

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

Кафедра оптики и биофотоники

Норадреналиновый путь в цикле сон-бодрствование

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ ДИПЛОМНОЙ РАБОТЫ

студента _____ 4 _____ курса _____ 4023 _____ группы

направления _____ 03.03.02 Физика живых систем _____

_____ Института физики _____

_____ Буря Алексей Владимирович _____

Научный руководитель
, д.ф.-м.н., профессор


_____ подпись, дата

Д.Э.Постнов

Зав. кафедрой
член-корреспондент РАН,
д.ф.-м.н., профессор


_____ подпись, дата

В. В. Тучин

Саратов 2022

Введение. С момента открытия циркадных ритмов этот термин используется в исследованиях живых организмов. Одним из самых известных ритмов является цикл сна-бодрствования. Загадка такого циклического явления интервалов активности организма, сменяющихся состоянием отдыха, стало огромным полем для исследования. В ходе исследований [1,2,3] было выявлено, что цикл сна-бодрствования находится под контролем различных нейроанатомических и нейрохимических систем, включая моноаминергическую, холинергическую, аденозинергическую и многие другие системы, а так же на него воздействует ряд факторов, таких как источники времени: часы или солнечный свет, в особенности влияющий на цикл, он может как и регулировать его продолжительность, воздействуя в ранние утренние часы суток способствует раннему пробуждению и последующему за периодом бодрствования засыпанию, в вечерние часы наоборот происходит задержка ритма. Было предложено характеризовать подобные эффекты с помощью кривой фазового сдвига. Не менее важным фактором является и хронотип [4]. У циркадной системы человека есть индивидуальные особенности, по которым их делят на ранний, промежуточный и поздний, в зависимости от типа происходит небольшое смещение активности [5]. Изменение химического уровня того или иного элемента в организме может повлечь за собой серьезные изменения цикла. В свою очередь вся трудность заключается в четком понимании работы каждой системы заключенной в работе нейробиологического процесса, на фоне большого количества систем, в цикле фигурирует множество веществ, за которыми трудно уследить, для чего формируются целые модели работы каждого такого вещества с путем, по которому он движется.

Одним из таких важных элементов является норадреналин, синтезируемый в нейронном ядре Locus Coeruleus (голубое пятно), первоначальный возбудитель симпатической нервной системы при возникновении стрессовой ситуации. Нейроны в этой группе клеток становятся активны во время фазы бодрствования, нежели во время сна без

быстрого движения глаз (спокойный сон) и фактически не являются активными в фазе быстрого сна [6]. Такая система тесно связана с латеральным гипоталамусом, на который она проецирует информацию, а латеральный гипоталамус разносит уже полученную информацию на базальный передний мозг, кору головного мозга и, взаимно, на компоненты систем возбуждения ствола головного мозга [7].

Актуальность в настоящее время существует потребность в лучшем понимании взаимосвязи основных ритмов организма с физиологическими процессами в паренхиме мозга. В частности, было показано, что очистка мозга от вредных метаболитов во сне происходит гораздо интенсивнее, однако детали такой взаимосвязи пока неизвестны. Как предполагается, ее основной сигнальный путь опосредован норадреналином. По этой причине, актуально детальное изучение путей и механизмов управления состоянием мозговых структур путем секреции адреналина.

Цель работы заключается в выявлении функциональных особенностей норадреналина, построении модели участия норадреналина в цикле сон-бодрствование.

Задачи

1. Анализ литературы по темам: циркадные ритмы, цикл сон-бодрствование, норадреналин, упорядочить их в виде обзора, дающего представления о механизмах и процессах.

2. Анализ существующих моделей составных систем цикла.

3. Создание собственной модели норадреналинового пути в цикле сон-бодрствование.

Основное содержание работы. Одним из самых известных циркадных ритмов является цикл сна-бодрствования.

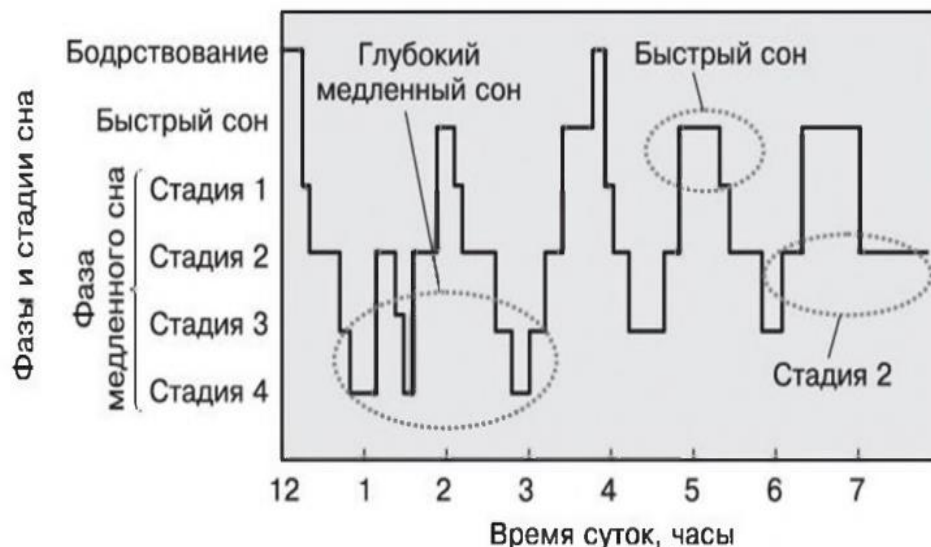


Рис. 1. Гипнограмма. Циклы, фазы и стадии ночного сна человека.

Соответственно цикл сон-бодрствование делится на несколько фаз (рис.1.), если с фазой бодрствования все достаточно просто, то вот цикл сна делится на несколько частей, включая в себя быструю фазу и медленную, медленный, длится примерно полтора часа и делится на 4 стадии: дремота(1 стадия), 2 стадия промежуточная-легкий сон, 3-4 стадия -дельта-сон завершающая эту фазу, и резко меняется на фазу парадоксального сна, то есть быстрого [8].

Цикл сон-бодрствование — это комплексный механизм, находящаяся под контролем огромного ряда систем, нейроанатомических и нейрохимических, и других [9].

В последнее время стремительно развиваются методы детектирования нейровизуализации такие как функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (fNIRS), и функциональная магнитно-резонансная томография(фМРТ), диффузная оптическая томография (DOT) и электроэнцефалограмма (ЭЭГ) были использованы для определения влияния циркадных ритмов на когнитивные функции мозга [10, 11].

LC, фактически на прямую коррелирует с уровнем кортизола в организме- в процессе пробуждения организма, уровень кортизола в плазме значительно повышается в преддверие увеличения энергетических потребностей, повышение уровня кортизола в плазме в свою очередь лишает организм такого же процесса, блокируя повышение инсулина. Кортизол- это гормон, который образуется в коре надпочечников. Он защищает организм от стресса, регулирует уровень артериального давления, участвует в обмене белков, жиров и углеводов.

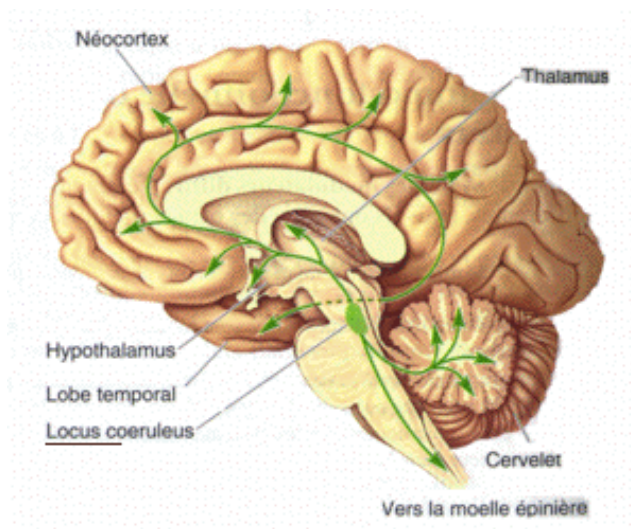


Рис.6.Голубое пятно и пути влияния.

Выделение кортизола регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), вырабатываемым в гипофизе – небольшой железе, находящейся на нижней части головного мозга. В свою очередь, нельзя сказать, что организм лишается выработки инсулина в целом, на деле это некий взаимно регулирующийся механизм. Т.к на самом деле инсулин так же влияет на питательный процесс организма, но в его случае, при активации организм начинает желать большее потребление жиров, чем просто питательных веществ, как с кортизолом. Инсулин — это пептид, выделяемый клетками поджелудочной железы, который выполняет множество функций как на периферии, так и в центральной нервной системе. Стоит отметить, что кортизол далеко не всегда блокатор инсулина в организме в целом, а даже и

наоборот. Призыв организма к большому потреблению питательных веществ, на фоне стресса напрямую влияет на зависимость организма от пищевого вознаграждения, который в последствии может превратиться в хронический стресс, что может привести к большому воздействию кортизола. В свою очередь, это оказывает прямое и косвенное влияние на систему вознаграждения.

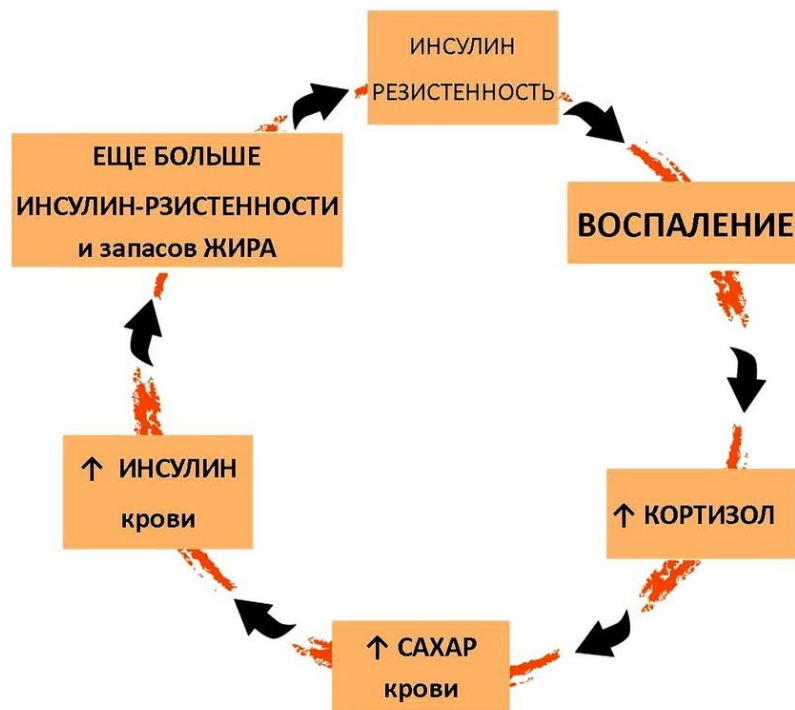


Рис.7.Взаимосвязь инсулин-кортизола.

Истощение **НОРАДРЕНАЛИНА** в голубом пятне вызывает "функциональную блокаду" рецепторов α_2 в этой области, поскольку в ней меньше **НОРАДРЕНАЛИНА** высвобождается для ответного воздействия на эти ингибирующие α_2 рецепторы. На основании сказанного можно сделать вывод, что существенная задача норадренергического LC заключается в обеспечении облегченной активации коры головного мозга и регулирования фаз сон-бодрствования, принципиальным способом выполнения такой задачи является, возможность нейронов срабатывать с повышенной скоростью во время бодрствования или наоборот снизить эту скорость во время противоположных фаз. Так же их функциональным свойством является рефлексия на срабатывание сенсорных стимулов, путем увеличения частоты

работы нейронов. Ко всему, сам норадреналин воздействуя на холинергические базальные нейроны в дополнение к воздействию на таламическую и кортикальную системы [13, 14].

Норадреналин - нейромедиатор и гормон. Попадая в мозг, тирозин подвергается ряду химических превращений, сначала в 1-дигидроксифенилаланин (1-ДОФА), затем до дофамина (DA), норадреналина (НОРАДРЕНАЛИНА) или адреналина (AD) в зависимости от доступности фермента. После поступления в кровь катехоламины прочно связываются с циркулирующими белками плазмы. Сам норадреналин, образуется в симпатических нервных окончаниях, мозговом веществе надпочечников, центральной нервной системе из дофамина. Участвует в адренергической регуляции функций органов и тканей со стороны симпатической нервной системы, выполняет функции нейромедиатора в центральной нервной системе, является вторым гормоном мозгового вещества надпочечников. Действуя во многом синергично с адреналином, функциональным свойством которых является рефлексия на срабатывание сенсорных стимулов, путем увеличения частоты работы нейронов [15, 16].

Построение модели циркадных ритмов является зачастую основополагающим для попыток достижения прогресса изучения ритма. Построение модели и ее дальнейшее применение зачастую решает большую часть вопросов, например, одной из таких моделей цикла сон-бодрствование приведено в [12], где за основу работы ритма была взята таламокортикальная система, работающая в обеих фазах сна, но активирующая разные элементы в мозгу, так одним из важнейших отличий является повышенная активность в гипоталамической ветви восходящей, которая является проекцией группы клеток в каудальном среднем мозге и ростральном мосту, включающие в норадренергическое голубое пятно и доросальное ядро.

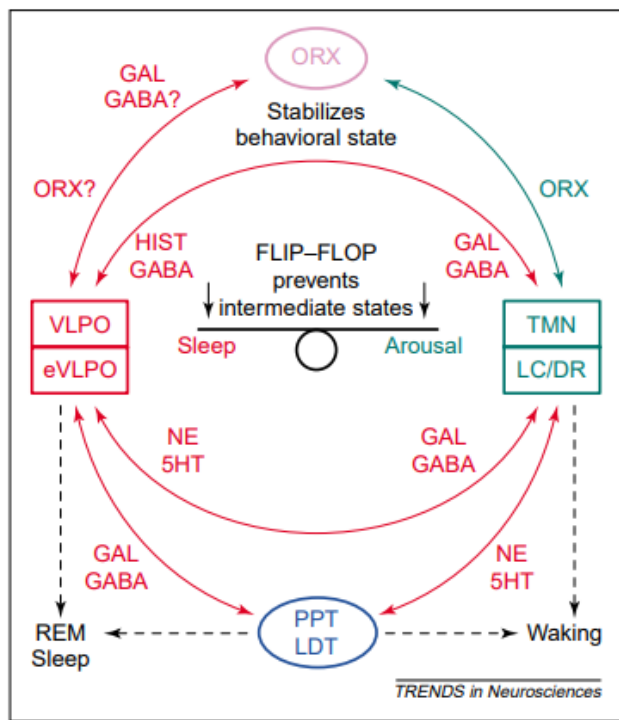


Рис.9. Модель взаимных взаимодействий между областями мозга, отвечающими за сон и бодрствование, которая создает триггерный переключатель [12].

Модель представленная в [22] затрагивает немного иные системы, но работающие по тому же подобию. Основанная на четырёх основных группах нейронов (рис. 10), таких как: ВПЯ, группы моноаминергических клеток, способствующие бодрствованию, нейроны орексина, циркадный кардиостимулятор, соответствующий активности в супрахиазматическом ядре, и входные данные из областей коры, каждый из нейронов ингибирующий.

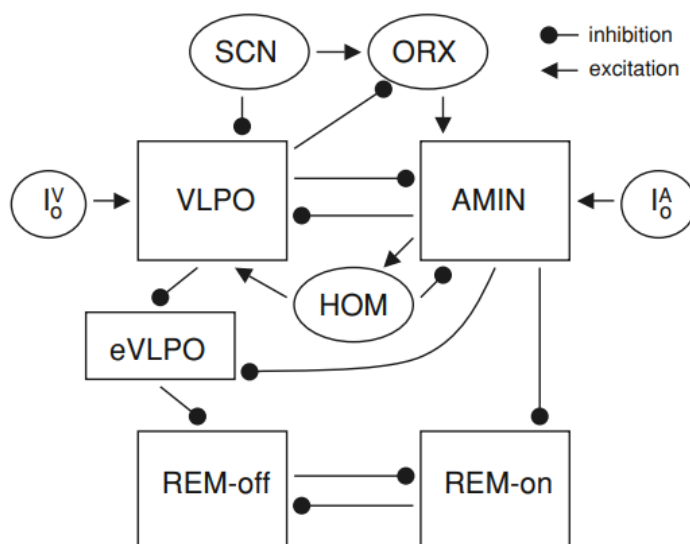


Рис.10.Схема описываемой модели [22].

Роль норадреналина может быть реализована, пусть и в косвенной мере, в виде осуществления контроля активности ферментов. На примере работы [23], где НА использовался в качестве нейромедиатора в комбинации с инсулином, для попытки регулирования метаболических путей и воздействия на поступления питательных веществ. Таким образом была разработана модель, которая должна была дать более четкую картину такой коллаборации веществ, которая показала, что повышенное усвоение питательных веществ действительно связано с этими веществами и может поддаваться контролю, повышение уровня инсулина стимулирует синтез триацилглицерина, в то время как снижение доступности питательных веществ или повышение уровня норадреналина увеличивает гидролиз триацилглицерина и высвобождение свободных жирных кислот в кровь.

В работе [24] представлены и объяснены исследования о влиянии норадреналина на субталамическое ядро [25], по сути являющееся сложным и не до конца изученным устройством в мозге человека, но последние известия дают с уверенностью сказать, что его основной функцией является реализация гипердиректального пути моторного контроля, особенностью

такого пути является ключевым звеном в стимуляции мозга пациентов с болезнью Паркинсона.

Как было сказано ранее, огромный вклад в фазу бодрствования вносят аминергические системы, тирозин попадая в мозг накапливаясь проходит несколько стадий химических превращений, преобразуется в норадреналин (рис.11.) [17].

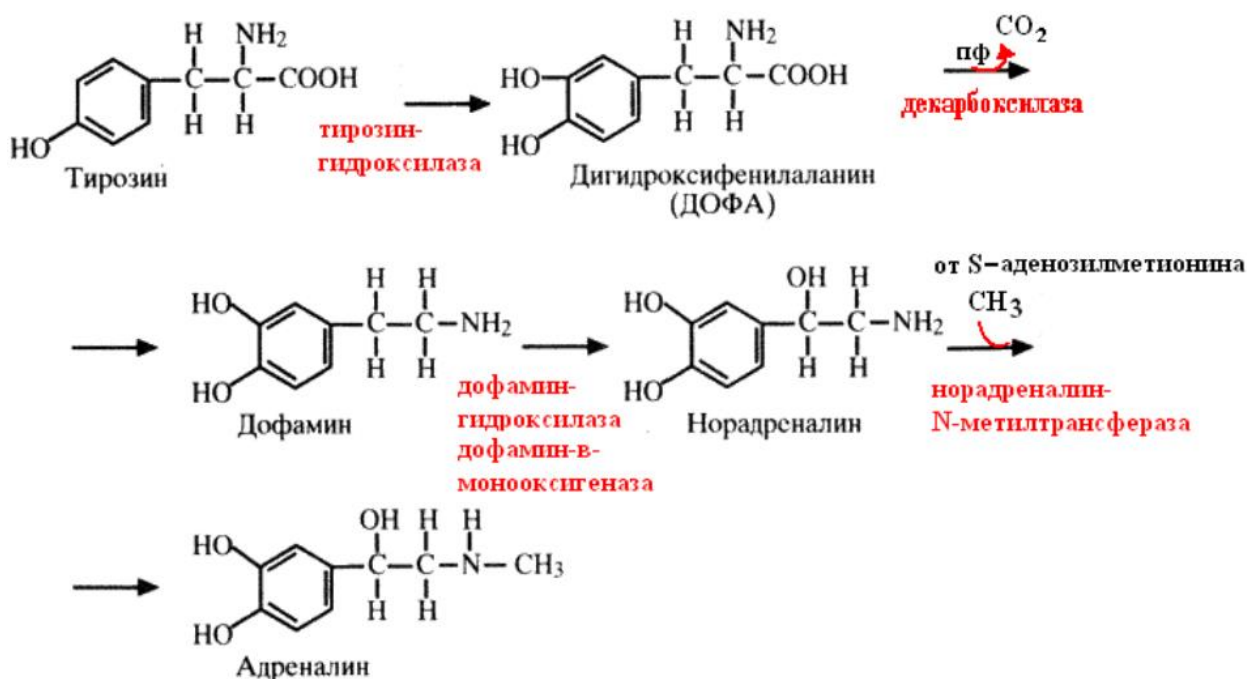


Рис.11. Превращение норадреналина из аминокислоты тирозина.

На основании моделей представленных в главе 2, можно сформулировать собственную модель (рис.13.).

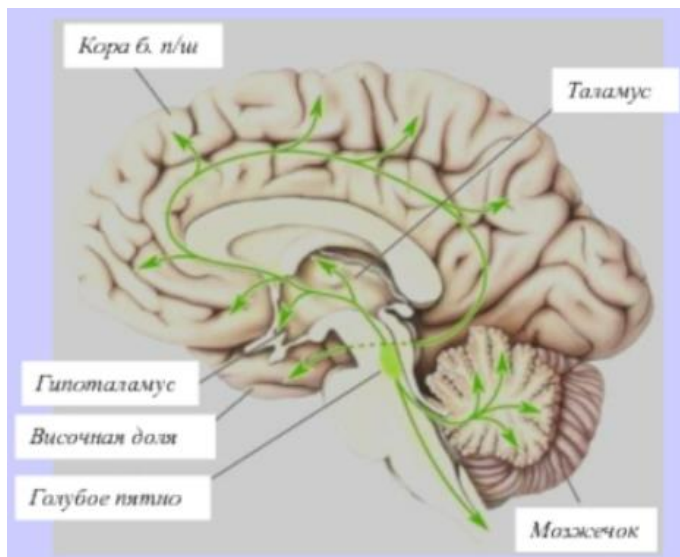


Рис.12. Распространение норадреналина из голубого пятна.

Высвобождаясь из голубого пятна, норадреналин распространяет информацию по иннервированным каналам КГМ охватывает объемную часть кортекса, заставляя ее работать. Т.к. область интереса норадреналиновых каналов это фаза бодрствования, при “активации” организма, провоцирует повышение кортизола в организме, это обусловлено тем, что при пробуждении организму требуется потребление объемного количества энергии из вне для поддержания качественной работы организма, а соответственно с потреблением пищи активируется и система вознаграждения, подобный процесс захватывает уровень инсулина в организме, который на прямую связан с уровнем кортизола, обычно является сбалансированным, что дает этим двум элементам друг друга контролировать, такой вывод можно сделать на основании модели, представленной в исследованиях [18 ,19]. Но инсулин является более сложным элементом в этой системе [20], который способен влиять на уровень норадреналина в мозге, путем воздействия NMDA-рецептора, подобный рецептор отвечает за регуляцию норадреналина в ЦНС [21], а также влиять на моделирование путей норадреналина в КГМ, путем воздействия на переносчиков. Соответственно [22, 26] при правильной работе аминергических систем, уходят на покой в период сна, и ни один

квант норадреналина или другого амина в мозг и организм не выделяется. В зависимости от стресса, длительного или кратковременного, работа этих систем может нарушаться и механизм их срабатывания можно назвать произвольным, длительный стресс нарушает работу выброса норадреналина в КГМ, частота выброса становится активнее, такое влияние на КГМ, сокращает фазы сна, тем самым лишая организм стабильного отдыха, так же этот механизм может нарушиться в обратную сторону и лишая организм длительных фаз бодрствования или же организм сталкивается с вялотекущей фазой активности, т.к. длительная работа нейронов норадреналина провоцирует истощение в важнейших областях выработки элемента, что провоцирует блокаду нейронов, а значит блокируется их работоспособность.

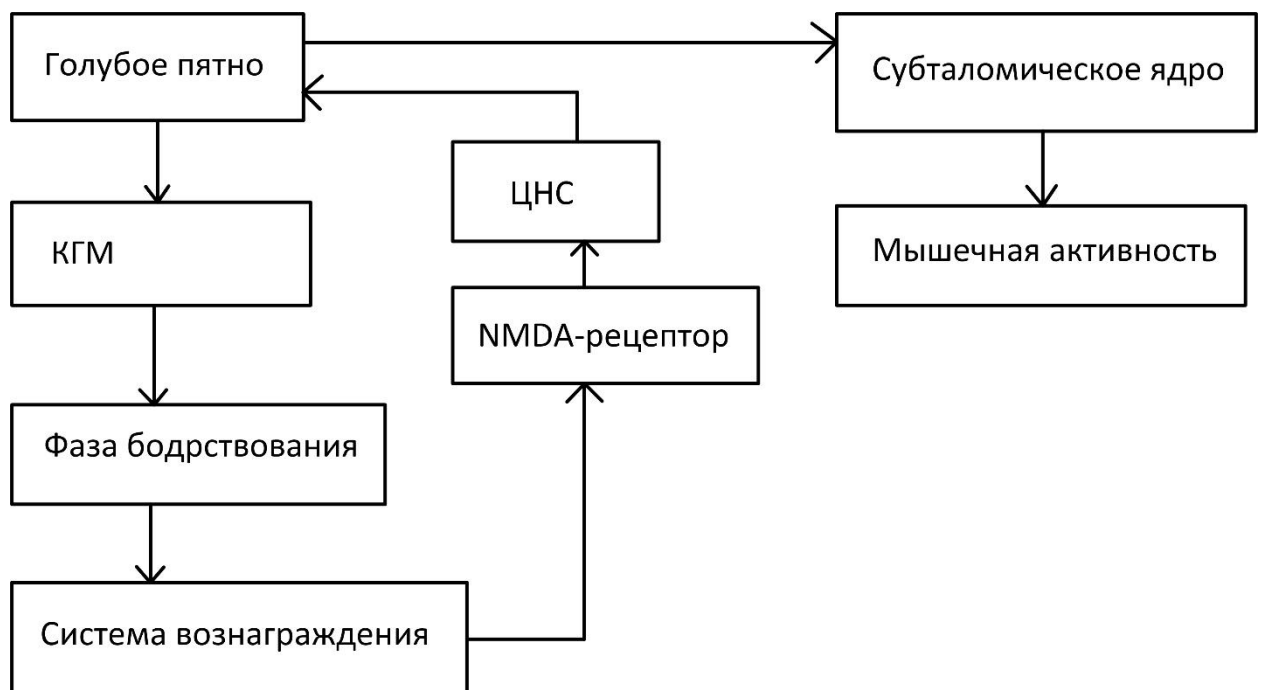


Рис.13. Модель взаимодействия отделов мозга на цикл сон-бодрствование.

Заключение

В ходе выполнения данной работы:

1. Выполнен анализ научной литературы по темам: циркадные ритмы, цикл сон-бодрствование, норадреналин. Изученные материалы упорядочены в виде краткого обзора.

2. Проанализированы опубликованные подходы к моделированию составных частей систем цикла «сон-бодрствование».

3. Предложена структура собственной модели норадреналинового пути в цикле сон-бодрствование.

Таким образом, контроль цикла сон-бодрствования является одной из важнейших задач нынешней медицины, стабильная реализация работы ритма организмом существенный показатель ряда факторов, связанных с организмом. Возможность, понимания работы этого цикла дает ряд возможностей позволяющих как улучшить жизнь живого организма, так и взять под контроль нарушения, происходящие с ним. Синтезируемый главным образом из голубого пятна норадреналин, создает благоприятный переход от состояния сна в состояние бодрствование и наоборот. Позволяет контролировать осуществление опорно-двигательной системы организма, а так же имеет прямую связь с нарушениями связанными со стрессом, за счет такого влияния является по истине одним из важнейших аспектов, который должен детектироваться и поддаваться контролю.

Список используемой литературы.

1. Overview of Circadian Rhythms Martha Hotz Vitaterna, Ph.D., Joseph S. Takahashi, Ph.D., and Fred W. Turek, Ph.D., 2001 [Электронный ресурс] URL:https://www.researchgate.net/publication/11764172_Overview_of_Circadian_Rhythms
2. Neural regulation of circadian rhythms., B Rusak, and I Zucker, 1979, [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/379886/>

3. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms, Alina Patke, Michael W. Young & Sofia Axelrod, 2020, [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768006/>
4. Chronotype and Mental Health: Recent Advances, Briana J. Taylor & Brant P. Hasler, 2018, [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039327>
5. Chronotype and Psychiatric Disorders, Liia Kivelä, Marinos Rodolfos Papadopoulos & Niki Antypa, 2018, [Электронный ресурс] URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40675-018-0113-8>
6. Mathematical Model of Network Dynamics Governing Mouse Sleep–Wake Behavior, Cecilia G. Diniz Behn, Emery N. Brown, Thomas E. Scammell, and Nancy J. Kopell, 2007 y., [Электронный ресурс] URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/jn.01184.2006>
7. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition, Susan J. Sara, 2009, [Электронный ресурс] URL: <https://www.nature.com/articles/nrn2573>
8. В. М. Ковальзон ОСНОВЫ СОМНОЛОГИИ, 2012
9. Sabra M. Abbott, Phyllis C. Zee, Chapter 40 - Circadian Disorders of the Sleep-Wake Cycle, 2017, [Электронный ресурс] URL: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.612b50e7-6293f538-015f782a-74722d776562/https/www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323242882000404
10. Walker W H 2nd, Walton J C, DeVries A C, Nelson R J. Circadian rhythm disruption and mental health. Translation норадреналина Psychiatry, 2020, 10(1): 28 [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066704/>
11. Refinetti R. Homeostasis and circadian rhythmicity in the control of body temperature. Ann норадреналина of the New York Academy of Sciences, 1997, 813(1): 63–70 [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9100863/>
12. Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends in Neurosciences, 24(12), 726–731. [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11718878/>
13. Astroglial and Vascular Interactions of Noradrenaline Terminals in the Rat Cerebral Cortex, Zvi Cohen, Grégoire Molinatti, Edith Hamel, 1997, [Электронный ресурс] URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1097/00004647-199708000-00008>
14. Differential Modulation of High-Frequency γ -Electroencephalogram Activity and Sleep–Wake State by Norадренорадреналина and Serotonin Microinjections into the Region of Cholinergic Basalis Neurons, Edmund G. Cape and Barbara E. Jones, 1998 y., [Электронный ресурс] URL: <https://www.jneurosci.org/content/18/7/2653.full>

15. Крылин, В. В. Катехоламины: биосинтез: лекция / В. В. Крылин // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 3. С. 21-37.
16. Glavin, G. B. (1985). Stress and brain noradrenoradrenalineline: A review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 9(2), 233–243, [Электронный ресурс] URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2861590/>
17. BLOCKADE OF ENDOGENOUS NOREPINEPHRINE SYNTHESIS BY α -METHYL-TYROSINE, AN INHIBITOR OF TYROSINE HYDROXYLASE, S. Spector, A. Sjoerdsma and S. Udenfriend Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics January 1965, 147 (1) 86-95; [Электронный ресурс] URL: <https://jpet.aspetjournals.org/content/147/1/86.short>
18. Mathematical model for the dynamics of β – cell mass, insulin-glucose kinetics incorporating the effect of cortisol, epinephrine and physiological delay, Usman Alani Solomon1*, Ibrahim Isa Adamu2 , Abimaje Okolo Suleiman1 , Safiyanu Adamu2 , John Samuel Zira2 , Hanifa Umar Yusuf, 2021 [Электронный ресурс] URL: <https://www.atbuscienceforum.com/index.php?mno=83052>
19. The relationship between cortisol and IGF-I influences metabolic alteration in pediatric overweight and obesity, Roberta Ricotti, Arianna Solito, Elena Mariotti Zani, Marina Caputo , Giulia Genoni , Francesco Barone-Adesi , Valentina Mancioppi , Emanuela Agosti , Gianluca Aimaretti , Simonetta Bellone , and Flavia Prodam, 2020, [Электронный ресурс] URL: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/182/3/EJE-19-0792.xml>
20. ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА И ИНСУЛИНА НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ В ГИППОКАМПЕ ПРОСКУРА, А.Л., ВЕЧКАПОВА С.О., ИСЛАМОВА М.Ю., РАТУШНЯК А.С., 2021, 458-462
21. Real-time measurements of noradrenaline release in periphery and central nervous system, A.G. Teschemacher , [Электронный ресурс] URL: <https://sci-hub.ru/10.1016/j.autneu.2004.10.002>
22. A mathematical model of the sleep/wake cycle, Michael J. Rempe, Janet Best & David Terman, 2010, [Электронный ресурс] URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00285-009-0276-5>
23. A dynamic, mechanistic model of metabolism in adipose tissue of lactating dairy cattle, J. P. McNamara, K. Huber, and A. Kenéz, 2015, [Электронный ресурс] URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030216302430>
24. Noradrenaline increases the firing rate of a subpopulation of rat subthalamic neurones through the activation of α 1-adrenoceptors Demetrio Arcos a,b, Arturo Sierra a , Alejandro Núñez a , Gonzalo Flores c , Jorge Aceves a , Jose´-Antonio Arias-Montañó a,
25. <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/127/1/4/289247>

26. Concepts and models of sleep regulation: an overview, ALEXANDER A. BORBÉLY, PETER ACHERMANN , [Электронный ресурс] URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00013.x>