

Искусственные общества. 2013-2023

ISSN 2077-5180

URL - http://artsoc.jes.su

Все права защищены

Выпуск 2 Том 18. 2023

Агентная имитационная модель цикла сна и бодрствования

Мельников Алексей Михайлович

МИРЭА - Российский технологический университет Российская Федерация, Москва

Аннотация

Представлена имитационная модель цикла сна и бодрствования. Цикл основан на работе одного из важнейших биологических механизмов - циркадных ритмов. Моделирование такого процесса является актуальным из-за сложности проведения замеров параметров, важных для циркадных ритмов, в реальных условиях. Особенностью такой модели является учёт динамики двух гормонов и одного медиатора - аденозина, кортизола и мелатонина. Был принят такой подход, так как работа циркадных ритмов выражается главным образом в циклическом изменении количества аденозина, кортизола и мелатонина в течении дня. Изучены эффекты, связанные с внешними факторами, и имитируется их влияние. Проведён анализ влияния внешних факторов на динамику изменения гормонов. Разработан алгоритм помощи принятия решения в использовании внешних факторов для корректировки количества аденозина, кортизола и мелатонина к нормальным значениям.

Ключевые слова: агент, агентное моделирование, системная динамика, имитация, модель, сон, циркадные, циркадные ритмы, гормоны, аденозин, кортизол, мелатонин

Дата публикации: 30.06.2023

Ссылка для цитирования:

Мельников А. М. Агентная имитационная модель цикла сна и бодрствования // Искусственные общества. -2023.-T. 18. - Выпуск 2.

Введение

- Изучение динамики циркадных ритмов является актуальной задачей, так как имеются прямые медицинские и социальные последствия от нарушений механизмов сна, которые связаны с дневной сонливостью, упадком концентрации, а также развитием артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и других болезней. Так, наука о сне – сомнология, развивается во множестве направлений, таких как гиперсомния, парасомния, дневная сонливость, нарушения дыхания во сне и другие. При этом одним из самых распространённых недугов является инсомния – ей страдают 12-22% популяции. При этом наиболее частая форма инсомнии - это адаптационная инсомния, то есть расстройство, связанное с изменением окружения и, следовательно, увеличением острого стресса. Следует при длительном игнорировании что адаптационная инсомния перерастает в психофизиологическую инсомнию и вытекает в нарушение биологических часов организма [2]. Механизмы сна, циркадных ритмов и недугов, связанных с ними, основаны на работе огромного количества внутренних факторов, но основное внимание следует уделить динамике двух гормонов и одного нейромедиатора – кортизола, мелатонина и аденозина [1, 3, 5].
- 3 Аденозин это нейромедиатор. Мысль о том, что аденозин играет роль в регуляции сна была выдвинута в связи с фармакологическими исследованиями, показывающими возможность агонистов аденозина стимулировать сон, а его антагонистов его ухудшать. Генетические исследования показали, что рецепторы аденозина регулируют медленно-волновой сон. То есть, аденозин играет роль, хоть и со специфичными функциями и является одним из многих нейромедиаторов влияющих на сложное явление сна. Уровень аденозина повышается с течением дня и проявляется повышением общей усталости. Естественный способ понижения уровня аденозина это сон [3].
- ⁴ Кортизол это гормон. Циркадный ритм выделения кортизола имеет волнообразную форму с низшей точкой в полночь. После этого кортизол начинает повышение с пиком у среднестатистического здорового человека в 8-9 часов утра. Кортизол начинает резкое восхождение под первое утреннее пробуждение и продолжает увеличиваться около 60 минут [7].
- ⁵ Мелатонин гормон, синхронизирующий центральные и периферийные органы, такие как надпочечные железы, поджелудочная, печень и почки, сердце и т.д. Это позволяет организовать биологические функции организма через циркадные ритмы в отношении к изменениям окружения и адаптируя внутреннюю и внешнюю среды. Замеры мелатонина считаются наилучшими индикаторами качества внутренних биологических часов [5].
- 6 Во многих случаях работа циркадных ритмов обусловлена не только количеством аденозина, кортизола и мелатонина, но и особенностями внешних факторов, которыми наполнена человеческая жизнь. Эти факторы могут существенно повлиять на циркадные ритмы и сон, но они также крайне

многочисленны и, к сожалению, не существует оценки влияния для каждого из них. В этой области исследования основаны на эмпирическом анализе, который позволяет учесть изменения одного гормона, но не учитывает общую динамику.

- Поэтому представляется необходимым разработка имитационной модели оптимизации циркадных ритмов. Подход может быть основан на методах системной динамики и агентного моделирования, что позволит учитывать изменения значений аденозина, кортизола и мелатонина, с учётом их динамики и внешних факторов, а также изменение состояния человека в соответствии с картой состояний. В результате получаем возможность просмотра различных сценариев развития динамки циркадных ритмов при различных параметрах. По агентному моделированию и системной динамике стоит отметить публикации [1, 13]. В публикации [1] показывается гибкость и масштабируемость применения агентного моделирования на примере поведения толпы, где каждый человек – это агент со своей картой состояний, принадлежащий к одной из групп агентов. Публикация [13] использует в полной мере системную динамику для регуляции использования рабочей силы в системе разработки нового продукта. Используется динамика причинно-следственных отношений и накопителей-потоков. Можно отметить, что в области моделирования человеческих процессов важной является публикация [4]. В ней раскрываются преимущества агентного моделирования в виде реакции на возникающие явления, которые происходят от взаимодействия индивидуальных сущностей, и вытекающие из этого гибкость и близкое к реальности описание системы. Описывается применение агентного моделирования для людских потоков и трафика, работы рынка и организаций, а также социального взаимодействия.
- ⁸ Цель данной работы исследовать динамику аденозина, кортизола и мелатонина, которые в основном определяют циркадные ритмы, в различных условиях и при различных показателях и изучить возможности помощи принятия решений в корректировке их значений к нормальным среднестатистическим за счёт использования внешних факторов при имитационном моделировании.

Модель циркадных ритмов

- В рамках данной работы было принято, что единицей модельного времени является 1 минута и что наиболее приемлемым способом описания изменения значений аденозина, кортизола и мелатонина в течении суток является карта состояний человека, где каждое состояние относится к изменению в поведении одного или более параметров. В модели определено 4 состояния, которые меняют друг друга циклически: Rise (Подъём), Awake (Бодрствование), Tired (Пред сонное состояние), Asleep (Сон). Далее будем обозначать эти состояния как S1, S2, S3, S4 соответственно, а условия перехода между ними как Т[1-2], Т[2-3], Т[3-4], Т[4-1].
- Нормальными среднестатистическими значениями для аденозина А будем считать значения от $A_{min} = 6$ до $A_{max} = 20$ наномолей на литр плазмы [12]. По умолчанию, аденозин будет линейно повышаться всё время, пока человек находится не в состоянии сна, как показано на рис. 1.

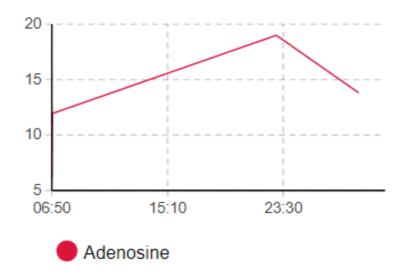


Рисунок 1. Линейная динамика аденозина

¹³ Величиной повышения за единицу времени в состоянии S1, S2, S3 возьмём:

$$a_i = (a_n - a_m)/t_p$$
 (1)

где a_i — базовое изменение аденозина; a_n — ночной показатель аденозина у человека; a_m — утренний показатель; t_p — продолжительность бодрствования. Когда человек входит в состояние сна, аденозин начинает понижаться до пробуждения. Величиной понижения аденозина в состоянии S4 примем:

$$a_i = (a_m - a_n)/t_s$$
 (2)

где $t_{\rm S}$ — это продолжительность сна. Внешними факторами для контроля аденозина возьмём физическую нагрузку и использование продуктов, содержащих кофеин. Физические нагрузки армогут иметь различное влияние на повышение аденозина, в зависимости от природы нагрузки [15]. В рамках модели определим повышение от физической нагрузки на 10% в течении часа.

$$a_p = 0$$
 если A > Amin $a_p = \frac{0.1A}{60}$ если A < Amin , (3)

¹⁹ Кофеин а_е является антагонистом рецепторов аденозина и блокирует его выделение. Длительность его действия варьируется от человека к человеку, поэтому в рамках модели примем среднее значение действия в 3 часа [10]. Кофеин как параметр является булевским значением а_е, равным 1 по умолчанию и равным нулю при использовании кофеина.

$$a_e = 1 \text{ если A} < \text{Amax}$$
 $a_e = 0 \text{ если A} > \text{Amax}$, (4)

Таким образом, общей формулой аденозина в любой момент времени:

22
$$d(A)/dt = (a_i + a_p)a_e$$
 (5)

 $_{23}$ Для кортизола C нормальными желаемыми значениями примем от $C_{min} = 300$ до Cmax = 800 наномолей на литр [14]. Базовое изменение кортизола c_i достигает пиковых показателей в состоянии S1:

$$c_i = (c_h - c_m)/60$$
 (6)

где c_h -это максимальное значение кортизола, c_m - утреннее значение кортизола. В состоянии S2 кортизол начинает своё падение в течение дня к своим минимальным показателям:

$$c_i = -c + (c_m/2)/(t_p-60)$$
 (7)

²⁷ В состоянии S4 кортизол начинает повышаться к начальным утренним показателям:

$$c_i = c_m/2t_s$$
 (8)

²⁹ Внешними факторами для контроля уровня кортизола возьмём влияние солнечного света и воздействие медитативных занятий, таких как занятие творчеством. Солнечный свет с₁ имеет прямое влияние на уровень кортизола и является важнейшим фактором регуляции циркадных ритмов [8]. Утреннее воздействие солнечного света может привести к повышению уровня кортизола на 50% [11].

$$c_l = 0$$
 если C > Cmin $c_l = 0.5c_i$ если C < Cmin , (9)

³¹ Творческие занятия с_а показали свою эффективность в понижении уровня кортизола, со средним понижением на 17% в течение часа [9]:

$$c_a = 0$$
 если C < Cmax $c_a = -\frac{0.17c_i}{60}$ если C > Cmax , (10)

³³ В рамках модели уровень кортизола повышается волнообразно с амплитудой 2.5 равной 1% отклонения от среднего и частотой в рамках модельного времени в 60 минут [11]. Волнообразную функцию кортизола будем симулировать синусоидой, как показано на рис. 2.

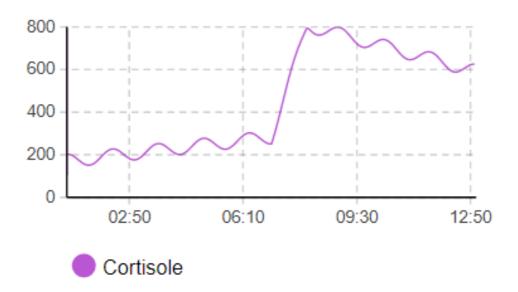


Рисунок 2. Динамика кортизола

Общей формулой кортизола в любой момент времени примем:

³⁶
$$d(C)/dt = 2.5\sin(0.2x) + c_1 + c_1 + c_a$$
 (11)

37 Нормальными значениями мелатонина М примем значения от Mmin = 5 пикограмм на миллилитр плазмы до Mmax = 110 пикограмм на миллилитр [17]. В рамках модели уровень мелатонина волнообразно возрастает в вечернее время за 2 часа до сна с амплитудой 0.55 и частотой в рамках модельного времени в 30 минут [11]. Динамика мелатонина показана на рис. 3.



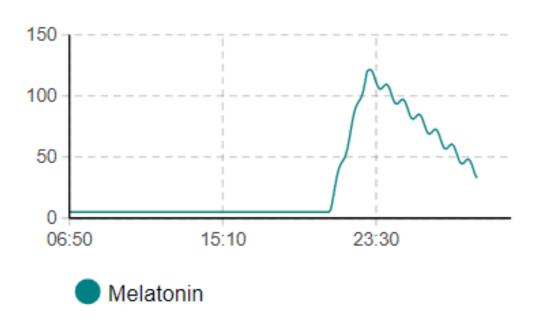


Рисунок 3. Динамика мелатонина

³⁹ Базовое изменение мелатонина в состоянии S3, которое обозначает начало увеличения уровня мелатонина за 2 часа до времени сна:

$$m_i = m_n/120$$
 (12)

где m_n вечерний показатель мелатонина. В состоянии S4, то есть состоянии сна, уровень мелатонина будет уменьшаться до базового:

$$m_i = -m_n/t_s$$
 (13)

⁴³ Факторами, влияющими на уровень мелатонина, возьмем добавки с содержанием мелатонина и влияние света. Добавки m_d показали возможность повлиять на повышение уровня мелатонина от 10 до 100 раз [6]. В контексте работы примем, что добавка содержит 1 миллиграмм мелатонина и уровень мелатонина в плазме от добавок повышается в 10 раз через час после приёма.

$$m_d = 0$$
 если M > Mmin $m_d = \frac{10M}{60}$ если M < Mmin , (14)

⁴⁵ Воздействие света m₁ (в том числе комнатного и экранного), может заметно понизить уровень мелатонина, особенно в вечернее время. В рамках модели примем, что уровень прироста мелатонина уменьшается от света в вечернее время на 70%.

$$m_l = 0$$
 если M < Mmax $m_l = -0.7 m_i$ если M > Mmax , (15)

Общая формула мелатонина в любой момент времени:

$$d(M)/dt = 0.55\sin(0.3*x) + m_i + m_d + m_1$$
 (16)

⁴⁹ Переходы карты состояний происходят по следующим условиям:

- 50 $T[1-2]: C > c_h$ (17)
 - $T[2-3]: T == (S-2) \mod 24$ (18)
 - T[3-4]: T == S (19)
 - T[4-1]: T == W (20)
- $\Gamma_{\rm T}$ Где T модельное время; S модельное время начала сна, W модельное время начала бодрствования.
- ⁵² В целом динамика аденозина, кортизола и мелатонина в рамках карты состояний может быть описана следующей системой уравнений:

$$\frac{dA}{dt} = \begin{array}{c} \frac{a_n - a_m}{t_p} & \text{при состоянии S1} \\ \frac{a_m - a_n}{t_S} & \text{при состоянии S4} \end{array}$$
 (21)

$$2.5\sin(0.2x) + \frac{c_h - c_m}{60}$$
 при состоянии S1

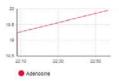
$$\frac{dC}{dt} = 2.5\sin(0.2x) + \frac{-c + \frac{c_m}{2}}{t_p - 60}$$
при состоянии S2 (22)

$$2.5\sin(0.2x) + \frac{c_m}{2t_S}$$
 при состоянии S4

$$\frac{dM}{dt} = \begin{cases} 0.55 sin 0.3 x + \frac{m_n}{120} & \text{при состоянии S3} \\ 0.55 sin 0.3 x - \frac{m_n}{t_s} & \text{при состоянии S4} \end{cases}$$
(23)

Результаты компьютерного моделирования

Следует отметить, что с использованием программы Anylogic был разработан программный симулятор, позволяющий моделировать поведение значений аденозина, кортизола, мелатонина в течении дня, варьируя различные параметры, такие как утренние и вечерние значения, время начала и конца бодрствования, присутствие или отсутствие влияния внешних факторов. На рис.4 представлены графики значений параметров при начально заданных значениях a_m =6, c_m =300, m_m =5 и временем начала бодрствования в 7:00, временем конца бодрствования в 23:00. Масштаб – 50 модельных единиц.



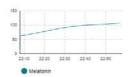
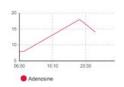


Рисунок 4. Пример значений с приближенным масштабом

⁵⁷ На рис.5 представлены графики при a_m =8, c_m =360, m_m =7 и временем начала бодрствования в 8:00, временем конца бодрствования в 22:00. Масштаб — 24 часа, время замера — 02:05.



06 50 15 10 23 30

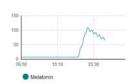


Рисунок 5. Пример значений параметров

⁵⁹ На рис. 6 замер, аналогичный предыдущему по начальным данным, но с использованием внешних факторов – в 20:25 по 21:40 сработал эффект влияния

60

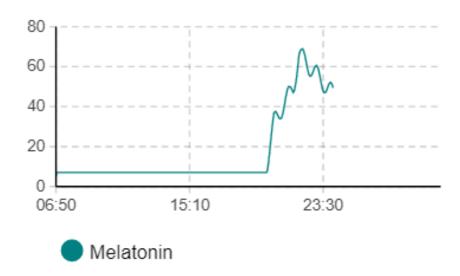
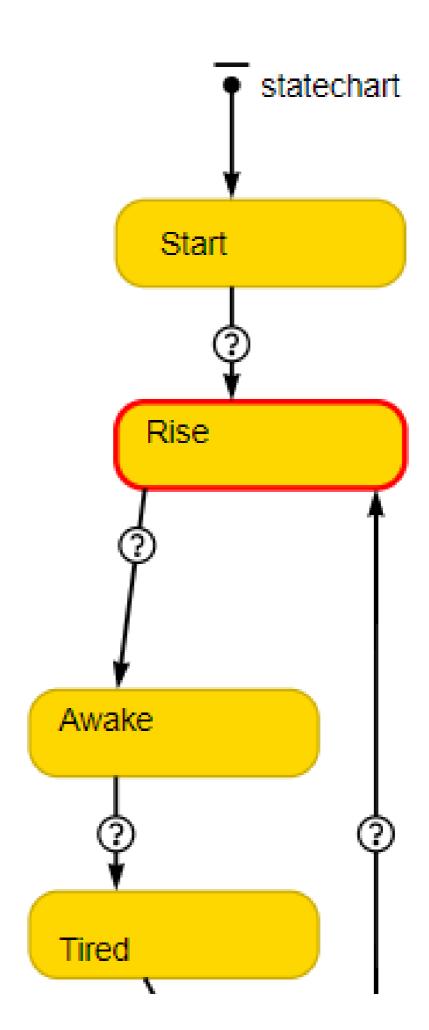


Рисунок 6. Пример значения с влиянием внешнего фактора

Ha рис.7 показана карта состояний, которая управляет логикой работы модели.



63

Заключение

- ⁶⁴ Проведён анализ динамики в течение дня двух гормонов кортизола и мелатонина, а также одного нейромедиатора аденозина, которые в основном определяют работу циркадных ритмов. Проанализированы значения их нормальных среднестатистических диапазонов, а также их пиковых значений в течение дня.
- Рассмотрены несколько существенных и распространённых внешних факторов на поведение гормонов. Проведён анализ их влияния на динамику аденозина, кортизола, мелатонина. Разработана имитационная модель изменения значений аденозина, кортизола и мелатонина. Модель имеет практическое применение, так как позволяет с помощью заданных значений аденозина, кортизола, мелатонина определить время применения внешних факторов для приведения к среднестатистическим значениям.

Библиография:

- 1. Акопов А.С, Бекларян Л.А. Агентная модель поведения толпы при чрезвычайных ситуациях // Автоматика и телемеханика. 2015, №10 С. 131-143
- 2. Левин Я.И. Современная сомнология и инсомния // Современная терапия психических расстройств. 2007, №2. С. 4-8.
- 3. Bjorness T.E., Greene R.W. Adenosine and Sleep // Current Neuropharmacology. 2009, 7, 238-245.
- 4. Bonabeau E. Agent-Based Modeling: Methods and Techniques for Simulating Human Systems // Proc. National Acad. Sci.USA 2002. V. 99. Suppl. 3. P. 7280–7287
- 5. Dai Hao-Ran, Guo Hong-Li, Hu Ya-Hui, Xu J., Ding Xuan-Sheng, Cheng R., Chen F. Precision caffeine therapy for apnea of prematurity and circadian rhythms: New possibilities open up // Front Pharmacol. 2022 Dec 1. 13: 1053210.
- 6. Gooley J.J, Chamberlain k., Smith K.A. & oth. Exposure to Room Light before Bedtime Suppresses Melatonin Onset and Shortens Melatonin Duration in Humans // J Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011 Mar; 96(3): E463–E472
- 7. Hirotsu C., Tufik S., Andersen M.L. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. // Sleep Sci. 2015 Nov; 8(3): 143–152.
- 8. Jung C.M., Khalsa Sat Bir S., Scheer F., Cajochen C., Lockley S.W., Czeisler C.A., Wright K.P. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels // J Biol Rhythms 2010 Jun; 25(3): 208–216.

- 9. Kaimal G., Ray K., Muniz J. Reduction of Cortisol Levels and Participants' Responses Following Art Making // Art Therapy. 2016 Apr 2, 33(2): 74–80.
- 10. Lazarus M., Shen Hai-Ying, Cherasse Y., Qu Wei-Min, Huang Zhi-Li, Bass C.E., Winsky-Sommerer R., Semba K & oth. Arousal Effect of Caffeine Depends on Adenosine A2A Receptors in the Shell of the Nucleus Accumbens // J Neurosci. 2011 Jul 6; 31(27): 10067–10075.
- 11. Leproult R., Colecchia E.F., Hermite-Bal?riaux M.L., Cauter E Van. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. //J Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 Jan, 86(1):151-7.
- 12. Lofgren L., Pehrsson S., Hagglund G., Tjellstrom H., Nylander S. Accurate measurement of endogenous adenosine in human blood // PLoS One. 2018
- 13. Mutingi M. Dynamic simulation for effective workforce management in new product development. // Management Science. Letters 2 (2012) 2571–2580
- 14. Rotman-Pikielny P., Rouach V., Chen O., Guzner Gur H., Limor R., Stern N. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. // Am J Med Sci 2006 Aug, 332(2):61-6.
- 15. Simpson R.E., Phillis J.W. Adenosine in exercise adaptation // Br J Sports Med. 1992 Mar; 26(1): 54–58.
- 16. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A. & oth. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits // Curr Neuropharmacol. 2017 Apr; 15(3): 434–443.
- 17. Zdunska A., Cegielska J., Zdunski S., Bialobrzewski M., Kochanowski J. Variability in melatonin concentration in blood serum of patients with episodic migraine: a pilot study//. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2021, Volume 55, no. 1, pages: 81–90.

Agent-based modeling of the sleep-wake cycle

Alexey Melnikov

MIREA - Russian Technological University Russian Federation, Moscow

Abstract

This study presents a circadian rhythm model. Specificity of such model is in consideration of the dynamic of two hormones and a neuromediator. Such an approach was taken due to the fact that circadian rhythms dynamics are largely expressed by cyclic quantity alteration of adenosine, cortisole and melatonin throughout the day. External factors effects were explored and their influence was imitated in the model. External factors influence on hormone's dynamic was analysed. Decision making assistance algorithm of external factors usage in correcting quantities of adenosine, cortisole and melatonin, was developed.

Keywords: agent, agent-based modeling, system dynamics, imitation, model, sleep, circadian, circadian rhythm, hormones, adenosine, cortisole, melatonin

Date of publication: 30.06.2023

Citation link:

Melnikov A. Agent-based modeling of the sleep-wake cycle // Artificial societies. – 2023. – V. 18. – Issue 2. URL: https://artsoc.jes.su/s207751800024523-4-1/. DOI: 10.18254/S207751800024523-4

Код пользователя: 0; Дата выгрузки: 24.10.2023; URL - http://artsoc.jes.su/s207751800024523-4-1/ Все права защищены.