

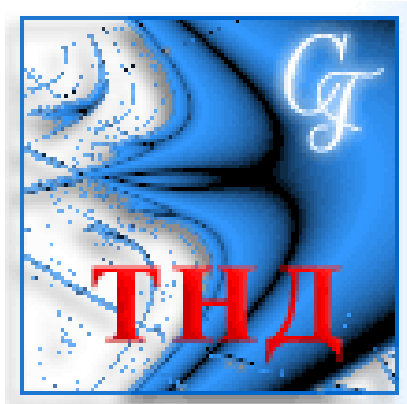
**ОСОБЕННОСТИ СИНХРОНИЗАЦИИ  
НЕИДЕНТИЧНЫХ НЕФРОНОВ.  
ШИРОКОПОЛОСНАЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ**

**Емельянова Ю.П., Кузнецов А.П., Mosekilde E.**

*Саратовский государственный университет,*

*Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН,*

*Датский технический университет, Копенгаген, Дания*



**[www.sgtnd.narod.ru](http://www.sgtnd.narod.ru)**

**[www.dtu.dk/centre/BioCom/Staff/EMs CV.aspx](http://www.dtu.dk/centre/BioCom/Staff/EMs_CV.aspx)**

## 1. Модель нефрона. Основные уравнения



**Рис. 1.** Схематичное изображение нефрона, функциональной единицы почки.

## Основные уравнения:

$$\frac{dP_t}{dt} = \frac{1}{C_{tub}} \left[ (1 - H_a) \left( \frac{P_a - P_g(r, P_t)}{R_a(r)} \right) \left( 1 - \frac{C_a}{C_e(r, P_t)} \right) - F_{reab} - \frac{P_t - P_d}{R_{Hen}} \right], \quad (1)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = F_{Hen} - \frac{3}{T} x_1, \quad (2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{3}{T} (x_1 - x_2), \quad (3)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = \frac{3}{T} (x_2 - x_3), \quad (4)$$

$$\frac{dr}{dt} = v_r, \quad (5)$$

$$\frac{dv_r}{dt} = \frac{P_{av}(r, P_t) - P_{eq}[\psi(x_3), r]}{\omega} - kv_r, \quad (6)$$

где

$$R_a(r) = R_{a0} [\beta + (1 - \beta)r^{-4}], \quad (7)$$

$$P_{eq}[\psi(x_3), r] = 0.044 \times e^{10(r-1)} + 36.399(r-1) + \psi(x_3) \left[ \frac{4.7}{1 + e^{13(0.4-r)}} + 7.2(r + 0.9) \right], \quad (8)$$

$$\psi(x_3) = \psi_{\max} - \frac{\psi_{\max} - \psi_{\min}}{1 + \frac{\psi_{eq} - \psi_{\min}}{\psi_{\max} - \psi_{eq}} \exp \left[ \alpha \left( \frac{3x_3}{TF_{Hen0}} - 1 \right) \right]}, \quad (9)$$

Для вычисления остальных функций, фигурирующих в правых частях уравнений (3.14) и (3.22), каждый раз необходимо решать следующее кубическое уравнение относительно величины  $C_e(r, P_t)$ :

$$a_3 C_e^3 + a_2 C_e^2 + a_1 C_e + a_0 = 0, \quad (10)$$

где

$$a_3(r) = b(R_a(r) + R_e H_a), \quad (11)$$

$$a_2(r) = a(R_a(r) + R_e H_a) + bR_e C_a (1 - H_a), \quad (12)$$

$$a_1(r, P_t) = P_t(R_a(r) + R_e H_a) + aR_e C_a (1 - H_a) - P_a R_e H_a - P_0 R_a(r), \quad (13)$$

$$a_0(P_t) = R_e C_a (1 - H_a) (P_t - P_a). \quad (14)$$

Тогда

$$P_g(r, P_t) = P_t + aC_e(r, P_t) + bC_e^2(r, P_t), \quad (15)$$

$$P_{av}(r, P_t) = \frac{1}{2} \left[ P_a + P_g(r, P_t) - (P_a - P_g(r, P_t)) \beta \frac{R_{a0}}{R_a(r)} \right]. \quad (16)$$

$P_t$  – кровяное давление в проксимальном канальце

$P_g$  – кровяное давление в клубочковой капсуле (гломерулярное давление)

$R_a$  – гемодинамическое сопротивление афферентной артериолы

$C_e$  – концентрация протеинов в плазменной компоненте выходящего потока крови

$T$  – общее время задержки реакции

$x_3$  – поток жидкости вблизи плотного пятна с учетом всего времени прохождения по петле Генле

$x_1, x_2$  – промежуточные значения потока жидкости

$r$  – радиус активного сегмента артериолы, нормированный на величину его радиуса в состоянии покоя

$v_r$  – скорость, с которой сокращается или растягивается артериола

$P_{av}$  – давление в активном сегменте артериолы

$\psi$  – мускульная активация афферентной артериолы

$P_{eq}$  – значение среднего давления  $P_{av}$ , когда артериола находится в равновесном состоянии при данных  $r$  и  $\psi$

$\alpha$  – усиление цепи обратной связи, отвечающее за крутизну кривой обратной связи

**Нефроны образуют древовидную структуру** вокруг общего подводящего кровеносного сосуда, при этом одна и та же часть афферентной артериолы совместно используется **парой** (или триплетом) **нефронов**.

Часть  $\gamma$  мускульной активации ( $\psi_1$  или  $\psi_2$ ) одного нефрона передается активной зоне второго нефрона. Тогда связь можно представить как

$$\begin{aligned} \psi_1^* &= \psi_1 + \gamma(\psi_2 - \psi_1), \\ \psi_2^* &= \psi_2 + \gamma(\psi_1 - \psi_2), \end{aligned} \quad (17)$$

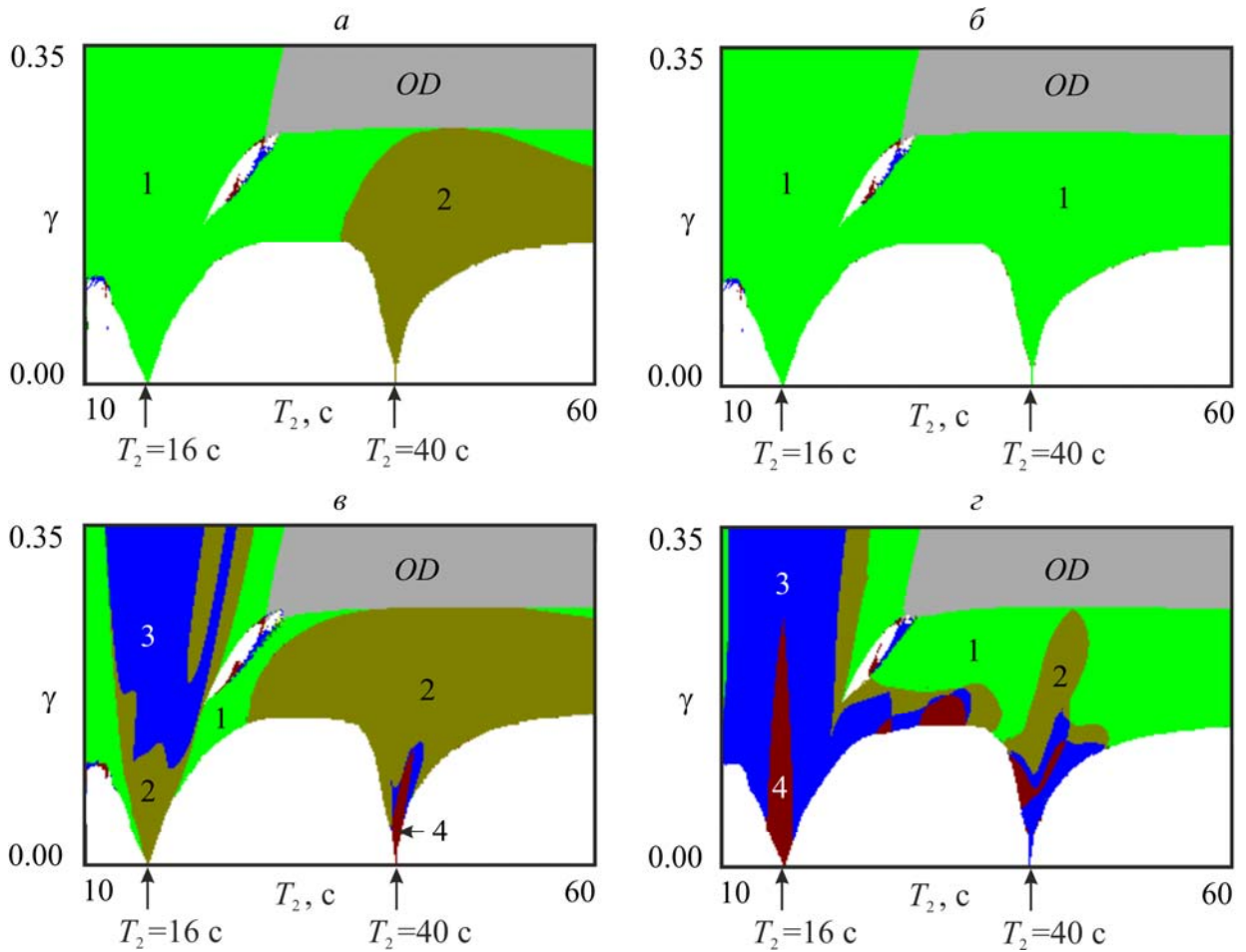
$\psi_1^*, \psi_2^*$  – уровни мускульной активации нефронов в связанном состоянии,

$\gamma$  – параметр связи (васкулярной или сосудистой).

**Таблица 1.** Параметры, используемые при численном моделировании.

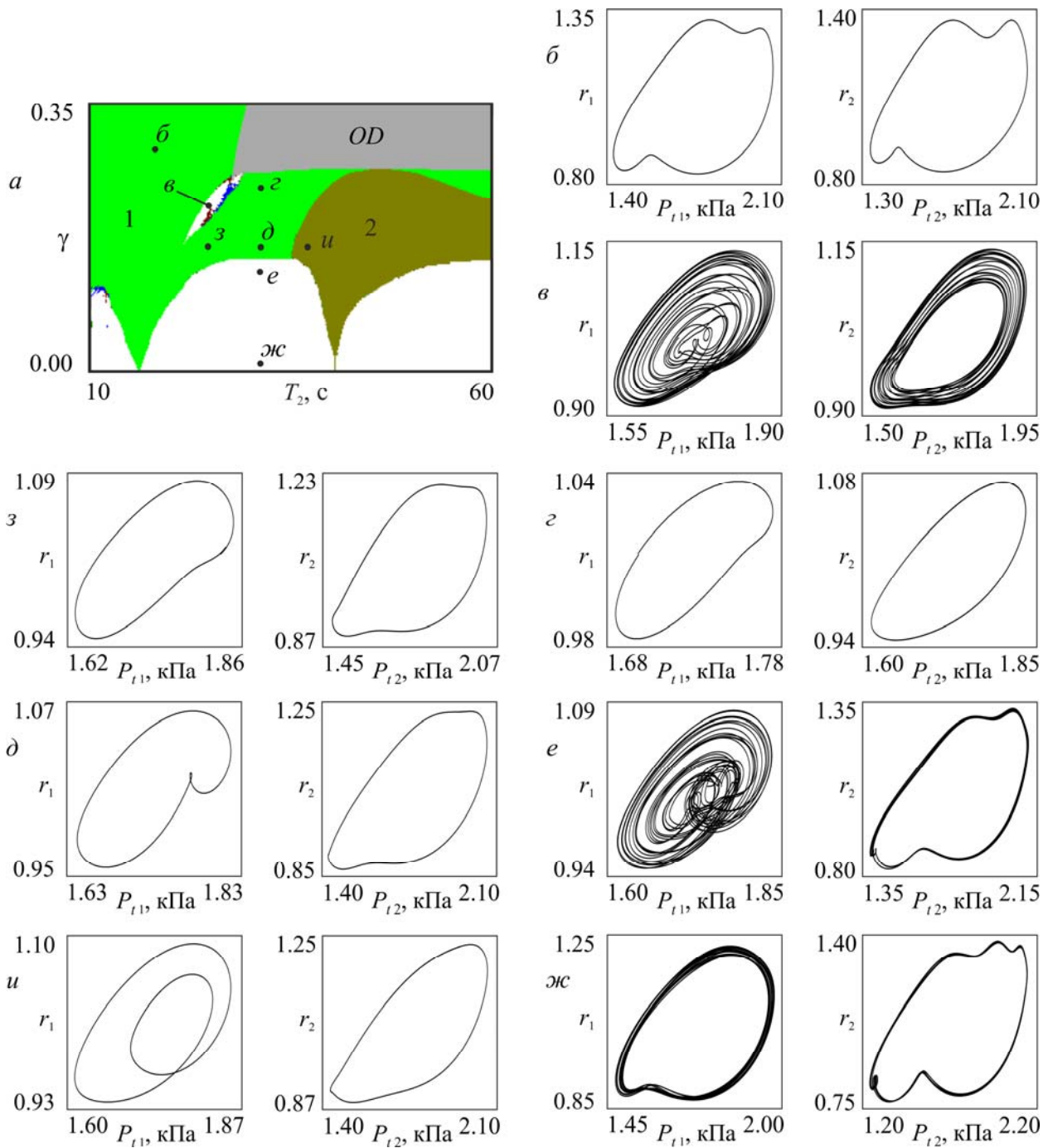
Артериальное кровяное давление	$P_a = 13.3$ кПа
Давление в начале дистального канальца	$P_d = 0.6$ кПа
Венозное кровяное давление	$P_v = 1.3$ кПа
Гемодинамическое сопротивление эфферентной артериолы	$R_e = 1.9$ кПа/(мл/с)
Нормальное значение гемодинамического сопротивления афферентной артериолы	$R_{a0} = 2.4$ кПа/(мл/с)
Среднее сопротивление потоку жидкости в петле Генле	$R_{hen} = 5.3$ кПа/(мл/с)
Поток жидкости в петле Генле при равновесном состоянии артериолы	$F_{hen0} = 0.2$ мл/с
Реабсорбируемый в проксимальном канальце поток жидкости	$F_{reab} = 0.3$ мл/с
Артериальный гематокрит	$H_a = 0.5$
Концентрация протеинов в артериальной плазме крови	$C_a = 54$ г/л
Упругая податливость проксимального канальца	$C_{tub} = 3.0$ мл/кПа
Линейный коэффициент коллоидно-осмотического давления	$a = 0.0217$ кПа/(г/л)
Нелинейный коэффициент коллоидно-осмотического давления	$b = 0.00039$ кПа/(г/л) <sup>2</sup>
Часть от общей длины афферентной артериолы	$\beta = 0.67$
Коэффициент затухания колебаний артериолы	$k = 0.04$ с <sup>-1</sup>
Отношение эффективной массы к эластичности стенки афферентной артериолы	$\omega = 20$ кПа·с <sup>2</sup>
Максимальное значение мускульной активации	$\psi_{max} = 0.44$
Минимальное значение мускульной активации	$\psi_{min} = 0.2$
Мускульная активация в равновесном состоянии артериолы	$\psi_{eq} = 0.38$

## 2. Численное моделирование

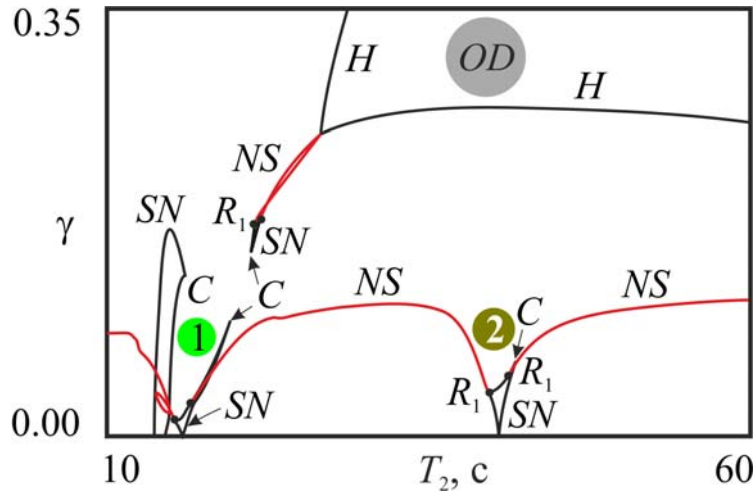


**Рис. 2.** Карты динамических режимов, построенные для модели парных нефронов: для медленной моды колебаний первого (а) и второго (б) нефрона, для быстрой моды колебаний первого (в) и второго (г) нефрона. Значения параметров:  $T_1 = 16$  с,  $\alpha_1 = 12$ ,  $\alpha_2 = 18$ . Цифры на карте режимов соответствуют периодам колебаний. *OD* – область гибели колебаний.

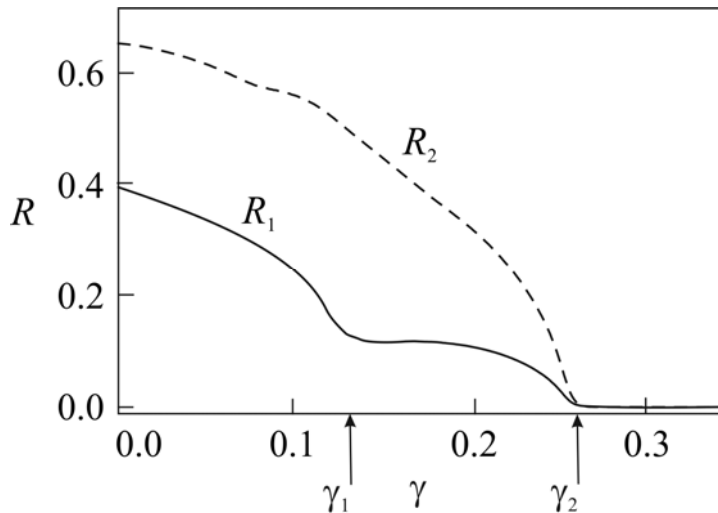
Между областью гибели колебаний и областью неперiodических режимов наблюдается **область широкополосной синхронизации**, возникновение которой оказывается связано с неидентичностью (в смысле размера предельных циклов или размахов колебаний нормированных радиусов артериол) взаимодействующих нефронов.



**Рис. 3.** Карта динамических режимов, построенная для медленной моды колебаний первого нефрона (а), и фазовые портреты в характерных областях плоскости параметров (б-и). Значения параметров:  $T_1 = 16$  с,  $\alpha_1 = 12$ ,  $\alpha_2 = 18$ .



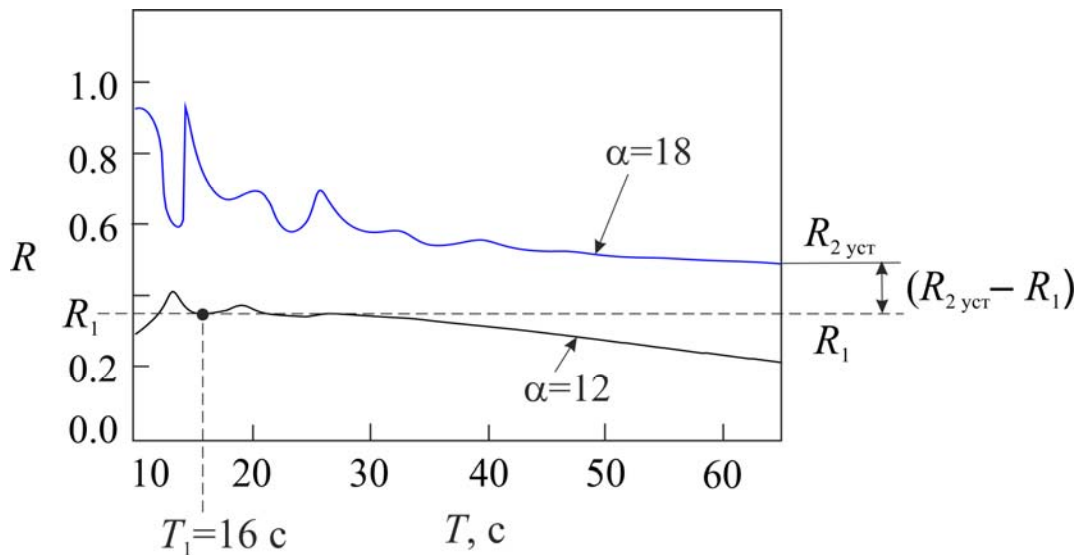
**Рис. 4.** Бифуркационные линии и точки модели парных нефронов при значениях параметров  $T_1 = 16$  с,  $\alpha_1 = 12$ ,  $\alpha_2 = 18$ .  $SN$  – линии седло-узловых бифуркаций,  $NS$  – линии бифуркаций Неймарка–Сакера,  $C$  – точки сборки,  $R_1$  – точки резонанса 1:1.



**Рис. 5.** Зависимости размахов колебаний нормированных радиусов артериол  $R_1$  первого и  $R_2$  второго нефронов от параметра связи  $\gamma$  для значений параметров:  $T_1 = 16$  с,  $\alpha_1 = 12$ ,  $T_2 = 29.8$  с,  $\alpha_2 = 18$  (а).  $\gamma_1$  – нижняя граница области широкополосной синхронизации,  $\gamma_2$  – верхняя граница области широкополосной синхронизации.

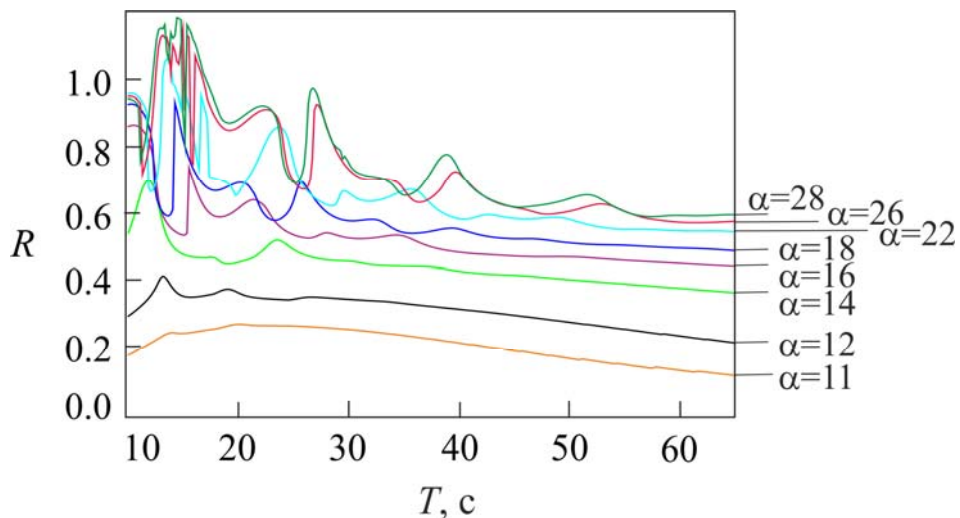
Когда связь достаточно велика, чтобы подавить колебания в одном нефроне, **второй нефрон остается все еще активным**. По этой причине **он доминирует над первым и возбуждает в нем колебания** до тех пор, пока связь не подавит колебания и в нем. Как только это произойдет, будет наблюдаться режим гибели колебаний.





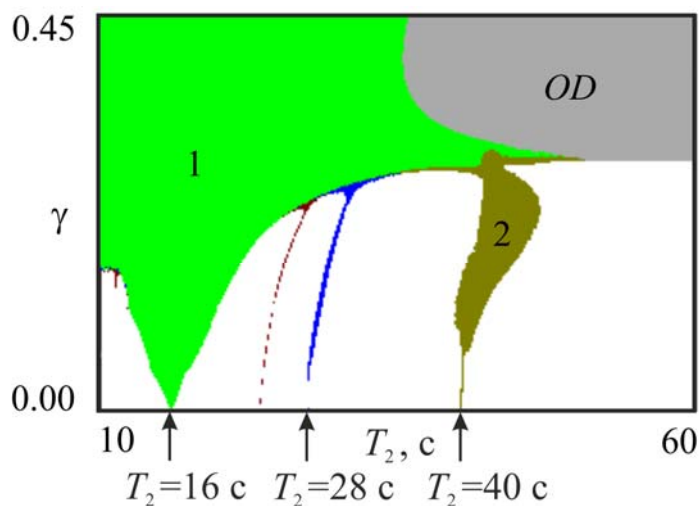
**Рис. 6.** Зависимости размаха колебаний  $R$  нормированного радиуса артериолы  $r$  автономного нефрона от времени задержки  $T$  для значений параметра усиления цепи обратной связи  $\alpha = 12$  и  $\alpha = 18$ .

**Затухающий характер зависимости** размаха колебаний  $R$  нормированного радиуса артериолы отдельного нефрона **от** общего времени задержки реакции  $T$  **приводит к установлению постоянной разницы размеров** предельных циклов связанных нефронов **в широком диапазоне значений** по параметру, отвечающему за общее время задержки реакции в одном из нефронов (в нашем случае  $T_2$ ). Как следствие, **наблюдается широкополосная синхронизация**.

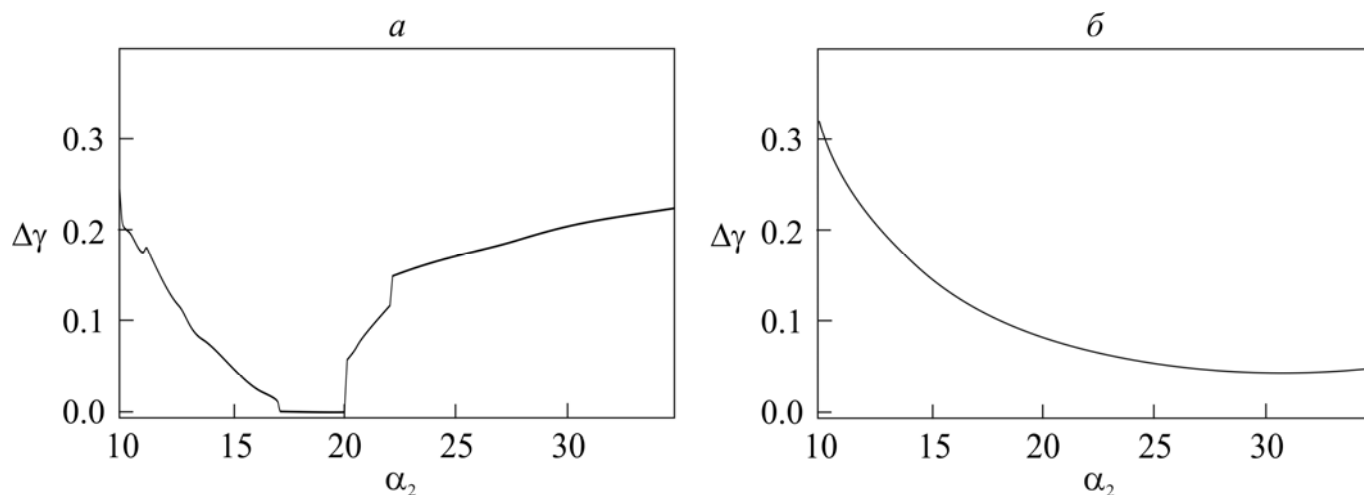


**Рис. 7.** Зависимости размаха колебаний  $R$  нормированного радиуса артериолы  $r$  отдельного нефрона от времени задержки  $T$  для нескольких значений параметра усиления цепи обратной связи  $\alpha$ .

Если размах колебаний нормированного радиуса артериолы одного из нефронов при выбранном наборе параметров сравним с установившимся размахом колебаний нормированного радиуса артериолы второго нефрона, возникновения области широкополосной синхронизации не наблюдается.



**Рис. 8.** Карта динамических режимов, построенная для медленной моды колебаний первого нефрона. Значения параметров:  $T_1 = 16$  с,  $\alpha_1 = 14$ ,  $\alpha_2 = 18$ .



**Рис. 9.** Графики зависимости ширины области широкополосной синхронизации  $\Delta\gamma$  от параметра усиления цепи обратной связи второго нефрона  $\alpha_2$  при  $T_1 = 16$  с и  $\alpha_1 = 14$  (а),  $\alpha_1 = 16$  (б).

## Выводы

1. Зависимость размаха колебаний нормированного радиуса артериолы от общего времени задержки реакции в канальцево-клубочковой обратной связи носит затухающий характер. При этом чем выше значение параметра усиления, тем больше величина размаха колебания в установившемся состоянии и тем меньше разница значений между соседними установившимися размахами колебаний.
2. На картах динамических режимов, построенных для модели парных нефронов на плоскости параметров общее время задержки реакции во втором нефроне – параметр васкулярной связи, имеется область широкополосной синхронизации, расположенная между областью гибели колебаний и областью неперiodических режимов.
3. Возникновение области широкополосной синхронизации связано с неидентичностью размахов колебаний нормированных радиусов артериол взаимодействующих нефронов, а также с затухающим характером зависимости размаха колебаний нормированного радиуса артериолы отдельного нефрона от общего времени задержки реакции.
4. В ходе бифуркационного анализа модели парных нефронов была выявлена область широкополосной синхронизации, при этом результаты находятся в хорошем соответствии с результатами численного исследования методом построения карт динамических режимов.