

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

Синхронная динамика ансамблей нейронов

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 2 курса 241 группы
направления 03.04.03 «Радиофизика»
физического факультета
Пастуховой Алены Игоревны

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

Процесс авторегуляции почечного кровотока включает два механизма, которые действуют на уровне отдельных структурных элементов почки – нефронов: миогенную динамику артериол и канальцево-гломерулярную обратную связь (КГОС). Первый из этих механизмов приводит к активации гладких мышечных клеток стенок сосудов при изменении давления крови, протекающей по ним, а второй механизм регулирует входящий поток крови в зависимости от концентрации NaCl в фильтрате нефрона. Из-за задержки во времени, связанной с прохождением потока жидкости по канальцам, механизм КГОС является неустойчивым и приводит к возникновению незатухающих колебаний давления фильтрата с частотой 0.02-0.04 Гц. В экспериментах на крысах, проводимых в институте Панума (университет Копенгагена, Дания) было установлено, что эти колебания являются почти периодическими в норме, но при гипертонии они становятся сильно нерегулярными, демонстрируя типичные характеристики динамического хаоса. К настоящему времени установлено, что хаотизация колебаний в динамике нефронов наблюдается и в случае генетической формы гипертонии, и при искусственно вызванной гипертонии Голдблетта. Обнаружено, что почечная гипертония сопровождается существенными изменениями эффектов взаимодействия ритмов колебаний не только для индивидуальных нефронов, но и для групп структурных элементов почки. По этой причине изучение эффекта синхронизации в кооперативной динамике нефронов является важным для понимания механизмов развития почечной гипертонии.

Целью данной выпускной квалификационной работы является исследование явления синхронизации в динамике малых и больших ансамблей нефронов на основе анализа экспериментальных данных и математического моделирования.

Материалы исследования. Исследования проводились на основе математического моделирования и анализа экспериментальных данных. В качестве основного инструмента исследования выбран метод вейвлет-анализа.

Выпускная квалификационная работа содержит введение, три главы (1. Систематизация сведений об исследуемой проблеме; 2. Описание анализируемых экспериментальных данных и применяемых методов цифровой обработки сигналов; 3. Результаты исследований), заключение и список использованных источников. Общий объем работы 68 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Систематизация сведений об исследуемой проблеме. Изучение ритмических процессов в почечной авторегуляции кровотока и эффектов их взаимодействия на различных уровнях (включая микроскопический уровень отдельных нефронов и их малых групп, уровень нефронных «деревьев» и макроскопический уровень всей почки в целом) в последние годы стало вызывать значительный интерес исследователей, занимающихся проблемой генеза почечной гипертензии. Это связано с обнаружением того факта, что при данной патологии происходят изменения режима функционирования индивидуальных нефронов и эффектов взаимодействия колебательных процессов в их коллективной динамике [1, 2].

К настоящему времени в ходе многочисленных экспериментов, проводившихся на крысах, были установлены и достаточно хорошо изучены два механизма авторегуляции почечного кровотока в нефронах. Одним из них является миогенный отклик, который связан с активацией гладких мышц стенок сосудов (артериол) [3]. Повышение давления крови, протекающей по сосудам, приводит к их ритмическим сокращениям и колебаниям диаметра артериол с частотой примерно 0.1–0.2 Гц. Вторым механизмом является канальцево-гломерулярная обратная связь [2]. Она осуществляет регуляцию кровотока в зависимости от концентрации ионов NaCl в фильтрате, который протекает по петле Генле и попадает в дистальный каналец.

Согласно результатам экспериментальных исследований, которые проводились на крысах научной группой профессора N.-H. Holstein-Rathlou, незатухающие колебания, обусловленные механизмом КГОС, являются почти

периодическими при нормальном артериальном давлении, но сильно нерегулярными (хаотическими) при гипертонии [1].

Кроме анализа экспериментов, позволивших обнаружить ряд новых эффектов в авторегуляции кровотока, значительное внимание исследователей уделялось математическому моделированию динамики нефронов и их ансамблей в целях более глубокого понимания механизмов, приводящих к генерации колебательных процессов и различиям режимов динамики для нормотензивных и гипертензивных крыс. К настоящему времени было предпринято несколько попыток построения математической модели нефрона. В статьях [4, 5] было предпринято динамическое описание механизма канальцево-гломерулярной обратной связи в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, с помощью которого были изучены явления синхронизации колебаний в динамике взаимодействующих структурных элементов почки [6, 7].

Описание анализируемых экспериментальных данных и применяемых методов цифровой обработки сигналов. Использовались данные двух серий экспериментов. 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 (то есть крыс, имеющих генетическую форму гипертонии). Измерения давления жидкости в проксимальных канальцах с использованием полиэтиленовых катеторов проводились одновременно для 2–3 нефронов, расположенных на поверхности левой почки крысы. Время каждой записи составляло от 10 до 21 минуты. Во второй серии экспериментов осуществлялась регистрация величины потока крови в приносящих артериолах поверхностных нефронов с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии. Были записаны данные 11 крыс с нормальным давлением и 17 спонтанных гипертензивных крыс (по 1 сигналу от каждого животного).

Исследования макроскопической динамики основывались на двух дополнительных сериях экспериментов. В ходе первой серии экспериментов регистрировался кровоток в левой почечной артерии при внесении флуктуаций в артериальное давление крови. В соответствии с выдвинутыми предположениями, внешнее шумовое воздействие может служить в качестве пейсмекера нефронных колебаний, приводя к усилению взаимной синхронизации их характерных ритмических процессов. В ходе второй серии экспериментов, проведенной на 14 нормотензивных крысах, анализировалась динамика больших групп нефронов, расположенных на значительной части верхней поверхности почки (более половины поверхности) с помощью метода лазерной спекл-интерферометрии. Время каждого эксперимента составляло 30 минут.

В связи с тем, что динамика нефронов (как и большинства других физиологических систем) является нестационарной и многочастотной, для ее исследования целесообразно применять специальные методы, которые позволяют эффективно анализировать структуру соответствующих экспериментальных данных. Среди таких методов выделяется вейвлет-анализ [8]. Он обеспечивает возможность выявления даже слабых изменений структуры анализируемых сигналов по коротким фрагментам экспериментальных данных за счет проведения локализованного спектрального анализа.

Результаты исследований. В ходе проведенных исследований анализировались эффекты подстройки частот колебаний малых групп нефронов. Наличие связи между элементами, относящимися к одной междольковой артерии, должно приводить к синхронизации ритмов парных нефронов и триплетов [9, 10]. Анализ соответствующих эффектов может осуществляться путем извлечения зависимостей мгновенных частот ритмических процессов из энергетического спектра, вычисляемого в ходе идентификации локальных пиков («хребтов») вейвлет-преобразования в фиксированные моменты времени. Расчет разности мгновенных частот (или

фаз) колебаний взаимодействующих нефронов позволяет вычислить длительность участков экспериментальных данных, в пределах которых данная разность не превышает заданное значение (10% от среднего значения частоты ритма для расчета на основе мгновенных частот). Соответствующие участки интерпретируются как участки захвата частот (или фаз) колебаний. Как следует из рисунка 1, длительность участков синхронной динамики парных нефронов гипертензивных крыс существенно меньше, чем парных нефронов нормотензивных крыс. Исследование динамики триплетов нефронов нормотензивных крыс приводит к аналогичным величинам длительности участков синхронной динамики.

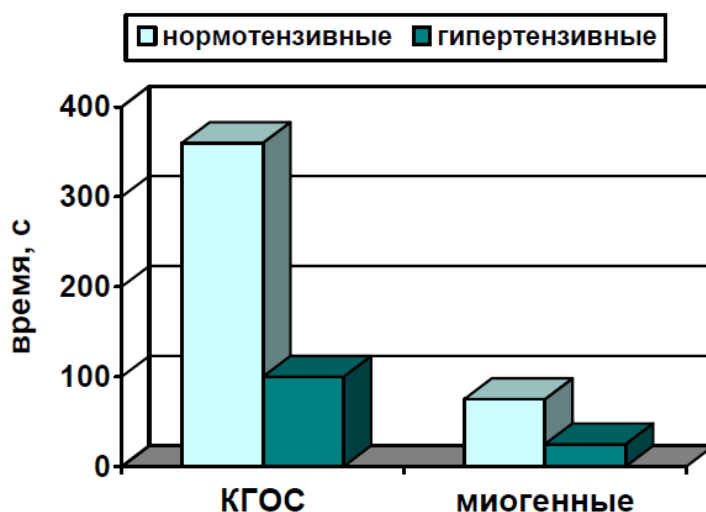


Рисунок 1 – Расчет длительности участков синхронизации ритмов парных нефронов, проведенный на основе анализа мгновенных частот

Наличие взаимосвязи между нефронами, а также между механизмами авторегуляции на уровне одного структурного элемента почки сопровождается подстройкой частот колебаний, обусловленных механизмом КГОС и миогенной динамикой. На рисунке 2 приведены вероятности различных отношений, наблюдаемых в экспериментальных данных проксимального давления.

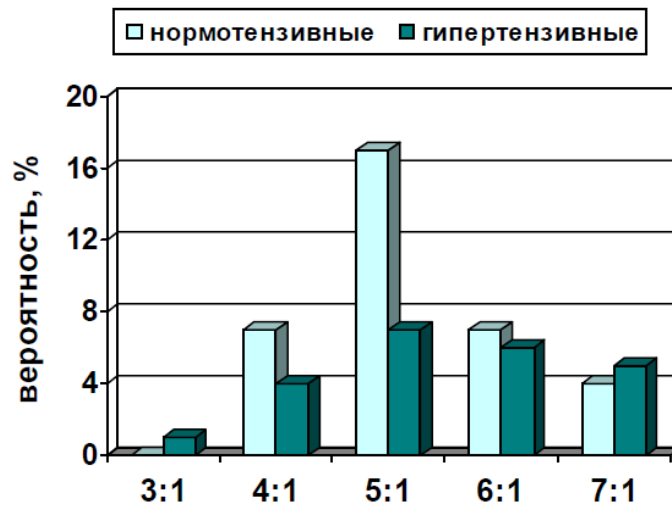


Рисунок 2 – Вероятности различных отношений частот миогенных колебаний и ритма КГОС синхронной динамики нефронов

Как следует из рисунка 2, для нефронов нормотензивных крыс чаще наблюдаются участки захвата частот колебаний с соотношением частот миогенных колебаний и ритма КГОС 4:1 и 5:1 по сравнению с нефронами гипертензивных крыс. Данная статистика приведена на основе анализа динамики нефронов, расположенных на поверхности почки, так как глубинные нефроны недоступны для проведения исследований, проводимых *in vivo*.

Сложность изучения подстройки частот ритмических процессов на макроуровне почечного кровотока связана с тем, что соответствующие ритмы колебаний являются менее выраженными по сравнению с сигналами проксимального давления на уровне отдельных нефронов. Более того, заранее неизвестно, будет ли на макроскопическом уровне всей почки в целом идентифицироваться динамика, наблюдаемая на микроуровне отдельных нефронов. Макродинамика значительно сложнее из-за того, что разные нефроны имеют отличия в анатомическом строении, приводящем к различиям частот их колебаний. Кроме того, случайное распределение фаз колебаний каждого нефрона способно препятствовать генерации четко выраженного ритма. Однако, из-за наличия разных форм взаимодействия между нефронами можно ожидать появления когерентной динамики для групп структурных

элементов почки, в частности, формирования кластеров нефронов с синхронной динамикой. Последнее должно сопровождаться возникновением более выраженных колебаний на уровне почки, чем для групп невзаимодействующих элементов, а переходы между различными кластерами когерентной динамики могли бы служить одной из гипотез появления очень медленных ритмов почечной авторегуляции.

Сложность идентификации мгновенных частот ритмических процессов преимущественно связана с анализом усредненных энергетических спектров. Применение локализованного спектрального анализа позволяет осуществить выделение мгновенных частот, как миогенной динамики, так и ритма КГОС. Анализ соответствующих временных зависимостей дает возможность выявить только очень короткие участки подстройки ритмов для динамики как нормотензивных, так и гипертензивных крыс (сопоставимые с характерным периодом каждого ритмического процесса). Однако при этом фиксируются отличия в вероятности обнаружения участков с различным отношением частот – рисунок 3.

Как следует из приведенного рисунка, различия между эффектами взаимной подстройки ритмов колебаний в макроскопической динамике почек нормотензивных и гипертензивных крыс менее выражены, чем на уровне отдельных нефронов (рисунок 2). Сопоставление рисунков 2 и 3 позволяет установить, что на уровне почечной артерии проявляется взаимная динамика ритмических процессов с соотношением частот миогенного механизма и механизма КГОС 3:1, которая не встречалась в сигналах корковых нефронов. Этот эффект можно объяснить влиянием глубинных нефронов, которые имеют анатомические и физиологические параметры, не совпадающие с параметрами корковых структурных элементов (например, более протяженные канальцы). Поэтому для них характерны ритмические процессы с частотами, отличными от частот корковых нефронов.

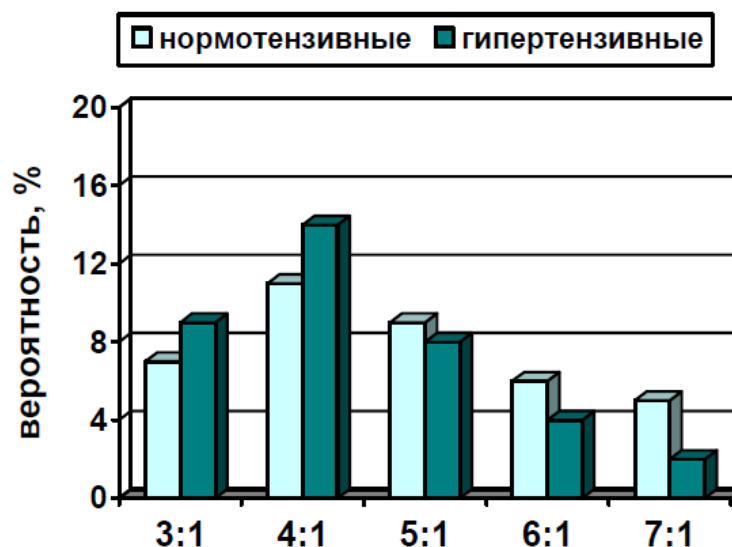


Рисунок 3 – Вероятности различных отношений частот миогенных колебаний и ритма КГОС в динамике кровотока в почечной артерии

Из сравнения результатов, представленных на рисунках 2 и 3, можно сделать вывод о том, что при переходе на макроуровень наблюдаются существенные изменения в динамике нефронов гипертензивных крыс. В частности, для них существенно возрастает вероятность подстройки частот ритмических процессов с соотношением 4:1 (более чем в 3 раза), тогда как для нефронов нормотензивных крыс эта вероятность возрастает только в 1.5 раза. Вероятность режима 3:1 увеличивается до 7% для нефронов нормотензивных крыс и до 9% для нефронов гипертензивных крыс (соответственно, с 0% и 1%, регистрируемых на микроуровне). Изменение относительного вклада разных синхронных режимов позволяет предложить косвенный способ анализа динамики глубинных нефронов – сопоставление вероятностей режимов функционирования нефронных ансамблей на микроуровне корковых структурных элементов и макроуровне кровотока в почечной артерии позволяет оценить относительный вклад режимов синхронизации глубинных нефронов в формирование ритмических процессов на макроскопическом уровне почечного кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения теоретических и численных исследований было показано, что во взаимодействии больших групп структурных элементов почки наблюдаются ритмические процессы с частотой очень медленных ритмов колебаний (более 200 секунд), и размер кластера синхронной динамики корковых нефронов меняется во времени с периодом колебаний, идентифицируемых в артериальном давлении. Рассмотрена гипотеза, что наличие ритмических процессов на макроскопическом уровне всей почки может являться следствием синхронной динамики больших групп нефронов. Проведенные исследования подтвердили справедливость данной гипотезы. Полученные результаты позволяют выявлять взаимосвязь между регуляцией почечного кровотока на микроскопическом и макроскопическом уровнях.

Было показано, что миогенная динамика артериол не является жестко «привязанной» к механизму КГОС, что опровергает ранее существовавшее мнение о пассивности данного механизма авторегуляции. С точки зрения математического моделирования динамику нефрона следует рассматривать как совокупность двух взаимодействующих автоколебательных систем. Следствием этого является необходимость модификации математического описания процесса авторегуляции почечного кровотока для более адекватного описания динамики индивидуального нефрона.

Суммируя результаты исследований процессов авторегуляции почечного кровотока на микроскопическом уровне отдельных нефронов и макроскопическом уровне всей почки, можно предложить новый индикатор развития ранних форм почечной гипертензии: длительность участков синхронизации ритмов парных нефронов существенно (более чем в 2 раза) уменьшается при гипертензии, отражая ослабление эффекта взаимодействия соседних нефронов. Уменьшение длительности синхронизации колебаний ритмов почечной авторегуляции является неблагоприятным фактором для динамики почки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Holstein-Rathlou, N.-H. A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism / Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. // *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* – 1990. – Vol. 258. – P. F1448–F1459.
5. 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.
6. Holstein-Rathlou, N.-H. Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction / N.-H. Holstein-Rathlou, K.-P. Yip, O. V. Sosnovtseva, E. Mosekilde // *Chaos.* – 2001. – Vol. 11. – P. 417–426.
7. Sosnovtseva, O. V. Bimodal oscillations in nephron autoregulation / O. V. Sosnovtseva, A. N. Pavlov, E. Mosekilde, N.-H. Holstein-Rathlou // *Phys. Rev. E.* – 2002. – Vol. 66. – P. 061909.
8. Thurner, S. Multiresolution wavelet analysis of heartbeat intervals discriminates healthy patients from those with cardiac pathology / S. Thurner, M.C. Feurstein, M.C. Teich // *Phys. Rev. Lett.* – 1998. – Vol. 80. – P. 1544–1547.
9. Shi, Y. Tubuloglomerular feedback dependent modulation of renal myogenic autoregulation by nitric oxide / Y. Shi, X. Wang, K. H. Chon, W. A. Cupples //

Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. R982–R991.

10. Marsh, D. J. Vascular coupling induces synchronization, quasiperiodicity, and chaos in a nephron tree / D. J. Marsh, O. V. Sosnovtseva, E. Mosekilde, N.-H. Holstein-Rathlou // *Chaos*. – 2007. – Vol. 17. – P. 015114.