

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра радиофизики и нелинейной динамики

Синхронизация колебаний в динамике взаимодействующих нейронов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 421 группы
направления 03.03.03 «Радиофизика»
физического факультета
Тыщенко Евгения Владимировича

Научный руководитель
профессор, д.ф.-м.н., профессор _____ А.Н. Павлов

Зав. кафедрой
д.ф.-м.н., профессор _____ В.С. Анищенко

Саратов 2016 год

ВВЕДЕНИЕ

Синхронизация автоколебаний представляет собой одно из фундаментальных явлений природы [1, 2]. К настоящему времени эффект синхронизации был обнаружен и изучен в различных системах, от маятниковых часов до музыкальных инструментов, электронных генераторов, силовых электрических установок и лазеров; ему было найдено множество практических применений в инженерном деле.

В динамике систем живой природы синхронизацию можно обнаружить на разных уровнях [3, 4]. Синхронное изменение колебаний клеточных ядер, синхронная генерация нейронных потенциалов действия, подстройка частоты сердцебиений и ритма дыхания, коллективное поведение насекомых, животных и даже человеческих сообществ – все это отдельные примеры такого фундаментального явления природы, которым является синхронизация.

Важную роль эффекты синхронизации играют в функционировании структурных элементов почки – нефронов [5, 6]. Нефрон является объектом порядка 100 мкм, который принимает участие в фильтрации крови и регуляции кровяного давления. Почка человека содержит около миллиона нефронов, а почка крысы около 30000 нефронов. Каждый нефрон может самостоятельно регулировать химический и ионный состав плазмы крови посредством ее фильтрации. Динамика нефронов в последнее время вызывает интерес специалистов, исследующих почечную гипертонию. Такой интерес появился после обнаружения ряда новых экспериментальных фактов, которые позволили выявить значительные отличия в авторегуляции почечного кровотока для нормальных случаев и патологии (гипертонии) [7]. Эти отличия проявляются как на уровне макродинамики всей почки в целом, так и на уровне микродинамики отдельных структурных элементов. Как было установлено, развитие почечной гипертонии приводит к ряду изменений в механизмах авторегуляции кровотока, которые сопровождаются хаотизацией скорости микроциркуляции крови в артериолах, изменением амплитуд ритмических процессов, регистрируемых в канальцах нефрона и изменением взаимодействия

между соседними структурными элементами почки [7]. Соответствующие изменения сопровождаются ослаблением взаимодействия между нефронами, поэтому значительное внимание уделялось изучению степени синхронности динамики нефронов в норме и при гипертонии.

К настоящему времени проведены многочисленные исследования эффекта синхронизации в динамике парных нефронов, хотя остается ряд открытых вопросов, например, о возможности диагностики разных вариантов синхронизации колебаний для медленных и быстрых ритмических процессов. В меньшей степени исследован вопрос о взаимодействии групп из трех нефронов, относящихся к одной артериоле и взаимодействующих друг с другом в процессе фильтрации крови (так называемых триплетов).

Целью выпускной классификационной работы является изучение эффекта синхронизации в динамике парных нефронов и групп из трех взаимодействующих нефронов на основе экспериментальных данных давления в проксимальных канальцах.

Задачами выпускной квалификационной работы являются изучение эффекта синфазной и противофазной синхронизации и анализ длительностей участков несинхронного поведения мгновенных частот ритмов взаимодействующих нефронов

Материалы исследования. Исследования проводились на основе анализа экспериментальных данных (сигналы проксимального давления фильтрата в проксимальных канальцах нефронов. Цифровая обработка сигналов проводилась на основе метода вейвлет-анализа [8].

Выпускная квалификационная работа содержит введение, две главы (1.Краткие теоретические сведения; 2. Результаты проведенных исследований), заключение и список использованных источников. Общий объем работы 42 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Краткие теоретические сведения. Нефрон является примером автоколебательной системы, которая генерирует незатухающие колебания с двумя характерными частотами. Изучению автоколебательной природы нефронов было посвящено большое количество работ, в которых наличие автоколебаний с двумя независимыми частотами было подтверждено как в рамках математического моделирования, так и при изучении экспериментальных данных. В частности, было установлено, что различные ритмы в динамике нефрона демонстрируют эффекты полной синхронизации (в случае нормы) и частичной синхронизации (в случае гипертонии) [9].

Процесс авторегуляции почечного кровотока имеет два механизма, действующих на уровне отдельных структурных элементов почки – нефронов: миогенную динамику артериол и канальцево-гломерулярную обратную связь (КГОС). Миогенная динамика артериол приводит к активации гладких мышечных клеток стенок сосудов при изменении давления крови, протекающей по ним, второй же механизм регулирует входящий поток крови в зависимости от концентрации NaCl в фильтрате нефрона. Из-за присутствия задержки во времени, которая связана с прохождением потока жидкости по канальцам, механизм КГОС является неустойчивым, что приводит к возникновению незатухающих колебаний давления фильтрата с частотой 0.02-0.04 Гц. Эти колебания являются почти периодическими в нормальном состоянии, но при гипертонии они становятся сильно нерегулярными, проявляя типичные характеристики динамического хаоса.

К настоящему времени с применением вейвлет-анализа были изучены эффекты синхронизации для миогенных ритмов в динамике нефрона, взаимодействие которых ранее не изучалось из-за их малой амплитуды. Применение вейвлет-анализа позволило обнаружить ряд неизвестных ранее явлений и эффектов в динамике нефронов и их кластеров. Например, было продемонстрировано существование очень медленных ритмов (с периодом более 200 сек), амплитуда которых отличается в норме и при гипертонии.

Для более детального исследования динамики нефронов были предприняты различные попытки математического моделирования структурных элементов почки. Наибольшую известность приобрела модель одиночного нефрона, предложенная в работе Барфреда с соавторами [10], которая позволяет описать процесс авторегуляции кровотока и проанализировать изменение динамики при варьировании управляющих параметров. В ходе исследований данной модели было показано, что процесс перехода от регулярных колебаний к хаотическим хорошо описывает изменения, наблюдаемые в экспериментальных данных при развитии почечной гипертензии. Переход к хаосу в модели [10] осуществляется через каскад бифуркаций удвоения периода. Отметим, что и при анализе экспериментальных данных давления жидкости в проксимальном канальце нефрона также можно найти некоторые возможные «следы» субгармонического каскада бифуркаций.

В ранее проводившихся исследованиях изучалась не только динамика одиночных нефронов, но и парных нефронов. При этом были рассмотрены два механизма связи – связь с помощью электрохимических сигналов и гемодинамическая связь (перераспределение потока крови между нефронами). В ходе изучения влияния электрохимической связи было обнаружено, что в динамике неидентичных парных нефронов могут наблюдаться режимы полной синхронизации (захват частот или фаз как для медленных ритмов, так и для быстрых) и режимы частичной синхронизации (синхронная динамика только медленных ритмов или только быстрых ритмов).

Для изучения эффекта синхронизации колебаний в динамике объектов живой природы часто применяют методы, основанные на вейвлет-преобразовании [8]. Вейвлет-функции имеют ряд характерных особенностей, среди которых можно отметить частотно-временную локализацию (функция является ограниченной и по времени и по частоте, и для практических целей целесообразно, чтобы она быстро спадала), наличие конечной энергии, существование как минимум одного нулевого момента, самоподобие базиса (он

формируется путем масштабных преобразований и смещений вдоль временной оси одной единственной базисной функции).

Чтобы проводить частотно-временной анализ, традиционно применяют вейвлет Морле, который обеспечивает хорошую частотно-временную локализацию [8]. Упрощенная формула для вейвлета Морле выглядит следующим образом:

$$\psi(t) = \pi^{-1/4} \exp(j2\pi f_0 t) \exp(-t^2 / 2). \quad (1)$$

С помощью данного вейвлета формируется семейство функций

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad (2)$$

где параметр $a \in R$ является масштабным коэффициентом, а параметр $b \in R$ задает смещение функции вдоль временной оси. С помощью множителя $1/\sqrt{a}$ проводится нормировка энергии для функций базиса, чтобы обеспечить постоянное значение энергии при масштабных преобразованиях.

Формула непрерывного вейвлет-преобразования, применяемого для исследования частотно-временных спектров сигнала $x(t)$, записывается в виде:

$$W(a,b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi_{a,b}^*(t) dt. \quad (3)$$

Результатом непрерывного вейвлет-преобразования является поверхность коэффициентов разложения сигнала по базису $W(a,b)$. Изучать эту поверхность нужно в трехмерном пространстве. В задачах, где требуется анализировать динамику мгновенных частот или амплитуд ритмов, применяются простой вариант визуализации – построение так называемых «хребтов» вейвлет-преобразования. Для их построения вычисляются значения мгновенной энергии сигнала $E(a,b) = |W(a,b)|^2$ и выделяются линии локальных максимумов поверхности, которые идентифицируются в каждый фиксированный момент времени $b = t^*$. Чтобы изучать динамику мгновенных частот вместо значений $E(a,b)$ целесообразно анализировать значения $E(f,b)$, переходя к частотному представлению энергетического спектра. Нахождение точек «хребтов»

позволяет определять мгновенные значения амплитуды и частоты анализируемого ритма. Кроме того, знание временной зависимости мгновенной частоты колебаний позволяет вычислить временную зависимость фазы.

Результаты проведенных исследований. В ходе выполнения выпускной квалификационной работы был проведен анализ сигналов проксимального давления жидкости в канальцах нефронов крыс. Все записи были выполнены в университете Копенгагена, Дания, в группе проф. N.-H. Holstein-Rathlou. В связи с тем, что до сих пор почти не изучалась динамика триплетов (групп из трех нефронов, относящихся к одной артериоле), вначале были проанализированы записи для триплетов нормотензивных крыс.

При изучении динамики триплетов было обнаружено два варианта синхронного поведения. Первый вариант состоит в том, что наблюдается синфазная синхронизация ритмов. В этом случае как для медленных, так и для быстрых ритмов наблюдается синхронное поведение.

Второй вариант синхронного поведения состоит в появлении противофазной синхронизации для медленных ритмов в динамике нефронов. В этом случае, например, два нефрона демонстрируют режим синфазных колебаний ритмов КГОС, а третий нефрон демонстрирует колебания в противофазе.

Для изучения эффекта подстройки ритмических процессов целесообразно рассматривать динамику мгновенных частот или фаз колебаний. Мы использовали подход к определению мгновенных частот и фаз на основе непрерывного вейвлет-преобразования. Как следует из полученных результатов, динамика быстрых и медленных ритмов отличается. Если для медленных ритмов обнаруживается противофазная синхронизация, то для быстрых – только синфазная. Приведенные в работе примеры отражают разнообразие проявления эффекта синхронизации колебаний в функционировании структурных элементов почки.

Далее была проведена оценка вероятности обнаружения режима противофазных колебаний. Как следует из результатов проведенного статистического анализа, вероятность синфазной синхронизации составляет около 90%, и лишь примерно в 10% экспериментальных данных можно зафиксировать режим противофазной синхронизации.

Режим синхронизации колебаний является типичным для динамики взаимодействующих нефронов. И этот результат не является неожиданным – ансамбли нефронов совместно участвуют в фильтрации крови и при этом, исходя из строения нефронных «деревьев», взаимодействуют друг с другом в процессе своей динамики. Однако в динамике живых систем часто обнаруживается, что подстройка ритмов при синхронизации колебаний происходит на каких-то участках экспериментальных данных, и фрагменты синхронных колебаний могут сменяться фрагментами несинхронной динамики. В ранее проводившихся исследованиях анализировалась длительность участков синхронизации, и было показано, что она больше в функционировании нефронов нормотензивных крыс. В данной работе мы решили провести немного другой анализ – посмотреть, а какова длительность участков несинхронных колебаний, и как она меняется при почечной гипертензии.

Вначале была рассмотрена динамика медленных ритмов авторегуляции, которые сильнее выражены в функционировании нефронов, и проведены расчеты мгновенных частот колебаний для медленных ритмов каждого из парных нефронов. В основном мгновенные частоты демонстрировали одинаковое поведение, что служит отражением взаимосвязи между нефронами. Фактически, речь идет о том, что если частота одного нефрона меняется, то частота второго нефрона следует за ней, что отражает наличие захвата частот – классического варианта синхронизации колебаний. При этом как в норме, так и при патологии наблюдаются эффекты рассинхронизации и последующего согласованного поведения мгновенных частот ритмических процессов наблюдаются и при гипертензии. По аналогии была проанализирована динамика мгновенных частот быстрых колебательных процессов в динамике

парных нефронов, которые связаны с миогенными ритмами авторегуляции почечного кровотока. Быстрые ритмические процессы имеют небольшую амплитуду, поэтому соответствующие колебания менее заметны в экспериментальных данных.

Чтобы провести сопоставление длительностей участков несинхронного поведения в функционировании взаимодействующих нефронов, был проведен статистический анализ по всем экспериментальным данным. Были проанализированы данные экспериментов на анестезированных крысах (самцах) возрастом 12-16 недель и весом 250-300 грамм. Группу 1 составили 10-20 минутные записи проксимального давления фильтрата, выполненные одновременно для 2-3 близко расположенных нефронов (включая одиночные нефроны, парные нефроны и триплеты) нормотензивных крыс. Общее количество записей содержало 34 сигнала. Группу 2 составили аналогичные записи для нефронов спонтанных гипертензивных крыс. Всего было отобрано 42 сигнала. Все записи были предоставлены коллегами из института Панума Копенгагенского университета Дании.

Проведенный статистический анализ позволил подтвердить увеличение длительностей участков несинхронного поведения в динамике парных нефронов гипертензивных крыс по сравнению с парными нефронами нормотензивных крыс. Для удобства результаты представлены в относительном виде – количестве характерных периодов колебаний, в течение которого отсутствует захват частот (соответствующие участки определялись, исходя из критерия отклонений мгновенных частот колебаний более чем на 10%). При этом были получены следующие длительности τ участков несинхронного поведения: $\tau=3.2\pm 0.9$ периода колебаний (медленные ритмы, крысы с нормальным артериальным давлением); $\tau=4.9\pm 1.1$ периода колебаний (медленные ритмы, гипертензивные крысы); $\tau=4.1\pm 1.0$ периода колебаний (быстрые ритмы, крысы с нормальным артериальным давлением); $\tau=5.7\pm 1.2$ периода колебаний (быстрые ритмы, гипертензивные крысы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении выпускной квалификационной работы проведено ознакомление с современным состоянием исследований в области анализа динамики нефронов в норме и при почечной гипертензии, включая результаты математического моделирования динамики структурных элементов почки и цифровой обработки экспериментальных данных. В частности, было отмечено сходство и в моделях, и в экспериментах таких эффектов как усложнение режимов колебаний при гипертензии, существование режимов частичной синхронизации, при которых наблюдается синхронное поведение для медленных ритмов и несинхронное - для быстрых, и т.д.

Проведены исследования динамики триплетов, в ходе которых выявлены два варианта синхронного поведения - синфазная синхронизация всех ритмов и противофазная синхронизация медленных ритмов взаимодействующих нефронов при наличии синфазной синхронизации быстрых ритмов. В ходе статистического анализа данных было установлено, что режим противофазной синхронизации наблюдается лишь примерно в 10% записей.

Был проведен анализ длительностей участков несинхронного поведения мгновенных частот ритмов взаимодействующих нефронов. Приведены иллюстрации, показывающие, что как для нефронов нормотензивных крыс, так и для нефронов гипертензивных крыс наблюдается в основном согласованное поведение мгновенных частот колебаний, но при этом существуют участки несинхронного поведения. В ходе статистического анализа подтверждено увеличение длительностей участков несинхронного поведения в динамике парных нефронов гипертензивных крыс по сравнению с парными нефронами нормотензивных крыс. Это увеличение составляет около 53% для медленных ритмов и около 39% для быстрых ритмов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- [1] Блехман, И. И. Синхронизация в природе и технике / И. И. Блехман. – М.: Наука, 1981. – 352 с.
- [2] Анищенко, В. С. Синхронизация регулярных, хаотических и стохастических колебаний / В.С. Анищенко, В.В. Астахов, Т.Е. Вадивасова, Г.И. Стрелкова. – М., Ижевск: Изд-во Института компьютерных исследований, 2008. – 144 с.
- [3] Гласс, Л. От часов к хаосу: Ритмы жизни / Л. Гласс, М. Мэки. – М.: Мир, 1991. – 248 с.
- [4] Schäfer, C. Heartbeat synchronized with ventilation / C. Schäfer, M.G. Rosenblum, J. Kurths, H.-H. Abel // Nature. – 1998. – Vol. 392. – P. 239–240.
- [5] Chon, K. H. Detection of interactions between the myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis / K. H. Chon, Y.-M. Chen, V. Z. Marmarelis, D. J. Marsh, N.-H. Holstein-Rathlou // Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P. F160–173.
- [6] Holstein-Rathlou, N.-H. Oscillations of proximal tubular pressure, flow, and distal tubular pressure and chloride concentration in rats / N.-H. Holstein-Rathlou, D. J. Marsh // Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. F1007–F1014.
- [7] Yip, K.-P. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats / K.-P. Yip, N.-H. Holstein-Rathlou, D. J. Marsh. // Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol. – 1991. – Vol. 261. – P. F400–F408.
- [8] Астафьева, Н. М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения / Н. М. Астафьева // Успехи физических наук. – 1996. – Т. 166, № 11. – С. 1145–1170.
- [9] Pavlov, A. N. Characterizing multimode interaction in renal autoregulation / A. N. Pavlov, O. V. Sosnovtseva, O. N. Pavlova, E. Mosekilde, N.-H. Holstein-Rathlou // Physiological Measurement. – 2008. – Vol. 29. – P. 945–958.
- [10] Barfred, M. Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation / M. Barfred, E. Mosekilde, N.-H. Holstein-Rathlou // Chaos. – 1996. – Vol. 6. – P. 280–287.