

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

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

Кафедра оптики и биофотоники

**Механизмы десинхронизации
цикла "сон-бодрствование" и циркадного ритма**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 2 курса 2224 группы

направления 03.04.02 «Физика»

института физики

Меркуловой Ксении Олеговны

Научный руководитель

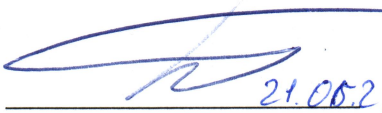
к.ф.-м.н., доцент


21.05.23
подпись, дата

Г.Г. Акчурин

Зав. кафедрой

д.ф.-м.н., профессор,
чл.-корр. РАН


21.05.23
подпись, дата

В.В. Тучин

Саратов 2023 г.

Введение

Настоящая работа посвящена решению актуальной научной задачи, а именно роли внешних факторов в правильном соотношении между циркадным, гомеостатическим и суточным ритмами, обеспечивающим оптимальный сон и здоровье. Научная новизна работы состоит в том, что на сегодняшний день поднятый вопрос остается малоизученным, а научная значимость заключается в возможности использования результатов исследовательской части работы для изучения десинхронии и способов ее смягчения или устранения.

Целью работы является исследование механизмов и сценариев рассинхронизации ритмов в модели переключения «сон-бодрствование».

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- изучить физиологические основы цикла сон-бодрствования;
- изучить литературу, связанную с расстройствами цикла сон-бодрствование;
- изучить базовые аспекты теории синхронизации;
- изучить исследуемую модель;
- дополнить исследуемую модель внешним сигналом со стороны гомеостатического осциллятора;
- дополнить исследуемую модель внешним сигналом со стороны циркадного осциллятора;
- проанализировать результаты моделирования и сделать выводы;
- предложить перспективы развития модели.

Работа разделена на три основных раздела. Первый называется «Нейрофизиологические основы цикла сон-бодрствование». В нем говорится о том, что элементами, отвечающими за сон или бодрствование, являются ключевые нейромодулирующие ядра [1]. Во втором разделе «Математические модели цикла сон-бодрствование» делается обзор работ, в которых математическое моделирование применяется для исследования сна и связанных с ним явлений. Внимание акцентируется на модели двух процессов [2]. Ее концепция заключается в том, что динамика сна и бодрствования определяется

взаимодействием циркадного и гомеостатического процессов. Последний отражает потребность во сне, которая увеличивается во время бодрствования и снижается во время сна. Центральный циркадный осциллятор контролирует 24-часовую периодичность циклов сна и бодрствования [2,3]. Третий раздел называется «Модель восходящей активирующей системы». Он посвящен описанию модели, используемой в настоящей работе. В четвертом разделе «Синхронизация и рассинхронизация ритмов» представлена практическая часть работы, где сначала дается краткое описание явления синхронизации ритмов, а затем детально описывается процесс моделирования и проводится анализ полученных результатов с точки зрения теории синхронизации. В заключении на основе результатов делаются выводы о проведенном исследовании и обозначаются перспективы развития модели.

Модель восходящей активирующей системы. В настоящей работе для моделирования процесса сон-бодрствование используется модель восходящей активирующей системы [4], которая является объединением моделей восходящей системы возбуждения ствола мозга [5] и динамического циркадного осциллятора [6]. Такая комбинация является наиболее оптимальной, потому что она обеспечивает желаемое поведение «триггера» [7], 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.

Физиологически состояния сна или бодрствования задаются работой нейронных ядер мозга: МА (моноаминергические ядра, центр бодрствования) и VLPO - вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса, представляющее центр сна. Активность этих ядер описывается средним напряжением популяций нейронов. Ядра VLPO и МА связаны между собой тормозящими связями и образуют бистабильную систему, которая в отсутствие внешнего воздействия сколь угодно долго находится в одном из двух устойчивых состояний. Смена состояний (переключение активности ядер) вызывается воздействующими на них циркадным и гомеостатическим процессами. Кроме того, на активность ядер влияют их латеральные связи (сигналы от других популяций нейронов), которые в данной версии модели предельно упрощены представленными управляющими параметрами A_v и A_m .

Циркадный процесс имеет форму квазигармонических колебаний и генерируется автоколебательной подсистемой, смоделированной на основе генератора Ван дер Поля.

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 [8]. Сила

влияния света зависит от его интенсивности $I(t)$ и от активности фоторецепторов.

Воздействие со стороны гомеостатического осциллятора. 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 [9]. В настоящей работе предлагается представить входы в виде функций времени. В частности, будет рассмотрено влияние единичного импульса, ритмичной серии импульсов, имитирующих режим питания, и сигнала без выделенного ритма, имитирующего физическую или эмоциональную нагрузку. При этом предполагается, что: (1) изменения не превышают 10% от среднего уровня; (2) само среднее значение параметра не меняется; (3) всплески активности занимают определенное время и могут накладываться друг на друга; (4) в случае ритмичного сигнала во время сна таких всплесков не происходит; (5) в случае случайного сигнала ширина всплесков варьируется от 10 до 30 минут, а время между ними не превышает 5 ч.

В соответствии с этими предположениями, была введена модуляция параметров A_v и A_m в следующем виде:

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

$$A_m(t) = A_{m0} \left(1 + k_m \sum_{i=1 \dots N} G(t, t_i, \delta_G) \right) \quad (2)$$

где

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

Для задания формы импульса оказалось удобно использовать выражение для вещественного непрерывного вейвлета второго порядка, или МНАТ-wavelet [10]. При единичном импульсе и ритмичном сигнале ($\delta_G = 1$), при случайном сигнале ($\delta_G = 0,08 - 0,25$).

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. Такая реакция системы соответствует экспериментальным данным и исследованиям в области влияния всплесков глюкозы на сонливость после приема пищи [11].

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 этого исследования опубликованы в работе [12].

Еще одним рассмотренным внешним воздействием был сигнал без выделенного ритма, который подавался в нейронные центры сна и бодрствования в виде случайного процесса, имитирующего физическую или эмоциональную нагрузку. В итоге при достаточно слабой модуляции от 1 до 3% наблюдается лишь вариабельность гомеостатических маркеров. При модуляции в 4% возникает перескок фазы [13], что говорит о рассинхронизации циркадного и гомеостатического осцилляторов. Это проявляется как оторвавшийся сон, благодаря чему гомеостатических маркеров (показателей фазы гомеостатического процесса) становится больше, чем циркадных. При дальнейшем увеличении глубины модуляции эффект усиливается, то есть увеличивается количество снов и уменьшается их длительность. Также в какой-то момент добавляется рассинхронизация осцилляторов с циклом свет-темнота.

Воздействие со стороны циркадного осциллятора. В данном подразделе рассматривается роль колебаний освещенности в рассинхронизации циркадного, гомеостатического и суточного ритмов. Для описания формы светового сигнала

с 24-часовым периодом используется термин "profile of 24-h light exposure" [14], или, для краткости, "световой профиль".

Процесс активации фоторецепторов управляется световым сигналом $I(t)$. Его основные свойства – это периодичность (24 часа) и интенсивность, которая считается изменяемым параметром.

В зависимости от места жительства и особенностей социального распорядка у людей могут быть различные световые профили. Для настоящего исследования предлагается представить их с помощью наиболее простых для моделирования, но близких к реальности форм сигнала интенсивности, которые имеют одинаковую среднюю мощность, световую фазу и описываются следующими функциями:

$$I(t) = I_{ext} \frac{1}{2} \left(-\cos \left(\frac{2\pi}{24} (t-2) \right) + 1 \right), \quad (4)$$

$$I(t) = \begin{cases} I_{ext} \sin \left(\frac{2\pi}{24} (t - (8 + 24n)) \right), & 8 + 24n < t < 20 + 24n, n \in 0, 1, 2, \dots \\ 0, & \end{cases} \quad (5)$$

$$I(t) = \begin{cases} I_{ext} \left(1 - \frac{|t - (14 + 24n)|}{6} \right), & 8 + 24n < t < 20 + 24n, n \in 0, 1, 2, \dots \\ 0 & \end{cases} \quad (6)$$

$$I(t) = I_{ext} U \left(\sin \left(\frac{2\pi}{24} (t - 0.8) \right) \right). \quad (7)$$

где I_{ext} максимальная дневная интенсивность света.

Для вычислительного эксперимента была выбрана интенсивность светового сигнала формы "меандр" $I_{ext} = 500$ люкс, что соответствует верхней границе диапазона рекомендованной интенсивности искусственного освещения согласно ГОСТ Р 55710-2013 (операционные залы банков, офисы и т.д.).

Далее, была рассчитана соответствующая этой интенсивности мощность P_{meandr}^{500} . Наконец, были рассчитаны интенсивности исследуемых сигналов так, чтобы выполнялось условие равных мощностей $P_{signal} = P_{meandr}^{500}$. Полученные значения максимальной суточной интенсивности оказались равны 578, 707, 866 люкс для сигналов (4), (5) и (6), соответственно.

Вычисления показали, что при выбранной мощности система в случае каждого из сигналов находилась в синхронизированном состоянии. То есть положения физиологических маркеров были статичны ото дня ко дню, но при этом их положение различалось для каждого сигнала. Самые ранние значения наблюдались у треугольного, а самые поздние – у косинусоидального профиля, причем в этом случае время перехода модели в состояние сна наступало уже после полуночи. Такое поведение связано с тем, что низкая интенсивность света, необходимая для полноценного сна, наступала позже, чем у других сигналов, из-за гармоничности функции.

Даже при значительном уменьшении интенсивности света циркадный и гомеостатический ритм остаются синхронизованы с 24-часовым ритмом и взаиморасположение маркеров сохраняется день за днем. Однако, временной сдвиг между ними изменяется по-разному для разных световых профилей.

Для количественной оценки этого эффекта мощность световых сигналов была уменьшена в 25 раз. Результаты счета показывают, что: (1) для всех профилей освещенности событие при уменьшенной мощности светового сигнала наступает раньше; (2) наиболее выражены изменения положения гомеостатических маркеров, в частности, времени пробуждения; (3) наибольший сдвиг гомеостатических маркеров наблюдается в случае косинусоидального светового профиля, в то время как продолжительность сна в этом случае уменьшается наравне с другими исследуемыми сигналами. Иными словами, гармонически изменяющаяся интенсивность света оказывает более сильное влияние на моменты переключения между состояниями сна и бодрствования, чем на длительность самих состояний.

Если продолжать уменьшать мощность сигналов, то произойдет рассинхронизация ритмов, причем постепенная. В физиологически нормальном режиме циркадный, гомеостатический и суточный ритмы имеют одинаковый период 24 часа. Когда максимальная суточная интенсивность достигает некоторого значения система переходит режим, при котором внутренние периоды становятся отличны от суточного периода 24 часа, но еще остаются

синхронизованы между собой. При совсем малых уровнях интенсивности дневного освещения, все три периода различны. Это значит, что произошла полная рассинхронизация. Стоит отметить, что переходные значения интенсивности немного различаются между исследуемыми световыми профилями.

Однако, помимо описанных режимов существует еще один, когда период циркадного ритма в пределах точности расчетов равен 24 часам, а гомеостатический имеет существенно меньшие значения. Важной особенностью оказалось отсутствие этого режима синхронизации у косинусоидального сигнала. Было выдвинуто предположение о том, что это связано с ненулевой интенсивностью света ночью, или ночной засветкой. Эта гипотеза была проверена и подтверждена с помощью расчетов периодов осцилляторов для прямоугольного сигнала с различной величиной постоянной составляющей. Оказалось, что с ее увеличением многочисленные зоны слабых резонансов и переходов между ними сглаживаются, область полной синхронизации уменьшается в размерах, и главное - при ночной засветке 50 люкс интересующая нас область полностью исчезает. Таким образом, добавление постоянной составляющей, то есть, сигнала нулевой частоты, существенно влияет на картину взаимодействия трех ритмов в исследуемой системе.

Вероятно, такое действие ночной засветки есть следствие допущения о нечувствительности фоторецепторов к свету во время сна. Математически это реализовано как стробирование светового сигнала ритмом сон-бодрствование, а потому в определенных ситуациях приводит к эффекту типа конкуренции мод - усиление действия гомеостатического осциллятора не способно синхронизовать циркадный осциллятор, но его достаточно, чтобы "оторвать" циркадные колебания от 24-часового суточного цикла. Более подробно данный эффект описан в работе [15].

Заключение

В настоящей работе был исследован процесс рассинхронизации внутренних ритмов человека на фоне влияния внешних факторов. Анализируя полученные результаты, можно сделать следующие выводы:

- изменение параметров модели, представляющих собой входы в 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;
- положение физиологических маркеров зависит от формы светового профиля, поэтому его особенности должны учитываться при разработке экспериментальных протоколов;
- наличие круглосуточной малоинтенсивной засветки приводит к уменьшению в размерах и полному исчезновению области частично-синхронного режима, в пределах которой циркадный ритм синхронизован с суточным 24-часовым ритмом.

Полученные результаты поднимают несколько серьезных вопросов, первый из которых связан с дополнительным физиологическим обоснованием временной постоянной гомеостатического процесса, которая оказывается критически важной для синхронизации ритмов, что уже отмечалось нами в [9]. Второй вопрос связан с уточнением предположений, которые использованы при модельном описании реакции фоторецепторов. Как становится ясно, предположение о полной их нечувствительности к свету в период сна - это сильное упрощение ситуации. Третий вопрос затрагивает тему поиска физиологически релевантных диапазонов значений параметров A_m и A_v , поскольку существует прямая зависимость между силой воздействия на центры сна и бодрствования и степенью рассинхронизации в системе. Четвертый вопрос касается перспективы добавления в модель дополнительного процесса для возможности отслеживания коротких снов (менее 30 мин), когда организм находится на стадии дремоты.

Список использованных источников

1. Sleep state switching / C. B. Saper, P. M. Fuller, N. P. Pedersen et al. // *Neuron*. — 2010. — Vol. 68, no. 6. — Pp. 1023–1042.
2. Borbely, A. A. A two process model of sleep regulation / A. A. Borbely // *Hum neurobiol.* — 1982. — Vol. 1, no. 3. — Pp. 195–204.
3. Golombek D. Physiology of circadian entrainment / D. Golombek, R. Rosenstein // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90, no. 3. — Pp. 1063–1102.
4. Postnova, S. Sleep propensity under forced desynchrony in a model of arousal state dynamics / S. Postnova, S. W. Lockley, P. A. Robinson // *Journal of biological rhythms*. — 2016. — Vol. 31, no. 5. — Pp. 498–508.
5. Phillips, A.J.K. A quantitative model of sleep-wake dynamics based on the physiology of the brainstem ascending arousal system / A.J.K. Phillips, P. A. Robinson // *Journal of Biological Rhythms*. — 2007. — Vol. 22, no. 2. — Pp. 167–179.
6. Addition of a non-photic component to a light-based mathematical model of the human circadian pacemaker / M. A. St Hilaire, E. B. Klerman, S. B. S. Khalsa et al. // *Journal of theoretical biology*. — 2007. — Vol. 247, no. 4. — Pp. 583–599.
7. Saper, C. B. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms / C. B. Saper, T. E. Scammell, J. Lu // *Nature*. — 2005. — Vol. 437, no. 7063. — Pp. 1257–1263.
8. Berson, D. M. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors / D. M. Berson // *Trends in Neurosciences*. — 2003. — Vol. 26, no. 6. — Pp. 314–320.
9. Postnov, D. E. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep-wake cycles / D. E. Postnov, K. O. Merkulova, S. Postnova // *The European Physical Journal Plus*. — 2021. — Vol. 136, no. 5. — P. 488.
10. Mallat, S. A wavelet tour of signal processing / S. Mallat. — Elsevier Inc, 1999.
11. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: a new link between sleep and metabolism / C.

- Varin, A. Rancillac, H. Geoffroy et al. // Journal of Neuroscience. — 2015. — Vol. 35, no. 27. — Pp. 9900–9911.
12. Merkulova, K. O. The dynamical premise for desynchrony between circadian rhythm and the sleep-wake cycle / K. O. Merkulova, D. E. Postnov // Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions / SPIE. — Vol. 11847. — 2021. — Pp. 43–48.
13. Pikovsky, A. Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences / A. Pikovsky, M. Rosenblum, J. Kurths. — Cambridge Univ Pr, 2003
14. Dumont, M. Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers / M. Dumont, D. Benhabrou-Brun, J. Paquet // Journal of Biological Rhythms. — 2001. — Vol. 16, no. 5. — Pp. 502–511.
15. Меркулова, К. О. Рассеянный свет в ночное время вызывает рассинхронизацию ритмов в модели переключения «сон-бодрствование» / К. О. Меркулова, Д. Э. Постнов // Известия ВУЗов. ПНД. — 2023. — Т. 31, №. 3. — С. 351–364.