

УДК 57.084.5;57.084.1;57.087.1;57.087.3

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

© 2022 г. Н. В. Зайцева¹, М. А. Землянова^{1, 2}, А. М. Игнатова^{1, 3, *},
О. Б. Наймарк³, М. С. Степанков¹

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения
ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045 Россия

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет
Комсомольский пр., 29, Пермь, 614990 Россия

³Институт механики сплошных сред УрО РАН
ул. Академика Королева, 1, Пермь, 614000 Россия

*E-mail: iampstu@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2022 г.

После доработки 17.08.2022 г.

Принята к публикации 07.09.2022 г.

Объектом исследования в работе являются данные о перемещении лабораторных животных (крыс) в лабиринте “открытое поле”, которые отражают динамику изменения величины скорости и положения объектов в пространстве (координаты) в определенный момент времени. Эти данные в формате временных рядов анализировали методами фрактального и мультифрактального анализов. Постановка эксперимента с животными заключалась в том, чтобы сравнить характер перемещения крыс в присутствии фактора внешнего воздействия с доказанным влиянием на поведение и, соответственно, в отсутствие данного фактора. В качестве фактора внешнего воздействия выбрана ингаляционная экспозиция нанодисперсным оксидом кальция. Установлено, что в отсутствие указанного внешнего воздействия и при его влиянии перемещению лабораторных животных соответствуют два достоверно различных типа активности, а траектория перемещения соответствует признакам масштабной-инвариантной структуры и может быть исследована методом мультифрактального анализа. Выявлено, что при наличии внешнего воздействия траектория перемещения животных часто меняет направление, а остановки преобладают над движением. Использование анализа аномалий мультифрактального спектра, характеризующего траекторию перемещения, позволяет количественно охарактеризовать выявленные типы активности. Так, активность животных при наличии внешнего воздействия снижена в 1.8 раза, а количество остановок выше, чем действия связанные с движением, в 1.7 раза. Таким образом, выявлены дополнительные возможности мультифрактального анализа временных рядов, характеризующих перемещение биологических объектов в эксперименте, для количественной и качественной оценки состояний активности.

DOI: 10.31857/S0044459622050098

Характеристики перемещения биологического объекта в пространстве, а именно скорость, направление, извилистость пути и длительность движения, являются совокупностью физиологических реакций на внешние воздействия. Известно (Lino-de-Oliveira et al., 2005; Hu et al., 2017), что наблюдение за перемещениями таких биологических объектов, как лабораторные животные, является доступным средством выявления реакций на воздействия различного рода в эксперименте. Так, например, анализ перемещения лабораторных животных используется в прикладных фармацевтических и экологических исследованиях для оценки характера и длительности действия различных химических веществ на живые объекты (Kembro et al., 2012).

Развитие методов оценки перемещения лабораторных животных в эксперименте в последние годы значительно продвигается в сторону автоматизации и углубления математической оценки результатов наблюдений. Широко используется технология видеотрекинга, которая позволяет получить подробную траекторию движения объекта. Характеристики траектории являются объектом исследования при анализе поведения с помощью математической формализации. Популярным математическим инструментом для анализа траектории является фрактальный анализ. Так, в работе Сингха с соавт. (Singh et al., 2016) отмечается, что использование фрактальной размерности при оценке траектории позволяет исключить некогнитивные факторы, опре-

деляющие ее, и тем самым достигнуть повышения объективности оценки.

Однако не все исследователи разделяют мнение об универсальности фрактального анализа. Например, в работе Бенгаму (Benhamou, 2004) ставится под сомнение положение о том, что траектория перемещения биологических объектов в принципе имеет фрактальную природу. Авторы считают более информативными показатели средней величины косинуса углов поворота и среднюю длину шага. В указанной работе выдвинуто положение о том, что чем выше степень прямолинейности траектории, тем движение более эффективно. Мнение о значимости степени прямолинейности при оценке движения разделяют Кирнс с соавторами (Kearns et al., 2017), однако при этом они не отказываются от фрактальной размерности для комплексной оценки траектории и используют ее для описания добровольного перемещения человека в норме и при различных возрастных патологиях, с целью прогнозирования вероятности падения.

Авторам близки положения, представленные в работе Кембро с соавт. (Kembro et al., 2012), указывающие на то, что для каждого живого биологического объекта существует временной масштаб, при котором его траектория перемещения будет иметь признаки самоподобия, что позволяет рассматривать ее как фрактальный объект. В этой же публикации отмечается, что траектория перемещения является не просто фрактальным, а мультифрактальным объектом и должна быть охарактеризована мультифрактальным спектром.

В обширном исследовании Икеды с соавт. (Ikeda et al., 2020), объектом которого были нематоды *Caenorhabditis elegans*, мультифрактальный анализ их активного перемещения и пассивного статического движения показал количественные различия фрактальных характеристик флуктуаций их перемещений. Эти результаты указывают на то, что периодичность двигательной активности *C. elegans* обусловлена переходом между двумя состояниями, каждое из которых характеризуется определенными параметрами мультифрактального спектра.

Мультифрактальный характер движения, по всей видимости, может являться общим свойством для разнообразных биологических объектов. Так, в работе Кавано с соавт. (Cavanaugh et al., 2017) указывается, что в норме флуктуационные паттерны движения человека являются также мультифрактальными, благодаря чему они обеспечивают наиболее эффективную адаптивность к внешним условиям.

В целом авторы считают, что мультифрактальный анализ траектории движения является перспективным направлением оценки реакций биологических объектов на внешние воздействия,

так как позволяет количественно характеризовать разные состояния активности и качественно отличить их друг от друга.

В частности, интерес вызывает использование мультифрактального анализа для выявления различных состояний активности в экспериментах с лабораторными животными. Общеизвестно, что изменения в поведении лабораторных животных, а следовательно, и в параметрах их перемещения, могут быть вызваны физическими, химическими и смешанными видами воздействия, они могут иметь кратковременный, длительный и даже невосстановимый характер. Как правило, для мелких лабораторных животных (крысы, мыши) отслеживают изменения, возникающие непосредственно после однократного или многократного воздействия исследуемого фактора. Анализ двигательной активности и перемещения широко применяется как в тех случаях, когда физиологические биомаркеры отсутствуют, так и в токсикологии и фармакологии, в частности в экотоксикологии. Известны примеры того, как ингаляционная экспозиция лабораторных животных сопровождалась изменениями поведения без изменения биохимических показателей крови и патологии внутренних органов (Gostyukhina et al., 2016; Zaitseva et al., 2018).

Существуют различные методики наблюдения за двигательной активностью и перемещением (Нотова и др., 2018). Они позволяют оценить ориентировочно-исследовательскую активность, уровень тревожности и депрессивного состояния лабораторных животных, при этом не включают в себя оценку когнитивных функций и неврологического дефицита. Наблюдения за перемещением и движениями проводят методами открытого поля, норковых камер, приподнятого крестообразного лабиринта, теста "светло-темнового выбора", плавательного теста Порсолта и подвешивания за хвост. В ходе наблюдений визуально или при помощи технических средств фиксируются все действия, совершенные животным за определенный промежуток времени. Данные, полученные при наблюдении, анализируют с применением различных методов статистического анализа, в том числе часто для оценки отдельных поведенческих актов применяют непараметрические подходы. Оценка поведенческих актов является наиболее сложной частью анализа данных, прежде всего по причине того, что некоторые из них имеют неоднозначную трактовку, например, вытягивание шеи без горизонтального перемещения оценивают и как проявление тревожности, и как проявление исследовательской активности (Vanderschuren et al., 2016; Netser et al., 2020). Более показательными являются такие данные как скорость перемещения, длина и форма пройденной траектории, в отдельных случаях наличие микродвижений и повторяющихся действий, однако их анализ воз-

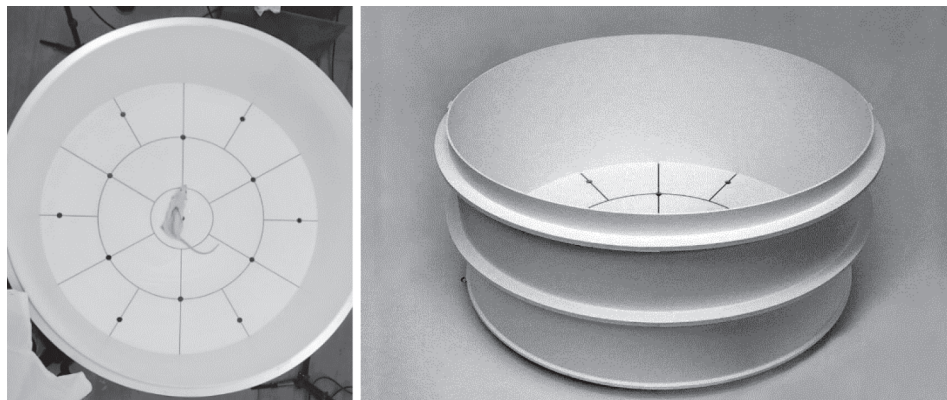


Рис. 1. Арена “открытое поле”.

можен только с применением средств видео или фотофиксации с привязкой ко времени. Следовательно, данными для оценки поведения биологических объектов в целом, и лабораторных животных в частности, являются временные ряды, характеризующие величину скорости или пройденную дистанцию и положение в пространстве (координаты) в определенный момент времени в процессе наблюдения.

Временные ряды, полученные при наблюдении за перемещением биологических объектов, являются разновидностью биологического сигнала, а значит, с большой вероятностью обладают масштабно-инвариантной структурой и могут быть интерпретированы с точки зрения фрактального анализа (Gerasimova et al., 2014; Attuel et al., 2018; França et al., 2018; Gadhoumi et al., 2018). Следовательно, использование методов фрактального, а также мультифрактального анализов структуры биологического сигнала, характеризующего поведение живых объектов, является перспективным не только с точки зрения описательной характеристики, но и с точки зрения средства количественной и сравнительной оценки различных поведенческих состояний биологических объектов как в норме, так и при патологии.

Целью исследования является выявление возможностей мультифрактального анализ временных рядов, характеризующих перемещение биологических объектов в эксперименте, для количественной и качественной оценки состояний активности этих объектов.

ПОСТАНОВКА ЭКСПЕРИМЕНТА С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОБЪЕКТАМИ

Суть эксперимента заключалась в том том, что-бы сравнить перемещение лабораторных животных в присутствии фактора внешнего воздействия с доказанным влиянием на поведение и, соответственно, в отсутствие данного фактора.

В качестве биологических объектов использованы самки крыс линии Wistar. В качестве фактора внешнего воздействия выбрана ингаляционная экспозиция нанодисперсным оксидом кальция, так как авторы располагают достоверными данными о влиянии данного вещества на физиологические параметры животных (Zemlyanova et al., 2021).

В ходе эксперимента животных разделили на две группы по шесть особей в каждой: опытная группа — животные, получавшие ингаляционно аэрозоль водной суспензии нанодисперсного оксида кальция; контрольная группа — животные, находившиеся во время эксперимента в аналогичных условиях, но не подвергавшиеся воздействию исследуемого вещества. Экспозиция проводилась в ингаляционной камере для всего тела (TSE Systems GmbH, Германия) в течение 14 дней, длительность однократной ежедневной экспозиции составила 4 ч. Наблюдение за перемещением проводили через 1 ч после извлечения животных из камеры в последний день экспозиции. Для генерирования аэрозоля использовали суспензию нанодисперсного оксида кальция в концентрации 125 мг/см³ на основе дистиллированной воды.

Наблюдение и фиксацию перемещения провели на установке “Открытое поле” TS0501-R, ООО “НПК Открытая Наука” (Россия), которая представляет собой круглую арену диаметром 97 см и высотой стенок 42 см (рис. 1).

В начале эксперимента каждое животное из каждой группы индивидуально помещали в центр арены. После 2 мин наблюдений за животным его убрали с открытого поля, а поверхность арены обрабатывали спиртовыми салфетками, промежуток между наблюдениями составлял 20 мин.

Движение экспериментальных животных на площадке “открытое поле” фиксировали видеосистемой, включающей в себя камеру высокого разрешения и настенный штатив для крепления камеры на высоте 2 м над ареной. Видеозапись

осуществляли в течение 2 мин на цифровую камеру марки CNB DSP270x (CNB Technology Inc., Республика Корея) со скоростью 25 кадр/с, в результате получали видеофайлы в формате “*.AVI”.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ ИЗ ЭКСПЕРИМЕНТА

Данными для фрактального анализа являлись временные ряды, характеризующие изменение скорости и координат расположения животных в отдельные моменты времени, представляющие собой скейлинговые кривые. Эти данные были получены в ходе анализа видеозаписей с использованием модуля ManualTracking (<https://imagej.nih.gov/ij/plugins/tracking/tracking.html>) универсального программного обеспечения ImageJ-FiJI (программное обеспечение с открытым кодом, разработчик Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA). Для этого предварительно в программу был загружен видеофайл и преобразован в покадровую последовательность изображений. При запуске модуля ManualTracking были установлены значения соотношения x/y , равное 1, и значение временного интервала, равное 0.41, что соответствует скорости съемки и указывает на то, что временной интервал между отдельными кадрами составил 0.41 с. Для получения траектории был запущен режим отслеживания. После запуска отслеживающего режима на каждом кадре вручную отмечали точку, соответствующую положению животного, была выбрана точка между ушей, предварительно ее наносили на шерсть животного с помощью маркера. По завершении отслеживания по данным отметок была сформирована таблица значений координат x и y относительно оси времени t и таблица значений величины скорости перемещения относительно оси времени t . По данным из таблиц в программе Microsoft Excel были построены кривые, которые в дальнейшем рассматривались как характеристики биологического сигнала.

Для описания масштабно-инвариантной структуры биологического сигнала, полученного в эксперименте, использовали методы фрактального анализа.

Ко всем анализируемым данным применяли алгоритм R/S-анализа (метод нормированного размаха) (Бутаков, Граковский, 2005). Данный алгоритм позволяет установить величину показателя Херста (H) (Калуш, Логинов, 2002) и обобщенную фрактальную размерность (D) (Герасименко, Апрелов, 2007). Известно (Stosic T., Stosic B., 2006; Кузенков, Логинов, 2014), что реальные биологические сигналы обладают пространственными и временными вариациями и являются неоднородными фрактальными объектами, т.е. их обобщенные фрактальные размерности не совпа-

дают, следовательно, они являются мультифрактальными и характеризуются мультифрактальными спектрами (Ihlen-Espen, 2012), поэтому для полученных временных рядов, обладающих различными обобщенными показателями, определяли мультифрактальные характеристики.

В основе метода нормированного размаха лежит вычисление безразмерного отношения посредством деления размаха на стандартное отклонение наблюдений R/S .

Временные ряды, рассматриваемые в работе, имеют вид: $X = \{x_i\}$, $i = 1, 2, 3 \dots n$, $n = 3000$, так как значение x_i устанавливали покадрово. Во временном ряду последовательно выделяли отрезки $X(t) = x_1, x_2, \dots x_\tau$, $\tau = 100, 150, 200, 250$ и т.д., для каждого вычисляли среднее значение:

$$x_\tau = \frac{1}{\tau} \sum_{i=1}^{\tau} x_i. \quad (1)$$

Затем для каждого из отрезков определяли накопленное отклонение:

$$x_{\tau,t} = \sum_{i=1}^t (x_i - x_\tau); \quad t = 1, \tau. \quad (2)$$

Размах (R) определяли как

$$R = \max(X_{\tau,t}) - \min(X_{\tau,t}), \quad (3)$$

среднеквадратичное отклонение (S) как

$$S = \sqrt{\frac{1}{\tau} \sum_{i=1}^{\tau} (x_i - x_\tau)^2}. \quad (4)$$

Соотношение R/S (нормированный размах) соотносится с показателем Херста (H) (Ihlen-Espen, 2012) как

$$\frac{R}{S} = \left(\frac{\tau}{2}\right)^H. \quad (5)$$

Показатель Херста, в свою очередь, связан с фрактальной размерностью (D) соотношением (Федер, 1991)

$$D = 2 - H. \quad (6)$$

Показатель Херста характеризует степень изрезанности кривой временного ряда. При малых значениях H график сильно изрезан, а при больших — имеет более плавный характер. Показатель Херста характеризует трендоустойчивость или наличие “памяти системы”, т.е. с его помощью оценивают прогнозируемость сигнала.

В зависимости от величины показателя Херста сигналы характеризуют следующим образом:

- $H = 0$ указывает на хаотичный сигнал;
- $0 < H < 0.5$ выявляет антиперсистентность или реверсивность временного ряда, т.е. частый возврат к среднему значению. В таких рядах рост

показателя сменяется снижением, общий тренд не определяется;

– $H = 0.5$ определяет процессы как случайные;

– $0.5 < H < 1$ обнаруживает тенденцию и свойство персистентности (качество, сохраняющее имеющуюся тенденцию); чем выше значение H , тем устойчивее тенденция.

Величина фрактальной размерности (D) позволяет оценивать характер действия факторов, влияющих на систему, производящую сигнал. Так:

– при величине $D < 1.4$ на систему с высокой вероятностью влияют один или несколько факторов, изменяющие ее в одном направлении;

– $1.4 \leq D \leq 1.6$ означает, что силы, действующие на систему, разнонаправлены, но компенсируют друг друга;

– величина $D > 1.6$ указывает на то, что система является неустойчивой и готова перейти в новое состояние.

Основной мультифрактальной характеристикой является мультифрактальный спектр, применительно к оценке поведения биологического объекта в эксперименте данный спектр является геометрическим образом его двигательной активности.

Для построения мультифрактального спектра принимаем временной ряд $R(i)$ для $i = 1, \dots, N$, где N указывает длину ряда. Вычисляем “профиль” $Y(i)$:

$$Y(i) = \sum_{j=1}^i (R(j) - R_{cp}). \quad (7)$$

Затем профиль $Y(i)$ разделяется на неперекрывающиеся сегменты длиной s : $N_s \equiv (N/s)$ и вычисляется локальный тренд для каждого из $2N_s$ сегментов с помощью аппроксимации ряда методом наименьших квадратов. Затем рассчитывается дисперсия по следующим формулам:

$$F^2(s, v) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[(v-1)s + i] - y_v(i)\}^2 \quad (8)$$

для каждого отрезка v , $v = 1, \dots, N_s$ и

$$F^2(s, v) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[(v-N_s)s + i] - y_v(i)\}^2 \quad (9)$$

для $v = N_s + 1, \dots, 2N_s$, где $y_v(i)$ – полиномиальная аппроксимация на отрезке v .

После этого проводится усреднение по всем сегментам для получения флуктуации функции q -го порядка:

$$F_q(s) = \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(s, v)]^{q/2} \right\}^{1/q}; \quad q \neq 0, \quad (10)$$

$$F_q(s) = \left\{ \frac{1}{4N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} \ln [F^2(s, v)] \right\}; \quad q = 0. \quad (11)$$

Параметр q помогает различать сегменты с малыми и большими колебаниями. Отрицательное значение параметра q усиливает небольшие колебания, а положительное – большие колебания.

В заключение определяем масштабный показатель функции флуктуации для любого фиксированного q и получаем соотношение между $F_q(s)$ и s . Если $F_q(s)$ является степенным законом, ряды находятся в логарифмическом масштабе для этого конкретного q :

$$F_q(s) \propto s^{h_q}, \quad (12)$$

где h_q является обобщенным показателем Херста.

Временной ряд является мультифрактальным, если показатель h_q изменяется в зависимости от q , h_q может быть выражен как функция показателя Реньи, $\tau(q)$:

$$\tau(q) = qh_q - 1. \quad (13)$$

Для построения мультифрактального спектра используется следующее выражение:

$$f(\alpha) = q\alpha - \tau(q); \quad \alpha = h_q + q \frac{dh_q}{dq} - \tau(q), \quad (14)$$

где α – показатель Гельдера (характеристика гладкости функции).

Общий вид мультифрактального спектра представлен на рис. 2. Применительно к реальным сигналам мультифрактальный спектр может иметь аномалии, например, несимметричное удлинение ветвей. Для выявления аномалий (рис. 2б) и их описания используются следующие величины: ширины ($\alpha_{\max} - \alpha_{\min}$) и высота спектра ($f(\alpha_0)$); ширины ($\alpha_{\max} - \alpha_0$) и высота ($f(\alpha_0) - f(\alpha_{\max})$) правой “ветви”; ширина ($\alpha_0 - \alpha_{\min}$) и высота ($f(\alpha_0) - f(\alpha_{\min})$) левой “ветви”.

Мультифрактальный спектр имеет длинную левую ветвь, когда временной ряд нечувствителен к локальным колебаниям малых величин и длинную правую ветвь в том случае, если временной ряд нечувствителен к локальным колебаниям больших величин.

Статистические показатели, приведенные в исследовании, вычислялись с использованием пакета программ BioStat 7.0, методом определения F -критерия Фишера при заданном уровне значимости 0.05, предварительно получая подтверждение их соответствия критериям нормального распределения.

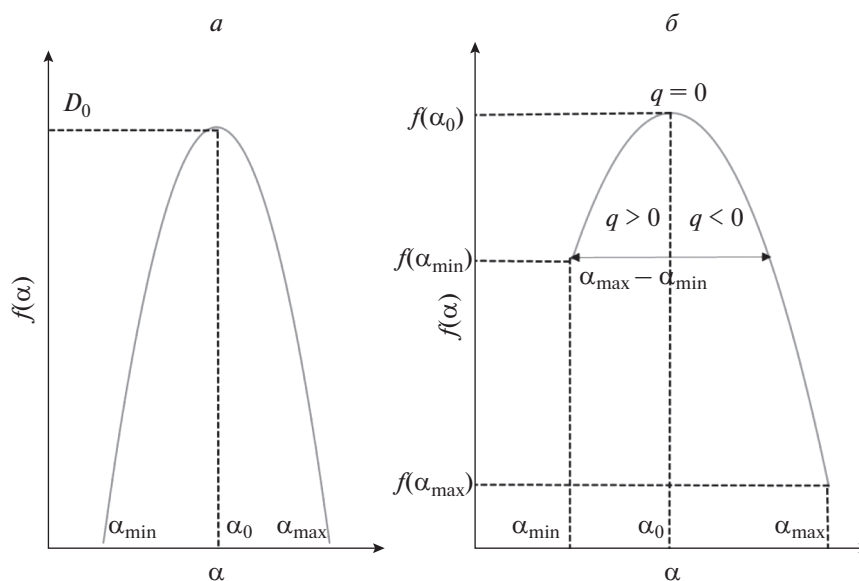


Рис. 2. Мультифрактальный спектр: *a* – типовой, *б* – с аномалиями.

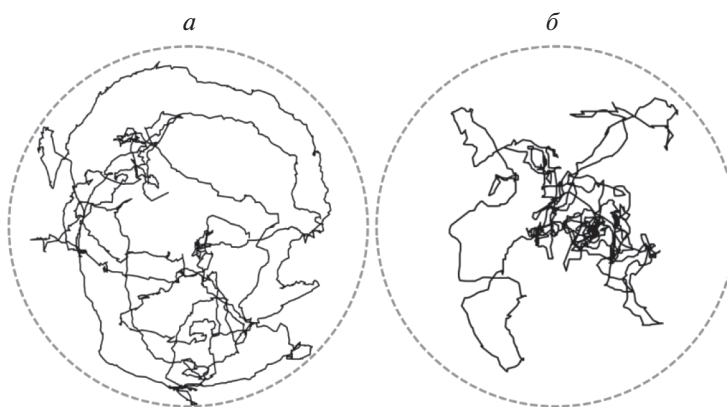


Рис. 3. Траектория перемещения крыс на поверхности арены “открытое поле”: *a* – контрольная группа, *б* – опытная группа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 3 представлены примеры траекторий перемещения крыс по поверхности арены “открытое поле”. На рис. 4 представлены обобщенные кривые временных рядов, характеризующих изменение скорости движения лабораторных животных в отдельный промежуток времени на протяжении эксперимента. На рис. 5 представлены ряды, демонстрирующие изменение отдельных координат X и Y во времени, начало координат соответствует центру арены.

В табл. 1 представлены характеристики временных рядов, полученные по результатам R/S -анализа.

Показатели Херста и фрактальные размерности временных рядов характеризуют изменение

скорости. Для контрольной и опытной групп достоверно отличаются только показатели фрактальной размерности ($F = 16.2174 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0041$). Диапазон значений скоростей при этом отличается в 1.5 раза, в опытной группе скорость перемещения ниже. В обеих группах имеется устойчивая тенденция к снижению скорости, факторы, действующие на систему в совокупности, имеют единый характер влияния на скорость.

Показатели Херста и фрактальные размерности кривой траектории перемещения крыс достоверно отличаются в обеих группах между собой (показатель Херста: $F = 5.8425 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0076$; фрактальная размерность: $F = 12.9834 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0137$). Для качественной оценки перемещения наиболее показательным

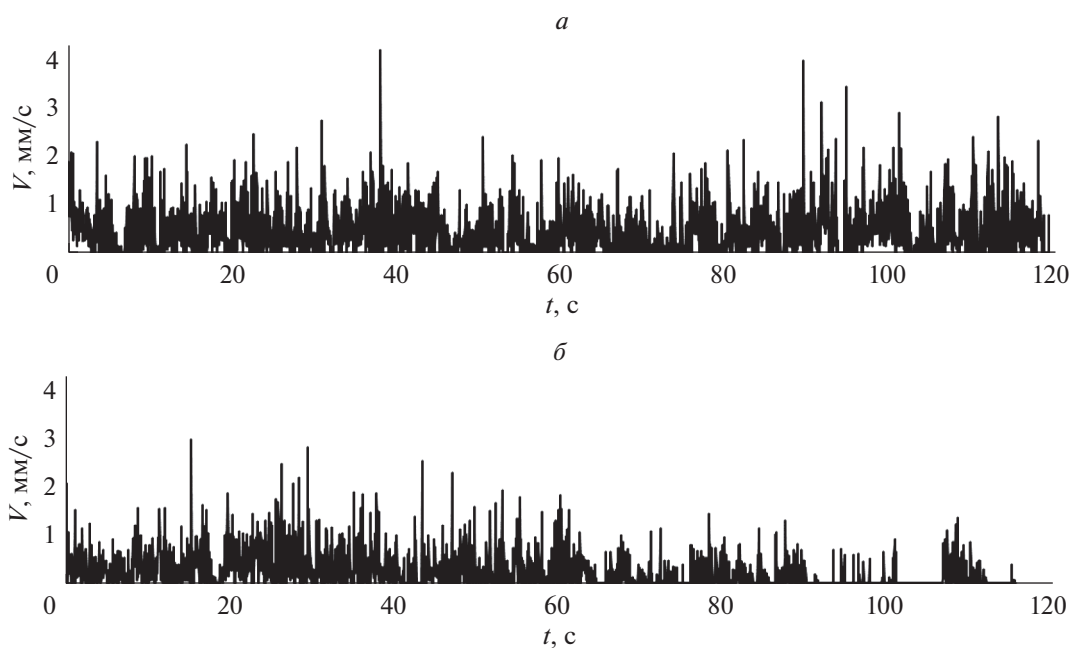


Рис. 4. Изменение скорости за время эксперимента: *a* – контрольная группа, *б* – опытная группа.

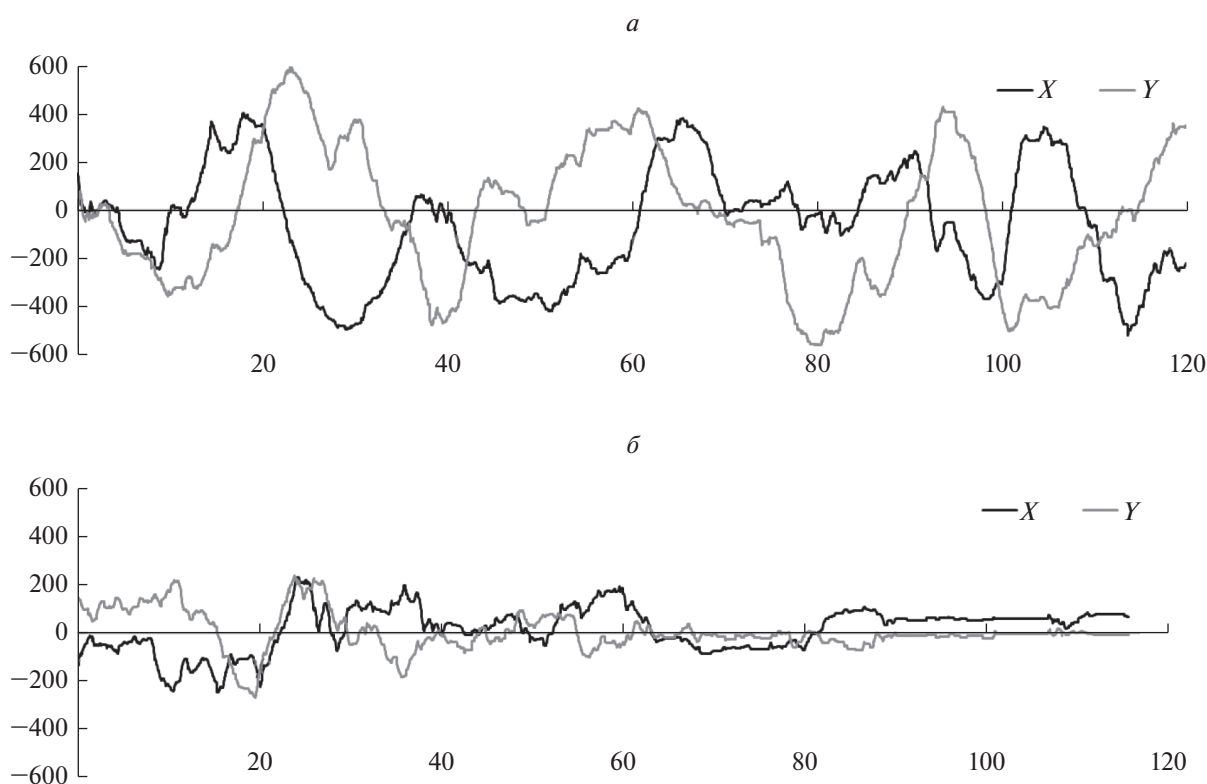


Рис. 5. Изменение координат *X* и *Y* во время эксперимента: *a* – контрольная группа, *б* – опытная группа.

является показатель Херста, для опытной группы его значение составило 0.494, для контрольной 0.662. Это указывает на то, что в отсутствии действующего фактора внешней среды траектория

животных имеет устойчивую тенденцию. Применительно к эксперименту это означает, что крысы контрольной группы с высокой долей вероятности перемещаются вдоль стенок арены, перио-

Таблица 1. Характеристики временных рядов по результатам R/S -анализа

Характеристика	Группа животных	
	контрольная	опытная
Изменение скорости		
H	0.758 ($F = 1.1012$; $p = 0.4592$)	0.773
D	1.242* ($F = 16.2174$; $p = 0.0041$)	1.226
V (min–max), мм/с	0–4.22	0–2.97
Изменение пространственного положения (общая траектория)		
H	0.662* ($F = 5.8425$; $p = 0.0076$)	0.494
D	1.338* ($F = 12.9834$; $p = 0.0137$)	1.506
Изменение пространственного положения относительно оси X		
H	0.895* ($F = 28.0320$; $p = 0.0012$)	0.920
D	1.105 ($F = 1.7406$; $p = 0.0099$)	1.080
Изменение пространственного положения относительно оси Y		
H	0.947* ($F = 21.6436$; $p = 0.0042$)	0.934
D	1.053 ($F = 4.5805$; $p = 0.0203$)	1.066

* Достоверные отличия групповых значений ($F_{\text{крит}} = 5.0503$)

дически пытаюсь выбраться через бортик. В опытной группе показатель Херста указывает на то, что траектория животных не имеет четкой ориентации. Их перемещения скорее случайные, а величина фрактальной размерности указывает на нестабильность системы и высокую вероятность ее перехода в новое состояние, тогда как в контрольной группе фрактальная размерность указывает на стабильное состояние системы. В совокупности установленные характеристики указывают на то, что характер траектории животных в опытной и контрольной группах отличается прежде всего качественно и соответствует разным типам активности.

Для временных рядов, характеризующих положение животного в пространстве по отдельным координатам относительно осей абсцисс и ординат, показатели Херста достоверно отличаются между собой для опытной и контрольной групп по обеим координатам (X : $F = 28.0320 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0012$; Y : $F = 21.6436 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0042$), а показатели фрактальной размерности не имеют достоверных отличий (X : $F = 1.7406 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0099$; Y : $F = 4.5805 > F_{\text{крит}} = 5.0503$, $p = 0.0203$). Величина показателя Херста контрольной и опытной групп по обеим координатам

указывает на устойчивые тенденции в выборе положения в пространстве. Однако сами тенденции отличаются; так, для опытной группы координата X возрастает, а Y убывает, а для контрольной группы имеется общая тенденция для координат X и Y , их величины убывают. С учетом того, что по установленным траекториям известно, что в опытной группе радиус перемещения относительно центра арены как правило ниже, наиболее вероятные зоны дислокации животного в лабиринте будут различны: животные из контрольной группы предпочитают нижний правый сектор арены, а из опытной — средний левый сектор (рис. 6).

Мультифрактальный спектр определяли для кривых, характеризующих общую траекторию перемещения животных, поскольку для них обнаружены достоверные различия как для показателей Херста, так и для фрактальной размерности, результаты представлены на рис. 7.

Функции флуктуации для опытной и контрольной групп (рис. 7а) в логарифмическом масштабе указывают на наличие масштабируемости данных для любых значений q в обеих группах. Изменяющееся значение показателя Херста для обеих групп (рис. 7б) указывает на мультифрак-

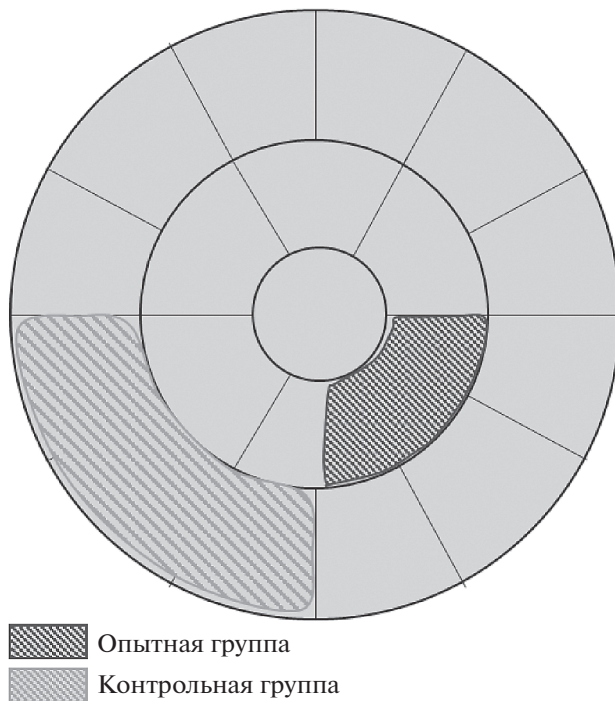


Рис. 6. Зоны дислокации животных на арене “открытое поле” согласно установленным тенденциям.

тальный характер траектории. Зависимость показателя Реньи (рис. 7в) для обеих групп имеет экспоненциальную форму, что также указывает на мультифрактальность. На рис. 7г показаны мультифрактальные спектры кривых, характеризующих траектории перемещения в опытной и контрольной группах. Оба спектра имеют аномалии, характеристики которых представлены в табл. 2. В контрольной группе правая ветвь спектра шире, что указывает на то, что основным поведенческим актом является прямолинейное перемещение, в опытной группе ширина левой ветви возрастает, что указывает на увеличение доли коротких перемещений, остановок и других действий, не связанных с прямолинейным движением.

Спектр опытной группы в 1.3 раза шире, чем спектр контрольной группы, это означает, что перемещения в опытной группе имеют меньшую равномерность распределения поведенческих актов. В опытной группе правая ветвь шире левой в 1.7 раза, это указывает на то, что преобладают остановки и действия, не связанные с прямолинейным движением (груминг, исследование отверстий и т.д.). Ширина ветвей спектра контрольной группы отличается между собой в 1.4 раза также в пользу правой ветви. Общая высота спектров указывает на одинаковый набор поведенческих актов в каждой из групп. Преобладание поведенческих актов, не связанных с движением, в опытной группе подтверждается тем, что высота правой ветви больше, чем в контрольной группе в 1.4 раза. В контрольной группе высота правой ветви в 1.8 раза больше, чем левой, а в опытной эти высоты ветвей спектра в меньшей степени отличаются между собой, что в совокупности указывает на пониженную активность животных в опытной группе.

В целом мультифрактальный анализ указывает на то, что перемещение животных, подвергнутых многократной экспозиции наноразмерным оксидом кальция, качественно отличается от контрольных показателей. В опытной группе зафиксирован другой тип активности, ему соответствует сбивчивая траектория (большая изломанность кривой) и преобладание остановок над движением. При этом набор поведенческих актов остается одинаковым.

В ранее упомянутых работах, посвященных мультифрактальному анализу флуктуации движений биологических объектов, было показано, что активное перемещение, например, обусловленное таксисом (Ikeda et al., 2020) характеризуется параметрами спектра, отличающимися от аналогичных показателей для статического положения объекта. Наши исследования подтвердили, что различные типы активности действительно имеют различные параметры мультифрактального спектра, но при этом благодаря использованию

Таблица 2. Характеристики мультифрактальных спектров

Характеристика	Группа животных	
	контрольная	опытная
Ширины спектра ($\alpha_{\max} - \alpha_{\min}$)	0.768	0.994
Высота спектра ($f(\alpha_0)$)	1.552	1.579
Ширина правой ветви ($\alpha_{\max} - \alpha_0$)	0.448	0.630
Высота правой ветви ($f(\alpha_0) - f(\alpha_{\max})$)	0.664	1.044
Ширина левой ветви ($\alpha_0 - \alpha_{\min}$)	0.319	0.363
Высота левой ветви ($f(\alpha_0) - f(\alpha_{\min})$)	1.211	1.122

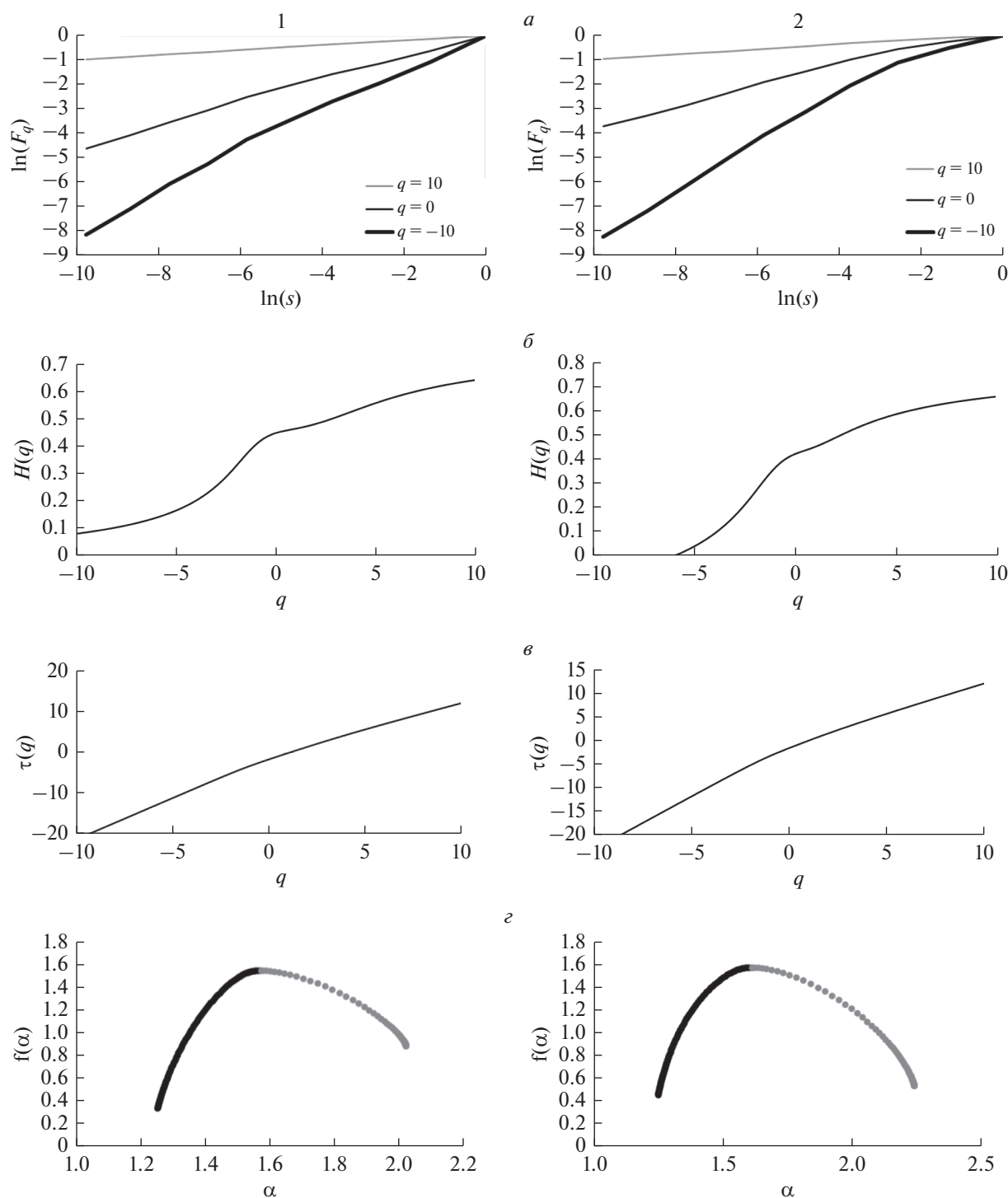


Рис. 7. Результаты мультифрактального анализа временных рядов, характеризующих траекторию перемещения животных в арене “открытое поле”: а – функции флуктуации, б – зависимости показателя Херста, в – зависимости показателя Реньи, г – мультифрактальные спектры. 1 – контрольная группа, 2 – опытная группа.

алгоритма R/S и анализу аномалий спектров, который предшественники не проводили, для разных типов активности определен ряд количественных характеристик. Так, в опытной группе по данным о показателях Херста траектория

сбивчивее, чем в контрольной группе в 1.3 раза, по данным анализа аномалий мультифрактальных спектров активность снижена в 1.8 раза, а количество остановок выше, чем действий, связанных с движением, в 1.7 раза.

ВЫВОДЫ

Проведен фрактальный анализ временных рядов, характеризующих перемещение биологических объектов в пространстве в рамках эксперимента на примере лабораторных животных. По результатам исследования выявлено, что их траектории перемещения имеют признаки масштабно-инвариантной структуры и могут быть исследованы методом мультифрактального анализа. Применение мультифрактального анализа позволило установить достоверную разницу между двумя типами активности лабораторных животных, которые были обусловлены внешним воздействием. Использование анализа аномалий мультифрактального спектра позволяет количественно охарактеризовать выявленные типы активности. Таким образом, выявлены новые дополнительные возможности мультифрактального анализа временных рядов, характеризующих перемещение биологических объектов в эксперименте, для количественной и качественной оценки состояний активности этих объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Условия эксперимента соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123), и этического комитета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бутаков В., Граковский А., 2005. Оценка уровня стохастичности временных рядов произвольного происхождения при помощи показателя Херста // Компьютерное моделирование и новые технологии. Т. 12. № 2. С. 27–32.
- Герасименко Н.Н., Апрелов С.А., 2007. Фрактальные методы анализа степени упорядоченности наноструктур // Росс. нанотехнологии. Т. 2. № 1–2. С. 136–139.
- Калуш Ю.А., Логинов В.М., 2002. Показатель Херста и его скрытые свойства // Сиб. журн. индустриальной математики. Т. 5. № 4 (12). С. 29–37.
- Кузенков Н.П., Логинов В.М., 2014. Использование метода нормированного размаха при анализе речевых патологий неврологического генеза // Компьютерные исследования и моделирование. Т. 6. № 5. С. 775–791.
- Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В., 2018. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. Т. 101. № 1. С. 106–115.
- Федер Е., 1991. Фракталы. М.: Мир. 254 с.
- Attuel G., Gerasimova-Chechkina E., Argoul F., Yahia H., Arneodo A., 2018. Multifractal desynchronization of the cardiac excitable cell network during atrial fibrillation. I. Multifractal analysis of clinical data // Front. Physiol. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00480>
- Benhamou S., 2004. How to reliably estimate the tortuosity of an animal's path: Straightness, sinuosity, or fractal dimension? // J. Theor. Biol. V. 229. № 2. P. 209–220. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.03.016>
- Cavanaugh J.T., Kelty-Stephen D.G., Stergiou N., 2017. Multifractality, interactivity, and the adaptive capacity of the human movement system: A perspective for advancing the conceptual basis of neurologic physical therapy // J. Neurol. Phys. Ther. V. 41. № 4. P. 245–251. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000199>
- França L.G., Miranda J.G., Leite M., Sharma N.K., Walker M.C. et al., 2018. Fractal and multifractal properties of electrographic recordings of human brain activity: Toward its use as a signal feature for machine learning in clinical applications // Front. Physiol. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01767>
- Gadhoumi K., Do D., Badilini F., Pelter M.M., Hu X., 2018. Wavelet leader multifractal analysis of heart rate variability in atrial fibrillation // J. Electrocardiol. V. 51. № 6S. P. S83–S87. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.08.030>
- Gerasimova E., Audit B., Roux S., Khalil A., Argoul F. et al., 2014. Multifractal analysis of dynamic infrared imaging of breast cancer // Europhys. Lett. V. 104. № 6. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/104/68001>
- Gostyukhina A.A., Zamoshchina T.A., Svetlik M.V., Zhukova O.B., Zaitsev K.V., Abdulkina N.G., 2016. Behavioral activity of rats in the “open field” after the light and dark deprivation and physical exhaustion // Bull. Sib. Med. V. 15. № 3. P. 16–23. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-3-16-23>
- Hu C., Luo Y., Wang H., Kuang S., Liang G. et al., 2017. Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress // PLoS One. V. 12. № 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185129>
- Ihlen-Espen A.F., 2012. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in matlab // Front. Physiol. V. 3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00141>
- Ikeda Y., Jurica P., Kimura H., Takagi H., Struzik Z.R. et al., 2020. C. elegans episodic swimming is driven by multifractal kinetics // Sci. Rep. V. 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70319-0>
- Kearns W.D., Fozard J.L., Nams V.O., 2017. Movement path tortuosity in free ambulation: Relationships to age and brain disease // IEEE J. Biomed. Health Inform. V. 21. № 2. P. 539–548. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2016.2517332>
- Kembro J.M., Guzman D.A., Perillo M.A., Marin R.H., 2012. Temporal pattern of locomotor activity recuperation after administration of propofol in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) // Res. Vet. Sci. V. 93. № 1.

- P. 156–162.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.06.011>
- Lino-de-Oliveira C., De Lima T.C., Pádua Carobrez A., de, 2005.* Structure of the rat behaviour in the forced swimming test // *Behav. Brain Res.* V. 158. № 2. P. 243–250.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.09.004>
- Netser S., Meyer A., Magalnik H., Zylbertal A., Zerda S.H., de la, et al., 2020.* Distinct dynamics of social motivation drive differential social behavior in laboratory rat and mouse strains // *Nat. Commun.* V. 11.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19569-0>
- Singh S., Kaur H., Sandhir R., 2016.* Fractal dimensions: A new paradigm to assess spatial memory and learning using Morris water maze // *Behav. Brain Res.* V. 299. P. 141–146.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.023>
- Stosic T., Stosic B.D., 2006.* Multifractal analysis of human retinal vessels // *IEEE Trans. Med. Imaging.* V. 25. № 8. P. 1101–1107.
<https://doi.org/10.1109/TMI.2006.879316>
- Vanderschuren L.J., Achterberg E.J., Trezza V., 2016.* The neurobiology of social play and its rewarding value in rats // *Neurosci. Biobehav. Rev.* V. 70. P. 86–105.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.025>
- Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Ignatova A.M., Stepankov M.S., 2018.* Morphological changes in lung tissues of mice caused by exposure to nano-sized particles of nickel oxide // *Nanotechnol. Russ.* V. 13. № 7–8. P. 393–399.
- Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Ignatova A.M., Stepankov M.S., Toropov L.I., Kol'dibekova Y.V., 2021.* Study of hematological parameters and morphometric indices of erythrocytes in rats exposed to calcium oxide nanoparticles // *Bull. Exp. Biol. Med.* V. 170. № 5. P. 665–668.
<https://doi.org/10.1007/s10517-021-05128-0>

Potential of multifractal analysis for characterizing movements of biological objects

N. V. Zaitseva^a, M. A. Zemlyanova^{a, b}, A. M. Ignatova^{a, c, *}, O. B. Naimark^c, and M. S. Stepankov^a

^a*Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
 Monastyrskaya, 82, Perm, 6014045 Russia*

^b*Perm National Research Polytechnic University
 Komsomolsky Pr., 29, Perm, 614990 Russia*

^c*Institute of Continuous Media Mechanics, UB RAS
 Academician Korolev, 1, Perm, 614013 Russia*

*e-mail: iampstu@gmail.com

The study object is data (time series) on laboratory animals movements (rats in the “open field” maze), which reflect the dynamics of changes in speed and position of objects in space (coordinates) at a certain point in time. To interpret the time series, the methods of fractal analysis and the determination of the multifractal spectrum were used. The experiment setting up was intended to compare the locomotion activity of rats in the presence of an external factor with a proven effect on behavior, and, accordingly, in the absence of this factor. As an external impact factor, inhalation exposure to nanodispersed calcium oxide has been chosen. It was found out that the behavior of animals subjected to repeated exposure to nanosized calcium oxide differs from control indicators, having more confused trajectory, less activity, and a predominance of stops over movement. In the experimental group, according to the Hurst community indicators, the trajectory is 1.3 times more confused than in the control group, according to the analysis of the anomalies of multifractal spectra, the activity is reduced by 1.8 times, and the number of stops is higher than the actions associated with movement by 1.7 times. The results of the study suggest that the method of multifractal analysis allows obtaining the behavioral profile of a biological object based on the observations of its movement in space over a certain period of time.