



ДИНАМИКА МАЛЫХ ГРУПП ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ НЕФРОНОВ В НОРМЕ И ПРИ ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ

О.Н. Павлова, А.Н. Павлов, О.В. Сосновцева

На основе вейвлет-анализа экспериментальных данных исследуется эффект синхронизации колебаний в функционировании малых групп структурных элементов почки (парные нефроны и триплеты). Обсуждаются различия синхронной динамики взаимодействующих нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс. Показано, что средняя длительность участков синхронизации при гипертонии уменьшается примерно в 3 раза. Установлено, что в динамике взаимодействующих корковых нефронов наиболее типична синфазная синхронизация колебаний (более 90% экспериментальных данных). Проводится сопоставление результатов анализа экспериментальных данных и математического моделирования динамики взаимодействующих структурных элементов почки.

Ключевые слова: Авторегуляция почечного кровотока, нефроны, ритмическая динамика, вейвлет-анализ.

Введение

Исследования последних лет позволили установить, что развитие почечной гипертонии сопровождается изменениями динамики структурных элементов почки (нефронов) и эффектов подстройки ритмов колебаний в функционировании их ансамблей [1–8]. Авторегуляция почечного кровотока на уровне индивидуальных нефронов включает механизмы канальцево-гломерулярной обратной связи (КГОС) и миогенного отклика сосудов [9–13]. Первый из этих механизмов осуществляет регуляцию кровотока в зависимости от концентрации ионов NaCl в фильтрате и приводит к генерации колебаний давления жидкости в канальцах нефрона с периодом 30–40 секунд. Как показано в работах [14–16], эти колебания являются близкими к периодическим в случае нормального артериального давления и хаотическими при гипертонии. Более того, спектральный анализ сигналов давления фильтрата нефронов гипертензивных крыс демонстрирует наличие нескольких субгармоник базовой частоты колебаний, что может интерпретироваться как возможные «следы» субгармонического сценария перехода к хаосу. Второй механизм приводит к ритмическим

сокращения диаметра артериол с периодом 5–10 секунд; он обусловлен активацией гладких мышц стенок сосудов [12, 13].

Традиционно нефрон рассматривается как биологический осциллятор, генерирующий колебания с двумя отмеченными временными масштабами. Сосуществование двух разных (но в то же время взаимодействующих) механизмов приводит к возникновению синхронизации колебаний, которая регистрируется как на уровне отдельного нефрона, так и в динамике нефронных ансамблей. Изучение синхронизации позволяет установить типичные изменения в динамике ритмов при переходе от нормы к патологии. Пожалуй, главная проблема при рассмотрении данного явления связана с тем, что экспериментально регистрируемые сигналы часто оказываются нестационарными. Такая ситуация в целом типична для физиологических экспериментов, она осложняет диагностику наличия эффектов взаимодействия ритмов, в частности, затрудняет оценку длительности участков синхронизации. Кроме того, на основе стандартных методов анализа структуры сигналов может быть достаточно сложно выявить эффекты взаимодействия ритмов, которые происходят в течение коротких интервалов времени (несколько периодов колебаний). Для более детального исследования сложной структуры физиологических процессов в последние годы стали активно применяться методы, позволяющие проводить частотно-временной анализ экспериментальных данных [17–21] и осуществлять расчеты их локальных характеристик, например, локальных энергетических спектров. С этой целью в настоящее время широко применяется вейвлет-анализ [22–24]. За последние годы вейвлет-анализ и специальные методы, основанные на вейвлет-преобразовании, позволили выявить ряд новых эффектов в почечной авторегуляции кровотока [5, 7].

Следует отметить, что несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов авторегуляции, до сих пор сохраняется много открытых вопросов об особенностях функционирования структурных элементов почки и их малых ансамблей в норме и при гипертонии. В частности, нет полной ясности в вопросах взаимодействия ритмов колебаний, участвующих в регуляции кровотока, на уровне даже малых групп структурных элементов почки. Если сам факт наличия синхронизации колебаний ранее отмечался и исследовался на основе специальных методик [4], то особенности синхронного поведения (возникновение синфазных и противофазных режимов) в настоящее время остаются не изученными. Целью данной работы является исследование эффектов взаимодействия ритмов колебаний в динамике малых групп структурных элементов почки (парные нефроны и триплеты) и выявление отличий этих эффектов в норме и при гипертонии.

1. Динамика парных нефронов

Согласно результатам исследований структуры почек млекопитающих, до 50% индивидуальных нефронов попарно подсоединены к общей междольковой артерии и до 10% нефронов организованы в триплеты. Это приводит к взаимодействию между соседними структурными элементами, которое основывается на двух различных механизмах: электрохимической и гемодинамической связи.

Первая из них вызвана взаимодействием между электрохимическими сигналами, генерируемыми КГОС соседних нефронов, и, согласно теоретическим представлениям о функционировании парных нефронов, она должна приводить к синфазной синхронизации их колебаний [8]. Гемодинамическая связь возникает из-за того, что

сокращение приносящей артериолы одного нефрона увеличивает гидростатическое давление и кровоток в соседнем нефроне. В свою очередь, это увеличение будет приводить к сокращению приносящей артериолы второго нефрона и увеличению кровотока в первый. Как следствие, гемодинамическая связь должна порождать противофазную синхронизацию. Предположительно, в реальной динамике структурных элементов почек оба механизма действуют одновременно, однако для подтверждения этого и для выявления типичности того или иного типа связи необходимы экспериментальные исследования.

Характерные примеры сигналов парных нефронов (для случаев нормы и патологии) изображены на рис. 1. Исследования проводились с использованием 18 записей давления в проксимальных канальцах структурных элементов почек нормотензивных крыс и 22 записи гипертензивных крыс, предоставленных коллегами из Института Панум (Университет Копенгагена, Дания). При этом на первом этапе изучались эффекты подстройки мгновенных частот ритмов (в рамках метода анализа частотной синхронизации). С этой целью проводилось выделение временных зависимостей мгновенных частот ритмов колебаний в рамках вейвлет-анализа экспериментальных данных с использованием базисной функции Морле. Детали метода ранее обсуждались в работах [25–27].

Практическая ценность теории вейвлетов заключается в возможности проводить локализованный спектральный анализ динамики систем с меняющимися во времени характеристиками и в существовании подвижного частотно-временного окна, позволяющего осуществлять компромисс между временным и частотным разрешением в зависимости от исследуемого частотного диапазона. Это весьма актуально для исследования колебательных процессов в динамике систем живой природы, в которых эффекты подстройки ритмов могут носить непродолжительный характер (например, несколько периодов колебаний) и возникает необходимость в применении методов анализа сигналов, эффективных для исследования структуры процессов малой длительности. Непрерывное вейвлет-преобразование процесса $x(t)$ имеет вид

$$W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (1)$$

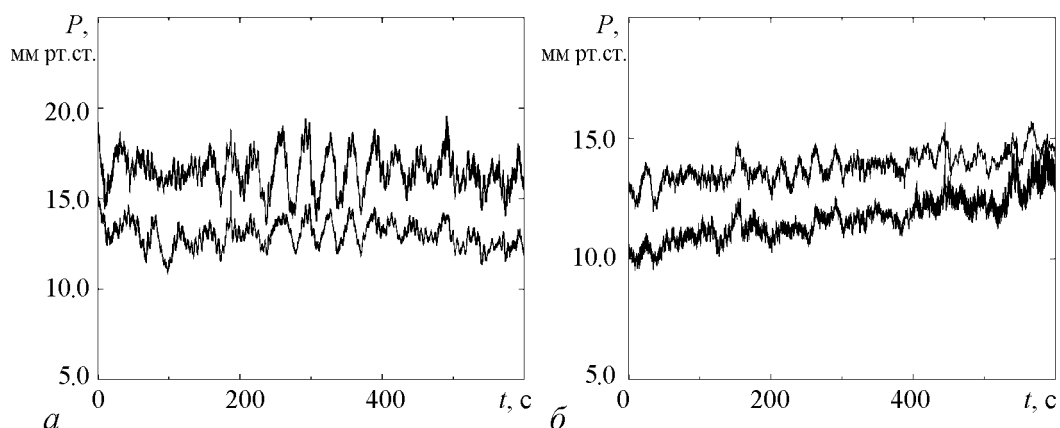


Рис. 1. Примеры сигналов давления фильтрата в канальцах нефронов нормотензивной (а) и гипертензивной (б) крысы. Эти сигналы рассматриваются в качестве $x(t)$ в (1)

где функция ψ называется вейвлетом, который подвергается масштабным преобразованиям и переносам: $\psi_{a,b} = \psi([t - b]/a)$. Параметры a и b характеризуют временной масштаб и локализацию, а звездочка означает комплексное сопряжение. Для осуществления локализованного спектрального анализа применяют комплексные базисные функции, среди которых наибольшую популярность приобрел вейвлет Морле. Он обеспечивает хорошую (по сравнению с некоторыми другими базисами) локализацию как по времени, так и по частоте, позволяя осуществлять расчеты локальных спектров сигналов по 3–5 периодам колебаний.

После расчета коэффициентов вейвлет-преобразования $W(a, b)$ для удобства можно осуществить переход от масштаба a к частоте $f \sim a^{-1}$ (коэффициент пропорциональности зависит от параметров вейвлета Морле) и проводить анализ энергетического спектра $E(f, b) = |W(f, b)|^2$. Локальные максимумы поверхности $E(f, b)$, определяемые в каждый фиксированный момент времени b , позволяют идентифицировать временные зависимости мгновенных частот ритмических процессов. В отличие, например, от метода аналитического сигнала, использующего преобразование Гильберта, вейвлет-анализ может эффективно использоваться в исследованиях многочастотных нестационарных колебательных процессов.

Расчет энергетического спектра, наряду с анализом мгновенных характеристик колебательных процессов (мгновенных частот, амплитуд или локальных энергетических спектров), позволяет также изучать усредненные энергетические характеристики – глобальные энергетические спектры, которые являются аналогом сглаженного спектра мощности, вычисленного на основе финитного преобразования Фурье. На рис. 2 представлены спектры, вычисленные по экспериментальным данным нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс, усредненные по соответствующим группам. В динамике нефронов нормотензивных крыс (рис. 2, *a*) отчетливо выражены два характерных ритма – вышеупомянутые медленные ритмические процессы, связанные с механизмом КГОС (с частотой примерно 0.035 Гц), и быстрые (миогенные) колебания (с частотой примерно 0.16 Гц). Кроме того, сигналы, изображенные на рис. 1, содержат случайные флуктуации в области частот выше 1 Гц, которые не представляют интерес при изучении авторегуляции почечного кровото-

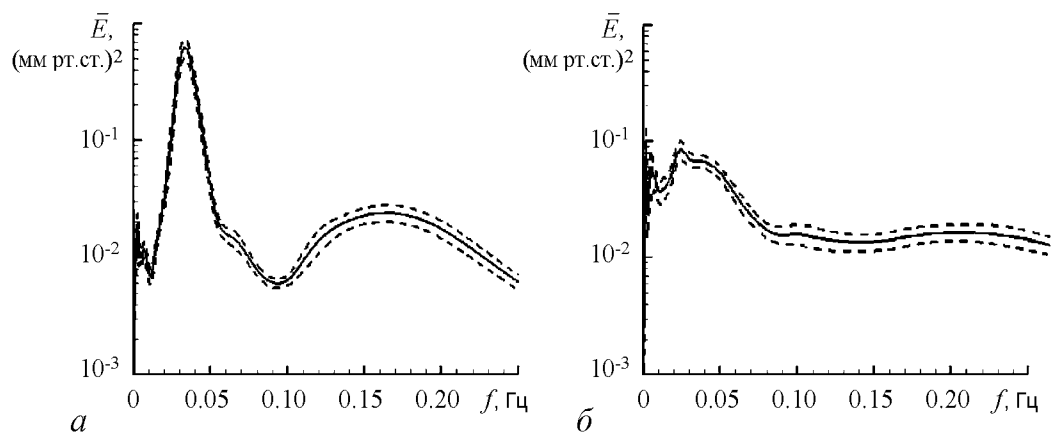


Рис. 2. Усредненные энергетические спектры по экспериментальным данным проксимального давления в нефронах нормотензивных (*a*) и гипертензивных (*б*) крыс

ка – этот диапазон не представлен на спектрах рис. 2. Для нефронов гипертензивных крыс миогенная динамика менее выражена в результатах усреднения по ансамблю реализаций (рис. 2, б), что может быть связано с большей вариабельностью частоты соответствующего ритма относительно среднего уровня. Тем не менее соответствующие ритмические процессы идентифицируются в локальных энергетических спектрах, как это было показано в работе [4].

Рис. 3 иллюстрирует примеры различных синхронных состояний, включающих полную синхронизацию ритмов двух нефронов (наблюдается захват частот для каждой пары ритмов – см. рис. 3, а) и частичную синхронизацию (синхронизируется только одна пара ритмов – см. рис. 3, б). В первом случае отношение частот для каждого колебательного процесса принимает значения, близкие к 1:1 (незначительные отклонения связаны с наличием флуктуаций). Во втором случае синхронизируются только медленные ритмы (динамика, обусловленная наличием КГОС), в то время как миогенные колебания остаются несинхронными. Наличие шума в экспериментальных данных приводит к необходимости введения допустимого предела отклонения от отношения частот 1:1, при котором динамику можно продолжать считать синхронной. В рамках проводимых исследований этот предел был равен $\pm 10\%$ от среднего значения частоты анализируемого ритма (учитывая низкочастотность ритмов и оценки погрешности расчетов мгновенных частот, составляющих величину порядка 1%). Несколько различающиеся значения введенного предела для медленной и быстрой динамики связаны с тем, что миогенные колебания являются существенно более слабыми и в большей степени подверженными влиянию флуктуаций. Кроме того, с увеличением частоты колебаний подвижное частотно-временное окно вейвлет-преобразования увеличивается по ширине в спектральной области, что приводит к снижению точности оценки положения пика спектра по сравнению с диапазоном меньших частот, где окно вейвлет-преобразования является более узким. Следует отметить, что эффекты синхронизации меняются во времени для одной и той же пары рассматриваемых нефронов – режим полной синхронизации может смениться режимом частичной синхронизации или участком несинхронных колебаний.

Учитывая то обстоятельство, что динамика нефронов претерпевает изменения во времени, отражающиеся в изменении режима синхронных колебаний, необходимо

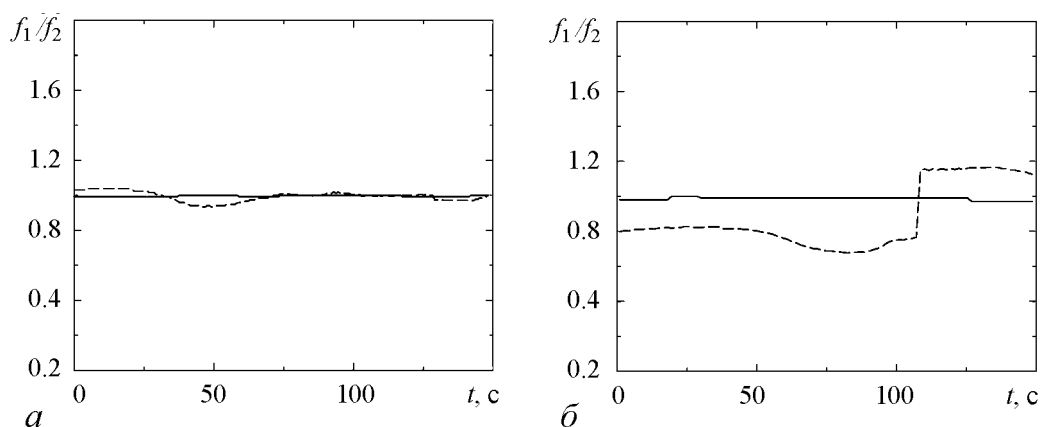


Рис. 3. Типичные примеры полной (а) и частичной (б) синхронизации мгновенных частот ритмов в динамике парных нефронов. Сплошными линиями показана динамика медленных ритмов, штриховыми – быстрых

рассматривать статистические данные по всем экспериментальным данным, чтобы сделать вывод о типичности того или иного режима. С этой целью для каждой пары сигналов анализировалось мгновенное отношение частот быстрых и медленных ритмов (по отдельности для миогенной динамики и ритмов КГОС), затем оценивалась вероятность 3-х вариантов поведения по всем экспериментам, а именно: 1) режима полной синхронизации; 2) режима частичной синхронизации (взаимной подстройки только быстрых или только медленных ритмов); 3) режима полностью несинхронного поведения мгновенных частот колебательных процессов.

Согласно статистическим результатам по исследованию 9 нормотензивных и 11 гипертензивных крыс, приведенным в табл. 1, существуют отличия в явлении захвата мгновенных частот колебательных процессов для парных нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс. В первом случае наиболее вероятным является эффект полной синхронизации (около 81% всего времени синхронизируются мгновенные частоты как медленных, так и быстрых ритмов). Еще 19% времени по крайней мере одна пара ритмов демонстрирует эффект захвата частот колебаний. Зафиксировать полностью несинхронный режим удастся на протяжении менее 1% времени регистрации сигналов взаимодействующих структурных элементов почки. Для гипертензивных крыс эта статистика меняется, и полностью синхронная динамика встречается лишь на протяжении 39% времени наблюдения (более чем в 2 раза реже по сравнению со случаем нормы). Для спонтанных гипертензивных крыс значительно более типичным эффектом является частичная синхронизация – она наблюдается на протяжении 46% времени регистрации (в основном, это случай синхронизации ритмов КГОС при несинхронной миогенной динамике).

Следствием отмеченных отличий в динамике нормотензивных и гипертензивных крыс является существенное уменьшение длительности участков захвата частот колебаний при патологии. Анализ средней длительности участков захвата частот колебаний приводит к следующим результатам:

- 360 ± 31 с – нормотензивные крысы, медленные ритмы;
- 100 ± 16 с – гипертензивные крысы, медленные ритмы;
- 75 ± 14 с – нормотензивные крысы, быстрые ритмы;
- 25 ± 4 с – гипертензивные крысы, быстрые ритмы.

Таким образом, можно констатировать, что при почечной гипертензии средняя длительность участков захвата частот колебаний уменьшается примерно в 3 раза. Если в случае нормы подстройка частот происходит на протяжении порядка 10–12 периодов колебаний (как для ритмов КГОС, так и для миогенной динамики), то при гипертензии этот участок уменьшается до 3–4 периодов (в среднем).

Аналогичные результаты были получены при другом варианте исследования эффекта синхронизации – рассмотрении поведения во времени разности мгновенных фаз колебаний. Поскольку анализируется режим захвата частот 1:1, условие для фазовой синхронизации можно записать в простом виде

$$|\varphi_1(t) - \varphi_2(t)| < C, \quad (2)$$

где C – константа, $\varphi_1(t)$ и $\varphi_2(t)$ – мгновенные фазы колебаний для каждого нефрона; процедура их введения с помощью вейвлет-преобразования обсуждается, в частности, в монографиях [28, 29]. Для удобства в данной работе рассмотрим нормированные на 2π значения мгновенных фаз и их разности, то есть один полный период

Таблица 1

Статистика различных вариантов синхронной динамики мгновенных частот колебательных процессов

Режим синхронизации	Вероятность, %	
	нормотензивные крысы	гипертензивные крысы
1) полная	≈ 81	≈ 39
2) частичная	≈ 19	≈ 46
3) отсутствие синхронизации	< 1	≈ 15

Таблица 2

Статистика различных вариантов синхронной динамики фаз колебательных процессов

Режим синхронизации	Вероятность, %	
	нормотензивные крысы	гипертензивные крысы
1) полная	≈ 71	≈ 35
2) частичная	≈ 24	≈ 41
3) отсутствие синхронизации	≈ 5	≈ 24

колебаний соответствует набегу фазы, равному 1. По аналогии с изучением динамики мгновенных частот колебаний выбирались немного различающиеся значения константы C , ограничивающей допустимый предел разности фаз синхронных колебаний, а именно $C = 1/10$ для медленных ритмов и $C = 1/6$ – для быстрых. При этом полученные результаты (также для 9 нормотензивных и 11 гипертензивных крыс) качественно соответствовали результатам анализа частотной синхронизации (табл. 2).

Оценки длительности участков захвата фаз колебаний приводят к следующим результатам:

- 270 ± 23 с – нормотензивные крысы, медленные ритмы;
- 90 ± 14 с – гипертензивные крысы, медленные ритмы;
- 60 ± 12 с – нормотензивные крысы, быстрые ритмы;
- 20 ± 3 с – гипертензивные крысы, быстрые ритмы.

Несмотря на то, что значения несколько отличаются от тех, которые были получены для частотной синхронизации (что определяется выбором накладываемых ограничений, в данном случае выбором константы C), соотношения между ними являются похожими, что подтверждает существенные различия динамики в норме и при гипертонии. Независимо от этих вариаций, можно сделать вывод о том, что типичной динамикой парных нефронов нормотензивных крыс является режим полной синхронизации (табл. 1 и 2), а типичным режимом функционирования парных нефронов гипертензивных крыс служит частичная синхронизация. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о принципиальных различиях в динамике парных нефронов крыс при нормальном и повышенном артериальном давлении: гипертония сопровождается существенным увеличением вероятности перехода от режима полной синхронизации колебательных процессов к режиму частичной синхронизации.

Рис. 4 иллюстрирует примеры разности мгновенных фаз в случае полной синхронизации парных нефронов нормотензивной крысы (рис. 4, а) и частичной синхронизации взаимодействующих структурных элементов почки гипертензивной

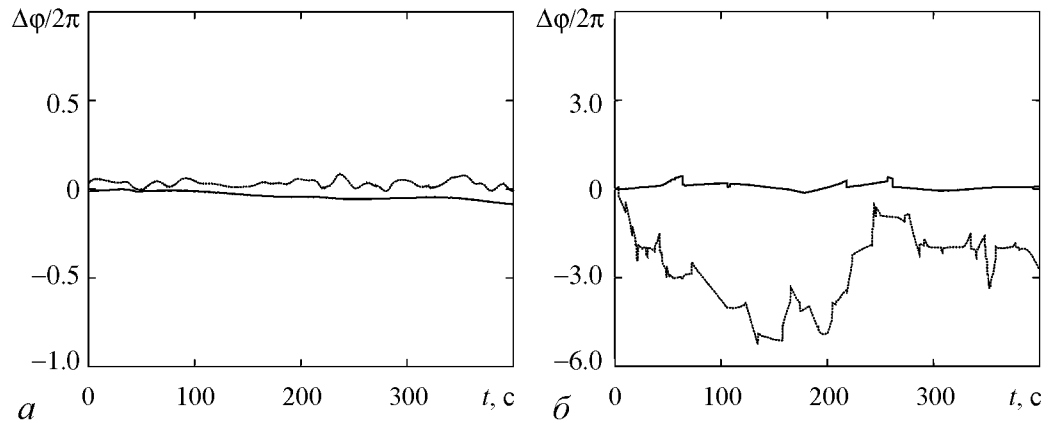


Рис. 4. Типичные примеры полной (а) и частичной (б) синхронизации мгновенных фаз ритмов колебаний в динамике парных нефронов. Сплошными линиями показана динамика медленных ритмов, пунктирами – быстрых

крысы (рис. 4, б). Отметим, что в данном случае анализ фазовой синхронизации не позволил выявить информацию о возможном наличии разных сдвигов фаз в функционировании парных нефронов: как для медленных, так и для быстрых ритмов колебаний была типична синфазная динамика – колебания были синфазными для всех рассмотренных экспериментальных данных. Однако при рассмотрении триплетов были отмечены отличия от такого поведения. Поэтому более подробно остановимся на изучении фазовой синхронизации в динамике трех взаимодействующих структурных элементов почки.

2. Динамика триплетов

Как уже отмечалось, примерно 10% от общего числа нефронов почки организованы в триплеты. В рамках проводившихся исследований было рассмотрено несколько записей экспериментальных данных давления фильтрата в проксимальных канальцах трех взаимодействующих нефронов. При этом было выявлено два варианта поведения.

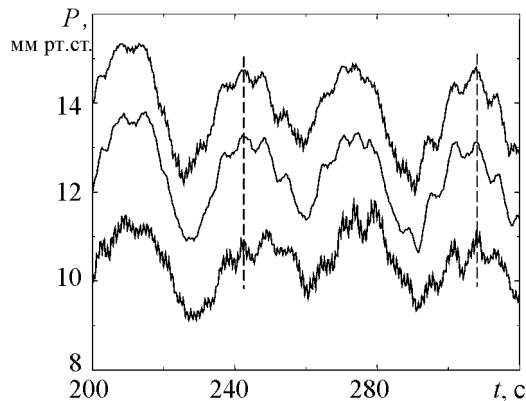


Рис. 5. Фрагменты временных зависимостей давления фильтрата в проксимальных канальцах нефронов триплета. Изображен случай синфазной синхронизации медленных и быстрых ритмов колебаний

Первый вариант: синфазная синхронизация ритмов КГОС. Данный случай мало чем отличается от рассмотренного варианта динамики парных нефронов – как медленные, так и быстрые ритмы демонстрируют наличие синфазных колебаний. Это можно обнаружить путем простого визуального анализа фрагмента экспериментальных данных (рис. 5). С одной стороны, здесь прослеживается синхронное поведение для ритмов, обусловленных механизмом КГОС. Поскольку соответству-

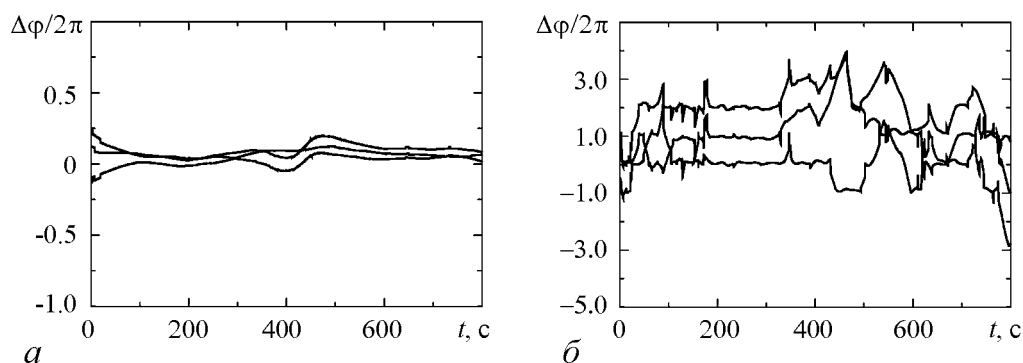


Рис. 6. Временные зависимости разности фаз для медленных (а) и быстрых (б) ритмов колебаний. Приведены зависимости для колебаний нефронов триплета с номерами 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3. Диагностируется только наличие синфазного синхронного режима

ющие колебания имеют большую амплитуду, они хорошо заметны в регистрируемых сигналах. С другой стороны, при более внимательном рассмотрении можно увидеть и быстрые ритмы колебаний. На рис. 5 две пунктирные вертикальные прямые проходят через локальные максимумы колебаний, происходящих с частотой миогенной динамики. С помощью этих прямых отчетливо видно, что локальные максимумы расположены один под другим, то есть в данном случае наблюдается синфазная синхронная динамика как для медленных, так и для быстрых ритмов колебаний.

Однако визуальный анализ становится не очень удобным, если быстрый ритм визуально является плохо различимым, а также для сильно зашумленных экспериментальных данных. В связи с этим анализ синхронности колебаний необходимо сопровождать дополнительными расчетами. В частности, для экспериментальных данных, фрагмент которых был приведен на рис. 5, проведенные расчеты (рис. 6) позволяют четко диагностировать наличие синфазной синхронизации для медленных ритмов, а для быстрых – участки синфазной синхронизации чаще сопровождаются сбоями фаз и фрагментами несинхронной динамики. Так, судя по рис. 6, б, наиболее длительная область синфазных миогенных колебаний диагностируется в диапазоне 200–350 с. Отметим, что именно этот участок был приведен на рис. 5, и наличие синфазных колебаний в отмеченной области диагностировалось «на глаз».

Второй вариант: противофазная синхронизация ритмов КГОС. Данный вариант представляется более интересным и не укладывается в рамки ранее описанных явлений. Прежде всего, для медленных ритмов нефронов триплета наблюдается различное поведение: 2 нефрона демонстрируют синфазные колебания, а 3-й находится с ними в противофазе. Это отчетливо видно на рис. 7. В данном случае амплитуда миогенной динамики является очень

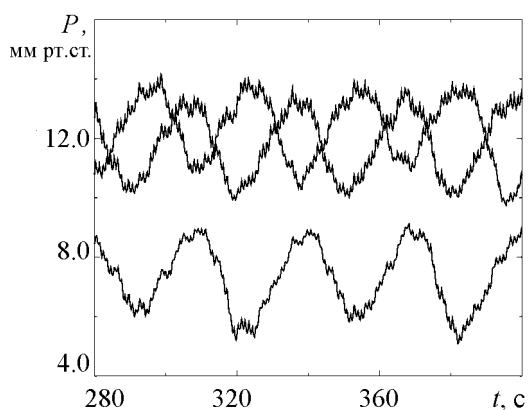


Рис. 7. Фрагменты временных зависимостей давления фильтра в проксимальных канальцах нефронов триплета.

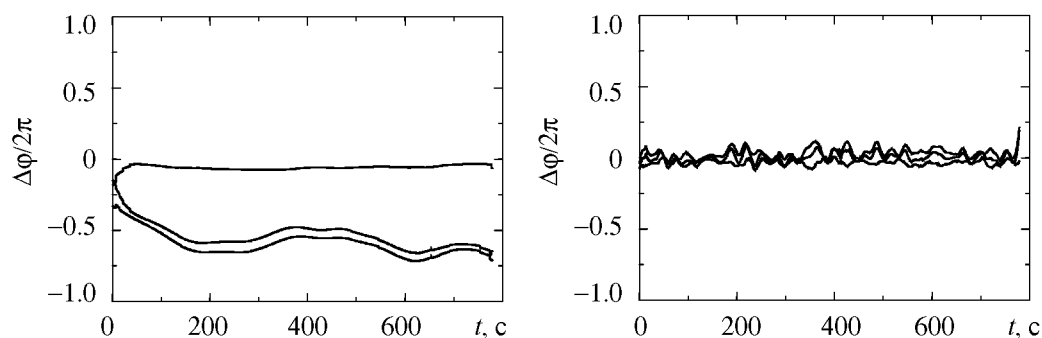


Рис. 8. Временные зависимости разности фаз для медленных (а) и быстрых (б) ритмов колебаний. Приведены зависимости для колебаний нефронов триплета с номерами 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3.

маленькой по сравнению с амплитудой медленных колебаний, и визуально проанализировать быстрые ритмы представляется затруднительным (в отличие от примера, изображенного на рис. 5). Как следствие, необходимы расчеты мгновенных фаз колебаний на основе вейвлет-преобразования. Результаты таких расчетов представлены на рис. 8. В случае медленных ритмов они подтверждают вывод, сделанный путем визуального рассмотрения колебательных процессов. Другое наблюдение состоит в разном поведении для быстрых и медленных ритмов: в то время как для колебаний, обусловленных механизмом КГОС, наблюдаются режимы как синфазной, так и противофазной синхронизации, миогенные колебания всех нефронов триплета синхронизируются только синфазно! Таким образом, наблюдается разное поведение для ритмов авторегуляции, и это обстоятельство служит доводом в пользу того, что динамику быстрых и медленных ритмов почечной авторегуляции кровотока на уровне отдельных структурных элементов почки необходимо анализировать по отдельности.

Ранее уже отмечалось, что существует 2 типа связи в динамике взаимодействующих структурных элементов почки – электрохимическая, приводящая к синфазной синхронизации колебаний, и гемодинамическая, порождающая противофазную синхронизацию. Согласно результатам экспериментальных исследований можно сделать вывод о том, что доминирующей является электрохимическая связь: примерно в 93% случаев наблюдается синфазная синхронная динамика и только в 7% экспериментальных данных – противофазная. Этот результат является обоснованием выбора типа связи при решении задач математического моделирования нефронных ансамблей. Отметим, что наличие синфазной синхронизации является типичным явлением как в норме, так и при гипертонии (вероятность возникновения противофазного режима мала в обоих случаях), однако длительность участков синхронизации по-прежнему различается в несколько раз – при патологии участки подстройки частот или фаз колебаний уменьшаются.

3. Математическое моделирование процессов авторегуляции кровотока на уровне парных нефронов

3.1. Математическая модель индивидуального нефрона. К настоящему времени было предпринято несколько попыток построения математической модели нефрона [30–33]. Наиболее простой моделью (и в то же время не только описывающей хаотизацию динамики при вариации управляющих параметров, но и поз-

воляющей получать сигналы, соответствующие реальной динамике нефронов) является модель, предложенная в работе [33]. Она представляет собой систему шести обыкновенных дифференциальных уравнений, содержащую большое количество нелинейных функций, параметров и являющуюся достаточно сложной. Рассмотрим уравнения данной системы, остановившись на ключевых аспектах авторегуляции кровотока.

Гломерулярная фильтрация. Рассмотрим схематическое изображение движения потока крови через приносящую артериолу в гломерулу и из него (рис. 9). Согласно закону сохранения масс, можно записать следующее равенство:

$$\frac{P_a - P_g}{R_a} = F_{\text{filt}} - \frac{P_v - P_g}{R_e}, \quad (3)$$

которое означает, что поток, входящий через приносящую артериолу с сопротивлением R_a , есть разность потока фильтрата из гломерулы F_{filt} и потока, выходящего через выносящую артериолу, имеющую сопротивление R_e . В уравнении (3) P_a , P_g и P_v представляют собой значения давления в артерии, гломеруле и вене, соответственно.

Поток крови, поступающий в приносящую артериолу, состоит из плазменной компоненты и красных кровяных клеток (H_a – артериальный гематокрит). Входящий поток плазмы можно записать следующим образом: $[(P_a - P_g)/R_a] (1 - H_a)$. В фильтрате, образуемом в гломеруле, нет форменных элементов крови и очень мало белка, а низкомолекулярных веществ в нем содержится почти столько же, сколько и в плазме. Поэтому количество белков, входящих в гломерулу, должно быть равно количеству белков, выходящих через выносящую артериолу

$$\left(\frac{P_a - P_g}{R_a} \right) (1 - H_a) C_a = \left[\frac{P_a - P_g}{R_a} (1 - H_a) - F_{\text{filt}} \right] C_e,$$

$$F_{\text{filt}} = (1 - H_a) \frac{P_a - P_g}{R_a} (1 - C_a/C_e). \quad (4)$$

В (4) C_a – концентрация плазменного белка в приносящей артериоле, C_e – концентрация белков в выходящем потоке плазмы.

Фильтрация в гломерулярных капиллярах происходит пассивно и прекращается, если давление в гломеруле

$$P_g = P_t + P_{\text{osm}}^e, \quad (5)$$

где P_t – гидростатическое давление в проксимальном канальце, а P_{osm}^e – осмотическое давление капиллярной крови. P_{osm}^e является функцией только концентрации белков C_e в выносящей артериоле, так как в гломерулярном фильтрате белков нет.

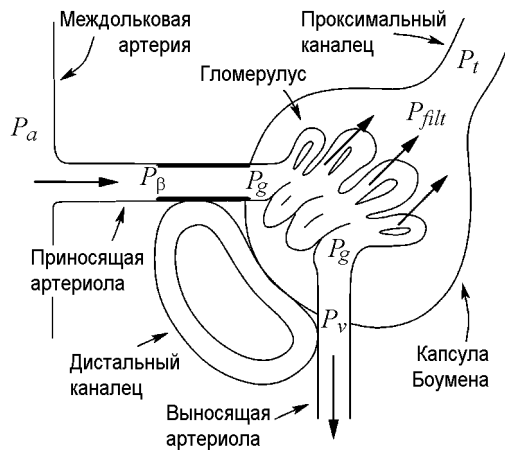


Рис. 9. Схематическое изображение потока в гломеруле и из него. P_a , P_β , P_g , P_v и P_t обозначают давление в различных частях системы, F_{filt} – скорость гломерулярной фильтрации

Для нефронов осмотическое давление капиллярной крови описывается формулой

$$P_{\text{osm}}^e = aC_e + bC_e^2, \quad (6)$$

в которой a и b – параметры концентрации белков.

Динамика в канальцах. После гломерулярной фильтрации ультрафильтрат попадает в проксимальный каналец, в котором 70% реабсорбируется. Изменение объема жидкости V_t в проксимальном канальце, как следует из закона сохранения масс, равно

$$\frac{dV_t}{dt} = F_{\text{filt}} - F_{\text{reab}} - F_{\text{Hen}}. \quad (7)$$

В данном уравнении F_{reab} – реабсорбируемый поток в проксимальном канальце, F_{Hen} – поток в петле Генле.

Изменение давления P_t внутри канальца можно описать следующим уравнением:

$$\frac{dP_t}{dt} = \frac{F_{\text{filt}} - F_{\text{reab}} - F_{\text{Hen}}}{C_{\text{tub}}}. \quad (8)$$

Коэффициент $C_{\text{tub}} = dV_t/dP_t$ называют эластичной растяжимостью проксимального канальца.

Скорость реабсорбции не зависит от давления внутри канальца. Следует отметить, что реабсорбируемое в единицу времени вещество не является постоянной величиной, его количество определяется процентным содержанием данного элемента в фильтрате. Существует понятие Т-гломеруло-канальцевое равновесие: как бы ни изменялась скорость фильтрации, процент реабсорбции вещества остается постоянным.

Далее из проксимального канальца фильтрат попадает в петлю Генле. Петля Генле и дистальный каналец характеризуются достаточно большим сопротивлением потоку (в отличие от проксимального канальца). Анализ экспериментальных данных, проведенный в работах [31, 32], показал, что поток через петлю Генле F_{Hen} приближенно равен

$$F_{\text{Hen}} = \frac{P_t - P_d}{R_{\text{Hen}}}. \quad (9)$$

Здесь P_d – давление в дистальном канальце, R_{Hen} – сопротивление потоку в петле Генле.

Поскольку время прохождения потока по петле Генле является конечной величиной, возникает задержка в реакции системы на изменение потока в этой петле. В работе [33] задержку было предложено описать с помощью системы трех обыкновенных дифференциальных уравнений, содержащей переменные цепи задержки X_1 ,

X_2 и X_3 , а также время задержки T

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= F_{\text{Hen}} - \frac{3X_1}{T}, \\ \frac{dX_2}{dt} &= \frac{3(X_1 - X_2)}{T}, \\ \frac{dX_3}{dt} &= \frac{3(X_2 - X_3)}{T},\end{aligned}\quad (10)$$

где $3X_3/T$ – поток на входе в дистальный каналец.

Свойства артериол. Отдельный отрезок любого кровеносного сосуда имеет определенную длину L и площадь поперечного сечения A . Реальная напряженность определяется следующей формулой

$$S = \sigma \frac{L}{L_0}, \quad (11)$$

где σ и L_0 – идеальная напряженность и длина, соответственно (в состоянии покоя).

Общее напряжение артериолы является суммой пассивной и активной составляющих

$$\sigma = \sigma_e + \sigma_a. \quad (12)$$

Активная компонента σ_a определяется эластичными свойствами кровеносных сосудов и откликом гладкой сосудистой мускулатуры, а пассивная σ_e – свойствами мускульной соединительной ткани стенок артериол, в состав которых входят коллаген и эластин

$$\sigma_e = \sigma_{e1} + \sigma_{e2} = C_1(e^{\gamma_1 \varepsilon} - 1) + C_2(e^{\gamma_2 \varepsilon} - 1). \quad (13)$$

$C_{1,2}$ и $\gamma_{1,2}$ – константы, которые характеризуют ткань, ε – сила гемодинамической связи.

Активное напряжение

$$\sigma_a = \begin{cases} \Psi \sigma_{\max} \left(1 - \left| \frac{\varepsilon - \varepsilon_{\max}}{\varepsilon_0} \right| \right), & |\varepsilon - \varepsilon_{\max}| < \varepsilon_0, \\ 0, & |\varepsilon - \varepsilon_{\max}| \geq \varepsilon_0, \end{cases} \quad (14)$$

где Ψ – мускульный тон, измеряемый в пределах $[0,1]$. Зависимость $\sigma_a(\varepsilon)$ называют «тент-кривой» с максимальным значением $\Psi \sigma_{\max}$ и шириной ε_0 .

Предполагая, что артериола несжимаема и имеет постоянную длину, используя закон Лапласа

$$P_{\text{eq}} = \int_{r_i}^{r_0} \frac{S}{r} dr, \quad (15)$$

можно получить для равновесного давления в активной части приносящей артериолы P_{eq} следующую формулу:

$$P_{\text{eq}} = \int_1^{\rho_0/\rho_i} \frac{\sigma_e + \sigma_a}{x(1 + \varepsilon)} dx, \quad (16)$$

В (15), (16) $x = \rho/\rho_i$, $\rho = \sqrt{r^2 - r_i^2 + \rho_i^2}$; r_0 , r_i – внешний и внутренний радиусы артериолы, соответственно. После математических преобразований (16) сводится к виду

$$P_{\text{eq}} = P_{\text{el}} + \Psi P_{\text{act}}. \quad (17)$$

Здесь P_{el} – давление, вызванное эластичными силами в активной части приносящей артериолы, а P_{act} – давление, вызванное мускульными сокращениями в активной части приносящей артериолы.

В прегломерулярной области приносящая артериола описывается в виде двух васкулярных сегментов, один из которых имеет фиксированный внутренний радиус, постоянное сопротивление R_{a0} и длину β , а другой – меняющийся радиус, изменяемое сопротивление и длину $(1 - \beta)$.

Полное сопротивление можно записать следующим образом:

$$R_a = R_{a0}\beta + R_{a0}(1 - \beta)r^{-4}, \quad (18)$$

так как сопротивление активной части пропорционально r^{-4} по закону Пуассона.

Поток через всю артериолу равен потоку через первый и второй сегменты, поэтому

$$\frac{P_g - P_a}{R_a} = \frac{P_\beta - P_a}{\beta R_{a0}}. \quad (19)$$

Артериальное давление в активной части артериолы равно

$$P_\beta = P_a - \beta (P_a - P_g) \frac{R_{a0}}{R_a}. \quad (20)$$

Среднее давление в активной части приносящей артериолы в предположении линейного падения давления вдоль активной части определяется следующим образом:

$$P_{\text{av}} = \frac{P_\beta + P_g}{2} = \frac{1}{2} \left(P_a + P_g - \beta (P_a - P_g) \frac{R_{a0}}{R_a} \right). \quad (21)$$

Динамика артериолы может быть описана уравнением

$$\frac{d^2 r}{dt^2} + d \frac{dr}{dt} - \frac{P_{\text{av}} - P_{\text{eq}}}{\omega} = 0, \quad (22)$$

где r – радиус, параметр d определяет степень затухания колебаний в артериоле, ω есть отношение масса–эластичность стен артериолы, P_{eq} – равновесное давление в активной части приносящей артериолы, P_{av} – среднее давление в активной части выносящей артериолы. Если ввести скорость сокращения или растяжения артериолы v_r , то уравнение (22) можно переписать в виде системы двух обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= v_r, \\ \frac{dv_r}{dt} &= \frac{P_{\text{av}} - P_{\text{eq}}}{\omega} - v_r d. \end{aligned} \quad (23)$$

Канальцево-гломерулярная обратная связь. Анализ экспериментальных данных показал, что КГОС стабилизирует скорость потока в канальцах нефрона и является внутренним механизмом. Данный механизм осуществляет мониторинг ионной концентрации в потоке дистального канальца, активизирует мускульные клетки приносящей артериолы, регулируя ее радиус. При этом мускульный тон Ψ является функцией скорости потока в дистальном канальце $3X_3/T$ и параметра α , определяющего усиление в цепи КГОС

$$\Psi \left(\frac{3X_3}{T} \right) = \Psi_{\max} - \frac{\Psi_{\max} - \Psi_{\min}}{1 + e^{\alpha \left(\frac{3X_3}{TF_{Hen0}} - S \right)}}$$

$$S = 1 - \frac{1}{\alpha} \ln \left(\frac{\Psi_{eq} - \Psi_{\min}}{\Psi_{\max} - \Psi_{eq}} \right). \quad (24)$$

Здесь Ψ_{\min} , Ψ_{\max} и Ψ_{eq} – минимальный, максимальный и равновесный уровни активности, соответственно $3X_3/(TF_{Hen0})$ – выходящий поток из петли Генле, нормированный на равновесное значение потока F_{Hen0} .

Модель одиночного нефрона. Процесс авторегуляции отдельного нефрона, таким образом, может быть описан системой шести дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dP_t}{dt} &= \frac{1}{C_{tub}} [F_{filt}(P_t, r) - F_{reab} - F_{Hen}(P_t)], \\ \frac{dr}{dt} &= v_r, \\ \frac{dv_r}{dt} &= \frac{P_{av}(P_t, r) - P_{eq}(r, \Psi(X_3, \alpha), T)}{\omega} - v_r d, \\ \frac{dX_1}{dt} &= F_{Hen}(P_t) - \frac{3X_1}{T}, \\ \frac{dX_2}{dt} &= \frac{3(X_1 - X_2)}{T}, \\ \frac{dX_3}{dt} &= \frac{3(X_2 - X_3)}{T}. \end{aligned} \quad (25)$$

Из-за сложности данной модели в тексте не приводится описание всех нелинейных функций, переменных и параметров (в данной работе мы используем те же параметры, что и авторы статьи [33]).

3.2. Математическая модель парных нефронов. Как отмечалось в разделе 1, парные нефроны могут взаимодействовать посредством электрохимических сигналов или через гемодинамическую связь, которая возникает из-за перераспределения потока крови между ними. Гемодинамическая связь в основном зависит от сопротивления потока крови в сети артериол, тогда как электрохимическая связь ассоциируется с передачей сигналов между гладкими мышечными клетками. В результате лишь нефроны, расположенные вблизи друг друга, могут взаимодействовать посредством электрохимических сигналов. Нефроны, расположенные в отдалении,

но к которым кровь поступает от одного и того же участка междольковой артерии, могут взаимодействовать через гемодинамическую связь.

Вначале акцентируем внимание на моделировании электрохимической связи. В модели одиночного нефрона (25) равновесное давление в активной части приносящей артериолы зависит от текущего радиуса r и от уровня активации Ψ гладких мышц, окружающих артериолу и контролирующих ее диаметр (мускульного тона). Мускульная активация возникает в юктагломерулярном аппарате и распространяется вдоль приносящей артериолы. При достижении точки разветвления с артериолой соседнего нефрона часть сигнала может распространяться вдоль артериолы этого соседнего нефрона и приводить к возникновению его отклика, связанного с механизмом КГОС. Эта связь рассматривается как почти мгновенная, поскольку время распространения сигнала от одного нефрона к другому очень мало по сравнению с периодом колебаний КГОС. В работе [31] было показано, что сигнал при его распространении уменьшается по амплитуде почти экспоненциально. Поэтому только часть исходного уровня активации $\gamma = e^{-l/l_0} < 1$ достигнет гладких мышц сосудов, расположенных вблизи макулы денса соседнего нефрона. В выражении для параметра электрохимической связи γ величина l представляет собой расстояние при распространении сигнала связи, а $l_0 \cong 500$ мкм – характерный временной масштаб экспоненциального затухания. В рамках модели парных нефронов электрохимическая связь описывается добавлением вклада уровня активации в одном нефроне в уровень активации в соседнем нефроне

$$\Psi_{1,2}^* = \Psi_{1,2} + \gamma\Psi_{2,1}. \quad (26)$$

В данном случае γ – параметр связи; $\Psi_{1,2}$ – уровни активации каждого из двух несвязанных нефронов, которые определяются соответствующими значениями потока в петлю Генле. В силу наличия характерной длительности распространения сигнала и измеренных расстояний между сетью артериол, типичное значение γ составляет примерно 0.1–0.2 [32].

Рассмотрим теперь дополнительно влияние гемодинамической связи, которую будем описывать с помощью коэффициента ε . Чтобы задать гемодинамическую связь в уравнениях, нужно включить в систему отрезок общей междольковой артерии. После этого общая длительность приносящего кровеносного сосуда будет поделена на следующие участки: участок $\varepsilon < \beta$, являющийся общим для двух взаимодействующих нефронов; участок $(1 - \beta)$, который подвергается воздействию посредством сигнала КГОС; и оставшийся участок $(\beta - \varepsilon)$, для которого сопротивление потока считается постоянным. По сравнению с равновесным сопротивлением отдельных артериол участок общей артерии (по которому перемещается в 2 раза больший поток крови) предположительно имеет вдвое меньшее сопротивление на единицу длины.

Вводя в рассмотрение P_ε – давление в точке ветвления артериол, уравнение непрерывности для потока крови можно записать следующим образом [31]:

$$\frac{P_a - P_\varepsilon}{\varepsilon R_{a0}/2} = \frac{P_\varepsilon - P_{g1}}{R_{a1}} + \frac{P_\varepsilon - P_{g2}}{R_{a2}}, \quad (27)$$

где сопротивление потока, в свою очередь, определяется равенством

$$R_{ai} = (\beta - \varepsilon)R_{a0} + (1 - \beta)\frac{R_{a0}}{r_i^4}, \quad i = 1, 2. \quad (28)$$

Здесь R_{a0} обозначает общее сопротивление потока для каждого из 2-х нефронов в равновесном состоянии; r_1 и r_2 – нормированные радиусы активной части приносящей артериолы для нефрона 1 и нефрона 2, соответственно. Через P_{g1} и P_{g2} обозначены соответствующие гломерулярные давления.

Из-за неявной взаимосвязи между гломерулярным давлением и скоростью фильтрации непосредственное решение системы связанных алгебраических уравнений для модели парных нефронов становится довольно затруднительным. Поэтому мы введем для каждого нефрона гломерулярное давление P_g как новую переменную состояния, которая определяется следующим образом:

$$\frac{dP_{gi}}{dt} = \frac{1}{C_{glo}} \left(\frac{P_\varepsilon - P_{gi}}{R_{ai}} - \frac{P_{gi} - P_v}{R_e} - F_{filt} \right), \quad (29)$$

где $i = 1, 2$. Это означает, что гломерулус рассматривается как эластичная структура, которая характеризуется параметром упругой податливости C_{glo} и вариациями давления, определяемыми дисбалансом между входящим потоком крови $(P_\varepsilon - P_{g,i})/R_{a,i}$, выходящим потоком крови $(P_{g,i} - P_v)/R_e$ и скоростью гломерулярной фильтрации $F_{filt,i}$.

В действительности ожидается, что оба типа взаимодействия присутствуют одновременно и конкурируют между собой. Рис. 10 иллюстрирует, что только электрохимическая или только сильная гемодинамическая связь вызывают синфазную или противофазную синхронизацию, соответственно. Однако их комбинация может приводить к конкуренции между этими режимами и появлению множества сосуществующих решений с разными фазовыми сдвигами.

Реалистичная динамика парных нефронов соответствует диапазону сравнительно больших значений γ при относительно небольших значениях ε (область I на диаграмме рис. 10). Наличие областей бистабильности (выделенных серым цветом) согласуется с результатами, полученными для экспериментальных данных (возможностью реализации режима противофазной синхронизации). С помощью данной модели можно также описать режимы полной и частичной синхронизации, реализуемые в динамике реальных нефронов. Как видно из рис. 11, наблюдается сходство сигналов, полученных экспериментально и в рамках математического моделирования.

Таким образом, результаты математического моделирования эффекта синхронизации колебаний в динамике парных нефронов соответствуют анализу экспериментальных данных. С помощью математического моделирования можно выдвинуть ряд гипотез относительно изменения режима динамики нефронов при гипертонии. Однако модель не позволяет подтвердить данные гипотезы – это можно сделать лишь в рамках дополнительных, более детальных экспериментов. В частности, изме-

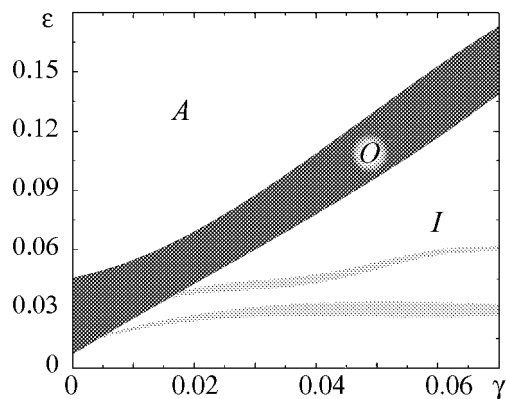


Рис. 10. Упрощенная диаграмма наблюдаемых режимов. I обозначает синфазный режим, A – противофазный, O – область сосуществующих «out-of-phase» режимов. В серой области режимы I и A сосуществуют

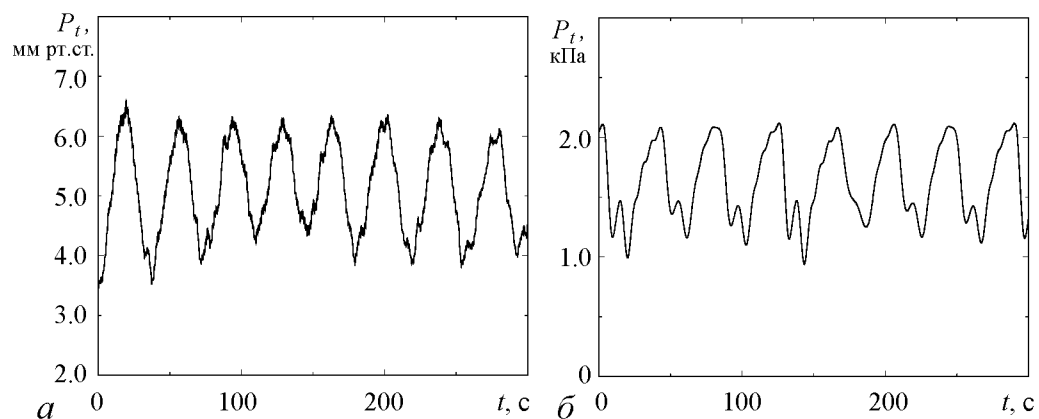


Рис. 11. Примеры сигналов давления фильтрата в канальцах нефронов: *a* – экспериментальные данные, *б* – результаты математического моделирования

нение режима синхронных колебаний при гипертонии может быть вызвано уменьшением уровня активации гладких мышц, приводящим к снижению коэффициента электрохимической связи между нефронами. В свою очередь, это будет приводить к уменьшению длительностей участков захвата частот колебаний, что соответствует экспериментальным наблюдениям (и с помощью модели данный эффект можно проиллюстрировать). Однако нарушения сократительного механизма сосудов могут сопровождаться изменением и режима функционирования отдельного нефрона (с точки зрения математического моделирования – изменениями управляющих параметров), что также способно влиять на характеристики синхронного режима. Более того, отмеченные причины функциональных нарушений могут присутствовать одновременно, еще более усложняя исследования динамики нефронов при развитии гипертонии.

Отметим при этом, что возможный сценарий нарушения синхронного режима, связанный с уменьшением коэффициента связи между взаимодействующими структурными элементами почки, не противоречит ни теоретическим представлениям о динамике нефронов, ни данным экспериментов. Применение методов нелинейной теории колебаний для изучения генеза почечной гипертонии может способствовать появлению нового взгляда на проблему фармакологии данного заболевания, в перспективе совершенствуя лекарственные препараты направленного действия. Безусловно, это требует длительных экспериментальных исследований с привлечением больших коллективов специалистов в области ренальной гипертонии. Но сам факт того, что методы нелинейной теории колебаний могут служить инструментами данного исследования, представляется весьма важным и актуальным.

Заключение

В ходе исследований, проведенных в рамках данной работы, получены следующие основные результаты.

- Выявлены различия в динамике парных нефронов в норме и при гипертонии. Установлено, что взаимодействующие структурные элементы почки нормотензивных крыс чаще всего демонстрируют эффект полной синхронизации, а гипертен-

живных крыс – частичной синхронизации ритмов колебаний. Средняя длительность участков захвата частот в случае нормы составляет примерно 10–12 периодов колебаний, при гипертензии эта длительность уменьшается в 3 раза.

- На основе анализа динамики мгновенных фаз колебательных процессов установлено, что режим синхронизации для медленных ритмов и миогенных колебаний может отличаться – синфазные миогенные колебания парных нефронов могут сопровождаться противофазными медленными колебаниями. Это означает, что эффекты подстройки частот и фаз колебаний для ритмической активности, обусловленной разными механизмами авторегуляции, необходимо анализировать по отдельности.

- В ходе экспериментальных исследований обнаружено, что в динамике взаимодействующих корковых нефронов наиболее типична синфазная синхронизация колебаний (более 90% экспериментальных данных), которая возникает из-за наличия электрохимической связи. Противофазная синхронизация, порождаемая гемодинамической связью, проявляется значительно реже (менее 10% проанализированных взаимодействующих нефронов).

- С помощью модели парных нефронов продемонстрировано наличие синфазных синхронных режимов при электрохимической связи и противофазных – при сильной гемодинамической связи. Выдвинута гипотеза о том, что нарушение синхронизации в динамике нефронов может быть связано с уменьшением коэффициента электрохимической связи между структурными элементами почки. Данная гипотеза не противоречит теоретическим представлениям о динамике нефронов и согласуется с результатами экспериментов.

Авторы выражают искреннюю признательность N.-H. Holstein-Rathlou за предоставленные данные.

Проводимые исследования были поддержаны Министерством образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (государственный контракт П451).

Библиографический список

1. *Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J.* Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 1991. Vol. 261. P. F400.
2. *Yip K.-P., Marsh D.J., Holstein-Rathlou N.-H.* Low dimensional chaos in renal blood flow control in genetic and experimental hypertension // *Physica D.* 1995. Vol. 80. P. 95.
3. *Holstein-Rathlou N.-H., Yip K.-P., Sosnovtseva O.V., Mosekilde E.* Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction // *Chaos.* 2001. Vol. 11. P. 417.
4. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 061909.
5. *Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H.* Frequency encoding in renal blood flow regulation // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. R1160.
6. *Pavlov A.N., Makarov V.A., Mosekilde E., Sosnovtseva O.V.* Application of wavelet-

- based tools to study the dynamics of biological processes // *Briefings in Bioinformatics*. 2006. Vol. 7. P. 375.
7. *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 // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. Vol. 293. P. F1545.
 8. *Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Vascular coupling induces synchronization, quasiperiodicity, and chaos in a nephron tree // *Chaos*. 2007. Vol. 17. P. 015114.
 9. *Sakai T., Craig D.A., Wexler A.S., Marsh D.J.* Fluid waves in renal tubules // *Biophys. J.* 1986. Vol. 50. P. 805.
 10. *Layton H.E., Pitman E.B., Moore L.C.* Nonlinear filter properties of the thick ascending limb // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 1997. Vol. 273. P. F625.
 11. *Casellas D., Moore L.C.* Autoregulation and tubuloglomerular feedback in juxtamedullary glomerular arterioles // *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 1990. Vol. 258. P. F660.
 12. *Gonzalez-Fernandez J.M., Ermentrout G.B.* On the origin and dynamics of the vasomotion of small arteries // *Math. Biosci.* 1994. Vol. 240. P. 127.
 13. *Horowitz A., Menice C.B., Laporte R., Morgan K.G.* Mechanisms of smooth muscle contraction // *Physiol. Rev.* 1996. Vol. 76. P. 967.
 14. *Holstein-Rathlou N.-H., He J., Wagner A.J., Marsh D.J.* Patterns of blood pressure variability in normotensive and hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1995. Vol. 269. P. R1230.
 15. *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.
 16. *Leyssac P.P., Holstein-Rathlou N.-H.* Tubulo-glomerular feedback response: enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effects of anaesthetics // *Pflügers Arch.* 1989. Vol. 413. P. 267.
 17. *Wang H., Kin S., Ju K., Chon K.H.* A high resolution approach to estimating time-frequency spectra and their amplitudes // *Ann. Biomed. Eng.* 2006. Vol. 34. P. 326.
 18. *Quiroga R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P.* Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 65. P. 041903.
 19. *Huang N.E., Shen Z., Long S.R.* The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis // *Proc. R. Soc. Lond. A.* 1998. Vol. 454. P. 903.
 20. *Mallat S.G.* A wavelet tour of signal processing. New York: Academic Press, 1998.
 21. *Addison P.S.* The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
 22. *Grossman A., Morlet J.* Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape // *SIAM J. Math. Anal.* 1984. Vol. 15. P. 723.
 23. *Kaiser G.* A friendly guide to wavelets. Boston: Birkhäuser, 1994.
 24. *Torrence C., Compo G.P.* A practical guide to wavelet analysis // *Bull. Amer. Meteor. Soc.* 1998. Vol. 79. P. 61.

25. Павлов А.Н., Сосновцева О.В. Применение двойного вейвлет-анализа для исследования эффектов модуляции в динамике нефронов // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2004. Т. 12, № 6. С. 105.
26. Павлов А.Н., Павлова О.Н., Сосновцева О.В. Взаимодействие ритмов в динамике структурных элементов почек // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2007. Т. 15, № 2. С. 14.
27. Анисимов А.А., Павлова О.Н., Тупицын А.Н., Павлов А.Н. Вейвлет-анализ чирпов // Изв. вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2008. Т. 16, № 5. С. 3.
28. Короновский А.А., Храмов А.Е. Непрерывный вейвлетный анализ в приложениях к задачам нелинейной динамики. Саратов: ГосУНЦ «Колледж», 2002.
29. Короновский А.А., Храмов А.Е. Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения. М.: Физматлит, 2003.
30. Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Chon K.H., Holstein-Rathlou N.-H. Nonlinear interactions in renal blood flow regulation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. Vol. 288. P. R1143.
31. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism // Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. 1990. Vol. 258. P. F1448.
32. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. A dynamic model of renal blood flow autoregulation // Bull. Math. Biol. 1994. Vol. 56. P. 411.
33. Barfred M., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation // Chaos. 1996. Vol. 6. P. 280.

Саратовский государственный
университет им. Н.Г. Чернышевского
Датский технический университет

Поступила в редакцию
После доработки

9.12.2009
19.07.2010

DYNAMICS OF SMALL GROUPS OF INTERACTING NEPHRONS IN NORMAL AND RENAL HYPERTENSION STATES

O.N. Pavlova, A.N. Pavlov, O.V. Sosnovtseva

Based on the wavelet-analysis of experimental data, we study in this paper the phenomenon of synchronization of oscillations in the dynamics of small groups of structural units of the kidney (paired nephrons and triplets). Distinctions between synchronous dynamics of interacting nephrons in normal and hypertensive rats are discussed. We show that mean duration of synchronous oscillations is about 3 times less in hypertensive rats. We state that in-phase synchronization is the most typical case in the dynamics of interacting nephrons (more than 90% of experimental data). We compare the results of experimental data analysis and the results of mathematical modeling of the dynamics of interacting units of the kidney.

Keywords: Renal blood-flow autoregulation, nephrons, rhythm dynamics, wavelet-analysis.



Павлова Ольга Николаевна – родилась в Саратове (1985). Окончила физический факультет Саратовского университета по специальности биохимическая физика (2007). В настоящее время работает ассистентом на кафедре радиофизики и нелинейной динамики СГУ. Область научных интересов: динамика биологических систем. Имеет около 20 работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: pavlova_olya@yahoo.com



Павлов Алексей Николаевич – родился в Саратове (1973). Окончил физический факультет Саратовского университета по специальности радиофизика и электроника (1995). Кандидат физико-математических наук (1998). В настоящее время работает доцентом на кафедре радиофизики и нелинейной динамики СГУ. Область научных интересов: анализ временных рядов. Имеет более 80 работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати.

410012 Саратов, ул. Астраханская, 83
Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: pavlov_lesha@mail.ru



Сосновцева Ольга Владимировна родилась в 1966 году. Окончила физический факультет Саратовского университета (1989). Защитила кандидатскую диссертацию (1996). Неоднократно работала за рубежом: в Германии, Дании и Южной Корее. В настоящее время работает в Датском техническом университете (г. Люнгбю). Научные интересы – явления самоорганизации в ансамблях нелинейных хаотических и стохастических систем; особенности синхронизации хаотической динамики и стохастических процессов, динамика биологических систем. Имеет около 70 публикаций в отечественной и зарубежной печати.

DK-2800, Lyngby, Denmark, Anker Engelundsvej 1, Building 309
Technical University of Denmark
E-mail: olga@fysik.dtu.dk