асимметричные физические нагрузки вызывают изменения показателей микроциркуляций не только одноименной, но и противоположной стороны измерения. Это иллюстрирует рис. 1, на котором показаны фрагменты записи флуктуаций микрокровотока симметричных областей верхних конечностей в исходном состоянии (рис. 1а, в) и сразу после махов левой (рис. 1б) и правой (рис. 1г) рукой. Можно видеть, что оба вида возмущающих воздействий приводили к изменениям параметров микроциркуляций как левых ($PM_{лев}$), так и правых ($PM_{прав}$) временных рядов. После левых махов наблюдалось увеличение, а

после правых — снижение амплитуды этих временных рядов. Вариабельность (величина стандартного отклонения) исследуемых процессов увеличивалась после левых и оставалась без изменения после правых махов. Результаты статистического анализа (таблица) показали, что характеристики исходных и возмущенных временных рядов левой стороны наблюдения отличаются от соответствующих характеристик правой стороны наблюдения. Имело место превышение среднего значения $PM_{лев}$ по сравнению с $PM_{прав}$ как в исходном, так и в возмущенном состоянии. Стандартное отклонение $PM[i]$ слева как исходных, так и возмущенных временных рядов также превышало соответствующие значения для правой стороны измерения. Аналогичные изменения имели место для $MAX(PM[i])$: более высокие средние значения этой величины для $PM_{лев}$ по сравнению с $PM_{прав}$ как для исходного, так и для возмущенного ряда. Что касается $MIN(PM[i])$, то имело место увеличение этого параметра в возмущенных временных рядах при левых махах и уменьшение при правых.

Следующим этапом исследований явилось сравнительное изучение персистентности исследуемых процессов микроциркуляций. На рис. 2 для исходных и возмущенных левыми махами рядов показаны зависимости отношения размаха накопленного отклонения от среднего значения к среднеквадратичному отклонению (R/S) от номера точки ряда (n), построенные в двойном логарифмическом масштабе. Результаты линейной аппроксимации для исходных рядов (рис. 2а,б):

$$Y_{лев} = 0.632X + 0.003, Y_{прав} = 0.678X - 0.133, \quad (1)$$

а для возмущенных рядов (рис. 2в,г):

$$Y_{лев} = 0.984X - 0.362, Y_{прав} = 0.785X - 0.152, \quad (2)$$

где $Y = \log(R/S)$, $X = \log(n)$.

Поэтому в случае левых махов показатели Херста исходных и возмущенных рядов слева были равны соответственно $H_{исх.лев} = 0.632 \pm 0.071$ и $H_{возм.лев} = 0.984 \pm 0.082$, а справа $H_{исх.прав} = 0.678 \pm 0.079$ и $H_{возм.прав} = 0.785 \pm 0.081$. Согласно общепринятой интерпретации [6, 7], процессы, фрактальные линии которых расположены в области $0 < H < 0.5$, — антиперсистентные, для них характерна знакопеременная тенденция, т.е. отсутствие трендовости в сочетании с относительно высоким уровнем зашумленности, а процессы, для которых $0.5 < H < 1$, — персистентные, для них характерно сохранение наблюдаемой тенденции в сочетании с относительно низким уровнем зашумленности. Результаты исследований показали, что если исходные ряды показателей микроциркуляций в случае левых махов находятся в пограничной области между антиперсистентной и персистентной зонами (показатель Херста незна-

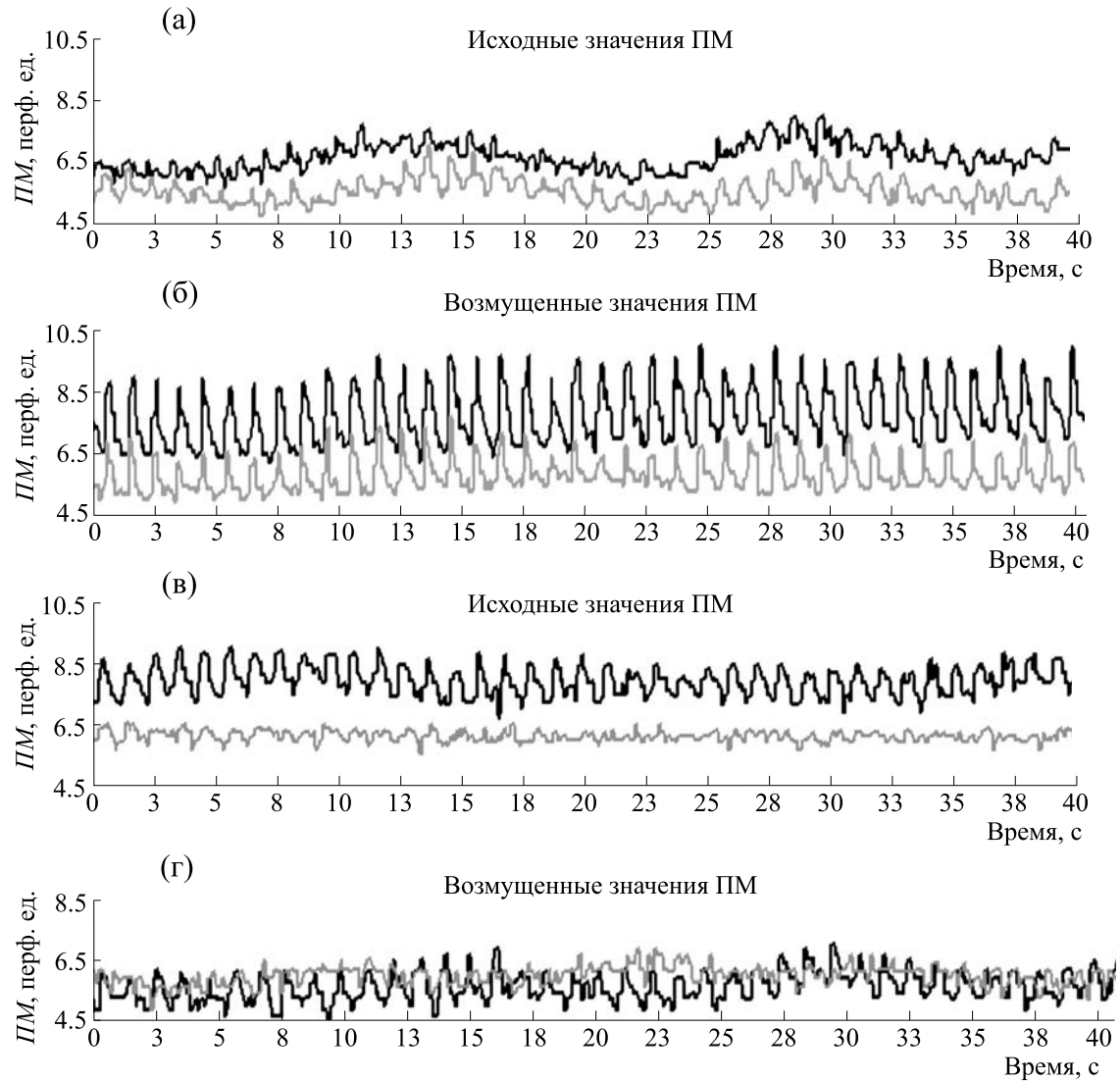


Рис. 1. Динамика синхронных изменений перфузии PM (пф. ед.) правой и левой руки одного испытуемого: (а) — исходное состояние до махов левой рукой, (б) — возмущенное состояние сразу после махов левой рукой, (в) — исходное состояние до махов правой рукой, (г) — возмущенное состояние сразу после махов правой рукой. Темные линии — $PM_{лев}$, светлые линии — $PM_{прав}$.

чительно превышает 0.5), то возмущенные левыми махами ряды обеих сторон измерения — персистентные.

Для экспериментов с правыми махами результаты линейной аппроксимации для исходных рядов были:

$$Y_{лев} = 0.637X + 0.002, Y_{прав} = 0.533X + 0.205, \quad (3)$$

а для возмущенных рядов:

$$Y_{лев} = 0.590X + 0.081, Y_{прав} = 0.824X - 0.167. \quad (4)$$

Поэтому в случае правых махов показатели Херста исходных и возмущенных временных рядов слева были равны соответственно $H_{исх.лев} = 0.637 \pm 0.081$ и $H_{возм.лев} = 0.590 \pm 0.075$, а справа

$H_{исх.прав} = 0.533 \pm 0.051$ и $H_{возм.прав} = 0.824 \pm 0.078$. Таким образом, результаты исследований показали, что исходные ряды микроциркуляций также находились в пограничной области между антиперсистентной и персистентной зонами, однако реакция на возмущающие воздействия была различной в случае левых и правых махов. Если в случае левых махов величина показателя Херста после нанесения возмущающего воздействия имела тенденцию к возрастанию, то в случае правых махов величина показателя Херста после нанесения возмущающего воздействия возрастала только с правой стороны измерения, а с левой наблюдалось незначительное снижение этого показателя, причем его значение как в исходном, так и

Статистические характеристики временных рядов показателей микроциркуляций симметричных областей левой и правой верхних конечностей до (исходный ряд) и после (возмущенный ряд) физических нагрузок

	Симметричная сторона	Левые махи		Правые махи	
		Исходный ряд	Возмущенный ряд	Исходный ряд	Возмущенный ряд
Среднее значение $PM[i]$, усл. ед.	левая	$6.82 \pm 0.02^{*^{\wedge}}$	$8.27 \pm 0.03^*$	$6.91 \pm 0.01^{*^{\wedge}}$	$6.27 \pm 0.01^*$
	правая	$5.92 \pm 0.01^{\wedge}$	6.45 ± 0.02	5.51 ± 0.01	5.42 ± 0.01
Станд.отклонение $PM[i]$, усл. ед.	левая	$0.60 \pm 0.01^{*^{\wedge}}$	$0.84 \pm 0.01^*$	$0.41 \pm 0.01^*$	$0.45 \pm 0.01^*$
	правая	$0.38 \pm 0.01^{\wedge}$	0.59 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.01
$MAX(PM[i])$, усл. ед.	левая	$8.30 \pm 0.02^{*^{\wedge}}$	11.42 ± 0.03	$8.00 \pm 0.01^*$	$7.55 \pm 0.01^*$
	правая	$7.27 \pm 0.01^{\wedge}$	11.18 ± 0.02	6.05 ± 0.01	6.10 ± 0.01
$MIN(PM[i])$, усл. ед.	левая	$5.40 \pm 0.02^{*^{\wedge}}$	$6.67 \pm 0.03^*$	$5.90 \pm 0.01^*$	$5.25 \pm 0.01^*$
	правая	$5.02 \pm 0.01^{\wedge}$	5.37 ± 0.02	4.90 ± 0.01	4.70 ± 0.01
Вариационный размах (BP), усл. ед.	левая	$2.90 \pm 0.04^{\wedge}$	$4.75 \pm 0.06^*$	$2.10 \pm 0.02^*$	$2.30 \pm 0.02^*$
	правая	$2.25 \pm 0.02^{\wedge}$	5.81 ± 0.04	1.15 ± 0.02	1.45 ± 0.02

Примечание. $N = 1000$; данные представлены в виде $M \pm m$; * – $p < 0.01$ ($PM_{лев}$ по сравнению с $PM_{пр}$); $^{\wedge}$ – $p < 0.01$ (исходный ряд по сравнению с возмущенным).

в возмущенном состоянии находилось в пограничной области между антиперсистентной и персистентной зонами. Следует также отметить, что в случае левых махов реакция микроциркуляций на возмущающие воздействия с левой стороны была более выраженной, чем с правой. Поэтому можно заключить, что возмущающие воздействия приводят к увеличению уровня персистентности в большей степени на той стороне измерения, на которой совершались эти воздействия.

Одновременно с уровнем персистентности под влиянием возмущающих воздействий изменялась и размерность Хаусдорфа: ($D0$) увеличивалась при левых махах (с 1.00 ± 0.03 до 1.36 ± 0.05 для $PM_{лев}$ и с 1.09 ± 0.03 до 1.37 ± 0.04 для $PM_{прав}$). В случае правых махов достоверных изменений величины $D0$ не выявлено ($D0_{лев-исх} = 1.10 \pm 0.09$, $D0_{лев-возм} = 1.22 \pm 0.08$; $D0_{пр-исх} = 1.03 \pm 0.05$, $D0_{пр-возм} = 1.03 \pm 0.04$). Таким образом, результаты исследований показали, что изменения величины размерности Хаусдорфа более выражены для левых махов по сравнению с правыми.

На рис. 3 показаны фазовые портреты аттракторов исходных и возмущенных рядов. Можно видеть, что как исходные, так и возмущенные ряды имеют овалообразную форму аттрактора, вытянутую вдоль диагонали фазовой плоскости сле-

ва направо. Интересно отметить, что переход от левых к правым махам характеризуется инверсной динамикой лево-правосторонней асимметрии. Так, сравнивая рис. 3а с рис. 3в, можно видеть, что если в условиях левых махов облако исходного аттрактора ($PM_{лев-исх}$) локализовано ближе к левой нижней части фазовой плоскости, а возмущенного ($PM_{лев-возм}$) – ближе к ее правой верхней части, то в условиях правых махов наблюдается противоположная картина: облако исходного аттрактора ($PM_{лев-исх}$) локализовано в правой верхней части фазовой плоскости, а облако возмущенного аттрактора ($PM_{лев-возм}$) – в ее левой нижней части. Аналогичная инверсная динамика перехода от левых к правым махам наблюдалась и для правой стороны измерения, что можно видеть на рис. 3б и рис. 3г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что возмущающие воздействия в виде асимметричных физических нагрузок на верхние конечности приводят к изменениям параметров нелинейной динамики временных рядов, описывающих микроциркуляторные процессы в них. Оказалось, что асимметричные физические нагрузки вызывают изменения статистических показателей перфузии

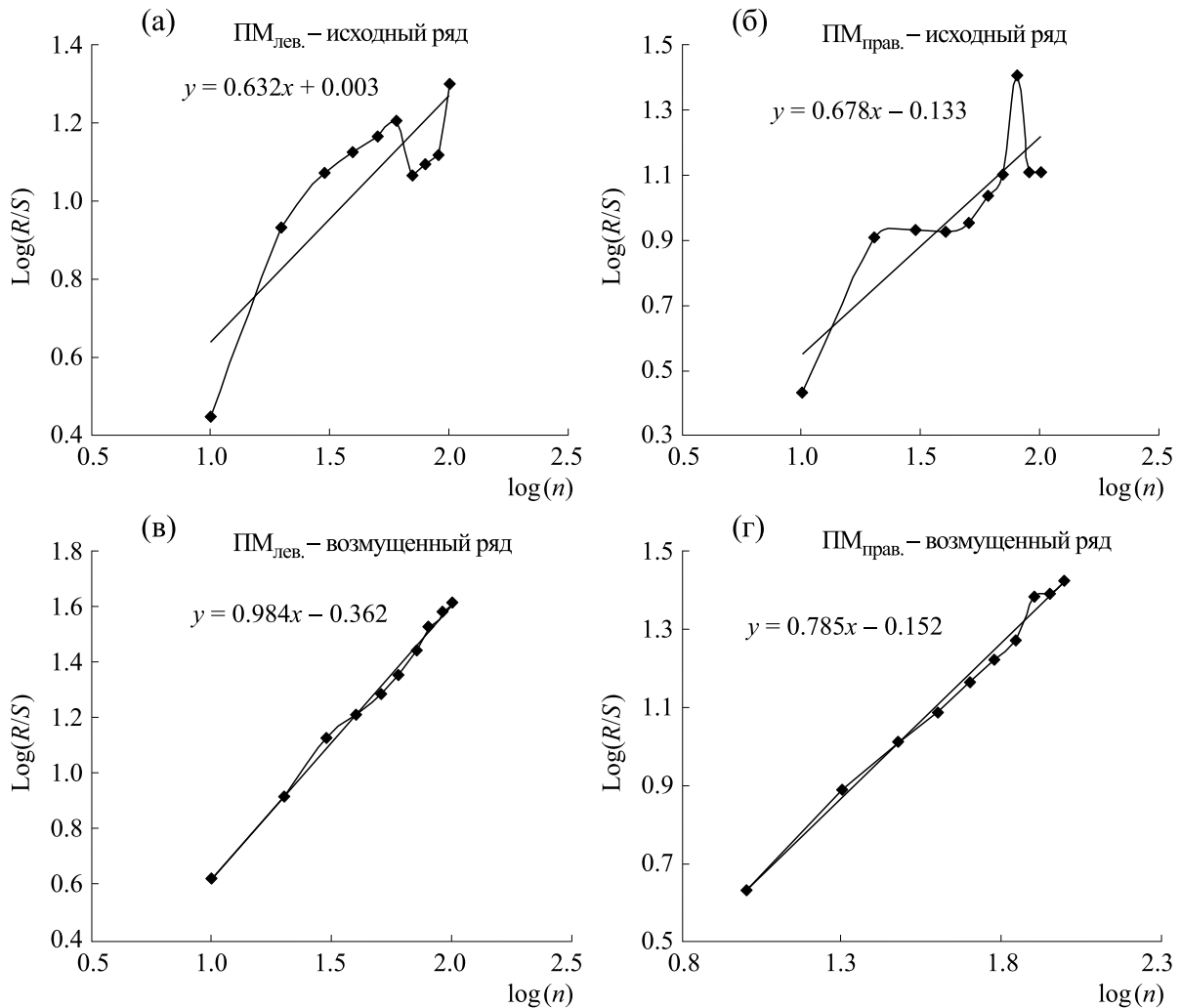


Рис. 2. Зависимость параметра (R/S) от времени наблюдения, построенная в двойном логарифмическом масштабе, для исходных (а,б) и возмущенных левыми махами (в,г) временных рядов микроциркуляций. Ось абсцисс $X = \log(n)$, ось ординат $Y = \log(R/S)$.

не только одноименной, но и противоположной стороны измерения. Характер и направленность этих изменений были специфичными для каждого отдельного испытуемого. В ответ на возмущающие воздействия изменялись и показатели нелинейной динамики микроциркуляций, причем эти изменения были характерны для всех испытуемых и характеризовались повышением уровня персистентности той стороны измерения, на которой совершались возмущающие воздействия, повышением размерности Хаусдорфа для случая левых махов и инверсной динамикой лево-правосторонней асимметрии геометрических форм аттракторов исходных и возмущенных временных рядов микроциркуляций. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о существовании общих закономерностей правосторонней регуляции регионарного кровообращения симметричных областей верхних конеч-

ностей. Физиологический смысл полученных результатов очевиден: регуляция физиологических показателей всегда направлена на сохранение устойчивости физиологических функций, т.е. при любом внешнем возмущении, приводящем к отклонению от исходного устойчивого состояния, процессы восстановления всегда характеризуются трендовостью, т.е. являются персистентными, что объясняется усилением ауторегуляторных механизмов, направленных на поддержание устойчивости процессов микроциркуляций. Эти ауторегуляторные процессы есть проявления детерминированного хаоса, когда в основе хаотической динамики лежат детерминированные математические закономерности, которые в принципе могут быть описаны системами дифференциальных уравнений. Результаты настоящего исследования показали, что переход от ле-

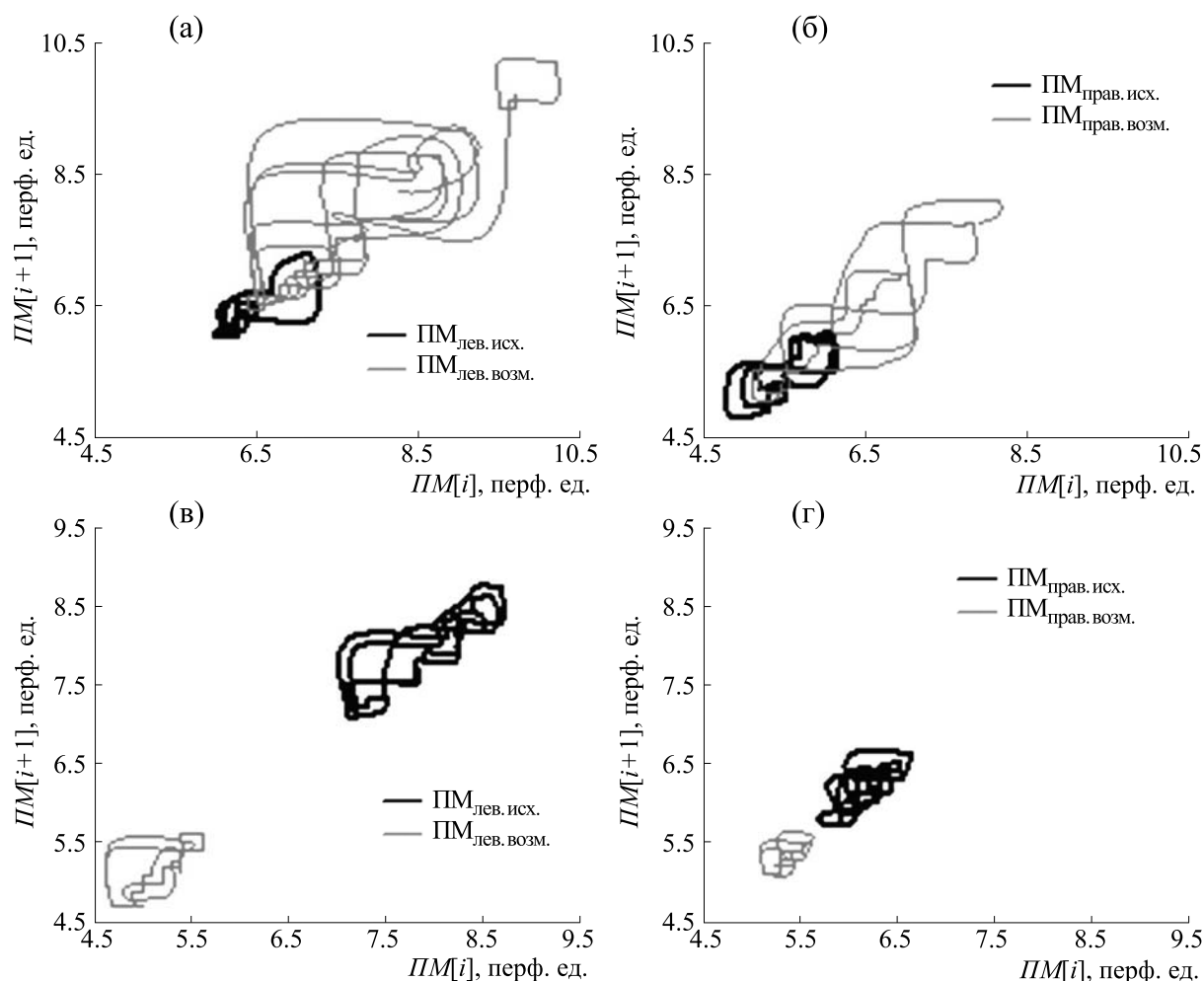


Рис. 3. Фазовые портреты амплитуд флуктуаций микрокровотока исходных и возмущенных временных рядов левой (а,в) и правой (б,г) сторон измерения в условиях левых (а,б) и правых (в,г) махов. Оси абсцисс – амплитуда предыдущей точки $PM[i]$ (пф. ед.) ряда, ось ординат – амплитуда последующей точки $PM[i+1]$ (пф. ед.) ряда

вых к правым махам характеризуется инверсной динамикой лево-правосторонней асимметрии.

В работе [11] авторы приводят данные относительно лево-правосторонней асимметрии показателей микроциркуляций лица человека. Показано, что суммарные спектральные амплитуды вейвлет-преобразования ЛДФ-сигнала в лобных областях лица были достоверно выше справа, чем слева. Авторы связывают эту асимметрию с морфологической, вегетативной и лицевой нейропсихологической асимметрией. Наличие элементов лево-правосторонней асимметрии показателей микроциркуляций различных парных органов у животных также было отмечено ранее многими исследователями [12, 13]. Однако все эти исследования касались лишь спектральных характеристик сосудистого тонуса микроциркуляций в покое. Принципиальная новизна настоящих исследований состоит в том, что нами впервые изучены особенности реакции нелинейной

динамики микрососудистого русла на возмущающие воздействия. Именно эти характеристики необходимо учитывать в ходе работ над формулировкой математических моделей, описывающих протекание ауторегуляторных процессов в системе микроциркуляций. Результаты настоящего исследования могут быть использованы для дальнейших работ по математическому моделированию регионарного кровообращения. Эти работы могут найти применение в клинической практике, так как математическая модель позволяет исследовать условия устойчивости лежащих в ее основе дифференциальных уравнений и прогнозировать риски возникновения критических состояний у больных.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания НИИНФ им. П.К. Анохина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От участников исследования было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Thanaj, A. J. Chipperfield, and G. F. Clough, *Comput. Biol. Med.* **1** (102), 157 (2018).
2. А. Н. Герасимов, Л. А. Михайличенко и М. И. Шпитанков, в кн. *Исследование операций (модели, системы, решения)* (ВЦ РАН, М., 2008), сс. 140–146.
3. J. B. Geddes, R. T. Carr, F. Wu, et al., *Chaos*, **20** (4), 045123 (2010).
4. F. Esen, S. Çağlar, N. Ata, et al., *Microvasc. Res.* **82** (3), 291 (2011).
5. O. Forouzan, X. Yang, J. M. Sosa, et al., *Microvasc. Res.* **84** (2), 123 (2012).
6. Г. Г. Малинецкий, А. Б. Потапов и А. В. Подлазов, *Нелинейная динамика. Подходы, результаты, надежды* (Либроком, М., 2011).
7. Э. Петерс, *Фрактальный анализ финансовых рынков* (Интернет-Трейдинг, М., 2004).
8. L. V. Mezentseva, S. S. Pertsov, and V. K. Hugaeva, *Biophysics* **60** (6), 988 (2015).
9. L. V. Mezentseva, S. S. Pertsov, and V. K. Hugaeva, *Biophysics* **61**(4), 656 (2016).
10. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*, под ред. А. И. Крупаткина и В. В. Сидорова (Медицина, М., 2005).
11. M. Benedicic, A. Bernjak, A. Stefanovska, and R. Bosnjak, *Microvasc. Res.* **74** (1), 45 (2007).
12. Л. А. Михайличенко, Регионарное кровообращение и микроциркуляция **6** (1(21)), 164 (2007).
13. Л. А. Михайличенко и И. А. Тихомирова. Бюлл. эксперим. биологии и медицины **151** (1), 21 (2011).

Features of Nonlinear Dynamics of Microcirculation Parameters of the Upper Limbs under Perturbation

L.V. Mezentseva

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

This study aimed to explore the nonlinear dynamics of the variability of microcirculatory blood flow signals in symmetrical areas of human upper limbs in the resting state and during perturbation. The perturbation arose from physical activity such as left or right arm swings in the upright position for 1 min. Laser Doppler flowmetry was used to measure microflow in 5 healthy volunteers. Signal sensors were fixed symmetrically on the lower parts of the right and left shoulders (3 cm above the elbow bend). The following parameters were estimated: the Hurst index, the Hausdorff dimension, the geometric properties of the phase portraits, and perfusion statistical characteristics. Overall, the findings indicate that perturbation effects lead to changes in the parameters of the nonlinear dynamics of the microcirculation in the upper limbs, which are characterized by increased level of persistence of the arm side that experienced a perturbation; by increased fractal dimension of chaos in the left arm when perturbations occur, as well as the inverse dynamics of left-right asymmetry of the attractors.

Keywords: nonlinear dynamics of blood flow oscillations, persistence, microcirculation