

На правах рукописи

Постнов Дмитрий Дмитриевич

**Роль положительных обратных связей
в формировании структур и эволюционной
динамике стохастических моделей нейросистем**

Специальности

01.04.03 — «Радиофизика»

и

03.01.02 — «Биофизика»

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук

Саратов — 2015

Работа выполнена на кафедре оптики и биофотоники ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: **Тучин Валерий Викторович**,
доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой оптики и биофотоники ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Официальные оппоненты: **Постников Евгений Борисович**,
доктор физико-математических наук,
ФГБОУ ВПО «Курский Государственный Университет» (г. Курск),
профессор кафедры физики и нанотехнологий

Нейман Александр Борисович,
доктор физико-математических наук,
Университет Огайо (США),
профессор факультета физики и астрономии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»

Защита состоится **21 сентября 2015 г. в 15 часов 30 минут** на заседании диссертационного совета Д.212.243.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: **Саратов, ул. Астраханская д.83.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке **Саратовского государственного университета.**

Автореферат разослан **DD mmmmmmm YYYU** года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д.212.243.01, д.ф.-м.н.

Аникин Валерий Михайлович

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

Представления о том, что динамику нелинейных систем нужно анализировать с учетом флуктуаций, восходят к первой трети 20 века (Л.С.Понтрягин, А.А.Андронов, А.А.Витт). За последние три десятилетия было показано, что шум способен не только вносить непредсказуемость, но и упорядочивать наблюдаемое поведение, либо приводить к образованию новых структур. Это позволило сформулировать утверждение о том, что шум может оказывать *конструктивное влияние на динамику нелинейной системы*. В частности, работы R.Benzi с соавторами положили начало исследованиям в области стохастического резонанса - явления, при котором шум определенной амплитуды способен усилить периодический сигнал (R.Benzi, F.Moss, M.Dukman, В.С.Анищенко, А.Б.Нейман). Среди других подобных явлений можно выделить индуцированные шумом колебания (W.Norsthemke, A.Pikovsky, F.Moss) и такой эффект, как когерентный резонанс, при котором имеет место максимум когерентности колебательного ответа системы в зависимости от силы воздействующего шума (A.Pikovsky, А.Б.Нейман, Д.Э.Постнов).

Следует заметить, что большая часть фундаментальных исследований в этой области выполнена на основе простых и максимально обобщенных модельных систем, легкодоступных для теоретического и компьютерного анализа. Однако существуют классы моделей и объектов, исследование динамики которых может быть интересно не только с точки зрения новых знаний в области нелинейной динамики, но и точки зрения потенциального приложения в смежных науках. Один из таких классов модельных систем образуют упрощенные модели нейросистем (Е.М.Izhikevich, В.И.Некоркин, В.Б.Казанцев, Д.Э.Постнов).

Математическое моделирование в биологии, в том числе и применительно к нейросистемам, является одним из основных инструментов, позволяющим объяснить наблюдаемые в экспериментах явления, и предсказать то, что еще не доступно в лабораториях. Нейросистемы представлены целым рядом математических моделей, описывающих на функциональном или физиологическом уровне отдельный нейрон, группу нейронов, крупные популяции (области мозга), или же процессы, непосредственно связанные с деятельностью нейронов, но не включающие их в свое описание. Сегодня такие модели используются как в целях развития фундаментальных знаний, так и в прикладных областях, таких, как робототехника, разработка искусственного интеллекта, технологии реиннервации и т.п. Динамика таких, как реальных,

так и модельных систем, во многом определяется наличием и силой положительных и отрицательных обратных связей.

Как известно, отрицательная обратная связь приводит к изменению входного сигнала, противоположному первоначальному изменению. Такая связь используется для управления динамическими системами, позволяя частично или полностью ослабить входящий сигнал или же сделать систему более стабильной и плавно отвечающей на изменение параметров. Отрицательная обратная связь присутствует даже в простейших моделях нейросистем, например, в модели ФитцХью-Нагумо (R.A.FitzHugh) в форме уравнения для переменной-ингибитора, которое отвечает за возврат в исходное состояние после генерации импульса.

Положительные обратные связи, напротив, способствуют дальнейшему отклонению сигнала от первоначального значения. Подобные связи ускоряют реакцию системы на изменение параметров и сигнала, а так же приводят к неустойчивости и возникновению автоколебательных свойств. Из-за подобных свойств положительные обратные связи (вне изучения автоколебательной динамики) реже становятся объектом изучения при работе с нейросистемами, однако, они неизбежно появляются в сложных системах и играют особо важную роль при формировании ответа на одиночный стимул или в стохастических системах, динамика которых определяется наличием и интенсивностью шума.

Применительно к моделям нейросистем, сочетание флуктуаций и положительных обратных связей может быть найдено во многих ситуациях. В то же время, из анализа доступной литературы можно заключить, что на настоящий момент не выработан систематический взгляд на наблюдаемые в такой ситуации паттерны динамики. В связи с этим, *актуальной является задача исследования динамики моделей нейросистем с положительными обратными связями под действием внутренних, либо внешних флуктуаций (шумовых сигналов)*. При этом изучению подлежат динамические и статистические характеристики процесса генерации спайков одиночными модельными нейронами и их группами; формирование и эволюция индуцированных шумом волновых структур в модельных средах; индуцированная и/или поддерживаемая шумом эволюция и/или адаптация функций популяций нейронов.

Разработанность темы

Адекватным объектом для разработки модели одиночного нейрона с положительной обратной связью представляется т.н. серотонинергический нейрон, обеспечивающий генерацию серотонина - одного из основных нейромодуляторов, управляющих поведением как позвоночных, так и беспозвоночных. Известно, что серотонин влияет на проявление агрессии и доминантное

поведение, на процесс сна (R.Ursin), на взаимоотношения с противоположным полом (E.M.Hull), участвует в формировании ритмических движений (A.Sakurai, R.A.Satterlie). Нарушения в серотонинергической системе вызывают такие болезни человека, как депрессия, различные фобии, эпилепсия, обобщенные тревожные расстройства (F.G.Graeff, P.C.Jobe). Динамика серотонинергических нейронов имеет ряд особенностей, отличающих их от “обычных” нейронов (медленная пейсмейкерная активность, чувствительность к произведенному ими же нейромедиатору). Это дает основание выделить их модели в отдельный подкласс, что, однако, не сделано к настоящему времени.

Недавно было показано, что для успешной реконструкции параметров динамики нейронов, которые не могут быть напрямую измерены в эксперименте, необходимо учитывать микроокружение нейронов в виде динамических переменных, а не в качестве фиксированных параметров (G.Ullah). Так, экспериментальные исследования показывают, что внеклеточная концентрация ионов калия может значительно меняться в ходе интенсивной активности нейронов в головном мозге (E.Sykova, Y.Dahlem) или при ишемии (C.-S.Yi, G.X.Yan, A.J.Hansen, J.R.Cressman). Это, в свою очередь, приводит к деполяризации соседних клеток и ведет к дальнейшему росту активности и изменению внеклеточной концентрации калия. Такое самоподдерживающееся увеличение концентрации калия считается важным элементом в механизме развития эпилептических припадков (M.Bazhenov, E.-H.Park, F.Frohlich), распространяющейся депрессии и мигрени (B.Grafstein, N.Zhou, M.Lauritzen, M.A.Dahlem). Если на физиологическом уровне разработано и опубликовано около десятка моделей этого процесса (многомерных, с десятками управляющих параметров), то публикации в области физического моделирования (минимально необходимые размерность и число параметров модели) крайне редки и основаны на простейшей двухкомпонентной модели типа реакции-диффузии, изначально слишком упрощенной, чтобы совместить локальную возбудимую динамику с механизмом развития самоподдерживающихся фронтов деполяризации.

Следующим шагом после исследования нейронных популяций с большим количеством клеток является исследование динамики и свойств систем, представленных крупными популяциями нейронов. Модели такого масштаба, как правило, не включают одиночных нейронов. Вместо этого используется, так называемый, “подход нейронных популяций“, актуальный, в частности, при анализе процессов адаптационных свойств циркадного ритма человека. Посменная работа (например, в ночную смену), стала неотъемлемой частью 24-часового цикла активности современного человека. Наряду с преимуществами для общества в виде круглосуточного обслуживания, подобная рабо-

та приводит к увеличению сонливости посменных работников, что приводит к авариям и производственным травмам. Это особенно актуально в здравоохранении, транспортной и общественной системе безопасности, где смены работы являются широко распространенным, и жизнь зависит от производительности рабочих (T.Akerstedt, D.F.Dinges, S.Folkard, P.Philip, D.V.Boivin). Проблема адаптации к сменной работе интенсивно изучается последние десятилетия. Было показано, что увеличение интенсивности света в течение рабочей смены и темноты в течение перерывов может значительно улучшить адаптацию к сменам и уменьшить сонливость. Кроме того, предполагается, что некоторые графики смен должны быть эффективней в плане адаптации, чем другие (D.V.Boivin, S.M.W.Rajaratnam). Однако при наличии большого количества экспериментальных данных, полученных в разных условиях, возникает острая необходимость в новых количественных методах, позволяющих предсказывать способность к адаптации и степень сонливости для различных рабочих расписаний.

Были разработаны математические модели цикла сна-бодрствования, нацеленные на предсказание адаптации человека к нескольким графикам работы (A.A.Vorbely, M.E.Jewett, M.M.Mallis, S.R.Hursh, E.Olofsen). Однако более общее прогнозирование долгосрочной динамики при наличии различных сменных графиков требует учета взаимодействия между динамическими циркадным и гомеостатическим механизмами, а также взаимодействия между окружающими факторами и динамикой сна-бодрствования, которые не реализованы к настоящему моменту в достаточной степени.

Еще более обобщенного подхода требует феноменологическое описание процессов, являющихся следствием сложной динамики нейросистем. К таким моделям можно отнести и модели, описывающие динамику психоэмоционального состояния человека в ходе психических расстройств.

Разработка математических моделей, воспроизводящих смену эмоциональных состояний в норме и при патологии, остается экзотической областью приложения нелинейной динамики, несмотря на то, что такие модели могут быть весьма востребованы нейрофизиологами и психиатрами. Особое место здесь занимают, так называемые, аффективные расстройства, при которых процесс смены эмоциональных состояний человека носит ярко выраженный переключательный характер. Среди существующих моделей в этой области можно выделить “модель биологических ритмов” и “модель возбуждения”.

Модель биологических ритмов основана на данных 48 часового наблюдения циклов состояний у пациентов с биполярным расстройством и тенденции периодов возбуждения следовать за периодами депрессии с некоторой периодичностью. Высказывались предположения, что такая смена эмоцио-

нальных состояний является следствием некоторой ненормальности внутренних ритмов организма (F.A.Jenner, T.A.Wehr, A.Kukopulus, A.J.Lewy).

Модель возбуждения (kindling model) основана на наблюдении увеличения частоты выраженных эпизодов болезни при развивающемся биполярном расстройстве. При развитой болезни эпизоды становятся спонтанны, в то время как на начальной стадии они индуцированы стрессом (R.M.Post).

Каждая из упомянутых моделей предлагает свою концептуальную основу для понимания эволюции биполярного аффективного расстройства. Однако ни одна из них не объясняет частую и нерегулярную смену эмоционального состояния пациентов, фиксируемую в ежедневных отчетах настроения, полученных от амбулаторных больных. В уникальном экспериментальном исследовании A.Gottchalk, M.S.Bauer, P.C. Whybrow (1995) с помощью техники реконструкции динамических систем и анализа временных рядов был сделан вывод о наличии признаков хаотической динамики в данных о смене настроения пациентов с развитым биполярным расстройством. Основываясь на этих результатах, в серии последующих работ развивался подход, основанный на предположении о наличии собственной хаотической динамики в процессе смены эмоциональных состояний (M.T.Huber, H.A.Braun). Имеется, однако, целый ряд вопросов касательно адекватности такого подхода и, в частности, о возможности альтернативных подходов к моделированию, основанных на представлениях из области стохастической динамики нелинейных систем.

Целью диссертационной работы являлось исследование основных закономерностей динамики стохастических моделей нейросистем различного уровня в ситуациях, когда потребности модификации и/или расширения модели требуют включения в нее дополнительных положительных обратных связей.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработка и исследование модели, описывающей активность одиночного нейрона в условиях положительной обратной связи, возникающей при его чувствительности им же вызванным изменениям ионного и химического состава межклеточного пространства.
2. Расширение системы, разработанной в рамках задачи 1 на малые ансамбли нейронов. Выявление и исследование возникающих при этом новых динамических паттернов.

3. Разработка и анализ динамики математической модели, которая описывала бы основные пространственно-временные паттерны, характерные для явления распространяющейся кортикальной депрессии.
4. Исследование особенностей динамики модели нейросистемы с положительными обратными связями, разработанной на основе обобщенной идеологии “нейронных популяций и усредненных частот спайков” применительно к задаче моделирования циклов сна-бодрствования человека.
5. Разработка, на основе моделирования в рамках задачи 4, практических рекомендаций по организации посменной работы.
6. Разработка и исследование стохастической модели динамики психоэмоциональных состояний человека при аффективном расстройстве на основе подходов стохастической динамики нелинейных систем.

Методология работы

Методологически, данное диссертационное исследование основано на разработке или модифицировании математических моделей соответственно конкретной решаемой задаче, проведении серии вычислительных экспериментов для выявления типичных паттернов пространственно-временной динамики, и анализе результатов, направленных на формулирование обоснованных гипотез о механизмах обнаруженных эффектов. Этапы работы по каждой задаче при этом включали:

- анализ литературы и разработку математической модели, методологически одинаковые для всех частей работы;
- выбор и программирование вычислительных алгоритмов и методов проведения численных экспериментов;
- собственно проведение численного эксперимента и исследование динамики модели.

Подбор алгоритмов и параметров интегрирования выполнялся по двум важным критериям - точность и производительность вычислений. К этому разделу работы так же относится разработка вычислительного метода на основе технологии проведения параллельных вычислений на графических процессорных устройствах и генерация шума при использовании подобного вычислительного подхода. Было разработано специализированное программное обеспечение, использованное для моделирования двумерных сред с пространственной неоднородностью.

Параметры разработанных математических моделей настраивались для воспроизведения экспериментальных результатов, после чего проводился анализ поведения системы для различных значений параметров, выбранных в зависимости от характера задачи.

Научная новизна

Научная новизна ряда результатов данной работы обусловлена разработкой новых моделей нейросистем и их модификаций, а также применением новых подходов к исследованию их динамики. В частности:

- Разработана новая функциональная модель серотонинергического нейрона в двух вариантах, воспроизводящих свойства нейрона-резонатора и нейрона-интегратора и учитывающая на качественном уровне эффекты авторецепции к произведенному серотонину.
- Впервые выполнен систематический анализ вклада внеклеточного пространства в стохастическую динамику моделей нейросистем на различных уровнях, от одиночного нейрона до крупных (порядка 250000 единиц) ансамблей.
- Впервые обнаружен и объяснен эффект индуцированных шумом пространственно-упорядоченных паттернов генерации в малом ансамбле модельных нейронов, встроенных в среду.
- Предложен и обоснован новый вариант математического описания пространственно-временных паттернов, сопровождающих явление распространяющейся корковой депрессии в форме четырехкомпонентной модельной системы типа реакции-диффузии.
- На основе математической модели циклов сна-бодрствования было впервые предложено теоретическое описание зависимости скорости адаптации циркадных ритмов человека к работе в ночную смену в зависимости от времени ее начала.
- Предложен новый подход к феноменологическому моделированию динамики психоэмоциональных состояний человека при аффективных расстройствах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость результатов диссертационной работы заключается в том, что:

- Предложена новая парадигма построения моделей нейросистем, согласно которой базовым элементом ансамбля является модель нейрона вкуже

с прилежащим фрагментом межклеточного пространства. Как доказывают результаты работы, такой подход позволяет адекватно учесть и описать ряд эффектов, определяющих поведение реальных живых систем.

- Разработано теоретико-модельное обоснование для исследования закономерностей формирования и эволюции пространственно-временных паттернов активности при распространяющейся кортикальной депрессии. Предложенный подход дает основу для последующего развития математических моделей данного класса с целью учета таких факторов, как пространственное перераспределение кровотока и нелинейные характеристики нейроваскулярной связи.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования определяется разработанным в ходе исследования модели “сон-бодрствование” набором рекомендаций, которые могут найти прямое применение при организации работы в ночную смену в индустрии и круглосуточных службах (пожарные, полиция, медицинские службы и т.п.). Следование данным рекомендациям позволит снизить риск несчастных случаев, обусловленных высоким уровнем “сонливости”, а так же уменьшить вред для здоровья сотрудников, вызванный недостаточной адаптированностью циркадных ритмов к режиму работы.

Положения и результаты, выносимые на защиту:

Положение 1.

Моделирование основных динамических режимов, обусловленных взаимодействием нейрона с прилежащим фрагментом межклеточного пространства, может быть реализовано путем введения в двумерную модель возбудимой системы дополнительного уравнения для динамической переменной, играющей роль второго активатора.

Положение 2.

Типичные пространственно-временные паттерны распространяющейся кортикальной депрессии имеют математический образ в виде динамических режимов стохастической четырехкомпонентной модели типа реакции-диффузии, включающей две переменные-активатора и две переменные-ингибитора. Конкретный тип пространственно-временного паттерна может быть активирован комбинацией граничных условий Дирихле и Неймана на границе модельной среды в условиях наличия шума.

Положение 3.

Основные закономерности краткосрочной и долгосрочной динамики психоэмоциональных состояний при биполярном аффективном расстройстве могут быть воспроизведены феноменологической моделью в виде стохастического тристабильного осциллятора, способность потенциальной функции которого к медленной эволюции формирует положительную обратную связь.

Результат 1.

Практические рекомендации по организации работы в ночную смену, основанные на результатах теоретического исследования с использованием модели Филлипса-Робинсона-Хилайра циклов сна и бодрствования человека.

Достоверность полученных результатов подтверждается качественным соответствием между пространственно-временными паттернами динамики моделей, полученными в ходе вычислительного эксперимента и доступными экспериментальными данными по моделируемым системам; использованием вычислительных схем, ранее обоснованных и верифицированных для применения в схожих задачах; критическим анализом всех основных результатов исследования со стороны рецензентов в процессе их опубликования в реферируемых научных журналах.

Апробация результатов и публикации: По теме диссертационного исследования опубликовано 6 статей в реферируемых российских и международных научных журналах, входящих в перечень ВАК. Зарегистрировано шесть результатов интеллектуальной деятельности (программ для ЭВМ). В целом (включая РИД, реферируемые статьи и публикации в сборниках конференций) результаты работы были представлены в 18 публикациях, а также использованы в ходе выполнения трех НИР: грант РФФИ 09-02-01049, НИР № 3.1340.2014/К в рамках проектной части госзадания Минобрнауки РФ, грант “УМНИК” № 9928р/14246, а также были доложены в ходе 16 научных конференций, в том числе: “Нелинейные дни - 2009, 2011” (г. Саратов), “StatInfo - 2009” (г. Саратов), “Saratov Fall Meeting - SFM 2010, 2011, 2012, 2014” (г. Саратов), Седьмая Саратовская Выставка Изобретений, Инноваций и Инвестиций (г. Саратов), “BMI day 2013” (Copenhagen, Denmark), International workshop “Mathematical Modelling and Statistical Analysis in Neuroscience” (2014, Copenhagen, Denmark), студенческих конференциях и семинарах СГУ.

Личный вклад. Большая часть вычислительных экспериментов, анализа данных, а так же разработки программного обеспечения, представленные в данной работе, были выполнены непосредственно автором. Разработка математических моделей и постановка задач выполнялась автором вместе с соответствующими соавторами, которые перечислены в основных публи-

кациях по главам. Структура и задача диссертации сформулирована автором совместно с научным руководителем.

По главам диссертационной работы личный вклад автора состоит в следующем:

В главе 1: Разработка и оптимизация вычислительных модулей, использующих технологию параллельных вычислений на графических процессорных устройствах (основной метод вычислительного эксперимента - в последующих главах работы). Адаптация алгоритма и верификация оригинального метода моделирования неоднородностей двумерной среды.

В главе 2: Разработка модели серотинергического нейрона совместно с соавторами. Разработка программы ЭВМ, проведение вычислительных экспериментов и анализ результатов. Совместная интерпретация результатов. Работа над текстом статьи.

Совместная разработка упрощенной модели системы нейрон+среда. Программирование модели, проведение вычислительных экспериментов, анализ результатов. Совместная интерпретация механизма наблюдаемой динамики.

В главе 3: Проведение вычислительных экспериментов, анализ результатов. Самостоятельная интерпретация результатов, относящихся к формированию волн повторного возбуждения. Участие в разработке математической модели РКД. Оптимизация вычислительного алгоритма (использование текстурной памяти) для стимуляции динамики крупных ансамблей нейронов. Программирование модели. Проведение вычислительного эксперимента, анализ данных и механизмов. Работа над иллюстрациями и текстом статьи.

В главе 4: Совместная адаптация модели циклов сна-бодрствования для анализа динамики циркадных ритмов в условиях работы в ночную смену. Адаптация программного кода модели для кластерных вычислений. Проведение вычислительного эксперимента. Совместная интерпретация результатов и написание текста статей. Самостоятельная разработка модели биполярного аффективного расстройства, анализ, интерпретация и подготовка результатов к публикации.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из вводной части, четырех глав, заключения, списка сокращений и списка литературы. Объем работы составляет 147 страниц текста, включает 33 иллюстрации, 1 таблицу. В список литературы включено 186 источников.

Содержание работы

Во Введении обоснована актуальность задач, решаемых в рамках диссертационного исследования, приведена оценка степени разработанности темы на основе публикаций в научной литературе по изучаемой проблеме, сформулированы задачи и цель работы, новизна, теоретическая и практическая значимость представляемой работы.

Первая глава содержит информацию о конкретных вычислительных методах, при помощи которых были получены результаты работы. А именно, в связи с повышенной вычислительной трудоемкостью ряда задач диссертационной работы, были использованы методы параллельных вычислений на графических процессорных устройствах; разработан специальный подход к моделированию двумерной пространственно неоднородной активной среды; проведено сравнение двух различных подходов к численному интегрированию модели в виде дифференциальных уравнений в частных производных.

Вторая глава посвящена изучению особенностей динамики модели одиночного нейрона, которые возникают при учете того факта, что любой биологический нейрон взаимодействует с окружающей его внеклеточной (интерстициальной) средой.

На примере серотонинергического нейрона предложено упрощенное, физически “прозрачное” модельное описание процессов выброса медиатора серотонина, связанной с этим авторегуляции активности нейрона, и связанных с этим особенностей динамики. Во второй части главы описана и исследована минималистичная (имеющая минимальную размерность) модель, пригодная для исследования динамики малых и больших ансамблей таких нейронов. Обе упомянутые модели на качественном уровне учитывают обратную связь, возникающую в ситуации, когда активность нейрона сопровождается выбросом в межклеточное пространство некоторого вещества (ионы калия, нейромедиаторы), изменение концентрации которого, в свою очередь, влияет на степень активности. Основные результаты главы следующие:

1. Предложена функциональная модель серотонинергического нейрона, на качественном уровне учитывающая характер его взаимодействия с окружающим межклеточным пространством. Исследованы характеристики спонтанной и индуцированной шумом активности модельной системы в зависимости от параметров петли обратной связи, опосредованной авторецепцией к серотонину.

2. Обнаружен и объяснен эффект не-эквидистантного отклика на эквидистантную последовательность стимулирующих импульсов, механизм ко-

торого основан на переустановке фазы в цепи положительной обратной связи низкочастотной генерации в модели серотонинергического нейрона.

3. Исследованы индуцированные шумом изменения в распределении межспайковых интервалов функциональной модели серотонинергического нейрона. Показано, что вместо классического сценария, когда добавление флуктуаций приводит к расширению спектральной линии (уширению пика в распределении межспайковых интервалов), имеют место как значительный сдвиг центрального значения, так и появление нового пика на частоте, ранее отсутствовавшей в системе. Установлено, что указанные изменения связаны с индуцированным шумом переходом к спайк-берст режиму генерации.

4. Выявлены и охарактеризованы особенности статистических свойств индуцированных и поддерживаемых шумом последовательностей импульсов в упрощенной модели одиночного нейрона, встроенного в среду с диффузией.

Третья глава содержит результаты по исследованию динамики модельных ансамблей нейронов в присутствии шума. В первой части данной главы рассмотрено расширение системы до ансамбля из четырех клеток и исследованы наиболее типичные индуцированные шумом режимы, а также проанализирована ситуация, в которой сложная геометрия двумерной среды порождает индуцированные шумом “волны повторного возбуждения” (re-entry).

Во второй части главы вводится и численно исследуется усложненный вариант той же модели в форме четырехкомпонентной модельной системы типа реакции-диффузии, описывающей явление распространяющейся кортикальной депрессии (РКД). Показано, что при нормальном уровне стимуляции моделируемая среда ведет себя, как большая популяция нейронов, демонстрирующая случайные паттерны генерации спайков. В то же время, в ответ на аномально мощный стимул наблюдается формирование и эволюция распространяющегося фронта деполяризации. Особенностью данной модели является наличие свойства медленной (задержанной) инактивации. А именно, через значительное время, самоподдерживающееся гипервозбужденное состояние среды самоподавляется и среда временно теряет возбудимые свойства. Рассматриваются изменения динамики, которые вызывает ускорение реакции второй переменной-активатора модели, что на качественном уровне соответствует таким физиологическим процессам, как отек клеток и соответствующее уменьшение объема внеклеточного пространства в ходе распространения деполяризации. В заключительном разделе данной главы обсуждаются основные механизмы наблюдаемого поведения. Основные результаты данной главы следующие:

1. Обнаружен и объяснен эффект индуцированных шумом пространственно-упорядоченных паттернов генерации в малом ансамбле из четырех модельных нейронов, заключающийся в том, что некоррелированные источники шума, действующие на каждый из нейронов ансамбля, индуцируют упорядоченную (круговую) последовательность генерации импульсов, которая не наблюдается в детерминированном случае.

2. Исследован механизм инициации и терминции волн повторного возбуждения в двумерной дискретной возбудимой среде, основанный на ее геометрической структуре и действии шума. Показана принципиальная зависимость сценария формирования волны повторного возбуждения от выбора точки инициации волны.

3. Предложена феноменологическая модель распространяющейся кортикальной депрессии (РКД) в виде стохастической четырехкомпонентной модели реакции-диффузии, отличающаяся от ранее известных моделей способом учета фоновой активности нейронов и наличием переменной-дополнительного ингибитора, на качественном уровне описывающей конечную скорость притока энергии в систему.

4. Для предложенной модели РКД установлена роль индуцированной положительной обратной связи колебательной динамики в эффекте отражения волнового фронта от границы типа Дирихле и в формировании автономного пейсмейкера.

В четвертой главе обсуждается структура и исследуется динамика двух математических моделей, обобщенно описывающих процессы в крупномасштабных нейросистемах. В роли таких моделей выступают (1) физиологическая модель циклов сна и бодрствования, основанная на идее нейронных популяций и усредненных частот спайков, а также (2) феноменологическая модель биполярного аффективного расстройства.

Обе изучаемые модели обладают “эволюционными” свойствами в том смысле, что включают цепи авторегуляции, крайне медленные по отношению к типичному временному масштабу функционирования системы. Такие цепи авторегуляции управляют изменением модели поведения человека со временем, в зависимости от предыстории и некоторого внешнего управляющего сигнала. В случае модели “сна-бодрствования” таким управляющим сигналом является протокол освещения и расписания часов работы и отдыха, а в случае модели биполярного аффективного расстройства сигналом является специальным образом “сконструированный” шум, имитирующий вариабельность внутреннего и внешнего эмоционального фона человека.

В рамках данной главы получены следующие основные результаты:

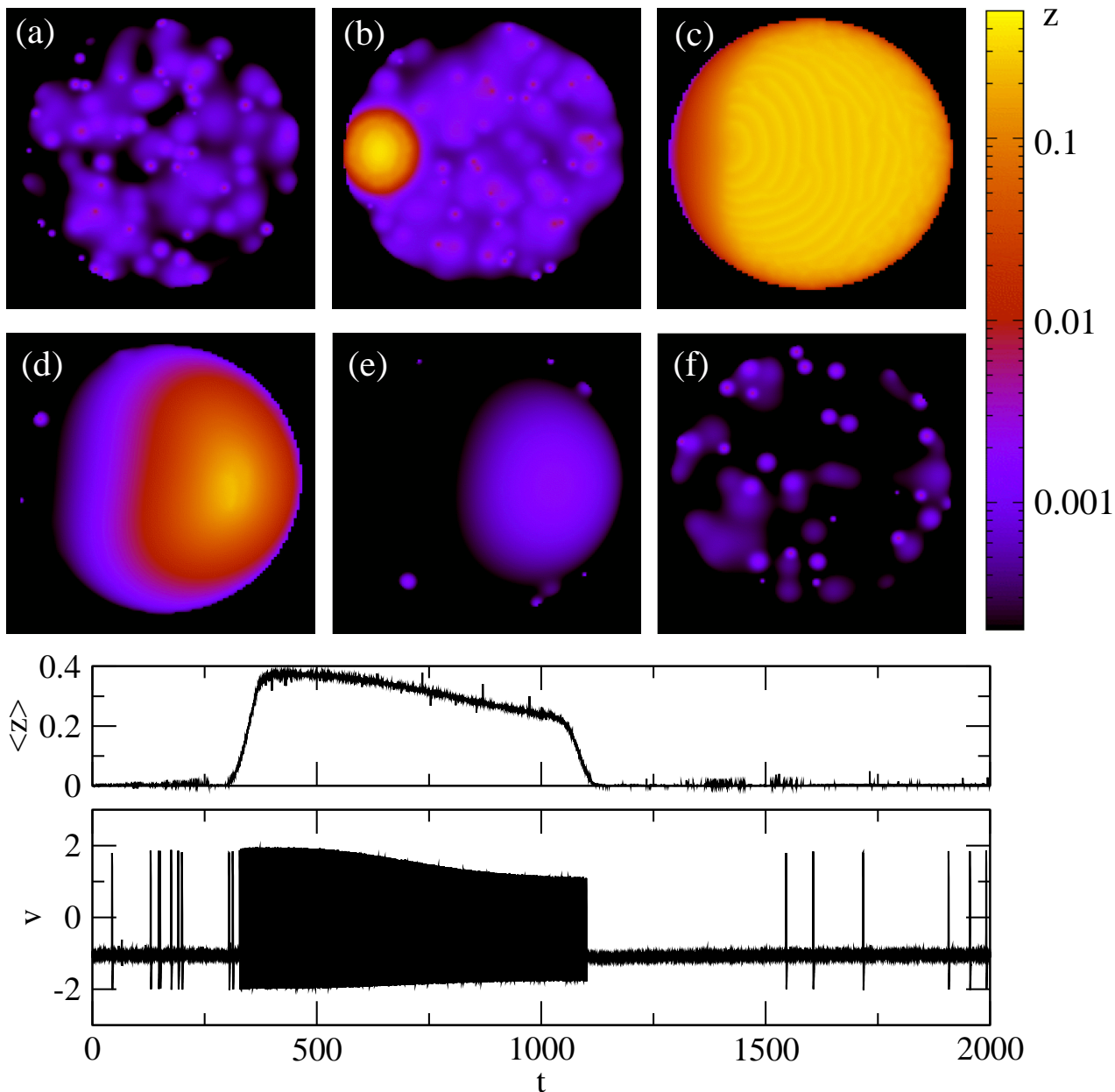


Рис. 1: Пример пространственно-временной динамики модели распространяющейся кортикальной депрессии. Каждая точка модельной активной среды соответствует одному нейрону (всего - около 6000). (а) индуцированная шумом фоновая (нормальная) активность в начальный промежуток времени; (б) фронт деполяризации активирован и начал распространяться; (с) все моделируемое пространство находится в состоянии самоподдерживающейся деполяризации, начинается спонтанная реполяризация с левого края; (г) и (д) само-подавление перевозбужденного состояния продолжается; (е) исходная возбудимая динамика с нормальной, индуцированной шумом активностью, восстановлена. На нижней панели показаны примеры временных реализаций переменных модели (прообраз z - межклеточная концентрация калия, прообраз v - мембранный потенциал нейрона) в центре шаблона.

1. Выполнена адаптация модели циклов сна-бодрствования Филлипса-Робинсона-Хилайра для исследования динамики циркадных ритмов человека согласно экспериментальному протоколу Цейслера в условиях, соответствующих работе в ночную смену.

2. Впервые предложено теоретическое описание зависимости скорости адаптации к работе в ночную смену в зависимости от времени ее начала. Показано, что наиболее распространенные расписания с началом смены близким к 00:00 часам не являются оптимальными с точки зрения скорости адаптации и уровня сонливости персонала. На языке динамических систем, описанный выше результат связан с наличием неустойчивого равновесия в модельной системе, определяющего выбор между сценариями отставания, либо опережения циркадных ритмов.

3. Выполнено количественное модельное исследование эффективности терапевтического освещения в ходе ночной смены. Выработаны практические рекомендации по выбору уровня интенсивности терапевтического освещения, а именно, рекомендованы значения от 1000 люкс.

4. Продемонстрировано влияние освещения во время “дороги с работы” на адаптацию и уровень “сонливости”, которое показывает, что в отсутствие применения терапевтического освещения яркое освещение замедляет адаптацию и повышает общий уровень сонливости.

5. Разработан набор рекомендаций для составления расписаний посменной работы, обеспечивающих снижение уровня “сонливости” и повышение скорости адаптации циркадных ритмов к посменной работе и, тем самым, направленных на снижение рисков несчастных случаев и заболеваний, связанных с нарушениями синхронизации циркадных ритмов.

6. Предложен новый подход к феноменологическому моделированию динамики психоэмоциональных состояний человека при аффективных расстройствах, основанный на парадигме стохастического нелинейного осциллятора, потенциальная функция которого меняется в зависимости от предистории динамики системы. Показано, что динамика разработанной модели качественно соответствует представлениям о реакции психоэмоциональной сферы человека на кратковременные и продолжительные стимулы.

В **Заключении** приводится обобщение результатов, полученных во второй, третьей и четвертой главах.

Публикации автора по теме диссертации

Статьи в реферируемых научных журналах (зарубежных и российских из списка ВАК):

1. Д.Д. Постнов, О.В. Сосновцева, Д.Э. Постнов, «Автономная и неавтономная динамика функциональной модели серотонэргического нейрона», Изв.ВУЗов «ПНД», т. 19, № 3, 26-44 (2011).
2. D.E. Postnov, A.P. Chetverikov, and D.D. Postnov, "Stimulus-induced response patterns of medium-embedded neurons", Eur. Phys. J. Special Topics 187, 241-253 (2010)
3. D. E. Postnov, D.D. Postnov , L. Schimansky-Geier, "Self-Terminating Wave Patterns and Self-Organized Pacemakers in a Phenomenological Model for Spreading Depression", Brain Res. 434, 200-11 (2012).
4. S.D Postnova, P.A. Robinson, D.D. Postnov. "Adaptation to shift work: Physiologically based modeling of the effects of lighting and shifts' start time."PloS one 8, no. 1 (2013): e53379.
5. S.D. Postnova, D.D. Postnov, M. Seneviratne, P. A. Robinson. "Effects of rotation interval on sleepiness and circadian dynamics on forward rotating 3-shift systems."Journal of biological rhythms 29, no. 1 (2014): 60-70.
6. Д.Д. Постнов, «Эволюционная стохастическая модель динамики психо-эмоциональных состояний при аффективных расстройствах», Изв.ВУЗов «ПНД», т. 18, № 4,148-159 (2010).

Зарегистрированы результаты интеллектуальной деятельности:

- 1.Д.Э. Постнов, Д.Д. Постнов, Р.А. Жириин. Свидетельство № 2012610085 от 10.01.2012 об официальной регистрации программы для ЭВМ "Моделирование колебательных и волновых процессов в двумерных средах произвольной геометрии на базе высокоскоростных параллельных вычислений на графических процессорных устройствах по технологии CUDA "AGEOM CUDA".
- 2.Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э."Количественное математическое моделирование электрофизиологии клеточной мембраны и динамики клетки эндотелия кровеностных сосудов "EndoSilva10-20". Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617712 от 22.08.2013.
- 3.Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э. " Количественное моделирование динамики кровотока и режимов взаимодействия в системе из двух связанных нефронов почки млекопитающего "CoupledNephrons" ". Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617714 от 22.08.2013.
- 4.Постнов Д.Д., Неганова А.Ю., Постнов Д.Э."Количественное моделирование электрической активности и кальциевой динамики клетки гладкой

мускулатуры кровеностного сосуда "SMCell27" ". Программа для ЭВМ, свидетельство № 2013617715 от 22.08.2013.

5. Постнов Д.Д., Постнов Д.Э., Неганова А.Ю., "Количественное моделирование основных свойств генерации потенциалов действия в нейронах "Neuron-60" ". Программа для ЭВМ, свидетельство 2013617717 от 22.08.2013.

6. Постнов Д.Д., А.В. Шабунин, Д.Э. Постнов, "Количественное моделирование процессов фильтрации и реабсорбции в тубуло-гломерулярной системе нефрона почки млекопитающих «Nephron 5 22»". Программа для ЭВМ, свидетельство № 2012610084 от 10.01.2012.

Публикации в сборниках конференций:

1. Postnova, S., Postnov, D. D., Robinson, P. A. Computational study of sleepiness and circadian rhythms on rotating shift schedules. Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 43 (2013)

2. Д.Д. Постнов, С.Д. Постнова, П.А. Робинзон, "Исследование индивидуальной адаптации к работе в ночную смену посредством комбинированной математической модели сборник трудов всероссийской школы семинара «Методы Компьютерной Диагностики в Биологии и Медицине 2012»

3. Д.А. Багаев, Д.Д. Постнов, Д.Э. Постнов, "Выявление пространственно распределенных ритмов в спекл-данных с применением параллельных вычислений на GPU сборник трудов всероссийской школы семинара «Методы Компьютерной Диагностики в Биологии и Медицине 2012»

4. Д.Д. Постнов, Д.Э. Постнов, ««БиоМод» - программный комплекс для обучения и исследований в биологии и физике живых систем, с использованием математических моделей физиологических процессов», сборник проектов VII Саратовского Салона Изобретений Инноваций и Инвестиций. (2011)

5. Д.Д. Постнов, «Эволюционная стохастическая модель динамики психоэмоциональных состояний при аффективных расстройствах», сборник трудов Международной школы-семинара «Statinfo-2009», Саратов, 147-150 (2009)

6. Д.Д. Постнов, «Численное исследование динамики стохастических нелинейных систем с использованием аппаратных средств видеокарты», сборник трудов всероссийской конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых-2009», Саратов, 43-47 (2010)

Постнов Дмитрий Дмитриевич

Роль положительных обратных связей
в формировании структур и эволюционной динамике
стохастических моделей нейросистем

Автореферат

Подписано к печати _____ 2015. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура "Times"
Усл. печ. л. 1.____ (1.25). Тираж 100 экз. Заказ _____.

Отпечатано с готового оригинал-макета
Типография СГУ.
410012, Саратов, Большая Казачья, 112а, корпус 8.
