

Рис. 11.2. Результаты тестирования S-блока MCSSHA-3: а – результаты расчета эргодичности; б – автокорреляционная функция. По оси абсцисс отложена величина  $L/2$  (а) и номер итерации  $j$  (б)

Из сравнения рис. П.1 и П.2 можно сделать вывод о преимуществах полноцикловых подстановок перед прочими подстановками с достаточно большой длиной цикла. Это видно из того, что точки отображения, генерируемого полноцикловой подстановкой, равномернее заполняют фазовое пространство. Очевидно, что уменьшение длины цикла ведет к снижению криптографических свойств S-блока и, как следствие, алгоритма хеширования в целом.

По характеру поведения кривой на рис. П.2, а можно заключить, что данная подстановка (MCSSHA-3) обладает хорошими размешивающими свойствами, поскольку кривая достаточно быстро выходит на значение соответствующей инвариантной меры  $\rho = 1$  (чего нельзя сказать о подстановке Abacus).

#### Список литературы

17. Иванов М.А. Криптографические методы защиты информации в компьютерных системах и сетях. М.: Кудиц-Образ, 2001.
18. ГОСТ Р 34.11-94. Информационная технология. Криптографическая защита информации. Функция хеширования.
19. [http://csrc.nist.gov/groups/ST/hash/sha-3/Round1/submit\\_ons\\_rnd1.html](http://csrc.nist.gov/groups/ST/hash/sha-3/Round1/submit_ons_rnd1.html)
20. Шустер Г. Детерминированный хаос / Пер. с англ.; Под ред. А.В. Гапонова-Грехова, М.И. Рабиновича. М.: Мир, 1988.

УДК 530.182:577.3

## ОБ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ НЕПЕРИОДИЧЕСКИХ АВТОКОЛЕБАНИЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НЕФРОНЕ НЕЛИНЕЙНЫМ ОТКЛИКОМ СОКРАТИТЕЛЬНОГО МЕХАНИЗМА АФФЕРЕНТНОЙ АРТЕРИОЛЫ

О.Н. Павлова, Д.Э. Постнов

Саратовский государственный университет  
E-mail: pavlova\_olga@yahoo.ru

Методами нелинейной динамики и анализа временных рядов исследуется вопрос о механизме возникновения хаотических автоколебаний, экспериментально наблюдаемых в физиологических экспериментах по исследованию процесса авторегуляции почечного кровотока в нефронах почки млекопитающих. Полученные результаты говорят в пользу гипотезы, согласно которой сложные колебательные режимы возникают за счет нелинейных характеристик сократительного механизма малого кровеносного сосуда (афферентной артериолы) на входе в нефрон.

**Ключевые слова:** нефрон, автоколебания, хаос, артериола, гипертензия, вейвлет.



### About Conditionality of Nonlinear Response of Miogenic Response of Afferent Arteriola for Irregular Self-Sustained Oscillations of Nephron Proximal Pressure

O.N. Pavlova, D.E. Postnov

By means of nonlinear dynamics and time series analysis we investigate the possible mechanisms for the onset of chaotic self-sustained dynamics in nephron tubular pressure that is observed experimentally. Our results suggests that the miogenic constriction mechanism of afferent arteriola plays the key role providing the nonlinear response on temporal variation of filtration rate.

**Key words:** nephron, self-oscillation, chaos, hypertension, wavelet.

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

Почка человека содержит около миллиона нефронов, каждый из которых способен самостоятельно выполнять ее главную функцию: регулировать химический и ионный состав плазмы крови посредством ее фильтрации [1, 2]. Каждый нефрон (рис. 1) содержит так называемый клубочек, играющий роль фильтра, с кровеносными сосудами, приносящими и отводящими поток крови (афферентная и эфферентная артериолы). Выделенный фильтрат проходит процедуру регуляции химического состава в процессе продвижения по проксимальному извитому канальцу и петле Генле. В месте перехода в дистальный каналец, петля Генле примыкает непосредственно к клубочку (т.н. *macula densa*). Здесь в зависимости от химического состава фильтрата меняется тонус клеток гладкой мускулатуры, окружающих стенку афферентной артериолы, и ее диаметр изменяется: артериола сжимается при чрезмерно интенсивной фильтрации и расслабляется при ее недостаточной интенсивности. Согласно результатам измерений, высокая концентрация ионов хлора соответствует минимуму давления в канальце [3].

Такой механизм, наряду с заметным временем прохождения фильтратом петли Генле (порядка 13 с), создает предпосылки для автоколебательной динамики. И действительно, в экспериментах на нефронах крысы *in vivo* P.P. Leysec и N.H. Holstein-Rathlow наблюдали автоколебания проксимального гидростатического давления с периодом 20–40 с [4, 5]. Была экспериментально доказана важная роль упомянутых выше факторов: канальцево-гломерулярной обратной связи (КГОС), наличия существенной задержки при продвижении фильтрата по петле Генле, а также миогенного отклика афферентной артериолы [6–8].

Как выяснилось, характеристики колебаний проксимального давления существенно зависят от состояния организма в целом.

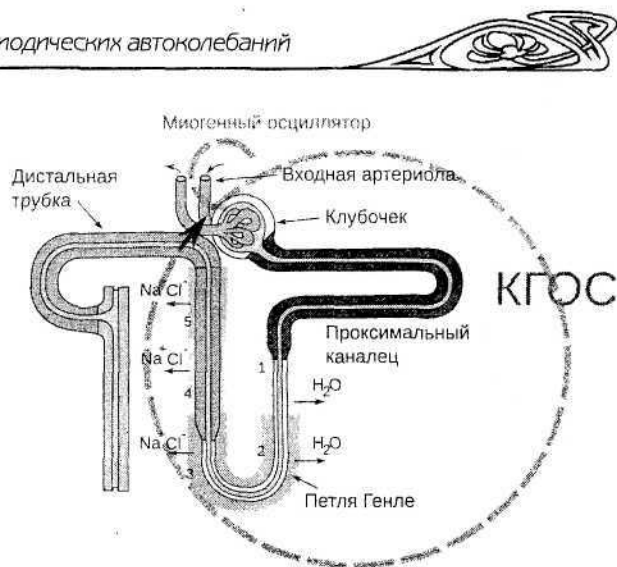


Рис. 1. Схематичное представление основных частей нефрона и путей их взаимодействия. По мере продвижения по проксимальному канальцу и петле Генле химический состав фильтрата меняется: в сегментах 1 и 2 удаляется вода, в сегментах 3, 4, 5 регулируется концентрация ионов натрия и хлора. Пунктирными окружностями обозначены обратные связи: канальцево-гломерулярная (КГОС) и внутренние связи миогенного осциллятора

Для крыс с повышенным артериальным давлением было экспериментально зафиксировано наличие нерегулярных (хаотических) колебаний проксимального давления [9]. На рис. 2 показано, как выглядит типичная временная реализация проксимального давления в случае нормы (а) и для гипертензивной крысы (б). Несмотря на неизбежную «загрязненность» сигнала шумами, различие очевидно: во втором случае амплитуда колебаний меняется быстро и на большую величину.

Такие различия в процессе авторегуляции почечного кровотока в норме и при гипертензии не могли не вызвать интереса исследователей как с точки зрения создания новых методов диагностики, так и в целях лучшего понимания механизмов работы ансамблей нефронов в почке. Однако однозначного объяснения того, как и почему возникают хаотические автоколебания при повышении артериального давления, на настоящий момент не предложено. Одна из причин этого в том, что эксперименты проводятся на цельной почке, без разрушения многообразных связей внутри и вне нефрона, а потому

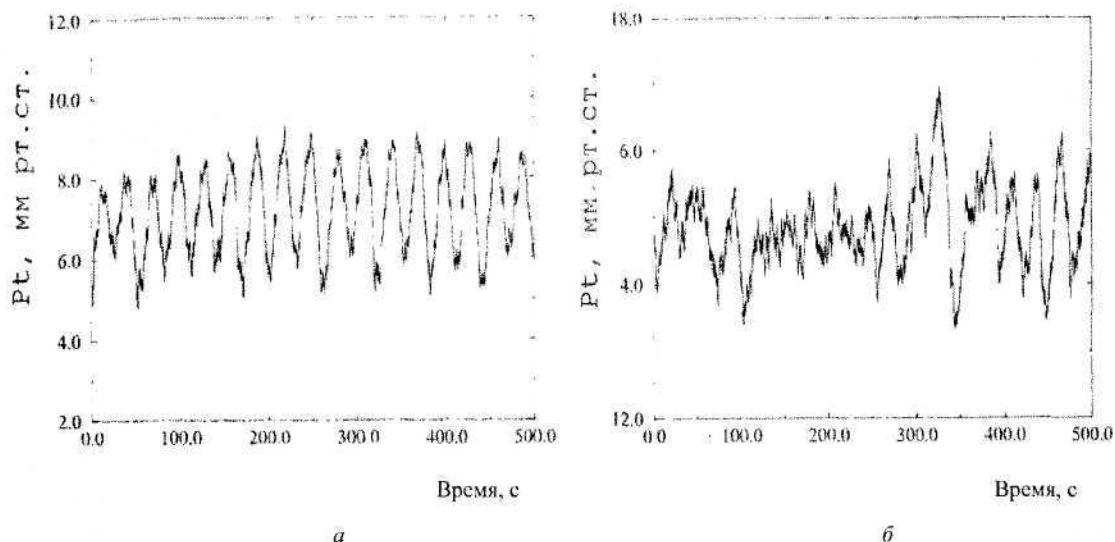


Рис. 2. Типичная временная реализация давления фильтрата в проксимальных канальцах нефронов нормотензивной (а) и гипертензивной (б) крысы

сложно утверждать, какие именно факторы отвечают за хаотизацию колебаний. Согласно гипотезе D.J. Marsh (США) принципиальную роль может играть взаимодействие нефрона с ближайшими соседями. Согласно другим данным, наличие хаотического режима коррелирует с чувствительностью клеток *macula densa* (по сути, с коэффициентом обратной связи) в цепи КГОС.

В данной работе мы анализируем эффект хаотизации колебаний в одиночном нефроне, используя методы и подходы, принятые в нелинейной динамике, а именно из экспериментальных данных мы реконструируем динамику радиуса афферентной артериолы и соответствующие фазовые проекции. Определенные выводы о механизме хаотизации колебаний позволяют сделать модификация математической модели и соответствующий вычислительный эксперимент. Полученные нами результаты работают в поддержку гипотезы, согласно которой хаос возникает вследствие сложного отклика механизма регуляции радиуса артериолы на переменное во времени внешнее воздействие.

#### 1. Экспериментально измеренные характеристики колебаний радиуса афферентной артериолы

На первом этапе исследований решалась задача извлечения информации о характере изменения сечения афферентной артериолы

из доступных экспериментальных записей временной реализации проксимального давления. Задача заключалась в том, чтобы выяснить, с каким типом поведения мы имеем дело – являются ли наблюдаемые процессы отражением автоколебательной динамики или нет? Если в отношении ритма КГОС сомнений в автоколебательной природе не возникало изначально, после того как соответствующие колебания были обнаружены и изучены в работах [10–13], то с миогенным ритмом ситуация иная. Длительное время считалось, что миогенная динамика является пассивным механизмом. К тому же математическая модель, предложенная в работах [14–16], описывает динамику афферентной артериолы уравнениями нелинейного осциллятора с затуханием. Однако после того как появилась возможность пронаблюдать временные зависимости мгновенных частот обоих ритмов авторегуляции, стали возникать сомнения в справедливости гипотезы о пассивности этого механизма [17, 18]. Тем не менее до настоящего времени детального исследования динамики артериол по экспериментальным данным не проводилось.

С целью анализа колебаний радиуса приносящей артериолы проводилось извлечение мгновенной амплитуды миогенного ритма в соответствии со следующей методикой, основанной на стандартном методе по-



строения «хребтов» (ridges) вейвлет-преобразования  $W(f, b)$  [19].

Хребты представляют собой линии локальных максимумов поверхности плотности энергии коэффициентов вейвлет-преобразования  $E(f, b) = |W(f, b)|^2$ , их расположение по параметру частоты  $f$  определяется для каждого значения параметра смещения (время)  $b$ . Если исключить из рассмотрения точки, соответствующие очень малым значениям  $|W(f, b)|$ , которые на практике могут быть связаны с зашумленностью сигнала, погрешностями вычислений и т.д. (порог задается с учетом особенностей анализируемого сигнала и уровня шума), то полученные хребты, изображенные в виде линий на плоскости время–частота ( $b, f$ ), соответствуют мгновенным частотам ритмов колебаний, присутствующих в анализируемом сигнале.

Такой способ анализа нестационарной многочастотной динамики обеспечивает возможность отслеживать временную эволюцию каждого ритма колебаний, представляющего

интерес для исследователя. Применительно к миогенным колебаниям это – ритм с частотой около 0.15 Гц. Поскольку каждая точка хребта ассоциируется с локальным энергетическим спектром, нахождение мгновенных частот колебательных процессов одновременно обеспечивает и определение мгновенной амплитуды  $a(t)$  этого процесса, которая отражает изменение радиуса приносящей артерии.

Для получения более наглядного представления о динамике колебательных процессов в нефроне целесообразно отметить также моменты времени, соответствующие локальным максимумам колебаний, связанных с механизмом КГОС и миогенным ритмом. Эти моменты нетрудно определить по локальным максимумам действительной части коэффициентов вейвлет-преобразования  $Re[W(f, b)]$ .

На рис. 3, а, в представлены типичные примеры вычисленных вышеописанным образом временных зависимостей мгновенной

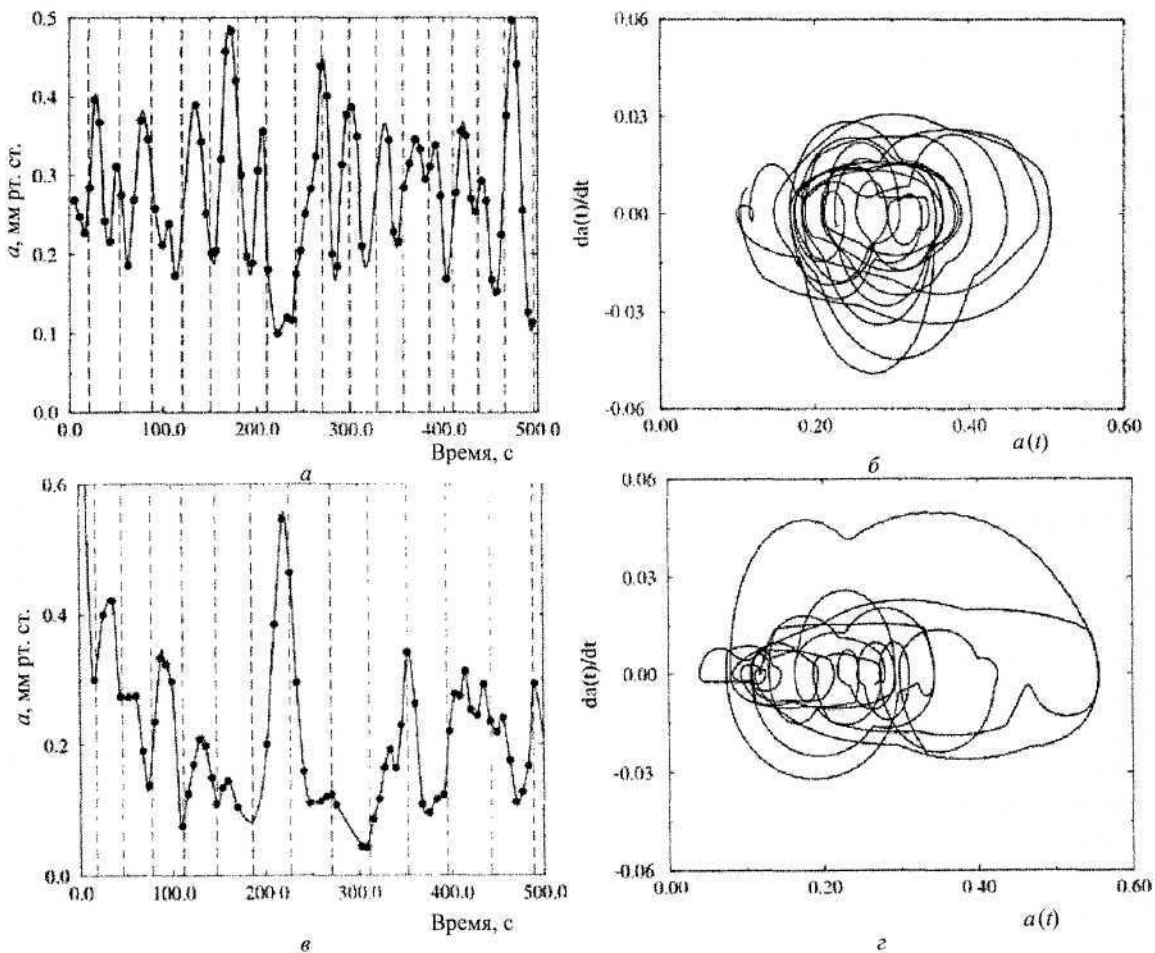


Рис. 3. Типичные примеры динамики мгновенной амплитуды миогенного ритма (а, в) и реконструированные фазовые портреты (б, г) двух гипертензивных крыс





амплитуды  $a(t)$  миогенного ритма нефронов гипертензивных крыс (сплошные линии). Черными точками отмечены времена локальных максимумов колебаний в артериоле (миогенного ритма), вертикальными пунктирными линиями – локальные максимумы колебательного процесса, связанного с механизмом КГОС. В данном случае мы ограничиваемся двумя примерами, поскольку полученные результаты визуально достаточно похожи для всех экспериментальных данных. Обращают на себя внимание несколько обстоятельств. Во-первых, на один период медленного ритма приходится разное количество периодов быстрого ритма (обычно 4–5), и это количество варьируется во времени, то есть не наблюдается длительных участков синхронного поведения, которое характеризовалось бы постоянным значением отношения частот колебаний.

Во-вторых, после очередного локального максимума медленного ритма динамика артериол ведет себя по-разному: радиус артериолы может увеличиваться, уменьшаться или демонстрировать слабые изменения во времени. Фактически получается, что миогенная динамика «живет собственной жизнью» и не является жестко привязанной к механизму КГОС. Это наблюдение опровергает ранее существовавшее мнение о том, что миогенная динамика является пассивным механизмом и может рассматриваться как осциллятор с затуханием.

Для исследования динамики артериол в терминах фазового пространства можно воспользоваться методом реконструкции [20], например, методом последовательного дифференцирования координат, и получить фазовые портреты, изображенные на рис. 3, б, г.

Они свидетельствуют о сложных нерегулярных колебаниях радиуса артериолы. Формальное применение метода расчета старшего показателя Ляпунова позволяет получить положительное значение порядка 0.1. Отметим, однако, что проведение расчетов ляпуновских показателей осложняется нестационарностью процессов, поэтому, строго говоря, не может служить достоверным индикатором хаотического режима для реальных экспериментальных данных. Тем не ме-

нее очевидно, что анализируемый режим колебаний радиуса артериолы является действительно сложным и нерегулярным.

## 2. Динамика математической модели одиночного нефрона при разомкнутой цепи КГОС и периодическом внешнем воздействии

Описанные выше результаты анализа экспериментальных данных ставят вопрос об адекватности принятого модельного описания динамики нефрона.

В настоящее время наиболее популярной моделью одиночного нефрона, хорошо описывающей как количественные характеристики процесса авторегуляции, так и их изменение в зависимости от управляющих параметров можно считать модель Барфреда [15]. Согласно ей, процесс авторегуляции отдельного нефрона может быть описан системой из шести дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dP_t}{dt} &= \frac{1}{C_{tub}} [F_{filt}(P_t, r) - F_{reab} - F_{Hen}(P_t)], \\ \frac{dr}{dt} &= v_r, \\ \frac{dv_r}{dt} &= \frac{P_{av}(P_t, r) - P_{eq}(r, \Psi(X_3, \alpha), T)}{\omega} - v_r d, \\ \frac{dX_1}{dt} &= F_{Hen}(P_t) - \frac{3X_1}{T}, \\ \frac{dX_2}{dt} &= \frac{3(X_1 - X_2)}{T}, \\ \frac{dX_3}{dt} &= \frac{3(X_2 - X_3)}{T}. \end{aligned}$$

Здесь  $P_t$  – гидростатическое давление в проксимальном канальце нефрона,  $F_{filt}$  – поток фильтрата из клубочка,  $F_{reab}$  – реабсорбируемый поток в проксимальном канальце,  $F_{Hen}$  – поток в начальной части петли Генли; коэффициент  $C_{tub}$  характеризует, насколько изменяется объем проксимального канальца при изменении давления;  $r$  – радиус приносящей артериолы, параметр  $d$  определяет скорость затухания колебаний (величину демпфирования),  $\omega$  есть отношение масса-эластичность стенок артериолы,  $v_r$  – скорость сокращения или растяжения артериолы,  $P_{eq}$  – равновесное давление в активной части приносящей артериолы,  $P_{av}$  – среднее давление в



активной части выносящей артериолы,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  – вспомогательные переменные модели, а  $T$  – время задержки. Мускульный тон  $\psi$  есть функция, зависящая от скорости потока в дистальном канальце  $3X_3/T$  и параметра  $\alpha$ , определяющего петлевое усиление в цепи КГОС:

$$\Psi\left(\frac{3X_3}{T}\right) = \Psi_{\max} - \frac{\Psi_{\max} - \Psi_{\min}}{1 + e^{\alpha\left(\frac{3X_3}{T} - S\right)}},$$

$$S = 1 - \frac{1}{\alpha} \ln\left(\frac{\Psi_{eq} - \Psi_{\min}}{\Psi_{\max} - \Psi_{eq}}\right),$$

где  $\Psi_{\min}$ ,  $\Psi_{\max}$  и  $\Psi_{eq}$  – минимальный, максимальный и равновесный уровни активности,  $\frac{3X_3}{TF_{Hen0}}$  – выходящий поток из петли Генли, нормированный на равновесное значение потока  $F_{Hen0}$ . Более детальное обоснование модели и описание нелинейных функций можно найти в [15].

Используя описанную выше модель одиночного нефрона, мы пытались выявить механизмы, ответственные за возникновение хаотической динамики. Отметим, что данную модель можно представить в виде двух подсистем: первые 3 уравнения описывают динамику давления жидкости в проксимальном канальце и свойства артериол, а следующие 3 уравнения – задержку в реакции системы на изменение величины потока в петле Генли. Эти две подсистемы являются взаимосвязанными: переменная  $P_t$  первой из них входит в уравнение для  $X_1$  второй подсистемы, а переменная цепи задержки  $X_3$  влияет на динамику артериолы, входя в нелинейную функцию  $P_{eq}$ . Таким образом, мы имеем дело со взаимной связью двух подсистем, и в этом случае затруднительно определить, чем обусловлено наличие хаотической динамики – свойствами артериол или наличием временной задержки?

В поисках ответа на этот вопрос был проведен следующий модельно-вычислительный эксперимент: взаимная связь указанных выше подсистем заменялась на одностороннюю, когда свойства артериол и динамика в канальцах не оказывают влияния на

процессы в петле Генли. Для этого величина потока  $F_{Hen}$  в модели заменялась на заданное в явном виде периодическое внешнее воздействие вида  $F = B + A\cos(\Omega t)$ , где  $A$  и  $B$  характеризуют амплитуду воздействия и среднее значение потока соответственно, а  $\Omega$  – частота воздействия.

Уравнения модели с заменой  $F_{Hen}$  на внешнее периодическое воздействие по смыслу соответствуют известной методике физиологического эксперимента [1], при которой проксимальный каналец перекрывается парафиновой пробкой, его содержимое отводится в микротрубочку, а поток в петлю Генле создается и поддерживается искусственно, с помощью другого стеклянного капилляра. Таким образом, канальцево-гломерулярная обратная связь оказывается разомкнутой, и по этой причине методика в англоязычной литературе носит название «open-loop». По аналогии мы будем обозначать математическую модель с заменой  $F_{Hen}$  на внешнее периодическое воздействие как «OL-модель».

Для оценки правомерности такого вычислительного эксперимента следует учесть тот факт, что петля Генли играет роль своеобразного фильтра нижних частот, не допуская быстрые вариации концентрации ионов хлора в районе клеток *macula densa*. На практике по результатам, опубликованным в [1], можно заключить, что колебания концентрации ионов хлора вблизи *macula densa* не содержат частотных составляющих миогенной динамики. Таким образом, можно считать, что периодическое внешнее воздействие имитирует автоколебательный режим исходной модели нефрона.

Если при взаимном влиянии двух подсистем при изменении параметров наблюдалась хаотическая динамика, то будет ли она и в случае разрыва одной связи? Проведем сопоставление режимов функционирования исходной модели и модели с разомкнутой КГОС. Оценка значений параметров периодического внешнего воздействия проводилась путем аппроксимации временной зависимости  $F_{Hen}$  в исходной модели Барфреда, при этом для периодического режима были получены следующие значения параметров:  $B = 0.2$ ,  $A = 0.08$ ,  $\Omega = 0.18$ .



Случаю нормального артериального давления соответствует значения параметров исходной модели Барфреда  $a = 12.0$  и  $T = 16$  с. При этом наблюдается периодический автоколебательный режим с периодом 30–40 с. Амплитуда колебаний давления составляет около 0.4 кПа, что также соответствует экспериментальным данным. OL-модель демонстрирует сходный режим функционирования при чуть большем среднем значении  $P_t$ . Таким образом, разорвав цепь КГОС, но подобрав подходящие параметры периодического внешнего воздействия, мы практически не нарушили работы первых трех уравнений модели.

Для крыс с повышенным артериальным давлением значения  $a$  больше, чем для крыс с нормальным давлением, поэтому математическое моделирование режима гипертонии может производиться путем увеличения параметра усиления КГОС. На рис. 4, а представлен пример хаотического поведения мо-

дели Барфреда, который наблюдается при значениях  $a = 32.0$  и  $T = 16$  с. В этом режиме старший ляпуновский показатель положителен, что доказывает наличие хаотического режима. Соответствующий фазовый портрет изображен на рис. 4, б. Здесь явно различимы быстрые колебания радиуса артериолы, промодулированные медленными колебаниями, обусловленными механизмом КГОС. Если OL-модель исследовать при таких же значениях параметров, то наблюдается сходное поведение: на рис. 4, в, г представлены временная реализация и проекция фазового портрета. Полного совпадения не наблюдается, во временной реализации более выражены быстрые колебания, фазовая проекция также несколько отличается. Однако различие не носит качественного характера. Можно утверждать, что при данных значениях управляющих параметров OL-модель воспроизводит хаотическое поведение, типичное для гипертонивных крыс.

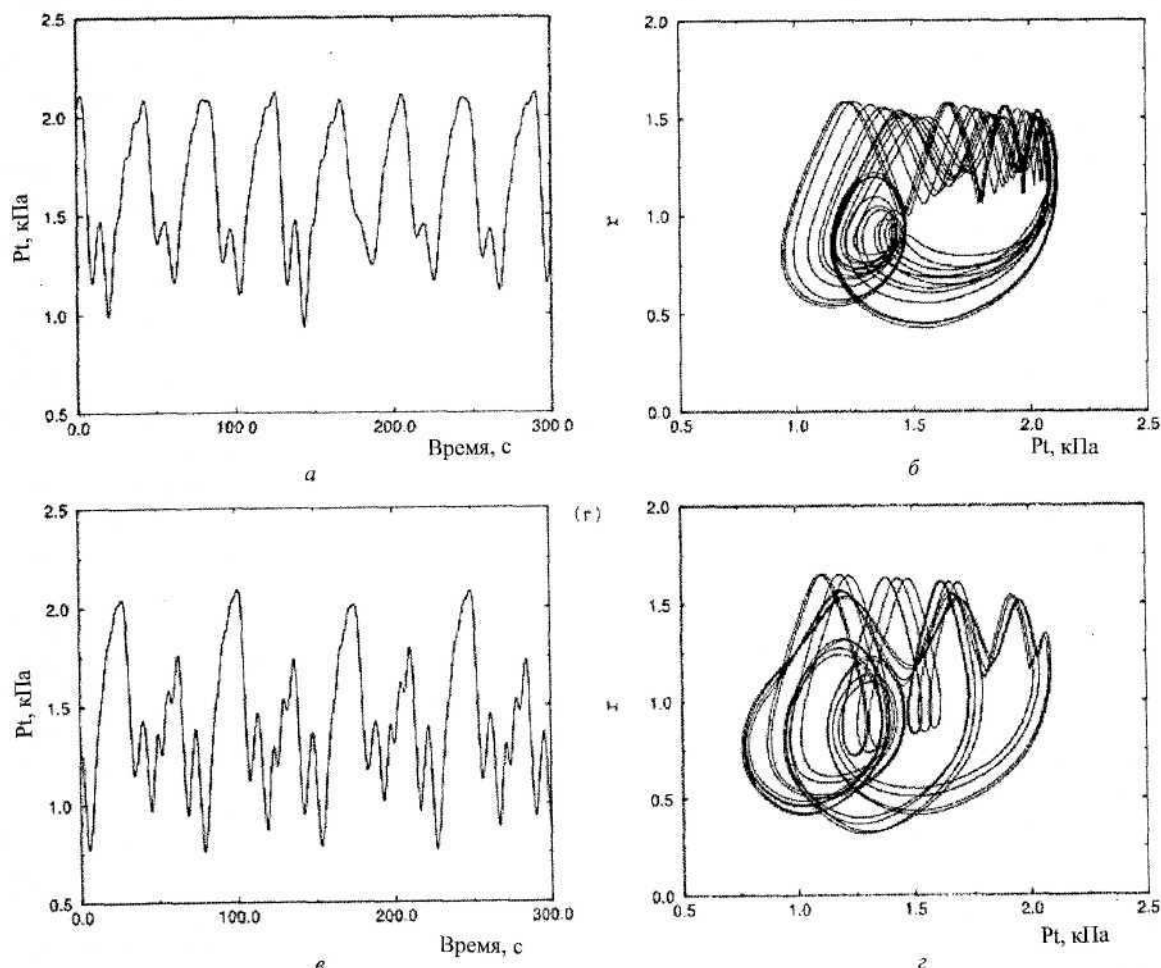


Рис. 4. Временные реализации (слева) и фазовые проекции (справа) для хаотического режима модели Барфреда (а, б) и модели с разомкнутой КГОС (в, г) при  $a = 32.0$  и  $T = 16$  с



Полученные результаты свидетельствуют о том, что возникновение хаотических режимов, наблюдаемых при повышенном артериальном давлении, определяется свойствами артериол, а не динамикой в петле Генли. В рамках исследования структурной устойчивости такого режима по отношению к выбору значений управляющих параметров был проведен бифуркационный анализ модели одиночного нефрона при изменении параметров  $d$  (параметр затухания),  $C_{tub}$  (эластичная растяжимость проксимального канальца) и  $a$  (усиление в цепи КГОС). Полученные диаграммы режимов в упрощенном виде приведены на рис. 5, а, в. Они, в частности, свидетельствуют о том, что переход к хаосу происходит при уменьшении параметра затухания колебаний в артериоле и в некотором

оптимальном диапазоне значений параметров  $C_{tub}$  и  $a$ . Для OL-модели, как видно из бифуркационных диаграмм, приведенных на рис. 5, б, г, хаотическая динамика наблюдается при сопоставимых значениях  $d$ . Вариация параметров  $\Omega$  и  $A$  качественно соответствует изменению  $C_{tub}$  и  $a$ : первый из них определяет частоту колебаний потока в петле Генли, а второй — силу воздействия. Как можно видеть, бифуркационные диаграммы для исходной и модифицированной модели качественно соответствуют друг другу. Из рис. 5, б следует, что хаотическая динамика в OL-модели наблюдается в полосе частот внешнего воздействия, соответствующей типичным значениям частоты собственных колебаний в модели Барфреда.

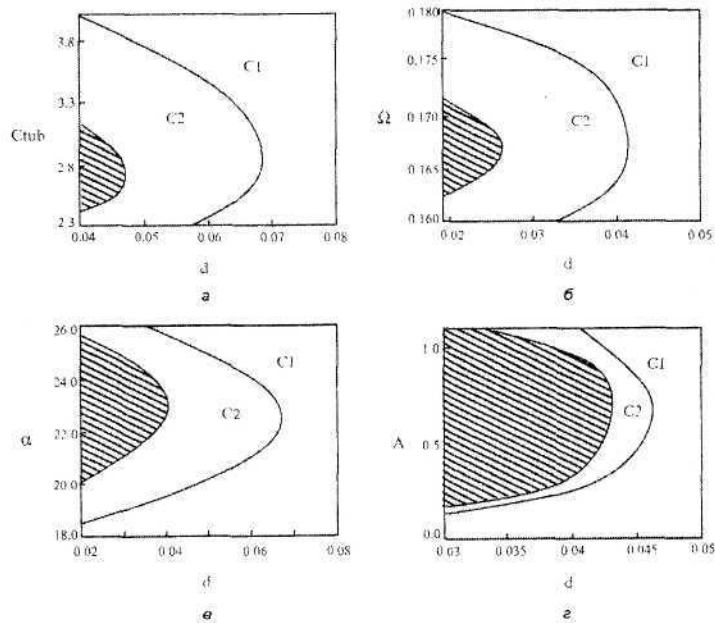


Рис. 5. Бифуркационные диаграммы, демонстрирующие переход к хаосу в модели Барфреда для режима колебаний с соотношением частот медленной и быстрой моды 1:4 (а, в) и OL-модели (б, г). Отображены области квазигармонических колебаний (C1), колебаний удвоенного периода (C2) и хаотической динамики (заштрихованы)

### 3. Обсуждение результатов и выводы

Описанные в предыдущих разделах результаты характеризуют динамику изменения радиуса афферентной артериолы одиночного нефрона как сложный процесс и могут оцениваться как с позиций соответствия физиологическим данным, так и с точки зрения

адекватности используемых в настоящее время математических моделей. В них «источником» хаотизации колебаний проксимального давления является именно механизм регуляции просвета афферентной артериолы посредством изменения тонуса клеток гладкой мускулатуры. В самом деле, выявленная





нами в сигнале давления в проксимальном канальце сложная динамика миогенного ритма практически отсутствует в потоке на выходе из петли Генле, а значит, привносится именно артериолой.

При обработке данных эксперимента невозможно установить, не привносится ли эта нерегулярная модуляция амплитуды миогенного ритма извне как влияние колебательной активности других близкорасположенных нефронов. Именно на проверке потенциальной возможности генерации хаотических колебаний в сократительном механизме артериолы и основан описанный в разделе 2 вычислительный эксперимент. Он основан на том, что модель Барфреда, несмотря на относительную простоту, разрабатывалась на основе информации о конкретных физиологических механизмах. А именно, величины  $P_{av}$  и  $P_{eq}$ , описываемые сложными математическими выражениями [15], отражают особенности строения эластичного сегмента артериолы, а выражение для величины  $\psi$  получено путем аппроксимации экспериментальных данных. Таким образом, в модели Барфреда «запрятана» дополнительная информация о свойствах миогенного механизма артериолы, которую мы и извлекаем с помощью специального вычислительного эксперимента.

Естественно, любая модель имеет свои границы применимости и не способна «ухватить» все особенности функционирования живых систем. В частности, известны и альтернативные модели одиночного нефрона. Попытки построения более детального описания процесса авторегуляции в нефроне предпринимаются в работе D.J. Marsh с соавторами [21]. Однако предложенная ими модель, хоть и является более детальной с точки зрения физиологии, не позволяет описать процесс хаотизации колебаний нефрона при повышении артериального давления и не демонстрирует переход к хаосу через каскад бифуркаций удвоения периода, в то время как экспериментальные исследования показывают наличие субгармоник в сигналах нефронов гипертензивных крыс, а это, в свою очередь, позволяет предположить наличие нелинейных механизмов перехода к хаосу (субгармонический каскад).

С точки зрения теории колебаний мы редуцировали исходную шестимерную автономную автоколебательную систему до трехмерной модели неавтономного нелинейного осциллятора (три последние уравнения в случае OL-модели линейны и играют роль «линии передачи» для периодического сигнала воздействия) и показали, что хаотическая динамика при этом сохраняется.

Итак, в данной работе методами нелинейной динамики и анализа временных рядов мы исследовали вопрос о возможном механизме возникновения хаотических автоколебаний, экспериментально наблюдаемых в физиологических экспериментах по исследованию почечного кровотока. Полученные результаты говорят в пользу гипотезы, согласно которой сложные колебательные режимы возникают за счет нелинейных характеристик сократительного механизма афферентной артериолы.

Авторы благодарят коллег О. Sosnovtseva, E. Mosekilde (Denmark Technical University), а также А.Н. Павлова (Саратовский госуниверситет) за полезные дискуссии в ходе выполнения работы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по образованию в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (государственный контракт № П374).*

#### Список литературы

1. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студ. высш. учеб. заведений / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. М.: Издат. центр «Академия», 2004. 1072 с.
2. Despopoulos A., Silbernagel S. Color atlas of physiology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1991.
3. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. Oscillations of tubular pressure, flow and distal chloride concentration in rats // Amer. J. Physiol. 1989. Vol.256. P.1007–1014.
4. 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.
5. Leyssac P.P., Holstein-Rathlou N.-H. Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure response in the rat // Pflügers Arch. 1986. Vol.407. P.285.
6. Holstein-Rathlou N.-H., Wagner A.W., Marsh D.J. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats // Amer. J. Physiol. 1991. Vol.260. P.F53.



7. Chou K.H., Yu-Ming Chen, Mardarelis V.Z., Marsh D.J., Holstein-Rathlou N.-H. Detection of interaction between myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis // Amer. J. Physiol. 1994. Vol.267. P.F160.
8. Feldberg R., Colding-Jorgensen M., Holstein-Rathlou N.-H. Analysis of interaction between TGF and the myogenic response in renal blood flow autoregulation // Amer. J. Physiol. 1995. Vol.269. P.F581.
9. Yip K.-P., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats // Amer. J. Physiol. 1991. Vol.261. P.400–408.
10. Leyssac P.P., Holstein-Rathlou N.-H. Tubulo-glomerular feedback response: enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effects of anaesthetics // Pfluegers Arch. 1989. Vol.413. P.267–272.
11. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. Oscillations of tubular pressure, flow, and distal chloride concentration in rats // Amer. J. Physiol. 1989. Vol.256. P.F1007–F1014.
12. Daniels F.H., Arendshorst W.J., Roberds R.G. Tubuloglomerular feedback and autoregulation in spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol. 1990. Vol.258. P.F1479–F1489.
13. Holstein-Rathlou N.-H., Wagner A.J., Marsh D.J. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats // Amer. J. Physiol. 1991. Vol.260. P.F53–F68.
14. Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D.J. A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism // Amer. J. Physiol. 1990. Vol.258. P.F1448–F1459.
15. Barfred M., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation // Chaos. 1996. Vol.6. P.280–287.
16. Mosekilde E. Topics in Nonlinear Dynamics: Applications to Physics, Biology and Economic Systems. Singapore: World Scientific, 1996.
17. Sosnovtseva O.V., Pavlov A.N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bimodal oscillations in nephron autoregulation // Phys. Rev. E. 2002. Vol.66. P.061909.
18. 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 // Amer. J. Physiol. 2007. Vol.293. P.F1545–F1555.
19. Mallat S.G. A wavelet tour of signal processing. N.Y.: Academic Press, 1998.
20. Sauer T., Yorke J.A., Casdagli M. Embedology // J. Statistical Physics. 1991. Vol.65. P.579–616.
21. Marsh D.J., Sosnovtseva O.V., Chon K.H., Holstein-Rathlou N.-H. Nonlinear interactions in renal blood flow regulation // Amer. J. Physiol. 2005. Vol.288. P.R1143–R1159.

УДК 537.86:519.2

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ АНСАМБЛЕЙ НЕЙРОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА И МЕТОДА НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

А.Н. Тупицын, А.И. Назимов, А.Н. Павлов

Саратовский государственный университет  
E-mail: tupitsin-anatoliy@yandex.ru

Обсуждается возможность решения задачи автоматической идентификации нейронных спайков во внеклеточных записях электрического потенциала на основе комбинированного алгоритма, предусматривающего применение нейронных сетей и дискретного вейвлет-преобразования. Иллюстрируется эффективность комбинированного подхода при анализе экспериментальных данных.

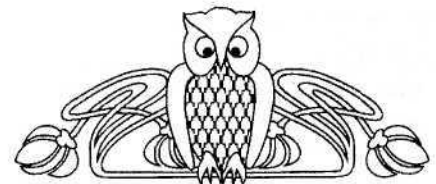
**Ключевые слова:** нейронные сети, вейвлет-анализ, сортировка спайков.

**Identification of Action Potentials of Small Neuron Ensembles Using Wavelet-Analysis and Neural Networks Method**

A.N. Tupitsyn, A.I. Nazimov, A.N. Pavlov

A possibility to solve the problem of automatic identification of neuronal spikes in the extracellularly recorded electrical potentials is discussed that is based on a combined approach assuming application of neural networks and the discrete wavelet-transform. Efficiency of the combined approach is illustrated in the analysis of experimental data.

**Key words:** neural networks, wavelet-analysis, spike sorting.



### Введение

Центральная нервная система (ЦНС) живых организмов непрерывно получает и обрабатывает сенсорную информацию, поступающую посредством взаимодействия с внешним миром. Исследование механизмов кодирования, представления и обработки данной информации ЦНС представляет собой одну из актуальнейших задач современного естествознания. Оптические, звуковые, тактильные и другие стимулы кодируются соответствующими рецепторами в последовательности электрических импульсов, которые передаются по нервным волокнам к «первым» нейронам, областям ЦНС, где осуществляется их первичная обработка. Далее