



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РИТМОВ В ДИНАМИКЕ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПОЧЕК

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

В данной работе исследуются эффекты взаимодействия между тремя ритмическими компонентами механизма почечной авторегуляции. Выявлены существенные различия соответствующих эффектов в случае почти периодической динамики нефронов крыс с нормальным артериальным давлением по сравнению с нерегулярной (хаотической) динамикой, наблюдаемой в функционировании нефронов крыс с повышенным артериальным давлением.

Введение

Одной из типичных особенностей динамики биологических систем является сосуществование нескольких ритмов, которые находят отражение в структуре сигналов, генерируемых данными системами. Такая ситуация хорошо известна на разных уровнях организации объектов живой природы, начиная от микроскопического уровня отдельной клетки (наличие быстрых и медленных колебаний в функционировании нейронов [1] или β -клеток поджелудочной железы [2], бипериодическая динамика электрорецепторов [3], различные ритмические компоненты внутриклеточных процессов [4] и т.д.) до макроскопического уровня отдельных органов и всего организма в целом. В частности, известно, что в динамике сердечно-сосудистой системы можно выделить, по крайней мере, пять независимых колебательных процессов [5]. Сосуществование суточного циркадного ритма и колебаний с периодом 2–4 часа обнаружено при выработке инсулина β -клетками [6]. Сложные колебательные процессы с несколькими характерными частотами можно идентифицировать в сигналах электрической активности мозга – электроэнцефалограммах [1].

Наличие нескольких ритмов в функционировании биологической системы часто приводит к различным формам их взаимодействия. Хорошо известным примером служит синхронизация колебаний, которая играет важную роль в динамике многих объектов живой природы [7, 8]. В числе примеров данного явления можно упомянуть эффект подстройки ритмов дыхания и сердцебиений [9, 10], кооперативную динамику нейронных ансамблей [11] и генерацию стабильных ритмов биологическими осцилляторами [12]. Синхронизация может играть и негативную роль, приводя

к различным заболеваниям. Например, патологическая синхронизация ритмических процессов в мозге способна приводить к возникновению паркинсоновского тремора [13]. К настоящему времени эффекты синхронизации выявлены в механизмах почечной регуляции, причем в экспериментах на крысах было обнаружено, что эти эффекты существенно различаются при нормальном и повышенном артериальном давлении [14, 15].

Другим вариантов взаимодействия ритмов служит модуляция: мгновенная амплитуда или частота сравнительно быстрого ритма может быть промодулирована более медленной динамикой. В функционировании сердечно-сосудистой системы человека или животных хорошо известно явление модуляции сердцебиений процессом дыхания: частота ударов сердца увеличивается при вдохе и уменьшается при выдохе. Эффекты амплитудной модуляции сердечного ритма частотой дыхания к настоящему времени были продемонстрированы при анализе сигналов артериального давления [16] и фотоплетизмограмм [17]. Взаимодействие ритмов в форме частотной и амплитудной модуляции было обнаружено в функционировании нефронов почек [18–20] и во внутриклеточной динамике [21].

Сложности экспериментальных исследований эффектов взаимодействия колебательных процессов зачастую связаны с нестационарностью сигналов живых систем, которая является в физиологии скорее правилом, чем исключением. В некоторых частных случаях нестационарные процессы имеют особенности, упрощающие их анализ: иногда данные удается представить в виде суммы или произведения выборочной функции стационарного случайного процесса и детерминированной функции, определяющей нестационарную часть процесса, называемую трендом. Возможность выделить в анализируемом процессе тренд значительно упрощает дальнейший анализ. Однако такой подход, как правило, является неэффективным при рассмотрении переходных процессов, которые наблюдаются в функционировании любых объектов живой природы из-за их постоянной адаптации к изменению внешних условий. В динамике объектов живой природы нестационарность связана не только с медленными изменениями среднего значения или дисперсии анализируемого процесса, но и, в частности, с изменением во времени характерных частот различных ритмов. Выделение и устранение тренда в этом случае не решает полностью проблему нестационарности.

Кроме того, на основе стандартных методов анализа структуры сигналов может быть достаточно сложно выявить эффекты взаимодействия ритмов, которые происходят в течение коротких интервалов времени. В последние годы нестационарная динамика биологических систем часто исследуется на основе специальных подходов, наиболее популярным из которых является вейвлет-анализ [22–27]. Как известно, обработка нестационарных процессов с применением классических методов (например, основанных на преобразовании Фурье) может приводить к сложностям в интерпретации полученных результатов, которые являются следствием ограничений статистических подходов. Классические методы представляют собой инструменты исследования стационарных случайных процессов, они не учитывают того, что частота характерного ритма может претерпевать значительные изменения во времени. В частности, наличие двух «пиков» в спектре мощности физиологического процесса с некротными частотами может соответствовать принципиально разным ситуациям: сосуществованию двух независимых ритмов или «переключениям» частоты одного

ритмического процесса. Анализ Фурье покажет сам факт наличия двух частот, но не позволит определить, существуют оба ритма одновременно или же мы имеем дело только с одним характерным ритмом, мгновенная частота которого со временем изменилась. Вейвлет-анализ позволяет четко различать эти случаи.

Для изучения эффектов взаимодействия колебательных процессов в динамике биологической системы представляется целесообразным провести некоторую модификацию обычно используемого метода вейвлет-анализа. В работе [17] была предложена идея последовательного вычисления двух вейвлет-преобразований для изучения особенностей временной динамики мгновенных частот. Независимо в работе [18] и последующих публикациях [19, 20] для исследования эффектов модуляции в почечной авторегуляции кровотока был разработан метод «двойного вейвлет-анализа». Данный подход позволяет выявлять эффекты взаимодействия ритмов даже в случае сравнительно быстрых изменений их мгновенных частот. Двойной вейвлет-анализ продемонстрировал свою эффективность как при исследовании динамики математических моделей биосистем [20] (где знание уравнений позволяет осуществить проверку полученных результатов), так и при анализе экспериментальных данных [19]. В настоящей работе с использованием данной техники мы изучаем взаимодействие трех ритмических компонент в динамике индивидуальных функциональных элементов почек (нефронов). Мы демонстрируем существование четких различий нелинейного взаимодействия ритмов для нефронов крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением. Основное внимание уделяется исследованию очень медленных ритмов (0.002–0.01 Гц) и их влиянию на более быструю динамику. Роль данных ритмов до настоящего времени остается неизвестной, а их воздействие на другие механизмы почечной авторегуляции ранее не исследовалось.

1. Метод двойного вейвлет-анализа

В последние годы анализ структуры сигналов медико-биологического происхождения очень часто проводится на основе вейвлет-преобразования, которое позволяет не только выявлять характерные ритмы, присутствующие в динамике анализируемой системы, но и отслеживать эволюцию мгновенных частот данных ритмов во времени. Вейвлет-преобразование сигнала $x(t)$ вычисляется по формуле

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

где $W(a, b)$ – коэффициенты вейвлет-преобразования, a – масштаб наблюдения, b – параметр смещения, ψ – базисная функция (вейвлет). При проведении исследований ритмических компонент предпочитают использовать базисную функцию Морле

$$\psi(\tau) = \pi^{-1/4} \exp(-j2\pi f_0 \tau) \exp \left[-\frac{\tau^2}{2} \right], \quad (2)$$

в которой параметр f_0 характеризует частотное разрешение, а связь параметра масштаба a с частотой анализируемого ритма f определяется соотношением $f = f_0/a$. Выделение временных зависимостей мгновенных частот и амплитуд характерных

ритмов осуществляется путем поиска локальных максимумов коэффициентов $W(a, b)$ при каждом фиксированном значении параметра b .

Если в динамике некоторой системы одновременно присутствуют несколько независимых ритмов, то между ними возможны различные формы взаимодействия, одной из которых является модуляция амплитуды или частоты более быстрого ритма медленными процессами. Данное явление легко обнаружить, проводя анализ быстрой (модулируемой) динамики. На практике, однако, могут возникать сложности, если в эксперименте удастся осуществить регистрацию только одной медленной переменной состояния, в которой каким-то образом отражена быстрая динамика. Эта задача усложняется в условиях нестационарности ритмов, приводящей к изменению во времени частоты и глубины модуляции. Если эти характеристики демонстрируют сильные изменения, могут возникать сложности с разделением ритмических процессов из скалярного временного ряда на основе процедуры полосовой фильтрации. Полосу пропускания для быстрого ритма нельзя выбирать ни слишком узкой из-за нестационарности, ни слишком широкой, чтобы в нее не попали гармоники медленного ритма. Исследование ритмической динамики в такой ситуации целесообразно проводить с помощью вейвлет-анализа, базирующегося на преобразовании (1).

Для выявления особенностей амплитудной и частотной модуляции в условиях нестационарности в наших предыдущих работах [18–20] был предложен специальный подход, основанный на технике двойного вейвлет-анализа. Идея данного подхода состоит в том, чтобы использовать выделенную мгновенную частоту или амплитуду быстрого ритма в качестве исходного сигнала для еще одного вейвлет-преобразования (1). Повторное преобразование позволяет извлекать информацию обо всех процессах, принимающих участие в модуляции быстрой динамики. В качестве количественных критериев рассматриваются глубина частотной M_f и амплитудной M_a модуляции, которые можно оценить следующим образом: $M_f = \Delta\omega/\Omega$, где $\Delta\omega$ характеризует диапазон изменения модулируемой частоты (быстрого ритма), а Ω представляет собой модулирующую частоту (сравнительно медленная динамика); величину M_a можно оценить по формуле $M_a = \Delta A/A$, где ΔA характеризует диапазон изменения мгновенной амплитуды быстрого ритма, A – среднее значение амплитуды. Отметим, что для нестационарных процессов все указанные величины Ω , $\Delta\omega$, A , ΔA зависят от времени, так же как и значения M_f и M_a . При расчетах целесообразно вначале оценивать мгновенные значения данных характеристик, после чего проводить усреднение по времени для глубины модуляции. Временные зависимости $\Omega(t)$, $A(t)$ можно вычислить на первом этапе (после однократного вейвлет-преобразования анализируемого сигнала), тогда как $\Delta\omega(t)$, $\Delta A(t)$ предлагается оценивать, осуществив еще одно вейвлет-преобразование для выделенных мгновенных частоты и амплитуды быстрого ритма. Данный подход несколько сложнее обычно используемого в радиофизике, однако он имеет одно важное преимущество – он учитывает возможность сильных изменений во времени характеристик процесса.

Предложенный метод был нами тщательно протестирован в работе [20] на ряде тестовых примеров, в которых можно было проконтролировать корректность полученных результатов. В частности, были рассмотрены классические для радиофизики примеры амплитудной и частотной модуляции (моделируемые с помощью двух гармонических функций), а также более сложные сигналы (модуляция колебаний в режиме динамического хаоса). Особое внимание уделялось случаю нестационар-

ной динамики, когда характеристики модуляции изменялись во времени. Проведенные расчеты продемонстрировали корректность вычислений, выполняемых на основе разработанного подхода. В следующих разделах данной работы мы применяем метод двойного вейвлет-анализа для исследования эффектов модуляции в динамике структурных элементов почек.

2. Динамика нефрона

2.1. Ритмические компоненты сигналов давления в канальцах нефронов.

Почечная авторегуляция кровотока в отдельных нефронах обеспечивается, по крайней мере, двумя механизмами: канальцево-гломерулярной обратной связью (КГОС) и миогенным откликом [28–30]. Первый из этих механизмов приводит к появлению отрицательной обратной связи, которая регулирует входящий поток крови, а следовательно, скорость фильтрации и скорость потока жидкости в канальцах в зависимости от концентрации ионов NaCl в фильтрате на выходе петли Генли. В соответствии с работами [28, 29], данный механизм регуляции приводит к появлению колебаний давления в проксимальном канальце нефрона с периодом 30–40 секунд. Для крыс с нормальным артериальным давлением соответствующие колебания являются почти периодическими, а для крыс с повышенным артериальным давлением (так называемых «спонтанных гипертензивных» крыс) наблюдается сильно нерегулярная (хаотическая) динамика. Таким образом, повышение артериального давления сопровождается переходом от регулярного к хаотическому поведению.

Второй механизм (миогенный отклик) состоит в способности гладких мышц сосудистой стенки сокращаться при повышении артериального давления. Увеличение напряжения в стенках сосуда, вызванное увеличением артериального давления (соответственно, трансмурального давления), ведет к сокращению гладких мышечных клеток и уменьшению диаметра сосуда, а следовательно, к уменьшению напряжения. В этом случае регуляция кровотока осуществляется за счет подстройки диаметра, с тем чтобы поддержать постоянство напряжения стенок сосудов. В настоящее время существует множество экспериментальных доказательств миогенного механизма в почках [31, 32]. Он приводит к возникновению колебаний потока крови в артериоле с частотой 0.1–0.25 Гц («эхо» этих колебаний хорошо различимо и в записях давления ультрафильтрата в проксимальном канальце). Поскольку оба описанных механизма оказывают воздействие на одну и ту же артериолу, активация одного из них модифицирует отклик другого.

Индивидуальный структурный элемент почек (нефрон) часто рассматривают как двухмодовый осциллятор [33], который демонстрирует колебания с двумя характерными временными масштабами: быстрый ритм, связанный с динамикой гладких мышечных клеток, и более медленный ритм, обусловленный механизмом КГОС. Однако экспериментальный анализ записей давления в проксимальных канальцах нефронов демонстрирует, что истинная динамика нефрона не ограничивается только двумя данными ритмами. В частности, вейвлет-анализ позволяет дополнительно обнаружить очень медленные колебания (0.002–0.01 Гц), физиологическая интерпретация которых менее очевидна. Мы предполагаем, что эти колебания могут быть связаны с вариациями величины давления крови во входящей артериоле. Они могут иметь большую амплитуду по сравнению с динамикой на других частотах. Как видно

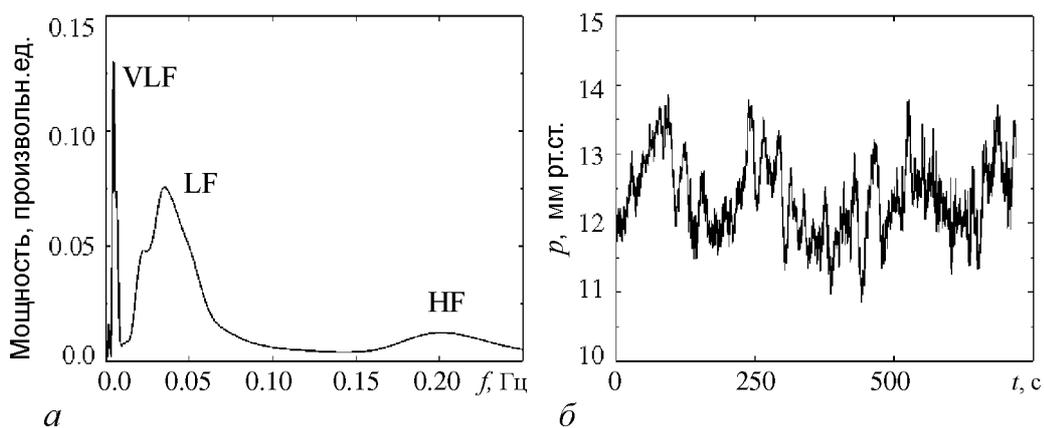


Рис. 1. *a* – спектр мощности сигнала давления ультрафильтрата в проксимальном канальце нефрона для крысы с повышенным артериальным давлением. Очень медленные колебания (с частотой около 0.005 Гц) являются более четко выраженными по сравнению с другими ритмами. *б* – экспериментальная запись, иллюстрирующая хорошо заметные колебания с периодом порядка 200 с

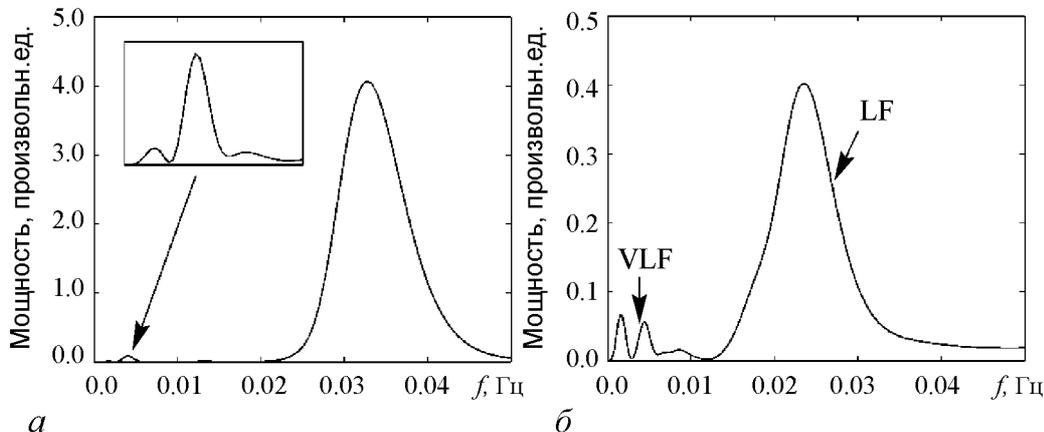


Рис. 2. Примеры спектров мощности в диапазонах VLF и LF для крыс с нормальным (*a*) и повышенным (*б*) артериальным давлением

из рис. 1, *a*, амплитуда ритма в районе частоты 0.005 Гц превышает амплитуду колебаний, обусловленных механизмом КГОС (около 0.035 Гц) и значительно превышает размах миогенных осцилляций (около 0.2 Гц). Далее мы будем обозначать указанные ритмы как очень медленную (VLF), медленную (LF) и быструю (HF) динамику, соответственно. Наличие VLF-ритмов (0.002–0.01 Гц) можно визуально наблюдать на рис. 1, *б*, который иллюстрирует достаточно сильные колебания с периодом примерно 200 с (они особенно четко видны для первой половины экспериментальной записи).

Мы хотели бы отметить, что наличие сильных VLF-ритмов не является типичным эффектом для функционирования нефрона. Чаще наблюдается ситуация, когда соответствующие колебания характеризуются сравнительно небольшой мощностью по отношению к остальным ритмам, однако их можно четко выявить в динамике нефронов крыс как с нормальным, так и с повышенным артериальным давлением (рис. 2). В примере, представленном на рис. 2, *a*, колебания в VLF-диапазоне, на частоте 0.0045 Гц*, очень малы по сравнению с амплитудой LF-ритма (0.033 Гц).

*Здесь и далее указаны приблизительные значения частот.

Для того чтобы лучше их идентифицировать, спектр целесообразно рассматривать в логарифмическом масштабе. Для крысы с повышенным артериальным давлением (рис. 2, б) амплитуда LF-ритма значительно меньше, чем на рис. 2, а, и, как следствие, VLF-динамика является более четко выраженной в спектре мощности.

2.2. Статистический анализ. Для того чтобы обсудить типичные явления в динамике нефронов, рассмотрим результаты, полученные для серии экспериментов. Мы использовали 76 записей сигналов давления ультрафильтра в проксимальных канальцах нефронов, включая 34 записи для крыс с нормальным (первая группа) и 42 – для крыс с повышенным (вторая группа) артериальным давлением. Детали экспериментальной процедуры и методика препарирования животных описаны в работах [28–30]. Рис. 3 служит подтверждением того, что все упомянутые ритмы присутствуют в усредненных спектрах, вычисленных для двух рассматриваемых групп. Хорошо видно, что VLF-динамика является более четко выраженной на рис. 3, б. Осуществляя сравнение спектров мощности, следует отметить, что амплитуда LF-ритма для крыс с нормальным артериальным давлением значительно больше амплитуд других компонент (VLF и HF ритмы являются близкими по мощности) – рис. 3, а. Иная картина наблюдается для крыс с повышенным артериальным давлением: ритмы в VLF и HF диапазонах демонстрируют сильные различия по своим энергетическим характеристикам (см. рис. 3, б), причем первый из них приближается по амплитуде к LF-динамике.

В настоящей работе мы рассматриваем область частот выше 0.002 Гц из-за конечного времени регистрации экспериментальных записей, имеющихся в нашем распоряжении (около 1000 с). Таким образом, мы вводим ограничения частотного диапазона для того, чтобы анализируемый сигнал содержал не менее двух периодов очень медленных колебаний. Средняя частота VLF-динамики на рис. 3, б составляет приблизительно 0.005 Гц. В этом случае в экспериментальной записи давления в проксимальном канальце можно идентифицировать не менее пяти периодов данного ритма, что вполне достаточно для осуществления спектральных оценок с помощью базисной вейвлет-функции Морле. Дело в том, что при анализе медленных процессов (с частотами менее 1.0 Гц) параметр f_0 в формуле (2) обычно выбирается

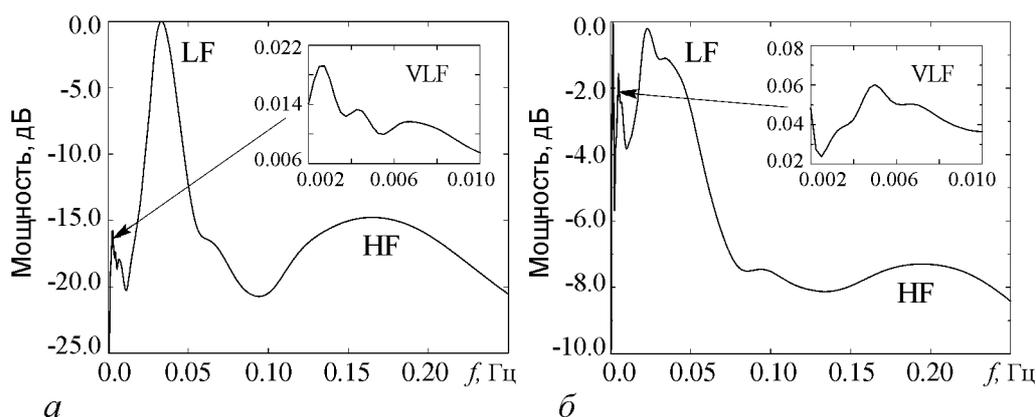


Рис. 3. Усредненные по 34 записям спектры мощности для крыс с нормальным артериальным давлением (а) и по 42 записям для крыс с повышенным артериальным давлением (б). Кроме LF- и HF-динамики наблюдается наличие очень медленных ритмов в VLF-диапазоне. На вставках мощность в произвольных единицах

равным единице, что обеспечивает хороший компромисс между локализацией базисной функции вейвлет-преобразования в частотной и временной областях. В этом случае функция Морле, являющаяся солитоноподобной, содержит пять осцилляций, после чего спадает до нуля. Даже если бы анализировался длительный по времени процесс, локальный спектральный анализ проводился бы по сравнительно короткому участку сигнала, попадающему внутрь временного окна вейвлет-преобразования.

Для иллюстрации детальных различий между ритмической динамикой нефронов крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением рассмотрим отношение энергий колебаний в трех рассматриваемых диапазонах спектров мощности. В соответствии с рис. 3 можно ожидать, что анализируемые группы крыс должны демонстрировать различающиеся значения данной характеристики. Рис. 4 служит подтверждением этому: наиболее сильные различия наблюдаются для VLF и LF диапазонов (P_{VLF}/P_{LF} – рис. 4, *a, б*). Более 55% крыс с нормальным артериальным давлением и всего лишь 5% крыс с повышенным давлением характеризуются отношением $P_{VLF}/P_{LF} < 0.1$. Таким образом, мы можем говорить о наличии очень существенных различий между группами.

Нефроны крыс первой группы демонстрируют малые значения энергии колебаний в VLF-диапазоне по сравнению с нефронами крыс второй группы, которые могут демонстрировать сравнительно большую вариабельность значений энергии VLF-колебаний (см. рис. 3). Отметим, что противоположная ситуация наблюдается

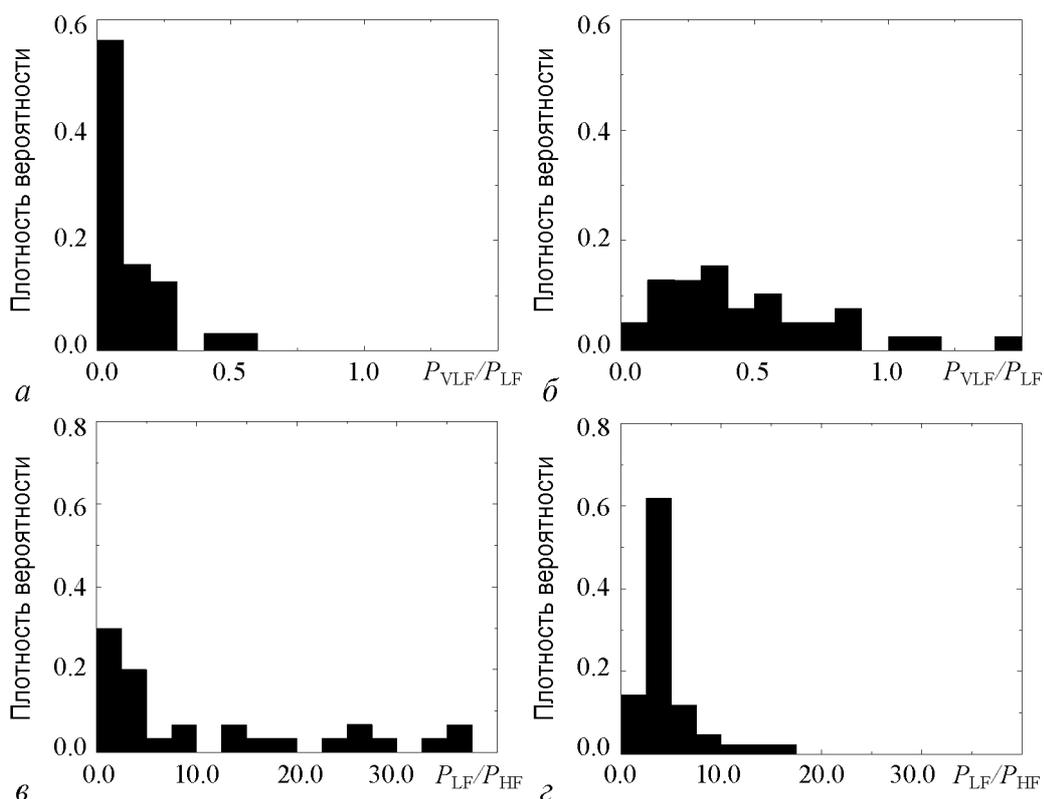


Рис. 4. Распределения отношения величин энергии колебаний в различных частотных диапазонах для крыс с нормальным (*a, в*) и повышенным (*б, г*) артериальным давлением

для LF-диапазона, где теперь уже вторая группа крыс демонстрирует малую амплитуду колебаний, тогда как динамика нефронов крыс первой группы не ограничена

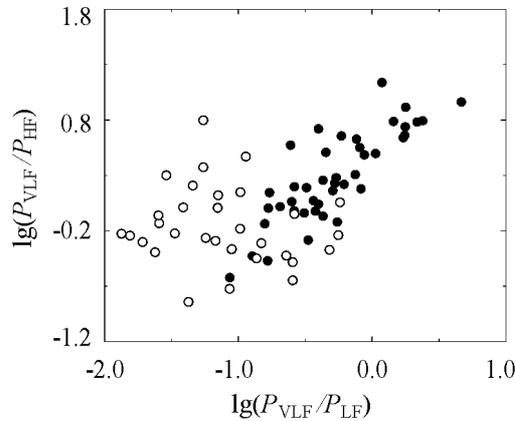


Рис. 5. Различия в динамике нефронов крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением. Отношения величин энергии колебаний в соответствующих частотных диапазонах для наглядности представлены в логарифмическом масштабе

столь малыми амплитудами. Отмеченные особенности динамики нефронов приводят к достаточно сильным различиям, показанным на рис. 4, а, б. Аналогичные различия в функционировании отдельных нефронов между двумя группами крыс наблюдаются и в других частотных диапазонах. В частности, рис. 4, в, г иллюстрируют, что отношение P_{LF}/P_{HF} принимает только достаточно малые значения для крыс второй группы по сравнению с первой. Из рис. 5 хорошо видно, что характеристики крыс с нормальным артериальным давлением (белые кружочки) и крыс с повышенным артериальным давлением (черные кружочки) заметно отличаются друг от друга.

3. Эффекты модуляции в динамике нефрона

3.1. Канальцево-гломерулярная динамика. Эффекты взаимодействия между медленными ритмами парных нефронов, обусловленными механизмом КГОС (то есть между колебательными процессами в LF-диапазоне спектра) недавно обсуждались в работе [14]. Рассмотрим особенности модуляции данных ритмов в динамике индивидуальных функциональных элементов почек. Модуляция мгновенной частоты или амплитуды колебательного процесса может осуществляться более медленными ритмами. В случае LF-диапазона модулирующие процессы относятся к VLF-динамике. Рис. 6 демонстрирует примеры изменения во времени характеристик LF-ритма. Как видно из рис. 6, а, мгновенная частота модулирующего процесса может существенно варьироваться (в приведенном примере она меняется приблизительно от 0.0025 до 0.01 Гц), а интенсивность модуляции при этом оказывается достаточно велика. Последнее означает, что очень медленные колебания могут существенно влиять на динамику отдельного нефрона; это влияние нельзя устранить путем простого применения высокочастотных фильтров, которое часто используется для удаления тренда. Изменение мгновенной частоты VLF-ритма в широких пределах приводит к «размыванию» характерного пика в соответствующем диапазоне спектра мощности, вычисленного по сигналу давления в проксимальном канальце (см. рис. 3, а). Сильная переменность частоты может даже привести к исчезновению четко выраженных VLF-пиков в усредненном спектре для большой группы нефронов. Тем не менее данная очень медленная динамика оказывает влияние на два других механизма почечной авторегуляции: канальцево-гломерулярную обратную связь (см. рис. 6) и, как мы продемонстрируем в следующем разделе, миогенный отклик входящей артериолы.

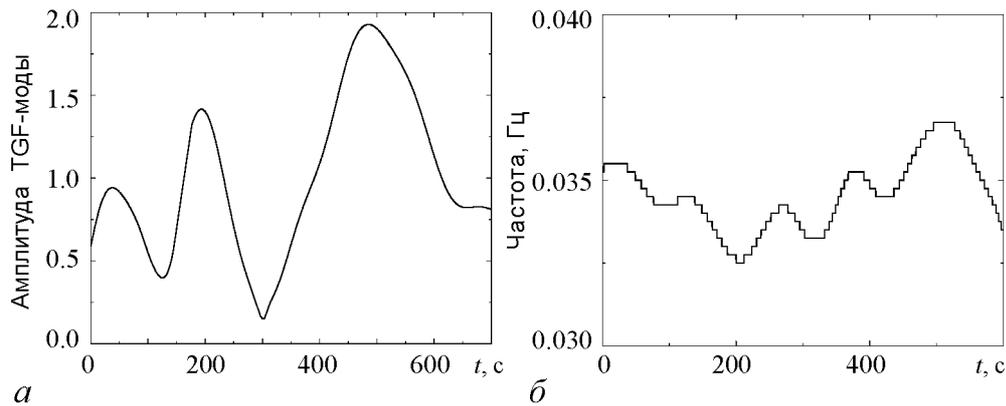


Рис. 6. Мгновенная амплитуда (а) и мгновенная частота (б) медленного ритма демонстрируют наличие колебаний. Результаты приведены для двух разных экспериментальных записей

Характеристики модуляции могут различаться для крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением. Первая группа характеризуется малыми значениями глубины модуляции (как амплитудной, так и частотной). Это видно на рис. 7, где приведены результаты, полученные на основе двойного вейвлет-анализа по аналогии с работами [18–20]. Как следует из данного рисунка, существуют хорошо заметные различия между двумя группами крыс как для глубины амплитудной M_a , так и для глубины частотной M_f модуляции. Усредненные по всем экспериментальным записям значения глубины модуляции отмечены пунктирными линиями. Хорошо видно, что глубина модуляции и, следовательно, нелинейное взаимодействие между двумя рассматриваемыми процессами является более сильным для крыс второй группы. Относительное количество нефронов с глубиной частотной модуляции, превышающей среднее значение, составляет 26% для крыс с нормальным артериальным давлением и 60% для крыс с повышенным давлением. Для амплитудной модуляции мы получили 32% и 71%, соответственно. Более подробное описание методики вычисления характеристик M_a и M_f , а также техники двойного вейвлет-анализа приводится в нашей предыдущей работе [20].

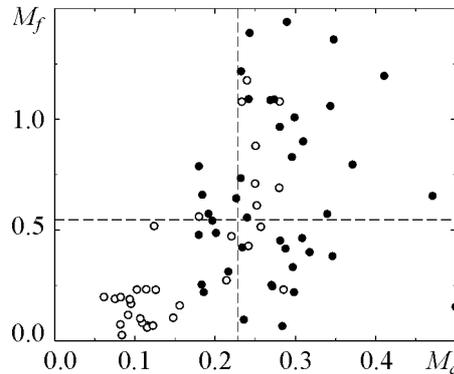


Рис. 7. Различия между двумя группами крыс по значениям глубины амплитудной и частотной модуляции LF-ритма VLF-динамикой. Пунктирные линии показывают усредненные значения величин M_f и M_a по всем экспериментальным записям

3.2. Миогенная динамика. В отличие от ритма, обусловленного механизмом КГОС, модуляция миогенной динамики является более сложной. В предыдущих работах [15, 18] мы частично обсуждали особенности взаимодействия ритмов, рассматривая нефрон как двухмодовый осциллятор. Однако следует отметить, что миогенная (HF) динамика подвергается одновременному воздействию нескольких ритмических компонент. В случае LF-ритма спектр модуляции является очень простым (см., например, рис. 8, а, где он содержит только один четкий пик). Как следствие, не возникает проблем с оценкой характеристик M_a и M_f . Спектр модуляции мио-

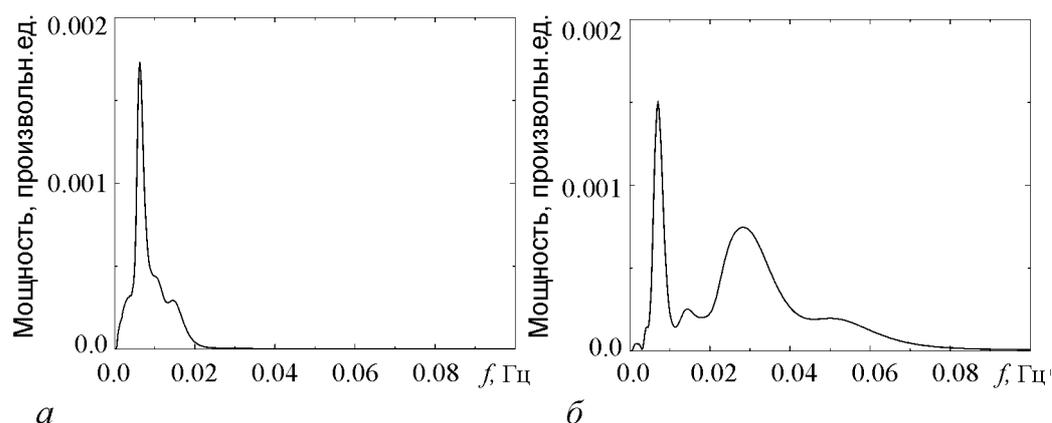


Рис. 8. Спектры мощности амплитудной модуляции для LF (а) и HF (б) ритмов

генной динамики является более сложным (рис. 8, б). Мы видим, что в модуляции участвуют ритмы двух частотных диапазонов (VLF и LF). Для того чтобы выявить влияние, которое оказывает каждый ритм по отдельности, необходимо извлечь временные зависимости мгновенных частот и амплитуд. Осуществив это, можно количественно охарактеризовать вклад каждого ритма в процесс модуляции. Применение методики двойного вейвлет-анализа в данной ситуации является более эффективным по сравнению с простыми оценками M_a и M_f , которые базируются, например, на определении максимального и минимального значения амплитуды промодулированного процесса. Двойной вейвлет-анализ учитывает, что вычисляемые характеристики могут сильно меняться во времени, поэтому представляется полезным вначале вычислить их мгновенные значения, и лишь затем проводить оценку усредненных характеристик [20].

Рис. 9 иллюстрирует различия значений глубины модуляции миогенного ритма VLF-динамикой для крыс с нормальным (белые кружочки) и повышенным (черные кружочки) артериальным давлением. По аналогии с результатами предыдущего раздела, вторая группа характеризуется более сильным взаимодействием ритмов, что проявляется в увеличении M_a и M_f . В данном случае относительное количество нефронов, для которых глубина амплитудной модуляции превышает среднее значение, составляет 21% для крыс с нормальным и 69% для крыс с повышенным артериальным давлением. Соответствующие результаты для частотной модуляции составляют 24% и 57%.

Исследование взаимодействия между колебаниями, возникающими за счет механизма КГОС, и миогенной динамикой в форме частотной и амплитудной модуляции позволяет выявить похожие различия между анализируемыми группами, как и в случае модуляции VLF-динамикой. Вторая группа крыс вновь демонстрирует большую глубину модуляции и, следовательно, более сильное взаимодействие между механизмами почечной авторегуляции (рис. 10, а). Относительное количество нефронов с превышающей среднее значение глубиной частотной модуляции составляет 18% для первой группы и 74% для второй. Результаты для амплитудной модуляции миогенной динамики составляют, соответственно, 21% и 64%.

Отметим, что явление амплитудной модуляции миогенной динамики ранее уже было исследовано в работе [32], однако частотная модуляция до недавнего времени оставалась неизвестным явлением в физиологии почек. Как было показано в рабо-

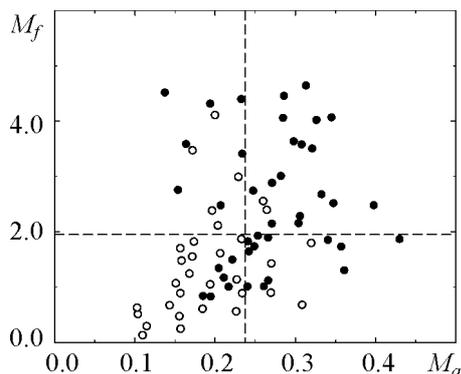


Рис. 9. Различия между двумя группами крыс по значениям глубины амплитудной и частотной модуляции HF-ритма VLF-динамикой

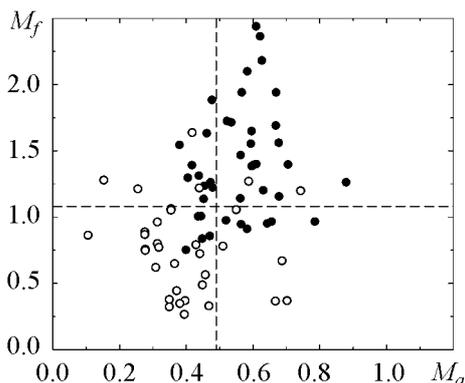


Рис. 10. Различия между двумя группами крыс по значениям глубины амплитудной и частотной модуляции HF-ритма LF-динамикой

тах [19, 20], частотная модуляция является механизмом, препятствующим сильному растяжению сосудов за счет подстройки частоты их сокращений.

Таким образом, в соответствии с полученными результатами, динамика нефронов крыс с повышенным артериальным давлением характеризуется более сильным взаимодействием *всех* характерных ритмов, которые можно идентифицировать в структуре сигналов индивидуальных функциональных элементов почек.

Заключение

В данной работе мы исследовали особенности взаимодействия ритмических компонент в динамике индивидуальных функциональных элементов почек (нефронов). В отличие от предыдущих работ, посвященных данной тематике, мы акцентировали внимание на взаимодействии всех ритмов, наблюдаемых в структуре сигналов давления ультрафильтрата в проксимальных канальцах. Для того чтобы охарактеризовать степень взаимодействия, мы рассмотрели количественную характеристику (глубину модуляции), которая оценивалась на основе двойного вейвлет-анализа, предложенного в работах [18, 19]. Причиной выбора данного подхода являлась сильная нестационарность динамики нефронов, приводящая к менее достоверным оценкам данной характеристики, вычисляемым с помощью более простых методов.

На основе техники двойного вейвлет-анализа были изучены эффекты модуляции ритмов, обусловленных механизмами канальцево-гломерулярной обратной связи и миогенным откликом сосудов. В обоих случаях существенное влияние на указанные механизмы почечной авторегуляции кровотока оказывают очень медленные ритмические компоненты (0.002–0.01 Гц), предположительно связанные с вариациями давления крови во входящей артериоле.

Полученные результаты демонстрируют существенные различия эффектов взаимодействия ритмов для крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением, причем эти различия наблюдаются для всех ритмических компонент. Результаты исследования трех частотных диапазонов хорошо согласуются между собой и показывают, что повышение артериального давления увеличивает степень взаимодействия всех механизмов почечной авторегуляции. Обнаруженные эффекты, в первую

очередь те из них, которые относятся к взаимодействию между очень медленной динамикой и остальными механизмами, являются новыми; они показывают, что очень медленная динамика существенно влияет на функционирование нефронов. В связи с этим на данном этапе представляется важным сам факт обнаружения нелинейного взаимодействия ритмов и выявление четких различий между состояниями нормы и патологии. Мы надеемся, что исследование соответствующих различий в динамике позволит расширить существующие представления об особенностях регуляции в индивидуальных функциональных элементах почек и предложить в дальнейшем более детальную физиологическую интерпретацию наблюдаемых явлений.

Авторы благодарят N.-H. Holstein-Rathlou и D.J. Marsh за предоставленные экспериментальные данные и обсуждение результатов.

Проводимые исследования были поддержаны Министерством образования и науки РФ по программе «Развитие научного потенциала высшей школы (2006–2008 гг.)» и грантом фонда «Династия».

Библиографический список

1. *Tuckwell H.C.* Introduction to Theoretical Neurobiology. Cambridge University Press, Cambridge, 1998. Vols. 1 and 2.
2. *Goldbeter A.* Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms. Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
3. *Neiman A., and Russell D.F.* Stochastic biperiodic oscillations in the electroreceptors of paddlefish // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 86. P. 3443.
4. *Тычинский В.П.* Когерентная фазовая микроскопия внутриклеточных процессов // *Успехи физических наук.* 2001. № 6. С. 649.
5. *Stefanovska A. and Bračić M.* Physics of the human cardiovascular system // *Contemporary Physics.* 1999. Vol. 40. P. 31.
6. *Sturis J., Mosekilde E., and Van Cauter E.* Modeling modulatory effects on pulsatility // *Methods in Neurosciences.* 1994. Vol. 20. P. 393.
7. *Pikovsky A., Rosenblum M., and Kurths J.* Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences. Cambridge Nonlinear Science Series 12, Cambridge University Press, 2001.
8. *Mosekilde E., Maistrenko Yu., and Postnov D.* Chaotic Synchronization: Applications to Living Systems. World Scientific, Singapore, 2002.
9. *Schäfer C., Rosenblum M.G., Abel H., and Kurths J.* Synchronization in the human cardiorespiratory system // *Phys. Rev. E.* 1999. Vol. 60. P. 857.
10. *Rzeczinski S., Janson N.B., Balanov A.G., and McClintock P.V.E.* Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 051909.
11. *Kopell N., Ermentrout G.B., Whittington M.A., and Traub R.D.* Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97. P. 1867.
12. *Glass L., and Mackey M.C.* From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life. Princeton University Press, Princeton, 1988.

13. *Tass P.* Effective desynchronization with bipolar double-pulse stimulation // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 036226.
14. *Holstein-Rathlou N.-H., Yip K.-P., Sosnovtseva O.V., and Mosekilde E.* Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction // *Chaos.* 2001. Vol. 11. P. 417.
15. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., and Holstein-Rathlou N.-H.* Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 061909.
16. *Bračič M., and Stefanovska A.* Synchronization and modulation in the human cardio-respiratory system // *Physica A.* 2002. Vol. 283. P. 451.
17. *Adison P.S., and Watson J.N.* Secondary transform decoupling of shifted nonstationary signal modulation components: Application to photoplethysmography // *Int. J. of Wavelets, Multiresolution and Information Processing.* 2004. Vol. 2. P. 43.
18. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., and Marsh D.J.* Double-wavelet approach to study frequency and amplitude modulation in renal autoregulation // *Phys. Rev. E.* 2004. Vol. 70. P. 031915.
19. *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.
20. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., and Marsh D.J.* Double-wavelet approach to studying the modulation properties of nonstationary multimode dynamics // *Physiol. Measur.* 2005. Vol. 26. P. 351.
21. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Brazhe N.A., Brazhe A.R., Erokhova L.A., Maksimov G.V., and Mosekilde E.* Interference microscopy under double-wavelet analysis: A new tool to studying cell dynamics // *Phys. Rev. Lett.* 2005. Vol. 94. P. 218103.
22. *Grossman A., and Morlet J.* Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape // *S.I.A.M. J. Math. Anal.* 1984. Vol. 15. P. 723.
23. *Daubechies I.* Ten lectures on Wavelets. Philadelphia, S.I.A.M., 1992.
24. *Wavelets and Applications / Ed. Y. Meyer.* Springer-Verlag, Berlin, 1992.
25. *Chui C.K.* An Introduction to Wavelets. New York, Academic Press, 1992.
26. *Mallat S.G.* A Wavelet Tour of Signal Processing. San Diego, Academic Press, 1998.
27. *Короновский А., Храмов А.* Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения. М.: Физматлит, 2003.
28. *Holstein-Rathlou N.-H., and 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.
29. *Leyssac P.P., and Holstein-Rathlou N.-H.* Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure response in the rat // *Pflügers Arch.* 1986. Vol. 407. P. 285.
30. *Holstein-Rathlou N.-H., and Marsh D.J.* Renal blood flow regulation and arterial pressure fluctuations: A case study in nonlinear dynamics // *Physiol. Rev.* 1994. Vol. 74. P. 637.
31. *Holstein-Rathlou N.-H., Wagner A.W., and Marsh D.J.* Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats // *Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol.)* 1991. Vol. 260. P. F53.
32. *Chou K.H., Chen Yu-Ming, Marmarelis V.Z., Marsh D.J., and Holstein-Rathlou N.-H.*

- Detection of interaction between myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis // Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol.) 1994. Vol. 267. P. F160.
33. *Mosekilde E.* Topics in Nonlinear Dynamics: Applications to Physics, Biology and Economic Systems. World Scientific, Singapore, 1996.

*Саратовский государственный
университет
Датский технический университет*

*Поступила в редакцию 04.09.2006
После доработки 23.11.2006*

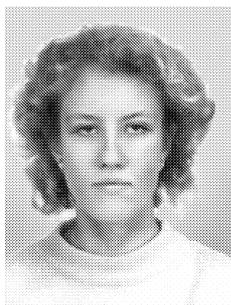
INTERACTION OF RHYTHMS IN THE DYNAMICS OF FUNCTIONAL UNITS OF THE KIDNEY

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

In this paper we study the phenomena of interaction between three rhythmic components of renal autoregulation. Clear distinctions of the corresponding phenomena for almost periodic dynamics of nephrons observed in normotensive rats and irregular (chaotic) dynamics that occur in the nephrons of genetically hypertensive rats are revealed.



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. Область научных интересов: анализ временных рядов, динамика биологических систем. Имеет более 60 работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати. E-mail: pavlov@chaos.ssu.runnet.ru



Павлова Ольга Николаевна – студентка 5-го курса физического факультета Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (кафедра радиофизики и нелинейной динамики, специальность «биохимическая физика»). Область научных интересов – применение методов нелинейной динамики в исследованиях биологических систем. Имеет 4 научные публикации.



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. Люнбю). Научные интересы - явления самоорганизации в ансамблях нелинейных хаотических и стохастических систем; особенности синхронизации хаотической динамики и стохастических процессов, динамика биологических систем. Имеет около 50 публикаций в отечественной и зарубежной печати. E-mail: olga@fysik.dtu.dk