

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра радиофизики и нелинейной динамики

Синхронная динамика ансамблей нефронов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 421 группы
направления 03.03.03 «Радиофизика»
физического факультета
Гарькавого Андрея Николаевича

Научный руководитель

к.ф.-м.н., доцент

О.Н. Павлова

Зав. кафедрой

д.ф.-м.н., профессор

В.С. Анищенко

Саратов 2019

Введение

Одним из важных достижений в области ренальной физиологии было открытие автоколебательной динамики в функционировании малых структурных элементов почки млекопитающих – *нефронов*.

Авторегуляция почечного кровотока на уровне индивидуальных нефронов включает два взаимодействующих механизма, приводящих к генерации колебаний с разными временными масштабами: миогенный отклик и канальцево-гломерулярную обратную связь.

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 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 анализа экспериментальных данных.

Выпускная квалификационная работа содержит введение, три главы (1.Сведения об исследуемой проблеме; 2. Методика анализа экспериментальных данных; 3. Результаты исследований), заключение и список использованных источников. Общий объем работы 41 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Сведения 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.

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].

Методика анализа экспериментальных данных. 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. Он обеспечивает возможность выявления даже слабых изменений структуры анализируемых сигналов по коротким фрагментам экспериментальных данных за счет проведения локализованного спектрального анализа. НВП исследуемого сигнала $x(t)$ 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 обладающая хорошей локализацией и по времени, и по частоте функция ψ (вейвлет) подвергается масштабным преобразованиям и переносам $\psi_{ab} = \psi([t-b]/a)$ для получения частотно-временного спектра. Параметры a и b характеризуют временной масштаб и смещение функции вдоль оси времени, а звездочка обозначает комплексное сопряжение. При проведении анализа ритмической активности физиологических систем в качестве базисного (или ``материнского'') вейвлета обычно применяют функцию Морле

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

Выбором единственного параметра f_0 этой функции можно улучшить спектральное (или временное) разрешение НВП – уменьшение f_0 способствует снижению ширины спектральных линий, а его увеличение позволяет уменьшить размер временного окна вейвлет-преобразования.

Второе слагаемое в скобках в формуле (2) используется для того, чтобы провести корректировку результатов вейвлет-преобразования сигналов, среднее значение которых отлично от нуля. Если предварительно проводится сведение анализируемого процесса к нулевому среднему уровню (стандартный этап, например, при классическом спектральном анализе), а $f_0 \gg 0$, то это слагаемое становится пренебрежимо мало. В исследованиях, проводимых в рамках ВКР, было выбрано значение $f_0=1$, которое соответствует частотному диапазону исследуемых ритмических процессов. В этом случае между масштабом и частотой колебаний существует следующая простая взаимосвязь: $f \cong 1/a$. Основную информацию о ритмических процессах, наблюдаемых в структуре анализируемых сигналов, целесообразно извлекать из временной динамики локальных пиков энергетического спектра $E(f,b)=|W(f,b)|^2$.

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. Исследование динамики триплетов нефронов нормотензивных крыс

приводит к аналогичным величинам длительности участков синхронной динамики.

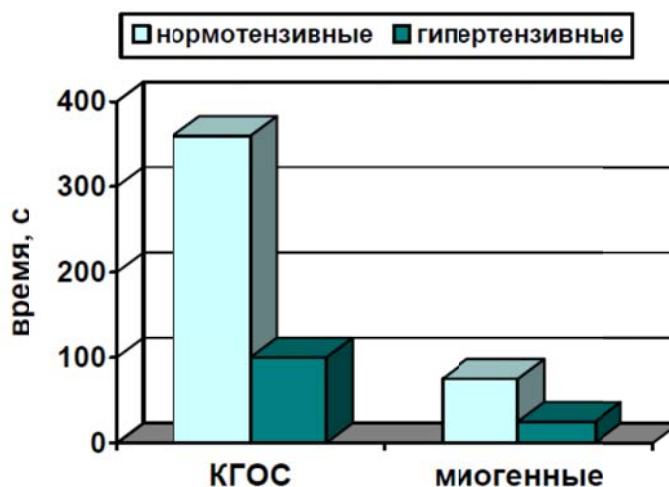


Рисунок 1 – Расчет длительности участков синхронизации ритмов парных нефронов, проведенный на основе анализа мгновенных частот

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.

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 в естественных условиях. Применение локализованного спектрального анализа позволяет осуществить выделение мгновенных частот, как миогенной динамики, так и ритма КГОС.

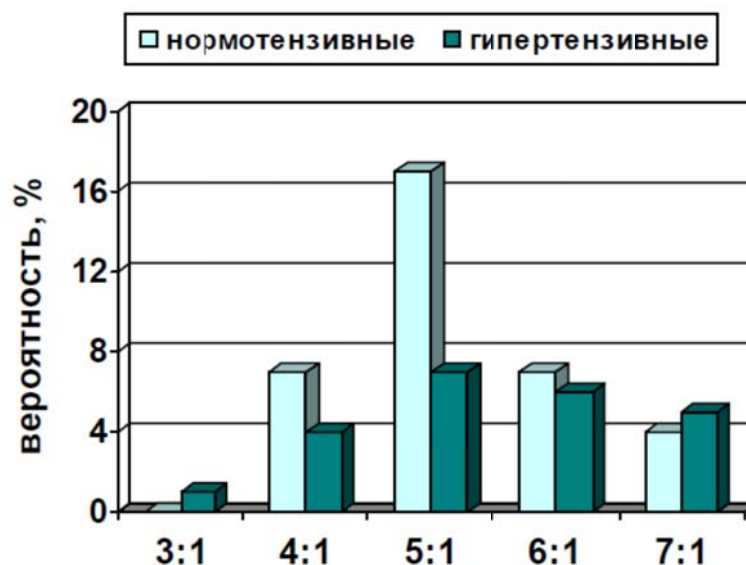


Рисунок 2 – Вероятности всевозможных отношений частот миогенных колебаний и ритма КГОС синхронной динамики нефронов

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.



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

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 глубоких нефронов, которые имеют анатомические и физиологические параметры, не совпадающие с параметрами корковых структурных элементов (например, более протяженные каналы). Поэтому для них характерны ритмические процессы с частотами, отличными от частот корковых нефронов.

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 глубоких нефронов – сопоставление вероятностей режимов функционирования нефронных ансамблей на микроуровне корковых структурных элементов и макроуровне кровотока в почечной артерии позволяет оценить относительный вклад режимов синхронизации глубоких 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. Turner, S. Multiresolution wavelet analysis of heartbeat intervals discriminates healthy patients from those with cardiac pathology / S. Turner, 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 // 12 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.