

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

**Частотно-временной анализ экспериментальных данных на  
основе метода эмпирических мод**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки 4 курса 421 группы  
направления 03.03.03 «Радиофизика»  
физического факультета  
Яковлевой Ксении Леонидовны

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

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

Саратов 2017 год

## ВВЕДЕНИЕ

Синхронизация ритмической активности играет важную роль в функционировании многих физиологических систем. К настоящему времени проведены многочисленные исследования, направленные на изучение явления синхронизации в динамике сердечно-сосудистой системы человека и животных [1–3]. Результаты этих исследований обеспечивают возможность развития неинвазивных методов контроля динамики сердца и сосудов, которые могли бы позволить привлекать накопленный в нелинейной динамике опыт изучения и управления синхронными режимами в терапевтических целях. Применительно к сложным объектам живой природы, таким как сердечно-сосудистая система, при синхронизации происходит подстройка частот из-за взаимодействия регуляторных механизмов. Однако экспериментальное выявление взаимоотношений между регуляторными системами и, тем более, получение количественных оценок степени взаимодействия при различных исходных состояниях организма остается неизученной проблемой.

Эффекты синхронизации играют важную роль в функционировании групп клеток или структурных элементов отдельных органов, включая ансамбли нейронов, бета-клеток, нефронов и т.д. В рамках данной выпускной квалификационной работы рассмотрен случай взаимодействия регуляторных механизмов в функционировании индивидуальных нефронов почки и их малых групп. Ряд ранее проводившихся исследований [4, 5] показал, что синхронизация ритмической активности по-разному проявляет себя в динамике нефронов в норме и при патологии. Однако сложность диагностики и выявления количественных изменений во взаимосвязи между регуляторными механизмами связана с отсутствием возможности прямого измерения в эксперименте силы взаимодействия, которая относится к числу величин, о которых можно получить лишь опосредованную информацию. Действительно, в отличие от физических параметров, доступных регистрации в рамках экспериментальных процедур (давление, температура, концентрация и т.п.), параметр связи является безразмерной величиной, определяющей, насколько

сильно изменения в динамике одного элемента (нефрона) окажут влияние на процесс регуляции кровотока в другом элементе. В настоящее время отсутствуют технологии измерения подобных параметров, и об их относительной величине можно судить только по косвенным признакам. В исследованиях, проводившихся на математических моделях взаимодействующих систем [6], был предложен подход для оценки силы связи, основанный на сопоставлении длительности переходных процессов при возникновении или разрушении синхронных режимов динамики. Такой подход является одним из немногих вариантов получения объективной оценки меры взаимосвязи регуляторных механизмов, так как увеличение взаимодействия между ними неизбежно будет приводить к уменьшению переходных процессов от несинхронных состояний к синхронным. Даже если связь является достаточно слабой, и не приводит к длительному захвату частот ритмов колебаний (в этом случае может наблюдаться так называемая эффективная синхронизация колебаний), тем не менее, усиление взаимного влияния одного физиологического механизма на другой будет отражаться в изменении длительностей переходных процессов. Отметим, что в настоящее время существует очень мало работ, посвященных исследованию взаимосвязи регуляторных систем [7, 8].

**Целью выпускной квалификационной работы** является проведение частотно-временного анализа сигналов проксимального давления в канальцах нефронов для оценки степени взаимодействия структурных элементов почки.

**Материалы исследования.** Исследования проводились на основе анализа структуры сигналов биологической природы. Частотно-временной анализ проводился с применением метода эмпирических мод, который является составной частью преобразования Гильберта-Хуанга [9, 10].

Выпускная квалификационная работа содержит введение, две главы (1.Краткие теоретические сведения; 2 Результаты проведенных исследований), заключение и список использованных источников. Общий объем работы 43 стр.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Краткие теоретические сведения.** Основной принцип разложения сигнала на эмпирические моды состоит в следующем. Проводится расчет огибающих анализируемого сигнала, которые строятся путем сплайновой интерполяции его локальных максимумов и локальных минимумов. Далее вычисляется среднее значение двух огибающих, верхней и нижней,  $m_1(t)$ , которое варьируется относительно нулевого уровня. Чтобы обеспечить равенство нулю этого значения, в рамках метода [20] осуществляется переход от сигнала  $x(t)$  к функции  $h_1(t)$ :

$$x(t) - m_1(t) = h_1(t). \quad (1)$$

Если для полученной функции  $h_1(t)$  выполняются условия равенства нулю локального среднего значения огибающих и соответствия числа локальных максимумов (или минимумов) и числа пересечений нулевого уровня, то ее можно считать «внутренней» модой. Однако из-за несимметричности исходного сигнала локальные средние значения  $m_{11}(t)$  двух огибающих функции  $h_1(t)$  могут по-прежнему отличаться от нуля. Для выполнения первого условия требуется итерационная процедура

$$\begin{aligned} h_1(t) - m_{11}(t) &= h_{11}(t), \\ &\dots \\ h_{1(k-1)}(t) - m_{1k}(t) &= h_{1k}(t), \end{aligned} \quad (2)$$

после завершения которой будет получена первая эмпирическая мода

$$c_1(t) = h_{1k}(t), \quad (3)$$

отражающая ритмическую динамику, соответствующую минимальному из характерных временных масштабов. После вычитания  $c_1$  из исходного сигнала

$$x(t) - c_1(t) = r_1(t) \quad (4)$$

мы переходим к временной зависимости  $r_1(t)$ , содержащей информацию о более медленных ритмических составляющих. Продолжая применение итерационной процедуры, можно получить последовательность  $c_j$ :

$$r_1(t) - c_2(t) = r_2(t), \dots, r_{n-1}(t) - c_n(t) = r_n(t). \quad (5)$$

Процесс вычислений завершается, когда  $c_n(t)$  или  $r_n(t)$  становятся

монотонными функциями, в которых уже нельзя идентифицировать осциллирующие составляющие [9]. Следовательно, исходный сигнал  $x(t)$  представляется в виде суммы эмпирических мод  $c_j$  и функции, описывающей тренд,  $r_n$ :

$$x(t) = \sum_{i=1}^n c_i(t) + r_n(t). \quad (6)$$

Таким образом, в работе [9] предложен альтернативный вариант разложения сигнала на составляющие, имеющие разные временные масштабы, для каждой из которых можно оценить мгновенную амплитуду, частоту и фазу, воспользовавшись методом аналитического сигнала. При соответствующем анализе набора функций  $c_j$  мы получаем гильбертовский спектр, а сама идеология частотно-временного представления многочастотного процесса с использованием эмпирических мод и гильбертовского спектра часто называется преобразованием Гильберта–Хуанга, расширяющим возможности применения метода аналитического сигнала на процессы, не являющиеся узкополосными.

Наглядная идея разложения процесса на эмпирические моды оказалась эффективной на практике, хорошо зарекомендовав себя во многих прикладных задачах. Об этом свидетельствует большое число ссылок в сети Интернет на работы, в которых применение метода эмпирических мод позволило эффективно изучать частотно-временную динамику колебательных систем с меняющимися во времени характеристиками. В соответствии с приведенными в различных статьях результатами, метод эмпирических мод превосходит вейвлет-анализ с точки зрения частотно-временного разрешения. Он не требует априорной информации (не нужно выбирать базисные функции, осуществлять настройку «анализатора», как в случае вейвлет-преобразования). В [10] высказано предположение, что метод эмпирических мод эффективнее для изучения нестационарных модулированных колебаний.

К числу недостатков данного подхода относится отсутствие завершенной теории, которая еще находится в стадии разработки. Тем не менее, этот метод обладает существенным потенциалом. Об этом свидетельствует ряд

сравнительных исследований метода эмпирических мод и вейвлет-анализа.

В данной выпускной квалификационной работе метод эмпирических мод применяется для исследования динамики нефронов – структурных элементов почки. Существует два механизма регуляции почечного кровотока в нефронах: канальцево-гломерулярная обратная связь (КГОС) и миогенный отклик [4]. Фильтрация кровотока механизмом КГОС осуществляется в зависимости от концентрации ионов NaCl в фильтрате, протекающем по петле Генле и попадающем в дистальный каналец. Между изменением концентрации ионов и подстройкой скорости гломерулярной фильтрации существует временная задержка, так как время протекания потока жидкости достаточно большое. Это приводит к наличию неустойчивости в механизме КГОС и появлению колебаний в петле Генле с частотой 0,02-0,04 Гц, которые можно зарегистрировать в артериолах. Незатухающие колебания, вызванные механизмом КГОС, являются почти периодическими при нормальном артериальном давлении, но сильно хаотическими при гипертонии.

Миогенный отклик связан с активацией гладких мышц стенок артериол. При повышении давления крови, проходящей по сосудам, происходят ритмические сокращения и колебания диаметра артериол с частотой 0,1-0,2 Гц. Так как оба механизма регуляции почечного кровотока воздействуют на одну и ту же артериолу, то они взаимодействуют между собой. Обычно нефрон рассматривают как биологический осциллятор, генерирующий колебания с двумя характерными ритмами: медленный ритм, обусловленный КГОС с периодом около 30 секунд и сравнительно быстрый ритм с периодом 5-10 секунд, вызванный миогенным откликом сосудов. Так как механизмы взаимодействуют и воздействуют друг на друга, можно говорить о таких явлениях, как синхронизация и модуляция колебаний.

Поскольку экспериментально регистрируемые сигналы нефронов оказываются нестационарными, это является главной проблемой в рассмотрении данных явлений. Эта ситуация типична для физиологических

экспериментов и значительно осложняет оценку длительности интервалов синхронизации.

**Результаты проведенных исследований.** В соответствии с результатами ранее проводившихся экспериментальных исследований развитие гипертонии сопровождается усложнением (хаотизацией) медленных колебаний в канальцах нефронов, которые связаны с механизмом обратной связи. Так как амплитуда быстрых ритмов меньше в десятки раз, изучение миогенного отклика стенок сосудов представляет собой более сложную проблему, и для проведения соответствующих исследований осуществляется предварительная полосовая фильтрация записанных экспериментальных данных на основе стандартных приемов или вейвлет-преобразования. Альтернативный подход предлагается в рамках метода Гильберта-Хуанга. Этот прием удобнее по ряду причин. В методе Гильберта-Хуанга экспериментатору не нужно проводить настройку параметров алгоритма, так как выделение внутренних мод осуществляется в автоматическом режиме. Кроме того, этот метод позволяет выделять внутренние моды с учетом нелинейного характера колебательных процессов, благодаря чему процесс разделения ритмической активности, связанной с несколькими механизмами регуляции, значительно упрощается.

Изучение процессов авторегуляции сосудистого тонуса ренальной ткани с применением метода Гильберта-Хуанга в рамках выполняемой выпускной квалификационной работы проводилось с использованием записей проксимального давления в канальцах нефронов нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс. Было проанализировано 34 сигнала одиночных и 18 сигналов парных нефронов нормотензивных крыс, 42 сигнала одиночных и 22 сигнала парных нефронов гипертензивных крыс. Длительность каждого эксперимента составляла 800-1200 секунд, шаг дискретизации варьировался в диапазоне 0.2-0.3 секунды.

В данной выпускной квалификационной работе проведено тестирование следующего метода, позволяющего по результатам частотно-временного

анализа динамики нефронов проводить оценку степени взаимодействия между механизмами почечной авторегуляции кровотока:

1) Вначале проводится процедура выделения ритмической динамики, обусловленной основными регуляторными механизмами, действующими на уровне индивидуальных нефронов почки, а именно, медленного ритма (период 30-40 секунд), возникающего из-за наличия задержки в цепи канальцево-гломерулярной обратной связи, и быстрого ритма (5-10 секунд), характеризующего миогенную динамику сосудов. Для выделения этих ритмических процессов проводится процедура разложения сигнала на эмпирические моды.

2) На основе преобразования Гильберта для каждой из выделенных эмпирических мод вычисляется мгновенная амплитуда, мгновенная частота и фаза колебаний. Путем сопоставления временных зависимостей данных характеристик ритмической активности можно проводить анализ взаимной подстройки ритмических процессов. Важность перехода к текущим (мгновенным) характеристикам ритмов колебаний связана с тем, что подстройка частот индивидуальных нефронов из-за наличия связи между соседними элементами почки может быть очень непродолжительной (сопоставимой с периодом колебаний), и столь короткие участки подстройки частот сложно диагностировать при анализе усредненных характеристик.

3) Знание временных зависимостей мгновенных частот ритмических процессов для взаимодействующих регуляторных механизмов позволяет вычислить длительность участков захвата частот и длительности переходных процессов, которые позволяют ввести в рассмотрение количественную меру степени взаимодействия регуляторных механизмов (чем больше взаимодействие, тем меньше длительность переходных процессов, характеризующих формирование/разрушение синхронных режимов динамики).

Вначале была рассмотрена динамика медленных ритмов регуляции. Применение описанной методики оценки связи между данными нефронами позволяет ввести в рассмотрение временные зависимости мгновенных частот

ритмически процессов. Полученные результаты показывают, что на протяжении значительного времени частоты демонстрируют одинаковое поведение, свидетельствующее о взаимосвязи данных ритмических процессов, то есть о синхронизации соответствующих колебаний. Однако существуют участки сигналов, где наблюдается изменение частоты медленного ритма одного из нефронов, которое вызывает подстройку частоты второго нефрона только спустя некоторое время. Если бы связь между нефронами отсутствовала, то эффект подстройки («затягивания» частоты ритма) не наблюдался бы совсем. Таким образом, сам факт подстройки уже является доводом в пользу наличия взаимодействия рассматриваемых структурных элементов почки, механизм которого, вероятно, связан с взаимодействием электрических сигналов, формируемых канальцево-гломерулярной обратной связью. Данная ситуация меняется при патологии. Расчеты мгновенных частот ритмических процессов, проведенные с помощью метода эмпирических мод и последующего применения преобразования Гильберта, позволяют проанализировать динамику медленных ритмов регуляции, которые демонстрируют более сложное поведение. Изменение характеристик ритма одного из нефронов сопровождается подстройкой ритма второго нефрона (то есть эффект синхронизации также присутствует), однако данная подстройка происходит с большей задержкой по сравнению с результатами для нормотензивной крысы, то есть после выхода из синхронного режима проходит больше времени до установления синхронизации колебаний, что свидетельствует об ослаблении связи между нефронами при почечной гипертензии. Аналогичные выводы можно сделать, проводя исследование взаимодействия быстрых (миогенных) ритмов в динамике парных нефронов.

Полученные результаты позволяют предполагать, что развитие почечной гипертензии сопровождается ослаблением взаимосвязи между механизмами почечной авторегуляции кровотока на уровне отдельных структурных элементов (нефронов) и их групп. Для подтверждения данной гипотезы были рассмотрены результаты статистического анализа серии экспериментов,

которые проводились на анестезированных крысах. Чтобы оценить, насколько быстро происходит переход к синхронному режиму, были проведены следующие исследования. Для каждого участка несинхронного поведения оценивалась максимальная разность мгновенных частот ритмов колебаний (в небольшом интервале времени перед формированием синхронного режима – от 3 до 5 осцилляций перед возникновением синхронизации), после чего вычислялось время, в течение которого происходит захват частот.

Соответствующее время установление синхронизации  $\tau$  при формировании синхронных режимов колебаний взаимодействующих нефронов, нормированное на период колебаний, составляет:  $\tau=1.9\pm 0.6$  периода колебаний для медленных ритмов парных нефронов нормотензивных крыс;  $\tau=2.7\pm 0.8$  периода колебаний для медленных ритмов парных нефронов гипертензивных крыс;  $\tau=2.3\pm 0.5$  периода колебаний для быстрых ритмов парных нефронов нормотензивных крыс;  $\tau=3.4\pm 0.7$  периода колебаний для быстрых ритмов парных нефронов гипертензивных крыс.

В качестве количественной меры взаимосвязи механизмов почечной авторегуляции кровотока, обусловленных наличием задержки в цепи канальцево-гломерулярной обратной связи и миогенным откликом гладких мышц стенок сосудов, предлагается рассмотреть величину  $k$ , обратную средней длительности установления синхронного режима динамики. В соответствии с представлениями нелинейной динамики, в общем случае следует ожидать, что коэффициент связи  $k$  обратно пропорционален величине  $\tau$  с некоторым дополнительным коэффициентом пропорциональности. Тем не менее, введенная мера является количественным критерием, позволяющим проводить сопоставление взаимосвязи между механизмами регуляции по экспериментальным данным. Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие гипертонии сопровождается ослаблением взаимодействия механизмов авторегуляции почечного кровотока, действующих на уровне индивидуальных структурных элементов почки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Почка является ключевым органом, выполняющим важную роль в регуляции сосудистого тонуса в соответствии с уровнем обменных процессов и двигательной активности. В ряде исследований было обнаружено, что авторегуляция почечного кровотока, как на уровне макродинамики всей почки, так и на уровне микродинамики отдельных ее структурных элементов зависит от исходного физиологического состояния организма. Однако до настоящего времени остаются неизвестными механизмы изменений функциональных взаимоотношений при переходе от одного физиологического состояния к другому, в частности, хаотизации динамики нефронов при генезе гипертонии.

В данной работе на основе анализа экспериментальных данных с применением метода эмпирических мод было показано, что при развитии гипертонии увеличивается длительность времени перехода от несинхронного состояния к синхронному. Это позволяет предположить, что процесс развития почечной гипертонии сопровождается ослаблением связи между соседними структурными элементами почки, относящимися к одной междольковой артерии и, по своему строению, взаимодействующими друг с другом. Чтобы количественно оценить силу связи между нефронами, была рассмотрена простая мера степени взаимодействия. С помощью данной меры было показано, что изменение силы взаимодействия нефронов при патологии является значительным, как для медленных ритмов, так и для быстрых.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Пиковский, А. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление / А. Пиковский, М. Розенблюм, Ю. Куртс. – М.: Техносфера, 2003.

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.
3. Prokhorov, M. D. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system / M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, V. I. Gridnev, M. B. Bodrov, A. B. Bespyatov // *Phys. Rev. E.* – 2003. – Vol. 68. – P. 041913.
4. Holstein-Rathlou, N.-H. Synchronization of proximal intratubular pressure oscillations: evidence for interaction between nephrons / N.-H. Holstein-Rathlou // *Pflugers Arch.* – 1987. – Vol. 408. – P. 438–443.
5. Sosnovtseva, O. V. Synchronization among mechanisms of renal autoregulation is reduced in hypertensive rats / O. V. Sosnovtseva, A. N. Pavlov, E. Mosekilde, K.-P. Yip, N.-H. Holstein-Rathlou, D. J. Marsh // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. F1545–F1555.
6. Павлов, А. Н. Исследование переходной фазовой динамики на основе метода переустановки фазы / А. Н. Павлов // *Письма в ЖТФ.* – 2006. – Т. 32, вып. 24. – С. 53–61.
7. Rosenblum, M. G. Identification of coupling direction: Application to cardiorespiratory interaction / M. G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, R. Mrowka // *Phys. Rev. E.* – 2002. – Vol. 65. – P. 041909.
8. Bezruchko, B. P. Characterizing direction of coupling from experimental observations / B. P. Bezruchko, V. Ponomarenko, A. S. Pikovsky, M. G. Rosenblum // *Chaos.* – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 179–184.
9. Huang, N. E. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis / N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shi, Q. Zheng, N.-C. Yen, C. C. Tung, H. H. Liu // *Proc. R. Soc. Lond. A.* – 1998. – Vol. 454. – P. 903–995.
10. Flandrin, P. Empirical mode decomposition as a filterbank / P. Flandrin, G. Rilling, P. Goncalves // *IEEE Signal Proc Lett.* – 2003. – Vol. 11. – P. 112-114.