



ДИНАМИКА ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА НА МИКРО- И МАКРОСКОПИЧЕСКОМ УРОВНЯХ

А.Н. Павлов, О.В. Сосновцева, А.А. Анисимов, О.Н. Павлова

Исследуются изменения в динамике почечного кровотока при переходе от микроскопического уровня отдельных нефронов на макроскопический уровень всей почки в целом. Анализируются ритмические процессы, обусловленные механизмами авторегуляции, и их взаимодействие в форме синхронизации и модуляции колебаний. Обсуждаются отличия динамики при нормальном и повышенном артериальном давлении.

Введение

Почечная авторегуляция кровотока включает два различных механизма, которые действуют на уровне отдельных структурных элементов почки – нефронов (объектов, размер которых порядка 100 мкм) [1]. Первый механизм, так называемая канальцево-гломерулярная обратная связь (КГОС), регулирует входящий поток крови в зависимости от концентрации NaCl в фильтрате, который проходит по канальцам нефрона [2, 3]. Из-за относительно большой задержки во времени, связанной с прохождением потока жидкости по канальцам, данный механизм авторегуляции является неустойчивым и приводит к возникновению незатухающих колебаний величины давления фильтрата [4–6]. В экспериментах на крысах было показано, что при нормальном артериальном давлении эти колебания являются почти периодическими с периодом примерно 30–40 секунд [7]. Однако при повышенном артериальном давлении соответствующие колебания становятся сильно нерегулярными, демонстрируя типичные характеристики динамического хаоса [8, 9]. Таким образом, с точки зрения нелинейной динамики нефрон представляет собой интересный объект, для которого переход от регулярного режима функционирования к хаотическому наблюдается при изменении состояния организма от случая нормы к случаю гипертонии, и, следовательно, изучение проблемы гипертонии на микроскопическом уровне структурных элементов почки может представлять собой одно из практических приложений теории нелинейных колебаний. Отметим, что изменение режима функционирования наблюдается как в случае генетической формы гипертонии, так и при искусственно вызванной гипертонии Голдблетта (после проведения специальной операции). По этой причине в настоящее время считается установленным, что повышение артериального давления вызывает хаотизацию колебательных процессов, существующих на уровне индивидуальных нефронов.

Второй (миогенный) механизм приводит к активации гладких мышечных клеток стенок сосудов (артериол) при изменении давления крови, протекающей по ним [10, 11]. Считается, что данная активизация связана с синхронизацией межклеточной динамики Ca^{2+} в отдельных клетках, которая приводит к колебаниям радиуса артериол с периодом 5–10 секунд [12]. Оба механизма взаимодействуют между собой, и активация одного из них модифицирует отклик другого [13].

Значительное число исследований механизмов почечной авторегуляции было посвящено анализу характеристик и особенностей генерируемых ими ритмов в отсутствие внешних воздействий [14–16]. Наряду с этим в нескольких работах рассматривался отклик динамики почечного кровотока на внешнее периодическое или шумовое воздействие [17, 18]. В частности, было показано, что индивидуальные нефроны демонстрируют наличие резонансного отклика на частотах, соответствующих быстрым (миогенным) и более медленным (КГОС) колебаниям [18].

Согласно результатам исследования структуры почек млекопитающих, до 50% индивидуальных нефронов попарно подсоединены к общей междольковой артерии и до 10% нефронов организованы в триплеты. Это приводит к взаимодействию между соседними структурными элементами, которое основывается на двух различных механизмах: электрохимической и гемодинамической связи. Первая из них вызвана взаимодействием между электрохимическими сигналами, генерируемыми КГОС соседних нефронов, она приводит к синфазной синхронизации их колебаний. Гемодинамическая связь возникает из-за того, что сокращение приносящей артериолы одного нефрона увеличивает гидростатическое давление и кровоток в соседнем нефроне. В свою очередь, это увеличение будет приводить к сокращению приносящей артериолы второго нефрона и увеличению кровотока в первый. Как следствие, гемодинамическая связь порождает противофазную синхронизацию. В реальной динамике структурных элементов почек оба механизма действуют одновременно, но, согласно нашим предыдущим исследованиям, режим синфазной синхронизации встречается значительно чаще. Нами было показано [19, 20], что для нормотензивных крыс примерно в 80% парных нефронов, расположенных на поверхности почки, наблюдается полная (синфазная) синхронизация быстрых и медленных ритмов. Для гипертензивных крыс координированный нефронный отклик является менее выраженным, и в большинстве случаев наблюдается лишь частичная подстройка ритмов (только медленных или только быстрых) [20].

Целью данной работы является изучение возможности выявления координированного нефронного отклика на макроскопическом уровне всей почки. Мы изучаем особенности ритмической активности в динамике кровотока в левой почечной артерии и проводим сравнение с динамикой кровотока в выносящих артериолах индивидуальных нефронов. Мы также исследуем особенности взаимодействия ритмов под влиянием препарата L-name, который приводит к усилению миогенной динамики сосудов [21]. Данный препарат представляет собой ингибитор синтеза оксида азота (NO) и, согласно недавним исследованиям [21], он усиливает нелинейное взаимодействие механизмов почечной авторегуляции, проявляющееся, в частности, в увеличении интенсивности амплитудной модуляции миогенного ритма.

В целях изучения динамических особенностей процессов авторегуляции и нелинейного взаимодействия колебательных процессов мы используем метод вейвлет-анализа [22–24] с его модификацией – недавно предложенной техникой двойного

вейвлет-анализа [25,26]. Эти подходы позволяют идентифицировать различные ритмические компоненты в нестационарных сигналах, исследовать изменение во времени их амплитуд и частот и выявить возможные взаимодействия между данными ритмическими процессами. Ранее уже было установлено, что миогенные колебания индивидуальных нефронов промодулированы по амплитуде и частоте более медленным процессом (ритмом КГОС) [27, 28]. В этой работе мы впервые проводим сопоставление микро- и макрокопической динамики и показываем, что данный тип взаимодействия проявляется не только на уровне отдельных структурных элементов, но и на уровне всей почки в целом.

1. Эксперименты

Эксперименты проводились на нормотензивных крысах весом 210–370 граммов и спонтанных гипертензивных крысах весом 220–260 граммов. В рамках первой серии экспериментов регистрировалась величина потока крови в выносящей артериоле одного из поверхностных (корковых) нефронов с помощью лазерного доплеровского метода [1]. Излучение гелий-неонового лазера с длиной волны 633 нм было сфокусировано на поверхность почки. Измеряемый сигнал (доплеровское смещение частоты) анализировался с помощью специального процессора. Были записаны сигналы 11 крыс с нормальным и 17 крыс с повышенным артериальным давлением. Пример экспериментальной записи представлен на рис. 1, *а*. Даже визуально на фоне случайных изменений кровотока можно обнаружить ритмическую динамику, связанную с наличием задержки в цепи КГОС.

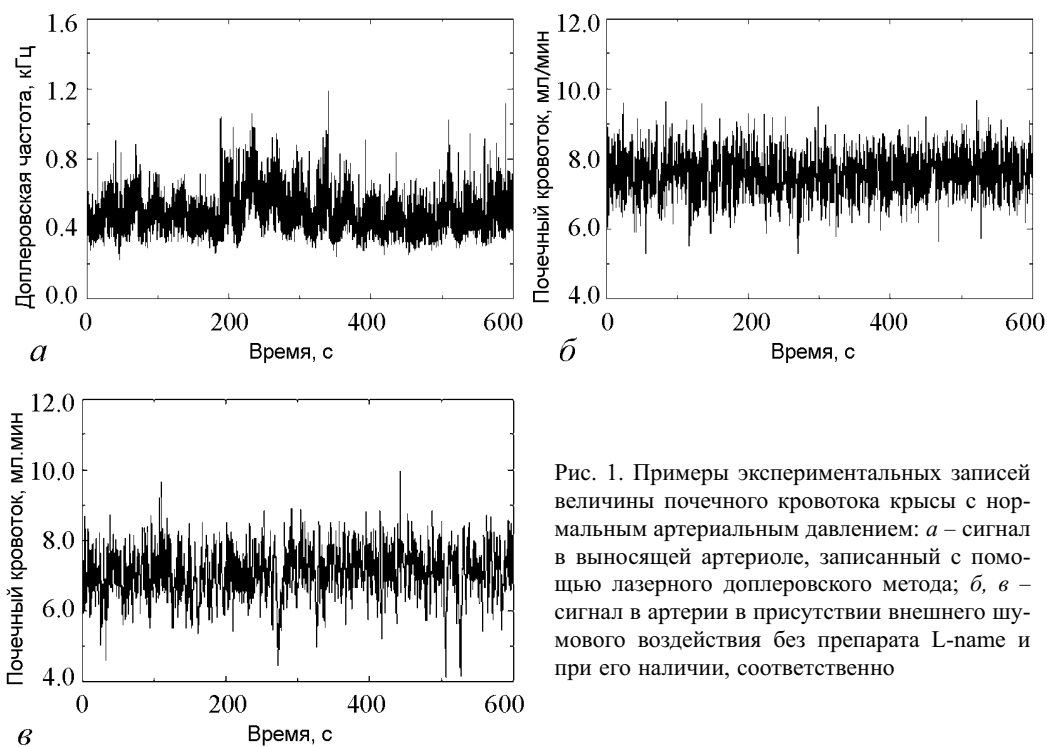


Рис. 1. Примеры экспериментальных записей величины почечного кровотока крысы с нормальным артериальным давлением: *а* – сигнал в выносящей артериоле, записанный с помощью лазерного доплеровского метода; *б*, *в* – сигнал в артерии в присутствии внешнего шумового воздействия без препарата L-name и при его наличии, соответственно

В рамках второй серии экспериментов регистрировался кровоток в левой почечной артерии при внесении флуктуаций в артериальное давление крови. Флуктуации генерировались с помощью специального насоса через капсулу, вставленную в дистальную аорту. Детальное описание данной процедуры приводится в работе [18]. Почечный кровоток измерялся с помощью установки Caroline Medical Electronics, King, NC. Аналогичные измерения проводились при дополнительном воздействии L-name в целях исследования влияния изменения уровня NO в крови на механизмы авторегуляции и на взаимодействие между генерируемыми ими ритмическими процессами. Были записаны данные 8 нормотензивных и 10 гипертензивных крыс. Рис. 1, б, в иллюстрируют примеры измеренных сигналов. Все эксперименты проводились в университете Копенгагена и университете Южной Калифорнии (Лос Анджелес); данные были предоставлены нам профессором N.-H. Holstein-Rathlou и профессором D.J. Marsh.

2. Вейвлет-анализ экспериментальных данных

2.1. Ритмические компоненты почечной авторегуляции. Как отмечалось во введении, механизмы почечной авторегуляции на уровне отдельных нефронов приводят к появлению колебаний давления и потока крови с двумя временными масштабами – сравнительно быстрого ритма, связанного с миогенной динамикой приносящей артериолы, и более медленного ритма, обусловленного наличием задержки в цепи КГОС [5, 6]. Амплитуда медленных ритмов $a_{\text{КГОС}}$ больше амплитуды $a_{\text{МК}}$ миогенных колебаний (особенно, у нормотензивных крыс). Это проиллюстрировано на рис. 2, где представлены усредненные спектры мощности. Средние значения и отношения амплитуд $a_{\text{МК}}/a_{\text{КГОС}}$ вместе со стандартными ошибками среднего принимают значения 0.67 ± 0.08 и 0.91 ± 0.09 для нормотензивных и гипертензивных крыс, соответственно. В приведенных спектрах также проявляются очень медленные процессы (менее 0.01 Гц), однако физиологические механизмы, приводящие к их появлению, до настоящего времени остаются непонятными. Как было показано в [29], эти колебания оказывают существенное влияние на все остальные ритмические процессы почечной авторегуляции. Далее мы также рассмотрим влияние очень медленных ритмов на миогенную динамику на макроскопическом уровне всей почки.

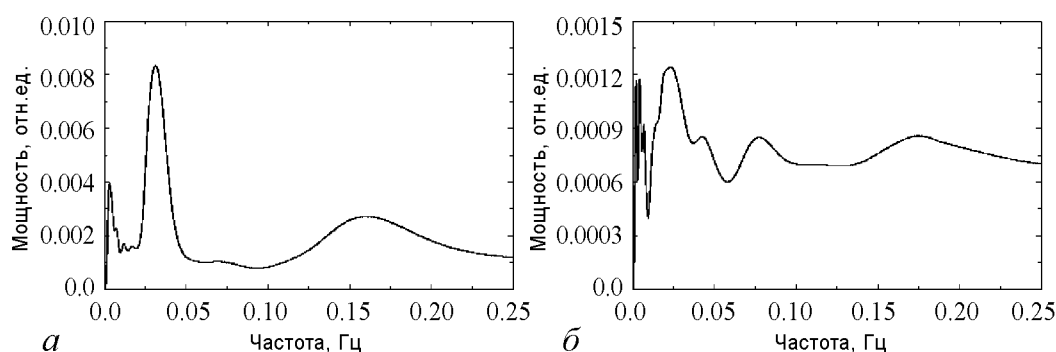


Рис. 2. Спектры мощности, вычисленные по записям потока крови в выносящей артериоле, усредненные по группам нормотензивных (а) и гипертензивных (б) крыс

Отметим, что заранее не известно, будет ли динамика, наблюдаемая на микроскопическом уровне отдельных нефронов, проявляться на макроскопическом уровне всей почки в целом, и возможно ли выявить ритмические процессы в кровотоке, регистрируемом в почечной артерии. Динамика на уровне всей почки является значительно более сложной, и выделение возможных ритмов на макроскопическом уровне осложняется их малой амплитудой. Из-за вариаций в анатомических и физиологических параметрах нефроны, скорее всего, должны демонстрировать различия частот генерируемых колебаний. И даже если бы все структурные элементы были идентичными, на макроуровне четкий ритм может не наблюдаться из-за случайного распределения фаз колебаний каждого нефрона. Тем не менее наличие разных форм взаимодействия может приводить к большей когерентности в силу взаимной подстройки частот и фаз индивидуальных структурных элементов [30, 31]. Формирование кластеров нефронов с синхронной динамикой может приводить к возникновению более выраженных колебаний на уровне почки. Кроме того, переходы между различными кластерами когерентной динамики могли бы служить одной из гипотез появления очень медленных ритмов почечной авторегуляции.

В свете данных обсуждений представляет несомненный интерес развитие специальных методов, которые позволили бы сделать ритмическую динамику более «видимой» и выявить особенности взаимодействия ритмов в случае нормы и патологии. Для усиления двух механизмов авторегуляции авторы работы [18] изучали отклик почечного кровотока на флуктуации артериального давления. Внешнее воздействие, меняющее артериальное давление (даже в форме флуктуаций, вносимых в артерию с помощью насоса), может служить в качестве пейсмекера динамики нефронов, приводя к усилению взаимной синхронизации их ритмов (хотя нужно отметить, что это лишь гипотеза, призванная объяснить экспериментально наблюдаемые результаты, и влияние флуктуаций на механизмы авторегуляции требует отдельного, более детального исследования). В то же время, такие эксперименты могут дать информацию о готовности нефронной системы к «устранению» вариаций артериального давления. Если динамика структурных элементов почки будет полностью синхронной, можно ожидать, что отклик системы в целом будет более сильным, тогда как ансамбль элементов с несинхронной динамикой предположительно будет реагировать медленнее и с менее выраженным откликом.

Анализ индивидуальных записей кровотока в левой почечной артерии (в присутствии флуктуаций, вносимых в артериальное давление) демонстрирует возможность идентифицировать два ритма в спектре мощности на уровне макроскопической динамики всей почки (рис. 3). Однако, в отличие от динамики в выносящей артериоле, мы наблюдаем более выраженные колебания в области миогенной ди-

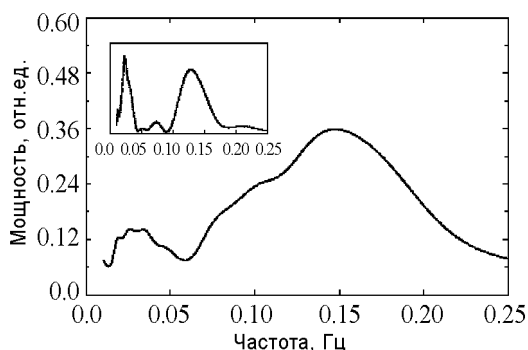


Рис. 3. Усредненный спектр мощности, характеризующий динамику кровотока в левой почечной артерии гипертензивной крысы в эксперименте с шумовым воздействием. Внутри – рисунок с локальным энергетическим спектром, полученным на основе вейвлет-анализа, на котором отчетливо виден спектральный пик в окрестности 0.03 Гц

Таблица 1

Средние значения частот ритмических компонент

Анализируемые данные	Частота, Гц	
	Ритм КГОС	Миогенный ритм
<i>нормотензивные крысы</i>		
микро	0.030 ± 0.004	0.158 ± 0.015
макро	0.031 ± 0.009	0.151 ± 0.028
L-name	0.033 ± 0.002	0.150 ± 0.011
<i>гипертензивные крысы</i>		
микро	0.027 ± 0.004	0.164 ± 0.019
макро	0.034 ± 0.004	0.143 ± 0.016
L-name	0.034 ± 0.003	0.141 ± 0.009

намики с частотой примерно 0.15 Гц и очень слабые колебания в области ритма КГОС (примерно 0.03 Гц). Это позволяет предположить, что миогенные колебания легче возбуждаются, чем медленный ритм, и демонстрируют захват фаз при наличии внешнего шумового воздействия. Частично это может быть связано со сравнительно высокой частотой генерации флуктуаций. Но даже несмотря на то, что медленный ритм является слабо выраженным, он может быть идентифицирован в локальных (мгновенных) спектрах. Пример мгновенного спектра продемонстрирован на рис. 3, где отчетливо виден пик на частоте примерно 0.03 Гц. Это позволяет предположить, что на основе локального спектрального анализа можно провести более детальное исследование ритмических процессов на уровне почечной артерии.

В табл. 1 приведены средние значения частот характерных ритмов вместе со стандартными ошибками среднего, полученные с помощью вейвлет-анализа. «Микро» обозначает динамику на микроскопическом уровне отдельной выносящей артериолы индивидуального нефрона в отсутствие внешних воздействий, «макро» обозначает результаты измерений кровотока в почечной артерии в экспериментах с шумовым воздействием, «L-name» соответствует результатам экспериментов с шумовым воздействием на фоне препарата L-name. Согласно этой таблице, частоты колебательных процессов на микро- и макроскопическом уровнях совпадают в пределах погрешности вычислений. На рис. 4 представлены усредненные результаты для групп нормотензивных и гипертензивных крыс. В отсутствие L-name ритмы очень слабо выражены (тем не менее их удается идентифицировать в каждой индивиду-

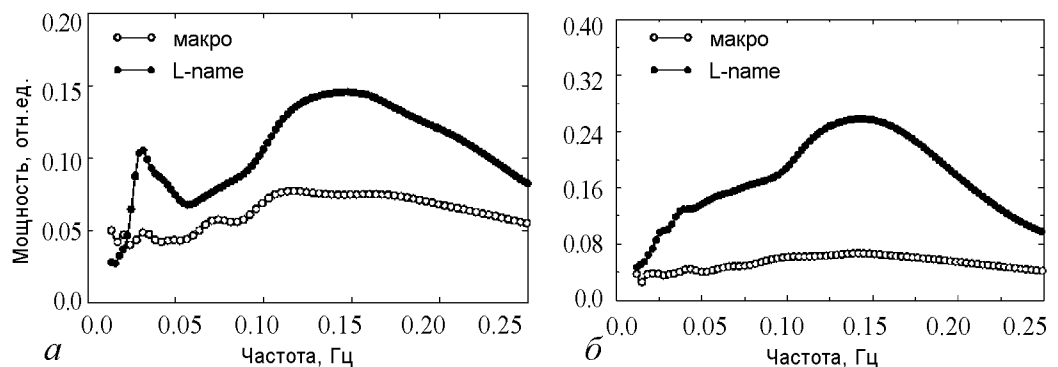


Рис. 4. Спектры мощности, характеризующие динамику почечного кровотока в артерии, усредненные по группам нормотензивных (а) и гипертензивных (б) крыс. Белыми кружками показана динамика в отсутствие воздействия. Черными кружками – после введения препарата L-name

альной записи). При изменении уровня NO (после введения препарата L-name) наблюдается значительное увеличение спектральной мощности. Данный эффект был обнаружен для 7 из 8 записей нормотензивных крыс и для всех 10 записей гипертензивных крыс. По-видимому, это свидетельствует о том, что изменение уровня NO в крови влияет на синхронизацию нефронных колебаний.

Наряду с ростом амплитуды колебательных процессов происходит изменение стабильности ритмов. Динамическая стабильность ритма может быть определена следующим образом [29]:

$$S = \frac{1}{\sigma},$$

где σ представляет собой стандартное отклонение мгновенной амплитуды (или частоты) от среднего значения. Чем больше S , тем более стабильным является исследуемый ритм. В экспериментах с L-name обычно наблюдается уменьшение динамической стабильности по сравнению со случаем только шумового воздействия. В частности, при анализе мгновенной амплитуды миогенного ритма динамическая стабильность уменьшается на 16% для нормотензивных и на 45% для гипертензивных крыс. Уменьшение S может быть вызвано более сильной модуляцией миогенной динамики колебаниями, связанными с механизмом КГОС, или еще более медленными ритмическими компонентами, которые можно наблюдать на рис. 2. Результаты статистического анализа стабильности амплитуды и частоты основных ритмов представлены на рис. 5.

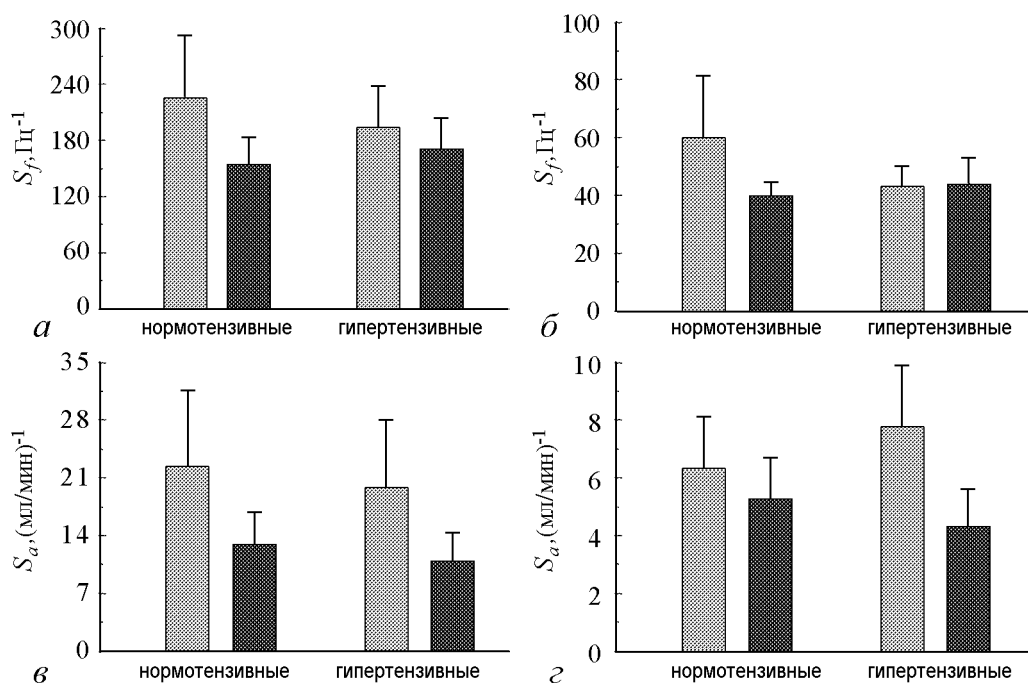


Рис. 5. Изменения параметра стабильности для мгновенных частот S_f (а, б) и амплитуд S_a (в, г) двух ритмических компонент: для колебаний, обусловленных механизмом КГОС (а, в), и для миогенной динамики (б, г). Серый цвет соответствует экспериментам только с шумовым воздействием, черный – с дополнительным введением препарата L-name. Линиями отмечены стандартные отклонения вычисленных средних значений по группам

2.2. Взаимодействие ритмов. Взаимодействие между сосуществующими ритмическими процессами в нелинейных системах может приводить к различным явлениям, включающим квазипериодическую и хаотическую динамику, синхронизацию и модуляцию колебаний. Для пространственно распределенных систем могут наблюдаться волновые процессы, например, волна, распространяющаяся вдоль сердца и управляющая его ритмическими сокращениями [32]. Электрохимическая связь соседних нефронов почки порождает подобные волны, которые распространяются вдоль гладких мышечных структур.

Важную роль в функционировании многих биологических систем играет синхронизация колебаний [33–35]. Известно, например, что сердцебиения могут синхронизоваться с дыханием таким образом, что на один период процесса дыхания будет приходиться точно 4 или 5 сердцебиений [33]. Сложная кооперативная динамика в мозге является чувствительной ко всем ментальным процессам. Однако чрезмерная синхронизация спайковой активности нейронных кластеров многими рассматривается в качестве причины, лежащей в основе развития паркинсоновского или других форм тремора [36]. Следовательно, важно осознавать, что переходам между различными состояниями синхронного поведения в некоторых случаях могут соответствовать заболевания, тогда как в других случаях синхронизация представляет собой важную составную часть нормальной физиологической регуляции [34]. В недавней работе [20] на основе записей давления фильтрата в проксимальном канальце (использовался метод регистрации давления с помощью катетера, помещенного в каналец нефрона) нами исследовалась синхронизация между ритмами колебаний, обусловленными механизмом КГОС и миогенной динамикой на уровне одиночного нефрона. Применялись различные методы диагностики режимов синхронной динамики (на основе расчета разности мгновенных фаз ритмических процессов и подстройки мгновенных частот колебаний). Было показано, что наблюдается эффект синхронизации, при котором отношение частот может принимать значения 4:1, 5:1 или 6:1 (другие варианты возможны, но их вероятность значительно меньше). Отношение частот 4:1 означает, что на 4 периода миогенных колебаний (МК) приходится один период колебаний, обусловленных механизмом КГОС.

Рис. 6 и рис. 7 показывают вероятности различных отношений частот ритмов $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ в сигналах почечного кровотока для нормотензивных и гипертензивных крыс. Рассмотрены случаи динамики на микроскопическом уровне выносящей артериолы одиночного нефрона (рис. 6, *a* и 7, *a*) и макроуровне почечного кровотока в артерии (рис. 6, *б, в* и 7, *б, в*). На уровне артериол у нормотензивных крыс наблюдается сравнительно узкий пик распределения отношения частот в окрестности значения 5:1. Другие варианты (4:1, 6:1 и т.д.) также встречаются в экспериментальных записях, но не так часто. Отметим, что в данном случае мы можем говорить лишь о статистически наиболее вероятном отношении частот колебаний. Вопрос о возможном наличии синхронизации ритмов (особенно на макрокопическом уровне) требует отдельного изучения. Предварительные расчеты свидетельствуют о том, что возможные эффекты захвата частот ритмов часто фиксируются лишь на интервалах времени, меньших одного периода колебаний для ритма КГОС. Это не позволяет на данном этапе делать обоснованные выводы о синхронизации колебаний больших ансамблей нефронов. Для гипертензивных крыс (см. рис. 7, *a*) наблюдается значительно более широкое распределение величины $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ с максимумом в окрест-

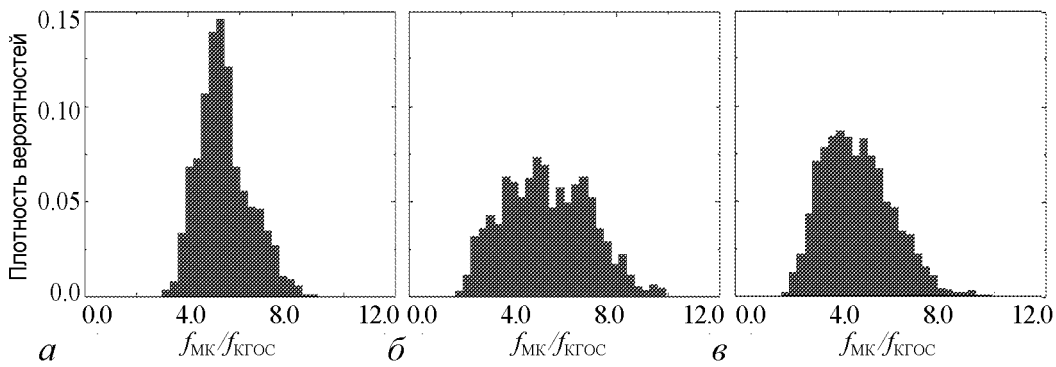


Рис. 6. Распределения отношений частот f_{MK}/f_{KGOS} в сигналах почечного кровотока нормотензивных крыс на уровне одиночных нефронов (а) и на макрокопическом уровне левой почечной артерии в отсутствие (б) и при наличии (в) препарата L-name

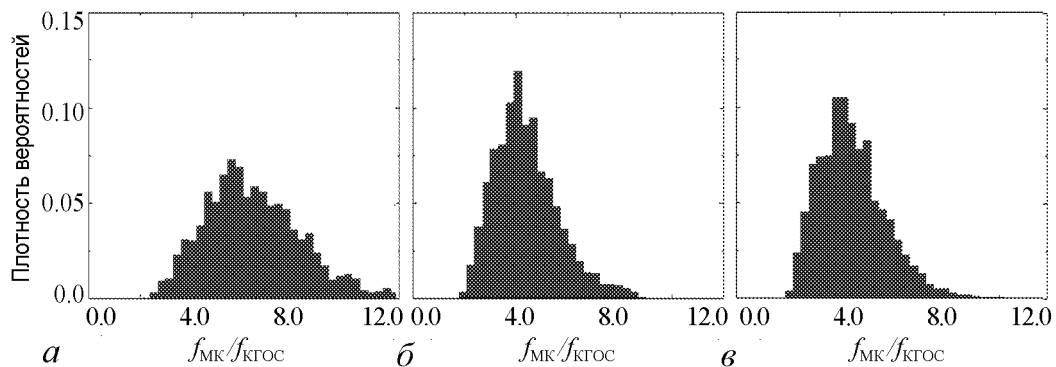


Рис. 7. Распределения отношений частот f_{MK}/f_{KGOS} в сигналах почечного кровотока гипертензивных крыс на уровне одиночных нефронов (а) и на макрокопическом уровне левой почечной артерии в отсутствие (б) и при наличии (в) препарата L-name

ности отношения 5:1. Эти результаты находятся в хорошем соответствии с выводами работы [20], сделанными на основе анализа записей давления фильтрата в проксимальных канальцах. Небольшое отличие состоит лишь в том, что в последнем случае наблюдались более выраженные пики распределения в окрестности отношений 4:1 и 6:1, что, вероятно, объясняется меньшим уровнем шума в экспериментальных записях давления фильтрата (используемый в данной работе лазерный доплеровский метод приводит к более высокому уровню экспериментального шума, хотя имеет и некоторые преимущества, например, он позволяет наблюдать более выраженные миогенные колебания). Отметим, что динамика кровотока на уровне почечной артерии (при наличии шумового воздействия) демонстрирует существенно отличающиеся распределения величины f_{MK}/f_{KGOS} , и можно выделить несколько эффектов.

Для нормотензивных крыс. На уровне почечной артерии распределение становится значительно шире. При этом наблюдается динамика 3:1, которая не встречалась в сигналах индивидуальных нефронов, расположенных на поверхности почки. Увеличение ширины распределения на макрокопическом уровне всей почки может интерпретироваться как результат участия не только поверхностных нефронов, но и структурных элементов, расположенных внутри почки. Эти нефроны имеют анатомические и физиологические параметры, отличающиеся от поверхностных (на-

пример, более протяженные каналы). Как следствие, они могут демонстрировать колебательные процессы с немного отличающимися частотами. Внешнее шумовое воздействие на систему может также приводить к увеличению ширины распределения, поскольку флуктуации могут «переключать» систему из режима с одним фиксированным отношением частот $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ в режим с другим отношением частот. Сопоставление рисунков 6, *a* и *в* показывает также, что максимум распределения смещается в область меньших значений $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$.

Чтобы количественно охарактеризовать данные изменения, рассмотрим характеристику степени упорядоченности динамики. С этой целью можно использовать параметр $\beta = 1 - H$, где $H = -\sum_{i=1}^n p_i \log_n p_i$ – энтропия Шеннона. Здесь p_i – вероятность обнаружения различных отношений частот, n – число различных состояний (в нашем случае $n = 40$). В случае равномерного распределения $H = 1$ и, следовательно, $\beta = 0$. Для распределения, демонстрирующего только одно состояние (если вероятность всех остальных равна нулю), $H = 0$, $\beta = 1$. Таким образом, чем больше β , тем более упорядоченным будет распределение. Для унимодальных распределений β позволяет получать информацию, которая часто коррелирует с шириной распределения. Однако при наличии нескольких максимумов не существует однозначной зависимости между величиной β и шириной распределения. Расчеты β демонстрируют, что динамика кровотока в почечной артерии является менее упорядоченной по сравнению с динамикой на микроуровне выносящей артериолы: β уменьшается от значения 0.28 (см. рис. 6, *a*) до 0.14 (см. рис. 6, *б*). Под влиянием L-паме эта характеристика увеличивается до $\beta = 0.2$ (см. рис. 6, *в*).

Для гипертензивных крыс. В отличие от случая нормотензивных крыс, ширина распределения величины $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ на макроскопическом уровне почечного кровотока в артерии уменьшается, то есть наблюдается более упорядоченная динамика. Однако роль шума при этом является непонятной – вызван ли этот эффект синхронизацией в больших ансамблях нефронов, или мы наблюдаем индуцированное шумом более упорядоченное поведение? Этот вопрос требует отдельного исследования и проведения дополнительных экспериментов. Существенные изменения распределений можно количественно описать с помощью параметра β , который возрастает с 0.14 (см. рис. 7, *a*) до 0.25 (см. рис. 7, *б, в*). Таким образом, данный параметр увеличивается почти в 2 раза, в то время как для нормотензивных крыс наблюдались противоположные изменения (уменьшение в 2 раза).

Отметим, что длительность интервалов времени, в течение которых отношение частот $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ принимает рациональные значения $k : 1$, не демонстрирует значительных изменений при переходе от микроскопического к макроскопическому уровню. Мы вычисляли соответствующие времена как интервалы, в течение которых отношение $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ сохраняет рациональное значение $k : 1$ с погрешностью 5%. Рис. 8 показывает, что некоторые изменения происходят, но они являются весьма незначительными. В то же время меняется вероятность возникновения динамики с различными рациональными отношениями частот (табл. 2). Отметим, что на долю колебаний с кратным отношением частот приходится на каждом уровне кровотока от 20 до 40%, таким образом, 60–80% составляют колебания, для которых не выполняется подстройка ритмов. Наиболее сильные изменения при переходе от микро к макроуровню наблюдаются для отношения 3:1 и (в случае гипертензивных крыс) 4:1. Как уже отмечалось, динамика 3:1 практически не встречается на микро-

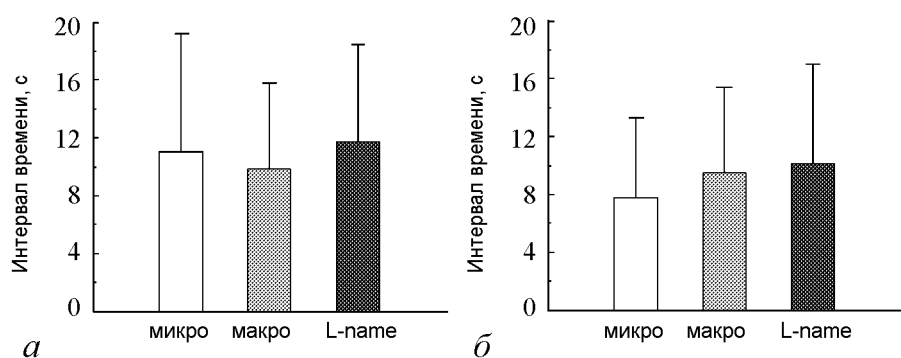


Рис. 8. Длительность временных интервалов с рациональными значениями $k : 1$ отношения частот $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$ для нормотензивных (а) и гипертензивных (б) крыс

пическом уровне отдельных нефронов, расположенных на поверхности почки, но наблюдается в экспериментальных данных почечного кровотока в артерии. Вероятность отношения частот 4:1 для гипертензивных крыс увеличивается более чем в 3 раза при переходе от микро- к макроскопическому уровню. Значительно (примерно в 2 раза) уменьшается вероятность отношения $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}=5:1$ для нормотензивных крыс. Таким образом, можно сделать вывод о том, что переход от уровня кровотока в выносящей артериоле индивидуального нефрона к динамике в почечной артерии существенно меняет отношения частот ритмических процессов механизмов авторегуляции.

Рассмотрим теперь, какое влияние оказывает изменение уровня NO на нелинейное взаимодействие ритмов в форме модуляции миогенных колебаний механизмом КГОС. С этой целью можно воспользоваться техникой двойного вейвлет-анализа [27,28], которая позволяет определить, как мгновенная частота или амплитуда более быстрого колебательного процесса модулируется медленной динамикой. Для миогенных колебаний в модуляции могут участвовать как ритм, связанный с механизмом КГОС, так и более медленные процессы, включающие, в том числе, субгармоники базовой частоты ритма КГОС. Для исследования эффектов модуляции на-

Таблица 2

Вероятность динамики с различными рациональными отношениями частот $f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$

Анализируемые данные	$f_{\text{МК}}/f_{\text{КГОС}}$				
	3 : 1	4 : 1	5 : 1	6 : 1	7 : 1
Вероятность, %					
<i>для нормотензивных крыс</i>					
микро	0	7	17	7	4
макро	5	8	9	6	5
L-name	7	11	10	6	2
<i>для гипертензивных крыс</i>					
микро	1	4	7	6	5
макро	9	14	8	4	2
L-name	9	14	10	4	2

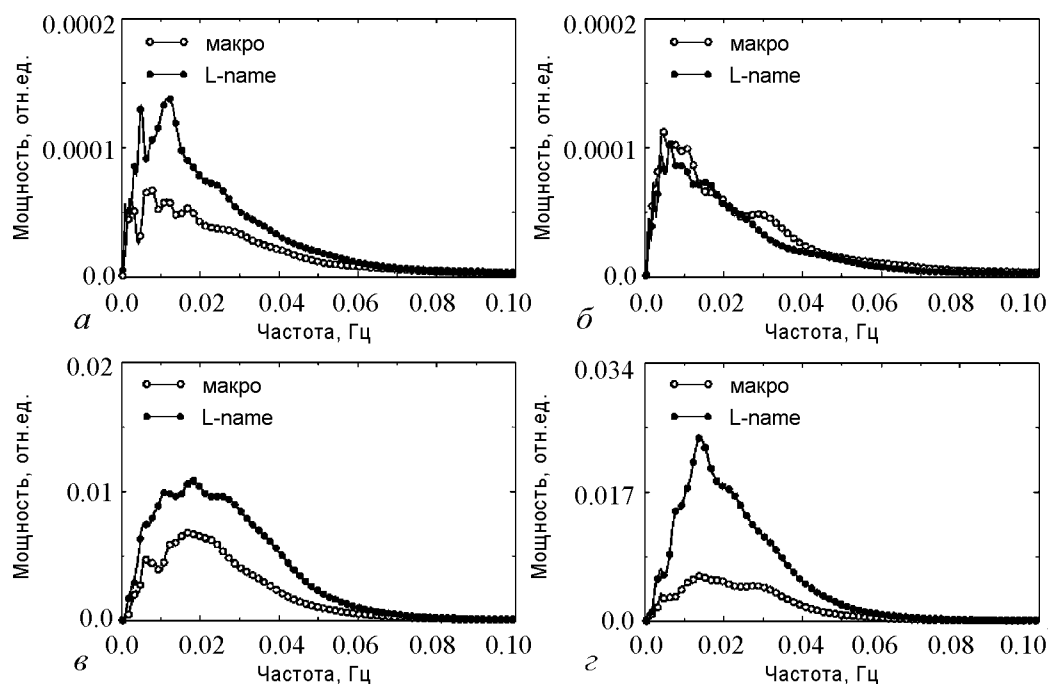


Рис. 9. Спектры мощности частотной (*a*, *б*) и амплитудной (*в*, *з*) модуляции миогенной динамики. *a*, *в* – для нормотензивных крыс, *б*, *з* – для гипертензивных крыс

ми проводилось повторное вейвлет-преобразование извлеченных мгновенных частот и амплитуд миогенной динамики. Применение такого подхода, рассмотренного в работах [25, 27], позволяет проанализировать изменение силы взаимодействия, а именно степени влияния более медленной динамики на миогенные колебания. На рис. 9 показаны спектры мощности частотной и амплитудной модуляции. За исключением случая частотной модуляции миогенных колебаний для гипертензивных крыс при уменьшении уровня NO под действием препарата L-name происходит заметное увеличение интенсивности модуляции. Для нормотензивных крыс (рис. 9, *a*, *в*) спектральная плотность мощности возрастает примерно в 2 раза как для амплитудной, так и для частотной модуляции. Для гипертензивных крыс (рис. 9, *б*, *з*) она возрастает только для амплитудной модуляции, но значительно сильнее (почти в 4 раза).

Заключение

Главная цель данной работы состояла в том, чтобы выявить изменения в механизмах почечной авторегуляции при переходе от микроскопического уровня – артериол к макроуровню – почечной артерии. С целью выявления ритмической динамики на макроуровне были рассмотрены эксперименты с внешним шумовым воздействием, влияющим на величину артериального давления. Выбор таких экспериментальных данных связан с тем, что ранее проводившиеся исследования [2, 18] показали возможность более четкого разделения ритмических компонент в присутствии флуктуаций, что позволяет лучше понять роль каждого механизма в авторегуляции кровотока. На основе вейвлет-анализа мы исследовали изменения мгновенных характеристик ритмических процессов – мгновенных частот и амплитуд колебаний и

отношения частот. Мы рассмотрели также влияние изменения уровня NO в крови на динамику ритмов и взаимодействие между КГОС и миогенным механизмом авторегуляции. На основе вейвлет-анализа экспериментальных данных мы подтвердили, что воздействие L-name приводит к усилению ритмических процессов, в частности, происходит увеличение спектральной мощности в области миогенной динамики. Как нормотензивные, так и гипертензивные крысы демонстрируют при этом уменьшение динамической стабильности ритмических процессов.

В данной работе было впервые установлено наличие значительных изменений во взаимодействии ритмов при переходе от микроскопического уровня поверхностных нефронов к макроскопическому уровню всей почки. Для динамики почечного кровотока в артерии отношение частот $f_{МК}/f_{КГОС}$ смещается в область меньших значений, и при этом увеличивается вероятность рациональных отношений 3:1 и 4:1. Кроме того, наблюдаются различия в случае нормы и гипертонии. В наших экспериментах на макроскопическом уровне нормотензивные крысы демонстрировали эффект уменьшения степени упорядоченности динамики, тогда как для гипертензивных крыс, наоборот, наблюдалось более упорядоченное поведение взаимной динамики ритмов. Мы предполагаем, что этот эффект может быть вызван различиями механизмов синхронизации для больших ансамблей взаимодействующих элементов или быть следствием эффектов нетривиальной роли шума в динамике сложных систем [37,38]. Более детальный анализ отмеченных различий требует проведения специальной серии экспериментов с меняющейся интенсивностью внешнего шумового воздействия. Тем не менее можно констатировать, что изменения в распределениях, представленных на рис. 6 и 7, являются существенными. Под влиянием препарата L-name наблюдается более упорядоченная динамика для отношения частот $f_{МК}/f_{КГОС}$ (см. рис. 6, б, в), и для нормотензивных крыс происходит увеличение вероятности рационального отношения 4:1.

Мы также продемонстрировали изменение интенсивности модуляции миогенного ритма более медленными процессами. Спектральная плотность мощности модуляции возрастает при уменьшении уровня NO. Этот эффект наблюдается и для частотной, и для амплитудной модуляции в случае нормотензивных крыс и только для амплитудной модуляции в случае гипертензивных крыс. Изменение характеристик модуляции позволяет расширить существующие представления о взаимодействии ритмических процессов почечной авторегуляции по сравнению с результатами недавних исследований в этой области [21,27].

Авторы выражают искреннюю признательность N.-H. Holstein-Rathlou и D.J. Marsh за предоставленные экспериментальные данные, а также E. Mosekilde за многочисленные дискуссии. Проводимые исследования поддержаны Министерством образования и науки РФ по программе «Развитие научного потенциала высшей школы (2006–2008 гг.)» и Германской службой академических обменов.

Библиографический список

1. Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J. Mechanisms of temporal variation in single-nephron blood flow in rats // Am. J. Physiol. 1993. Vol. 264. P. F427.
2. Daniels F.H., Arendshorst W.J., Roberds R.G. Tubuloglomerular feedback and autoregulation in spontaneously hypertensive rats//Am. J. Physiol. 1990. Vol.258. P.F1479.

3. Moore L.C. Tubuloglomerular feedback and SNGFR autoregulation in the rat // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. P. F267.
4. Leyssac P.P. and Baumbach L. An oscillating intratubular pressure response to alterations in Henle loop flow in the rat kidney // *Acta Physiol. Scand.* 1983. Vol. 117. P. 415.
5. Leyssac P.P. and Holstein-Rathlou N.-H. Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure responses in the rat // *Pfluegers Arch.* 1986. Vol. 407. P. 285.
6. Holstein-Rathlou N.-H. and 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.
7. Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J. Oscillations of tubular pressure, flow, and distal chloride concentration in rats // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol. 256. P. F1007.
8. Jensen K.S, Mosekilde E. and Holstein-Rathlou N.-H. Self-sustained oscillations and chaotic behavior in kidney pressure regulation // *Mondes en Developement.* 1986. Vol. 54/55. P. 91.
9. Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 261. P. F400.
10. Peng H., Matchkov V., Ivarsen A., Aalkjaer C., Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion // *Circ. Res.* 2001. Vol. 88. P. 810.
11. Lamboley M., Schuster A., Bény J.L., Meister J.J. Recruitment of smooth muscle cells and arterial vasomotion // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol. 285. P. H1156.
12. Savineau J.P. and Marthan R. Cytosolic calcium oscillations in smooth muscle cells // *News Physiol. Sci.* 2000. Vol. 15. P. 50.
13. Chon K.H., Chen Y.M., Marmarelis V.Z., Marsh D.J. and Holstein-Rathlou N.-H. Detection of interactions between myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 267. P. F160.
14. Leyssac P.P. and Holstein-Rathlou N.-H. Tubulo-glomerular feedback response: enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effects of anaesthetics // *Pfluegers Arch.* 1989. Vol. 413. P. 267.
15. Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J. A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258. P. F1448.
16. Layton H.E., Pitman E.B. and Moore L.C. Limit-cycle oscillations and tubuloglomerular feedback regulation of distal sodium delivery // *Am. J. Physiol.* 2000. Vol. 278. P. F287.
17. Sakai T., Hallman E. and Marsh D.J. Frequency domain analysis of renal autoregulation in the rat // *Am. J. Physiol.* 1986. Vol. 250. P. F364.
18. Holstein-Rathlou N.-H., Wagner A.J. and Marsh D.J. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol. 260. P. F53.
19. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E. and Holstein-Rathlou N.-H. Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 061909.
20. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J. Synchronization among mechanisms of renal autoregulation is reduced in hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. F1545.
21. Shi Y., Wang X., Chon K.H. and Cupples W.A. Tubuloglomerular feedback-dependent modulation of renal myogenic autoregulation by nitric oxide // *Am. J. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. R982.

22. *Добеши И.* Десять лекций по вейвлетам. М.;Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, 2001.
23. *Малла С.* Вэйвлеты в обработке сигналов. М.: Мир, 2005.
24. *Короновский А., Храмов А.* Непрерывный вейвлетный анализ. Саратов: Изд-во ГосУНЦ «Колледж», 2002.
25. *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. P. 031915.
26. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Brazhe N.A., Brazhe A.R., Erokhova L.A., Maksimov G.V., Mosekilde E.* Interference microscopy under double-wavelet analysis: A new tool to studying cell dynamics // *Phys. Rev. Lett.* 2005. Vol. 94. P. 218103.
27. *Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Yip K.-P. and Holstein-Rathlou N.-H.* Frequency encoding in renal blood flow regulation // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. R1160.
28. *Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. and Marsh D.J.* Double-wavelet approach to studying the modulation properties of nonstationary multimode dynamics // *Physiol. Meas.* 2005. Vol. 26. P. 351.
29. *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.
30. *Kuramoto Y. and Nakao H.* Scaling properties in large assemblies of simple dynamical units driven by long-wave random forcing // *Phys. Rev. Lett.* 1997. Vol. 78. P. 4039.
31. *De Monte S., d'Ovidio F., Chaté H. and Mosekilde E.* Effects of microscopic disorder on the collective dynamics of globally coupled maps // *Physica D.* 2005. Vol. 205. P. 25.
32. *Holden A.V., Aslanidi O.V., Benson A.P., Clayton R.H., Halley G., Li P. and Tong W.C.* The virtual ventricular wall: A tool for exploring cardiac propagation and arrhythmogenesis // *J. Biol. Phys.* 2006. Vol. 32. P. 355.
33. *Pikovsky A., Rosenblum M. and Kurths J.* Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.
34. *Glass L. and Mackey MC.* From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life. New Jersey, Princeton University Press, 1988.
35. *Balanov A., Janson N., Postnov D., Sosnovtseva O.* Synchronization: From Simple to Complex. Springer: Berlin, Heidelberg, 2007.
36. *Tass P., Rosenblum M.G., Weule J., Kurths J., Pikovsky A., Volkman J., Schnitzler A. and Freund H.J.* Detection of $n : m$ phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography // *Phys. Rev. Lett.* 1998. Vol. 81. P. 3291.
37. *Анищенко В.С., Вадивасова Т.Е., Астахов В.В.* Нелинейная динамика хаотических и стохастических систем. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1999.
38. *Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е., Нейман А.Б., Стрелкова Г.И., Шиманский-Гайер Л.* Нелинейные эффекты в хаотических и стохастических системах. М.; Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, 2003.

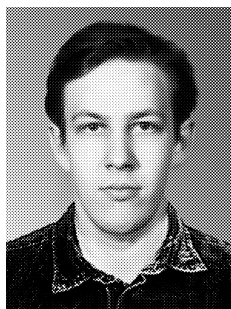
*Саратовский государственный
университет
Датский технический
университет*

*Поступила в редакцию 3.09.2007
После доработки 30.10.2007*

DYNAMICS OF RENAL BLOOD FLOW AT MICRO- AND MACROSCOPIC LEVELS

A.N. Pavlov, O.V. Sosnovtseva, A.A. Anisimov, O.N. Pavlova

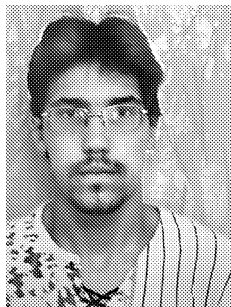
Changes in the dynamics of renal blood flow at the transition from the microscopic level of individual nephrons to the macroscopic level of the whole kidney are investigated. Rhythmic processes caused by the auto-regulatory mechanisms and their interactions in the form of synchronization and modulation are analyzed. Distinctions of the dynamics in the cases of normal and increased arterial pressure are discussed.



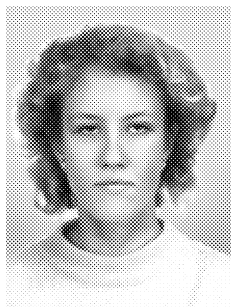
Павлов Алексей Николаевич – родился в Саратове (1973). Окончил физический факультет Саратовского университета по специальности радиофизика и электроника (1995). Кандидат физико-математических наук (1998). В настоящее время работает доцентом на кафедре радиофизики и нелинейной динамики. Область научных интересов: анализ временных рядов. Имеет более 60 работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати. E-mail: pavlov@chaos.ssu.runnet.ru



Сосновцева Ольга Владимировна родилась в 1966 году. Окончила физический факультет Саратовского университета (1989). Защитила кандидатскую диссертацию (1996). Неоднократно работала за рубежом: в Германии, Дании и Южной Корее. В настоящее время работает в Датском техническом университете (г. Люнбю). Научные интересы – явления самоорганизации в ансамблях нелинейных хаотических и стохастических систем; особенности синхронизации хаотической динамики и стохастических процессов, динамика биологических систем. Имеет около 70 публикаций в отечественной и зарубежной печати. E-mail: olga@fysik.dtu.dk



Анисимов Алексей Александрович – студент 5 курса кафедры радиофизики и нелинейной динамики физического факультета СГУ (специальность «биохимическая физика»). Область научных интересов: динамика биологических систем, анализ временных рядов.



Павлова Ольга Николаевна – студентка 5-го курса физического факультета Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского (кафедра радиофизики и нелинейной динамики, специальность «биохимическая физика»). Область научных интересов – применение методов нелинейной динамики в исследованиях биологических систем. Имеет около 10 научных публикаций.