

На правах рукописи

АНИСИМОВ Алексей Александрович

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ НЕФРОНОВ НА ОСНОВЕ  
ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА И МЕТОДА ЭМПИРИЧЕСКИХ МОД

03.01.02 – биофизика

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Саратов – 2011

Работа выполнена на кафедре радиофизики и нелинейной динамики Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, доцент  
Павлов Алексей Николаевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор  
Короновский Алексей Александрович,  
кандидат биологических наук  
Браже Алексей Рудольфович

Ведущая организация: Саратовский государственный аграрный  
университет имени Н.И. Вавилова

Защита состоится «04» октября 2011 г. в 17 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.243.05 при Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. 3, ауд. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан «\_\_\_» июля 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Дербов В.Л.

## Общая характеристика работы

### Актуальность работы

Изучение кооперативной динамики нефронов представляет значительный интерес для понимания механизмов трансформации нормальных физиологических процессов в функционировании почки в патологические. К настоящему времени экспериментально установлено и объяснено в рамках математического моделирования, что развитие почечной гипертензии сопровождается существенными изменениями функционирования отдельных нефронов, а также динамики малых групп структурных элементов почки (Н.-Х. Холстейн-Ратлоу, Д. Марш, Г.Лейтон, П. Лейссак, Е. Питман, К. Чон, М. Барфред, Э. Мозекильде и др.). Соответствующие изменения, зафиксированные в экспериментах на крысах, включают хаотизацию колебательных процессов (давления в проксимальном канальце, скорости микроциркуляции крови в артериолах и т.д.) и изменения взаимодействия между механизмами регуляции на уровне отдельного нефрона и соседних структурных элементов почки, приводящие, в частности, к значительным отличиям синхронизации колебаний нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс (Р. Рагхаван, Г. Чен, А. Вагнер, О. Каллског, Н.-Х. Холстейн-Ратлоу, О.В. Сосновцева, Д.Э. Постнов, А.Н. Павлов).

Исследования, проведенные к настоящему времени, позволили выявить и изучить роль двух механизмов, осуществляющих регуляцию скорости гломерулярной фильтрации и давления жидкости в канальцах индивидуального нефрона. Основным механизмом, приводящим к наиболее существенным (большим по амплитуде) осцилляциям сигналов проксимального давления, является канальцево-гломерулярная обратная связь (КГОС), контролирующая скорость фильтрации крови в зависимости от концентрации  $NaCl$  в фильтрате (Т. Сакай, П. Лейссак и др.). Механизм КГОС характеризуется значительной задержкой между изменениями концентрации  $NaCl$  и подстройкой скорости фильтрации вследствие этих изменений, из-за наличия которой происходит возникновение колебаний проксимального давления с периодом 30-40 секунд. В работах П.Лейссака и Н.-Х. Холстейн-Ратлоу было впервые экспериментально установлено, что характеристики ритмических процессов, вызванных наличием задержки в цепи КГОС, принципиально отличаются для нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс. В первом случае наблюдаются колебания, демонстрирующие высокую степень повторяемости (почти периодический процесс), а во втором случае колебания становятся сильно нерегулярными.

Позднее тот же эффект был обнаружен и при исследовании крыс с гипертензией Голдблетта, где также было подтверждено наличие сильно нерегулярных колебательных процессов на уровне индивидуального структурного элемента почки. Обнаруженный эффект хаотизации динамики нефрона при почечной гипертензии за последние десятилетия тщательно исследовался не только в рамках экспериментальных исследований, но и с помощью математического моделирования почечной авторегуляции кровотока (Д. Марш, Г. Лейтон, Н.-Х. Холстейн-Ратлоу, М. Барфред и др.). Целью соответствующих работ являлось установление закономерностей и получение новых научных знаний, которые могли бы объяснить экспериментально наблюдаемые особенности динамики почечного кровотока гипертензивных крыс. То обстоятельство, что в сигналах, регистрируемых на уровне индивидуального нефрона, удается выявлять возможные «следы» Фейгенбаумовского сценария хаотизации колебаний (наличие нескольких субгармоник) и колебания утроенного периода ритма КГОС, дает основания для привлечения методов современной нелинейной динамики, позволяющих лучше понять изменения в функционировании нефронов, которые приводят к развитию почечной гипертензии.

Наряду с изучением индивидуальных нефронов, в последние годы значительное внимание уделялось исследованию кооперативной динамики малых групп структурных элементов почки. При этом основной акцент был сделан на рассмотрение динамики 2-3 взаимодействующих нефронов. Анализ больших групп нефронов осложняется проблемой одновременной регистрации экспериментальных данных. Однако даже на уровне парных нефронов и триплетов выявляются существенные отличия между случаями нормы и патологии. Эти отличия затрагивают не только ритмические процессы, обусловленные механизмом КГОС, но и более быстрые колебания, связанные с миогенной динамикой сосудов (второй механизм почечной авторегуляции кровотока), и характеризующиеся частотным диапазоном 0.1-0.2 Гц (А. Хоровиц, Дж. Гонселес-Фернандес, Г. Эрментраут). Миогенная динамика длительное время воспринималась в качестве пассивного механизма, моделируемого с помощью диссипативного осциллятора (М. Барфред), и считалось, что ее роль в усложнении функционирования нефрона при генезе гипертензии невелика. Но за последние годы эти представления были подвергнуты пересмотру, так как было установлено, что миогенные колебательные процессы соседних нефронов могут синхронизоваться независимо от ритмов КГОС (О.В. Сосновцева, А.Н. Павлов, Э.Мозекильде).

Несмотря на достигнутый за последние десятилетия прогресс в понимании механизмов генеза почечной гипертензии, остается ряд вопросов, требующих более детального и тщательного изучения. Во-первых, является открытым вопрос о связи между процессами на микроуровне отдельных нефронов и макроуровне всей почки в целом. В макроскопической динамике значительно менее выражены ритмические процессы, поэтому неясно, будут ли проявляться какие-то отличия эффектов взаимодействия ритмических процессов при переходе на макроуровень всей почки?

Во-вторых, до настоящего времени исследование коллективной динамики нефронов в экспериментах ограничивалось случаем парных нефронов и триплетов. С одной стороны, это объясняется сложностью реализации экспериментальной процедуры одновременной записи сигналов большого числа нефронов. Но с другой стороны, отсутствие работ по изучению динамики больших групп нефронов, возможно, связано и с существовавшими теоретическими представлениями о синхронизации колебаний только для структурных элементов почки, «ответвляющихся» от общей междольковой артерии (Н.-Х. Холстейн-Ратлоу, К.-П. Жип, О.В. Сосновцева, Э. Мозекильде). Однако справедливость таких теоретических представлений требует экспериментальной проверки. На самом ли деле синхронизация носит локальный характер, проявляясь лишь в функционировании соседних структурных элементов почки? Существует ли взаимодействие между поверхностными и глубинными нефронами одного нефронного «дерева»? Могут ли каким то образом взаимодействовать между собой различные «деревья», приводя к формированию синхронных структур на макроскопическом уровне всей почки в целом? Существуют ли отличия соответствующих эффектов в норме и при генезе гипертензии?

В-третьих, совершенно необходимо совершенствовать инструментарий для адекватного извлечения информации о динамике нефронов и их групп из анализа экспериментальных данных, зачастую характеризующихся нестационарностью, ограниченным объемом зарегистрированных данных, наличием шумов, как измерительных, так и присущих самой динамике объектов живой природы. Привлечение специальных подходов, таких как вейвлет-анализ и его модификации, позволило за последние годы получить много новой информации о динамике структурных элементов почки. Однако, целесообразно не ограничиваться лишь одним подходом для исследования сложной динамики, привлекая альтернативные способы изучения колебательных процессов в почечной авторегуляции кровотока. Одним из таких процессов является метод эмпирических мод (Н.Е. Хуанг), хорошо зарекомендовавший себя при решении широкого круга

различных задач. Этот подход позволяет выработать новый взгляд на саму идеологию разложения сигнала на независимые ритмические составляющие (внутренние моды). Наряду с методом эмпирических мод, называемым также преобразованием Гильберта-Хуанга, представляется целесообразным расширить и вейвлетные методы исследования структуры сигналов. Привлечение альтернативных методов исследования, способных дать больше информации о динамике объектов живой природы, имеет несомненную практическую ценность для совершенствования существующих диагностических критериев ранних стадий генеза патологии.

**Целью диссертационной работы** является изучение колебательных процессов и их взаимодействия в динамике отдельных структурных элементов почки и больших групп нефронов на основе вейвлет-анализа и метода эмпирических мод.

Для достижения указанной цели необходимо решить следующие **основные задачи**:

1. Провести сопоставление колебательных процессов и их взаимодействия в микроскопической динамике отдельных структурных элементов почки и макроскопической динамике кровотока в почечной артерии.
2. Провести исследование динамики больших групп корковых нефронов для выявления эффектов синхронизации их колебаний и изучения закономерностей формирования синхронных структур.
3. Изучить вопрос об эффективности привлечения методов анализа структуры сигналов, основанных на дискретном вейвлет-преобразовании и концепции эмпирических мод, для диагностики отличий в динамике почечного кровотока нормотензивных и гипертензивных крыс.

**Научная новизна работы** состоит в следующем:

1. Впервые экспериментально обнаружен эффект синхронизации колебаний больших групп нефронов на поверхности почки, содержащих несколько десятков структурных элементов, и показано, что в формировании синхронного кластера принимают участие не только соседние нефроны, но и удаленные структурные элементы почки.
2. Впервые показано, что размер синхронного кластера нефронов меняется во времени с периодичностью, соответствующей очень медленным ритмам колебаний (0.002-0.01 Гц).

3. Впервые установлено наличие значительных изменений во взаимодействии ритмических процессов при переходе от микроскопического уровня поверхностных нефронов к макроскопической динамике почечного кровотока.
4. Предложен новый подход к изучению динамики нефронов на основе совместного применения метода эмпирических мод и количественного анализа сложности динамики.

#### **Научно-практическое значение результатов работы:**

1. Обнаружение эффекта формирования синхронных кластеров в динамике структурных элементов почки расширяет существующие представления о почечной авторегуляции кровотока и позволяет установить взаимосвязь между подстройкой частот колебаний отдельных нефронов и очень медленными ритмическими процессами в функционировании почки.
2. Результаты исследования динамики парных нефронов на основе совместного применения метода эмпирических мод и количественного анализа сложности динамики позволяют установить связь между хаотизацией колебаний нефронов при гипертонии и ослаблением взаимодействия между структурными элементами почки.
3. Результаты диссертационной работы могут использоваться в учебном процессе при подготовке студентов биофизических специальностей. Часть результатов в настоящее время применяется в рамках лабораторной работы «Метод эмпирических мод» спецпрактикума для студентов физического факультета Саратовского государственного университета.

**Достоверность научных выводов работы** основывается на использовании тщательно протестированных методов цифровой обработки экспериментальных данных, устойчивости этих методов к изменениям параметров счета, сопоставлении результатов, полученных с помощью альтернативных вариантов частотно-временного анализа структуры сигналов, на непротиворечивости полученных результатов, известных теоретических представлений и известных экспериментальных данных о динамике структурных элементов почки.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Синхронизация колебаний структурных элементов почки не ограничивается динамикой парных нефронов и триплетов, подсоединенных к общей междольковой артерии. В формировании синхронного кластера принимают участие не менее 10% нефронов, расположенных на поверхности почки. Длительность участков захвата мгновенных частот колебаний в общем

случае не зависит от расстояния между структурными элементами почки. Размер кластеров синхронной динамики меняется с периодичностью очень медленных ритмов колебаний (0.002-0.01 Гц).

2. Для макроскопической динамики почечного кровотока характерны отличия от микроскопической динамики нефронов на поверхности почки, включающие уменьшение отношения частот миогенных колебаний и колебаний, обусловленных наличием канальцево-гломерулярной обратной связи. Сопоставление микро- и макроскопической динамики является косвенным методом получения информации о глубинных нефронах, недоступных исследованию в экспериментах, проводимых *in vivo*.

3. Расчет стандартных отклонений коэффициентов дискретного вейвлет-преобразования на разных масштабах позволяет достоверно диагностировать отличия в динамике нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс. Эффективность данного метода не зависит от степени выраженности ритмической динамики.

**Апробация работы и публикации.** Материалы диссертации были представлены на научных конференциях: «Нелинейные дни в Саратове для молодых» (Саратов, 2007, 2008, 2009), «Complex Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics V, VI» (Сан-Хосе, США, 2008, 2009), научных школах-семинарах «Stat-Info» (Саратов, 2009), «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Саратов, 2009, 2010), международной школе «Хаотические автоколебания и образование структур» (Саратов, 2010). Результаты диссертации обсуждались на научных семинарах кафедры радиофизики и нелинейной динамики Саратовского государственного университета, центра биофизики и сложных систем Датского технического университета (Льонгбю, Дания), центра динамики сложных систем Потсдамского университета (Германия, Потсдам).

По теме диссертации опубликовано 11 работ: 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК РФ (ниже в списке отмечены звездочкой), и 7 статей в сборниках трудов конференций. Результаты работы использовались при выполнении государственных контрактов в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» № П451 (2009-2011) и №14.740.11.0074 (2010-2011), гранта Министерства образования и науки РФ в рамках АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы» (проект 2.2.2.2/229), а также гранта CRDF № ВР4М06 (2009-2010).

**Личный вклад автора.** Основные результаты, представленные в диссертации, были получены лично автором. При выполнении совместных работ автором осуществлялась цифровая обработка экспериментальных данных на основе специальных методов. Объяснения полученных результатов были проведены совместно с соавторами и научным руководителем.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитированной литературы, включающего 155 наименований, изложена на 134 страницах, содержит 45 рисунков.

## Содержание работы

Во **введении** сформулированы актуальность работы, цели и задачи исследования, научная новизна и научно-практическое значение результатов работы, положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** исследуется возможность выявления координированного нефронного отклика на макроскопическом уровне всей почки. Изучаются особенности ритмической активности в динамике кровотока в левой почечной артерии, и проводится сравнение с динамикой кровотока в выносящих артериолах индивидуальных нефронов. Представлены протоколы экспериментов и методика цифровой обработки экспериментальных данных на основе непрерывного вейвлет-преобразования с базисной функцией Морле.

Проанализированы вероятности различных отношений частот ритмов в динамике почечного кровотока нормотензивных и гипертензивных крыс - миогенных колебаний и ритма КГОС. Показано, что на микроуровне артериол нормотензивные крысы демонстрируют 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. Для гипертензивных крыс наблюдается значительно более широкое распределение величины отношения частот колебаний с максимумом в окрестности отношения 5:1. Эти результаты находятся в хорошем соответствии с выводами ранее проводившихся исследований, сделанными на основе анализа записей давления фильтрата в проксимальных канальцах.

При переходе на макроуровень меняется соотношение частот ритмов. Наиболее сильные изменения наблюдаются для отношения 3:1 и (в случае гипертензивных крыс) 4:1. Отношение частот 3:1 практически не встречается на микроскопическом уровне отдельных нефронов, расположенных на поверхно-

сти 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 частот 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. Эти изменения связаны с динамикой глубоких нефронов, недоступных непосредственному исследованию в экспериментах, проводимых *in vivo*. Таким образом, сопоставление микроскопической динамики корковых нефронов и макроскопической динамики почечного кровотока является косвенным методом получения информации о глубоких нефронах почки.

Также в первой главе диссертации исследуются особенности взаимодействия ритмов под влиянием препарата L-name, который приводит к усилению миогенной динамики сосудов. Данный препарат представляет собой ингибитор синтеза оксида азота (NO) и, согласно недавним исследованиям (А. Джаст, Г. Ванг, Ю. Ши), он усиливает нелинейное взаимодействие механизмов почечной авторегуляции, проявляющееся, в частности, в увеличении интенсивности амплитудной модуляции миогенного ритма. В диссертации продемонстрировано изменение интенсивности модуляции миогенного ритма более медленными процессами. Спектральная плотность мощности модуляции возрастает при уменьшении уровня оксида азота (NO). Изменение характеристик модуляции позволяет расширить существующие представления о взаимодействии ритмических процессов почечной авторегуляции по сравнению с результатами недавних исследований в этой области.

**Во второй главе** изучается эффект синхронизации больших групп (несколько десятков) нефронов, расположенных на поверхности почки крысы. Анализируются данные экспериментов, проводившихся в институте Панум (университет Копенгагена, Дания) с использованием метода лазерной спекл-интерферометрии, который обеспечивает высокое пространственно-временное разрешение при регистрации скорости микрокровотока в распределенных в некоторой области пространства кровеносных сосудах. На верхней поверхности почки каждой крысы идентифицировалось от 40 до 100 нефронов в зависимости от эксперимента (для анализа выбирались только данные четко различимых нефронов). В ходе проведения вейвлет-анализа экспериментальных данных было установлено, что захват частот колебаний наблюдается не только для сосед-

них нефронов, но и для структурных элементов почки, находящихся на значительном расстоянии друг от друга и относящихся к разным нефронным деревьям. Один из примеров представлен на рисунке 1, где разными символами отмечены элементы, принадлежащие двум разным кластерам синхронизации.

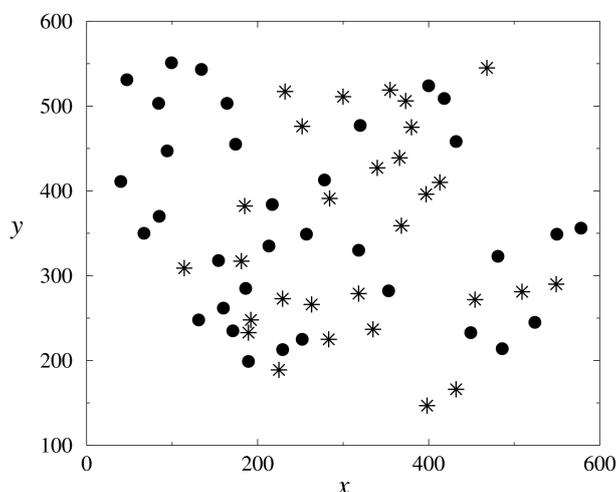


Рисунок 1: Пример идентификации двух кластеров синхронной динамики с разными частотами ритмов КГОС. По осям отложены координаты нефронов (в пикселях). Данный рисунок соответствует примерно 80% верхней поверхности почки

Более типичной (12 из 15 экспериментов) является ситуация, когда идентифицируется только один кластер и часть нефронов, которые не демонстрируют синхронной динамики. В ходе проведенного статистического анализа экспериментов данных было установлено, что от 10 до 60 процентов корковых нефронов принимает участие в формировании синхронного кластера (в среднем около 40%). При этом кластер может существовать сравнительно небольшое время (около 8-10 периодов колебаний), после чего его размер уменьшается, и часть нефронов выходят из синхронного режима. В связи с тем, что синхронный кластер охватывает большую группу удаленных структурных элементов почки, дополнительная информация об их динамике может быть получена путем анализа мгновенных фаз колебаний. Такой анализ позволяет оценить фазовый сдвиг между колебаниями нефронов, находящихся на расстоянии друг от друга. Как отмечалось ранее (О.В. Сосновцева, А.Н. Павлов, О.Н. Павлова), для соседних нефронов типичен режим синфазной синхронизации, который наблюдается в более 90% экспериментов. Для удаленных нефронов, принадлежащих единому синхронному кластеру, также характерен эффект синфазной динамики. В связи с тем, что представление разностей фаз для больших групп нефронов является не очень наглядным, на рисунке 2 продемонстрированы временные зависимости действительных частей вейвлет-коэффициентов.

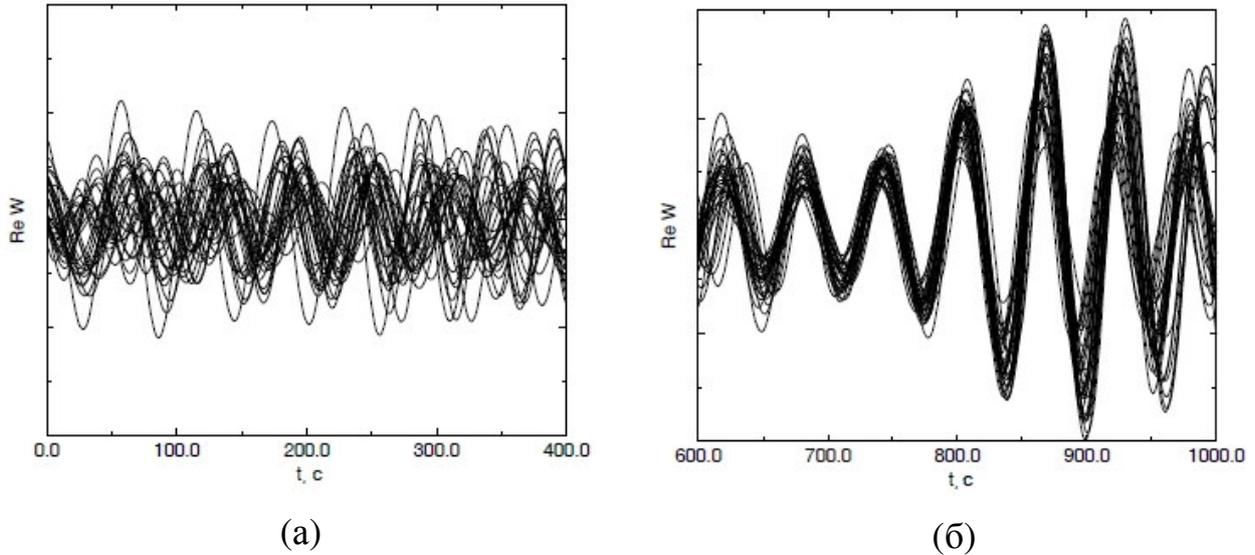


Рисунок 2: Временные зависимости действительных частей вейвлет-коэффициентов, позволяющие проиллюстрировать переход от режима несинхронных колебаний значительной части корковых нефронов (а) к режиму синфазной синхронизации большой группы структурных элементов почки (б)

В соответствии с проведенными исследованиями, режим синфазной синхронизации наблюдается лишь для отдельных участков экспериментальных записей - наблюдается эффект перемежающейся синхронизации. Кроме того, в диссертационной работе было установлено, что формирование кластеров и их разрушение может происходить с определенной периодичностью (рисунок 3), соответствующей динамике очень медленных ритмов авторегуляции (0.002-0.01 Гц). Одна из гипотез о причинах возникновения соответствующих колебательных процессов состоит в том, что очень медленные ритмы авторегуляции могут быть связаны с функционированием кластеров синхронной динамики больших групп нефронов. Эта гипотеза подтверждается экспериментальными исследованиями, предпринятыми в рамках данной работы, которые позволили зафиксировать изменение размера синхронных кластеров корковых нефронов с той же частотой, что и частота очень медленных ритмов авторегуляции, обнаруженных в макроскопической динамике артериального давления (рисунок 3).

Отметим, что наличие взаимосвязи между формированием кластеров синхронизации нефронов и динамикой всей почки в целом является пока еще неизученной проблемой. Это связано с тем, что сам факт формирования синхронных кластеров нефронов является новым эффектом, который подтверждается на большой серии экспериментов – во всех данных, проанализированных в данной диссертации, этот эффект проявлялся в большей или меньшей степени. Несмотря на то, что механизмы генерации очень медленных ритмов авторегуляции по-

ка еще дискутируются, сам факт наличия координированного нефронного отклика является важным для понимания причин хаотизации динамики нефронов при гипертонии – существуют основания предполагать наличие связи между генезом почечной гипертонии и нарушением механизмов взаимодействия больших групп нефронов.

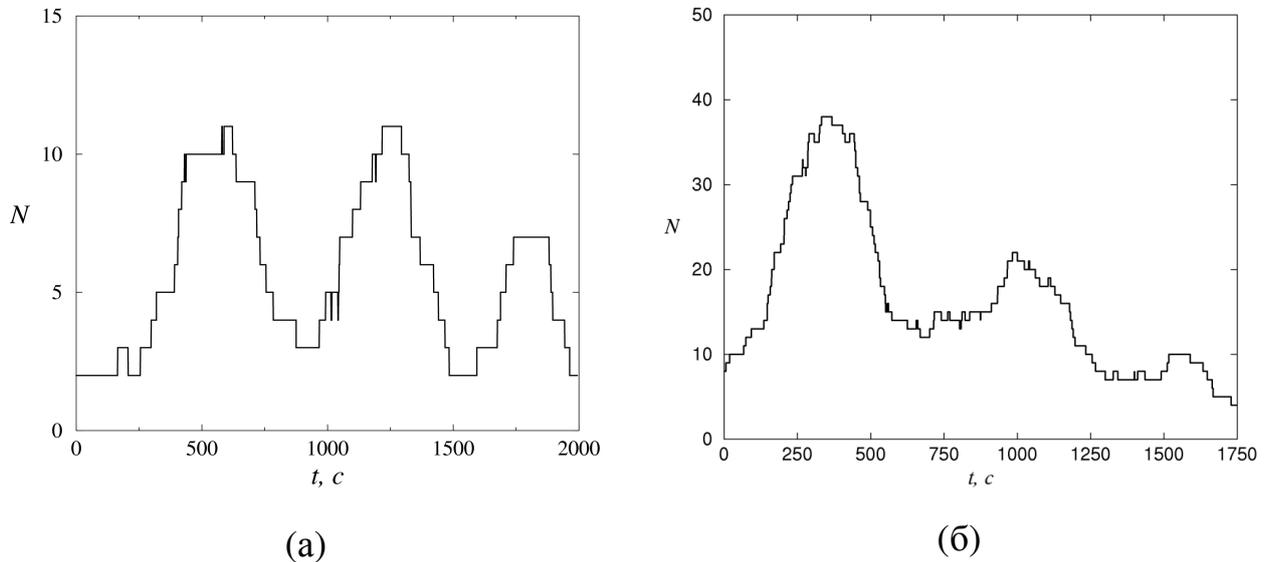


Рисунок 3: Примеры изменения во времени размера кластера синхронизации корковых нефронов для случаев сравнительно небольшого (а) и более значительного (б) количества нефронов, которые осуществляют подстройку частот ритмов КГОС

**В третьей главе** рассматривается возможность исследования динамики нефронов и их групп с помощью альтернативных методов анализа структуры сигналов - многомасштабного анализа и метода эмпирических мод, которые могут дать дополнительную информацию об анализируемых процессах. В целях проведения экспресс-диагностики патологических изменений почечной авторегуляции кровотока представляется целесообразным применять метод многомасштабного анализа, использующий дискретное вейвлет-преобразование и быстрый алгоритм проведения расчетов. Кроме того, в рамках данного преобразования существует возможность упростить анализ динамики нефронов с плохо выраженными ритмами миогенных колебаний. В данной диссертационной работе на основе применения дискретного вейвлет-преобразования было установлено, что расчет стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов на разных масштабах позволяет эффективно описывать изменение сложности экспериментальных данных. Для выявления взаимосвязи между вычисляемыми характеристиками и лежащими в основе физиологическими механизмами, для более детального анализа были выбраны масштабы, ассоциирующиеся с динамикой КГОС ( $j=5$ ) и миогенными колебаниями ( $j=8$ ). Было установлено, что вари-

бельность вейвлет-коэффициентов уменьшается при гипертонии в обоих рассматриваемых частотных диапазонах. Это уменьшение на микроскопическом уровне отдельных нефронов составляет соответственно 50% ( $j=5$ ) и 65% ( $j=8$ ). Аналогичный эффект на макроскопическом уровне является менее выраженным (уменьшение на 33-35%). Большие значения стандартных отклонений вейвлет-коэффициентов, характеризующие динамику нефронов нормотензивных крыс, вероятно, соответствуют более выраженным способностям к адаптации здоровых организмов. Поэтому оцениваемые характеристики могут служить маркерами адаптационных возможностей при патологии.

В диссертационной работе впервые было рассмотрено применение метода эмпирических мод для изучения динамики индивидуальных нефронов и исследования вопроса о механизмах хаотизации при генезе гипертонии. Этот подход представляет собой 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. Метод эмпирических мод (называемый также преобразованием Гильберта-Хуанга) расширяет возможности концепции аналитического сигнала при изучении процессов, имеющих широкую полосу частот.

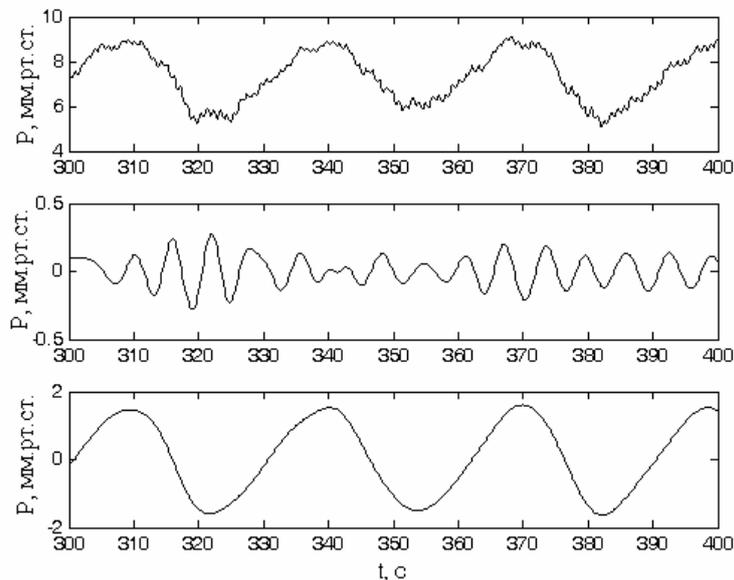


Рисунок 4: Идентификация эмпирических мод в сигнале давления жидкости в канальце нефрона нормотензивной крысы. Сверху вниз приведены: исходный сигнал, эмпирическая мода, характеризующая миогенную динамику, и эмпирическая мода, характеризующая КГОС-динамику

На рисунке 4 приведен пример разложения фрагмента сигнала проксимального давления нефрона нормотензивной крысы, и приведены эмпирические моды, соответствующие быстрым (миогенным) и медленным (КГОС) колебаниям.

Переход от нормы к патологии (почечной гипертензии) приводит к изменению колебательных процессов в функционировании структурных элементов почки, что можно наблюдать как визуально, так и описывать с помощью различных количественных критериев. В диссертационной работе в качестве такого критерия использовался старший показатель Ляпунова  $\lambda_1$ , расчет которого по индивидуальным модам позволяет охарактеризовать изменения сложности ритмических процессов, обусловленных миогенным и КГОС-механизмами.

Результаты статистического анализа, проведенного в диссертационной работе, свидетельствуют о том, что генез почечной гипертензии сопровождается существенным (примерно в 2 раза) увеличением старшего показателя Ляпунова, которое наблюдается для всех ритмических процессов в динамике нефронов. Значения вычисляемой количественной меры существенно отличаются не только для динамики нефронов в норме и при патологии, но и для медленного и быстрого ритмических процессов, характеризующих функционирование структурных элементов почки. Большие значения показателя Ляпунова для миогенного механизма регуляции ( $\lambda_1=0.57$  при гипертензии по сравнению с  $\lambda_1=0.19$  для ритма КГОС) позволяют сделать вывод о том, что именно миогенная динамика вносит основной вклад в хаотизацию колебаний жидкости в канальцах нефрона.

Базируясь на гипотезе о том, что хаотизация колебаний в динамике нефронов спонтанных гипертензивных крыс вызвана уменьшением взаимодействия между структурными элементами почки, можно предполагать, что степень хаотичности взаимодействующих (парных) нефронов, относящихся к одной междольковой артерии, меньше по сравнению с одиночными нефронами. Однако при проведении экспериментов *in vivo* взаимодействие даже между одиночными нефронами будет присутствовать (например, из-за электрохимической связи элементов почки, приводящей к формированию нефронных кластеров, или гемодинамической связи элементов, относящихся к одному нефронному «дереву»), поэтому различия между функционированием парных и одиночных нефронов ожидаются не очень существенными. Проведенные исследования подтверждают данные предположения. Было показано, что динамика парных нефронов нормотензивных крыс характеризуется меньшей степенью хаотичности по сравнению с функционированием одиночных нефронов, что отражает более сильное взаимодействие соседних структурных элементов почки. Уменьшение

количественного критерия хаотичности составляет около 20% (с  $\lambda_1=0.33$  до  $\lambda_1=0.27$ ), что превышает возможные погрешности вычисления старшего показателя Ляпунова, связанные с выбором параметров алгоритма.

Основные результаты работы суммируются в **заключении**.

### **Основные результаты и выводы**

1. Выявлены значительные отличия взаимодействия ритмов авторегуляции почечного кровотока на микроскопическом уровне нефронов, расположенных на поверхности почки, и макроскопическом уровне кровотока в почечной артерии. Количественно охарактеризованы различия между процессами почечной авторегуляции кровотока для нормотензивных и гипертензивных крыс.
2. Обнаружено явление синхронизации колебаний больших групп нефронов, расположенных на поверхности почки (не менее 10% структурных элементов почки). Установлено, что эффект захвата мгновенных частот (фаз) колебаний наблюдается не только для соседних нефронов, но и для удаленных структурных элементов почки.
3. Обнаружены ритмические изменения размера кластера синхронной динамики нефронов с частотой очень медленных ритмов авторегуляции кровотока (0.002-0.01 Гц).
4. Показано, что применение метода многомасштабного анализа, использующего дискретное вейвлет-преобразование, является эффективным способом диагностики отличий динамики нефронов нормотензивных и гипертензивных крыс. Важной особенностью данного подхода является отсутствие зависимости от амплитуд ритмических процессов.
5. Предложен новый подход к изучению динамики нефронов на основе совместного применения метода эмпирических мод и количественного анализа сложности динамики. Проведенные на основе данного подхода исследования динамики парных нефронов позволяют установить связь между хаотизацией колебаний нефронов при гипертонии и ослаблением взаимодействия между структурными элементами почки.

### Список публикаций по теме диссертации

- 1\*. Павлов, А. Н. Динамика почечного кровотока на микро и макро-скопическом уровнях / А. Н. Павлов, О. В. Сосновцева, А. А. Анисимов, О.Н. Павлова // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. - 2008. - Т. 16, № 1. - С. 3-18.
- 2\*. Анисимов, А. А. Вейвлет-анализ чирпов / А.А. Анисимов, О.Н. Павлова, А.Н. Тупицын, А.Н. Павлов // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. - 2008. - Т. 16, № 5. - С. 3-11.
- 3\*. Pavlov, A. N. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform / A. N. Pavlov, A. A. Anisimov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, E. G. Matasova, J. Kurths // Physiological Measurement. - 2009. - Vol. 30. - P. 707-717.
- 4\*. Павлова, О.Н. Синхронизация колебаний в динамике ансамблей корковых нефронов / О.Н. Павлова, А.Н. Павлов, А.А. Анисимов, А.И. Назимов, О.В. Сосновцева // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. - 2011. - Т. 19, № 1. - С. 14-24.
5. Pavlov, A. N. Wavelet-analysis of multimode dynamics in living systems / A.N. Pavlov, O. N. Pavlova, A. A. Anisimov // Complex dynamics and fluctuations in biomedical photonics V, Proc. of SPIE ; ed. by Tuchin V. V., Wang L. V. - 2008. - Vol. 6855. - P. 685501.
6. Pavlov, A. N. Wavelet-based analysis of blood pressure dynamics in rats / A.N. Pavlov, A.A. Anisimov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, V.A. Berdnikova, A.S. Kuznecova, E.G. Matasova // Complex dynamics and fluctuations in biomedical photonics VI, Proc. of SPIE ; ed. by Tuchin V. V., Wang L. V., Duncan D. D. - 2009. - Vol. 7176. - P. 71760N.
7. Павлов, А. Н. Кластеры синхронизации нефронов на поверхности почки/ А. Н. Павлов, О. Н. Павлова, А. А. Анисимов, Е. Г. Матасова // Материалы Всероссийской научной школы "Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2009"; Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. - 2009. - С. 114-116.
8. Павлов, А. Н. Синхронизация ритмической активности структурных элементов почки / А.Н. Павлов, О.Н. Павлова, А.А. Анисимов, М.А. Родионов // Материалы Всероссийской научной школы "Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине 2010"; Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. - 2010. - С. 38-41.
9. Павлова, О. Н. Синхронизация колебаний в динамике больших ансамблей нефронов / О.Н. Павлова, А.А. Анисимов, Е.Г. Матасова // Материалы Международной школы-семинара «Статистическая физика и информационные технологии» (StatInfo-2009); Саратов: Научная книга. - 2009. - С. 159–163.

10. Анисимов, А. А. Анализ чирпов на основе вейвлет-преобразования / А.А. Анисимов // Материалы научной школы-конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2007»; Саратов: ООО ИЦ "Наука". - 2008. - С.166-169.
11. Анисимов, А. А. Синхронизация больших ансамблей нефронов на поверхности почки / А. А. Анисимов, А. И. Назимов, О. Н. Павлова // Материалы научной школы-конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2009»; Саратов: ООО ИЦ "Наука". - 2010. - С.132-135.

Анисимов Алексей Александрович

Исследование динамики нефронов на основе вейвлет-анализа  
и метода эмпирических мод

Специальность 03.01.02 – биофизика

Автореферат

---

Подписано в печать 04.07.2011  
Формат 60x84 1/16. Бумага «Снегурочка». Гарнитура «Times»  
Объем 1,0 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_\_\_

---

Отпечатано с готового оригинал-макета  
Типография СГУ  
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112а, корпус 8