



УДК: 517.9

MSC 2010: 37Fxx, 39Axx, 92Bxx

Динамика связанных нефронов и режим широкополосной синхронизации

Ю. П. Емельянова, А. П. Кузнецов, Э. Мозекилде, Я. Л. Лаугесен

Нефроны (структурные элементы почки) допускают описание с помощью модели в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Это дает возможность использовать теорию динамических систем и бифуркаций при описании динамики как отдельного, так и связанных нефронов. В статье на основе модели парных нефронов с васкулярной (сосудистой) связью проводится исследование влияния неидентичности нефронов, выражающейся в неидентичности размахов колебаний радиусов их артериол в автономном состоянии, на поведение связанной системы. Изучена возможность возникновения так называемой области широкополосной синхронизации, когда один нефрон начинает подавлять собственные колебания другого нефрона, а также возможность возникновения режима гибели колебаний, когда оба нефрона перестают совершать колебания.

Ключевые слова: связанные нефроны, гибель колебаний, широкополосная синхронизация

Получено 7 ноября 2012 года

После доработки 5 декабря 2012 года

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 12-02-31465.

Емельянова Юлия Павловна

yuliaem@gmail.com

Саратовский государственный технический университет им. Ю. А. Гагарина
410054, Россия, г. Саратов, ул. Политехническая, 77

Кузнецов Александр Петрович

arkuz@rambler.ru

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН им. В. А. Котельникова,
410019, Россия, г. Саратов, ул. Зеленая, д. 38

Мозекилде Эрик

Erik.Mosekilde@fysik.dtu.dk

Лаугесен Якоб Л.

jakob@ordenikaos.dk

Department of Physics, Technical University of Denmark,
2800 Lyngby, Fysikvej 309, Denmark



1. Введение

Одной из наиболее характерных особенностей живого организма является непрерывная деятельность, выражающаяся в форме различных ритмических процессов [1, 2]. В то же время различные механизмы обратной связи приводят к взаимодействию этих ритмических процессов и, в результате, к их синхронизации. Хорошо известно, например, что происходит синхронизация множества физиологических процессов (в том числе секреции гормонов, метаболической активности, чувствительности к лекарственным препаратам и репликации клеток) с циркадным (суточным) ритмом [3].

Процессы секреции гормонов могут быть синхронизированы также с более быстрым (так называемым ультрадианным) 2–6-часовым ритмом [4], а на клеточном уровне можно наблюдать синхронизацию динамики бёрстов мембранных потенциалов соседних бета-клеток поджелудочной железы, а следовательно, секреции инсулина [5]. При треморе Паркинсона развитие болезни может быть связано с тем, что объединение клеток мозга, имеющих в здоровом состоянии относительно независимое распределение спайков, переходит в состояние глобальной синхронизации.

Явления синхронизации также наблюдаются в системах связанных лазеров [6–8], в связанных химических или биохимических реакциях [9, 10], а также в ряде других физических, технических и экономических систем [11, 12]. Многие из первых экспериментальных работ по синхронизации были посвящены исследованию радиофизических колебательных систем [13, 14]. Несмотря на то, что осцилляторы в живом организме, такие как осцилляторы межклеточного взаимодействия, гормональные и др. осцилляторы, имеют одинаковую структуру и выполняют одинаковые функции, они часто обладают совершенно разным уровнем активности: например, совершенно разными параметрами, определяющими порог неустойчивости, внутреннюю диссипацию и нелинейные ограничения на амплитуды колебаний. Последствия этих отличий обсуждаются в ряде работ, в основном химической направленности [9, 10]. Однако исследование бифуркаций в связанных физиологических осцилляторах обычно проводилось в тех случаях, когда осцилляторы имеют либо примерно одинаковые параметры, отвечающие за степень возбуждения, либо сильно отличающиеся параметры, отвечающие за степень возбуждения.

Синхронизация в системе двух связанных осцилляторов (как и синхронизация одного осциллятора внешним сигналом) может происходить по одному из двух возможных сценариев [11, 12]. При относительно слабой связи несинхронизированная система демонстрирует эргодическую динамику (квазипериодичность), что выражается в движении на двумерном инвариантном торе, а синхронизация возникает при переходе через линию седло-узловой бифуркации, когда происходит рождение устойчивого (узел) и неустойчивого (седло) периодических циклов на поверхности тора. При изменении частотной расстройки осцилляторов этот процесс синхронизации, как известно, приводит к возникновению так называемых языков Арнольда [11, 12] — структур, представляющих собой резонансные области, характеризующиеся числами вращения, то есть отношением частот колебаний двух связанных осцилляторов.

Второй сценарий, по которому может происходить синхронизация, связан с режимом «гибели колебаний» [15–17], когда вследствие достаточно сильной связи колебания одного из осцилляторов подавляют колебания другого. В этом случае переход от синхронизированного состояния к подавленному опять происходит по общим правилам [9, 10]. Например, язык синхронизации 1 : 1, имеющий треугольную форму, ограничивается сверху (при больших значениях параметра связи) линией седло-узловой бифуркации, язык синхронизации 1 : 2

сверху ограничивается замкнутой кривой почти овальной формы, состоящей из одной или нескольких замкнутых линий бифуркации удвоения периода, а язык синхронизации $2 : 3$ заканчивается петлей линии седло-узловой бифуркации вокруг так называемой резонансной точки периода 3. В области квазипериодических режимов между языками Арнольда механизм гибели колебаний включает в себя бифуркацию на торе (вторичную бифуркацию Хопфа), при которой собственный ритм более слабого осциллятора подавляется, а более сильный осциллятор навязывает свои колебания всей системе.

В ряде недавних работ [18–20] представлены результаты исследования синхронизации в системе двух диссипативно связанных осцилляторов ван дер Поля с неидентичными параметрами, отвечающими за степень возбуждения осцилляторов. Как было показано, наличие неидентичности осцилляторов приводит к возникновению ограниченной по параметру связи области пространства параметров, называемой областью «широкополосной синхронизации». В этой области происходит подавление собственной динамики одного из осцилляторов и происходит подстройка его колебаний под колебания более возбужденного осциллятора. Если двигаться в сторону увеличения параметра связи, то область широкополосной синхронизации ограничена линией обратной бифуркации Хопфа, колебания обоих осцилляторов начинают затухать, и система переходит в область «осцилляторной смерти» [10] или «общей гибели колебаний» (TOD — *total oscillator death*). В то же время эта область неограниченна по частоте, что и явилось мотивацией для введения термина «широкополосная синхронизация» [18–20].

Целью настоящей статьи является показать, что аналогичные явления наблюдаются в модели на основе двух связанных неидентичных нейронов. Это представляет интерес в связи с актуальной на сегодняшний день задачей изучения явления синхронизации в поведении больших систем взаимодействующих нейронов [21]. Нейрон является функциональной единицей почки; почки человека содержат около 1.2 миллионов таких единиц. Нейроны регулируют выведение воды и соли путем обработки фильтрата, образованного капиллярами клубочков вследствие многочисленных процессов секреции и поглощения. Нейроны также производят определенные гормоны, которые (в сочетании с гормонами других органов) играют важную роль в регулировании артериального давления. Регуляция потока крови в отдельном нейроне осуществляется с помощью двух разных механизмов:

- 1) миогенный механизм регулирует сопротивление потока афферентной артериолы непосредственно в ответ на изменения артериального давления,
- 2) механизм канальцево-клубочковой обратной связи реагирует на изменения концентрации соли в жидкости канальца вблизи концевой части петли Генле (схематичное изображение нейрона представлено на рис. 1).

Механизм канальцево-клубочковой обратной связи представляет собой отрицательную обратную связь. Вследствие протекания канальцевой жидкости по петле Генле возникает временная задержка примерно в 16 с, а обратная связь, как правило, является неустойчивой и демонстрирует на больших временных масштабах периодические колебания давления и потока жидкости в нейроне с периодом около 30–40 с. Наличие таких колебаний неоднократно обнаруживалось в экспериментах на крысах [22, 23].

Миогенный (или вазомоторный) механизм также приводит к возникновению колебаний, связанных с периодическими сокращениями гладких мышечных клеток афферентной артериолы. Флуоресцентная микроскопия гладких мышечных клеток сосудов показывает, что обычно при низком уровне мышечной активации происходят асинхронные волнообразные колебания концентраций внутриклеточного кальция. Однако как только мышечная

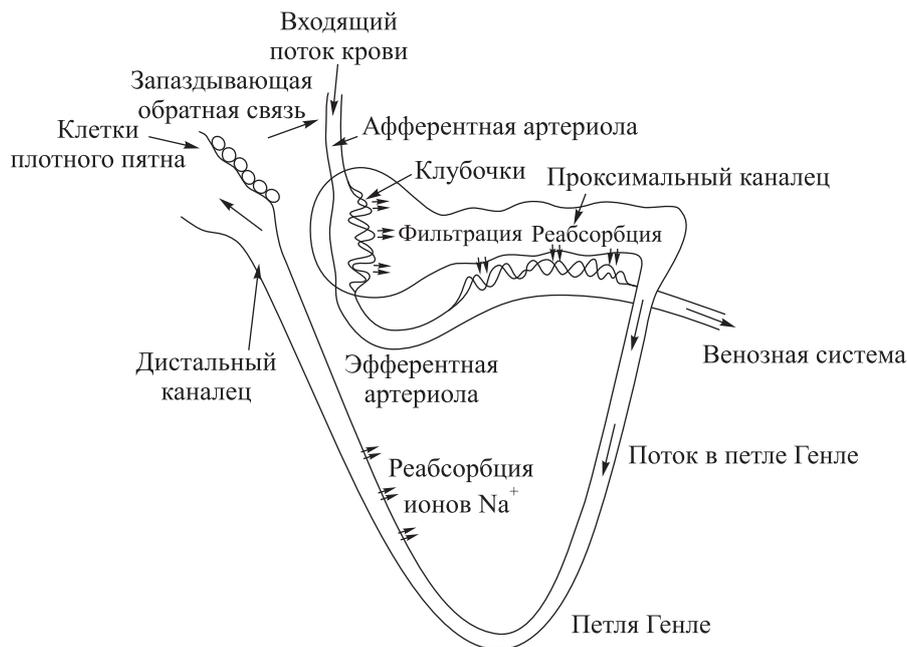


Рис. 1. Схематичное изображение нефрона.

активация увеличивается в ответ на рост артериального давления, все больше и больше клеток оказывается вовлечено в синхронизованное состояние ритмических сокращений [24]. Для почек крысы период миогенных колебаний обычно составляет 6–8 с, что примерно в пять раз меньше периода колебаний, обусловленных наличием канальцево-клубочковой обратной связи.

Работа обоих этих регуляторных механизмов связана с активацией гладких мышечных клеток афферентной артериолы. Таким образом, эти механизмы взаимосвязаны. С помощью вейвлетного анализа экспериментальных данных по давлению крыс было выявлено наличие синхронизации внутри нефрона с типичным соотношением частот медленных и быстрых колебаний 1 : 4, 1 : 5 и 1 : 6 [25].

Нефроны образуют древовидную структуру вокруг общего подводящего кровеносного сосуда, при этом одна и та же часть афферентной артериолы совместно используется парой нефронов. В связи с этим взаимодействие нефронов осуществляется по двум сценариям:

- 1) происходит простое смещение крови от одного нефрона к его соседям, что связано со снижением входящего в этот нефрон потока крови (гемодинамическая связь),
- 2) происходит передача сигналов мускульной активации от одного нефрона к другому по мышечным клеткам стенки кровеносного сосуда (васкулярная или сосудистая связь).

Оба механизма связи приводят к синхронизации колебаний давления соседних нефронов, а вейвлетный анализ экспериментальных временных рядов показывает, что синхронизация может быть как синфазной, так и противофазной. Более того, у соседних нефронов может наблюдаться синхронизация только миогенных колебаний, только колебаний, обусловленных наличием канальцево-клубочковой обратной связи, или синхронизация одновременно обоих типов колебаний [26].

В начале настоящей статьи проводится обсуждение картины распределения мод в индивидуальном нефроне в рамках модели отдельного нефрона. В случае когда параметр усиления довольно мал ($\alpha \leq 10$), колебания индивидуального нефрона сходятся к устойчивой неподвижной точке. При $\alpha \approx 10$ неподвижная точка теряет устойчивость и происходит бифуркация Хопфа, при этом возникают колебания давления и потока жидкости в нефроне. Из-за присутствия нелинейности в основных уравнениях, модель нефрона демонстрирует также наличие каскада бифуркаций удвоения периода. Линии удвоения периода колебаний хорошо видны на карте динамических режимов, на которой показаны различные области синхронизации $n : 1$ (за 1 период медленных колебаний, обусловленных механизмом канальцево-клубочковой обратной связи, происходит n быстрых (миогенных) колебаний). Вторая часть настоящей статьи посвящена исследованию режима широкополосной синхронизации в модели связанных нефронов, в которой один нефрон слабо возмущен (параметр усиления цепи обратной связи $\alpha = 12$), а второй нефрон возмущен сильно ($\alpha \approx 18$ или $\alpha \approx 22$). Будет показано также, что при небольшой разнице степеней возмущения нефронов происходит исчезновение области широкополосной синхронизации.

2. Основные уравнения для модели индивидуального нефрона

Модель нефрона основана на описании двух механизмов регуляции кровотока, поступающего в функциональную единицу почки (нефрон). Действие обоих этих механизмов заключается в регулировании гемодинамического сопротивления афферентной артериолы R_a . Как уже было отмечено, механизм канальцево-клубочковой обратной связи реагирует на изменения концентрации соли в концевой части петли Генле, а более быстрый миогенный (или вазомоторный) механизм реагирует на изменения артериального кровяного давления.

Существует несколько моделей нефрона [27–29], каждая из которых обладает своей спецификой. В одной модели учитывается поглощение воды и соли в петле Генле [27], другая описывает передачу сигнала от клеток плотного пятна (которые улавливают изменения концентрации соли в жидкости нефрона) к мышечным клеткам стенки артериолы [29]. В настоящей статье проводится исследование модели нефрона, предложенной авторами работы [28]. Эта модель наиболее точно описывает основные процессы авторегуляции, происходящие в нефроне, и, благодаря ее относительной простоте, больше подходит для проведения детального численного исследования. В недавних работах [30, 31] на основе этой модели также проводилось исследование взаимодействия двух нефронов.

Первое уравнение в модели нефрона устанавливает связь между изменением давления в проксимальном канальце P_t , скоростью фильтрации в клубочке F_{filt} , скоростью реабсорбции фильтрата, происходящей в проксимальном канальце, F_{reab} , а также потоком жидкости в петле Генле F_{Hen} :

$$\dot{P}_t = \frac{1}{C_{tub}} (F_{filt} - F_{reab} - F_{Hen}). \tag{2.1}$$

Здесь $C_{tub} = 3.0$ нл/кПа — упругая податливость проксимального канальца. Для простоты будем считать, что скорость реабсорбции в проксимальном канальце постоянна и равна $F_{reab} = 0.3$ нл/с. Скорость фильтрации в клубочке и поток жидкости в петле Генле описываются уравнениями

$$F_{filt} = \left(\frac{P_a - P_g}{R_a} (1 - H_a) \right) \left(1 - \frac{C_a}{C_e} \right), \tag{2.2}$$

$$F_{Hen} = \frac{P_t - P_d}{R_{Hen}}. \tag{2.3}$$



Здесь P_g — давление в клубочковой капсуле (гломерулярное давление), при этом

$$P_g = P_v + R_e \left(\frac{P_a - P_g}{R_a} - F_{filt} \right), \quad (2.4)$$

а концентрация протеина в крови эфферентной артериолы вычисляется как

$$C_e = \frac{1}{2b} \left[\sqrt{a^2 - 4b(P_t - P_g)} - a \right]. \quad (2.5)$$

Здесь $P_a = 13.3$ кПа — артериальное кровяное давление, $H_a = 0.5$ — гематокрит в афферентной артериоле, $C_a = 54$ г/л — концентрация протеина в плазме крови афферентной артериолы, $P_d = 0.6$ кПа — давление в дистальном канальце, $P_v = 1.3$ кПа — венозное кровяное давление, $R_{Hen} = 5.3$ кПа/(мл/с) — сопротивление потоку жидкости в петле Генле, $R_e = 1.9$ кПа/(мл/с) — гемодинамическое сопротивление эфферентной артериолы, $a = 21.7$ Па/(г/л) и $b = 0.39$ Па/(г/л)² — параметры, с помощью которых описывается связь осмотического давления с концентрацией протеина. Уравнения (2.2)–(2.5) получены при следующих предположениях: 1) протеин сохраняется в крови; 2) осмотическое давление на эфферентном конце капилляров клубочка уравнивается гидростатическим давлением $P_g - P_t$; 3) поток в петле Генле равен разнице давлений $P_t - P_d$, деленной на эффективное сопротивление потоку R_{Hen} ; 4) поток жидкости, входящий через афферентную артериолу, равен сумме потока жидкости, выходящей через эфферентную артериолу, и потока жидкости, профильтрованной через капиллярную систему клубочка.

Задержка, связанная с прохождением фильтра по петле Генле, описывается системой трех связанных дифференциальных уравнений первого порядка

$$\begin{aligned} \dot{\chi}_1 &= F_{Hen} - \frac{3}{T} \chi_1, \\ \dot{\chi}_2 &= \frac{3}{T} (\chi_1 - \chi_2), \\ \dot{\chi}_3 &= \frac{3}{T} (\chi_2 - \chi_3). \end{aligned} \quad (2.6)$$

Время задержки T будет выступать в качестве бифуркационного параметра. За базовое значение этого параметра примем $T = 16$ с. В равновесном состоянии соотношение между давлением P_{eq} на стенки артериолы и нормированным радиусом артериолы r имеет вид

$$P_{eq}(r) = P_{el}(r) + \psi P_{act}(r), \quad (2.7)$$

где первое слагаемое представляет собой пассивную упругую компоненту

$$P_{el}(r) = P_1 \left[e^{a_1(r-1)} + b_1(r-1) \right], \quad (2.8)$$

а второе слагаемое — активную (мышечную) компоненту

$$P_{act}(r) = P_2 \left[\frac{1}{1 + e^{a_2(0.4-r)}} + b_2(r + 0.9) \right]. \quad (2.9)$$

P_{eq} представляет собой такое давление на стенки артериолы, при котором артериола находится в равновесном состоянии при данном радиусе r и мускульной активации ψ . Выражения для P_{el} и P_{act} были получены в работе [32]. При значениях параметров $a_1 = 10$,

$a_2 = 13$, $b_1 = 36.4$, $b_2 = 1.53$ выражения (2.8) и (2.9) наиболее точно описывают имеющиеся экспериментальные физиологические данные.

Канальцево-клубочковая обратная связь описывается следующим эмпирическим соотношением между мускульной активацией ψ афферентной артериолы и потоком крови x_3 с учетом задержки в петле Генле:

$$\psi = \psi_{max} - \frac{\psi_{max} - \psi_{min}}{1 + \exp \left[\alpha \left(\frac{3x_3}{TF_{Hen,0}} - S \right) \right]}. \quad (2.10)$$

Параметр α отвечает за крутизну характеристики обратной связи; будем называть его параметром усиления канальцево-клубочковой обратной связи. Параметры $\psi_{max} = 0.44$, $\psi_{min} = 0.20$, а также $S = 1 - (1/\alpha) \ln\{(\psi_{eq} - \psi_{min})/(\psi_{max} - \psi_{eq})\}$, где $\psi_{eq} = 0.38$, выбраны так, чтобы характеристика обратной связи соответствовала экспериментальным данным. Так же, как и параметр времени задержки T , параметр усиления цепи обратной связи α будет выступать в качестве бифуркационного параметра. В качестве базового значения выберем $\alpha = 12$.

Согласно экспериментальным данным, изменение (нормированного) радиуса артериолы r происходит по закону затухающих колебаний [23] и может быть описано дифференциальным уравнением второго порядка:

$$\ddot{r} + d\dot{r} + \omega^2 \frac{P_{eq} - P_{av}}{P_0} = 0, \quad (2.11)$$

где коэффициент затухания $d = 0.04 \text{ c}^{-1}$, $\omega = 1 \text{ c}^{-1}$ — характеристическая круговая частота, $P_0 = 20 \text{ кПа}$ — нормировочное давление. Слагаемое, отвечающее за возбуждение миогенных колебаний, представляет собой разницу давления P_{eq} и среднего кровяного давления

$$P_{av} = \frac{1}{2} \left(P_a + P_g - (P_a - P_g) \beta \frac{R_{a,0}}{R_a} \right) \quad (2.12)$$

в активном сегменте афферентной артериолы. Считается, что активным сегментом афферентной артериолы является часть $(1 - \beta) = 1/3$ от длины артериолы, расположенная сразу за клубочком. Возбуждение миогенных колебаний возникает в ответ на изменения давлений P_{eq} и P_{av} , которые обусловлены наличием канальцево-клубочковой обратной связи.

Наконец, из закона Пуазёйля для ламинарных течений можно получить, что гемодинамическое сопротивление афферентной артериолы есть

$$R_a = R_{a,0} (\beta + (1 - \beta) r^{-4}), \quad (2.13)$$

где $R_{a,0} = 2.4 \text{ кПа}/(\text{мл}/\text{с})$ — равновесное значение гемодинамического сопротивления афферентной артериолы. Стоит отметить, что в рамках описанной модели нефрона необходимо искать решение алгебраического уравнения третьего порядка на каждом шаге интегрирования. Эту задачу можно решать различными способами. Мы использовали точную формулу для нахождения корней кубического уравнения.



3. Картина синхронизации в модели индивидуального нефрона

На рисунке 2 представлены карты динамических режимов, построенные на плоскости параметров «время задержки T , связанное с прохождением жидкости по петле Генле, — параметр усиления канальцево-клубочковой обратной связи α » для модели индивидуального нефрона. На рисунке 2а представлена карта динамических режимов, построенная для медленной моды колебаний, связанной с канальцево-клубочковой обратной связью, а на рисунке 2б — карта динамических режимов для быстрых миогенных колебаний. Цифры на карте обозначают, сколько медленных или, соответственно, быстрых колебаний (периодов колебаний) происходит за один полный период в той или иной области на карте режимов. Например, в области на рисунке 2а, обозначенной цифрой 2, происходит одно удвоение периода медленных колебаний. Эта же область на рисунке 2б обозначена цифрой 16, что означает, что прежде чем динамика системы начнет повторяться, произойдет 16 колебаний быстрой миогенной моды. Численные расчеты в процессе построения карт динамических режимов проводились методом Рунге–Кутты четвертого порядка. Исследуемая система характеризуется шестимерным фазовым пространством, поэтому в качестве сечения Пуанкаре при поиске периода колебаний выступает пятимерная гиперповерхность, заданная дополнительным условием $P_t = 1.73$ кПа для медленной моды колебаний и условием $\dot{r} = 0$ для быстрой моды колебаний. Для увеличения точности расчета при поиске точек пересечения фазовых траекторий с сечением Пуанкаре использовался метод Эно.

На рисунке 2а, внутри серой области, обозначенной как SE, параметр усиления, связанный с механизмом канальцево-клубочковой обратной связи, достаточно мал, и в модели индивидуального нефрона наблюдается устойчивая неподвижная точка. Зеленым цветом показана область устойчивых колебаний периода 1. Переход от одной области к другой происходит через бифуркацию Хопфа, когда коэффициент усиления цепи обратной связи

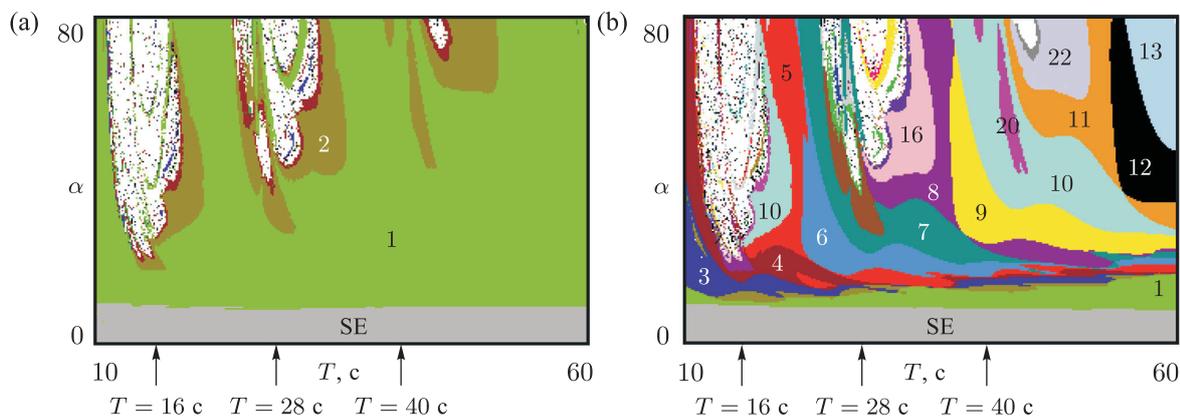


Рис. 2. Карты динамических режимов, построенные (а) для медленной моды колебаний, связанной с канальцево-клубочковой обратной связью, и (б) для быстрых миогенных колебаний отдельного нефрона. Белым цветом обозначены области квазипериодических и хаотических режимов. На рисунке (б) цифры обозначают, сколько миогенных колебаний происходит за 1 полный период колебаний нефрона.^а

^аДля читателя печатной версии: здесь и далее полноцветные версии рисунков см. в эл. версии статьи — <http://nd.ics.org.ru/doc/r/pdf/2086/0>.

превышает критическое значение, примерно равное 10. Рисунок 2b показывает, что в то время, пока система находится внутри области периода 1 медленных колебаний, периоды быстрых колебаний монотонно возрастают от 1 до 13 с ростом параметра времени задержки T . С увеличением параметра α происходит удвоение периода как быстрых, так и медленных колебаний.

Различными цветами на картах динамических режимов показаны области существования различных режимов колебаний. Области хаотической и квазипериодической динамики показаны белым цветом. При небольших значениях параметра α переход от одного режима миогенных колебаний к другому происходит гладким образом (без бифуркаций). С ростом параметра усиления наблюдается сосуществование различных режимов колебаний, при этом образуются складки, которым отвечают линии седло-узловых бифуркаций (SN) на рисунке 3.

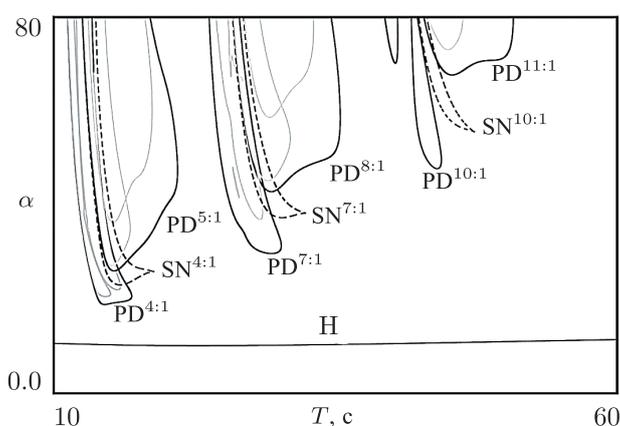


Рис. 3. Двумерная бифуркационная диаграмма, построенная для модели индивидуального нефрона. При значениях параметра усиления α , меньших примерно 10, наблюдается устойчивая неподвижная точка. Н — линия бифуркации Хопфа, выше которой возникают медленные колебания, связанные с канальцево-клубочковой обратной связью. С ростом параметра α наблюдается множество различных седло-узловых (SN) бифуркаций и бифуркаций удвоения периода (PD).

На рисунке 3 приведена двумерная бифуркационная диаграмма, построенная на той же плоскости параметров (T, α) , что и на рисунке 2, в том же диапазоне изменения значений параметров T и α . Эта бифуркационная диаграмма была получена с помощью стандартных методов продолжения [33]. Линии седло-узловых бифуркаций обозначены как SN, линии бифуркаций удвоения периода — как PD. Бифуркации удвоения периода происходят одновременно для быстрых и медленных мод колебаний. Верхние индексы $n : 1$ у линий бифуркаций удвоения периода показывают, сколько быстрых миогенных колебаний происходит за один период медленных колебаний, связанных с канальцево-клубочковой обратной связью. Как уже было отмечено, линии седло-узловых бифуркаций ограничивают области сосуществования различных синхронных режимов. Верхние индексы $n : 1$ у этих линий SN означают сосуществование режимов $n : 1$ и $\{n + 1\} : 1$.

На рис. 4а показана увеличенная центральная область (рис. 2а и рис. 3), содержащая удвоения периода. На этом рисунке хорошо видны несколько бифуркаций удвоения периода, переход к хаосу, а также наличие синхронного режима периода 3. На рисунках 4b, c, d, e показаны фазовые портреты и характерные временные реализации для режимов колебаний периода 1, 2, 4 и 8 в точках «b», «c», «d», «e» соответственно (рис. 4а). Из фазовых портретов

хорошо видно, что при фиксированном значении времени задержки T с ростом параметра усиления α амплитуда медленных колебаний нефрона возрастает (см. масштабы по осям координат).

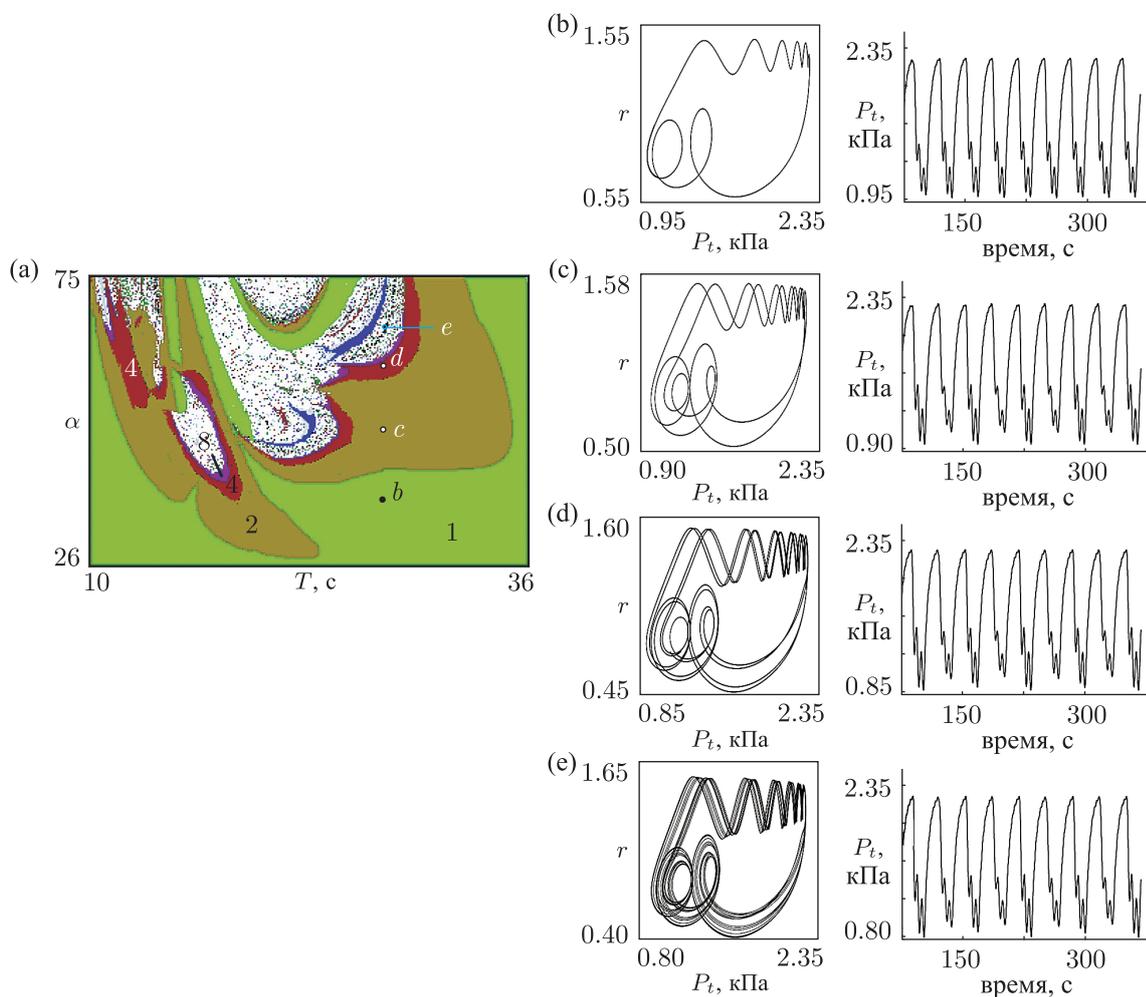


Рис. 4. (а) Увеличенный фрагмент карты динамических режимов, приведенной на рис. 2а. (b)–(е) Фазовые портреты и временные реализации, демонстрирующие несколько первых удвоений периода медленной моды колебаний, построенные в точках «b»–«e» на карте (а). Обратите внимание, что во время удвоений периода сохраняется синхронизация 8 : 1 между быстрой и медленной модами колебаний.

4. Картина синхронизации в модели васкулярно связанных неидентичных нефронов

Во введении мы уже говорили о том, что взаимодействие нефронов осуществляется по двум разным сценариям: через васкулярную связь [34] и через простую гемодинамическую связь. При васкулярном механизме связи учитывается передача сигналов мускульной активации от одного нефрона к другому по мышечным клеткам стенки кровеносного сосуда. Амплитуда колебаний этих сигналов почти экспоненциально затухает с расстоянием,

но скорость их распространения намного больше, чем отношение расстояния между соседними нефронами к периоду колебаний, обусловленных наличием канальцево-клубочковой обратной связи. Следовательно, можно считать, что передача сигналов, учитываемых при васкулярной связи, происходит мгновенно. Мы будем также считать, что связь является симметричной и что часть γ мускульной активации (ψ_1 или ψ_2) артериолы одного нефрона передается активной зоне артериолы другого нефрона. Тогда васкулярную связь можно представить в следующем виде:

$$\begin{aligned} \psi_1^* &= \psi_1 + \gamma(\psi_2 - \psi_1), \\ \psi_2^* &= \psi_2 + \gamma(\psi_1 - \psi_2), \end{aligned} \tag{4.1}$$

где ψ_1^* , ψ_2^* — уровни мускульной активации первого и второго нефронов в связанном состоянии.

Для того чтобы провести исследование возникновения широкополосной синхронизации в системе двух связанных неидентичных нефронов, вновь воспользуемся методом сечений Пуанкаре и построим карты динамических режимов для медленной и быстрой мод колебаний обоих нефронов на плоскости параметров «время задержки, связанное с прохождением жидкости по петле Генле, для второго нефрона T_2 — величина связи γ ». При построении карт динамических режимов для медленных мод колебаний первого и второго нефронов в качестве сечений Пуанкаре выбраны условия $P_{t1} = 1.73$ кПа и $P_{t2} = 1.73$ кПа соответственно, а для быстрых мод — условия $\dot{r}_1 = 0$ и $\dot{r}_2 = 0$ соответственно. Время задержки для первого нефрона T_1 выберем равным 16 с. Это означает, что период собственных медленных колебаний первого нефрона является фиксированным и по величине составляет порядка 40 с (см. временную реализацию на рис. 5а). Значения параметров усиления цепи обратной связи выберем равными $\alpha_1 = 12$ и $\alpha_2 = 18$ для первого и второго нефронов соответственно. Поскольку значение параметра усиления для второго нефрона больше, чем для первого, можно предположить, что амплитуда медленных колебаний второго нефрона будет больше, чем амплитуда собственных медленных колебаний первого нефрона, и второй нефрон будет «доминирующим».

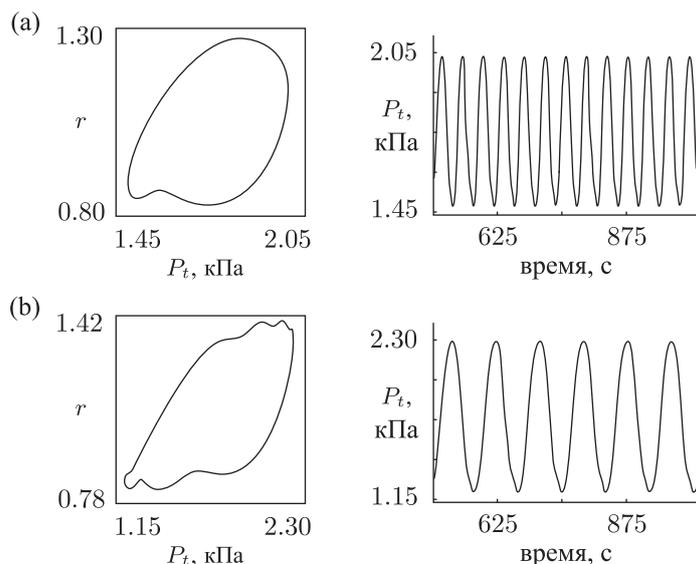


Рис. 5. Фазовые портреты и временные реализации, построенные для индивидуального нефрона при (а) $\alpha = 12$, $T = 16$ с, (б) $\alpha = 18$, $T = 43.07$ с.



На рисунке 6 представлены карты динамических режимов, построенные для медленной и быстрой мод колебаний первого и второго нефронов. На основе этих карт можно сделать несколько выводов.

1. При малых значениях параметра связи на всех четырех картах, демонстрирующих распределение мод нефронов, хорошо видны два резонансных языка синхронизации: при $T_2 = 16$ с ($= T_1$) и при $T_2 = 40$ с. Внутри первого языка синхронизации нефроны имеют примерно одинаковое время задержки, связанное с прохождением жидкости по петле Генле; следовательно, в автономном состоянии нефроны имеют примерно одинаковый период собственных медленных колебаний, обусловленных наличием канальцево-клубочковой обратной связи. Это приводит к установлению синхронизации с соотношением частот 1 : 1. Внутри второго языка синхронизации ($T_2 = 40$ с) период колебаний автономного второго нефрона примерно в два раза больше периода колебаний автономного первого нефрона (сравните временные реализации на рис. 5а и рис. 6б). Это приводит к установлению синхронизации с соотношением частот 2 : 1 в системе связанных нефронов (на рис. 6а соответствующая область обозначена цифрой 2).

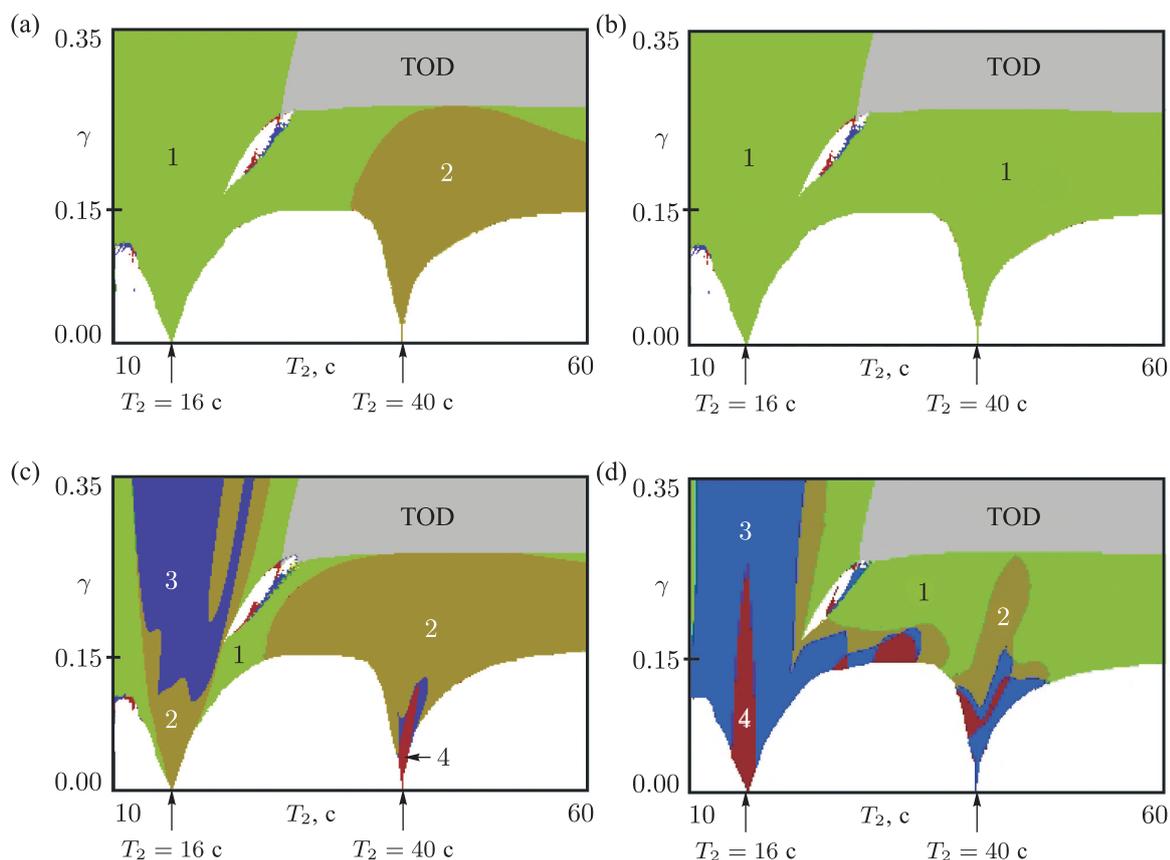


Рис. 6. Карты динамических режимов, построенные для модели двух связанных нефронов: для медленной моды колебаний первого (а) и второго (б) нефрона, для быстрой моды колебаний первого (с) и второго (д) нефрона. Белым цветом обозначены области квазипериодических или хаотических режимов. TOD — область «всеобщей гибели колебаний», в которой прекращаются колебания обоих нефронов. Значения параметров: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$, $\alpha_2 = 18$.

2. Вне резонансных языков синхронизации при значениях параметра связи, меньших, чем $\gamma \approx 0.15$, система двух связанных нейронов, в основном, демонстрирует квазипериодические колебания. Мы сделали оговорку «в основном», поскольку внутри этой области квазипериодических колебаний имеется плотное множество языков Арнольда (некоторые из них будут видны, например, на рис. 10), но эти языки очень узкие и поэтому не видны в выбранном масштабе построения на картах динамических режимов.
3. При больших значениях параметра связи второй нейрон демонстрирует медленные колебания внутри треугольной области синхронизации 1 : 1. Кроме того, медленные колебания периода 1 наблюдаются в довольно широком диапазоне значений параметра связи ($0.15 < \gamma < 0.26$), так что на карте динамических режимов появляется горизонтальная полоса, распространяющаяся в область больших значений T_2 . Наличие такой полосы синхронизации является главной особенностью «широкополосной синхронизации». Внутри этой области происходит подавление собственных колебаний (связанных с наличием канальцево-клубочковой обратной связи) менее возмущенного первого нейрона и захват его колебаний вторым нейроном.
4. Выше области широкополосной синхронизации (и вне области синхронизации 1 : 1) система демонстрирует режим всеобщей гибели колебаний (TOD), когда происходит подавление колебаний обоих нейронов. Кроме того, между областью захвата колебаний 1 : 1 и областью широкополосной синхронизации существует небольшая область, имеющая форму диска, внутри которой наблюдаются квазипериодичность и режимы синхронизации разных периодов.
5. На карте динамических режимов, построенной для медленной моды колебаний более слабого первого нейрона (рис. 6а), видна область захвата колебаний 2 : 1 вблизи $T_2 = 40$ с. Существование режима с таким соотношением частот колебаний — еще одна характерная особенность широкополосной синхронизации. Область широкополосной синхронизации отделена от области квазипериодических колебаний линией бифуркации рождения тора. Обратите внимание, что переход от режима синхронизации 1 : 1 к режиму синхронизации 2 : 1 внутри области широкополосной синхронизации не сопровождается какими-либо бифуркациями.
6. Карты динамических режимов, построенные для быстрых мюгенных колебаний, устроены сложнее, чем карты для медленных колебаний. На них заметна последовательная смена периодов колебаний, при этом никаких бифуркаций в системе не происходит. Как видно из рисунка 2, номера, соответствующие быстрым модам колебаний, сильно зависят как от задержки в петле Генле T , так и от параметра усиления α .

Как уже говорилось во введении, возникновение широкополосной синхронизации зависит от потери симметрии двух нейронов, то есть от разницы значений их параметров усиления цепи обратной связи. Благодаря этой разнице второй нейрон может доминировать над первым. Когда связь становится достаточно сильной для того, чтобы второй нейрон мог подавить собственные колебания первого нейрона, второй нейрон все еще остается активным и возбуждает колебания в первом нейроне, а точнее «навязывает» ему свои колебания. В связи с этим появляется добавочное затухание колебаний второго нейрона. Когда связь становится настолько сильной, что происходит подавление колебаний второго нейрона, в системе наблюдается режим всеобщей гибели колебаний (TOD).

Степень неустойчивости индивидуального нейрона (и амплитуда его предельного цикла) зависит от множества параметров модели, включая параметр усиления цепи обратной

связи, параметр времени задержки, связанной с прохождением жидкости по петле Генле, сопротивление потока в этой петле, упругую податливость проксимального канальца и т. д. Увеличение параметра усиления α приводит к увеличению неустойчивости, тогда как увеличение времени задержки T вносит добавочное затухание. Таким образом, поперечный размер (размер по параметру связи) области широкополосной синхронизации на плоскости параметров зависит от совместного действия различных видов асимметрий двух нефронов. Чтобы проиллюстрировать это, были построены зависимости размахов колебаний R нормированного радиуса артериолы r автономного нефрона от времени задержки T для значений параметра усиления цепи обратной связи $\alpha = 12$ и $\alpha = 18$ (рис. 7). R_{10} — величина размаха колебаний нормированного радиуса артериолы при $\alpha = 12$ и $T = T_1 = 16$ с. Обратите внимание на то, что при параметре усиления $\alpha = 18$ во всем диапазоне значений параметра T амплитуды колебаний по своей величине превосходят соответствующие амплитуды колебаний при $\alpha = 12$. Более того, при $\alpha = 18$ с ростом T происходит стабилизация размахов колебаний R . R_{20} на рисунке 7 соответствует установившемуся значению R при $\alpha = 18$. Все это дает основания полагать, что режим широкополосной синхронизации будет продолжать существовать при очень больших значениях T_2 .

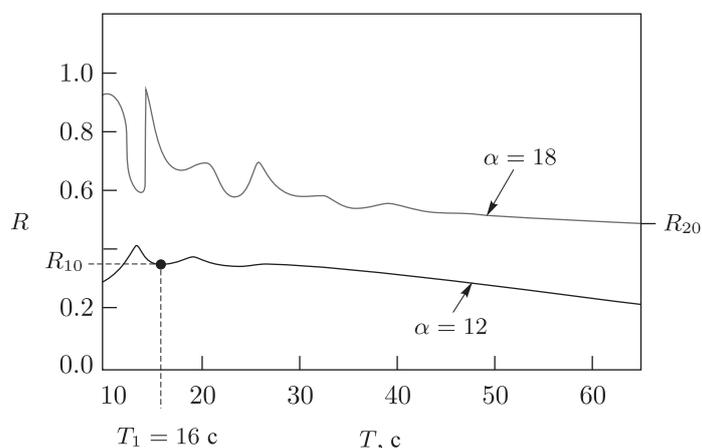


Рис. 7. Зависимости размахов колебаний R нормированного радиуса артериолы r индивидуального нефрона от времени задержки T для значений параметра усиления цепи обратной связи $\alpha = 12$ и $\alpha = 18$.

На рисунке 8 показаны фазовые портреты, построенные для двух связанных нефронов при различных значениях времени задержки второго нефрона T_2 и параметра связи γ , то есть в различных точках на карте динамических режимов, приведенной на рисунке 8а. Значения остальных параметров не менялись: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$ и $\alpha_2 = 18$.

Когда мы находимся внутри треугольной области захвата колебаний 1 : 1, фазовые портреты первого и второго нефронов имеют практически одинаковые размеры и формы, размер предельного цикла второго нефрона на 5 – 10 % больше размера предельного цикла первого нефрона (рис. 8b).

Внутри области широкополосной синхронизации (рис. 8с, d, e) при движении вправо от области, имеющей форму диска, нефроны продолжают совершать колебания с соотношением частот 1 : 1, при этом второй нефрон является доминирующим, что видно по разнице амплитуд колебаний нефронов (см. масштабы по осям координат на фазовых портретах). На рисунке 8е заметно образование небольшой петли на фазовом портрете первого нефро-

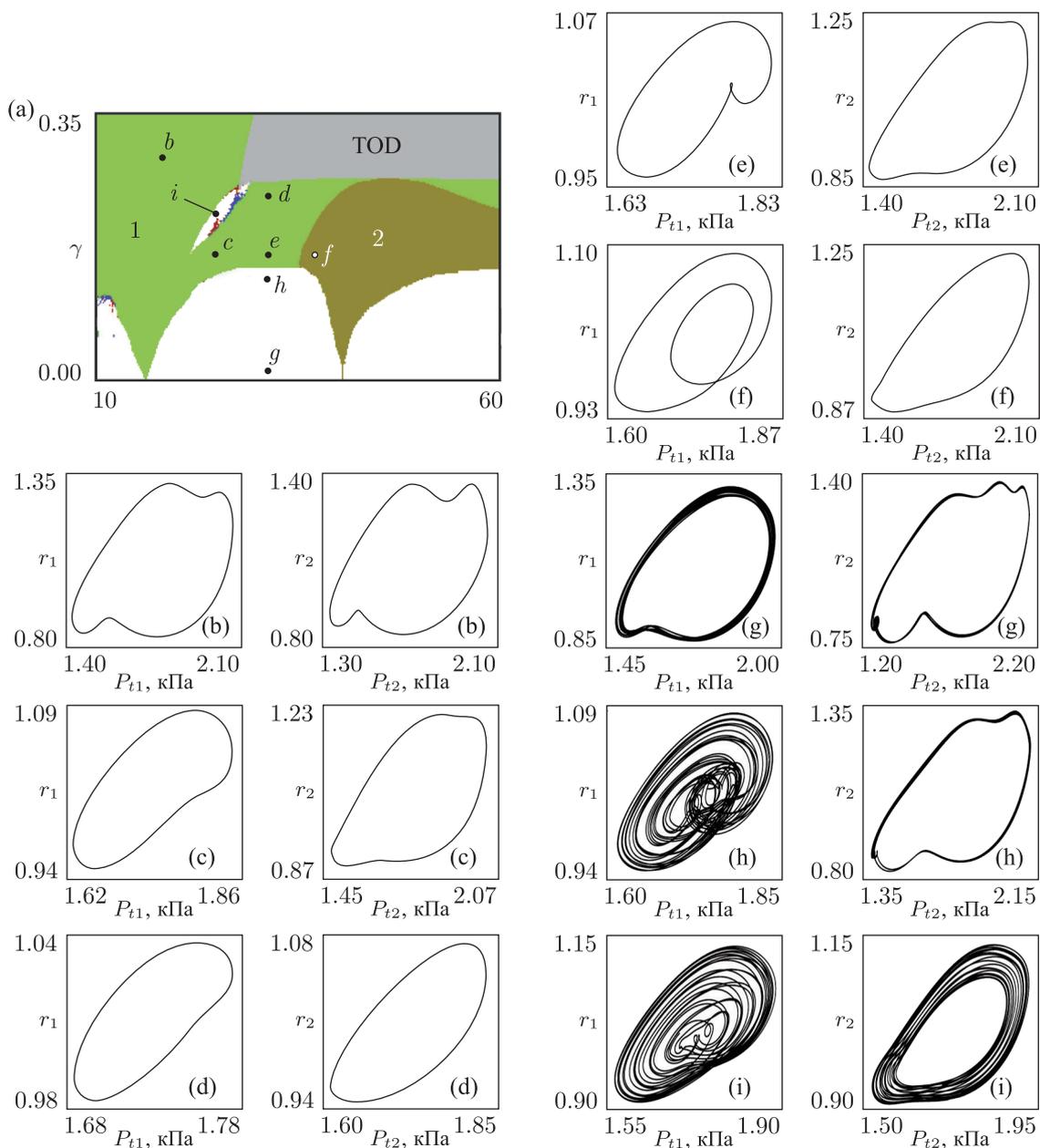


Рис. 8. (а) Карта динамических режимов, построенная для медленной моды колебаний первого нефрона. (b)–(i) Фазовые портреты, построенные в точках «b»–«i» на карте (а). Значения параметров: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$, $\alpha_2 = 18$.

на. Это соответствует тому, что для быстрой моды колебаний первого нефрона наблюдается переход от периода 1 к периоду 2. При дальнейшем увеличении времени задержки T_2 мы попадаем внутрь области синхронизации 2 : 1. Здесь первый нефрон по-прежнему является «ведомым», но его фазовая траектория уже совершает не один, а два оборота за то время, за которое фазовая траектория второго нефрона совершает один оборот (рис. 8f).

В точках «g» и «h» в белой области, расположенной ниже области широкополосной синхронизации, динамика обоих нефронов является квазипериодической или хаотической. Поскольку значение параметра усиления α для второго нефрона больше, чем для первого,



его автономная динамика более нерегулярная. Однако связь с первым нефроном приводит к стабилизации динамики второго нефрона, и в связанной системе более нерегулярными являются колебания первого нефрона. Это особенно заметно вблизи границы области широкополосной синхронизации, где колебания первого нефрона становятся хаотическими (рис. 8g, h). Наконец, в небольшой (белой) дискообразной области на границе между языком синхронизации 1 : 1 и областью широкополосной синхронизации оба нефрона демонстрируют квазипериодические (или хаотические) колебания, которые перемежаются с периодическими колебаниями внутри узких резонансных языков синхронизации высокого порядка (рис. 8i).

Как уже было отмечено, возникновение широкополосной синхронизации связано с неидентичностью автономной динамики двух нефронов. Следовательно, если мы выберем такой набор параметров T_1 , α_1 и α_2 , что разница значений размахов колебаний нормированных радиусов артериол второго и первого нефронов ($R_{20} - R_{10}$) будет мала, режим широкополосной синхронизации либо будет очень сложно обнаружить, либо он вообще исчезнет.

На рисунке 9 представлены зависимости размахов колебаний R_1 и R_2 нормированных радиусов r_1 и r_2 от параметра связи γ для двух разных наборов параметров T_1 , α_1 и α_2 , при которых возможно возникновение режима широкополосной синхронизации. На обоих графиках размах колебаний (а следовательно, и амплитуда колебаний) для первого нефрона меньше, чем для второго. Наблюдается также характерная особенность: значительный спад R_1 происходит до значения параметра связи γ_1 (вблизи γ_1), при котором возникает режим широкополосной синхронизации. Более того, спад значений R_1 и R_2 до нуля наблюдается при значении параметра связи γ_2 , при котором исчезает режим широкополосной синхронизации. Следовательно, можно сделать вывод о том, что сразу перед возникновением режима широкополосной синхронизации происходит значительное затухание амплитуды колебаний более слабого осциллятора, а широкополосная синхронизация исчезает, когда амплитуды колебаний обоих осцилляторов падают до нуля.

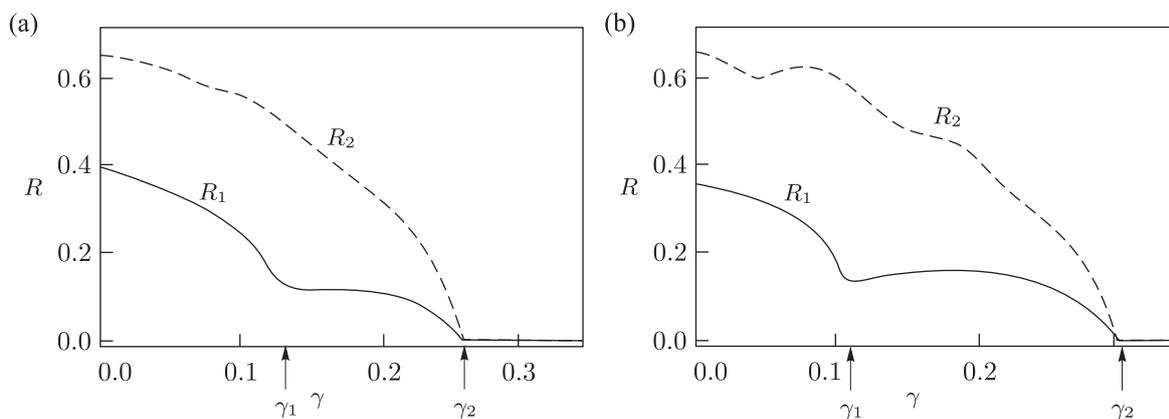


Рис. 9. Зависимости размахов колебаний нормированных радиусов артериол R_1 первого и R_2 второго нефронов от параметра связи γ для значений параметров $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$: (a) $T_2 = 29.8$ с, $\alpha_2 = 18$ и (b) $T_2 = 33.3$ с, $\alpha_2 = 22$. Здесь γ_1 — нижняя граница области широкополосной синхронизации, γ_2 — верхняя граница области широкополосной синхронизации.

До сих пор мы рассматривали случай, когда параметры усиления связанных нефронов достаточно сильно отличались друг от друга по величине. При $\alpha_1 = 12$ первый нефрон находится сразу за порогом возникновения колебаний и размер его предельного цикла на

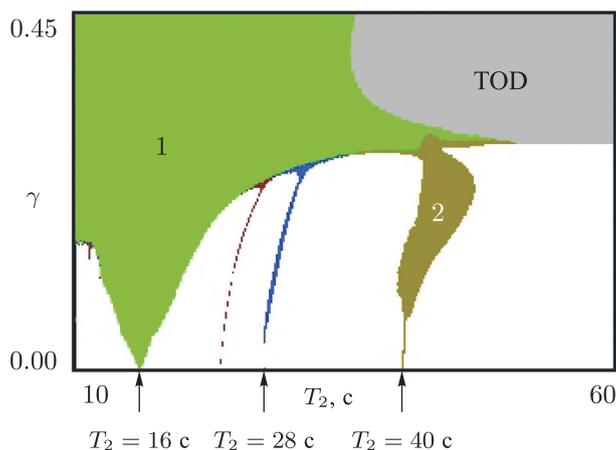


Рис. 10. Карта динамических режимов, построенная для медленной моды колебаний первого нейрона при значениях параметров $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 14$, $\alpha_2 = 18$. При таких значениях параметров усиления α_1 и α_2 нейроны слишком мало отличаются друг от друга по степени возбуждения и широкополосная синхронизация отсутствует.

фазовом портрете очень мал. С другой стороны, при $\alpha_2 = 18$ (или даже 22) второй нейрон совершает колебания, амплитуда которых значительно больше, чем амплитуда колебаний первого нейрона, так что второй нейрон является доминирующим.

Чтобы подчеркнуть важность разницы значений параметров усиления (или амплитуд колебаний) нейронов, была построена карта динамических режимов при $\alpha_1 = 14$ и $\alpha_2 = 18$ (рис. 10). Время задержки первого нейрона выбиралось по-прежнему равным $T_1 = 16$ с. Несмотря на конечную разницу значений параметров усиления, возникновения режима широкополосной синхронизации не наблюдается. Два осциллятора теперь слишком близки по степени возбуждения и при больших расстройках (большой разнице T_1 и T_2) система демонстрирует переход от квазипериодичности к гибели колебаний через две почти совпадающие бифуркации: через бифуркацию рождения тора и бифуркацию Хопфа. Так как переход от квазипериодического режима к режиму гибели колебаний происходит при увеличении параметра связи, система сначала подвергается обратной бифуркации рождения тора; при этом осциллятор, характеризующийся большей степенью возбуждения, подавляет колебания осциллятора с меньшей степенью возбуждения. Поскольку процесс подавления колебаний приводит к добавочному затуханию более возбужденного осциллятора, он также прекращает совершать колебания, и происходит обратная бифуркация Хопфа.

Теперь рассмотрим ситуацию, когда разница значений параметров усиления нейронов очень большая. На рисунке 11 показаны карты динамических режимов, построенные для быстрых (миогенных) мод колебаний обоих нейронов при $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$ и $\alpha_2 = 22$. При небольших значениях параметра связи нейроны совершают синхронные колебания внутри двух резонансных языков синхронизации вблизи $T_2 = 16$ с и $T_2 = 40$ с, а также квазипериодические колебания вне этих языков внутри белой области на карте динамических режимов.

При увеличении параметра связи и переходе из белой области в область широкополосной синхронизации собственные колебания первого нейрона подавляются, и колебания всей системы теперь контролируются вторым нейроном. Однако чем сильнее связь, тем сложнее второму нейрону навязывать свои колебания первому, и амплитуда его колебаний

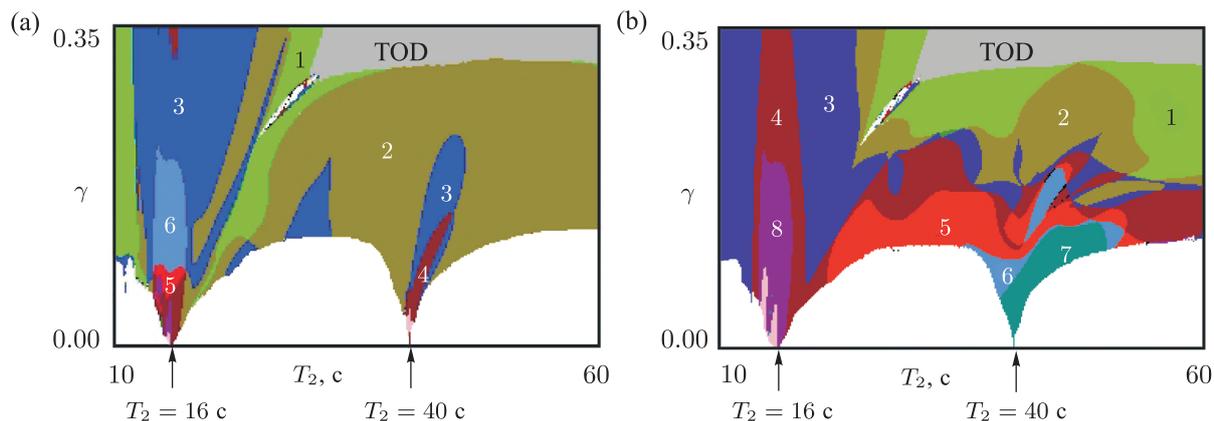


Рис. 11. Карты динамических режимов, построенные для модели двух связанных нефронов в случае большой разницы значений их параметров усиления: для быстрой моды колебаний первого (а) и второго (б) нефрона. Значения параметров: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$, $\alpha_2 = 22$.

уменьшается (как показано на рис. 9b), до тех пор, пока колебания вообще не прекратятся. В этом случае система переходит в область всеобщей гибели колебаний.

При уменьшении амплитуды колебаний частота быстрых миогенных колебаний тоже уменьшается. Для частоты медленных (связанных с механизмом канальцево-клубочковой обратной связи) колебаний такой зависимости не наблюдается и, как следствие, до перехода к режиму гибели колебаний наблюдается изменение отношения частот колебаний нефронов от 5 для быстрых колебаний к 1 для медленных колебаний (отношение 5 : 1), к 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1 и 1 : 1. Эти изменения происходят без бифуркаций.

В заключение рассмотрим двумерную бифуркационную диаграмму, построенную для модели двух связанных нефронов (рис. 12). Значения параметров выбирались, как при построении на рисунке 6: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$ и $\alpha_2 = 18$. При небольших значениях параметра связи имеются узкие резонансные языки синхронизации, ограниченные линиями седло-узловых бифуркаций (SN) и упирающиеся в линию бифуркации рождения тора T_b , которая отделяет область широкополосной синхронизации от области квазипериодической динамики. Отметим также, что языки синхронизации 1 : 1 и 2 : 1, ограниченные линиями седло-узловых бифуркаций SN_a и SN_b , намного меньше, чем области с соотношением частот нефронов 1 : 1 и 2 : 1 на карте динамических режимов. Внутри резонансных языков синхронизации 1 : 1 и 2 : 1 сохраняется собственная динамика обоих нефронов. Вне этих языков синхронизации собственная динамика менее возбужденного нефрона подавляется и он совершает колебания под влиянием нефрона, характеризующегося большей степенью возбуждения.

При сильной связи и больших значениях параметра T_2 область широкополосной синхронизации ограничена линиями бифуркаций Хопфа H_a и H_b . Выше линии H_a и правее линии H_b в системе связанных нефронов наблюдается устойчивая неподвижная точка, что соответствует режиму всеобщей гибели колебаний. Предположение о существовании такого состояния в системе связанных осцилляторов было сделано в работе [16]. Тейлор и Кеврекидис [35] дополнили бифуркационный анализ, касающийся исследования перехода к режиму гибели колебаний, тем, что обнаружили возможность возникновения небольшой дискообразной области квазипериодических режимов со встроенной в нее системой различных синхронных режимов вблизи точки пересечения линий бифуркаций H_a и H_b . На рисунке 10 эта область ограничена линией бифуркации рождения тора T_a .

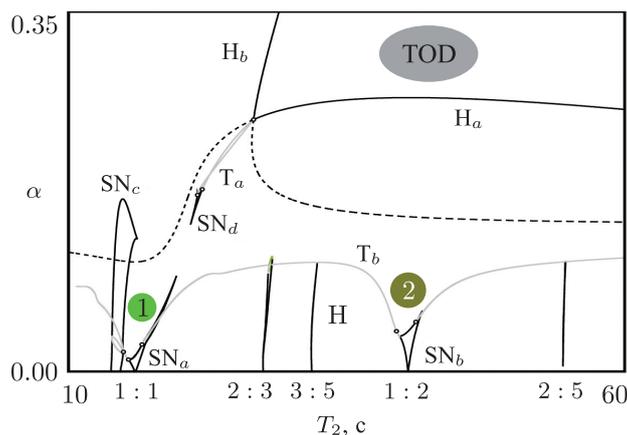


Рис. 12. Двумерная бифуркационная диаграмма, построенная для модели двух связанных нейронов. Значения параметров: $T_1 = 16$ с, $\alpha_1 = 12$, $\alpha_2 = 18$. SN — линии седло-узловых бифуркаций, T — линии бифуркаций рождения тора, H — линии бифуркаций Хопфа.

На пересечении двух линий бифуркации Хопфа неподвижная точка системы связанных нейронов характеризуется двумя различными парами чисто мнимых собственных значений. В зависимости от направления движения в пространстве параметров развивается либо один, либо другой тип автоколебаний. Поскольку предельным циклам, соответствующим этим автоколебаниям, в фазовом пространстве отвечают различные направления движения, в определенной области на плоскости параметров могут одновременно возникать обе бифуркации Хопфа, и динамика системы будет характеризоваться резонансным или эргодическим движением на торе внутри области, ограниченной линией бифуркации рождения тора T_a (и соединенной с ней линией седло-узловой бифуркации SN_d).

За своей точкой пересечения две линии бифуркаций Хопфа продолжают линиями неустойчивых бифуркаций Хопфа. Например, при пересечении устойчивой ветви линии бифуркации Хопфа H_a по мере уменьшения параметра связи нейронов происходит рождение устойчивого предельного цикла, когда устойчивая неподвижная точка становится неустойчивым фокусом. При дальнейшем уменьшении параметра связи, когда происходит пересечение неустойчивой ветви бифуркации Хопфа H_b , неустойчивый (по двум направлениям) фокус вновь дестабилизируется (в другом подпространстве) и возникает фокус, неустойчивый по четырем направлениям.

5. Заключение

Бифуркационный анализ явлений синхронизации физиологических систем часто проводится только для случая почти идентичных связываемых систем, при этом целью исследования является выявить влияние изменения частотной расстройки на динамику системы при разных уровнях связи. Почти неизученной остается ситуация, когда взаимодействующие осцилляторы имеют существенно разные степени возбуждения. Эта ситуация очень характерна для биологических систем, когда клетки и функциональные единицы находятся на разной степени зрелости или развиваются под влиянием различных внешних условий. Такая форма неидентичности может быть существенной, например, при постепенном вовлечении в мышечную деятельность гладких мышечных клеток организма в ответ на увеличение прилагаемой силы [24].

Неидентичность характерна также для нефронов почки. Помимо разных размеров нефронов (например, разных длин петель Генле), что связано с их расположением в поверхностных или глубинных слоях почки, нефроны характеризуются еще большим разнообразием по уровню активности. Например, для поверхностных нефронов часто наблюдается синхронизация колебаний давления в канальцах соседних нефронов, но при этом происходит уменьшение амплитуды колебаний в два раза (или более) по сравнению со случаем, когда синхронизация не наблюдается [25, 26].

В такого рода ситуациях механизм возникновения наблюдаемого эффекта синхронизации давлений в канальцах соседних нефронов может быть аналогичен механизму возникновения широкополосной синхронизации, который описан в настоящей статье. Наличие широкополосной синхронизации зависит от существования такой конечной и достаточно большой разницы степеней возбуждения осцилляторов, при которой более возбужденный нефрон может подавить собственные колебания менее возбужденного нефрона и навязать ему свои колебания. Значимость данного типа синхронизации с точки зрения физиологии, прежде всего, может заключаться в том, что отсутствие бифуркаций позволяет неоднородной системе реагировать гладким образом на изменения внешних условий. Более того, влияние более возбужденного нефрона на динамику соседних нефронов приводит к тому, что он подвергается действию (переменного) затухания. На клеточном уровне можно представить, что развитие более слабой (и, по-видимому, менее зрелой) клетки происходит под влиянием более сильных (и зрелых) соседей. Широкополосная синхронизация сопровождается значительным увеличением диапазона частотных расстройек, при котором наблюдается синхронизация. Например, режим синхронизации 1 : 1 может, в принципе, наблюдаться при сколь угодно большой разнице частот в конечном диапазоне значений параметра, отвечающего за величину связи.

Можно предположить, что подобные явления будут наблюдаться в других системах связанных биологических осцилляторов при условии, что осцилляторы будут обладать достаточно разными степенями возбуждения.

Список литературы

- [1] Glass L., Mackey M. C. From clocks to chaos: The rhythms of life. Princeton–New York: Princeton Univ. Press, 1988. 248 pp.
- [2] Николис Г., Пригожин И. Познание сложного: Введение. М.: Едиториал УРСС, 2003. 344 с.
- [3] Lemmer B. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics // *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2007, vol. 59, pp. 828–851.
- [4] Pulsatility in neuroendocrine systems / G. Leng (Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press, 1988. 261 pp.
- [5] Bertram R., Previte J., Sherman A., Kinard T. A., Satin L. S. The phantom burster model for pancreatic beta-cells // *Biophys. J.*, 2000, vol. 79, pp. 2880–2892.
- [6] Simonet J., Warden M., Brun E. Locking and Arnold tongues in an infinite-dimensional system: The nuclear magnetic resonance laser with delayed feedback // *Phys. Rev. E*, 1994, vol. 50, pp. 3383–3391.
- [7] Глова А. Ф., Лысиков А. Ю. Синхронизация трех лазеров с оптической связью на пространственном фильтре // *Квантовая электроника*, 2002, т. 32, № 4, с. 315–318.
- [8] Напартович А. П., Сухарев А. Г. Синхронизация двухчастотных хаотических лазеров с однонаправленной связью // *Квантовая электроника*, 2001, т. 31, № 2, с. 147–153.
- [9] Vance W., Ross J. A detailed study of a forced chemical oscillator: Arnol'd tongues and bifurcation sets // *J. Chem. Phys.*, 1989, vol. 91, pp. 7654–7670.



- [10] Taylor M. A., Kevrekidis I. G. Couple, double, toil and trouble: A computer assisted study of two coupled CSTRs // *Chem. Eng. Sci.*, 1993, vol. 48, pp. 2129–2149.
- [11] Пиковский А. С., Розенблюм М. Г., Куртс Ю. Синхронизация: Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 496 с.
- [12] Balanov A., Janson N., Postnov D., Sosnovtseva O. Synchronization: From simple to complex. Berlin: Springer, 2008. 449 pp.
- [13] Анищенко В. С. Сложные колебания в простых системах: Механизмы возникновения, структура и свойства динамического хаоса в радиофизических системах. М.: URSS, 2009. 320 с.
- [14] Rulkov N. F., Sushchik M. M. Experimental observation of synchronized chaos with frequency ratio 1 : 2 // *Phys. Lett. A*, 1996, vol. 214, pp. 145–150.
- [15] Ermentrout G. B. Oscillator death in populations of «all to all» coupled nonlinear oscillators // *Phys. D*, 1990, vol. 41, pp. 219–231.
- [16] Aronson D. G., Ermentrout G. B., Kopell N. Amplitude response of coupled oscillators // *Phys. D*, 1990, vol. 41, no. 3, pp. 403–449.
- [17] Atay F. M. Oscillator death in coupled functional differential equations near Hopf bifurcation // *J. Differential Equations*, 2006, vol. 221, no. 1, pp. 190–209.
- [18] Кузнецов А. П., Паксютов В. И., Роман Ю. П. Особенности синхронизации в системе связанных осцилляторов Ван-дер-Поля, неидентичных по управляющему параметру // *Письма в ЖТФ*, 2007, т. 33, № 15, с. 15–21.
- [19] Kuznetsov A. P., Roman J. P. Properties of synchronization in the systems of non-identical coupled van der Pol and van der Pol–Duffing oscillators: Broadband synchronization // *Phys. D*, 2009, vol. 238, no. 16, pp. 1499–1506.
- [20] Емельянова Ю. П., Кузнецов А. П. Синхронизация связанных автогенераторов Ван-дер-Поля и Кислова–Дмитриева // *ЖТФ*, 2011, т. 81, № 4, с. 7–14.
- [21] Holstein-Rathlou N.-H., Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Cupples W. A., Sørensen C. M., Marsh D. J. Nephron blood flow dynamics measured by laser speckle contrast imaging // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2011, vol. 300, F319–F329.
- [22] Holstein-Rathlou N.-H. Synchronization of proximal intratubular pressure oscillations: evidence for interaction between nephrons // *Pflügers Arch.*, 1987, vol. 408, pp. 438–443.
- [23] Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. A dynamic model of renal blood flow autoregulation // *Bull. Math. Biol.*, 1994, vol. 56, pp. 411–429.
- [24] Jacobsen J. C. B., Aalkjaer C., Matchkov V. V., Nilsson H., Freiberg J. J., Holstein-Rathlou N.-H. Heterogeneity and weak coupling may explain the synchronization characteristics of cells in the arterial wall // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 2008, vol. 366, pp. 3483–3502.
- [25] Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Phys. Rev. E*, 2002, vol. 66, 061909, 7 pp.
- [26] Pavlov A. N., Sosnovtseva O. V., Pavlova O. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Rhythmic components in renal autoregulation: nonlinear modulation phenomena // *Chaos Solitons Fractals*, 2009, vol. 41, pp. 930–938.
- [27] Holstein-Rathlou N.-H. Oscillations and chaos in renal blood flow control // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1993, vol. 4, pp. 1275–1287.
- [28] Barfred M., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation // *Chaos*, 1996, vol. 6, no. 3, pp. 280–287.
- [29] Laugesen J. L., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. Coupling-induced complexity in nephron models of renal blood flow regulation // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, vol. 298, R997–R1006.
- [30] Postnov D. E., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E. Oscillator clustering in a resource distribution chain // *Chaos*, 2005, vol. 15, 013704, 12 pp.



- [31] Laugesen J. L., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H. Synchronization of period-doubling oscillations in vascular coupled nephrons // *Chaos*, 2011, vol. 21, 033128, 12 pp.
- [32] Feldberg R., Colding-Jørgensen M., Holstein-Rathlou N.-H. Analysis of interaction between TGF and the myogenic response in renal blood flow autoregulation // *Am. J. Physiol.*, 1995, vol. 269, F581–F593.
- [33] Kuznetsov Y. A. Elements of applied bifurcation theory. 3rd ed. (Appl. Math. Sci., vol. 112.) New York: Springer, 2004. 653 pp.
- [34] Wagner A. J., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J. Internephron coupling by conducted vasomotor responses in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol.*, 1997, vol. 272, F372–F379.
- [35] Taylor M. A., Kevrekidis I. G. Some common dynamic features of coupled reacting systems // *Phys. D*, 1991, vol. 51, pp. 274–292.

Dynamics of coupled nephrons and broadband synchronization

Yulia P. Emelianova¹, Alexander P. Kuznetsov², Erik Mosekilde³, Jakob L. Laugesen⁴

¹Saratov State Technical University

Polytechnicheskaya 77, Saratov 410054, Russia

²Saratov Branch of Kotelnikov's Institute of Radio-Engineering and Electronics of RAS

Zelenaya 38, Saratov 410019, Russia

^{3,4}Department of Physics, Technical University of Denmark

2800 Lyngby, Fysikvej 309, Denmark

¹yuliaem@gmail.com, ²apkuz@rambler.ru, ³Erik.Mosekilde@fysik.dtu.dk, ⁴jakob@ordenikaos.dk

Nephrons (functional units of the kidney) may be described by means of the system of order differential equations. This provides an opportunity to describe dynamics of both the individual and coupled nephrons by using the theory of dynamical systems and the bifurcation theory. Considering a model of a pair of vascular coupled nephrons the present paper examines the effect that the non-identity of nephrons, i. e. non-identity of peak-to-peak variations in their arteriolar radii in autonomous state, has on the behavior of the coupled system. We investigate the appearance possibility of so-called broadband synchronization region, where the stronger nephron starts to suppress the autonomous oscillations of the weaker nephron. We investigate also the appearance possibility of the regime of total oscillator death, where oscillations of both nephrons are abolished.

MSC 2010: 37Fxx, 39Axx, 92Bxx

Keywords: coupled nephrons, total oscillator death, broadband synchronization

Received November 7, 2012, accepted December 5, 2012

Citation: *Rus. J. Nonlin. Dyn.*, 2012, vol. 8, no. 5, pp. 875–896 (Russian)

