

## РИТМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ АВТОРЕГУЛЯЦИИ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В ФОРМЕ МОДУЛЯЦИИ КОЛЕБАНИЙ

*О.Н. Павлова, А.Н. Павлов*

Авторегуляция почечного кровотока на уровне индивидуальных нефронов включает два взаимодействующих механизма, приводящих к генерации колебаний с разными временными масштабами: канальцево-гломерулярную обратную связь и миогенный отклик. На основе вейвлет-анализа экспериментальных данных в данной работе изучаются эффекты амплитудной и частотной модуляции миогенных колебаний ритмом канальцево-гломерулярной обратной связи. Отмечаются особенности нелинейных зависимостей девиации амплитуды и частоты модулируемого процесса от амплитуды модулирующих колебаний. Показывается, что эффекты модуляции существенно отличаются в норме и при гипертензии.

*Ключевые слова:* Почечная авторегуляция кровотока, ритмические процессы, вейвлет-анализ.

### Введение

Обнаружение нелинейных явлений в динамике сложных систем путем анализа экспериментальных данных представляло собой предмет интенсивных исследований на протяжении последних десятилетий. Для биологических систем эти явления могут быть связаны с нелинейными свойствами индивидуальных функциональных элементов или возникать из-за наличия нелинейной связи между взаимодействующими подсистемами. На практике часто бывает сложно диагностировать наличие слабой нелинейной динамики, в то время как сильные нелинейности обнаружить значительно проще [1]. Цель многих проводившихся ранее исследований состояла в том, чтобы выявить наличие нелинейных свойств при анализе скалярных временных рядов, то есть дискретизованных по времени значений одной переменной состояния [2–6]. Позднее были предложены тесты для диагностики нелинейности при анализе нескольких одновременно регистрируемых переменных [7].

Однако во многих задачах, представляющих интерес для практики, важно не только продиагностировать наличие нелинейных характеристик, но и получить информацию о параметрах системы, при которых наблюдается та или иная динамика.

Данная ситуация особенно актуальна для исследований, которые включают математическое моделирование реальных объектов. В этом случае параметры, оцениваемые по экспериментальным данным, используются для создания детального математического описания. За последние годы был разработан ряд новых подходов для исследования нелинейных свойств взаимодействующих систем и извлечения количественной информации об этих взаимодействиях из регистрируемых сигналов [8–13]. Значительное число работ было посвящено анализу универсального явления синхронизации [8–12]. В частности, стало возможным получать информацию о параметрах взаимодействия, недоступных прямому измерению, таких как направление, коэффициент связи и величина задержки в связи между подсистемами [9–11,14]. Различные методики диагностики эффектов синхронизации неоднократно применялись к анализу сложной динамики живых объектов [15–19].

В рамках данной работы анализируется нелинейное взаимодействие между механизмами почечной авторегуляции кровотока на уровне индивидуальных нефронов. Изучение динамики нефронов в последние годы стало вызывать значительный интерес исследователей, занимающихся проблемой генеза почечной гипертензии, поскольку стало ясно, что данная патология сопровождается изменениями как режима функционирования отдельных нефронов, так и эффектов взаимодействия колебательных процессов в динамике их ансамблей.

К настоящему времени установлены два механизма авторегуляции почечного кровотока в нефронах. Одним из них является миогенный отклик [20, 21]. Повышение давления крови, протекающей по сосудам (артериолам), приводит к их ритмическим сокращениям и колебаниям диаметра артериол с частотой примерно 0.1–0.2 Гц. Вторым механизмом является канальцево-гломерулярная обратная связь (КГОС) [22, 23]. Она осуществляет регуляцию кровотока в зависимости от концентрации ионов NaCl в фильтрате. Увеличение скорости фильтрации приводит к росту концентрации ионов, что вызывает активизацию гладких мышц стенок сосудов. В результате меняется их сопротивление, приводящее к тому, что скорость фильтрации возвращается к первоначальному значению [24]. Поскольку время протекания потока жидкости по канальцам является сравнительно большим, существует временная задержка между изменением концентрации ионов и подстройкой скорости фильтрации, вызванной этим изменением. Наличие задержки приводит к неустойчивости механизма КГОС и возникновению колебаний величины давления фильтрата с частотой примерно 0.02–0.04 Гц. Соответствующие колебания (с другой амплитудой и фазой) можно также зарегистрировать в артериолах.

Согласно результатам экспериментальных исследований, которые проводились на крысах научной группой проф. N.-H. Holstein-Rathlou (институт Панум, университет Копенгагена), незатухающие колебания, обусловленные механизмом КГОС, являются почти периодическими при нормальном артериальном давлении, но сильно нерегулярными (хаотическими) при гипертензии [25–27]. Важно отметить, что хаотизация колебаний в настоящее время обнаружена вне зависимости от формы гипертензии – эффект усложнения динамики наблюдался как для нефронов спонтанных гипертензивных крыс (генетическая форма гипертензии), так и при искусственно вызванной гипертензии Голдблатта [28, 29].

Оба упомянутых механизма (КГОС и миогенный отклик) взаимодействуют между собой, поскольку воздействуют на одну и ту же артериолу. Вследствие этого усиление одного механизма оказывает влияние на другой. Наличие взаимодей-

ствия между отмеченными механизмами в форме синхронизации и модуляции колебаний ранее исследовалось авторами в работах [30–35]. В данной статье рассматриваются специфические особенности эффектов модуляции в почечной авторегуляции кровотока. Используя два варианта экспериментальных записей (давление в проксимальном канальце и поток крови в приносящей артериоле), изучается, каким образом свойства модуляции зависят от амплитуды колебаний, порождаемых механизмом КГОС.

## 1. Эксперименты

В работе использовались данные двух серий экспериментов, проводившихся научными группами проф. N.-H. Holstein-Rathlou и D.J. Marsh, которые ранее уже анализировались в ходе совместных исследований механизмов авторегуляции и эффектов взаимодействия ритмических процессов [30–35].

Первая серия экспериментов проводилась на двух группах анестезированных крыс (самцов) весом 250–300 грамм и возрастом 12–16 недель. Одну группу составляли 13 крыс с нормальным артериальным давлением, другую – 18 спонтанных гипертензивных крыс (имеющих генетическую форму гипертонии). Измерения давления жидкости в проксимальных канальцах с использованием полиэтиленовых катетеров проводились одновременно для 2–3 нефронов, расположенных на поверхности левой почки крысы. Время каждой записи составляло от 10 до 21 минуты. Для нормотензивных крыс (группа 1) было зафиксировано среднее значение артериального давления  $111 \pm 3$  мм.рт.ст., для гипертензивных крыс (группа 2):  $144 \pm 5$  мм.рт.ст. Общее количество сигналов давления в проксимальных канальцах, полученных в рамках проводимых экспериментов, составляло, соответственно, 32 и 42 для 1-й и 2-й группы. Данные сигналы подвергались предварительной фильтрации (фильтр нижних частот, частота среза 1.5 Гц). Шаг дискретизации выбирался таким образом, чтобы количество точек временного ряда для всех записей составляло постоянную величину 4096. Все эксперименты были выполнены в университете Копенгагена (институт Панум).

Вторая серия экспериментов проводилась в университете Южной Калифорнии (США) в группе проф. D.J. Marsh. В рамках этих экспериментов измерялась величина потока крови в приносящих артериолах поверхностных нефронов. Экспериментальная процедура соответствует предыдущему случаю за исключением того, что не применяются катетеры для регистрации сигналов давления в проксимальных канальцах, а измеряется поток крови с использованием лазерного доплеровского метода [36]. При этом были записаны данные 11 крыс с нормальным давлением (SD) и 17 крыс с повышенным давлением – спонтанных гипертензивных крыс (SHR); регистрировался 1 сигнал от каждой крысы. Кроме этого, были рассмотрены 14 животных с искусственно вызванной гипертонией (гипертония Голдблатта [28]), запись проводилась при нормальном давлении (SDA) и после искусственного повышения давления (SHRA). По аналогии с предыдущей серией экспериментов, время каждой записи составляло 10–20 минут, однако количество точек временного ряда не было постоянным (оно варьировалось в диапазоне от 4000 до 8500).

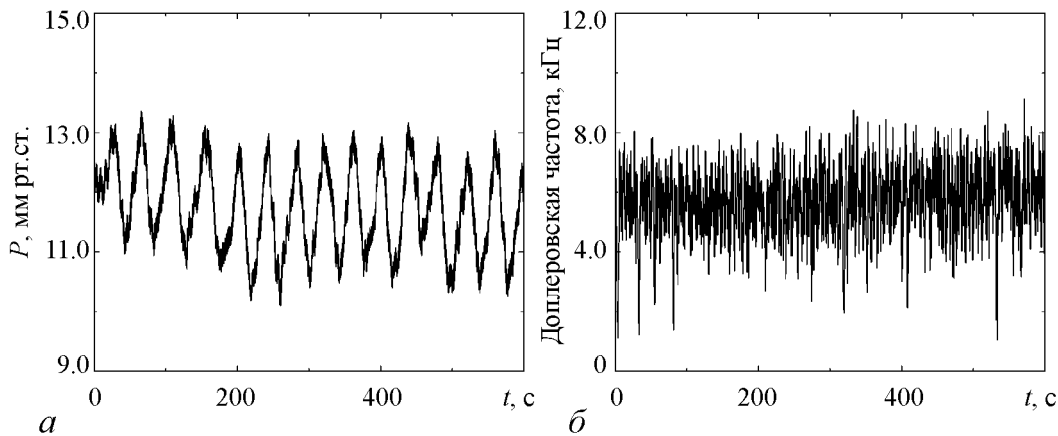


Рис. 1. Типичные примеры сигналов давления в проксимальном канальце (а) и потока крови в приносящей артериоле, регистрируемого с помощью лазерного доплеровского метода (б).

Типичные примеры записанных сигналов представлены на рис. 1. По сравнению с давлением в проксимальном канальце (рис. 1, а) сигналы, полученные с применением лазерного доплеровского метода (рис. 1, б), являются более зашумленными, и в них не столь четко выражен ритм, обусловленный механизмом КГОС. Однако в соответствующих сигналах (см. рис. 1, б) сильнее проявляется миогенная динамика, что упрощает исследование быстрого ритма авторегуляции кровотока (пик в спектре на частоте миогенных колебаний имеет сравнительно большую амплитуду и, как следствие, легче идентифицировать мгновенные характеристики колебательного процесса).

Наличие разных вариантов патологии (генетическая форма гипертонии и искусственно вызванная гипертония Голдблатта) позволяет проанализировать, насколько однотипной является перестройка режимов колебаний при нарушении нормального функционирования организма.

## 2. Методика анализа экспериментальных данных

Из-за наличия нестационарной многочастотной динамики основным инструментом численного исследования экспериментальных записей был выбран вейвлет-анализ, который позволяет обнаруживать изменения ритмической активности по коротким фрагментам сигналов [37-39]. Непрерывное вейвлет-преобразование процесса  $x(t)$  можно записать следующим образом:

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

где функция  $\psi$  называется вейвлетом, который подвергается масштабным преобразованиям и переносам:  $\psi_{a,b} = \psi([t-b]/a)$ . Параметры  $a$  и  $b$  характеризуют, соот-

ветственно, временной масштаб и локализацию, а звездочка обозначает комплексное сопряжение. Для изучения различных ритмических компонент традиционно используют функцию Морле

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

где выбором параметра  $f_0$  осуществляется компромисс между разрешением по частоте и по времени: уменьшение  $f_0$  улучшает спектральное разрешение, но это достигается ухудшением разрешения во временной области, и наоборот. Слагаемое  $\exp(-(2\pi f_0)^2/2)$  используется для корректировки результатов вейвлет-преобразования сигналов, имеющих ненулевое среднее значение. На практике часто им пренебрегают особенно, если  $f_0 \gg 0$ . В данной работе рассматривается значение  $f_0 = 1$ . В этом случае взаимосвязь между параметром масштаба  $a$  и частотой колебаний имеет простое выражение:  $f \simeq 1/a$ , а отмеченным слагаемым  $\exp(-(2\pi f_0)^2/2)$  традиционно пренебрегают, что вполне корректно сделать, если осуществить предварительное приведение экспериментальных данных к нулевому среднему значению. В проводимом в рамках данной работы анализе исследовалась временная динамика локальных пиков энергетического спектра  $E(f, b) = |W(f, b)|^2$ . Мгновенные частоты и амплитуды ритмов в каждый момент времени определялись путем анализа сечений поверхности  $E(f, b)$  по аналогии с работами [30, 31]. Примеры идентификации мгновенных характеристик ритмических процессов представлены на рис. 2.

Как уже отмечалось в работах [32, 33], сосуществование колебательных процессов в почечной авторегуляции кровотока приводит к модуляции амплитуды и частоты быстрого (миогенного) ритма более медленным процессом, обусловленным наличием цепи КГОС. При изучении частотной модуляции быстрого ритмического процесса более медленными колебаниями девиация частоты  $\Delta f = (f_{\text{быстр}}^{\text{макс}} - f_{\text{быстр}}^{\text{мин}})/2$  может служить в качестве меры взаимодействия между колебательными

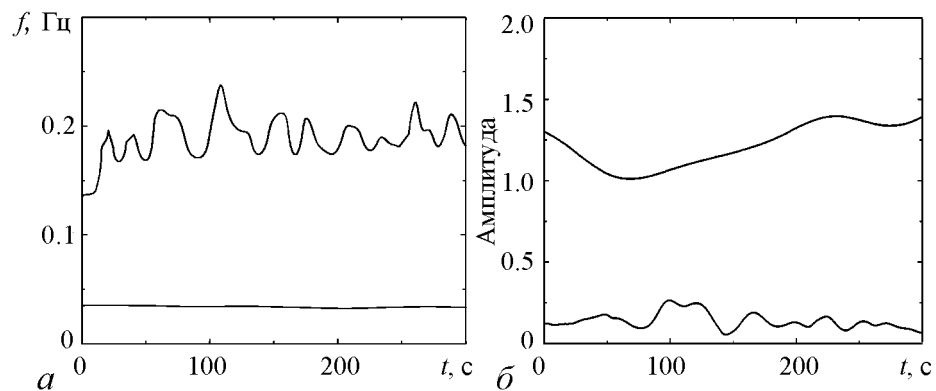


Рис. 2. Выделенные из сигнала давления в проксимальном канальце временные зависимости мгновенных частот (а) и мгновенных амплитуд (б) ритмических процессов. На рисунке (б) верхняя кривая соответствует ритму КГОС, нижняя – миогенной динамике. Погрешность идентификации мгновенных характеристик не превышает 3%

процессами (рис. 3). Аналогичная величина может быть введена для описания амплитудных изменений быстрого ритма  $\Delta a = (a_{\text{быстр}}^{\text{макс}} - a_{\text{быстр}}^{\text{мин}})/2$ .

Из-за наличия нестационарности в динамике биологических систем данные характеристики непрерывно меняются во времени. Следовательно, для получения информации об истинной динамике необходимо анализировать их мгновенные значения (усредненные величины не позволяют отслеживать изменение во времени свойств модуляции). В связи с этим будем рассматривать  $\Delta f$  и  $\Delta a$  как функции аргумента  $t$ ,

вычисленные в пределах некоторого временного окна. Это более простой подход по сравнению с двойным вейвлет-анализом [32, 33]: если требуется только охарактеризовать изменения  $\Delta f$  или  $\Delta a$  без детального анализа спектра модулирующего сигнала, можно ограничиться однократным проведением вейвлет-преобразования. В рамках этого подхода вместо значения  $\Delta a$  целесообразно рассмотреть нормированную безразмерную величину – индекс амплитудной модуляции  $M_a = \Delta a/a_{\text{сред}}$ , где  $a_{\text{сред}} = (a_{\text{быстр}}^{\text{макс}} + a_{\text{быстр}}^{\text{мин}})/2$  – среднее значение амплитуды быстрых колебаний ( $a_{\text{сред}}$  также является функцией времени для нестационарных процессов), и индекс частотной модуляции  $M_f = \Delta f/F$ , где  $F$  – частота модулирующего (медленного) ритма. Индекс амплитудной модуляции принимает значения в диапазоне  $0 \leq M_a \leq 1$ .

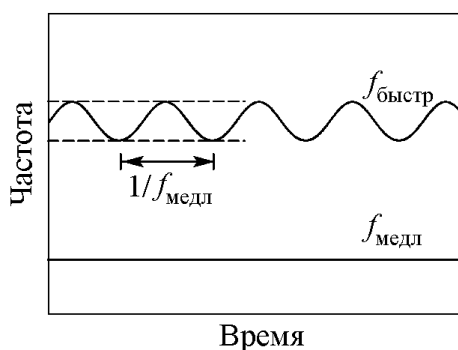


Рис. 3. Пример вейвлет-анализа сигнала с частотной модуляцией;  $f_{\text{быстр}}$  и  $f_{\text{медл}}$  обозначают мгновенные частоты быстрого (модулируемого) и медленного (модулирующего) ритма. Пунктиры обозначают величины  $f_{\text{быстр}}^{\text{макс}}$  и  $f_{\text{быстр}}^{\text{мин}}$

### 3. Результаты

**3.1. Анализ сигналов давления в проксимальных канальцах.** В работах [31–33] было показано, что миогенный ритм модулируется более медленными колебаниями, которые связаны с механизмом КГОС. Однако до настоящего времени не исследовалось, как частотная/амплитудная модуляция зависит от амплитуды медленных колебаний. Чтобы ответить на этот вопрос, были выбраны экспериментальные записи со сравнительно гладким поведением мгновенной частоты миогенного ритма  $f_{\text{быстр}}(t)$  для минимизации возможных ошибок ее идентификации. Девиация частоты  $\Delta f(t)$  вычислялась как функция времени  $\Delta f(t) = (f_{\text{быстр}}^{\text{макс}}(t) - f_{\text{быстр}}^{\text{мин}}(t))/2$  в пределах временного окна протяженностью 10 сек. Полученная зависимость далее сглаживалась с помощью процедуры вычисления скользящего среднего [40].

На рис. 4 изображены примеры зависимости  $\Delta f$  от амплитуды колебаний, обусловленных механизмом КГОС для крысы с нормальным (рис. 4, а) и повышенным (рис. 4, б) артериальным давлением, а также аппроксимации данных зависимостей сигмоидной функцией

$$g(A) = \frac{cA^n}{1 + dA^n}. \quad (3)$$

Наличие аналогичных функциональных зависимостей наблюдается во взаимосвязи

сигнала КГОС с активацией гладких мышечных клеток в приносящей артериоле, как подтверждается, в частности, в экспериментальных исследованиях [25]. Мы рассматривали случай  $n = 4$ . Нелинейный характер функции (3) означает, что наблюдается насыщение для величины  $\Delta f$  при высоких значениях  $A$ . Это соответствует нашим экспериментальным исследованиям для амплитудной и частотной модуляции миогенных колебаний. Заметим, что возможность анализировать зависимость эффектов модуляции от амплитуды возникает из-за того, что вследствие нестационарности или наличия очень медленной динамики по сравнению с исследуемыми ритмами амплитуда колебаний, порождаемых механизмом КГОС, меняется во времени.

Аналогичный анализ был проведен для всех имеющихся экспериментальных данных. При этом не всегда удавалось получить удовлетворительные результаты. В силу различных причин, таких как сильная нестационарность, слишком зашумленные частотно-временные спектры и сравнительно малый диапазон изменений  $A$  не во всех случаях можно зарегистрировать нелинейный характер зависимости  $\Delta f(A)$ . На основе проведенных исследований можно отметить следующее.

**а.** Существуют значительные различия между нелинейными характеристиками  $\Delta f(A)$  для крыс с нормальным и повышенным артериальным давлением (рис. 5, *a*). Отношение  $c/d$  и наклоны соответствующих аппроксимирующих кри-

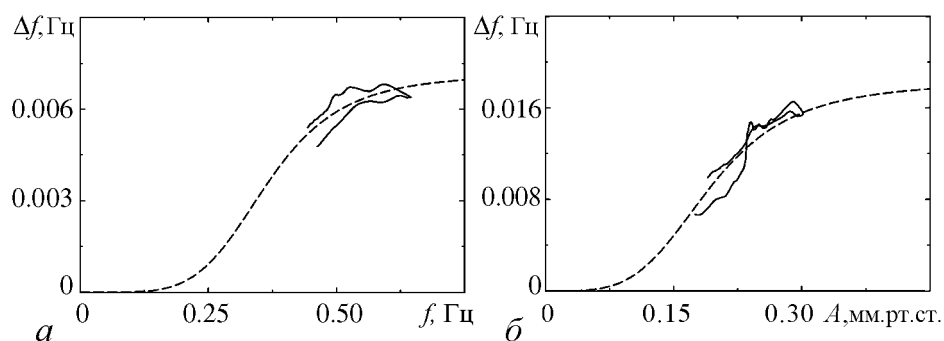


Рис. 4. Примеры нелинейного изменения девиации частоты с ростом амплитуды модулирующего ритма для крысы с нормальным (*a*) и повышенным (*b*) артериальным давлением

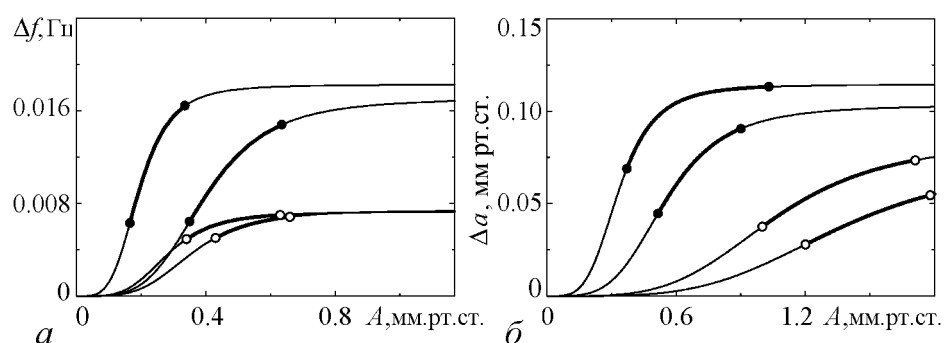


Рис. 5. Примеры нелинейных характеристик для случаев частотной (*a*) и амплитудной (*b*) модуляции. Отметим существенные различия результатов для крыс с нормальным (белые кружочки) и повышенным артериальным давлением (черные кружочки). Указанными символами отмечена область, которую можно достоверно проанализировать по экспериментальным данным

вых примерно в 2 раза больше для гипертензивных крыс. Аналогичные результаты наблюдаются для амплитудной модуляции миогенного ритма при рассмотрении девиации  $\Delta a$  от величины  $A$ . Примеры нелинейных характеристик, полученных при проведении аппроксимации функцией вида (3), представлены на рис. 5, б.

б. Обнаружен нелинейный рост для девиации частоты/амплитуды миогенного ритма при изменении амплитуды колебаний, вызванных механизмом КГОС для примерно 23% крыс с нормальным и 18% крыс с повышенным артериальным давлением. Последнее вовсе не означает отсутствие нелинейных эффектов для других нефронов. В частности, диапазон амплитудных изменений медленного ритма может быть очень незначительным, чтобы достичь области, где заметно проявляются нелинейные ограничения; в результате этого мы можем наблюдать лишь почти линейный участок зависимостей  $\Delta f(A)$  и  $\Delta a(A)$ . В некоторых случаях изменения  $\Delta f$  и  $\Delta a$  являются очень слабыми, и соответствующие сигналы трудно классифицировать. Наконец, зависимости  $\Delta f(A)$  и  $\Delta a(A)$  могут демонстрировать достаточно нестабильное поведение (вероятно из-за сильной нестационарности). Экспериментальные данные, для которых мы не можем диагностировать тип упомянутых зависимостей, были выделены отдельно как неклассифицированные. Рис. 6 демонстрирует результаты статистического анализа для всех экспериментальных данных. Данная статистика скорее отражает наши возможности выявлять нелинейные характеристики из экспериментальных записей, чем истинное количество нефронов, для которых наблюдается нелинейный характер функций  $\Delta f(A)$  и  $\Delta a(A)$ . Отметим, что число неклассифицированных записей больше для гипертензивных крыс, для которых сложнее решать задачу идентификации миогенного ритма.

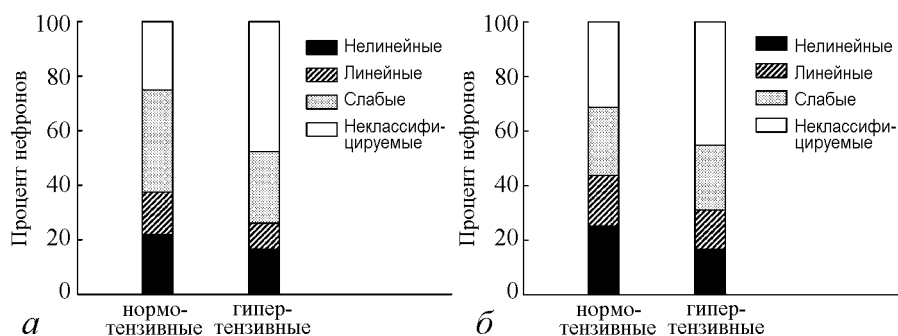


Рис. 6. Статистика выявленных эффектов по всему набору экспериментальных данных давления жидкости в проксимальных канальцах нефронов для случаев частотной (а) и амплитудной (б) модуляции

**3.2. Анализ сигналов потока крови в приносящих артериолах.** Временные зависимости давления фильтрата в проксимальном канальце демонстрируют слабый уровень шума, но в то же время и малую амплитуду миогенных колебаний (как следствие, возникают сложности идентификации соответствующего ритма). Значительно более выраженные миогенные колебания можно наблюдать при помощи лазерного доплеровского метода для измерений величины потока крови в отдельной приносящей артериоле на поверхности почки [36]. Однако данные сигналы содержат более высокий уровень измерительного шума, что может создавать существенные проблемы при извлечении мгновенных частот и амплитуд быстрых ритмических компонент.



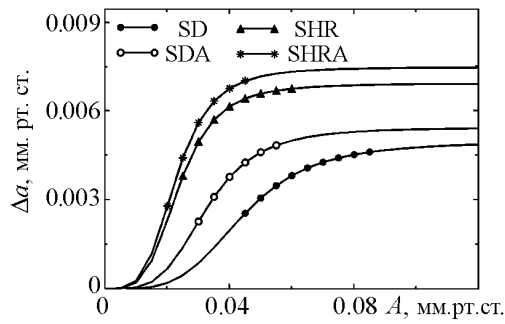


Рис. 7. Нелинейные характеристики, полученные по экспериментальным данным

вой для нормотензивной крысы снова меньше чем для гипертензивной. В данном случае искусственно вызванное повышение артериального давления (гипертония Голдблатта) для нормотензивной крысы приводит к наклону, который занимает промежуточное положение между случаями SD и SHR. Искусственное повышение давления для гипертензивной крысы не демонстрирует заметных изменений нелинейной характеристики. Важно отметить, что для представленного примера мы ставили задачу лишь проиллюстрировать возможность изучения нелинейных эффектов во взаимодействии между ритмическими процессами механизма почечной авторегуляции. Выявление соответствующих нелинейных свойств требует высокого качества экспериментальных измерений и наличия плавных изменений амплитуды ритма, обусловленного механизмом КГОС. В проводившихся исследованиях только примерно 10-15% экспериментов полностью удовлетворяли всем этим требованиям.

Рис. 8 иллюстрирует полученную статистику. Несмотря на отмеченную проблему, мы можем констатировать существование принципиальной возможности определить нелинейную характеристику индекса модуляции по скалярному временному ряду. Полученная информация может быть использована в математическом моделировании биосистем. Форма нелинейной зависимости относится к числу характеристик, которые недоступны прямому измерению, поэтому возможность выявления ее из экспериментальных данных открывает новые возможности в области моделирования механизмов почечной авторегуляции.

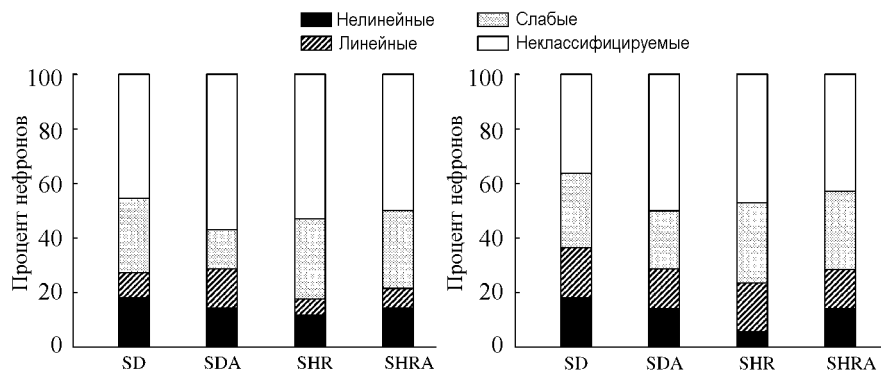


Рис. 8. Статистика выявленных эффектов по всему набору экспериментальных данных потока крови в приносящей артериоле на поверхности почки для случаев частотной (а) и амплитудной (б) модуляции

**3.3. Анализ усредненных характеристик.** Представленные выше результаты в основном относятся к извлечению информации о нелинейных характеристиках из экспериментальных временных рядов, при этом нам требуется корректно оценивать мгновенные значения различных величин. Статистический анализ динамики с процедурой проведения усреднения для каждой отдельной экспериментальной записи является более простым, поскольку усреднение упрощает многие существующие технические сложности. Отметим, что при проведении данного анализа желательно рассматривать индекс модуляции вместо девиации амплитуды  $\Delta a$  в связи со следующим обстоятельством. Часто усредненные значения  $\Delta a$  могут быть сравнимы для нормотензивных и гипертензивных крыс, но в то же время они соответствуют существенно отличающимся значениям средней амплитуды медленного ритма, то есть наклон зависимости  $\Delta a(A)$  является более информативной величиной, чем лишь оценка диапазона возможных амплитудных изменений. При усреднении индекс модуляции является характеристикой, отражающей величину этого наклона.

Рис. 9 иллюстрирует зависимости индексов модуляции частоты  $M_f$  и амплитуды  $M_a$  от амплитуды медленного (модулирующего) ритма для записей колебаний давления жидкости в проксимальных канальцах. Хорошо видно, что нормотензивные крысы отличаются от спонтанных гипертензивных крыс – они демонстрируют значительно меньшие значения индексов модуляции для той же самой амплитуды  $A$  медленного ритма, обусловленного механизмом КГОС. Отметим, что величина  $A$  обычно меньше для гипертензивных крыс. С увеличением амплитуды модулирующего процесса происходит рост индексов  $M_f$  и  $M_a$ . Для нормотензивных крыс аналогичные изменения являются менее выраженными. В данном случае мы можем определить чувствительность частоты миогенной динамики к росту величины  $A$  путем вычисления другого наклона, а именно  $k = M_f/A$ . В результате получаются значения примерно  $0.9 \text{ мм.рт.ст.}^{-1}$  и  $4.3 \text{ мм.рт.ст.}^{-1}$ . Иными словами, частота миогенной динамики является почти в 5 раз более чувствительной к амплитуде колебаний КГОС для спонтанных гипертензивных крыс по сравнению с крысами с нормальным артериальным давлением.

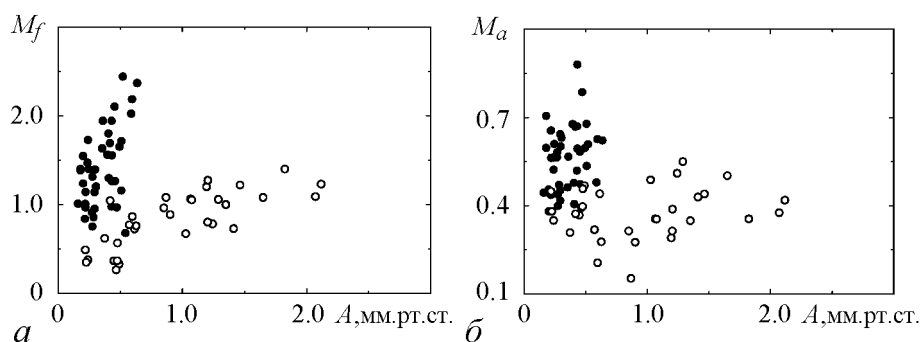


Рис. 9. Значения индекса частотной ( $a$ ) и амплитудной ( $\bar{b}$ ) модуляции миогенного ритма в зависимости от амплитуды модулирующего сигнала. Белые кружочки – нормотензивные крысы, черные – гипертензивные

## Заключение

Извлечение информации о нелинейных явлениях в динамике живых систем из экспериментальных данных может в значительной степени способствовать решению задачи построения адекватных, физиологически обоснованных математических моделей биосистем. Многие характеристики их сложной динамики не могут быть непосредственно измерены в экспериментах, в частности, характеристики, описывающие связь между различными механизмами. Возможность получения такой информации из временных рядов может осуществляться на основе специальных методов анализа данных. В рамках данной работы решалась задача поиска нелинейных явлений в двух взаимодействующих процессах механизма почечной авторегуляции, а именно, в миогенных колебаниях и в ритмической динамике, обусловленной наличием цепи КГОС.

Анализ нелинейных явлений на уровне отдельного сигнала требует высокого качества экспериментальных данных – они не должны быть ни слишком зашумленными, ни слишком нестационарными, а также демонстрировать четко выраженный миогенный ритм для уменьшения возможных ошибок его идентификации при извлечении мгновенных частот и амплитуд из вейвлет-спектров. В частности, нам удалось выявить наличие нелинейных эффектов в модуляции только для, примерно, 23% нормотензивных крыс и 18% гипертензивных крыс (по данным давления в проксимальных канальцах). Другие сигналы не демонстрировали нелинейных характеристик по ряду причин, таких как малый диапазон изменения амплитуды модулирующих колебаний (этот диапазон должен быть достаточно большим и захватывать переход между линейной и нелинейной частями зависимостей  $\Delta f(A)$  и  $\Delta a(A)$ ), малая амплитуда миогенных колебаний (в результате мы наблюдаем достаточно зашумленные вейвлет-спектры, что приводит к возможным ошибкам идентификации мгновенной частоты миогенного ритма, которые оказывают влияние на последующий анализ). Тем не менее, если экспериментальные данные удовлетворяют всем отмеченным требованиям, существует возможность извлекать информацию о нелинейной зависимости девиаций  $\Delta f$  и  $\Delta a$  от амплитуды колебаний, обусловленных механизмом КГОС.

Статистическое исследование динамики (анализ усредненных данных, полученных для каждой экспериментальной записи) имеет некоторые преимущества с точки зрения более простой процедуры вычислений. В частности, при изучении усредненных характеристик становится менее критичным влияние возможных ошибок идентификации на первом этапе анализа для каждой индивидуальной записи: любые ошибки могут восприниматься как шум, эффект влияния которого снижается при усреднении. Статистический анализ позволяет выявить четкие различия в динамике нормотензивных и гипертензивных крыс, которые проявляются в росте девиаций  $\Delta f$  и  $\Delta a$  с увеличением амплитуды модулирующего сигнала.

В отличие от известных работ, которые ограничивались простой иллюстрацией наличия взаимодействия (синхронизации, модуляции), в рамках данного исследования проведено изучение нелинейных свойств двух взаимодействующих колебательных процессов при возрастании амплитуды колебаний, обусловленных задержкой

в цепи обратной связи. Обнаружено наличие нелинейных ограничений роста девиации частоты/амплитуды и существенные различия характеристик, описывающих этот рост для нормотензивных и гипертензивных крыс – наклон соответствующей зависимости примерно вдвое больше при гипертензии.

*Авторы выражают искреннюю признательность N.-H. Holstein-Rathlou, D.J. Marsh за предоставленные данные, а также E. Mosekilde и O.B. Sosnovtseвой за многочисленные дискуссии. Проводимые исследования были поддержаны Федеральным агентством по образованию в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.*

### **Библиографический список**

1. *Schreiber T.* Interdisciplinary application of nonlinear time series methods // *Physics Reports.* 1999. Vol. 308, № 1. P. 11.
2. *Tsay R.S.* Detecting and modeling nonlinearity in univariate time series analysis // *Statistica Sinica.* 1991. Vol. 1. P. 431.
3. *Kaplan D.T. and Glass L.* Direct test for determinism in a time series // *Phys. Rev. Lett.* 1992. Vol. 68. P. 427.
4. *Kennel M.B. and Isabelle S.* Method to distinguish possible chaos from colored noise and to determine embedding parameters // *Phys. Rev. A.* 1992. Vol. 46. P. 3111.
5. *Theiler J., Galdrikian B., Longtin A., Eubank S., and Farmer J.D.* Detecting nonlinear structure in time series // *Physica D.* 1992. Vol. 58. P. 77.
6. *Paluš M.* Testing for nonlinearity using redundancies: Quantitative and qualitative aspects // *Physica D.* 1995. Vol. 80. P. 186.
7. *Paluš M.* Detecting nonlinearity in multivariate time series // *Phys. Lett. A.* 1996. Vol. 213. P. 138.
8. *Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., and McClintock P.V.E.* Phase synchronization between several interacting processes from univariate data // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 86. P. 1749.
9. *Rosenblum M.G. and Pikovsky A.S.* Detecting direction of coupling in interacting oscillators // *Phys. Rev. E.* 2001. Vol. 64. 045202(R).
10. *Paluš M. and Stefanovska A.* Direction of coupling from phases of interacting oscillators: An information-theoretic approach // *Phys. Rev. E.* 2003. Vol. 67. 055201.
11. *Smirnov D.A. and Bezruchko B.P.* Estimation of interaction strength and direction from short and noisy time series // *Phys. Rev. E.* 2003. Vol. 68. P. 046209.
12. *Cimponeriu L., Rosenblum M., and Pikovsky A.* Estimation of delay in coupling from time series // *Phys. Rev. E.* 2004. Vol. 70. 046213.
13. *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. 031915.

14. *Bezruchko B., Ponomarenko V., Rosenblum M.G., and Pikovsky A.S.* Characterizing direction of coupling from experimental observations // *Chaos*. 2003. Vol. 13. P. 179.
15. *Paluš M., Komárek V., Hrnčíř Z., and Štěrbová K.* Synchronization as adjustment of information rates: Detection from bivariate time series // *Phys. Rev. E*. 2001. Vol. 63. 046211.
16. *Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., and McClintock P.V.E.* Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data // *Phys. Rev. E*. 2002. Vol. 65. 036212.
17. *Rosenblum M.G., Cimponeriu L., Bezerianos A., Patzak A., and Mrowka R.* Identification of coupling direction: Application to cardiorespiratory interaction // *Phys. Rev. E*. 2002. Vol. 65. 041909.
18. *Mrowka R., Cimponeriu L., Patzak A. and Rosenblum M.G.* Directionality of coupling of physiological subsystems – age related changes of cardiorespiratory interaction during different sleep stages in babies // *Am. J. Physiol. Regul. Comp. Integr. Physiol.* 2003. Vol. 285. R1395-R1401.
19. *Smirnov D.A., Bodrov M.B., Perez Velazquez J.L., Wennberg R.A., and Bezruchko B.P.* Estimation of coupling between oscillators from short time series via phase dynamics modeling: Limitations and application to EEG data // *Chaos*. 2005. Vol. 15. 024102.
20. *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.
21. *Horowitz A., Menice C.B., Laporte R., Morgan K.G.* Mechanisms of smooth muscle contraction // *Physiol. Rev.* 1996. Vol. 76. P. 967.
22. *Leyssac P.P., Holstein-Rathlou N.-H.* Effects of various transport inhibitors on oscillating tubuloglomerular feedback pressure responses in the rat // *Pflügers Arch.* 1986. Vol. 407. P. 285.
23. *Chon K.H., Raghavan R., Chen Y.M., Marsh D.J., Yip K.-P.* Interactions of TGF-dependent and TGF-independent oscillations in tubular pressure // *Am. J. Physiol. (Renal Physiol.)* 2005. Vol. 288. P. F298.
24. *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.
25. *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.
26. *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.

27. *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.
28. *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.
29. *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.
30. *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.
31. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J.* Double-wavelet approach to study frequency and amplitude modulation in renal autoregulation // *Phys. Rev. E.* 2004. Vol. 70. P. 031915.
32. *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.
33. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J.* Double-wavelet approach to studying the modulation properties of nonstationary multimode dynamics // *Physiological Measurement*. 2005. Vol. 26. P. 351.
34. *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.
35. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Pavlova O.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Characterizing the effect of L-name on intra- and inter-nephron synchronization // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 36. P. 39.
36. *Smedley G.T., Yip K.-P., Wagner, A.J., Dubovitsky S., Marsh D.J.* A laser Doppler velocimetry instrument for in-vivo measurements of blood flow in single renal arterioles // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1993. Vol. 40. P. 290.
37. *Mallat S.G.* A wavelet tour of signal processing. New York: Academic Press, 1998.
38. *Addison P.S.* The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. Bristol; Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
39. *Kaiser G.* A friendly guide to wavelets. Boston: Birkhäuser, 1994.
40. *Press W.H., Flannery B.P., Teucolsky S.A., Vetterling W.T.* Numerical recipes: the art of scientific computing / Cambridge University Press, New York, 1986.

*Саратовский государственный  
университет*

*Поступила в редакцию  
После доработки*

*3.09.2009  
17.02.2010*

## **RHYTHMIC PROCESSES OF RENAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION AND THEIR INTERACTION IN THE FORM OF MODULATION OF OSCILLATIONS**

*O.N. Pavlova, A.N. Pavlov*

Renal blood flow autoregulation at the level of individual nephrons includes two interacting mechanisms that produce oscillations with different time scales: the tubuloglomerular feedback (TGF) and the myogenic response. Based on the wavelet-analysis of experimental data, we study in this work phenomena of amplitude and frequency modulation of myogenic oscillations by the TGF-rhythm. Features of nonlinear dependencies of amplitude and frequency deviation of modulated process versus the amplitude of modulating oscillations are revealed. It is shown that phenomena of modulation are essentially different between normal and hypertensive states.

*Keywords:* Renal blood flow autoregulation, rhythmic processes, 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. 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. 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