

Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва
e-mail: valery-alex@rambler.ru

Реферат

Целью проведенного исследования стала оценка влияния блокады отдельных модуляторов сосудистого тонуса на спектральный анализ колебаний мозгового кровотока. Были найдены три диапазона частот (0,01–0,04 Гц, 0,04–0,126 Гц, 0,126–0,4 Гц), соответствующие эндотелиальному, нейрогенному и миогенному составляющим сосудистого тонуса.

Ключевые слова: колебания мозгового кровотока, спектральный анализ.

Alexandrin V. V.

Wavelet-analysis of cerebral blood flow of rats

Institute of general pathology and pathophysiology RAMS, Moscow
e-mail: valery-alex@rambler.ru

Abstract

The objective of this study is to assess the effect of different blockers of a vessel tone on the cerebral blood flow motion in rats using spectral analysis based on wavelets transform of the periodic oscillations of the cerebral laser Doppler flowmetry signal. Three frequency intervals were identified (0,01–0,04 Hz, 0,04–0,126 Hz, 0,126–0,4 Hz) corresponding to endothelial, neurogenic and myogenic origins.

Keywords: cerebral blood flow motion, wavelet-analysis.

Введение

Использование методов непрерывного наблюдения тканевого кровотока в различных органах, в том числе и мозге [4], выявило одну общую закономерность: наличие его низкоамплитудных периодических колебаний в широком диапазоне частот. С помощью введения селективных блокаторов и спектрального вейвлет-анализа доказано, что амплитуда осцилляций в определенном диапазоне частот отражает величину вклада конкретного модулятора в текущее состояние сосудистого тонуса. Согласно данным китайских исследователей, для кожного кровотока крыс это следующие частотные диапазоны: от 0,01 до 0,04 Гц — эндотелиальные факторы вазодилатации, от 0,04 до 0,15 Гц — нейрональные симпатические влияния и от 0,15 до 0,4 Гц — миогенный тонус [9]. К сожалению, до сих пор не исследовалось, совпадают ли эти диапазоны для церебрального кровотока крыс.

Цель исследования

Изучение частотных диапазонов мозгового кровотока у крыс в норме.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводили на 40 белых половозрелых беспородных крысах-самцах массой 260–300 г под наркозом (хлоралгидрат внутривенно в дозе 300 мг/кг) в соответствии с требованием приказа №267 МЗ РФ от 19 июня 2003. Для измерения системного артериального давления (АД) у жи-

вотного выделяли и катетеризировали бедренную артерию (гепарин внутривенно в дозе 500 Ед/кг). Голову жестко фиксировали в стереотаксическом станке (на 2 см выше туловища), после чего проводилась трепанация теменной кости («окно» 5×3 мм) с сохранением твердой мозговой оболочки для регистрации мозгового кровотока. После завершения подготовительной части эксперимента и 30-минутного периода стабилизации проводили регистрацию исходных показателей.

У животных исследовали изменения уровня и спектра колебаний мозгового кровотока после введения веществ, влияющих на эндотелиальный (N^ω-нитро-L- аргинин, «Sigma», 10 мг/кг, внутривенно) (n=10), нейрогенный (пирроксан, «Фармакон», Россия, в дозе 10 мг/кг, внутримышечно) (n=10) и миогенный (верапамил, «Фармстандарт», Россия, в дозе 5 мг/кг внутривенно) (n=10) факторы. Контрольным животным (n=10) вводили изотонический раствор (0,9 %) хлорида натрия (в дозе 3 мл/кг, внутривенно или внутримышечно). Для регистрации мозгового кровотока в перфузионных единицах (перф. ед.) использовался аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) в красном канале лазерного излучения (длина волны — 0,63 мкм) со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока проводили в теменной области неокортекса в исходном состоянии и после введения вещества. Для вейвлет-анализа

Таблица 1

Характер воздействия	Измеряемый показатель	
	системное АД, мм рт. ст.	мозговой кровоток, %
Исходно (n=10)	83,0 \pm 0,7	100
После введения N ω -нитро-L-аргинин	99,2 \pm 1,1*	90,7 \pm 0,9**
Исходно (n=10)	82,9 \pm 0,6	100
После введения пирроксана	75,4 \pm 0,5**	110,5 \pm 1,2**
Исходно (n=10)	83,8 \pm 0,8	100
После введения верапамила	78,4 \pm 1,6**	116,8 \pm 0,9**

* p<0,05 по сравнению с исходным состоянием; ** p<0,01 по сравнению с исходным состоянием.

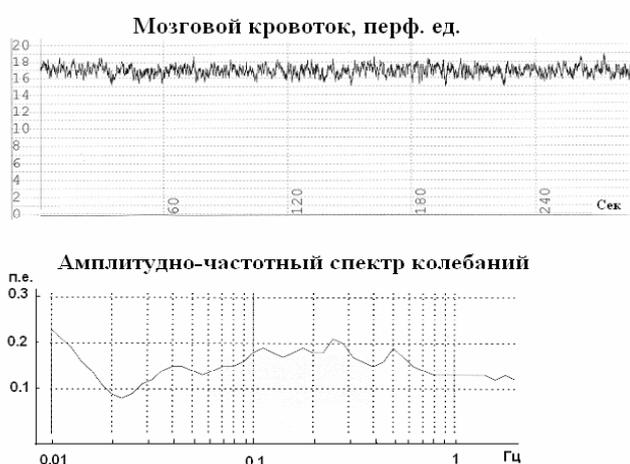


Рис. 1. Фрагмент ЛДФ-граммы (вверху) и вейвлет-спектр колебаний кровотока (внизу) в теменном неокортексе крысы в исходном состоянии. Здесь и далее: по вертикали — амплитуда осцилляций кровотока (перфуз. ед.); по горизонтали — для ЛДФ-граммы — время в секундах, для вейвлет-спектра — частота колебаний (Гц)



Рис. 2. Фрагмент ЛДФ-граммы и вейвлет-спектр колебаний кровотока в теменном неокортексе крысы на фоне действия ингибитора синтазы оксида азота (N ω -нитро-L-аргинина). Наблюдается увеличение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне

использовали 480-секундные записи. Оценка колебательной составляющей общей перфузии проводилась по среднему квадратичному отклонению колебаний кровотока, а с помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли нормированные амплитуды колебаний кровотока в указанных выше диапазонах частот [5].

Результаты обрабатывали статистически, используя t критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Введение изотонического раствора хлорида натрия не оказывало влияния на мозговой кровоток и его вейвлет-спектр (рис. 1).

Введение неселективного ингибитора синтазы оксида азота (N ω -нитро-L-аргинина) вызывало зна-

чительное повышение системного АД и снижение мозгового кровотока. Реакция наступала через 40–60 минут. Это согласуется с литературными данными, согласно которым, как местное (аппликация), так и внутривенное введение препарата вызывало снижение мозгового кровотока у крыс [8]. По данным вейвлет-анализа наблюдалось значительное увеличение амплитуды колебаний в диапазоне 0,01–0,04 Гц: от 10,3 \pm 1 до 18,1 \pm 1,5 перф. ед. (p<0,01) (табл. 1), что позволяет сделать вывод о том, что эндотелиальные диапазоны для мозгового и кожного кровотока крыс совпадают [9]. В других частотных диапазонах значимых изменений амплитуды не наблюдалось (рис. 2).

Введение неселективного альфа-адреноблокатора пирроксана вызывало снижение системного АД и повышение мозгового кровотока. Максимальная

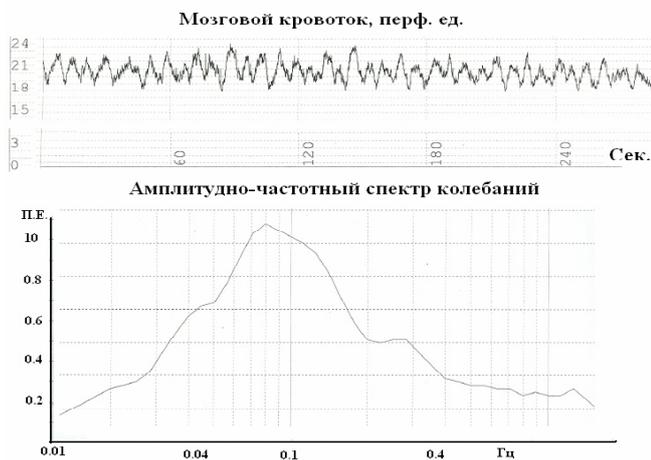


Рис. 3. Фрагмент ЛДФ-граммы и вейвлет-спектр колебаний кровотока в теменном неокортексе крысы на фоне действия альфа-адреноблокатора (пирроксана). Наблюдается увеличение амплитуды колебаний в нейрогенном диапазоне

реакция наступала через 60 минут. Это совпадает с полученными нами ранее результатами, когда мозговой кровоток регистрировался методом клиренса водорода [1]. По данным вейвлет-анализа при этом наблюдалось значительное увеличение амплитуды колебаний в диапазоне 0,04–0,126 Гц: от $16,2 \pm 0,7$ до $23,2 \pm 1,6$ перф. ед. ($p < 0,01$) (табл. 1). На основании этих данных мы полагаем, что правая граница нейрогенного диапазона мозгового кровотока у крыс составляет 0,126 Гц и отличается от кожного кровотока крыс, где она составляет 0,15 Гц [9]. В других частотных диапазонах значимых изменений амплитуды не наблюдалось (рис. 3). Данные вейвлет-анализа позволяют заключить, что резистивные сосуды мозга в норме подвержены сильному адренергическим влияниям, анатомическим источником которых является, по-видимому, область *locus coeruleus* [6].

Введение селективного блокатора «медленных» кальциевых каналов L-типа верапамила вызывало небольшое снижение системного АД и повышение мозгового кровотока. Эффект наступал через 40–60 минут. По данным вейвлет-анализа при этом наблюдалось значительное увеличение амплитуды колебаний в диапазоне 0,126–0,4 Гц: от $15,1 \pm 0,8$ до $25,5 \pm 2,7$ перф. ед. ($p < 0,01$) (табл. 1). На основании этих данных мы полагаем, что левая граница миогенного диапазона мозгового кровотока у крыс составляет 0,126 Гц, т. е. немного отличается от кожного кровотока крыс, где она принимается равной 0,15 Гц [9]. В других частотных диапазонах значимых изменений

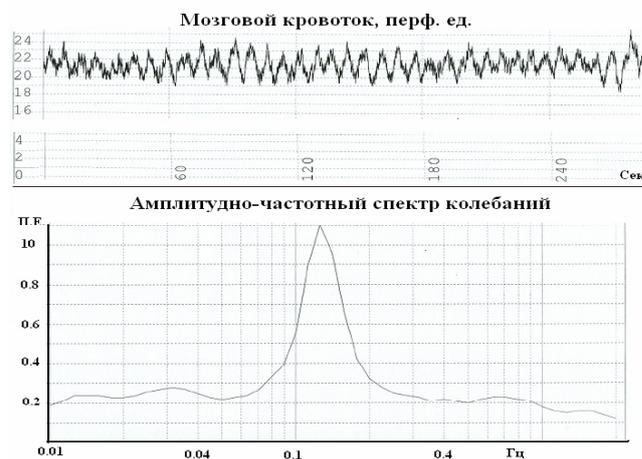


Рис. 4. Фрагмент ЛДФ-граммы и вейвлет-спектр колебаний кровотока в теменном неокортексе крысы на фоне действия блокатора кальциевых каналов (верапамила). Наблюдается увеличение амплитуды колебаний в миогенном диапазоне

амплитуды не наблюдалось (рис. 4). Таким образом, вейвлет-анализ показал наличие выраженных миогенных влияний на тонус мозговых сосудов. Насколько это согласуется с известными физиологическими фактами? Ранее методом биомикроскопии нами была изучена ауторегуляторная реакция пиальных артериол крысы, благодаря которой поддерживался постоянный уровень локального мозгового кровотока в условиях снижения системного АД (дозированная кровопотеря). Было доказано, что в пределах эффективной ауторегуляции (до достижения ее нижней границы) пиальные артериолы крысы реагируют таким образом, что натяжение сосудистой стенки при этом остается постоянным [2, 3]. Учитывая тот факт, что регуляция натяжения стенки обеспечивается миогенной реакцией [10], нами был сделан вывод о ведущей роли миогенного механизма в ауторегуляции мозгового кровотока. Можно предположить, что эндотелиальный и нейрогенный модулирующие факторы при этом играют вспомогательную роль, и, возможно, при их участии формируется тот уровень кровотока, который поддерживается постоянным в процессе ауторегуляции.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что приведенное сопоставление известных физиологических данных с результатами вейвлет-анализа продемонстрировало высокую прогностическую значимость нового метода для оценки факторов, формирующих тонус церебральных сосудов.

Литература

1. Александрин, В. В. Влияние адреноблокаторов на реактивность микрососудов мозга при ишемии / В. В. Александрин, П. П. Александров, В. К. Хугаева // *Итоги науки и техники. Т. 26 : Фармакология мозгового кровообращения.* — М. : ВИНТИ, 1991. — С. 105–111.
2. Александрин, В. В. Возможность линейной зависимости между напряжением сосудистой стенки и объемным кровотоком на уровне прекортикальных артериол / В. В. Александрин, П. Н. Александров // *Бюл. эксперимент. биол. и мед.* — 2002. — Т. 133. — № 4. — С. 399–401.
3. Александрин, В. В. Сохранение постоянства напряжения сосудистых стенок пилальных артериол при ауторегуляции мозгового кровотока / В. В. Александрин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2007. — Т. 6. — № 4. — С. 56–59.
4. Александрин, В. В. Сравнительное изучение дилцерепа (нимодипина) на мозговое кровообращение интактных животных и после глобального ишемического поражения мозга / В. В. Александрин [и др.] // *Эксперимент. и клин. фармакол.* — 2002. — Т. 65. — № 2. — С. 17–19.
5. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова.* — М. : Медицина, 2005. — 256 с.
6. Bates, D. The effect of lesions in the locus ceruleus on the physiological responses of the cerebral blood vessels in cats / D. Bates [et al] // *Brain Res.* — 1977. — Vol. 136. — № 3. — P. 431–443.
7. Dayal, S. Cerebral vascular dysfunction mediated by superoxide in hyperhomocysteinemic mice / S. Dayal [et al] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1957–1962.
8. Jones, S. C. Cortical NOS inhibition raises the lower limit of cerebral blood flow- arterial pressure autoregulation / S. C. Jones // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. H1253–H1262.
9. Li, Z. Effects of prolonged surface pressure on the skin blood flow motions in anaesthetized rats—an assessment by spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals / Z. Li [et al] // *Physiol. Med. Biol.* — 2006. — Vol. 51. — P. 2681–2694.
10. Schubert, R. The myogenic response : established facts and attractive hypotheses / R. Schubert, M. J. Mulvany // *Clin. Scien.* — 1999. — Vol. 96. — P. 313–326.