



22. Heike R.U.S., Freudenberg M., Weckesser J., Mayer H. Lipopolysaccharide of *Rhodospirillum salinarum* 40: structural studies on the core and lipid A region // Arch. Microbiol. 1995. Vol. 164. P. 280–289.
23. Красикова И. Н., Соловьева Т. Ф., Оводов Ю. С. Структура и свойства липида А – компонента эндотоксинов

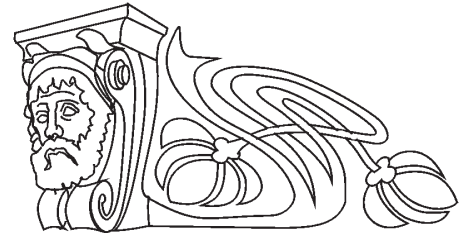
- грамотрицательных бактерий // Химия природных соединений. 1989. № 5. С. 601–616.
24. Казава Я. Биомембраны. М., 1985. 303 с.
25. Wiese A., Seydel U. Interaction of peptides and proteins with bacterial surface glycolipids: a comparison of glycosphingolipids and lipopolysaccharides // J. Ind. Microbiol. Biotech. 1999. Vol. 23. P. 414–424.

УДК 612.14

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЕЙВЛЕТОВ

А. Н. Павлов, О. В. Семьякина-Глушковская, О. Н. Павлова, И. А. Семьякин-Глушковский, С. С. Синдеев, О. А. Бибикина

Саратовский государственный университет
E-mail: pavlov_lesha@mail.ru



Исследуются характерные особенности авторегуляции почечного кровотока для нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс с использованием дискретного вейвлет-преобразования. Показано, что вариабельность вейвлет-коэффициентов может служить в качестве чувствительной меры патологических изменений в динамике почки. Пониженные значения вариабельности отражают менее выраженные адаптационные возможности сосудистой системы при почечной гипертонии.

Ключевые слова: почечная регуляция, динамика сосудов, вейвлет-анализ.

Analysis of Renal Blood Flow Dynamics Using Wavelets

A. N. Pavlov, O. V. Semyachkina-Glushkovskaya, O. N. Pavlova, I. A. Semyachkin-Glushkovsky, S. S. Sindeev, O. A. Bibikova

We study characteristic features of renal blood flow autoregulation in normotensive and spontaneous hypertensive rats using the discrete wavelet transform. We show that the variability of wavelet-coefficients can serve as an essential measure of pathological changes in renal dynamics. The reduced variability reflects a smaller flexibility of the vascular system in the hypertension state.

Key words: renal regulation, vascular dynamics, wavelet-analysis.

К числу важнейших достижений в области renal физиологии, совершенных за последние годы, относится открытие автоколебательной динамики структурных элементов почки – нефронов [1, 2]. Существование ритмических процессов в функционировании нефронов вызывает значительный интерес специалистов, занимающихся изучением проблемы генеза почечной гипертонии, так как новые экспериментальные факты позволили установить ряд принципиальных отличий в регуляции почечного кровотока для случаев нормы и данной формы патологии. В их числе следует отметить изменения механизмов канальцево-гломерулярной обратной связи и миогенного отклика

гладких мышц стенок сосудов, приводящие к хаотизации скорости микроциркуляции крови в артериолах, а также ослабление эффектов взаимодействия соседних нефронов [3–6]. В частности, было обнаружено, что незатухающие колебания, идентифицируемые в канальцах нефронов, являются близкими к периодическим в норме и сильно нерегулярными (хаотическими) при почечной гипертонии [7]. Более того, эффект усложнения динамики наблюдается при разных формах гипертонии (крысы с генетической формой гипертонии, крысы с гипертонией Голдблетта и т. д.) [8]. Таким образом, усложнение динамики индивидуальных нефронов является ключевым маркером патологических изменений в функционировании почки и соответствующие изменения находят отражение при переходе от уровня микроциркуляции крови (где они более четко выражены) к макроуровню всей почки [9].

Целью данного исследования явилось изучение возможности диагностики характерных особенностей почечной регуляции кровотока с помощью дискретного вейвлет-преобразования, являющегося одним из наиболее эффективных инструментов исследования структуры физиологических процессов [10, 11]. В частности, ранее проводившиеся исследования продемонстрировали значительный потенциал данного подхода для диагностики сердечно-сосудистых патологий [12, 13].

Материалы и методы

Эксперименты проводились в институте Панум (университет Копенгагена, Дания) с помощью метода лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) [8]. Регистрация скорости потока крови в приносящих артериолах корковых нефронов осуществ-



влялась для 11 крыс с нормальным артериальным давлением и 17 спонтанных гипертензивных крыс (по одному сигналу от каждого животного). Время индивидуальной записи варьировалось в диапазоне 10–20 мин, при этом количество отсчетов экспериментальных данных находилось в диапазоне от 4000 до 8500, дискретизация проводилась с частотой 9 Гц. Одновременно также осуществлялась непрерывная регистрация артериального давления. Для нормотензивных крыс было зафиксировано среднее значение артериального давления 111 ± 3 мм рт.ст., для гипертензивных крыс – 144 ± 5 мм рт.ст.

Анализ экспериментальных данных проводился с помощью дискретного вейвлет-преобразования, использующего пирамидальный алгоритм разложения по базису вейвлетов Добеши [14]. Теория дискретного преобразования к настоящему времени детально разработана и подробно описана в целом ряде научных монографий и учебников [10, 11, 13–15]. В рамках концепции многомасштабного анализа [15] используется идеология аппроксимации сигнала на разных уровнях разрешения и последующего анализа отклонений от аппроксимирующих функций. Анализируемый сигнал проходит многоэтапную фильтрацию с помощью взаимосвязанных фильтров верхних и нижних частот. В качестве базисной функции разложения (коэффициентов фильтров) обычно применяют вейвлеты Добеши различного порядка [14]. При этом на каждом этапе пирамидального алгоритма разложения отделяются наборы вейвлет-коэффициентов $d_{j,k}$, характеризующие особенности сигнала на разных уровнях разрешения. В соответствии с выводами работы [12] стандартное отклонение вейвлет-коэффициентов на разных масштабах j

$$\sigma_j = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{k=0}^{M-1} [d_{j,k} - \langle d_{j,k} \rangle]^2} \quad (1)$$

является информативным диагностическим критерием при изучении сердечно-сосудистых патологий. В формуле (1) M – длина области задания вейвлета. Более детальное описание процедуры пирамидального разложения и расчета коэффициентов вейвлет-преобразования приводится в [10, 11], поэтому в данной работе мы не будем акцентировать на них внимания.

В ходе проводившихся исследований многомасштабный вейвлет-анализ, использующий процедуру дискретного преобразования и вейвлеты Добеши разных порядков (M в диапазоне от 2 до 10), был применен для анализа структурных изменений динамики нефронов спонтанных гипертензивных крыс по сравнению с динамикой нефронов нормотензивных крыс.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при анализе сигналов потока крови в приносящих артериолах корковых нефронов с применением вейвлета Добеши, соответствующего $M = 2$, иллюстрирует рис. 1.

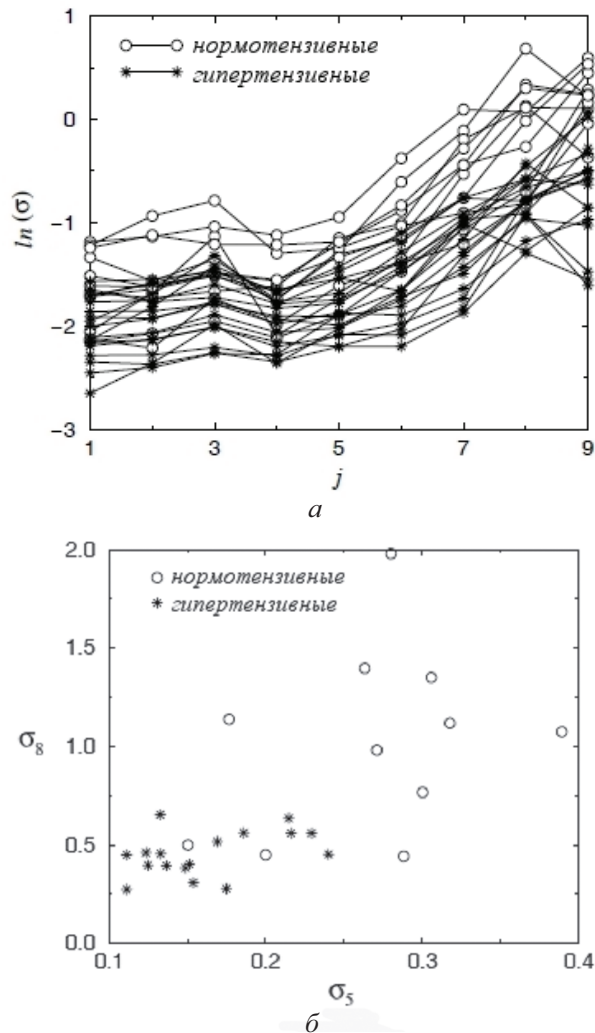


Рис. 1. Результаты анализа сигналов потока крови в артериолах на основе вейвлетов Добеши ($M = 2$): a – зависимость стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов от уровня разрешения, b – различия характеристик нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс на плоскости (σ_5, σ_8)

Стандартное отклонение σ_j увеличивается с ростом уровня разрешения j . Данный эффект отражает более сильную вариабельность вейвлет-коэффициентов на малых масштабах. Несмотря на то что полного разделения характеристик для нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс не наблюдается, происходит значительное смещение типичных значений стандартных отклонений (различия между группами анализировались на основе критерия Манна – Уитни с уровнем значимости $p < 0.01$). Аналогичный подход был



использован в работе [12], где был предложен способ диагностики патологических изменений в динамике сердечно-сосудистой системы. Авторы указанной статьи [12] проводили анализ в широком диапазоне возможных масштабов для обнаружения отличий между состояниями нормы и патологии. Для исследований, осуществляемых в рамках данной работы, эта произвольность может быть устранена, так как можно использовать информацию о физиологических механизмах, ответственных за процесс почечной авторегуляции, сконцентрировав внимание на масштабах, которые ассоциируются с механизмом канальцево-гломерулярной обратной связи (КГОС) и миогенной динамикой [1, 3]. Для рассматриваемых данных и выбранного шага дискретизации эти механизмы соответствуют масштабам $j = 5$ и $j = 8$, поэтому при анализе патологических изменений в почечной авторегуляции кровотока на уровне отдельных нефронов целесообразно рассматривать результаты вейвлет-преобразования на плоскости (σ_5, σ_8) . В соответствии с рис. 1, б при почечной гипертензии наблюдается уменьшение стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов.

Так как различия значений вейвлет-коэффициентов в случаях нормы и патологии зависят от выбора базиса разложения, проводилось дополнительное исследование эффективности диагностики патологических изменений в почечной авторегуляции кровотока с использованием другого порядка вейвлетов Добеши ($M = 4, 6, 8$ и 10). При этом были получены качественно те же результаты, что свидетельствует о сравнительно слабой зависимости результатов от выбора анализатора.

Рис. 2 иллюстрирует результаты статистического анализа, который демонстрирует различия между значениями σ_j , которые характеризуют динамику кровотока для нормотензивных и гипертензивных крыс. Стандартные отклонения вейвлет-коэффициентов уменьшаются при гипертензии ($\sigma_5 = 0.06 \pm 0.02$, $\sigma_8 = 0.24 \pm 0.11$) по сравнению с нормой ($\sigma_5 = 0.12 \pm 0.03$, $\sigma_8 = 0.68 \pm 0.20$), $p < 0.01$. Полученные результаты свидетельствуют о том, что расчет стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов на масштабах, ассоциирующихся с динамикой, обусловленной механизмом КГОС и миогенным откликом сосудов, позволяет диагностировать изменения сложности процесса авторегуляции почечного кровотока на микроскопическом уровне отдельных нефронов. Стандартное отклонение вейвлет-коэффициентов является количественной мерой, уменьшение которой при гипертензии характеризует снижение адаптационных возможностей организма.

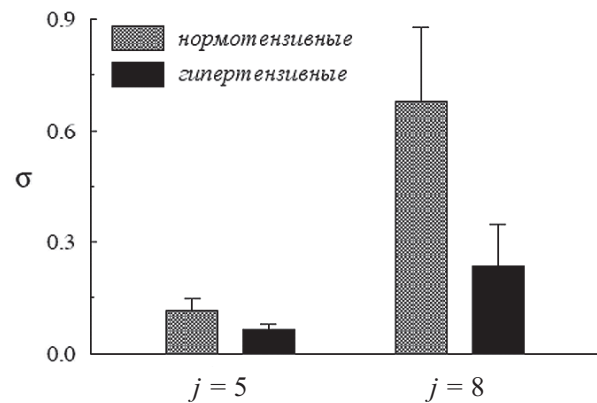


Рис. 2. Результаты статистического анализа вариабельности вейвлет-коэффициентов на масштабах $j = 5$ и $j = 8$, которые соответствуют динамике КГОС и миогенному механизму ($M = 4$). Представлены средние значения со стандартными отклонениями, $p < 0.01$

Применение метода на основе дискретного вейвлет-преобразования особенно актуально в случае анализа ритмических процессов на макроскопическом уровне всей почки, так как идентификация ритмов в рамках ранее применявшихся методик [5, 6] в этом случае является трудоемкой (и не всегда однозначной) процедурой. Применение данного подхода представляется целесообразным для случая низкоамплитудной ритмической динамики, когда определение мгновенных характеристик колебательных процессов (частоты, амплитуды, фазы) осложняется наличием шума, интенсивность которого близка к амплитуде сигнала в анализируемом частотном диапазоне. Преимущество метода на основе расчета дисперсии коэффициентов дискретного вейвлет-преобразования состоит в том, что он может применяться независимо от степени выраженности ритмической динамики. В частности, дискретное вейвлет-преобразование может применяться для количественного описания особенностей динамики артериального давления, спектр мощности которого не демонстрирует наличия четко выраженных спектральных пиков. В то же самое время данный подход позволяет проводить исследование даже сильно нестационарных данных, для которых стандартный спектральный анализ, использующий процедуру финитного преобразования Фурье, неприменим.

В соответствии с результатами, изображенными на рис. 3, существуют различия в структуре сигналов артериального давления крови нормотензивных и гипертензивных крыс. На макроскопическом уровне отличия между характеристиками почечной авторегуляции кровотока нормотензивных и гипертензивных крыс (рис. 3, а) являются менее выраженными по сравнению с микроскопическим уровнем отдельных нефронов

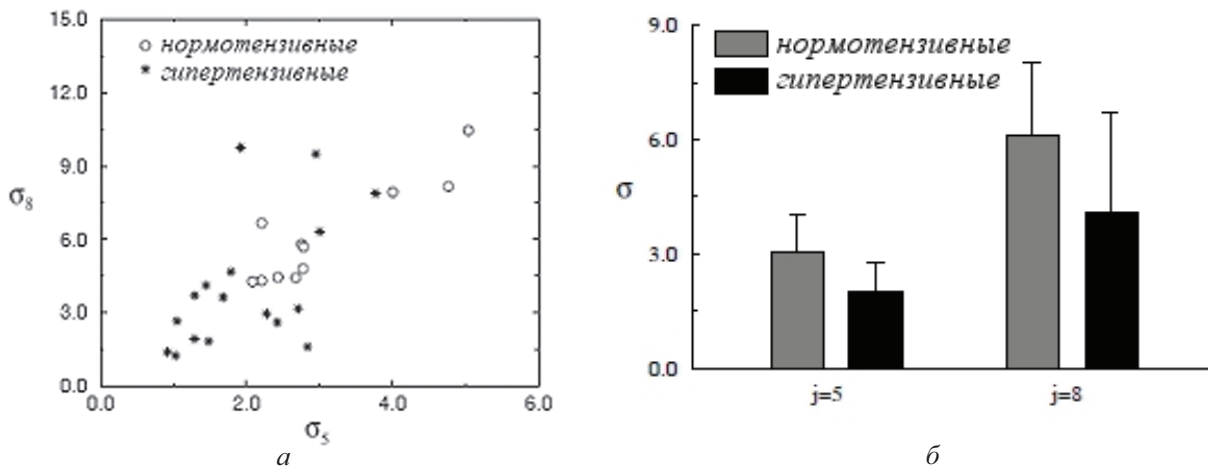


Рис. 3. Результаты анализа сигналов артериального кровяного давления на основе вейвлетов Добеши ($M = 4$): *a* – различия характеристик динамики нормотензивных и гипертензивных крыс на плоскости (σ_5 , σ_8), *б* – статистический анализ вариабельности вейвлет-коэффициентов, соответствующих уровням разрешения $j = 5$ и $j = 8$

(рис. 1, *a*). Тем не менее и на макроскопическом уровне наблюдается уменьшение вариабельности вейвлет-коэффициентов при гипертензии примерно в 1.5 раза ($\sigma_5 = 1.99 \pm 0.81$, $\sigma_8 = 4.07 \pm 2.64$) по сравнению со случаем нормы ($\sigma_5 = 3.06 \pm 0.99$, $\sigma_8 = 6.09 \pm 1.92$), $p < 0.01$ (рис. 3, *б*).

Таким образом, в рамках данной работы было установлено, что расчет стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов на разных масштабах позволяет эффективно описывать изменение сложности экспериментальных данных. Для выявления взаимосвязи между вычисляемыми характеристиками и лежащими в основе физиологическими механизмами, для более детального анализа были выбраны масштабы, ассоциирующиеся с динамикой КГОС ($j = 5$) и миогенными колебаниями ($j = 8$). Было установлено, что вариабельность вейвлет-коэффициентов уменьшается при гипертензии в обоих рассматриваемых частотных диапазонах. Это уменьшение на микроскопическом уровне отдельных нефронов составляет соответственно 50% ($j = 5$) и 65% ($j = 8$). Аналогичный эффект на макроскопическом уровне является менее выраженным (уменьшение на 33–35%). Большие значения стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов, характеризующие динамику нефронов нормотензивных крыс, вероятно, соответствуют более выраженным способностям к адаптации здоровых организмов. Поэтому оцениваемые характеристики могут служить маркерами адаптационных возможностей при патологии.

Авторы выражают признательность О. В. Сосновцевой и N.-H. Holstein-Rathlou за предоставленные экспериментальные данные.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по образованию

в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.

Список литературы

1. Holstein-Rathlou N.-H., Leyssac P. P. TGF-mediated oscillations in the proximal intratubular pressure: differences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats // Acta Physiol. Scand. 1986. Vol. 126. P. 333–339.
2. Casellas D., Moore L.C. Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtamedullary glomerular arterioles // Amer. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. 1990. Vol. 258. P. F660–F669.
3. Chon K. H., Raghavan R., Chen Y. M., Marsh D. J., Yip K.-P. Interactions of TGF-dependent and myogenic oscillations in tubular pressure // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2005. Vol. 288. P. F298–F307.
4. Shi Y., Wang X., Chon K. H., Cupples W. A. Tubuloglomerular feedback dependent modulation of renal myogenic autoregulation by nitric oxide // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. Vol. 290. P. R982–R991.
5. Sosnoviseva O. V., Pavlov A. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bimodal oscillations in nephron autoregulation // Phys. Rev. E. 2002. Vol. 66. P. 061909.
6. Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Mosekilde E., Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. Synchronization among mechanisms of renal autoregulation is reduced in hypertensive rats // Amer. J. Physiol. Renal Physiol. 2007. Vol. 293. P. F1545–F1555.
7. Holstein-Rathlou N.-H., Wagner A. J., Marsh D. J. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats // Amer. J. Physiol. 1991. Vol. 260. P. F53–F67.
8. Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats // Amer. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. 1991. Vol. 261. P. F400–F408.



9. Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Pavlova O. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Characterizing the effect of L-name on intra- and inter-nephron synchronization // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 36. P. 39–50.
10. Addison P. S. The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. Bristol ; Philadelphia : IOP Publishing, 2002.
11. Дремин И. М., Иванов О. В., Нечитайло В. А. Вейвлеты и их применение // Успехи физических наук. 2001. Т. 171. С. 465–501.
12. Thurner S., Feurstein M. C., Teich M.C. Multiresolution wavelet analysis of heartbeat intervals discriminates healthy patients from those with cardiac pathology // Phys. Rev. Lett. 1998. Vol. 80. P. 1544–1547.
13. Wavelets in medicine and biology / Eds. A. Aldroubi, M. Unser. Boca Raton: CRC Press, 1996.
14. Daubechies I. Ten lectures on wavelets / Philadelphia : S.I.A.M., 1992.
15. Meyer Y. Wavelets: Algorithms and applications. Philadelphia : S.I.A.M., 1993.

УДК:576.852.24: 612.112.3: 611.018

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ ЛАКТОБАЦИЛЛ НА МИКРОФЛОРУ ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА САМОК КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ СТРЕССА



М. И. Правдивцева, Л. В. Карпунина, М. Д. Сметанина¹

Саратовский государственный аграрный университет

E-mail: Prav-85@rambler.ru

¹Саратовский государственный университет

E-mail: pha@rambler.ru

Изучено влияние экзополисахаридов молочнокислых бактерий – лаксаранов 1596, 1936 и Z – на микрофлору толстого отдела кишечника самок крыс при различных видах стресса. Было показано, что лаксараны способны стимулировать рост ряда молочнокислых бактерий и подавлять рост некоторой условно-патогенной микрофлоры в толстом кишечнике при негативных воздействиях, вызванных иммобилизационным, холодовым и этаноловым стрессами, выполняя роль пребиотиков.

Ключевые слова: экзополисахариды, стресс, микрофлора, животные (крысы).

Effect of Exopolysaccharides of Lactobacill on the Microflora of Large Intestine in Female Rats at Various Kinds of Stress

M. I. Pravdivtseva, L. V. Karpunina, M. D. Smetanina

The effect of exopolysaccharides of lactic acid bacteria – laksarans 1596, 1936 and Z on the microflora of large intestine in female rats at various kinds of stress. It was shown that laksarans able to stimulate the growth of some lactic acid bacteria and inhibit the growth of some opportunistic microflora in the large intestine with the negative impacts caused by immobilization, cold and ethanol stress, acting as prebiotics.

Key words: exopolysaccharides, stress, microorganisms, animals (rats).

Нормальная микрофлора, присутствующая в естественных условиях на коже и слизистых оболочках человека и животных, является одним из важнейших регуляторных механизмов, обеспечивающих гомеостаз организма-хозяина. Имеются сведения о взаимосвязи между микробной флорой и состоянием иммунной, кроветворной и других защитных систем макроорганизма. Известно, что при

повышенной физической нагрузке [1], различных стрессах [2], воздействии нервно-эмоционального напряжения [3] состав и количество микроорганизмов, населяющих организм в норме, могут изменяться, возникает состояние дисбактериоза, которое характеризуется уменьшением количества или элиминацией облигатной и транзитной микрофлоры, увеличением количества резидентной условно-патогенной кокковой флоры. Сдвиги в составе кишечной микрофлоры характеризуются прежде всего уменьшением количества бифидобактерий и последующим увеличением числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [4].

Имеются работы по влиянию таких биологически активных соединений, как лектины бацилл, на микрофлору кишечника крыс [5, 6] при различных видах стресса. Однако публикаций относительно влияния экзополисахаридов (ЭПС) бактерий в доступной литературе мы не встретили.

Целью данной работы явилось изучение влияния экзополисахаридов молочнокислых бактерий – лаксаранов 1596, 1936 и Z – на микрофлору организма животных при различных видах стресса.

В работе использовали экзополисахариды (ЭПС) лаксаран 1596, 1936 и Z, которые были выделены нами ранее из молочнокислых лактобацилл по методу [7]. Лаксараны 1596, 1936, Z представляют собой нейтральные полисахариды с молекулярной массой 1700, 220, 140 кДа соответственно. Использовали самок белых беспородных крыс со средней массой 210 г. Экспериментальные