

УДК 519.6:577.359

## ДИНАМИКА НЕФРОНОВ НОРМОТЕНЗИВНЫХ И СПОНТАННЫХ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС: АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ МЕТОДА ЭМПИРИЧЕСКИХ МОД

Павлов А. Н., Семьячкина-Глушковская О. В., Бердникова В. А.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет  
им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, [pavlov\\_lesha@mail.ru](mailto:pavlov_lesha@mail.ru)*

Изучалась динамика проксимального давления в канальцах нефронов нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс на основе частотно-временного анализа с применением метода эмпирических мод и количественного описания степени хаотичности ритмических процессов. Показано, что хаотизация колебаний в динамике нефронов спонтанных гипертензивных крыс связана с уменьшением взаимодействия между структурными элементами почки.

**Ключевые слова:** нефрон, эмпирические моды, почечная гипертензия.

## DYNAMICS OF NEPHRONS IN NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUS HYPERTENSIVE RATS: ANALYSIS USING EMPIRICAL MODE TECHNIQUE

Pavlov A. N., Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Berdnikova V. A.

*Saratov State University, Saratov, [pavlov\\_lesha@mail.ru](mailto:pavlov_lesha@mail.ru)*

We studied the dynamics of proximal tubular pressure in nephrons of normotensive and spontaneous hypertensive rats based on the time-frequency analysis using empirical mode technique and a quantitative measure of chaotic state of rhythmic processes. We showed that chaotic oscillations in nephrons dynamics of spontaneous hypertensive rats are caused by the reduction of interaction between structural units of the kidney.

**Keywords:** nephron, empirical mode, renal hypertension.

В соответствии с результатами многочисленных исследований [1,2,5,6], динамика структурных элементов почки (нефронов) существенно отличается для нормотензивных и спонтанных гипертензивных крыс. В первом случае регистрируются почти периодические изменения давления фильтрата в проксимальных канальцах, а во втором — сложные колебания, соответствующие представлениям о хаотических процессах. За последние годы были установлены возможные

причины такой хаотизации [4], к числу которых относится изменение взаимодействия нефрона с соседними элементами почки [7]. Однако однозначного ответа на вопрос о физиологических механизмах усложнения динамики нефронов при гипертензии в настоящее время не существует.

### Цель работы

Изучение и экспериментальное обоснование гипотезы о том, что причиной хаотизации колебаний фильтрата в канальцах не-

фрона при переходных состояниях от нормы к патологии служит уменьшение связи между соседними структурными элементами почки, связанное с нарушением сосудистого тонуса.

#### **Материалы и методы исследования**

Регистрация экспериментальных данных проводилась в институте Панум (университет Копенгагена) на анестезированных крысах (самцах) весом 250–300 граммов и возрастом 12–16 недель. Анестезия вводилась путем помещения каждой крысы в камеру, воздушная смесь 25% O<sub>2</sub>–75% N<sub>2</sub> которой содержала 5% халотена, вводимого с помощью пульверизаторной установки. Полиэтиленовые катетеры вставлялись в левую яремную вену для инъекций раствора галламина и в правую сонную артерию для непрерывной записи артериального давления. После трахеотомии крысы помещались на подогреваемый стол, который поддерживал температуру тела 37°C. Левая почка была обнажена путем средне-линейного разреза, продолженного к левому боку. Из левого мочеточника с помощью канюли был обеспечен свободный отход мочи. Левая почка была зафиксирована в неподвижном состоянии с помощью лю-сайтового (оргстекло) кольца, и обеспечено ее поверхностное смачивание физиологическим раствором, нагретым до 37 °C. Ренальная капсула осталась неповрежденной. Эксперименты начинались после 45 минут перерыва. Были зарегистрированы сигналы 13 нормотензивных и 18 спонтанных гипертензивных крыс. Измерения давления жидкости в проксимальных канальцах проводились одновременно для 2–3 нефронов, расположенных на поверхности левой поч-

ки крысы. Было записано 32 сигнала давления фильтрата в проксимальных канальцах нефронов нормотензивных крыс (из них 18 сигналов парных нефронов и 16 сигналов одиночных нефронов), а также 42 сигнала нефронов гипертензивных крыс (22 сигнала парных нефронов и 20 сигналов одиночных нефронов).

Для отдельного изучения динамики нефронов, обусловленной наличием канальцево-гломерулярной обратной связи и миогенным механизмом [1,2], проводилось разложение сигналов на «внутренние» моды, которые отражают эволюцию во времени характерных ритмических процессов, на основе преобразования Гильберта-Хуанга [3], называемого также «методом эмпирических мод». Метод эмпирических мод позволяет выделить составляющие исходного сигнала, которые обусловлены наличием колебательных процессов, связанных с медленным механизмом регуляции (канальцево-гломерулярной обратной связью) и быстрым механизмом (миогенными колебаниями). Для количественного описания сложности соответствующих процессов использован расчет старшего показателя Ляпунова, положительные значения которого являются количественной мерой хаотичности анализируемого режима колебаний [8].

Результаты исследования показали, что переход от нормы к патологии приводит к изменению колебательных процессов в функционировании структурных элементов почки. Полученные данные позволяют утверждать, что генез почечной гипертонии сопровождается существенным увеличением старшего показателя Ляпунова (с  $0,12 \pm 0,09$  бит/с до  $0,19 \pm 0,11$  бит/с,

$p < 0,05$  для медленного ритма;  $s = 0,33 \pm 0,26$  бит/с до  $0,57 \pm 0,31$  бит/с,  $p < 0,05$  для быстрого ритма; в данном случае средние значения указаны вместе со стандартными отклонениями, проверка значимости осуществлялась по критерию Манна-Уитни). Большие значения показателя Ляпунова для быстрого (миогенного) механизма регуляции позволяют сделать вывод о том, что именно миогенная динамика вносит основной вклад в хаотизацию колебаний жидкости в канальцах нефрона. Вычисление показателя Ляпунова по отдельности для парных и одиночных нефронов позволило установить, что наличие связи между нефронами сопровождается уменьшением степени хаотичности колебаний на величину около 10%, что превышает погрешность проводимых расчетов. Таким образом, наличие связи между нефронами приводит к уменьшению количественной меры хаотичности динамики структурных элементов почки. Это означает, что нарушение взаимодействия между нефронами может являться определяющей причиной хаотизации их динамики при генезе гипертонии.

### **Заключение**

Проведенные исследования служат обоснованием выдвинутой гипотезы о том, что хаотизация колебаний в динамике нефронов спонтанных гипертензивных крыс связана с уменьшением взаимодействия между структурными элементами почки. Данная гипотеза позволяет предположить, 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» [4]), поэтому различия между функционированием парных и одиночных нефронов ожидалось не очень существенные. Проведенные исследования подтверждают данные предположения. Динамика парных нефронов нормотензивных крыс характеризуется меньшей степенью хаотичности по сравнению с функционированием одиночных нефронов, что отражает более сильное взаимодействие соседних структурных элементов почки. Результаты проведенных исследований позволяют обосновать определяющую роль миогенного механизма регуляции тонуса сосудов в усложнении колебательных процессов, а также свидетельствуют о том, что хаотизация колебаний нефронов связана с ослаблением связей между структурными элементами почки.

*Авторы благодарят N.-H. Holstein-Rathlou и O. B. Sosnovceву за предоставленные экспериментальные данные и многочисленные дискуссии. Работа поддержана Федеральной целевой программой “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” на 2009–2013 годы” (НК-603П/17).*

### **Список литературы**

1. Holstein-Rathlou N.-H., 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. 333–339.

2. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J., interaction in renal autoregulation // Oscillations of proximal tubular pressure, flow, and distal tubular pressure and chloride concentration in rats // *Am.J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.*— 1989.— Vol. 256. — P. F1007 — F1014.
3. Huang N.E., Shen Z., Long S.R., Wu M.C., Shi H.H., Zheng Q., Yen N.-C., Tung C.C., Liu H.H., The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis // *Proc. R. Soc. Lond. A.* — 1998. — Vol. 454. — P. 903–995.
4. Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Vascular coupling induces synchronization, quasiperiodicity, and chaos in a nephron tree // *Chaos.* — 2007. — Vol. 17. — P. 015114.
5. Pavlov A.N., Sosnovtseva O.V., Pavlova O.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Characterizing multimode interaction in renal autoregulation // *Physiological Measurement.*— 2008.— Vol. 29. — P. 945–958.
6. Raghavan R., Chen X., Yip K.-P., Marsh D.J., Chon K.H., Interactions between TGF-dependent and myogenic oscillations in tubular pressure and whole kidney blood flow in both SDR and SHR // *Am.J. Physiol. Renal Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. F720 — F732.
7. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J., Synchronization among mechanisms of renal autoregulation is reduced in hypertensive rats // *Am.J. Physiol. Renal Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. F1545 — F1555.
8. Wolf A., Swift J.B., Swinney H.L., Vastano J.A., Determining Lyapunov exponents from a time series // *Physica D.*— 1985.— Vol. 16.— P. 285–317.