

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**Математическое моделирование
рассинхронизации внутренних ритмов человека**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 4022 группы

направления 03.03.02 Физика

института физики

Меркуловой Ксении Олеговны

Научный руководитель

д.ф.-м.н., профессор
кафедры оптики и биофотоники



Постнов Д.Э.

Зав. кафедрой

д.ф.-м.н., профессор
кафедры оптики и биофотоники



Тучин В.В.

Саратов 2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Все чаще в современном мире можно встретить такое расстройство сна как десинхрония, когда вследствие ночной работы или смены часовых поясов, возникает рассинхронизация циркадного ритма человека с природным суточным ритмом. Несветовые стимулы, такие как прием пищи также являются причиной возникновения десинхронии. Основной проблемой практически всех городских жителей является отсутствие режима питания. Поэтому в настоящей работе будет делаться акцент на рассинхронизацию ритмов вследствие нарушения режима приема пищи.

В 1970-80 годы было показано, что модели связанных осцилляторов воспроизводят основные характеристики внутренней десинхронии, причем один осциллятор представляет процесс сон-бодрствование, а другой является циркадным водителем ритма [1,2]. Таким образом можно моделировать как ситуации возникновения десинхронии, так и способы ее смягчения или устранения.

Целью настоящей работы является исследование рассинхронизации ритмов циркадного и сон/бодрствование с помощью моделирования режима питания.

Для реализации цели работы были поставлены следующие задачи:

- рассмотреть регулирование процесса сон/бодрствование с точки зрения взаимодействия нейронных ядер;
- рассмотреть концепции двухпроцессных моделей;
- детально изучить конкретную модель активирующей системы, используемую в настоящей работе;
- освоить работу с выбранной моделью в среде GNU Octave;
- дополнить модель имитацией режима питания;
- сравнить полученные результаты с экспериментальными данными.

Работа разделена на три основных раздела. Первый называется «Представление процесса сон/бодрствование». В нем говорится о том, что

элементами, отвечающими за сон или бодрствование, являются ключевые нейромодулирующие ядра [3], а внешней силой, вызывающей смену («переключение») активности этих областей являются циркадный и гомеостатический процессы [4]. Динамика сна и бодрствования определяется тем, как эти процессы взаимодействуют. Данная концепция описывает циклы сна и бодрствования на формальном уровне, не обращаясь к основной динамике мозга. Гомеостаз сна отражает потребность во сне, которая увеличивается во время бодрствования и снижается во время сна [5]. Центральный циркадный осциллятор контролирует 24-часовую периодичность циклов сна и бодрствования. Он способствует бодрствованию, противодействуя гомеостатической потребности во сне в дневное время, и позволяет объединять эпизоды сна в ночное время [5,6]. Фазовое выравнивание и синхронизация трех ритмов: гомеостаза сна, циркадного осциллятора и внешних стимулов имеют решающее значение для оптимального сна и здоровья.

Второй раздел называется «Модель активирующей системы» и посвящен описанию модели, с помощью которой представляется процесс сон/бодрствование, с подробным описанием уравнений и параметров.

Третий раздел «Исследование рассинхронизации внутренних ритмов» показывает к чему может привести воздействие других ритмов организма на систему, управляющую переходом «сон-бодрствование».

Модель активирующей системы. В настоящей работе для моделирования процесса сон/бодрствование и учета влияния на него всплесков глюкозы используется модель активирующей системы [7], которая является объединением моделей восходящей активирующей системы [8] и динамического циркадного осциллятора [9]. Такая комбинация является наиболее оптимальной, потому что она обеспечивает желаемое поведение «триггера» [10], а также учитывает чувствительность к свету, который на сегодняшний день является основным внешним фактором, регулирующим наши биологические часы. Модель демонстрирует наиболее близкий к реальности процесс пребывания человека в состоянии сна или бодрствования с описанием резкого и быстрого перехода от одного состояния к другому.

Мы сосредотачиваемся на взаимно ингибирующем взаимодействии ядер, отвечающих за сон (VLPO) и бодрствование (MA). Поскольку эти ядра состоят из огромного количества взаимодействующих нейронов, их динамику сложно моделировать на клеточном уровне. Поэтому активность ядер описываются средним напряжением популяций нейронов: для центра сна это V_v , а для центра бодрствования - V_m . Пробуждение регистрируется, когда V_m выше порогового значения V_{th} ($V_m > V_{th}$), а когда $V_m \leq V_{th}$ система уходит в сон. Уравнения, описывающие активность MA и VLPO, можно представить в виде

$$\tau_v \frac{dV_v}{dt} = v_{vm}Q(V_m) - V_v + v_{vH}H + A_v + v_{vC}C(X, Y), \quad (1)$$

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} = v_{mv}Q(V_v) - V_m + A_m. \quad (2)$$

Здесь τ_i – постоянная времени i -ой нейронной популяции; v_{ij} – константы прочности силы связи, количественно определяющие влияние нейронов i -ой популяции на j -ую популяцию с учетом воздействия биологических часов и гомеостаза на VLPO через v_{vC} и v_{vH} . Параметры A_m и A_v , представляют собой входы от других популяций нейронов в MA и VLPO.

Кроме двух взаимно ингибирующей популяций гомеостатический осциллятор состоит из гомеостаза сна, который описывается уравнением

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = v_{Hm} Q(V_m) - H. \quad (3)$$

Средняя частота возбуждения нейронов $Q(V_i)$ описывается сигмоидной функцией среднего напряжения соответствующей популяции V_i

$$Q(V_i) = \frac{Q_{max}}{1 + e^{-\frac{\theta - V_i}{\sigma'}}}, \quad (4)$$

где Q_{max} максимально возможная частота передачи импульса, θ - средний потенциал действия нейрона относительно покоя, а $\frac{\sigma'\pi}{\sqrt{3}}$ - его стандартное отклонение.

Комплексная модель циркадного осциллятора учитывает как световые, так и несветовые (зависящие от состояния сна и бодрствования) стимулы. Циркадная динамика смоделирована на основе генератора Ван дер Поля. В модели присутствуют две основные переменные состояния (переменная пейсмейкера X и дополнительная переменная Y), которые определяют циркадный осциллятор

$$\tau_X \frac{dX}{dt} = Y + \gamma \left(\frac{1}{3}X + \frac{4}{3}X^3 - \frac{256}{105}X^7 \right) + C_{Xn} + C_{Xp}, \quad (5)$$

$$\tau_Y \frac{dY}{dt} = - \left(\frac{\delta}{\tau_c} \right)^2 X + C_{Yp}. \quad (6)$$

Здесь постоянные времени $\tau_X = \tau_Y$ масштабируют период осциллятора до 24 часов, γ - жесткость генератора. Параметр τ_c - эндогенный циркадный период, а δ - период согласованности с экспериментальными данными.

Влияние циркадного осциллятора на гомеостатический вводится в уравнении (1) с помощью функции $C(X, Y)$. Сила циркадного взаимодействия выражается параметром v_{vC} . Циркадный ритм $C(X, Y)$ задается как нелинейная функция циркадных переменных.

$$C(X, Y) = 0.05X + \left(\frac{c_1X + c_2Y + c_3}{X + 2} \right)^2, \quad (7)$$

где c_1, c_2, c_3 – параметры, регулирующие форму циркадного влечения.

Известно, что циркадный процесс в норме синхронизирован со световыми сутками, поэтому модель учитывает влияние света на циркадный осциллятор через особые ганглиальные клетки (фоторецепторы) на сетчатке глаз [11,12]. Сила влияния света зависит от его интенсивности I и от активности фоторецепторов P . Цикл свет-темнота задается с помощью функций световой связи C_{Xp} и C_{Yp} для каждой из переменных осциллятора.

$$C_{Xp} = v_{Xp}\alpha_I(1 - P)(1 - \epsilon X)(1 - \epsilon Y), \quad (8)$$

$$C_{Yp} = \alpha_I(1 - P)(1 - \epsilon X)(1 - \epsilon Y)(v_{YY}Y - v_{YX}X), \quad (9)$$

$$\tau_P \frac{dP}{dt} = \alpha_I(1 - P) - \beta P. \quad (10)$$

Параметры v_{ij} характеризуют прочность связи от j к i , ϵ - модулирует чувствительность световой составляющей к циркадным переменным, а τ_P - постоянная времени активации фоторецептора. С помощью функции α_I моделируется активность фоторецепторов, которая зависит от того спит система или бодрствует. Это состояние выражается функцией состояния S и определяется из динамики ядер МА V_m . Если она выше порогового значения V_{th} , то система бодрствует ($S = 1$), если ниже - спит ($S = 0$). Параметр β характеризует фоторецепторы, находящиеся в состоянии готовности (не активности).

$$S = U(V_m - V_{th}), \quad (11)$$

$$\alpha_I = \alpha_0 S \frac{I}{I + I_1} \sqrt{\frac{I}{I_0}}, \quad (12)$$

где α_0, I_0 и I_1 - константы, регулирующие влияние света на активность фоторецепторов. Световой профиль I определяется как

$$I = I_{ext} U\left(\sin\left(\frac{2\pi}{24}(t - 8)\right)\right). \quad (13)$$

Здесь $U(x)$ – это функция, моделирующая цикл свет-темнота: $U(x) = 1$, если $x > 0$, и $U(x) = 0$ в противном случае; I_{ext} является константой, а t регулирует световую фазу.

Функция состояния S также модулирует динамику циркадного осциллятора посредством несветовой связи. То есть C_{Xn} обеспечивает связь между гомеостатическим и циркадным осцилляторами.

$$C_{Xn} = v_{Xn} \left(\frac{1}{3} - S \right) (1 - \tanh(rX)), \quad (14)$$

где v_{Xn} – сила несветовой связи, а r регулирует время несветовых эффектов.

Исследование рассинхронизации внутренних ритмов. В исходной модели предполагается, что влияние со стороны других популяций нейронов на центры сна и бодрствования постоянно и описывается неизменными во времени параметрами A_v и A_m . Нами ранее было показано, что эти параметры существенно влияют на период гомеостатического осциллятора [13]. В настоящей работе предлагается представить входы в виде функций времени, то есть степень внешнего воздействия будет меняться в зависимости от ритма, которому следуют приемы пищи.

При этом мы предполагаем, что: (1) изменения не превышают 5% от среднего уровня; (2) само среднее значение параметра не меняется; (3) всплески активности занимают определенное время и могут накладываться друг на друга; (4) во время сна таких всплесков не происходит.

В соответствии с этими предположениями, мы ввели модуляцию параметров A_v и A_m в следующем виде:

$$A_v(t) = A_{v0} \left(1 + k_v \sum_{i=1 \dots N} G(t, t_i, \delta_G) \right) \quad (15)$$

$$A_m(t) = A_{m0} \left(1 + k_m \sum_{i=1 \dots N} G(t, t_i, \delta_G) \right) \quad (16)$$

где

$$G(t, t_i, \delta_G) = \frac{2}{\sqrt{3\delta_G\pi}^{1/4}} \left(1 - \left(\frac{t - t_i}{\delta_G} \right)^2 \right) \exp \left(- \left(\frac{t - t_i}{\delta_G} \right)^2 \right) \quad (17)$$

Для задания формы импульса оказалось удобно использовать выражение для вещественного непрерывного вейвлета второго порядка, или МНАТ-wavelet [14] при ($\delta_G = 1$).

Вначале отслеживалось поведение системы при введении одиночного импульса в различное время бодрствования. Затем подавалась серия импульсов, таким образом моделировался "режим питания". Моменты времени t_i выбирались через равные промежутки времени τ_A , если получившееся время приходилось на период сна - то такой всплеск параметра пропускался.

При подаче одиночного импульса система стремилась к более раннему засыпанию, и чем ближе к предполагаемому времени сна был подан сигнал, тем быстрее система засыпала. Также стоит отметить, что сила "притяжения" увеличивалась пропорционально коэффициенту модуляции k . Такая реакция системы соответствует экспериментальным данным и исследованиям в области влияния всплесков глюкозы на сонливость после приема пищи [15].

Изменение ритма модуляции A_m и A_v меняет характер реакции модели. Результаты симуляции показали, что 3% модуляции параметров достаточно, чтобы вызвать заметные изменения в паттерне сна и бодрствования, а характер этих изменений сильно зависит от конкретного выбора интервала времени τ_A . А именно, для значений, кратных 24 часам, эффект выражался в небольшом постоянном сдвиге характеристик.

Конкретно, отслеживалось время пробуждения t_{awake} . При $\tau_A = 4, 4.8, 6$ — оно стабильно. Для других значений τ_A момент пробуждения t_{awake} меняется во времени, иногда - довольно сложным образом.

Результаты исследования показывают, что изменение параметров модели, отвечающих за уровень стимуляции со стороны других нейронных ядер, существенно меняет период гомеостатического осциллятора и должно рассматриваться как один из способов управления режимом системы в целом.

Поиск физиологически релевантных диапазонов значений параметров A_m и A_v и, особенно, паттернов их модуляции во времени - это очевидная и

важная тема для будущих исследований. Такое исследование будет настоящим вызовом с точки зрения теории синхронизации, так как предполагает изучение процесса синхронизации 4 независимых частот, но оно имеет серьезное физиологическое обоснование (пульсация гормонов и т.п.) и потому необходимо.

В то же время модель предсказывает, что любой фактор, который изменяет период гомеостатического осциллятора, способен вызвать рассинхронизацию в той или иной форме. Поэтому, интересно было бы понять, насколько в реальности изменение уровня активности нейронных ядер вариабельно и способно замедлить или ускорить гомеостатический осциллятор.

Несмотря на то, что полученные результаты соответствуют экспериментальным данным и согласуются с теорией синхронизации, при моделировании возникали трудности на границе переходов сон/бодрствование и бодрствование-сон. Вероятно, это связано с достаточно грубой аппроксимацией реальных сигналов всплеска глюкозы и с тем, что не был учтен ряд физиологических моментов, например то, что всплески глюкозы сопровождаются всплесками кортизола [16], что влияет на результирующий сигнал A_m и A_v . Поэтому в перспективе предстоит скорректировать вводимый сигнал, максимально приблизив его к реальному, а также необходимо более детально рассмотреть моменты перехода сон/бодрствование и бодрствование-сон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе был исследован процесс рассинхронизации внутренних ритмов человека. Результаты подтвердили известные теоретические исследования и экспериментальные данные, а именно:

- изменение параметров модели, представляющих собой входы с центры сна и бодрствования со стороны других нейронных ядер, существенно меняет период гомеостатического осциллятора;
- любой фактор, который изменяет период гомеостатического осциллятора, способен вызвать рассинхронизацию в той или иной форме;
- рассинхронизация ритмов наблюдается при введении импульсов в гомеостатический осциллятор с периодом между ними не кратным периоду циркадного осциллятора (24 часам).

Результаты настоящего исследования опубликованы в работах [13], [17]. В дальнейшем их планируется использовать для изучения десинхронии, которая с современным мире стала очень распространенной проблемой, вызывающей усталость, бессонницу, головную боль, потерю аппетита и прочие дискомфортные состояния. Исследование рассинхронизации внутренних ритмов человека важно для получения новых знаний о функционировании организма и находит широкое применение при нормализации состояния здоровья. Например, для составления рекомендаций по немедикаментозной коррекции сна с помощью правильно выстроенного с точки зрения биоритмов режима питания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Hilaire M. A. S. et al. Addition of a non-photoc component to a light-based mathematical model of the human circadian pacemaker //Journal of theoretical biology. – 2007. – Т. 247. – №. 4. – С. 583-599.
2. Phillips A. J. K., Czeisler C. A., Klerman E. B. Revisiting spontaneous internal desynchrony using a quantitative model of sleep physiology //Journal of biological rhythms. – 2011. – Т. 26. – №. 5. – С. 441-453.
3. Saper C. B. et al. Sleep state switching //Neuron. – 2010. – Т. 68. – №. 6. – С. 1023-1042.
4. Abel J. H. et al. Recent advances in modeling sleep: from the clinic to society and disease //Current Opinion in Physiology. – 2020. – Т. 15. – С. 37-46.
5. Borbély A. A. A two process model of sleep regulation //Hum neurobiol. – 1982. – Т. 1. – №. 3. – С. 195-204.
6. D. Golombek and R. Rosenstein, “Physiology of circadian entrainment,” *Physiol. Rev.* 90(3), pp. 1063–1102, 2010.
7. S. Postnova, S. W. Lockley, and P. A. Robinson, “Sleep propensity under forced desynchrony in a model of arousal state dynamics,” *Journal of biological rhythms* 31(5), pp. 498–508, 2016.
8. Phillips A. J. K., Robinson P. A. A quantitative model of sleep-wake dynamics based on the physiology of the brainstem ascending arousal system //Journal of Biological Rhythms. – 2007. – Т. 22. – №. 2. – С. 167-179.
9. Hilaire M. A. S. et al. Addition of a non-photoc component to a light-based mathematical model of the human circadian pacemaker //Journal of theoretical biology. – 2007. – Т. 247. – №. 4. – С. 583-599.
10. Saper C. B., Scammell T. E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms //Nature. – 2005. – Т. 437. – №. 7063. – С. 1257-1263.
11. Berson D. M., Dunn F. A., Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock //Science. – 2002. – Т. 295. – №. 5557. – С. 1070-1073.

12. Pikovsky A. et al. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. – Cambridge university press, 2003. – №. 12.
13. Postnov D. E., Merkulova K. O., Postnova S. Desynchrony and synchronization underpinning sleep–wake cycles //The European Physical Journal Plus. – 2021. – T. 136. – №. 5. – C. 1-19.
14. Mallat S. A wavelet tour of signal processing. – Elsevier, 1999.
15. Varin C. et al. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism //Journal of Neuroscience. – 2015. – T. 35. – №. 27. – C. 9900-9911.
16. Van Cauter E. et al. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm //American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. – 1992. – T. 262. – №. 4. – C. E467-E475.
17. Merkulova K. O., Postnov D. E. The dynamical premise for desynchrony between circadian rhythm and the sleep-wake cycle //Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions. – International Society for Optics and Photonics, 2021. – T. 11847. – C. 1184708.