

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского»

На правах рукописи

УДК 53.01

Меркулова Ксения Олеговна

**Динамические эффекты в биофизической модели переключения  
сон-бодрствование и ее модификациях, учитывающих гормональную  
регуляцию и феномен локального сна**

По специальностям

1.5.2. — Биофизика

и

1.3.4. — Радиофизика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук, профессор

Постнов Дмитрий Энгелевич

Саратов — 2026

# Оглавление

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Введение . . . . .</b>                                                                                | <b>5</b>  |
| <b>1 Модельные и экспериментальные исследования цикла сон-бодрствование и циркадного ритма . . . . .</b> | <b>13</b> |
| 1.1 Современные представления о регуляции цикла сон-бодрствование . . . . .                              | 13        |
| 1.1.1 Медленный и быстрый сон . . . . .                                                                  | 13        |
| 1.1.2 Центры сна и бодрствования . . . . .                                                               | 15        |
| 1.1.3 Циркадный ритм . . . . .                                                                           | 16        |
| 1.1.4 Теория локального сна . . . . .                                                                    | 18        |
| 1.2 Математическое моделирование как метод изучения сна . . . . .                                        | 19        |
| 1.2.1 Подходы к моделированию и уровни описания моделей сна . . . . .                                    | 20        |
| 1.2.2 Системная популяционная модель сон-бодрствование . . . . .                                         | 27        |
| 1.3 Применение теории синхронизации для исследования живых систем . . . . .                              | 33        |
| 1.3.1 История развития теории синхронизации . . . . .                                                    | 33        |
| 1.3.2 Синхронизация в живых системах . . . . .                                                           | 37        |
| 1.3.3 Синхронизация в системах с шумом . . . . .                                                         | 39        |
| 1.3.4 Эффект переустановки фазы колебаний . . . . .                                                      | 40        |
| <b>2 Методика вычислительного эксперимента . . . . .</b>                                                 | <b>42</b> |
| 2.1 Методы нелинейной динамики и теории синхронизации . . . . .                                          | 42        |
| 2.2 Интегрирование и построение двухпараметрических диаграмм . . . . .                                   | 43        |
| 2.3 Функции и переменные модели сон-бодрствование и ее расширений . . . . .                              | 43        |
| <b>3 Исследование динамики модели сон-бодрствование . . . . .</b>                                        | <b>49</b> |
| 3.1 Уменьшение размерности гомеостатического осциллятора . . . . .                                       | 50        |
| 3.2 Связь между гомеостатическим и циркадным осцилляторами . . . . .                                     | 53        |
| 3.3 Синхронизация гомеостатического осциллятора под влиянием свободного циркадного ритма . . . . .       | 54        |

|          |                                                                                                                         |            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.4      | Синхронизация трех ритмов: гомеостатического, циркадного и суточного . . . . .                                          | 56         |
| 3.5      | Роль суточных колебаний освещенности в динамике циркадного и гомеостатического осцилляторов . . . . .                   | 64         |
| 3.5.1    | Рассеянный свет в ночное время как фактор рассинхронизации гомеостатического и циркадного осцилляторов . . . . .        | 64         |
| 3.5.2    | Влияние формы суточного сигнала освещенности на соотношение фаз циркадного и гомеостатического осцилляторов . . . . .   | 68         |
| 3.6      | Эффекты влияния латеральных связей в гомеостатическом осцилляторе на синхронизацию в модели сон-бодрствование . . . . . | 74         |
| 3.7      | Обсуждение результатов и выводы по главе . . . . .                                                                      | 76         |
| <b>4</b> | <b>Рассинхронизация и переустановка фазы под действием внешних и внутренних цейтгеберов . . . . .</b>                   | <b>81</b>  |
| 4.1      | Моделирование действия не-световых цейтгеберов: обоснование подхода . . . . .                                           | 82         |
| 4.2      | Эффект циклической переустановки фазы при ультрадианной модуляции суточного ритма . . . . .                             | 82         |
| 4.2.1    | Кривая переустановки фазы для модели переключателя сон-бодрствование . . . . .                                          | 83         |
| 4.2.2    | Эффект циклической переустановки фазы . . . . .                                                                         | 85         |
| 4.2.3    | Динамика времен засыпания и пробуждения при непрерывном неперiodическом воздействии . . . . .                           | 87         |
| 4.2.4    | Резюме по дальнейшей модификации модели . . . . .                                                                       | 88         |
| 4.3      | Математическая модель переключения сон-бодрствование с учетом автоколебаний секреции кортизола . . . . .                | 88         |
| 4.4      | Динамика расширенной модели при слабой обратной связи между подсистемами . . . . .                                      | 91         |
| 4.5      | Спонтанная внутренняя рассинхронизация при усилении действия подсистемы кортизола . . . . .                             | 93         |
| 4.6      | Влияние подсистемы кортизола с учетом воздействия факторов окружающей среды . . . . .                                   | 101        |
| 4.7      | Обсуждение результатов и выводы по главе . . . . .                                                                      | 103        |
| <b>5</b> | <b>Локально - индуцированная переустановка фазы глобального ритма сон-бодрствование . . . . .</b>                       | <b>106</b> |
| 5.1      | Постановка задачи . . . . .                                                                                             | 106        |
| 5.1.1    | Локальный сон как новая концепция в нейрофизиологии . . . . .                                                           | 106        |

|                                    |                                                                                                                    |            |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.1.2                              | Глобальный, локальный и локально-индуцированный глобальный сон с точки зрения динамики и обратных связей . . . . . | 106        |
| 5.1.3                              | Конкретные подзадачи, решаемые в рамках главы . . . . .                                                            | 108        |
| 5.2                                | Математическое описание модели минимальной функциональной единицы сна . .                                          | 108        |
| 5.3                                | Реализация локальной модели для одной единицы сна . . . . .                                                        | 113        |
| 5.4                                | Обобщение локальной модели на случай малого ансамбля единиц сна . . . . .                                          | 114        |
| 5.5                                | Объединение локальной модели минимальной функциональной единицы сна и системной модели сон-бодрствование . . . . . | 117        |
| 5.6                                | Моделирование сценариев короткого дневного сна . . . . .                                                           | 120        |
| 5.6.1                              | Короткий дневной сон как переустановка фазы . . . . .                                                              | 122        |
| 5.7                                | Обсуждение результатов и выводы по главе . . . . .                                                                 | 123        |
| <b>Список сокращений . . . . .</b> |                                                                                                                    | <b>128</b> |
| <b>Список литературы . . . . .</b> |                                                                                                                    | <b>129</b> |



# Введение

## Актуальность и проработанность темы

Синхронизация, как фундаментальное нелинейное явление, представляет собой одну из старейших (более 350 лет с момента открытия Г.Х. Гюйгенсом) и в то же время – постоянно обновляющихся областей исследований в науке о колебаниях [1,2]. Ее применение для изучения живых систем представляет особый интерес, поскольку позволяет раскрыть универсальные механизмы биологических процессов на разных уровнях их организации [3].

Цикл сон–бодрствование — фундаментальный биологический ритм, который, наряду с циркадным ритмом, обеспечивает адаптацию организма к суточным изменениям внешней среды. Их взаимодействие регулирует время и продолжительность сна [4] и, тем самым, влияет на целый ряд ключевых физиологических процессов, таких как физическая активность [5], время приема пищи [6], своевременное выведение метаболитов из мозга [7], процессы роста и регенерации тканей организма [8], а также на психоэмоциональное состояние [9], иммунный ответ [10] и когнитивные функции человека [11].

В норме циркадный ритм и цикл сон-бодрствование синхронизированы между собой и с природным суточным ритмом, поэтому их период равен 24 часам. Однако есть ряд ситуаций, вызывающих временные сбои синхронизма или же их постоянную рассинхронизацию. К временным нарушениям относится рассинхронизация при длительных авиаперелетах с быстрой сменой часовых поясов (jet lag) или в случаях, когда социально-навязанное время бодрствования, например, при посменной работе, ведет ко сну не в фазе с циркадной ритмичностью. Для этого явления возникло особое понятие ”социального временного сдвига” (social jet lag). В современном мире изучение подобных состояний практически значимо и активно проводится экспериментально [12–14] и методами математического моделирования [15–17]. Среди достигнутых результатов можно отметить прогресс в развитии медикаментозных, поведенческих и режимных способов борьбы с возникающим недомоганием и сложностями ведения социально-нормального образа жизни. Однако многие вопросы еще остаются открытыми.

Решение обозначенных проблем целесообразно осуществлять с помощью аппарата нелинейной динамики. Ассоциации с эффектами, изучаемыми в задачах синхронизации автоколебательных систем, прослеживаются даже в самих названиях патологических состояний, определяемых как нарушения фазы цикла сон-бодрствование (Sleep–Wake Phase Disorders, SWPD). Согласно международной классификации расстройств сна (The International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) [18] выделяют синдром задержки сна (Delayed Sleep Phase Disorder, DSPD), синдром преждевременного сна (Advanced Sleep Phase Disorder, ASPD), синдром не 24-часового периода цикла сон – бодрствование (Non-24-hour Sleep–Wake Disorder, N24SWD), а также синдром нерегулярного цикла сон – бодрствование (Irregular Sleep–Wake Rhythm Disorder, ISWRD).

Описанный подход создает методологическую основу для построения динамических моделей, в которых цикл сон-бодрствование рассматривается как нелинейная система, объединяющая несколько взаимодействующих ритмов.

История нелинейной динамики показывает, что основной прогресс в понимании эффектов и механизмов в той или иной конкретной области был достигнут с опорой на относительно небольшой набор ”базовых” математических моделей. Ярким примером служит возникновение целой отрасли вычислительной нейронауки (computational neuroscience) на основе знаменитой модели нейрона Ходжкина–Хаксли.

В области моделирования динамики цикла сон-бодрствование основополагающей модельной работой, которая формализовала влияние циркадной системы на сон, считается двухпроцессная модель А. Борбели, предложенная в 1982 году [4]. Многочисленные исследования показали, что эта модель хорошо предсказывает время и продолжительность сна для независимого набора экспериментальных данных [19]. Также были обнаружены биологические механизмы, лежащие в основе ”двух процессов”, и выявлены различия в динамике гомеостатической склонности ко сну в различных областях мозга [20, 21].

Многие последующие модельные исследования были основаны на фундаментальной модели двух процессов из-за ее гибкости, простоты и предсказательной силы. Одной из наиболее известных является модель, опирающаяся на физиологию восходящей системы возбуждения ствола мозга [22], которая при объединении с моделью динамического циркадного осциллятора [23] обеспечивает желаемое поведение ”триггера” [24]. Подобранный конкретный вид нелинейности, предложенный в работе [25], и оптимальный набор параметров способствуют наилучшему воспроизведению экспериментальных данных по возникновению эффекта спонтанной внутренней рассинхронизации (Spontaneous Internal Desynchrony, SID), который наблюдается у людей, длительное время живущих в условиях постоянной темноты. При SID период циркадного осцилля-

тора обычно близок к 24 часам, тогда как цикл сон-бодрствование имеет более короткий или, наоборот, длинный период.

В то же время отмечается ключевое ограничение модели А. Борбели, заключающееся в независимости (автономности) двух процессов, что делает невозможным моделирование многих явлений [26]. В частности, модель не предполагает учет влияния различных внешних и внутренних факторов, таких как прием пищи, стресс, физическая нагрузка, мыслительные процессы, ритмы секреции гормонов и т.д. Двухпроцессная модель не способна воспроизвести феномен локального сна, открытие которого является одним из значимых событий в современной науке [27]. Локальный сон заключается в асинхронном снижении активности отдельных областей мозга и может быть вызван существенной нагрузкой на них или, наоборот, наблюдаться при длительном отсутствии стимуляции. Было выдвинуто предположение, что синхронизация относительно небольших сетей сильно взаимосвязанных нейронов и глиальных клеток может вызвать наступление сна всего организма [28].

На основе описанного выше важным и актуальным представляется:

- модельно-теоретическое исследование взаимовлияния между разноуровневыми и разнесенными в пространстве колебательными процессами, управляющими переключением между сном и бодрствованием;
- обновление и развитие набора применяемых в таком исследовании математических моделей на основе современных представлений о характеристиках и механизмах вынужденной и взаимной синхронизации автоколебательных систем, в том числе при наличии флуктуаций;
- разработка по возможности универсального подхода, допускающего дальнейшее развитие физиологически обоснованных математических моделей, которые позволяли бы изучить влияние внешних и внутренних ритмогенных факторов (цейтгеберов, *от нем. Zeitgeber – задающий время*) на процесс переключения между сном и бодрствованием.

## Цель и задачи

В соответствии с актуальностью темы и степенью проработанности исследуемой проблематики была сформулирована цель и поставлены задачи диссертационной работы.

**Цель работы:** Модельно-теоретическое исследование механизмов регуляции цикла сон-бодрствование, направленное на анализ синхронизации циркадного ритма и цикла сон-бодрствование под влиянием внешних и внутренних факторов, в том числе с учетом феномена локального сна.

### **Основные задачи работы:**

1. Исследование динамических режимов работы модели сон-бодрствование, основанной на физиологии восходящей системы возбуждения ствола мозга.
2. Анализ влияния формы суточного сигнала освещенности на синхронизацию ритмов в модели сон-бодрствование.
3. Разработка и исследование динамики математической модели кортизоловой подсистемы, связывающей основную нейроэндокринную систему с процессом переключения между состояниями сна и бодрствования.
4. Анализ учета влияния психосенсорного воздействия (psycho-sensory drive) на динамику переключения между сном и бодрствованием.
5. Разработка и анализ минималистичной математической модели функциональной единицы сна, описывающей основные пути регуляции на уровне нейро-глия-васкулярной единицы. Расширение модели до возможности ее применения в рамках малых ансамблей нейро-глия-васкулярных единиц.
6. Исследование связи динамики модели функциональной единицы сна с глобальным процессом переключения между состояниями сна и бодрствования.

## **Научная новизна**

Научная новизна настоящего диссертационного исследования заключается в следующем:

- Впервые паттерны синхронизации циркадного ритма и цикла сон-бодрствование в контексте биофизической задачи рассматриваются при наличии неустранимых флуктуаций окружения, как внешнего, так и внутреннего происхождения.
- Впервые при анализе динамики циркадного ритма и цикла сон-бодрствование вводится в рассмотрение модель, включающая цепи регуляции основных гормонов, в частности, гормона кортизола.
- Предложена модель поэтапного засыпания, на качественном уровне воспроизводящая эффекты локального сна и короткого восстановительного сна (power naps).
- Предложен и обоснован способ учета психосенсорного воздействия (psycho-sensory drive) в математической модели переключения сон-бодрствование.

## Теоретическая и практическая значимость

**Теоретическая значимость:** Традиционно, при модельно-теоретическом исследовании процесса переключения между сном и бодрствованием отправной точкой являлось предположение о его периодичности, что соответствует идеализированному представлению о физиологической норме. При этом любые сбои синхронизации рассматривались как "болезнь" или адаптационный (переходной) процесс.

В настоящем диссертационном исследовании последовательно реализован подход, в рамках которого синхронность моделируемых процессов представляет собой частный случай и может быть нарушена в самых различных ситуациях. Важной особенностью данного подхода является принятие допустимости и даже обязательности наличия случайных флуктуаций во всех сигналах, кроме суточного ритма освещенности.

Также предложенная в работе модель объединяет представления о системной и локальной инициации и регуляции сна, что является важным шагом в формировании целостного подхода к исследованию механизмов организации сна.

**Практическая значимость.** В диссертационной работе предложена методика построения и дальнейшей параметризации моделей влияния на цикл сон-бодрствование самых различных внешних (поведенческих) и внутренних (гормональных) факторов. Это, в свою очередь, дает путь для разработки безмедикаментозного управления ритмами с целью предупреждения и смягчения возникновения негативных эффектов при неизбежно возникающих сбоях (авиаперелеты, посменная работа, стрессовые события и т.д.). Таким образом, исследователи-биофизики в области биологических ритмов получают мощный инструмент исследования и построения моделей девиаций цикла сон-бодрствование в физиологически значимых ситуациях. В то же время набор модельных систем, традиционно используемых в нелинейной динамике при исследовании механизмов синхронизации, пополняется еще одним классом. В дальней перспективе всестороннее исследование механизмов феномена локального сна способствует объективной оценке возможности отключения отдельных участков коры мозга при ее перегрузке, что напрямую связано с вопросами безопасности, особенно на производстве.

## Положения и результаты, выносимые на защиту

**Положение 1:** Математическое описание цикла переключения между сном и бодрствованием на базе модели двух процессов в терминах нелинейной динамики соответствует задаче о синхронизации ритмов в системе из двух автоколебательных систем при наличии внешнего перио-

дического воздействия. Указанная задача может и должна решаться на основе представлений о резонансах на трехмерном торе.

**Положение 2:** Зависимость чувствительности фоторецепторов (меланопсина) от состояния организма (сон или бодрствование) лежит в основе динамического изменения силы связи циркадного и гомеостатического осцилляторов и при определенных условиях приводит к спонтанной рассинхронизации циркадного и светового ритмов.

**Положение 3:** Обобщенный учет влияния на цикл сон-бодрствование дневных пульсаций гормонов при пищевом поведении приводит к эффекту циклической переустановки фазы цикла сон-бодрствование, форма проявления которого зависит от кратности соотношения между длительностью суток и интервалом времени между приемами пищи.

**Положение 4:** Использование параметров активности латеральных нейронных ядер в традиционной модели двух процессов центрального переключателя сон-бодрствование в качестве интерфейса (двунаправленного канала связи) позволяет преодолеть основное ограничение моделей этого класса, а именно, невозможность учета действия внешних и внутренних цейтгеберов.

**Результат 1:** Предложена расширенная модель процесса переключения между сном и бодрствованием, включающая подсистему производства кортизола и ее двунаправленную связь с гомеостатическим и циркадным осцилляторами. Изучено поведение расширенной модели с точки зрения феномена спонтанной внутренней рассинхронизации.

**Результат 2:** Разработана физиологически обоснованная модель функциональной единицы сна, главной особенностью динамики которой является спонтанный и обратимый переход в состояние пониженной активности и низкой чувствительности к внешним стимулам в результате продолжительной и интенсивной стимуляции.

## **Личный вклад автора**

Проведение численных экспериментов, анализ результатов, обзор литературы, подготовка иллюстраций и текста диссертации проводились автором лично. Разработка математических моделей и расчетных программ, подготовка на их основе публикаций, а также формулировка цели, задач, результатов и выводов диссертационной работы проводились автором совместно с научным руководителем.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования, а также представленных в работе обсуждений, выводов и заключительных положений подтверждается публикациями в рейтинго-

вых международных журналах. Результаты модельных экспериментов согласуются с известными положениями и не противоречат накопленным эмпирическим данным.

По результатам диссертационного исследования опубликовано пять статей в российских и зарубежных журналах, входящих в список ВАК и/или индексируемых Scopus и/или Web of Science, в том числе одна статья — в журнале первой квартили по Web of Science:

1. Postnov D., **Merkulova K.**, Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J. Activity driven sleep dynamics: A conceptual modeling study // **PLoS One**. – 2026. – Vol. 21. – no. 2. – P. e0341279.
2. Postnov D.E., **Merkulova K.O.**, Postnova S. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep–wake cycles // **The European Physical Journal Plus**. – 2021. – Vol. 136. – no. 5. – P. 488.
3. Litvinenko E., **Merkulova K.**, Postnov D. Cortisol dynamics and sleep–wake switching: a modeling study // **The European Physical Journal Special Topics**. – 2024. – Vol. 233. – no. 3. – Pp. 579-588.
4. **Меркулова К.О.**, Постнов Д.Э. Рассеянный свет в ночное время вызывает рассинхронизацию ритмов в модели переключения «сон-бодрствование» // **Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика**. – 2023. – Т. 31. – №. 3. – С. 351-364.
5. **Меркулова К.О.**, Литвиненко Е.С., Постнов Д.Э. Влияние светового профиля на циркадные и гомеостатические маркеры в модели переключения «сон-бодрствование» // **Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика**. – 2023. – Т. 23. – №. 4. – С. 328-341.

Сделаны доклады на международных и всероссийских научных конференциях:

- "Актуальные вопросы биологической физики и химии", 2021, г.Севастополь;
- "Saratov Fall Meeting", 2020, 2021, 2022, 2024, г.Саратов;
- The 1st Winter School "Brain Clearance Meets Complex System", 2021, г.Саратов;
- "Математика. Компьютер. Образование", 2022, 2024, г.Дубна;
- "Ломоносов", 2023, г. Москва;
- Summer School "Neuro-Sleep as a Complex Systems", 2023, г.Саратов;
- "Complex system and future technologies in neuroscience", 2024, г.Санкт-Петербург;
- "Dynamics of Complex Networks and their Applications", 2024, г.Калининград.

Опубликованы работы по результатам конференций:

1. **Merkulova K.O.**, Postnov D.E. Towards modeling local sleep phenomena: a toy model of a smallest sleep unit // 2024 8th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA). – IEEE, 2024. – Pp. 165-168.
2. **Merkulova K. O.**, Postnov D. E. The dynamical premise for desynchrony between circadian rhythm and the sleep–wake cycle // Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions. – SPIE, 2021. – Vol. 11847. – Pp. 43-48.

Результаты исследований по теме диссертации использовались в ходе выполнения НИР:

- Проект Правительства РФ № 075-15-2019-1885 от 03.12.2013 "Открытие фундаментальных механизмов сна для прорывных технологий нейрореабилитационной медицины"

- Проект РФФИ № 22-15-00143 от 11.05.2022 "Биофизические механизмы дренажных процессов мозга и активации освобождения его тканей от метаболитов во время сна".



# Глава 1

## Модельные и экспериментальные исследования цикла сон-бодрствование и циркадного ритма

### 1.1. Современные представления о регуляции цикла сон-бодрствование

Современные представления о регуляции цикла сон-бодрствования строятся на интеграции данных из различных областей: нейрофизиологии, молекулярной биологии, хронобиологии и клинической сомнологии. Такой междисциплинарный подход позволяет раскрыть многоуровневые механизмы — от молекулярно-генетических до системных, выявить роль нейромедиаторных систем, модулирующих переходы между фазами сна и бодрствования, понять пространственно-временную динамику, включая феномен локального сна, а также связать нарушения цикла сон-бодрствование с клиническими состояниями и разработать новые подходы к терапии. В результате происходит углубление понимания фундаментальных основ цикла сон-бодрствование и открываются пути к эффективной диагностике и коррекции его нарушений.

#### 1.1.1. Медленный и быстрый сон

Изучение структуры сна начало активно развиваться с появлением возможности регистрировать электрическую активность мозга. Еще в 1950-е годы сон был разделен на медленный (Non-Rapid Eye Movement Sleep, NREM) и быстрый, или парадоксальный (Rapid Eye Movement Sleep, REM) [29]. Длительное время оценка сна проводилась согласно правилам, описанным в 1968 го-

ду Рехтшаффеном и Калесом (система R&K) и оставалась неизменной до 2007 года, когда были внесены существенные поправки в проведение полисомнографического исследования, а также добавлено описание особенностей REM-сна, объединены третья и четвертая стадии медленного сна в одну и т.д. [30]. С тех пор было выпущено несколько дополняющих и уточняющих обновлений, последнее из которых датировано февралем 2023 года [31], однако они не касаются основных правил оценки сна у взрослых людей. Ниже представлены ключевые особенности электрической активности мозга и характеристики для определения стадий сна.

- Во время активного бодрствования при умственной и/или аудиально-визуальной нагрузке на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) преобладают низкоамплитудные высокочастотные сигналы, нейронная активность асинхронна.

- Во время расслабленного бодрствования, когда человек лежит или сидит в комфортных условиях с закрытыми глазами и не занимается активной мыслительной деятельностью, регистрируется  $\alpha$ -ритм с частотой 8-14 Гц.

- Первая стадия сна (NREM1), или дремота, характеризуется смешанной электрической активностью, постепенным переходом от  $\alpha$ -ритма к  $\theta$ -ритму с частотой 4-8 Гц. Легкое внешнее воздействие вызывает эпизоды выраженного  $\alpha$ -ритма. Человека на стадии NREM1 легко разбудить. До тех пор, пока наблюдаются фрагменты  $\alpha$ -ритма, на электроокулограмме регистрируются медленные движения глазных яблок, а на электромиограмме подбородка наблюдается уменьшение амплитуды мышечной активности [32].

- Вторая стадия (NREM2) характеризует более глубокое состояние сна. На ЭЭГ фиксируется устойчивый  $\theta$ -ритм, фрагментарно наблюдаются сонные веретена, К-комплексы и случайные всплески  $\delta$ -волн (0,5-4 Гц), медленные движения глаз отсутствуют, мышечный тонус продолжает падать.

- Третья стадия сна (NREM3) характеризуется высоковольтной  $\delta$ -активностью с частотой менее 4 Гц и называется глубоким, или медленноволновым сном. Колебания генерируются в неокортексе и являются результатом синхронного срабатывания нейронов в больших популяциях [33,34]. На стадии NREM3 наблюдается низкий мышечный тонус, и существует сложность с пробуждением. Стадия NREM3 связана с восстановительными процессами в организме, максимальной скоростью секреции гормона роста и с поддержанием гомеостатической функции сна [35–40]. Также в литературе часто затрагивается тема роли медленных колебаний в консолидации памяти, пластичности и обучении [41–45], однако вопрос все еще остается открытым.

- Быстрый сон (REM) представляет собой высокоактивное состояние коры головного мозга, сопровождающееся сновидениями. На ЭЭГ в коре головного мозга регистрируется низкоамплитудная высокочастотная активность, похожая на ту, которая возникает во время активного бодр-

ствования, а в гиппокампе наблюдаются  $\theta$ -волны. При этом REM-сон характеризуется мышечной атонией с локальными прерывистыми подергиваниями конечностей, подавлением терморегуляторных механизмов, быстрыми движениями глазных яблок и повышенным порогом возбудимости [46, 47]. Предполагается, что REM-сон способствует консолидации аспектов эмоциональной памяти [48].

Последовательность стадий NREM1 - REM называется циклом. В среднем при полноценном здоровом сне у человека отмечается 4-5 полных циклов длительностью около 90-110 минут каждый. У здоровых взрослых людей глубокий сон превалирует в начале ночи, и с каждым последующим циклом его доля уменьшается. В случае быстрого сна наблюдается обратная ситуация: в первом цикле его продолжительность не превышает пяти минут, а в последней трети ночи эпизоды REM-сна становятся существенно длиннее [49].

### 1.1.2. Центры сна и бодрствования

На уровне нейронных ядер образования, отвечающие за сон или бодрствование, можно разделить на соответствующие центры.

**Центр бодрствования** представляет собой совокупность ядер восходящей ретикулярной активирующей системы ствола головного мозга, а также включает в себя ядра заднего гипоталамуса и базальные ядра переднего мозга (Basal Forebrain, BF), которые после острых поражений системы возбуждения ствола мозга способны восстановить цикл сон-бодрствование [50, 51]. Структура BF традиционно рассматривается как область, необходимая для возбуждения коры, а ее повреждение приводит к медленным колебаниям на ЭЭГ и состоянию, подобному коме [52].

Популяции нейронов, способствующие бодрствованию, проецируются в различные структуры мозга посредством дорсального и вентрального путей. Дорсальный путь связан с широкой иннервацией коры через интраламинарные и срединные таламические ядра, что способствует передаче сенсорной информации в кору. Вентральный путь иннервирует гипоталамус, базальный отдел и другие структуры переднего мозга, которые вместе активируют кору. Считается, что бодрствование достигается, когда вовлечены как дорсальный, так и вентральный пути [51, 53].

В качестве молекул-передатчиков, или нейромедиаторов, нейронов центра бодрствования выделяют ацетилхолин, глутамат, аспартат, а также моноамины: норадреналин, дофамин, гистамин и серотонин [54, 55]. Моноаминергические ядра (Monoaminergic Nuclei, MA) обычно действуют согласованно, проявляют свою активность во время бодрствования, уменьшают ее в NREM-сне и полностью замолкают во время REM-сна [56]. Стоит отметить, что моноамины выполняют, по

большей части, модулирующую роль [57], управляя активностью кортикальных нейронов, тогда как основным возбуждающим нейромедиатором является глутамат.

Система норадренергических нейронов имеет особое значение в цикле сон-бодрствование, способствуя длительному поддержанию сознания и бдительности [58]. Ее нейроны расположены, в основном, в голубом пятне (Locus Coeruleus, LC) на уровне Варолиева моста и имеют диффузные проекции по всей центральной нервной системе, в том числе через тонкие сети варикозных волокон [50, 59]. Норадренергические нейроны играют важную роль в обеспечении внимания, реакции на стресс, формировании эмоциональной памяти, а также в контроле моторных, сенсорных и вегетативных функций [59]. Причем нейроны LC оказывают комплексное влияние, воздействуя на нейроны, глию и микрососуды [60, 61].

В системе возбуждения переднего мозга участвуют нейроны латерального гипоталамуса, продуцирующие нейропептиды орексин А и В (гипокретин-1 и -2). Многие из них также содержат глутамат, и почти все также содержат нейропептид динарфин [50]. Орексиновые нейроны участвуют в поддержании длительных периодов бодрствования, двигательной активности и мышечного тонуса. Особая их активность регистрируется во время исследования окружающей среды или мотивированного поведения, в частности, при поиске пищи у голодных животных [50, 51].

**Центр сна** находится в гипоталамусе и связан взаимноингибирующими связями с центром бодрствования [50]. Ключевую роль играет вентролатеральное преоптическое ядро (Ventrolateral Preoptic Nucleus, VLPO), медиатором которого является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). С началом сна нейроны VLPO подавляют деятельность активирующих систем мозга, благодаря чему блокируется поступление сенсорных импульсов к коре через ядра таламуса.

### 1.1.3. Циркадный ритм

Исследование механизмов, лежащих в основе чередования сна и бодрствования, невозможно без учета влияния циркадного ритма. Он представляет собой периодические (~24 ч) поведенческие и физиологические изменения в организме, такие как колебания температуры тела и секреции гормонов, изменения метаболических и иммунных реакций, переключение между сном и бодрствованием и др.

Циркадная система человека представлена центральными и периферическими часами (биохимическими осцилляторами). Они расположены в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса и в клетках периферических тканей и других областей мозга, соответственно, причем центральный осциллятор координирует периферические часы посредством нейронных путей и гормональных механизмов [62, 63].

На клеточном уровне циркадный ритм определяется работой молекулярных осцилляторов, в основе которых лежит транскрипционно-трансляционный механизм ауторегуляторных петель обратной связи [64].

Эволюционно циркадная ритмичность возникла вследствие необходимости адаптации организма к ежедневно повторяющимся изменениям окружающей среды, поэтому основным внешним сигналом, влияющим на биологические часы, служит цикл свет-темнота. У человека, как и у других млекопитающих, восприимчивой к свету является небольшая группа меланопсин-экспрессирующих ганглиальных клеток сетчатки ipRGC. Полученная от них информация через ретино-гипоталамический тракт поступает в супрахиазматическое ядро, где она обрабатывается и синхронизирует центральные циркадные часы с суточным ритмом [65]. Сигнал об изменении уровня освещенности поступает в эпифиз, где вырабатывается гормон мелатонин. Благодаря выраженной реакции уровня этого гормона на активность SCN, концентрация мелатонина в плазме крови является надежным маркером циркадного ритма и активно используется в экспериментальных исследованиях. Мелатонин способен стабилизировать активность центральных циркадных часов, а также поддерживать их синхронизацию с внешним световым циклом. Кроме того, он усиливает ночное снижение внутренней температуры тела и способствует вечерней сонливости, обеспечивая открытие так называемых "ворот сна" [63, 66, 67].

В противофазе с мелатонином вырабатывается кортизол. Его секреция также подвержена влиянию супрахиазматического ядра, но уже через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В ночное время SCN с помощью ГАМК ингибирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что, в конечном итоге, снижает секрецию кортизола. Низкий уровень кортизола в ночное время призван ограничивать организм от избыточной стрессовой реакции, а его пик в утренние часы способствует подготовке к пробуждению и дальнейшему бодрствованию (активация глюконеогенеза, повышение артериального давления, тонуса сосудов, температуры тела и пр.).

Обнаружена фазовая синхронизация между ритмами кортизола и мелатонина. Даже после экспериментов с фазовым сдвигом ритмы продолжают быть противопоставлены друг другу. Известно, что физиологические дозы введенного в организм мелатонина ингибируют секрецию кортизола [68, 69].

Таким образом, циркадное действие мелатонина и кортизола направлено на регуляцию процессов в организме в соответствии с сигналом освещенности и стабилизацию цикла сон-бодрствование.

Циркадный ритм внутренней температуры тела (Core Body Temperature, CBT), наряду с синхронизирующими и нейрогуморальными воздействиями, рассматривается как сигнал, участвующий в

регуляции цикла сон-бодрствование. Вечером падение температуры, обусловленное часами, усиливается снижением активности и освещенности, а также началом секреции мелатонина, который вызывает вазодилатацию периферических сосудов, что усиливает теплоотдачу. Утром происходят ровно противоположные изменения, и внутренняя температура тела растет [70, 71].

Помимо изменений освещенности, информацию о времени суток несут многие природные и социальные факторы - *цейтгеберы*. Это внешние сигналы, способные сбросить (или нарушить) работу циркадных часов. К ним относятся изменения температуры среды, стресс, физическая активность, прием пищи, социальное взаимодействие и т.д. [72–75]. Реакция биологических часов на *цейтгеберы* зависит как от силы стимула, так и от циркадной фазы, во время которой он применяется. Они могут опережать или задерживать циркадные часы, тем самым обеспечивая их синхронизацию с солнечными сутками.

### 1.1.4. Теория локального сна

Состояние сна обычно определяется как глобальное, охватывающее весь организм целиком. На поведенческом уровне его диагностируют по комплексу признаков, каждый из которых характеризует состояние организма, как единой системы. С точки зрения нейрофизиологии регистрация сна проводится по специфическим паттернам на ЭЭГ, прежде всего — по медленноволновой активности, которая должна присутствовать во всей коре. Однако за последние десятилетия накоплен значительный объем данных, требующих более комплексного подхода к исследованию сна, который, как было выяснено, может проявляться фрагментарно (явление локального сна). Это ставит перед исследователями задачу углубленного изучения его пространственно-временной динамики, а решение тесно связано с вопросом о механизмах возникновения микросна.

Изучение феномена локального сна началось с открытия однополушарного сна у морских млекопитающих, птиц и рептилий [76–78]. Недавно было обнаружено, что мозг северного оленя генерирует медленноволновую активность во время жевания: эти животные могут бодрствовать и спать одновременно [79]. В работе [80] отмечалось, что левое полушарие у человека функционирует иначе, чем правое, когда он спит в незнакомых условиях. Кроме того, лунатизм и инерция сна также являются демонстрацией локальных процессов в мозге.

Известно, что когнитивные и поведенческие характеристики человека ухудшаются при длительном бодрствовании. Особенно наглядно это проявляется при нагрузке мозга какой-то определенной задачей. На сегодняшний день имеются данные о локальном асинхронном увеличении  $\theta$ -активности во время бодрствования при депривации сна у людей, которым в ходе эксперимента приходилось развивать свою моторику [81]. В другом эксперименте, согласно данным магнитно-

резонансной томографии, длительная симуляция вождения приводила к ухудшению зрительно-моторного контроля, а выполнение теста Струпа – к ухудшению работы префронтальной коры. Зрительно-моторный контроль при этом не изменялся, так же как симуляция вождения не влияла на префронтальную кору [82]. Таким образом, во время бодрствования в некоторых, вероятно, перегруженных областях мозга может возникать локальный сон.

Также было показано, что медленноволновая активность локально и асинхронно возрастает в разных областях мозга во время NREM-сна, причем ее региональное распределение и амплитуда частично опосредованы изменениями силы синаптических связей, зависящими от активности мозга во время предшествующего бодрствования. Кроме того, отдельные области низкочастотных колебаний ( $< 10$  Гц) могут также возникать во время REM-сна и бодрствования. Локальные изменения медленноволновой активности в задних отделах мозга объясняют изменения сознания во время сна [83].

На уровне мелких клеточных структур *in vivo* было обнаружено сходное со сном поведение кортикальных столбцов крыс [84, 85]. Исследования *in vitro* предоставляют дополнительные доказательства локального сна, демонстрируя, что культуры коры способны генерировать короткие всплески спонтанной активности, очень похожие на характер сна интактного мозга [86, 87].

Стоит отметить, что согласно последним данным, состояние сна связано со специфической активностью не только нейронов, но и глиальных клеток. Существует множество доказательств того, что астроциты участвуют в управлении потребностью во сне посредством нескольких сигнальных путей: аденозин-опосредованных [88–92] и аденозин-независимых [93–95]. Роль астроцитов в регуляции сна также подчеркивается в обзоре [7].

Все вышеперечисленное ставит вопрос о существовании минимальной структуры, способной демонстрировать состояние сна. В работе [96] говорится о ”небольших группах тесно взаимосвязанных нейронов”, а в работе [27] тот же автор высказывает предположение, что ”сон — это фундаментальное свойство небольших жизнеспособных нейронных/глиальных сетей”.

## 1.2. Математическое моделирование как метод изучения сна

Повышение вычислительной мощности и растущий интерес к системным подходам в биологии породили инструменты математического моделирования для исследования сна и связанных с ним явлений, что сыграло значительную роль в изучении цикла сон-бодрствование и циркадных ритмов. Так полувековой опыт применения феноменологических моделей дал возможность структурировать экспериментальные результаты и значительно расширить представления о воздействии разных факторов на сон, а также углубиться в изучение парадоксального сна [97].



Модели обычно используются как средство генерирования новых гипотез, что является неотъемлемой частью процесса понимания механизмов, лежащих в основе изучаемых явлений. Результаты экспериментов можно использовать для разработки и уточнения моделей, а модели — для планирования экспериментов. Это дает комплексные результаты, способствующие углублению фундаментальных знаний об исследуемых процессах и составлению прогнозов, а также позволяет обозначить вектор дальнейших исследований. Кроме того, математические модели дают возможность изучать поведение системы в условиях, слишком сложных для реализации с помощью экспериментов *in vitro* или *in vivo*. Наконец, моделирование может использоваться для разработки терапевтических инструментов, особенно в контексте биомедицинского контроля [97, 98].

Несмотря на большое количество существующих моделей, раскрывающих механизмы сна на различных уровнях (от поведенческого до клеточного), перед исследователями стоит ряд нерешенных задач. В частности, интеграция новых экспериментальных результатов, объединение нескольких уровней организации в единую систему для понимания сложной регуляции сна в целом, уточнение взаимосвязи сна и циркадных ритмов, создание моделей сна на молекулярном уровне и т.д. Решение каждой задачи требует междисциплинарного подхода, четкого обозначения границ применимости модели, а также поиска баланса между простотой и реалистичностью при описании модельных связей. Ниже предлагается детально рассмотреть возможности и особенности уже существующих моделей, сыгравших существенную роль в изучении сна.

### 1.2.1. Подходы к моделированию и уровни описания моделей сна

Математические модели сна и циркадных ритмов существенно различаются по масштабу, сложности и уровню абстракции. Выбор подхода к моделированию определяется предполагаемым использованием модели. Так булевы и количественные статические модели описывают явления и позволяют проводить статистическую проверку. Динамические модели, в свою очередь, отражают биологические механизмы и генерируют экспериментально проверяемые гипотезы, а также имеют более сложные статистические интерпретации.

Модели поведенческого уровня направлены на раскрытие ключевых концепций, лежащих в основе динамики цикла сон-бодрствование, и на объяснение паттернов сна, наблюдаемых в различных условиях, включая нормальный сон, его депривацию, сон в разное циркадное время, сон в условиях постоянного освещения и спонтанную внутреннюю рассинхронизацию. Результаты работы этих моделей представляют собой построение динамик цикла сон-бодрствование и циркадного ритма, их анализ и сравнение. Переменными моделей обычно являются не конкретные физиологические показатели, а обобщенные величины, которые качественно отражают базовые



процессы работы мозга, например, накопление веществ, способствующих сну, в частности, аденозина, простагландина  $D_2$  и цитокинов, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [99, 100]. Описанный подход позволяет упростить систему и сделать ее аналитически или вычислительно управляемой.

Основополагающая концепция, которая сформировала современные представления о динамике цикла сон-бодрствование, получила название модели двух процессов. Она была предложена в 1982 году А. Борбели и представлена в ключевых работах [4, 101]. В модели вводится понятие гомеостаза сна (гомеостатического процесса  $S$ ), представляющего собой механизм саморегуляции, обеспечивающий поддержание оптимального баланса между периодами бодрствования и сна. Чем дольше человек бодрствует, тем сильнее нарастает его потребность во сне, а после засыпания запускаются восстановительные процессы, и потребность во сне снижается. Для описания гомеостатического процесса используется показатель изменения плотности мощности низких частот на ЭЭГ. Расчеты показали, что как при нормальном сне, так и в случае депривации динамика медленноволновой активности может быть описана экспоненциальной функцией с постоянными времени, полученными из скоростей изменения плотности мощности низких частот. Физиологической основой гомеостатического процесса может быть накопление в мозге веществ, способствующих сну, и их выведение во время сна. Вторым элементом модели, контролирующим цикл сон-бодрствование, является циркадный процесс  $C$ , представленный синусоидальной функцией в соответствии с ритмом бдительности при длительном лишении сна. Позже было обнаружено, что процессу  $C$  подобен ритм электрической активности SCN с высокими показателями в утренние и дневные часы и низкими - в вечернее и ночное время [4].

Общая склонность ко сну, включающая в себя гомеостатическую и циркадную компоненты, соответствует их сумме. Однако моменты засыпания и пробуждения удобнее рассматривать, используя зеркальное отражение процесса  $C$  - процесс  $\bar{C}$ . В таком случае склонность ко сну представляет собой разницу между  $S$  и  $\bar{C}$ . На рисунке 1.1 показано, что увеличение разрыва между кривыми в вечерние часы отражает увеличение общей склонности ко сну, тогда как после начала сна в 23:00 разница между кривыми (серая область) уменьшается, пока не достигнет нуля во время пробуждения. Если период бодрствования увеличивается на 24 часа сверх его обычной продолжительности, расхождение кривых продолжает увеличиваться. Однако на восходящем участке  $\bar{C}$  в первой половине дня разница между кривыми уменьшается, а затем снова увеличивается в вечерние часы. После депривации склонность ко сну и уровень медленноволновой активности мозга выше, чем после обычного периода бодрствования, однако из-за экспоненциальной динамики процесса  $S$  продолжительность сна увеличивается не намного.

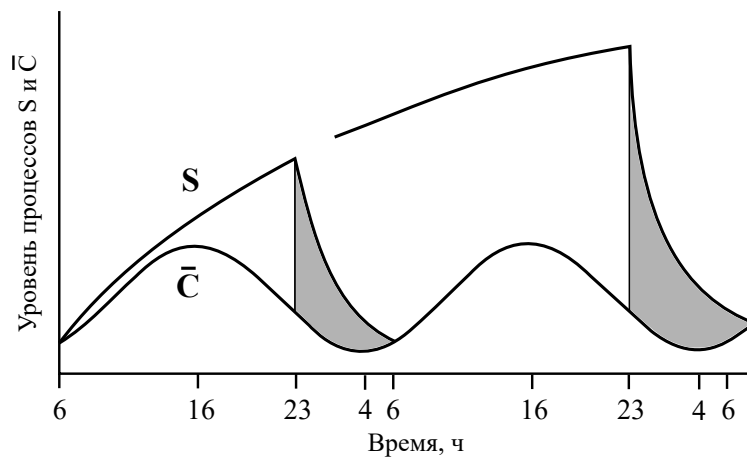


Рисунок 1.1: Динамика гомеостатического  $S$  и обратного циркадного  $\bar{C}$  процессов в случае нормального и продолжительного периодов бодрствования. Адаптировано из [4]

Впоследствии двухпроцессная модель была расширена включением ультрадианной динамики NREM-REM [102], скорректирована для обеспечения количественного прогнозирования медленноволновой активности [19] и настроена на воспроизведение цикла сон-бодрствование у грызунов [103]. Подробный обзор по этой модели представлен в работе [104].

Двухпроцессная модель получила широкое применение для объяснения динамики сна, разработки новых экспериментов и составления прогнозов. Существенная часть научных трудов последних десятилетий была посвящена оценке двухпроцессной модели, а также разработке моделей регуляции сна на уровне нейронных популяций [22, 105–108] и поведенческих реакций [109–113] на ее основе.

Ключевое допущение модели состоит в том, что процессы  $C$  и  $S$  независимы, и их аддитивное (линейное) взаимодействие определяет такие явления, как сонливость и пробуждение. Однако благодаря такому предположению невозможно смоделировать ряд экспериментальных явлений, связанных, в частности, с возрастными изменениями сна, вариациями склонности к пробуждению и течение сна и т.д. [26]. Также двухпроцессная модель не учитывает короткие эпизоды сна вне основного ночного периода, хотя такие эпизоды часто возникают у слепых людей, когда действие основного циркадного ритма ослаблено [114–116].

Этот факт и многочисленные дальнейшие исследования потребовали обновления модели с учетом взаимозависимости двух процессов. В работе [101] было предсказано, что процесс  $S$  может влиять на процесс  $C$ , определяя время сна и бодрствования и, таким образом, ограничивая воздействие света, которое устанавливает циркадную фазу, в то время как циркадная фаза влияет на относительную вероятность состояния сна или бодрствования. В работе [117] была определена доля медленного сна в течение ночи, и оказалось, что она варьируется в зависимости от циркадной фазы после лишения сна. Также циркадное влияние на гомеостатический процесс было

описано в модельной работе [118], а позже было подтверждено исследованиями принудительной рассинхронизации [119]. Достижения в понимании и моделировании взаимодействий циркадного и гомеостатического процессов были подробно рассмотрены в [120].

Параллельно с двухпроцессной моделью были предложены модели в форме осцилляторов с предельным циклом, которые смогли объяснить особенности сна в условиях постоянного освещения, зависимость продолжительности сна от циркадной фазы и спонтанную внутреннюю рассинхронизацию между циклом сон-бодрствование и ритмом температуры [121–123]. Эти модели и их дальнейшие модификации сосредоточены, в первую очередь, на циркадной динамике и рассматривают влияние интенсивности, времени и продолжительности воздействия света [124–126]. Работа [23] примечательна тем, что в модели, помимо освещенности, учитываются другие факторы, для которых введена отдельная функция.

Две более поздние модели были сосредоточены на терморегуляторной и энергосберегающей гипотезах о функции сна. Первая предполагает, что сон необходим, в первую очередь, для снижения тепловой нагрузки на мозг, которая увеличивается во время бодрствования. Модель, созданная на основе этой гипотезы, смогла воспроизвести ключевые экспериментальные данные по депривации сна, внутренней рассинхронизации и полифазному сну [127, 128]. Другая гипотеза относительно функции сна заключается в том, что сон экономит энергию за счет снижения скорости метаболизма. Эта идея была рассмотрена в недавней модели, направленной на разрешение несоответствия между снижением скорости метаболизма и экспериментально наблюдаемой активацией различных функций во время сна [129]. В ней выдвинуто предположение, что зависящее от состояния разделение метаболических процессов, а не прямое снижение скорости метаболизма, является основным механизмом снижения использования энергии во сне.

В целом, поведенческие модели сна играют важную роль в формировании подхода к осмыслению системы и выявлении ключевых компонентов и взаимодействий, контролирующих циклы сна и бодрствования. После того как такая структура будет сформирована, понимание сложной системы многочисленных взаимодействующих компонентов на физиологических уровнях сна станет более доступным, поскольку различные компоненты низшего уровня можно рассматривать как способствующие или находящиеся под влиянием функций высшего уровня, например, циркадных или гомеостатических процессов. Вероятно, для объяснения различных аспектов динамики и функций сна потребуется более одной концепции на поведенческом уровне, например, накопление и снижение дефицита сна в зависимости от состояния организма, расхода энергии или изменения температуры. Поэтому существующие модели не обязательно являются взаимоисключающими, а могут дополнять друг друга.

Особое место в исследовании регуляции сна занимают популяционные модели, в основе которых лежит предположение о схожести поступающих сигналов и синхронной активности групп нейронов, объединенных по анатомическим, функциональным или генетическим признакам и совместно участвующих в обработке информации и регуляции функций организма. Эти группы называют популяциями, а их динамика описывается с использованием нескольких переменных состояния (т.е. нескольких дифференциальных уравнений), при этом генерация ритма обычно приписывается петлям обратной связи между возбуждающими и тормозными нейронными группами. Такой подход позволяет детально моделировать среднюю нейронную и нейромедиаторную активность, оставаясь при этом вычислительно эффективным, что дает возможность производить расчеты в масштабе дней, недель и даже лет.

Популяционные модели регуляции сна направлены на углубление понимания роли конкретных, преимущественно субталамических, областей мозга в формировании поведенческих паттернов цикла сон-бодрствование и переходов NREM-REM во время сна [22, 105–108, 130–132]. Они в основном сосредоточены на физиологии восходящей системы возбуждения ствола мозга и гипоталамуса. При построении моделей учитывается влияние гомеостатического и циркадного процессов, что соответствует двухпроцессной концепции. Модели часто организуют различные области мозга в популяции в соответствии с их активностью и функцией: активные во время сна, активные во время бодрствования, активные во время фазы быстрого сна. Между ними вводится связь в соответствии с анатомическими данными и проверяемой физиологической гипотезой. Результаты работы моделей представляют собой временные зависимости среднего напряжения и частоты спайков. Состояния бодрствования, NREM- и REM-сна определяются на основе нейронной динамики этих популяций. Например, сон регистрируется, когда популяция, активная во время сна, демонстрирует высокий уровень активности, в то время как популяция, активная во время бодрствования, имеет низкую активность. Подробное описание подходов к моделированию и различий между ними было рассмотрено в работе [133].

Среди популяционных моделей сна одной из наиболее известных и показательных является модель, основанная на физиологии восходящей системы возбуждения ствола мозга [22]. Она описывает механизм взаимодействия моноаминергических популяций ствола мозга, способствующих бодрствованию, с популяциями нейронов в вентролатеральной преоптической области гипоталамуса, способствующих сну. Наличие взаимного торможения между ними обеспечивает физиологическую основу для бистабильных феноменов цикла сон-бодрствования, включая переходы, описанные в двухпроцессной модели [4]. Расширения этой модели продемонстрировали, что при корректировке параметров модели лежащая в ее основе физиологическая структура может воспроизводить поведение во время сна и бодрствования у различных видов млекопитающих [134, 135].

Также модификации модели смогли продемонстрировать эффекты депривации сна [136], воздействие кофеина [137], развитие нарколепсии [138] и микросон [139]. В модель был добавлен динамический циркадный осциллятор, синхронизированный светом [23], что позволило изучать хронотипы [140], спонтанную внутреннюю рассинхронизацию [141] и циркадную склонность ко сну [25].

Более сложная по своей структуре модель, обеспечивающая генерацию циклов REM-NREM сна мышей, была предложена в работах [105, 142]. Модель воспроизводит как качественные, так и количественные характеристики сна мышей и предполагает, что орексин играет ключевую роль в генерации устойчивых периодов бодрствования. Этот подход к моделированию был дополнительно расширен для включения динамики нейротрансмиттеров в явном виде с целью изучения эффектов микроинъекций [132], скорректирован с учетом сна человека и спонтанной внутренней рассинхронизации [143] и упрощен для изучения взаимосвязи между началом сна, паттерном REM-сна и циркадной фазой [144]. Другая модель, первоначально ориентированная на сон мышей, но включающая больше физиологических компонентов, была предложена в работе [131]. Она включает 10 типов нейронов, относящихся к 4 категориям активности (сон, бодрствование, REM-сон и REM-сон + бодрствование), и 2 вещества, способствующих сну, что позволяет исследовать роль конкретных областей мозга и веществ в переходах от сна к бодрствованию и от REM-к NREM-сну.

В ряде моделей использовался другой подход для учета переходов REM-NREM, а именно рассматривались REM-on и REM-off популяции вместо одной REM-активной популяции [133]. Первая такая концептуальная модель была предложена в 1974 году в работе [145]. Год спустя первая математическая модель была представлена в работе [146]. Несколько современных моделей также следуют этому подходу, включая в себя как минимум четыре типа нейронных популяций, способствующих сну, бодрствованию, REM-сну, а также подавляющих REM-сон, а также рассматривая более детальное переключение REM-NREM [106–108]. Подробные обзоры моделирования переходов NREM-REM даны в обзорах [133, 147].

Популяционные модели, описывающие регуляцию сна, обеспечивают важную связь между активностью групп нейронов и поведенческими паттернами цикла сон-бодрствование. На сегодняшний день они уникальны в этом отношении и позволяют синтезировать нейробиологические знания и клинические наблюдения в целостное понимание функционирования системы.

Модели на клеточном уровне направлены на понимание роли конкретных нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и ионных каналов в генерации активности нейронов, в том числе их синхронизацию. Также исследуются синаптические связи, что позволяет изучать эндогенную нейронную динамику, ее связь с другими нейронами и их влияние на динамику в более крупном

масштабе. Многие модели основаны на проводимости ионных токов через нейронную мембрану (модели типа Ходжкина-Хаксли) [148]. В зависимости от задачи эти модели включают от одного до десятков тысяч взаимодействующих нейронов. Выходными данными этих моделей являются временные ряды напряжений и ионных токов отдельных нейронов, а результаты моделирования сравниваются с электрофизиологическими записями либо от отдельных клеток, либо от групп клеток. Переменными моделей являются напряжения и скорости активации ионных токов, причем значения параметров часто берутся непосредственно из экспериментальных измерений.

В работе [149] была предложена модель таламокортикальной цепи, которая содержала сотни нейронов и воспроизводила динамику, связанную с медленным сном и бодрствованием, включая синхронизированную импульсную и асинхронную тоническую активности. Одно из ее расширений было использовано для изучения механизмов генерации стадий сна посредством взаимодействия клеточных и химических процессов [150]. Еще одна модель таламокортикальной цепи с десятками тысяч нейронов смогла продемонстрировать ионные механизмы генерации медленного сна [33, 151]. Кроме того она была использована для проверки гипотезы синаптического гомеостаза сна [152].

Гипотеза локального сна также была проверена с использованием абстрактной клеточной модели коры головного мозга [153]. Модель показывает, что взаимодействие между моделируемыми корковыми колонками имеет решающее значение для быстрого перехода к глобальному состоянию сна. Другая корковая модель [154], моделирующая взаимодействие 66 корковых областей с 200 нейронами в каждой, показала, что умеренное снижение ацетилхолина позволяет осуществить переход от бодрствования к медленной активности в локальных сетях, а большее снижение приводит к глобальному сну по всей моделируемой ткани.

Математические модели на клеточном уровне играют существенную роль в объяснении причин изменения нейронной активности как на уровне единичного нейрона, так и в общей динамике. Основным их ограничением являются высокие вычислительные затраты. Для решения этой проблемы исследуются новые подходы к учету внутренней и сетевой динамики нейронов при одновременном сокращении времени вычислений. Ознакомится с ними можно в работах [155–158].

Отдельно стоит сказать про модели регуляции сна на клеточном уровне. Их немного, и все они сосредоточены на динамике нейропептида орексина и орексиновых нейронов в области латерального гипоталамуса [159–162]. Эти модели направлены на понимание специфических особенностей системы или экспериментальных наблюдений, а не на воспроизведение паттернов сна и бодрствования. Зачастую такие модели разрабатываются вместе с экспериментальными исследованиями для ответа на конкретные вопросы, возникающие в ходе экспериментов.

В целом модели сна имеют существенное значение для изучения механизмов его регуляции. Выбор уровня моделирования и методологического подхода определяется конкретными исследовательскими задачами. В данном подразделе рассмотрены лишь ключевые модели, оказавшие заметное влияние на развитие представлений о принципах и механизмах работы мозга во время сна. При этом каждый подход сопряжен с определенными ограничениями, которые, наряду с прогрессом в нейронауке, стимулируют исследователей на создание новых концепций и моделей как частной, так и общей динамики цикла сон-бодрствование. Вероятно, для всестороннего объяснения функциональных и динамических аспектов сна потребуются сочетание нескольких идей, в том числе построение взаимосвязей между различными уровнями регуляции сна.

### 1.2.2. Системная популяционная модель сон-бодрствование

В настоящем диссертационном исследовании используется популяционная модель сон-бодрствование [25, 141], которая уже более пятнадцати лет применяется в теоретических и прикладных исследованиях, дополняется и улучшается. Такой выбор обусловлен рядом успешных модельных экспериментов по взаимодействию между циклом сон-бодрствование, циркадным ритмом и внешней управляющей силой.

Данная модель относится к категории популяционных моделей и опирается на двухпроцессную концепцию. Она объединяет в себе модель восходящей системы возбуждения ствола мозга [22] и модифицированную версию модели циркадного осциллятора Кронауэра, представленную в работе [23]. Такая комбинация представляется оптимальной, так как обеспечивает желаемое поведение "триггера" [24], а предложенный в работе [25] вид нелинейности и выбранные значения параметров обеспечивают лучшее, по сравнению с моделями-прототипами, соответствие лабораторным исследованиям.

Структурная схема модели приведена на рисунке 1.2.

Приближенные границы параметров модели определяются согласно физиологическим и поведенческим показателям. Поведение модели устойчиво во всех ограниченных диапазонах параметров, но обладает достаточной гибкостью для описания широкого спектра наблюдаемых явлений. Кроме того, на основе данной модели могут быть выведены физиологические объяснения наблюдаемого поведения, что обеспечивает базу для широкого диапазона исследований.

Динамика модели описывается с точки зрения популяций нейронов и их взаимодействий. Элементами, отвечающими за сон и бодрствование, являются ключевые нейромодулирующие ядра, а внешней силой, вызывающей смену ("переключение") активности этих областей, являются циркадный и гомеостатический процессы, представленные в виде осцилляторов. В модели не учтены



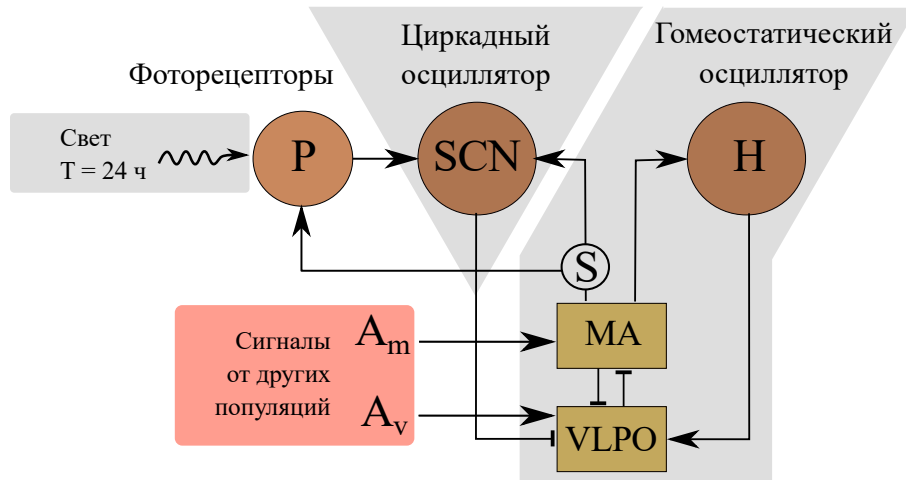


Рисунок 1.2: Схема модели: MA - центр бодрствования, состоящий из моноаминергических нейронных ядер; VLPO - вентролатеральная преоптическая область гипоталамуса, представляющая собой центр сна; SCN – супрахиазматическое ядро гипоталамуса, генерирующее циркадный ритм и H - гомеостатический процесс; P - сигнал от фоторецепторов;  $A_v$  и  $A_m$  - сигналы от других нейронных популяций

ультрадианные колебания, что может несколько изменить количественные аспекты результатов, но не должно влиять на качественную динамику. Быстрые переходы между сном и бодрствованием, а также изменения активности во время бодрствования можно рассматривать вполне достоверно. Модель включает в себя только те связи, для которых есть веские доказательства.

В основе модели находятся два взаимно тормозящих центра: бодрствования и сна, которые физиологически представлены моноаминергическими ядрами ствола мозга (MA) и вентролатеральным преоптическим ядром гипоталамуса (VLPO), соответственно. Каждый из центров уменьшает активность оппонента и усиливает свою собственную активность, демонстрируя поведение "триггера". При популяционном моделировании свойства нейронов усредняются, и каждая популяция имеет среднее напряжение тела клетки относительно состояния покоя и среднюю частоту генерации импульсов. Из-за небольших размеров ядер предполагается пространственная однородность каждой популяции, и отсутствует задержка распространения сигнала. Таким образом, активность нейронных ядер центров сна и бодрствования описывается средним напряжением популяций соответствующих нейронов: для центра сна это переменная  $V_v$ , а для центра бодрствования -  $V_m$ . Состояние бодрствования регистрируется по превышению  $V_m$  заранее заданного порогового значения  $V_{th}$ , иначе считается, что система находится в состоянии сна.

$$Sleep : V_m \leq V_{th}, \quad (1.1)$$

$$Wake : V_m > V_{th}, \quad (1.2)$$



Уровень активности ядра определяется как средняя частота возбуждения нейронов  $Q(V_i)$  и описывается сигмоидной функцией среднего напряжения (мембранного потенциала) соответствующей популяции  $V_i$ . Такая зависимость была предложена У. Фриманом [163] в 1975 году и математически выражается как

$$Q(V_i) = \frac{Q_{max}}{1 + \exp \frac{\Theta - V_i}{\sigma'}}, \quad i = m, v, \quad (1.3)$$

где  $Q_{max}$  - максимально возможная частота генерации импульсов,  $\Theta$  - средний потенциал действия нейрона относительно покоя, а  $\sigma' \pi / \sqrt{3}$  - его стандартное отклонение.

В связи со сходством частоты генерации импульсов популяций МА и VLPO предполагается идентичность их сигмоидных функций. Значение параметров в данном случае и далее по тексту откалиброваны, опираясь на экспериментальные данные. Так средний порог возбуждения для нейронов голубого пятна млекопитающих составляет -55 мВ, что означает  $\Theta = 10$  мВ относительно потенциала покоя -65 мВ. Максимальная частота импульсов 150 Гц была зафиксирована у отдельных нейронов в условиях длительной принудительной деполяризации, поэтому приемлемым средним значением для популяции является  $Q_{max} = 100$  Гц. Параметр  $\sigma'$  ограничен диапазоном  $2 \text{ мВ} < \sigma' < 6 \text{ мВ}$  для нейронов коры головного мозга, а, учитывая, что типичный диапазон напряжения в ядрах ствола не имеет существенных отличий, номинальное значение  $\sigma' = 3 \text{ мВ}$  [22].

Уравнения, описывающие активность ядер МА и VLPO, имеют вид:

$$\tau_v \frac{dV_v}{dt} = \nu_{vm} Q(V_m) - V_v + \nu_{vH} H + \nu_{vC} C(X, Y) + A_v, \quad (1.4)$$

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} = \nu_{mv} Q(V_v) - V_m + A_m, \quad (1.5)$$

где  $\tau_v = \tau_m$  - постоянные времени, управляющие скоростью перехода системы между бодрствованием и сном;  $\nu_{mv}$  и  $\nu_{vm}$  - параметры влияния ядер друг на друга. Они имеют отрицательные значения, поскольку центры сна и бодрствования являются взаимно ингибирующими. Физиологически переход сон-бодрствование длится чуть дольше, чем переход бодрствование-сон, однако для ситуации спокойного пробуждения (без внешних стимулов) параметры времени обоих процессов выставляются одинаковыми.

Слагаемые  $\nu_{vH} H$  и  $\nu_{vC} C(X, Y)$  описывают воздействия на центр сна со стороны гомеостатического и циркадного процессов, соответственно. Параметр связи  $\nu_{vH}$  должен быть положительным, поскольку гомеостатический процесс оказывает активирующее воздействие на VLPO из-за нарастающей потребности во сне в течение бодрствования. Параметр  $\nu_{vC}$ , наоборот, принимает отри-

цательные значения и тормозит центр сна. Параметры  $A_v$  и  $A_m$  представляют собой латеральные связи (сигналы от других популяций нейронов) в центры сна и бодрствования, соответственно.

Ядра VLPO и MA образуют бистабильную систему, которая в отсутствие внешнего воздействия сколь угодно долго находится в одном из двух устойчивых состояний. При включении в модель внешней силы определенной величины система в зависимости от значения основных переменных  $V_v$  и  $V_m$  будет склоняться либо ко сну, либо к бодрствованию. Если же внешняя сила будет колебательной (сигналы от циркадного и гомеостатического осцилляторов), то переменная  $V_m$  будет совершать переходы между состояниями бодрствования и сна, развиваясь по петле гистерезиса, как показано на рисунке 1.3.

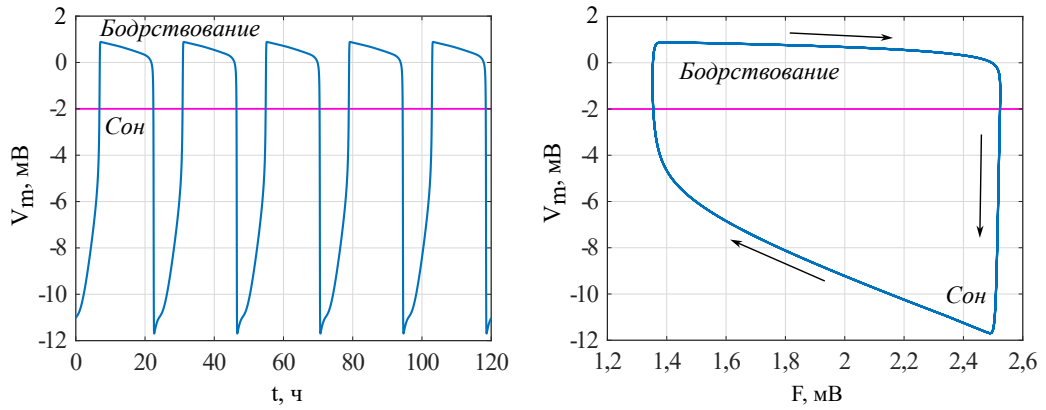


Рисунок 1.3: Динамика работы модели сон-бодрствование. Петля гистерезиса, где  $F = \nu_{vH}H + \nu_{vC}C(X,Y) + A_v$

Гомеостатический процесс  $H$  полностью определяется активностью центра бодрствования  $Q(V_m)$  и описывается следующим уравнением

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = \nu_{Hm}Q(V_m) - H, \quad (1.6)$$

где  $\tau_H$  - постоянная времени гомеостатического процесса, а параметр  $\nu_{Hm}$  задает силу воздействия со стороны МА. Поскольку в модели не уточняется, какое именно вещество, способствующее сну, берется за основу "накопления сна", то гомеостатический процесс можно рассматривать как взвешенную сумму эффектов различных веществ, например, аденозина и цитокинов. Однако следует отметить, что гомеостатическая динамика ограничена временной шкалой, предварительно откалиброванной на основе данных о депривации сна [136] и, следовательно, не учитывает эффекты хронического ограничения сна.

Если активность центра сна отсутствует  $Q(V_m) = 0$ , то решением уравнения 1.6 будет  $H(t) = H_0 e^{-\frac{1}{\tau_H}t}$ . То есть вещества, способствующие сну, имеют среднее время жизни  $\tau_H$ , а их концентрация уменьшается согласно экспоненциальной зависимости.

Если  $H = 0$ , то скорость накопления этих веществ  $\frac{dH}{dt} = \frac{\nu_{Hm}}{\tau_H} Q(V_m)$ , а параметр  $\tau_H$  влияет как на их выведение, так и на накопление. Таким образом  $\tau_H$  является показателем того, насколько быстро может изменяться уровень веществ, способствующих сну.

При небольшом видоизменении уравнения 1.6:  $\frac{dH}{dt} = \frac{\nu_{Hm}}{\tau_H} Q(V_m) - \frac{H}{\tau_H}$  - видно, что чем дольше растет переменная  $H$  (т.е. чем дольше модель бодрствует), тем меньше становится прирост ее значения (происходит замедление роста  $H$ ). Кроме того, существует теоретический верхний предел концентрации "сонных" веществ  $H = \nu_{Hm} Q(V_m)$ .

Циркадный процесс  $C$  имеет форму квазигармонических колебаний и генерируется автоколебательной подсистемой, описываемой следующими уравнениями:

$$\tau_X \frac{dX}{dt} = Y + \gamma \left( \frac{1}{3}X + \frac{4}{3}X^3 - \frac{256}{105}X^7 \right) + C_{XS} + C_{XP}, \quad (1.7)$$

$$\tau_Y \frac{dY}{dt} = - \left( \frac{\delta'}{\tau_c} \right)^2 X + C_{YP}, \quad (1.8)$$

где  $X$  и  $Y$  - основная и дополнительная переменные осциллятора,  $\tau_X, \tau_Y$  - константы времени, которые задают период,  $\gamma$  - параметр, управляющий формой колебаний,  $\tau_c$  и  $\delta'$  - параметры, введенные для согласования с экспериментальными данными [23]. Коэффициенты подобраны таким образом, чтобы амплитуда предельного цикла при отсутствии временных сигналов равнялась единице.

Фаза циркадного процесса определяется исходя из соотношения между переменными состояния  $X$  и  $Y$ . Основными показателями циркадной фазы являются время пика гормона мелатонина в плазме крови  $MEL_{peak}$  и время минимума внутренней температуры тела  $CBT_{min}$ . Они хорошо коррелируют между собой [164], поэтому разница во времени между показателями постоянна. Согласно [25]  $CBT_{min}$  и  $MEL_{peak}$  можно определить как

$$t_{CBT_{min}} = t_{\phi_{crit}} - t_0, \quad (1.9)$$

$$t_{MEL_{peak}} = t_{\phi_{crit}} - t_1, \quad (1.10)$$

где  $t_{\phi_{crit}}$  - это момент времени, когда  $\phi_{crit} = \arctg(\frac{X}{Y}) = -2,98$ . Как правило,  $CBT_{min}$  наступает примерно через 1 час после минимального значения главной циркадной переменной  $X$ . Параметры временных сдвигов соответствуют экспериментальным исследованиям, на которые опирались авторы [25], и имеют численные значения  $t_0 = 2,7$  и  $t_1 = 0,7$ .

Влияние циркадного осциллятора на гомеостатический задано в уравнении (1.4) через нелинейную функцию  $C(X, Y)$ , конкретная форма которой предложена в [25] для лучшего соответ-

ствия экспериментальным данным. Она имеет вид

$$C(X, Y) = 0,1 \frac{(X + 1)}{2} + \left( \frac{c_1 X - c_2 Y + c_3}{X + 2} \right)^2, \quad (1.11)$$

где сила циркадного воздействия выражается параметром  $v_{vC}$ , а форма задается параметрами  $c_1$ ,  $c_2$  и  $c_3$ .

Влияние гомеостатического осциллятора на циркадный моделируется с помощью нелинейной функции  $C_{XS}$  в уравнении (1.7)

$$C_{XS} = \nu_{XS} \left( \frac{1}{3} - (1 - S) \right) (1 - \tanh(rX)), \quad (1.12)$$

$$S = U(V_m - V_{th}), \quad (1.13)$$

где  $\nu_{XS}$  - параметр, характеризующий силу связи факторов, не связанных со светом, а постоянная  $r$  делает воздействие зависимым от фазы циркадного осциллятора. Функция состояния системы  $S$  выражается через ступенчатую функцию  $U$ , которая принимает единичное значение, когда  $V_m - V_{th} > 0$  (система "бодрствует"), или нулевое, когда  $V_m - V_{th} \leq 0$  (система "спит").

Действие света на циркадный осциллятор задается с помощью эмпирически подобранных нелинейных функций  $C_{XP}$  и  $C_{YP}$  для каждой из переменных осциллятора

$$C_{XP} = \nu_{XP} \alpha_I (1 - P) (1 - \epsilon X) (1 - \epsilon Y), \quad (1.14)$$

$$C_{YP} = \alpha_I (1 - P) (1 - \epsilon X) (1 - \epsilon Y) (\nu_{YY} Y - \nu_{YX} X). \quad (1.15)$$

Параметры  $\nu_{YY}$  и  $\nu_{YX}$  делают воздействие зависимым от текущей фазы циркадного осциллятора, а  $\epsilon$  - задает степень чувствительности функций  $C_{XP}$  и  $C_{YP}$  к циркадным переменным.

Физиологически влияние света на циркадную систему осуществляется через ганглиальные клетки (фоторецепторы) на сетчатке глаз [165, 166]. В модели активность фоторецепторов представлена переменной  $P$  и выражается следующими уравнениями:

$$\tau_P \frac{P}{dt} = \alpha_I (1 - P) - \beta P, \quad (1.16)$$

$$\alpha_I = \alpha_0 S \frac{I(t)}{I(t) + I_1} \sqrt{\frac{I(t)}{I_0}}. \quad (1.17)$$

Доля фоторецепторов, готовых к активации, составляет  $(1 - P)$ . Они переходят в активное состояние со скоростью  $\alpha_I$  и спонтанно деактивируются со скоростью  $\beta$ . Параметры  $\alpha_0$ ,  $I_0$ ,  $I_1$  задают зависимость активности фоторецепторов от текущей интенсивности света  $I(t)$ ,  $\tau_P$  - постоянная

времени активации. Стоит отметить, что присутствие состояния системы  $S$  в уравнении (1.17) делает световой сигнал значимым только в состоянии бодрствования (глаза открыты).

Некоторые переменные имеют физическую размерность, в то время как другие переменные безразмерны. Это объясняется тем, что некоторые величины, входящие в модель, не имеют однозначной физической интерпретации. А именно, амплитуда циркадного ритма и амплитуда гомеостатического процесса. Фактически, для работы модели важны только временные характеристики этих процессов, такие как фаза и период.

Значения всех параметров модели даны в главе 2.

### 1.3. Применение теории синхронизации для исследования живых систем

Синхронизация — фундаментальное явление, наблюдаемое в самых разных природных системах: от колебаний маятников до активности нейронов и циклов биологических ритмов [1, 2]. Под синхронизацией понимают подстройку фаз или частот колебаний взаимодействующих осцилляторов. Этот процесс может проявляться в форме полной синхронизации (идентичные колебания), фазовой синхронизации (согласованность фаз) или частотной синхронизации (соотношение частот выражается рациональным числом). Особую значимость в контексте живых систем приобретает изучение синхронизации в условиях шума: стохастические воздействия, которые в классических физических моделях зачастую рассматриваются как помеха, в биологических системах могут не разрушать синхронизацию, а, напротив, способствовать ее возникновению или стабилизации — например, за счет эффектов стохастического или когерентного резонансов [167, 168].

#### 1.3.1. История развития теории синхронизации

Первое описание явления синхронизации было произведено голландским ученым Г.Х. Гюйгенсом в XVII веке. Он наблюдал ”симпатию” двух маятниковых часов, прикрепленных к деревянной балке. Согласно его заметкам, ”оба маятника часов двигались всегда в противоположные стороны, и колебания так точно совпадали, что никогда ни на сколько не расходились”. Гюйгенс также предложил объяснение данного явления, которое заключалось в незаметных движениях самой балки. В современной терминологии это означает, что часы синхронизовались в противофазе за счет связи через балку.

В настоящее время взаимная синхронизация определяется как подстройка ритмов осцилляторов за счет слабого взаимодействия (связи) между ними, в результате чего системы начинают

генерировать колебания с общим периодом. Практически невозможно точно определить границу между тем, что является сильным взаимодействием, а что слабым. Принято считать, что введение связи не должно качественно изменять поведение каждой из систем, лишая ее индивидуальности. Например, в случае двух синхронизированных осцилляторов остановка одного из них не должна мешать второму поддерживать собственный ритм. Синхронизация - это процесс, а не состояние. Она возможна только тогда, когда систему можно разделить на самостоятельные автоколебательные системы [1]. При этом, источники внешнего ритма удобно рассматривать как такие системы, недоступные воздействию исследователя.

Для того, чтобы осцилляторы могли синхронизоваться, помимо слабой связи между ними, важна расстройка частот, или разница между частотами систем до взаимодействия  $\Delta\omega = \omega_1 - \omega_2$ . Если она слишком сильная, то синхронизация не происходит. Это видно на графике зависимости разности частот связанных систем  $\Delta\Omega$  от расстройки частот  $\Delta\omega$  (рисунок 1.4). То есть существует область расстройки частот, в которой при взаимодействии систем их частоты становятся равными (или захваченными). Эта область называется областью синхронизации. На рисунке 1.4  $\Delta\omega$  - разница частот до взаимодействия, а  $\Delta\Omega$  - после взаимодействия.

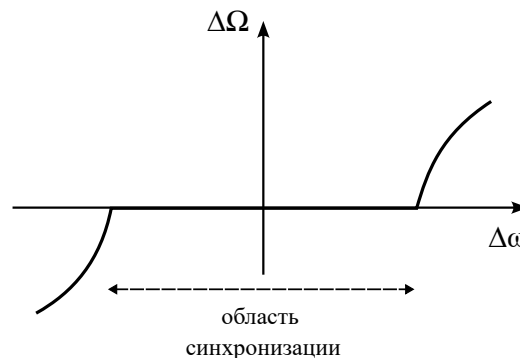


Рисунок 1.4: Зависимость разности частот связанной системы  $\Delta\Omega$  от разности собственных частот несвязанных осцилляторов  $\Delta\omega$ . Адаптировано из [1]

Синхронизация может быть синфазной, когда фазы осцилляторов близки друг к другу, а может быть противофазной, когда разница между фазами осцилляторов близка к  $\pi$ . Разница между фазами осцилляторов называется фазовым сдвигом, а тот факт, что при синхронизации она будет постоянной с течением времени, отражает явление захвата фаз.

Значительный прогресс в изучении синхронизации был достигнут в XX веке благодаря развитию электро- и радиотехники и связан с именами В. Экклеса, Дж. Винсента, Э. Эпплтона, Б. Ван-дер-Поля, А.А. Андропова, А.А. Витта и др. Особое прикладное значение получил эффект захвата частоты генератора слабым внешним сигналом немного другой частоты. Синхронизация в таком

случае использовалась для стабилизации частоты мощного генератора с помощью маломощного, но очень точного [1, 169–171].

В экспериментах синхронизация обнаруживалась путем наблюдения фигур Лиссажу на экранах осциллографов, которые предоставляли информацию о фазовых сдвигах, амплитудах и частотах. Таким образом, синхронизацию можно естественным образом описать в физических терминах, таких как мощность, частота или фаза. С другой стороны, системы, способные к синхронизации, могут быть описаны нелинейными математическими уравнениями. Переходы, происходящие в связанных системах при изменении их параметров, описываются с помощью теории динамических систем, включая теорию бифуркаций. Таким образом одни и те же явления могут быть описаны с использованием языка физики или языка математики. Но какой бы подход ни был выбран, лежащие в основе явления остаются теми же [1, 2].

Как было указано выше, к синхронизации способны именно автоколебательные системы, концепция которых развита А.А. Андроновым, А.А. Виттом и С.Э. Хайкиным в книге "Теория колебаний" [172, 173]. Автоколебания образуют особый, но довольно широкий класс колебательных систем и характеризуются, прежде всего, тем, что они не затухают, поддерживаясь за счет внутреннего источника энергии (т.е. без воздействия какой-либо внешней силы). Также важно, что форма, амплитуда и временной масштаб автоколебаний определяются самой колеблющейся системой и не зависят от начальных условий. То есть начальные условия могут быть выбраны случайным образом в широком диапазоне, при этом автоколебательная система после некоторого переходного периода все равно придет к своему режиму. На фазовой плоскости подобное поведение характеризуется аттрактором, называемым предельным циклом (понятие ввел А. Пуанкаре [174]). Аналогичная картина наблюдается при несильном кратковременном воздействии: спустя какое-то время колебания восстанавливают свою исходную форму, что говорит об их устойчивости к малым возмущениям. Стоит отметить, что некоторым системам свойственна мультистабильность, когда из нескольких возможных устойчивых режимов, автоколебательная система выбирает какой-то один в зависимости от заданных начальных условий.

Синхронизация внешней периодической силой — это распространенное явление, при котором внешние по отношению к системе факторы навязывают ей определенный ритм работы. При этом важна величина расстройки собственной частоты  $\omega_0$  и частоты вынуждающей силы  $\omega$ . Если она невелика, то собственная частота автоколебательной системы захватывается частотой вынуждающей силы и колебания продолжают уже на частоте  $\omega$  (рисунок 1.5(а)), а между фазами устанавливается устойчивое соотношение. В таком случае говорят о фазовой (частотной) синхронизации 1:1. Это частный случай более общего явления  $n:m$  синхронизации, которое можно наблюдать, когда частота воздействия  $\omega$  близка не к собственной частоте  $\omega_0$ , а к величине  $\frac{n}{m}\omega_0$ . Причем чем

больше расстройка частот, тем большая сила требуется для синхронизации. Это отчетливо видно на рисунке 1.5(б). Область захвата частоты на плоскости параметров  $(\omega, \varepsilon)$  называется областью синхронизации, или языком Арнольда. На рисунке 1.5(в) дано схематическое представление языков Арнольда порядка  $n:m$ . При  $\varepsilon=0$  язык вырождается в точку.

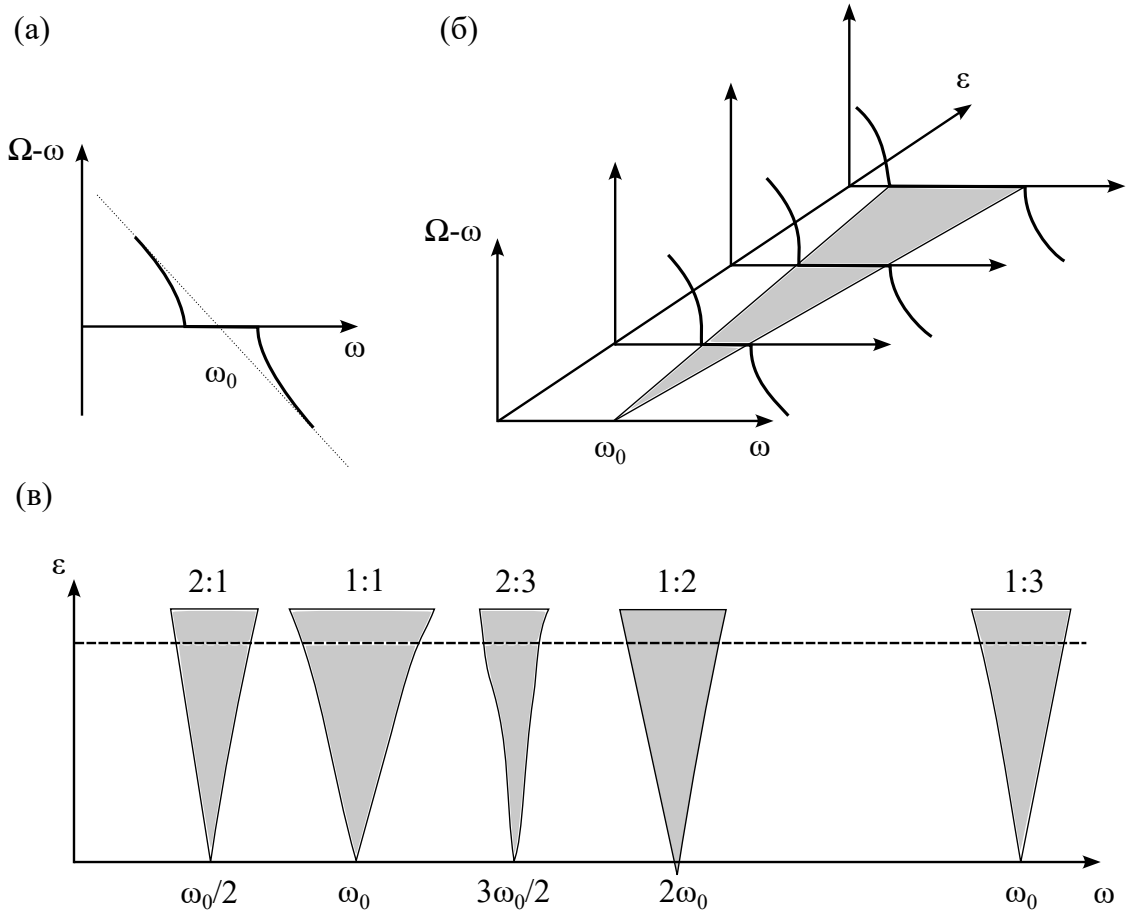


Рисунок 1.5: (а) Разность частот вынуждаемых колебаний  $\Omega$  и частоты внешней силы  $\omega$  в зависимости от частоты внешней силы  $\omega$ . Вблизи собственной частоты осциллятора  $\omega_0$  наблюдается явление синхронизации, выражаемое в захвате частоты, когда  $\Omega - \omega = 0$ . (б) Совокупность таких графиков для разной амплитуды вынуждающей силы  $\varepsilon$ . Объединяя зоны захвата частоты для разных  $\varepsilon$ , можно определить область синхронизации, или язык Арнольда. (в) Схематическое представление языков Арнольда порядка  $n:m$ . Числа над каждым языком обозначают порядок синхронизации, например, 2:3 означает выполнение соотношения  $2\omega = 3\Omega$ .  
Адаптировано из [1]

Внутри области синхронизации разность фаз постоянна, а ее величина зависит от расстройки частот, при  $\omega = \omega_0$  фазы совпадают. С точки зрения динамики разности фаз вынуждающей силы и осциллятора выход из области синхронизации сопровождается ее неограниченным, но пока еще неравномерным ростом. Вблизи границы языка Арнольда наблюдаются периоды времени, когда разность фаз почти постоянна, и более короткие периоды, когда разность фаз быстро увеличивается на  $2\pi$ . Такое резкое изменение называется проскоком фазы. Чередование периодов



почти постоянной разности фаз с проскоками означает, что в течение долгих интервалов времени система колеблется почти синхронно с внешней силой, а затем совершает одно дополнительное колебание (или пропускает одно колебание). При дальнейшем росте расстройки частот продолжительность почти синхронных интервалов становится все меньше, а затем и вовсе разность фаз растет неограниченно и почти равномерно [1].

Вне языков система может демонстрировать квазипериодическое или хаотическое поведение. По мере увеличения  $\varepsilon$  языки расширяются и могут перекрываться. В зонах перекрытия возможны сложные динамические режимы (переходные процессы), включая хаос. Переход между языками соответствует скачкообразному изменению числа вращения. На границах языков происходят качественные изменения динамики - бифуркации.

### 1.3.2. Синхронизация в живых системах

Синхронизация в живых системах известна уже несколько столетий. В 1729 году Жан-Жак Дорту де Мэран обнаружил, что листья фасоли поднимаются и опускаются в соответствии со сменой дня и ночи. Причем даже в темной комнате без сигналов об изменении освещенности листья продолжают совершать периодические движения. С тех пор аналогичные и гораздо более сложные эксперименты неоднократно воспроизводились в различных лабораториях. Сегодня достоверно установлено: все биологические системы — от простейших организмов до высокоорганизованных — обладают внутренними биологическими часами. Они информируют организм о смене дня и ночи, задавая циркадный ритм, которому подчиняется большинство физиологических процессов. Поскольку циркадный ритм управляется освещенностью, его период равен 24 часам, происходит синхронизация внешней силой. При этом фазовый сдвиг между внутренними часами и внешней силой у всех людей отличается, отсюда появилось такое понятие как хронотип ("совы" и "жаворонки"). Возмущение привычного фазового сдвига сильно нарушает нормальную активность и называется jet lag. В отсутствие цикла свет-темнота циркадный ритм имеет свой собственный период, который отличается от 24 часов [1, 175, 176].

Синхронизация внешней силой - распространенное явление в живых системах, которое активно применяется в клинической практике. Одним из ярких примеров является захват частоты дыхания искусственной вентиляцией легких. Ритм дыхания генерируется в дыхательном центре мозга, однако его можно изменить, механически сжимая и расширяя легкие. В зависимости от частоты и амплитуды искусственной вентиляции наблюдаются как синхронные (один механический цикл соответствует одному циклу дыхания), так и асинхронные режимы. При наличии небольшой рас-

стройки частот частота дыхания сдвигается к частоте внешнего воздействия. Если же расстройка велика, то захвата частоты и фазы не происходит [1].

Особое место при описании живых систем занимают релаксационные осцилляторы, которые демонстрируют чередование периодов молчания и быстрой активности [175]. Примерами могут быть сокращения сердца или генерация потенциалов действия нейронами. Популярной моделью таких осцилляторов является модель типа накопление-сброс (integrate-and-fire).

Первая модель сердца была представлена еще в 1928 году Ван-дер-Полем и Ван-дер-Марком [177]. Они последовательно соединили три релаксационных автогенератора так, чтобы один генератор действовал на другие как внешняя сила. Первый генератор имитировал синоатриальный узел, который является пейсмейкером первого порядка ( $f_1 \approx 70$  уд/мин). Второй генератор – атриовентрикулярный узел (пейсмейкер второго порядка,  $f_2 \approx 40-60$  уд/мин). Третий генератор демонстрировал сократительную активность желудочков, которые сокращаются в ритме третьего пейсмейкера с частотой  $f_3 \approx 30-40$  уд/мин. При нормальном сокращении сердца все три генератора синхронны. Меняя связь между вторым и третьим генераторами, можно реализовывать блокаду, то есть нарушение нормальной проводимости от предсердий к желудочкам. В таком случае  $m$  сокращения предсердий соответствует  $n$  сокращений желудочков, наблюдается синхронизация порядка  $n:m$ . Таким образом уменьшение силы связи не дает запустить третий генератор и синхронизация порядка 1:1 нарушается [1].

Описанная модель сердца является, вероятно, первым случаем применения нелинейной динамики к биологической системе. Начиная с 1960-х годов синхронизация последовательностью импульсов стала активно использоваться в кардиологии благодаря изобретению кардиостимуляторов. Их генераторы генерируют стимулирующий импульс или их последовательность, если естественный ритм сердца ниже определенной частоты или нарушен (например, есть паузы).

Другим примером синхронизации в живых системах может служить одновременное мигание светлячков. Каждое насекомое обладает внутренним осциллятором, который предположительно представляет собой совокупность нейронов. В изоляции светлячки мигают нерегулярно, но при взаимодействии с другими особями их ритм корректируется. Ключевой фактор синхронизации — визуальное восприятие вспышек соседей. Увидев вспышку другого светлячка, особь подстраивает свой ритм мигания. Подобные наблюдения были описаны еще в XVII веке [178]. Они представляют собой первые опубликованные данные о синхронизации в большой популяции колебательных систем.

Биологической системой, где наблюдается синхронизация большого количества осцилляторов, являются почки. Адаптивная синхронизация в микрососудистой сети почек повышает эффективность ауторегуляции и расширяет ее динамический диапазон — способность поддерживать ста-

бильный почечный кровоток при колебаниях системного артериального давления, предотвращая передачу избыточного давления в клубочки [179]. При этом регистрируются как синфазные, так и противофазные режимы синхронизации [180, 181]. В условиях стохастических колебаний давления в отдельных нефронах выявляются признаки хаотической фазовой и частотной синхронизации [181].

На сегодняшний день активно исследуется коллективное поведение в нейронной сети [2, 182]. Синхронизация нейронов играет ключевую роль в правильной работе мозга и затрагивает множество когнитивных и физиологических процессов. Наблюдаются разные типы взаимодействия, в частности полная синхронизация, когда все нейроны генерируют спайки практически одновременно, формируя так называемые популяционные спайки, фазовая синхронизация, когда моменты генерации спайков связаны определённой фазой колебаний, но не обязательно совпадают по времени, и частотная синхронизация, когда нейроны работают на близких частотах, или с рациональным соотношением частот. Также выделяют частичную синхронизацию, которая возникает в отдельных подгруппах нейронов, в то время как другие остаются асинхронными. Кроме того, с помощью моделей возбудимых систем, например модели ФитцХью-Нагумо, можно рассматривать когерентный и стохастический резонансы, лежащие в основе нормальной ритмической активности мозга.

Иногда исследовательская задача подразумевает не выделение конкретного колебательного объекта, а рассмотрение системы как непрерывной колебательной среды. Примером служит моделирование реакции Белоусова-Жаботинского, которая может протекать в тонкой мембране, зажатой между двумя резервуарами реагентов. Концентрации веществ изменяются локально, а коллективные колебания, имеющие общую частоту, могут интерпретироваться как синхронизация в среде [1, 183].

### 1.3.3. Синхронизация в системах с шумом

В реальных условиях ни одна биологическая система не может считаться полностью изолированной от окружающей среды. Она всегда подвержена воздействию стохастических внешних возмущений различной природы, к которым можно отнести флуктуации температуры, давления, электромагнитных полей, а также механические вибрации и акустические шумы. Параллельно с этим внутренние параметры осциллирующих элементов также подвержены изменениям, обусловленным тепловыми флуктуациями, диффузионными процессами и квантовыми эффектами. Эти факторы нарушают детерминированную динамику системы и могут влиять на устойчивость режимов синхронизации. Для построения реалистичных моделей необходимо исследовать свойства

синхронизации в присутствии шума, что позволяет оценить пороги устойчивости синхронных режимов, выявить условия, при которых шум не разрушает, а, напротив, стабилизирует синхронизацию, а также прогнозировать поведение сложных систем в естественных условиях [1, 184].

В общем случае синхронизация при наличии шума возможна тогда, когда сила связи между осцилляторами превышает интенсивность шума. Если связь слабая, шум доминирует, и фазы разлетаются хаотично. При достижении критического значения связи можно наблюдать механизмы синхронизации, но не в классическом виде, а по характерным признакам. В системах с шумом синхронизация перестает быть идеальным "совпадением фаз" и превращается в вероятностный процесс: разность фаз колеблется около среднего значения, причем чем выше уровень шума, тем шире амплитуда флуктуаций. Даже если система "захвачена", случайный сильный всплеск шума может привести к тому, что один осциллятор совершит лишний оборот (или отстанет) на  $2\pi$  относительно другого. В этот момент синхронизация кратковременно теряется. Частота таких проскоков зависит от отношения сигнал/шум [1].

Еще одна характерная особенность при исследованиях систем с шумом заключается в возникновении эффекта динамической фильтрации, также известного как эффект огрубления фазового портрета. При расчете бифуркационных диаграмм наличие шума в системе размывает их мелкую структуру, убирая "неосновные" резонансы и позволяя сфокусироваться на ключевых динамических режимах, значимых для системы [185].

#### 1.3.4. Эффект переустановки фазы колебаний

Переустановка фазы (phase resetting) - эффект, характерный для релаксационных осцилляторов и получивший известность в ходе исследования моделей нейронов и их ансамблей [186, 187]. В простейшей форме, он заключается в том, что подача кратковременного импульса приводит к более ранней или более поздней генерации импульса нейроном, либо вызывает синхронный разряд их ансамбля. Свойства модельного или реального осциллятора было предложено характеризовать с помощью "кривой переустановки фазы" (Phase Resetting Curve, PRC) [188, 189]. Было обнаружено, что вид PRC качественно отличается у различных моделей нейронов, что определяет их поведение в задачах синхронизации [186, 190]. Также, было показано, что знание PRC позволяет построить модельную систему с дискретным временем, предсказывающую особенности динамики связанных систем [191].

К настоящему времени установлено, что эффекты типа переустановки фазы наблюдаются в самых разнообразных живых системах [192]. Принято считать, что такого рода эффекты суще-

ственны для когнитивных функций мозга [190, 193, 194], так как обеспечивают механизм реакции нейронного ансамбля на общий стимул.

Применительно к задачам диссертационной работы, воздействие подаваемого извне импульса способно приблизить или отдалить во времени момент перехода ко сну и/или пробуждения. Таким образом, сам эффект переустановки фазы имеет место, однако, сопровождается рядом особенностей, что определяется наличием в модельных системах постоянного периодического воздействия с фиксированным периодом 24 часа, а также наличием в течение суток двух событий (времени пробуждения и времени засыпания), фазы которых могут быть переустановлены независимо.

## Глава 2

# Методика вычислительного эксперимента

В данной главе приведены сведения о методах, используемых в диссертационной работе при анализе математической модели переключения сон-бодрствование и ее расширений, включающих подсистему генерации кортизола и динамику нейро-глия-васкулярной единицы (НГВЕ). Также описаны параметры модели и их типичные значения.

### 2.1. Методы нелинейной динамики и теории синхронизации

Традиционно, набор методов диагностики при исследовании явления синхронизации включает:

1. Анализ структуры фазовых портретов и сечений Пуанкаре взаимодействующих автоколебательных систем;
2. Расчет мультипликаторов циклов синхронного режима с целью локализации границы области синхронизации и диагностики ее типа, расчет спектра ляпуновских показателей при анализе многочастотных колебаний;
3. Расчет и анализ структуры спектров мощности взаимодействующих автоколебательных систем;
4. Расчет и анализ распределения времени возврата в заданное сечение фазового подпространства, включая анализ дискретной последовательности таких времен как динамики двумерного отображения.

Из перечисленного, для решения задач диссертации преимущественно были использованы характеристики 1,3,4, в то время как расчет мультипликаторов циклов и ляпуновских показателей оказался значительно менее удобен из-за относительно высокой размерности системы и вычислительных затрат при умеренной информативности.

Наилучшим образом себя показал расчет периодов возврата в фазовых подпространствах, соответствующих циркадному и гомеостатическому осцилляторам, а также подсистеме производства кортизола в составе модели.

## 2.2. Интегрирование и построение двупараметрических диаграмм

Все описанные в работе результаты были получены методами численного интегрирования с помощью ряда компьютерных программ, реализованных в среде GNU "Octave" и в среде разработки NVIDIA CUDA (применялась для расчета двупараметрических диаграмм). При вычислениях переменные имели двойную точность, а решение проводилось с использованием разновидности метода Рунге–Кутты 4 порядка с фиксированным шагом, адаптированного для решения как обыкновенных, так и стохастических дифференциальных уравнений [195–197]. В результатах расчетов двумя указанными программами значимых расхождений не выявлено.

Для оценки периода циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  процессов выполнялось численное интегрирование системы с одними и теми же начальными условиями, но разными комбинациями управляющих параметров. Считалось, что период установления занимает не более 1000 часов модельного времени, после чего в последующие 1000–5000 часов вычислялись средние значения периода циркадного осциллятора  $T_C$  по временной реализации переменной  $X$  и периода ритма сон–бодрствование  $T_S$  по временной реализации переменной  $V_m$ . Данная процедура выполнялась независимо для каждой комбинации управляющих параметров. Для ускорения расчетов все комбинации параметров обрабатывались одновременно с помощью метода параллельных вычислений на графических процессорах. Таким образом, анализ текущего режима основывался на соотношении периодов трех ритмов: суточного с периодом строго 24 часа, циркадного с периодом  $T_C$  и гомеостатического с периодом  $T_S$ .

## 2.3. Функции и переменные модели сон–бодрствование и ее расширений

Динамика переменных модели сон–бодрствование и ее расширений, включающих подсистему генерации кортизола и динамику нейро-глиа-васкулярной единицы, задана с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений, а их описание представлено в таблице 2.1.

Уравнения включают в себя ряд функций, описание которых вместе с параметрами представлены в таблице 2.2.

Скорость изменения переменных характеризуют константы времени, а влияние переменных друг на друга - параметры связи. Их типичные значения вместе с величинами остальных параметров моделей приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.1: Переменные модели

| Переменная | Описание                                                                                                             | Единица измерения |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| $V_m$      | Средний мембранный потенциал по популяции нейронов моноаминергических ядер (центра бодрствования)                    | мВ                |
| $V_v$      | Средний мембранный потенциал по популяции нейронов вентrolатеральной преоптической области гипоталамуса (центра сна) | мВ                |
| $H$        | Гомеостатическая склонность ко сну (переменная гомеостатического осциллятора)                                        | нмоль/л           |
| $X$        | Основная переменная циркадного осциллятора                                                                           | -                 |
| $Y$        | Дополнительная переменная циркадного осциллятора                                                                     | -                 |
| $P$        | Активность фоторецепторов                                                                                            | -                 |
| $L$        | Концентрация кортикотропин-рилизинг гормона                                                                          | нмоль/л           |
| $K$        | Концентрация адренкортикотропного гормона                                                                            | нмоль/л           |
| $Z$        | Концентрация кортизола                                                                                               | нмоль/л           |
| $V_f$      | Частота генерации потенциала действия нейрона в НГВЕ                                                                 | -                 |
| $V_a$      | Кальциевая активность астроцита в НГВЕ                                                                               | -                 |
| $V_g$      | Запас гликогена в астроците в НГВЕ                                                                                   | -                 |
| $V_b$      | Интенсивность кровотока в НГВЕ                                                                                       | -                 |
| $V_s$      | Суммарное внешнее воздействие на НГВЕ                                                                                | -                 |
| $V_n$      | Высвобождение норадреналина в НГВЕ                                                                                   | -                 |

Таблица 2.2: Функции модели

| Функция  | Описание                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $Q(V_i)$ | Зависимость средней частоты потенциалов действия популяции нейронов от среднего мембранного потенциала |



|                      |                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C(X,Y)$             | Циркадная склонность ко сну                                                                   |
| $C_{XP}$<br>$C_{YP}$ | Влияние света на циркадный осциллятор отдельно для каждой переменной                          |
| $C_{XS}$             | Влияние цейтгеберов (кроме света) на циркадный осциллятор                                     |
| $S$                  | функция состояния "сон" ( $S = 0$ ) или "бодрствование" ( $S = 1$ )                           |
| $\alpha_I$           | Скорость активации фоторецепторов                                                             |
| $I(t)$               | Интенсивность света в зависимости от времени суток                                            |
| $F(Z)$               | Интенсивность секреции кортикотропин-рилизинг гормона в зависимости от концентрации кортизола |
| $G_1(X)$             | Нормировочная функция для основной переменной циркадного осциллятора                          |
| $G_2(H)$             | Нормировочная функция для гомеостатической склонности ко сну                                  |
| $\xi(t)$             | Гауссовский шум                                                                               |
| $PSD(t)$             | Психосенсорное воздействие                                                                    |
| $F_{inf}$            | Модуляция активности нейрона в НГВЕ                                                           |
| $V_{fnet}$           | Совокупность сигналов от НГВЕ функционального ансамбля                                        |
| $V_{rand}$           | Фоновый шумоподобный сигнал                                                                   |
| $B_F$                | Влияние активности нейрона на перфузию НГВЕ                                                   |
| $\Psi_1$ и $\Psi_2$  | Функции создания бистабильности астроцитарного гликогена                                      |

Таблица 2.3: Параметры модели и их типичные значения

| Параметр   | Значение         | Описание                                                                                 |
|------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\tau_m$   | 50/3600 ч        | Константы времени, характеризующие скорость изменения переменных: $V_m, V_v, H, X, Y, P$ |
| $\tau_v$   | 50/3600 ч        |                                                                                          |
| $\tau_H$   | 59 ч             |                                                                                          |
| $\tau_X$   | $24/(2\pi)$ ч    |                                                                                          |
| $\tau_Y$   | $24/(2\pi)$ ч    |                                                                                          |
| $\tau_P$   | 1/3600 ч         |                                                                                          |
| $\tau_c$   | 24,2 ч           | Внутренний циркадный период                                                              |
| $Q_{max}$  | 100 Гц           | Максимально возможная частота генерации спайков                                          |
| $\theta$   | 10 мВ            | Средний потенциал действия нейрона относительно покоя                                    |
| $\sigma$   | 3 мВ             | $\sigma^{-1}$ - коэффициент наклона функции $Q(V_i)$                                     |
| $V_{th}$   | -2 мВ            | Значение переменной $V_m$ , определяющее переход между сном и бодрствованием             |
| $A_v$      | -10,3 мВ         | Средний потенциал популяций, влияющих на центр сна                                       |
| $A_m$      | 1,3 мВ           | Средний потенциал популяций, влияющих на центр бодрствования                             |
| $\nu_{mv}$ | -1,8/3600 мВ · ч | Модулирует силу воздействия центра сна на центр бодрствования                            |
| $\nu_{vm}$ | -2,1/3600 мВ · ч | Модулирует силу воздействия центра бодрствования на центр сна                            |
| $\nu_{vH}$ | 1 мВ             | Модулирует силу воздействия гомеостатической склонности ко сну на центр сна              |
| $\nu_{vC}$ | -0,5 мВ          | Модулирует силу воздействия циркадной склонности ко сну на центр сна                     |
| $\nu_{Hm}$ | 4,57/3600 ч      | Модулирует силу воздействия центра бодрствования на гомеостатическую потребность во сне  |
| $\nu_{XP}$ | 37/60 ч          | Модулирует силу воздействия света на циркадный процесс                                   |
| $\nu_{XS}$ | 0,032            | Модулирует силу воздействия цейтгеберов (кроме света) на циркадный процесс               |

|                                  |                                                   |                                                                                                                                    |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\nu_{YY}$<br>$\nu_{YX}$         | 12,33/60 ч<br>20,35/60 ч                          | Необходимы для достижения соответствия между динамикой циркадного осциллятора и экспериментальными данными по воздействию света    |
| $c_1$<br>$c_2$<br>$c_3$          | 0,838<br>0,676<br>1,136                           | Задают форму функции циркадной склонности ко сну                                                                                   |
| $\epsilon$                       | 0,4                                               | Степень чувствительности функций $C_{XP}$ и $C_{YP}$ к циркадным переменным                                                        |
| $r$                              | 10 ч                                              | Определяет зависимость степени влияния цейтгеберов (кроме света) на циркадный осциллятор от его фазы                               |
| $\alpha_0$<br>$I_0$<br>$I_1$     | 0,1/60 Гц<br>9500 лк<br>100 лк                    | Регулируют влияние света на активность фоторецепторов                                                                              |
| $\gamma$                         | 0,13                                              | Параметр, управляющий формой колебаний циркадных переменных                                                                        |
| $\delta'$                        | 24,2/0,99729 ч                                    | Поправочный коэффициент для $\tau_c$                                                                                               |
| $\beta$                          | 0,007/60 Гц                                       | Скорость спонтанной деактивации фоторецепторов                                                                                     |
| $I_{ext}$                        | -                                                 | Максимальная суточная интенсивность света, $I(t)$ - "меандр"                                                                       |
| $I_{amb}$                        | 0 лк                                              | Минимальная суточная интенсивность света, $I(t)$ - "меандр"                                                                        |
| $\tau_L$<br>$\tau_K$<br>$\tau_Z$ | (4/ln 2)/60 ч<br>(15/ln 2)/60 ч<br>(70/ln 2)/60 ч | Константы времени, характеризующие скорость изменения переменных: $L, K, Z$                                                        |
| $\nu_{KL}$<br>$\nu_{ZK}$         | 600 ч <sup>-1</sup><br>12000 ч <sup>-1</sup>      | $\nu_{ij}$ - скорость секреции $i$ гормона в зависимости от концентрации $j$ гормона                                               |
| $\lambda$                        | 1 л/моль                                          | коэффициент наклона функции $F(Z)$                                                                                                 |
| $Z_{L/2}$                        | 150 нмоль/л                                       | Концентрация кортизола, при которой секреция кортикотропин-рилизинг гормона снижается вдвое                                        |
| $b$                              | 30 нмоль/(л·ч)                                    | Параметр модуляции секреции кортизола циркадной склонностью ко сну                                                                 |
| $a$                              | 1,8 нмоль/(л·ч)                                   | Параметр модуляции секреции кортикотропин-резилинг-гормона циркадным и гомеостатическим сигналами, а также концентрацией кортизола |

|                                                          |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\mu$                                                    | -                                                                | Параметр модуляции переменной центра бодрствования кортизолом                                                                                                                                                       |
| $\tau_f$<br>$\tau_s$<br>$\tau_a$<br>$\tau_b$<br>$\tau_g$ | 0,1 / 3600<br>0,05 / 3600<br>1 / 3600<br>2000 / 3600<br>1 / 3600 | Константы времени, характеризующие скорость изменения переменных: $V_f, V_s, V_a, V_b, V_g$ .                                                                                                                       |
| $\tau_{rand}$                                            | 1                                                                |                                                                                                                                                                                                                     |
| $D$                                                      | -                                                                | Интенсивность шума                                                                                                                                                                                                  |
| $k_{net}$                                                | -                                                                | Сила возбуждающих связей в функциональном ансамбле НГ-ВЕ                                                                                                                                                            |
| $k_0$                                                    | $k_0^{min} = 0,8$<br>$k_0^{\Delta} = 0,2$                        | Ослабление выброса норадреналина при снижении активности астроцитов                                                                                                                                                 |
| $k_1$                                                    | $k_1^{min} = 0,8$<br>$k_1^{\Delta} = 0,2$                        | Ослабление синаптической передачи при низком уровне норадреналина                                                                                                                                                   |
| $k_2$                                                    | $k_2^{min} = 0,8$<br>$k_2^{\Delta} = 0,2$                        | Ослабление синаптической передачи при неактивном астроците за счет увеличения межклеточного пространства и изменений в выбросе глутаминергических медиаторов                                                        |
| $k_3$                                                    | 1<br>0                                                           | Запасов астроцитарного гликогена достаточно для поддержания внутренних процессов в астроците и нейроне<br>Запасов астроцитарного гликогена не достаточно для поддержания внутренних процессов в астроците и нейроне |

## Глава 3

# Исследование динамики модели сон-бодрствование

Модель сон-бодрствование, детально описанная в подразделе 1.2.2, успешно демонстрирует динамику нейробиологических процессов, контролирующих переход между сном и бодрствованием. Модель была протестирована как на лабораторных, так и на реальных экспериментальных данных и способна воспроизводить рассогласование ритмов, наблюдаемое во время сменной работы, смены часовых поясов, спонтанной внутренней рассинхронизации и протоколов принудительной рассинхронизации [25, 141, 198, 199]. Однако колебательные режимы модели и переходы между ними охарактеризованы далеко не полностью.

Данная глава посвящена изучению особенностей динамики модели сон-бодрствование с помощью инструментов нелинейной динамики и теории синхронизации. Исследуются механизмы возникновения и потери синхронности между тремя ключевыми колебательными процессами, контролирующими цикл сон-бодрствование: циркадным ритмом, гомеостатической склонностью ко сну и суточным циклом свет-темнота. Для интерпретации полученных результатов проводится сравнение с механизмами синхронизации в классических моделях. В частности, демонстрируется идентичность (при определенных допущениях) уравнений гомеостатического осциллятора уравнениям модели ФитцХью-Нагумо.

Особое место в работе занимает исследование влияния параметра, задающего скорость изменения (накопления либо снижения) гомеостатической переменной  $H$ , на режим работы модели. С помощью избирательного включения и выключения связей между циркадным и гомеостатическим осцилляторами производится оценка их вклада в общую динамику.

Еще одним аспектом исследования в рамках диссертационной работы является представленное в данной главе изучение свойств синхронизации модели в условиях различных форм и уровней

суточной освещенности (внешней движущей силы). Было показано, что положение и смещение фаз осцилляторов зависят от формы светового сигнала, а низкий уровень дневной освещенности и ночная фоновая засветка вызывают поэтапную рассинхронизацию всех трех ритмов модели. Также исследовалось влияние изменения параметров внешнего воздействия на систему со стороны гомеостатического осциллятора. Расчеты показали, что изменение этих параметров модели, представляющих собой влияние на центры сна и бодрствования со стороны других нейронных ядер, существенно меняет период гомеостатического осциллятора.

Полученные и описанные в данной главе результаты интерпретируются как с точки зрения нелинейной динамики и теории синхронизации, так и с позиции биофизики и моделирования цикла сон-бодрствование, а также патофизиологии циркадных расстройств и расстройств сна.

Результаты были опубликованы в следующих работах:

- Postnov D.E., **Merkulova K.O.**, Postnova S. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep–wake cycles // **The European Physical Journal Plus.** – 2021. – Vol. 136. – no. 5. – P. 488.

- **Меркулова К.О.**, Постнов Д.Э. Рассеянный свет в ночное время вызывает рассинхронизацию ритмов в модели переключения "сон-бодрствование" // **Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.** – 2023. – Т. 31. – №. 3. – С. 351-364.

- **Меркулова К.О.**, Литвиненко Е.С., Постнов Д.Э. Влияние светового профиля на циркадные и гомеостатические маркеры в модели переключения "сон-бодрствование" // **Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика.** – 2023. – Т. 23. – №. 4. – С. 328-341.

### 3.1. Уменьшение размерности гомеостатического осциллятора

Трехмерный гомеостатический осциллятор может быть упрощен до двумерной формы, что, как будет показано ниже, не оказывает существенного влияния на его синхронизирующие свойства. Постоянные времени уравнений гомеостатического осциллятора сильно отличаются по величине  $\tau_m = \tau_v \ll \tau_H$ , то есть осциллятор представляет собой быстро-медленную систему, период колебаний которой определяется медленной постоянной времени  $\tau_H$ . Поскольку уравнение для  $V_v$  включает в себя члены связи с циркадным осциллятором  $\nu_{vC}C(X,Y)$  и уравнением гомеостатической потребности во сне  $\nu_{vH}H$ , а уравнение для  $V_m$  — нет, то предлагается установить  $\tau_m = 0$  и предположить, что изменение переменной бодрствования происходит мгновенно, то есть  $\tau_m dV_m/dt = 0$  при любом  $V_m$ . Тогда уравнение (1.5) можно представить в виде

$$V_m = \nu_{mv}Q(V_v) + A_m, \quad (3.1)$$

а математическое описание гомеостатического осциллятора будет выглядеть следующим образом

$$\tau_v \frac{dV_v}{dt} = \nu_{vm}Q(\nu_{mv}Q(V_v) + A_m) - V_v + \nu_{vH}H + \nu_{vC}C(X,Y) + A_v, \quad (3.2)$$

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = \nu_{Hm}Q(\nu_{mv}Q(V_v) + A_m) - H. \quad (3.3)$$

Уравнения (3.2) и (3.3) описывают двумерную систему, которая является упрощенной версией трехмерного гомеостатического осциллятора (1.4)-(1.6). В таком случае возможен анализ системы с помощью фазовой плоскости. Чтобы исследовать динамику гомеостатического осциллятора независимо от циркадного, необходимо установить  $\nu_{vC} = 0$ . Теперь можно воспользоваться методом нульклин и найти стационарные состояния системы.

$V_v$ -нульклина :

$$H = \frac{1}{\nu_{vH}} \{V_v - \nu_{vm}Q(\nu_{mv}Q(V_v) + A_m) - A_v\}, \quad (3.4)$$

$H$ -нульклина:

$$H = \nu_{Hm}Q(\nu_{mv}Q(V_v) + A_m). \quad (3.5)$$

На рисунке 3.1(а) пересечение  $V_v$ - и  $H$  - нульклин выделяет область, соответствующую автоколебаниям, которая более детально рассмотрена на рисунке 3.1(б). В этой области  $H$  - нульклин можно аппроксимировать прямой линией, а форму  $V_v$  - нульклина можно описать кубической функцией  $f(z)$ :

$$f(z) = 0,75\left(\frac{z^3}{3} - z\right) + 12,3, \quad (3.6)$$

$$z = 0,6V_v + 1. \quad (3.7)$$

В таком случае нульклина гомеостатического осциллятора похожи на нульклина модели ФитцХью—Нагумо [200].

Математическая форма гомеостатического осциллятора также идентична уравнениям модели ФитцХью—Нагумо. Чтобы это продемонстрировать, необходимо сделать следующие подстановки:

$$v = V_v, \quad h = -H, \quad \gamma_h = 1/\tau_H, \quad (3.8)$$

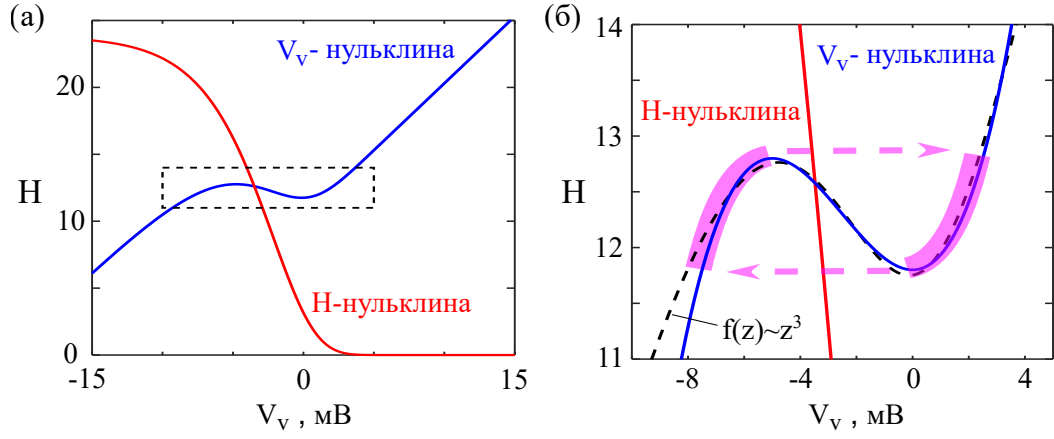


Рисунок 3.1:  $V_v$  и  $H$  - нульклина гомеостатического осциллятора. Панель (б) представляет собой увеличенную область, выделенную пунктирным прямоугольником на панели (а). В ее пределах осциллятор совершает автоколебания. Пунктирные фиолетовые стрелки показывают быстрые участки предельного цикла и направление изменения переменных. Медленные участки выделены сплошным фиолетовым цветом

а также представить  $H$ -нульклина через уравнение прямой

$$\nu_{Hm}Q(\nu_{mv}Q(V_v) + A_m)/\tau_H = av + b. \quad (3.9)$$

Тогда

$$\varepsilon_v \frac{dv}{dt} = F(v) - h, \quad \frac{dh}{dt} = av + \gamma_h h + b, \quad (3.10)$$

где  $\varepsilon_v = \tau_v/\nu_{vH}$  и  $F(v) = (\nu_{vm}Q(\nu_{mv}Q(v) + A_m) - v)/\nu_{vH}$ .

Полученная система уравнений (3.10) точно соответствует модели ФитцХью-Нагумо, которая считается одной из классических моделей в теории синхронизации, и ее поведение хорошо изучено [2]. Положения нульклин на рисунке 3.1(б) соответствуют автоколебаниям вокруг стационарного состояния, которое находится на пересечении этих нульклин. Период осциллятора определяется длиной медленных сегментов на  $V_v$ -нульклин (аналогично  $v$ -нульклин), которые выделены на графике фиолетовым цветом. Время, проведенное моделью на быстрых участках, показанных пунктирными стрелками, вносит лишь незначительный вклад в период колебаний, но точное положение быстрых участков определяет длительность медленных. Изменение параметров модели может привести к исчезновению автоколебаний, что происходит, когда точка пересечения двух нульклин перемещается в один из экстремумов параболы. Такое представление гомеостатического осциллятора играет существенную роль в понимании его синхронизирующих свойств, которые будут использоваться для анализа системы в следующих разделах и подразделах диссертационного исследования.



### 3.2. Связь между гомеостатическим и циркадным осцилляторами

Циркадный осциллятор воздействует на гомеостатический через слагаемое  $\nu_{vC}C(X,Y)$  в уравнениях (1.4) и (3.2), где циркадный сигнал  $C(X,Y)$  является нелинейной функцией циркадных переменных  $X$  и  $Y$ , описанной выражением (1.11). Нелинейная связь может привести к появлению новых частот колебаний, зависящих от степени полинома. Однако основной фокус нацелен на синхронизацию 1:1 между гомеостатическим и циркадным осцилляторами, поэтому гармоники, вносимые нелинейной связью, менее существенны. Это позволяет аппроксимировать  $C(X,Y)$  более простой линейной функцией  $J(Y)$ , зависящей только от одной циркадной переменной:

$$J(Y) = c_4(1 - Y), \quad (3.11)$$

где  $c_4 = 0,47$ .

На рисунке 3.2(а) показано сравнение  $C(X,Y)$  и  $J(Y)$ . Функция  $J(Y)$  демонстрирует циркадный максимум в то же время, что и функция  $C(X,Y)$ , однако существует расхождение во времени минимумов сигналов. Это не должно существенно влиять на частотную синхронизацию осцилляторов, но важно, что форма циркадного сигнала будет влиять на их фазовую синхронизацию. То есть вид функции  $C(X,Y)$  имеет значение для воспроизведения нюансов экспериментально наблюдаемых явлений сна, что показано в работе [25].

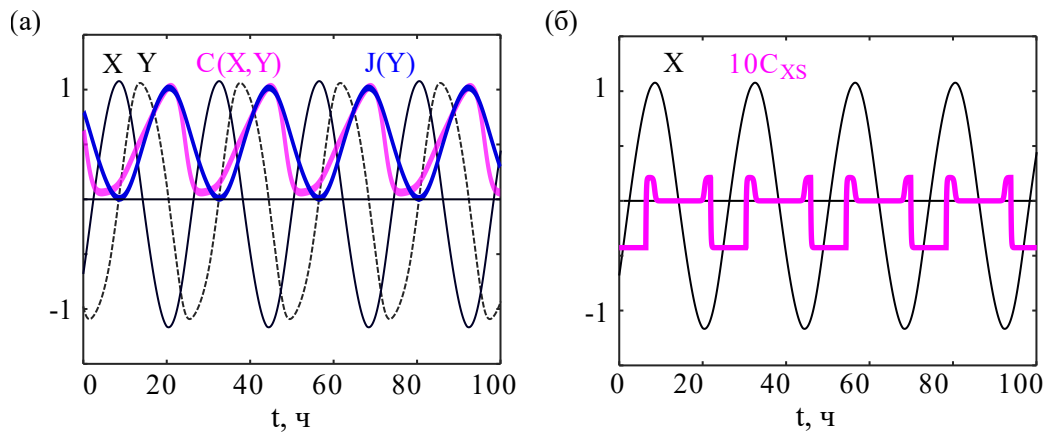


Рисунок 3.2: Временная динамика: (а) циркадных переменных  $X, Y$  и циркадной функции  $C(X,Y)$  с аппроксимирующей функцией  $J(Y)$ , (б) циркадных переменных  $X, Y$  и функции влияния со стороны гомеостатического осциллятора  $C_{XS}$ , умноженной на 10

Приближение  $C(X,Y) \approx J(Y)$  позволяет разделить колебательную и постоянную составляющие циркадной функции. Первая отвечает за синхронизацию ритмов, а вторая модулирует по-

стоянное воздействие на центр сна и, таким образом, может быть добавлена к постоянной  $A_v$ , которая влияет на период гомеостатического осциллятора. Таким образом, изменение параметра перед циркадной функцией  $\nu_{vC}$  имеет два эффекта: влияние на силу циркадного воздействия на гомеостатический осциллятор и модулирование гомеостатического периода, и оба эти фактора необходимо учитывать при анализе динамики модели.

Гомеостатический осциллятор влияет на циркадный посредством функции  $C_{XS}$ , описанной в выражении (1.12). Эта связь слаба по сравнению с величиной циркадных переменных (поэтому на рисунке 3.2(б) перед  $C_{XS}$  стоит коэффициент 10 для наглядности) и слабее, чем влияние циркадного осциллятора на гомеостатический. Функция  $C_{XS}$  во время сна отрицательна (совпадает с растущими участками переменной  $X$ ), что указывает на ее способность замедлять циркадный осциллятор. Этот эффект будет наглядно продемонстрирован при исследовании синхронизации осцилляторов и цикла свет-темнота в подразделе 3.4.

Влияние света на циркадный осциллятор задается функциями (1.14) и (1.15) для переменных  $X$  и  $Y$ , соответственно. Они зависят от ряда параметров и переменных, с помощью которых можно модулировать чувствительность циркадных переменных к свету и делать реакцию осциллятора на сигнал зависимой от его текущей фазы.

### 3.3. Синхронизация гомеостатического осциллятора под влиянием свободного циркадного ритма

Исследование синхронизации гомеостатического осциллятора под влиянием свободного циркадного ритма ( $I_{ext} = 0$ ,  $\nu_{XS} = 0$ ) проводилось методом построения двухпараметрических диаграмм, на которых представлена зависимость периода гомеостатического осциллятора  $T_S$  от силы циркадного воздействия  $\nu_{vC}$  и гомеостатической постоянной времени  $\tau_H$ . Выбор параметров (сила связи и частота автоколебательной системы) типичен для задач теории синхронизации [1, 2], и ожидаемая структура на диаграмме представляет собой области синхронизации треугольной формы (языки Арнольда) с вершинами на линии нулевой внешней силы  $\nu_{vC} = 0$ . Таким образом, данный метод позволяет визуализировать синхронные состояния с помощью значений периода гомеостатического осциллятора  $T_S$ , управляемого постоянной  $\tau_H$ , которая связана со скоростью изменения его медленной переменной  $H$ , и силой колебательной связи, действующей на него  $\nu_{vC}$ .

На рисунке 3.3 показана картина синхронизации для гомеостатического осциллятора в диапазоне параметров  $\nu_{vC} \in [-1, 0]$  мВ и  $\tau_H \in [0, 120]$  ч. Основная область синхронизации закрашена зеленым цветом и занимает большую часть диаграммы. Период циркадного осциллятора  $T_C$  по-

стоянен и равен 24,13 ч, что связано с отсутствием гомеостатического влияния ( $\nu_{XS} = 0$ ) и действия света ( $I_{ext} = 0$ ). Величина периода  $T_C$  отличается от значения по умолчанию 24,2 ч, которое откалибровано в условии отсутствия света ( $I_{ext} = 0$ ), но с учетом гомеостатического воздействия ( $\nu_{XS} \neq 0$ ).

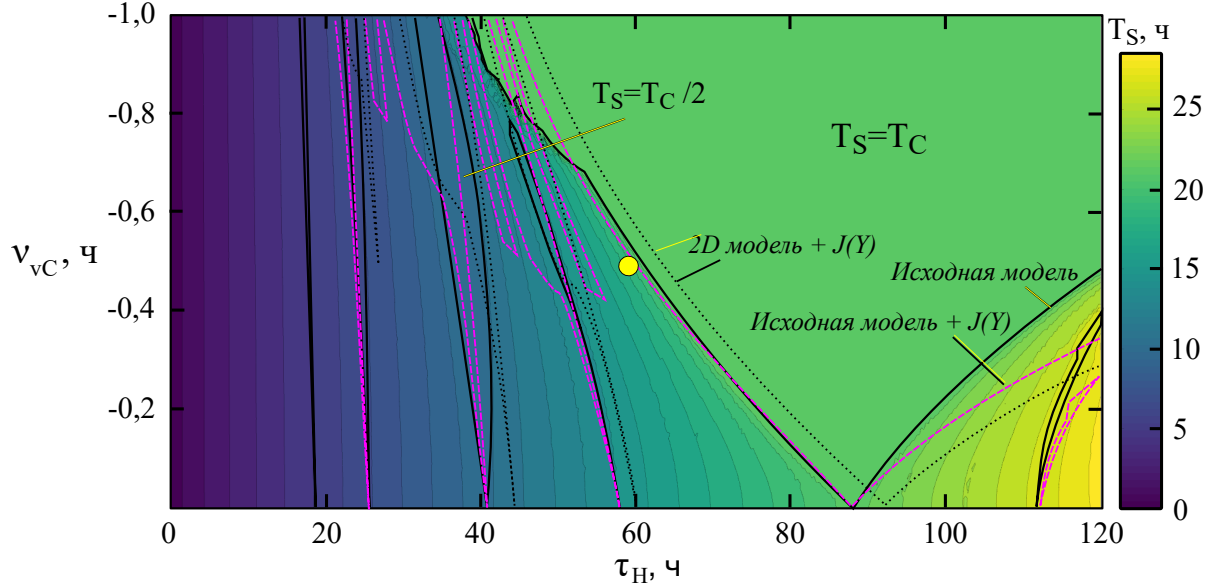


Рисунок 3.3: Карта динамических режимов для гомеостатического осциллятора при наличии однонаправленного циркадного воздействия. Обратное влияние на циркадный осциллятор со стороны гомеостатического, а также сигнал освещенности отсутствуют ( $\nu_{XS} = 0$ ,  $I_{ext} = 0$ ). Все остальные параметры имеют типичные значения. Цветовая шкала соответствует периоду гомеостатического осциллятора  $T_S$ , а желтый кружок указывает на состояние системы при типичных значениях  $\nu_{vC} = -0,5$  мВ,  $\tau_H = 59$  ч. Основные резонансы показаны черными и фиолетовыми линиями для трех версий модели: исходная модель, определенная в уравнениях (1.4)–(1.8) и (1.16), черные линии; исходная модель с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$ , определенной в уравнении (3.11), фиолетовые пунктирные линии; и модель двумерного гомеостатического осциллятора, определенная в уравнениях (3.2) и (3.3) с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$ , черные пунктирные линии

Для гомеостатического осциллятора в случае  $\nu_{vC} = 0$  период можно приблизительно оценить как  $T_S = 1,5 + 0,25\tau_H$ . Согласно этому выражению,  $T_S = 24$  ч достигается при  $\tau_H = 90$  ч, в то время как типичное значение  $\tau_H = 59$  ч обеспечивает гомеостатический период 16,25 ч. Такая существенная разница в эндогенных периодах осцилляторов ( $T_C = 24,13$  ч и  $T_S = 16,25$  ч) говорит о том, что для их синхронизации требуется либо сильная связь, либо внешнее воздействие. Однако амплитуда члена связи  $\nu_{vC}C(X, Y)$  составляет всего 5% от значения для переменной  $V_v$ , на которую он воздействует. Поэтому состояние модели при типичном наборе параметров (желтый закрашенный круг на рисунке 3.3) находится вне основного диапазона синхронизации при отсутствии движущей силы в виде цикла свет-темнота и обратной связи от гомеостатического осциллятора к циркадному. Это означает, что оба осциллятора в исходной модели при типичном

значении параметров имеют тенденцию к асинхронности в отсутствие внешних движущих сил. Такое функционирование модели дает возможность легкого перехода в режим спонтанной внутренней рассинхронизации, который обычно наблюдается у людей, длительное время живущих в постоянной темноте. При этом циркадный осциллятор имеет период, близкий к 24 часам, а наступление сна происходит с гораздо меньшей (12–20 часов) или большей (28–68 часов) периодичностью [141, 201].

Синхронные состояния также были изучены для упрощенных версий модели, а именно 1) исходной модели с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$ , описанной в уравнении (3.11) и 2) моделью двумерного гомеостатического осциллятора (уравнения (3.2) и (3.3)) с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$ . Как для исходной модели, так и для модели с упрощенной циркадной функцией, основной язык синхронизации начинается при  $\tau_H = 88,13$  ч. Для модели с двумерным гомеостатическим осциллятором язык смещается на  $\tau_H = 92$  ч, но его форма остается такой же, что видно при сравнении резонансных линий (сплошная черная, пунктирная фиолетовая и пунктирная черная соответственно для исходной модели, исходной модели с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$  и модели двумерного гомеостатического осциллятора с упрощенной циркадной функцией  $J(Y)$ ). При  $\nu_{vC} \in [-1, -0,5]$  мВ, исходная модель с упрощенной циркадной связью создает большее количество областей синхронизации, чем две другие версии модели. Это видно по многочисленным языкам Арнольда, обведенным пунктирными фиолетовыми линиями на диаграмме. Характер основной области синхронизации во всех трех вариантах модели сохраняется, особенно при слабой связи (малых  $\nu_{vC}$ ). Подобное сравнение позволило убедиться в том, что свойства частотной синхронизации в использованных версиях модели схожи и, приведенные в предыдущих подразделах преобразования и предположения о поведении исходной модели верны.

### 3.4. Синхронизация трех ритмов: гомеостатического, циркадного и суточного

В этом разделе исследуется синхронизация всех трех ритмов: гомеостатического, циркадного и цикла свет-темнота. Состояние модели со всеми включенными связями при типичном наборе параметров и при наличии адекватного цикла свет-темнота соответствует глобальному резонансу 1:1:1. Однако он наблюдается только в небольшом диапазоне значений  $\tau_H$ , тогда как синхронизация двух из этих трех ритмов является более частым вариантом их взаимодействия.

Влияние гомеостатического осциллятора вносит нарушения в периодичность циркадного ритма, отклоняя его от эндогенного значения в небольших диапазонах резонансных значений  $\tau_H$ . Это

видно на рисунке 3.4(а), где  $T_C$  и  $T_S$  показаны для случая типичного гомеостатического влияния  $\nu_{XS} = 0,032$ , но при отсутствии света ( $I_{ext} = 0$ ) и циркадного воздействия ( $\nu_{vC} = 0$  мВ). В резонансных областях, где  $T_C = T_S$ ,  $T_C = 2T_S$  и  $T_C = 4T_S$ , циркадный период следует за периодом гомеостатического осциллятора. Это характерное поведение для механизма, основанного на фазово-частотной синхронизации [2]. Гомеостатическое влияние не приводит к образованию больших зон синхронизации, как это наблюдается при циркадном воздействии, но все же оно способствует синхронизации гомеостатического и циркадного осцилляторов.

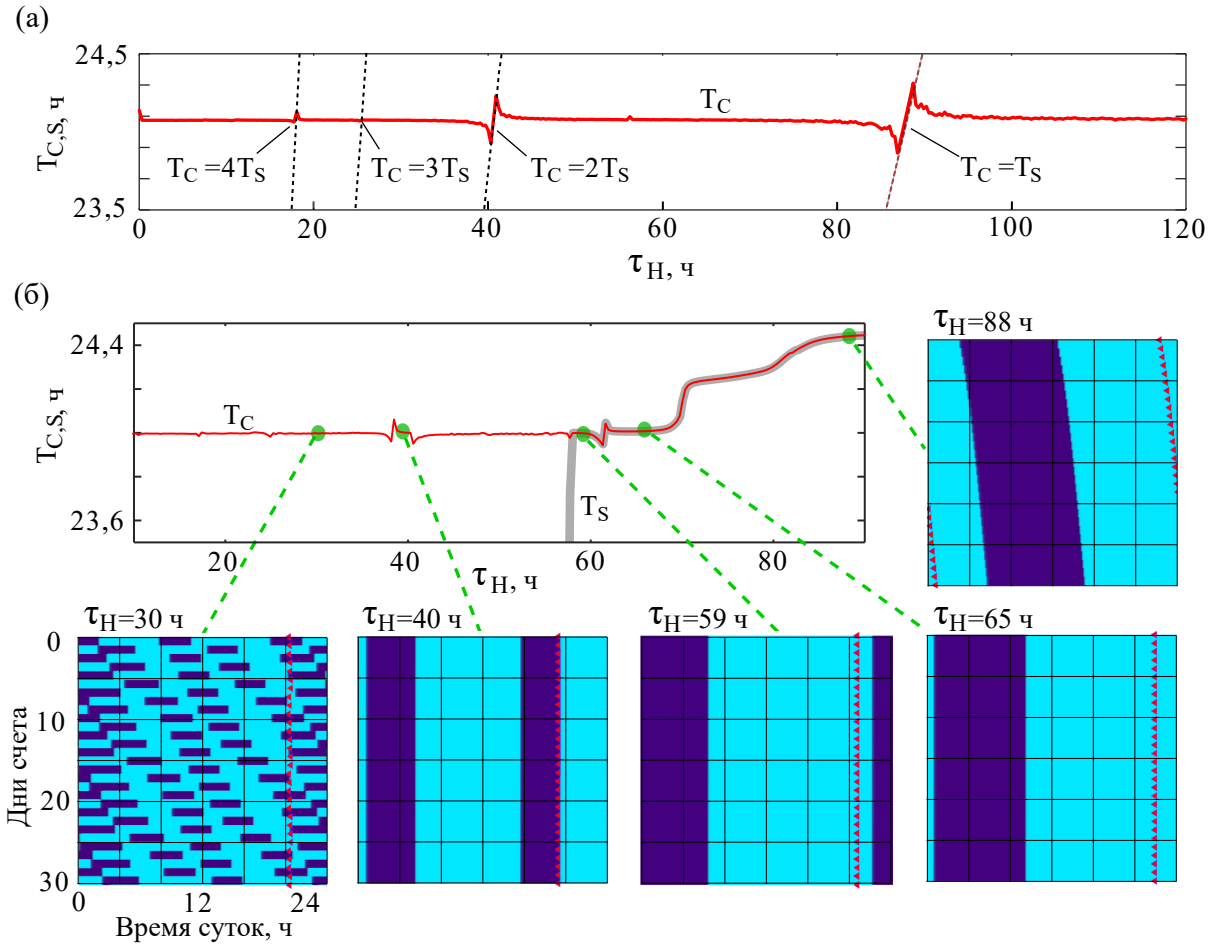


Рисунок 3.4: Синхронизация гомеостатического и циркадного осцилляторов в модели сон-бодрствование. Красной линией обозначен циркадный период, черной пунктирной - гомеостатический. На панели (а) представлены расчеты в случае отсутствия света ( $I_{ext} = 0$  лк) и циркадного воздействия ( $\nu_{vC} = 0$  мВ). На панели (б) в системе присутствуют все связи, а дневная интенсивность света равна  $I_{ext} = 80$  лк. Диаграммы по периметру графика демонстрируют поведение модели при различных значениях  $\tau_H$  в течение 30 дней счета. Голубым цветом выделено состояние бодрствования, а темно-синим - состояние сна. Красные треугольники отражают циркадную фазу, представленную временем начала секреции мелатонина при слабом освещении

На рисунке 3.4(б) показаны расчеты  $T_C$  и  $T_S$ , аналогичные тем, что показаны на рисунке 3.4(а), но уже для полной модели сон-бодрствование с включением всех членов связи и внешнего 24-

часового цикла свет-темнота ( $I_{ext} = 80$  лк). В этом случае циркадный осциллятор синхронизирован с циклом свет-темнота ( $T_C = 24$  ч) при большинстве значений  $\tau_H < 58,1$  ч, за исключением небольших зон или резонансных значений. Период гомеостатического осциллятора при этом сильно меньше ( $T_S \ll 24$  ч). Ситуация синхронизации двух ритмов из трех также наблюдается для  $\tau_H > 69$  ч с тем отличием, что теперь периоды циркадного и гомеостатического осцилляторов равны между собой ( $T_C = T_S$ ), но отличаются от 24-часового цикла свет-темнота, причем это отличие растёт с увеличением  $\tau_H$ . Возвращаясь к рисунку 3.3, где присутствует только циркадная связь, этот диапазон  $\tau_H > 69$  ч при  $\nu_{vC} = -0,5$  мВ соответствует большой зоне синхронизации осцилляторов, но значения их периодов не меняются при росте  $\tau_H \in [69, 120]$  ч. Эта разница в поведении периодов обусловлена гомеостатическим влиянием, которое замедляет циркадный ритм на рисунке 3.4, тогда как на рисунке 3.3 оно было равно нулю.

При прикладных исследованиях динамики цикла сон–бодрствование результаты расчетов или измерений обычно представляются в виде диаграмм, где по обеим осям отложено время, в часах по горизонтали и днях по вертикали. Цветной заливкой выделено чередование периодов сна и бодрствования, а метки являются показателями фазы циркадного ритма. По таким диаграммам легко диагностировать отсутствие или наличие синхронности процессов по отношению к суточному ритму. Такие диаграммы представлены на рисунке 3.4(б) для некоторых значений  $\tau_H$ . На них голубым цветом выделено состояние бодрствования, а темно-синим - состояние сна для 30 дней счета. В качестве маркера циркадной фазы используется время начала секреции мелатонина при тусклом освещении (экспериментально используемый показатель). При  $\tau_H = 30$  ч периоды осцилляторов соотносятся как  $T_C : T_S = 3 : 1$ , а на диаграммах можно наблюдать 3-4 коротких эпизода сна каждый день. Их положение меняется ежедневно, в то время как маркеры мелатонина остаются фиксированными день ото дня. При  $\tau_H = 40$  ч периоды осцилляторов соотносятся как  $T_C : T_S = 2 : 1$ , цикл сон–бодрствование синхронизирован с 24-часовым ритмом циркадного осциллятора и циклом свет-темнота, но за сутки происходят два эпизода сна, и время начала секреции мелатонина фиксируется в конце второго эпизода. При  $\tau_H = 59$  ч наблюдаются регулярные циклы сна и бодрствования с одним 8-часовым эпизодом сна в сутки, начиная с 22:00. Они сопровождаются 24-часовым циркадным ритмом, что выражается в постоянстве времени начала секреции мелатонина примерно за час до начала сна. В целом, это соответствует типичному сну и циркадному ритму здоровых людей [198]. Дальнейшее увеличение  $\tau_H$  до 65 часов приводит к смещению эпизодов сна на более позднее время, тогда как время начала секреции мелатонина смещается лишь незначительно, что приводит к увеличению временного интервала между циркадной фазой и началом сна. Однако все ритмы остаются синхронизированными. При  $\tau_H = 88$  ч циклы сна и бодрствования синхронизированы с циркадным осциллятором (разница фаз между сном и

началом секреции мелатонина постоянна), но у обоих периоды отличаются от 24-часового цикла свет-темнота.

Опираясь на рисунок 3.4(б), были построены спектры мощности переменных  $P, X, H$ , рассчитанные для избранных значений  $\tau_H$ , которые указаны в правом верхнем углу каждой панели рисунка 3.5. Стандартному набору параметров соответствует  $\tau_H = 59$ . Это "образцовый" синхронной режим, при котором имеется единственный пик в спектре каждой из переменных, положения пиков совпадают, а другие гармоники отсутствуют.

Увеличение  $\tau_H$ , согласно рисунку 3.4, приводит к рассинхронизации между суточным ритмом, с одной стороны, и по-прежнему синхронизованными между собой колебаниями циркадного и гомеостатического осцилляторов. На рисунке 3.5 этот проиллюстрировано для  $\tau_H = 78$ . При этом, характерный вид спектра позволяет косвенно диагностировать бифуркационный механизм рассинхронизации. А именно, такой вид спектра мощности имеет место в окрестности по параметрам седлоузловой бифуркации циклов на торе, которая описывает синхронизацию "захватом частот" [2].

При уменьшении  $\tau_H$  относительно значения  $\tau_H = 59$  ч наблюдается обогащение спектра субгармониками и гармониками, источником которых является гомеостатический осциллятор, так как в спектре по переменной  $H$  они имеют большую амплитуду. Это согласуется с рисунком 3.4, согласно которому период гомеостатического осциллятора в этой области параметров существенно меньше 24 часов.

Дополнительную информацию дают рисунки 3.6, 3.7 и 3.8, на которых показаны отображения и фрагменты последовательностей значений периодов для каждой из подсистем. Как можно видеть, наиболее сложный вид отображение периодов имеет для переменной  $P$ , где траектория скачет между разнесенными сегментами. В то же время, периоды возврата переменных  $X$  и  $H$  формируют вид отображения в виде замкнутой кривой, что соответствует представлениям о движении на торе.

Данное исследование показывает, что описанные паттерны рассинхронизации могут быть связаны с нарушениями циркадного ритма сна, а их модельная реализация осуществлена путем изменения  $\tau_H$ , тогда как циркадная система остается неизменной. Синдром преждевременного сна, когда сон наступает на несколько часов раньше обычного или желаемого времени, будет наблюдаться при значениях  $\tau_H$  чуть ниже состояния по умолчанию. Синдром задержки сна, когда, наоборот, сон наступает значительно позже обычного времени, реализуется при  $\tau_H > 69$  ч. Синдром нерегулярного цикла сон–бодрствование, характеризующийся несколькими короткими снами в течение суток и отсутствием одного долгого эпизода сна, может наблюдаться при очень коротких, нерезонансных  $\tau_H < 40$  ч. Кроме того, проведенное исследование показывает, что изменение  $\tau_H$



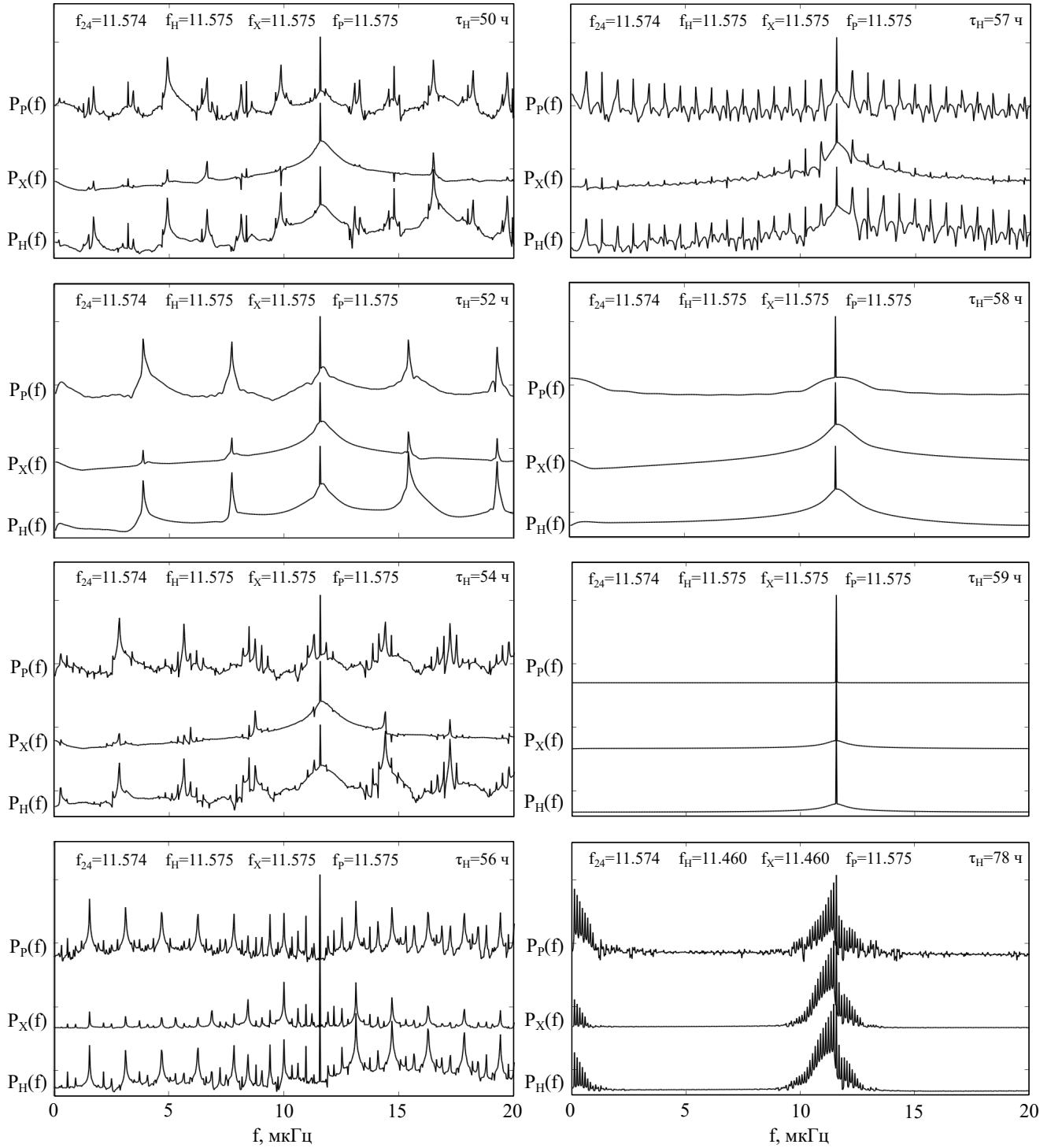
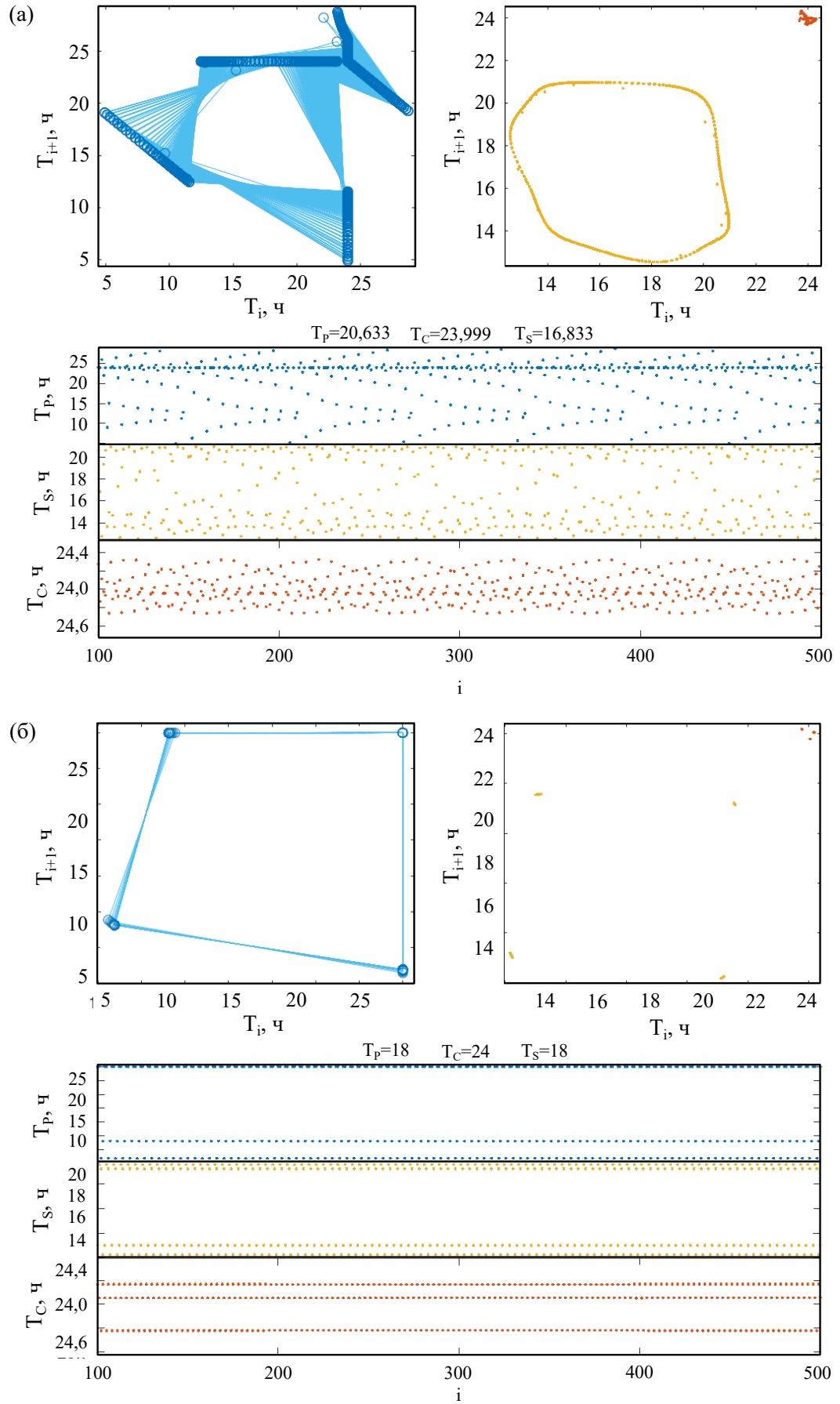


Рисунок 3.5: Спектры мощности для переменных  $P, X, H$  при различных значениях  $\tau_H$

может вызывать опережение или задержку циркадной фазы, выраженную временем начала синтеза мелатонина, относительно времени суток и начала сна. Важно, что какие-либо изменения в самом циркадном осцилляторе для этого не нужны, хотя обычно предполагается, что изменения в секреции мелатонина вызваны изменениями в циркадной системе.





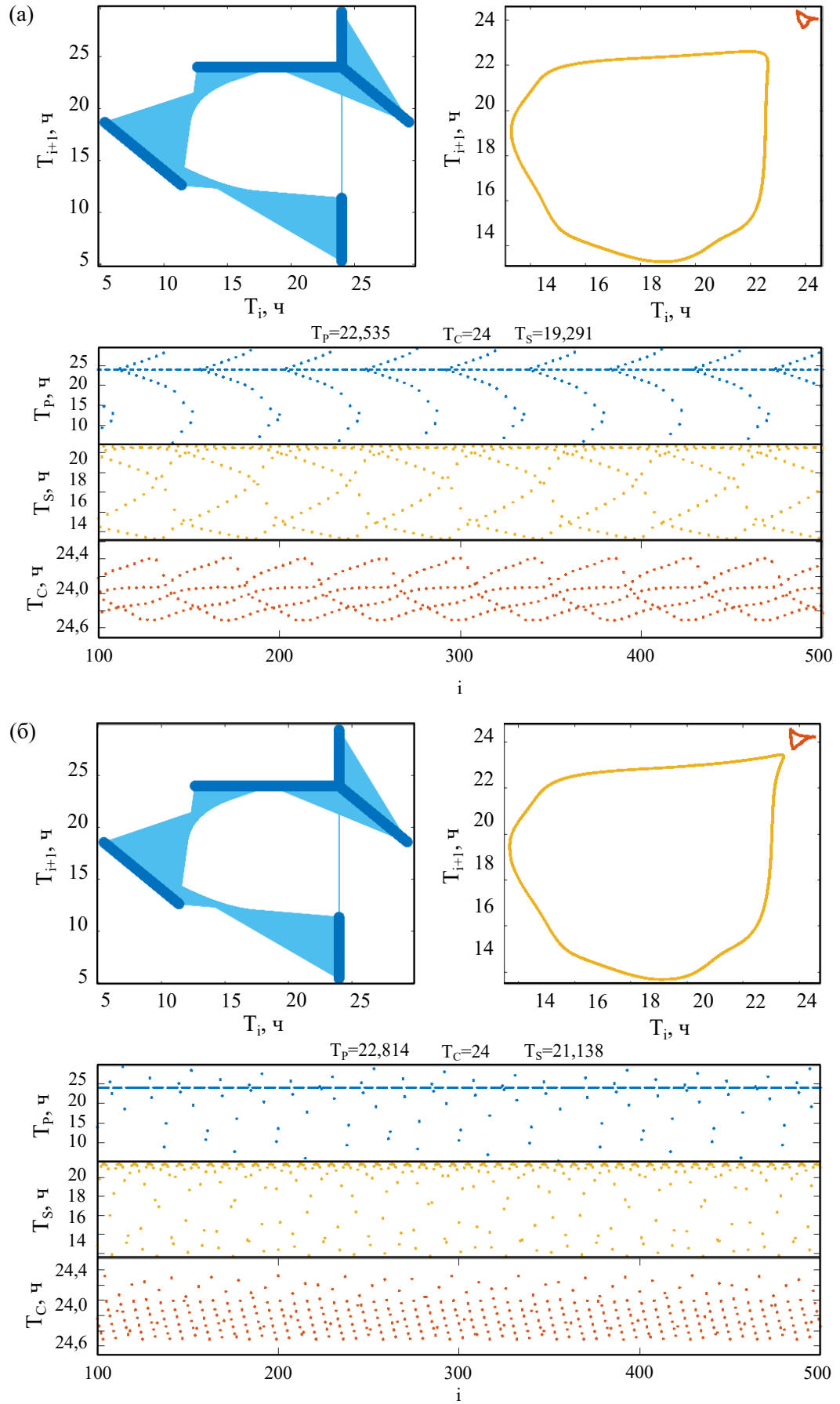


Рисунок 3.7: Отображения Пуанкаре и временная динамика циркадного  $T_C$  (красный цвет) и гомеостатического  $T_S$  (желтый цвет) периодов, а также периода активности фоторецепторов  $T_P$  (синий цвет) для (а)  $\tau_H = 54$  ч, (б)  $\tau_H = 56$  ч

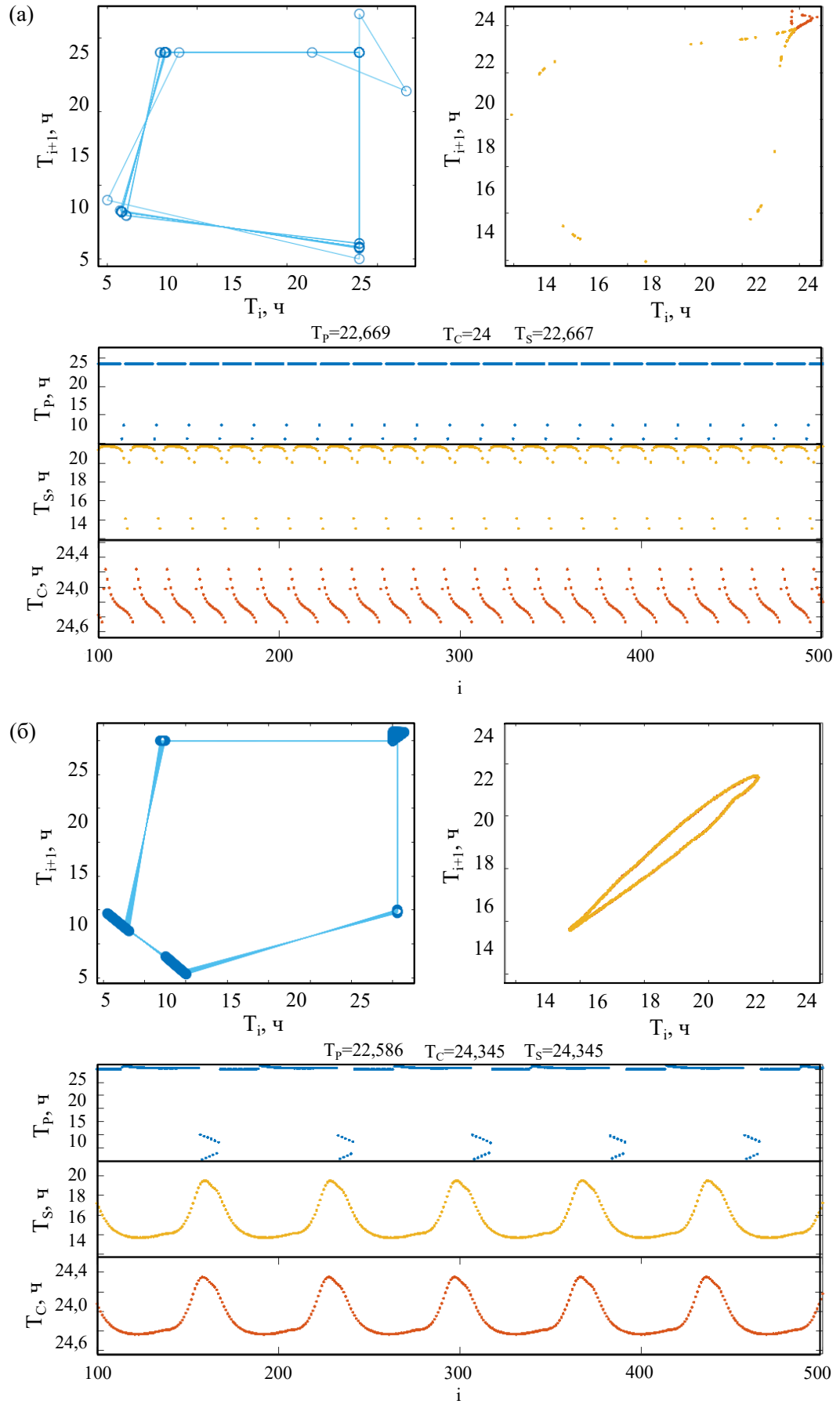


Рисунок 3.8: Отображения Пуанкаре и временная динамика циркадного  $T_C$  (красный цвет) и гомеостатического  $T_S$  (желтый цвет) периодов, а также периода активности фоторецепторов  $T_P$  (синий цвет) для (а)  $\tau_H = 57$  ч, (б)  $\tau_H = 78$  ч

### 3.5. Роль суточных колебаний освещенности в динамике циркадного и гомеостатического осцилляторов

#### 3.5.1. Рассеянный свет в ночное время как фактор рассинхронизации гомеостатического и циркадного осцилляторов

В большинстве исследований как лабораторных, так и модельных для реализации цикла свет-темнота используется прямоугольный сигнал. Модель сон-бодрствование не является исключением и тоже задает последовательную смену дневного и ночного освещения сигналом типа ”меандр” (рисунок 3.9). Управляющие параметры модели  $I_{amb}$  и  $I_{ext}$  задают уровень фоновой засветки (освещенности ночью) и размаха основного сигнала (максимальной суточной интенсивности), соответственно. Из рисунка видно, что наличие фоновой засветки лишь приподнимает весь сигнал, не меняя его форму, и увеличивает амплитуду постоянной составляющей в спектре. Тем не менее, как будет показано ниже, такие различия могут резко изменить динамический режим системы в целом.

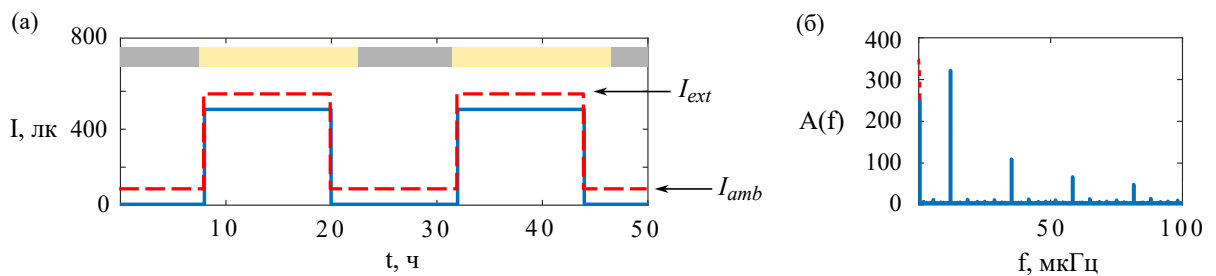


Рисунок 3.9: Реализации цикла свет-темнота в виде меандра с пиковой интенсивностью  $I_{ext} = 500$  лк (а) и его фурье-спектр амплитуд (б). Красным пунктиром проиллюстрированы изменения в случае наличия фоновой засветки с интенсивностью  $I_{amb} = 100$  лк. Полоса в верхней части панели демонстрирует смену состояний сна (серый цвет) и бодрствования (желтый) при типичном наборе управляющих параметров

На рисунке 3.10 приведены зависимости циркадного и гомеостатического периодов от уровня дневной интенсивности света  $I_{ext}$ . В правой части графика (помечено буквой А) обе кривые совпадают и лежат на уровне 24 часов. То есть оба внутренних ритма системы синхронизованы со световым суточным ритмом,  $T_S = T_C = 24$  часа. Это физиологически нормальный режим, который реализуется при типичном выборе параметров и  $\tau_H = 58$  ч. При меньших уровнях освещенности, в области С, оба периода отличны от суточного периода 24 часа, но синхронизованы между собой,  $T_S = T_C$ . Наконец, в области D, при малых уровнях интенсивности дневного освещения  $I_{ext}$ , все три периода различны,  $T_C = 23,2...23,5$  часа, а  $T_S$  уменьшается с уменьшением  $I_{ext}$ .

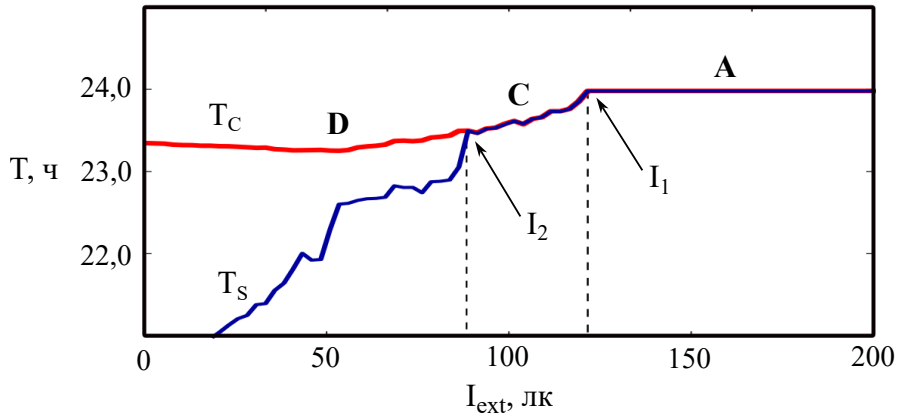


Рисунок 3.10: Зависимость периодов циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  осцилляторов от степени дневной освещенности  $I_{ext}$  для  $\tau_H = 58$  ч

На рисунке 3.11 приведены значения циркадного периода  $T_C$  уже на плоскости двух управляющих параметров  $\tau_H$  и  $I_{ext}$  для различной величины фоновой засветки  $I_{amb}$ . Анализ таких диаграмм позволяет идентифицировать три описанных выше режима (области А, С, D) и еще один, обозначенный как область В, где период циркадного ритма  $T_C$  в пределах точности расчетов равен 24 часам, тогда как  $T_S$  имеет существенно меньшие значения, примерно 18 часов.

Описанное выше разбиение плоскости параметров имеет ясную интерпретацию с точки зрения теории синхронизации [1,2]. Так, область А соответствует области основной ( $24 : T_C : T_S = 1 : 1 : 1$ ) синхронизации трех ритмов, где величины всех трех периодов одинаковы. Области В и С — это зоны частичной синхронизации, где совпадают 2 из 3 частот, а результирующий колебательный режим — это двухчастотные квазипериодические колебания. Область D соответствует полностью несинхронному поведению, когда все три ритма имеют различные периоды. В работе [202] на примере простейшей модельной системы показана подобная иерархия степени синхронности. Стоит отметить, что в рамках данной работы не рассматриваются резонансы вида  $(1 : 1 : n)$ ,  $n = 1, 2, 3, \dots$ , которые расположены в области  $\tau_H < 50$  ч. В настоящем исследовании наибольший интерес представляет область В, а точнее, обнаруженный эффект ее исчезновения при увеличении интенсивности фоновой засветки  $I_{amb}$ .

Панель (а) рисунка 3.11 соответствует рисунку 3.10, однако для лучшей визуализации для величины  $T_C$  выбран другой вертикальный масштаб, от 23 до 24,5 часов. При этом значения  $T_S$  в областях В и D не отображаются, но поведение  $T_C$  видно более детально. Интенсивность фоновой засветки  $I_{amb}$  на рисунке 3.11 увеличивается сверху вниз и составляет 0, 25 и 50 лк для панелей (а), (б) и (в), соответственно. Сравнение панелей позволяет увидеть влияние фоновой засветки в динамике: при ее увеличении многочисленные зоны слабых резонансов и переходов между ними сглаживаются, область полной синхронизации А уменьшается в размерах, но главное — при

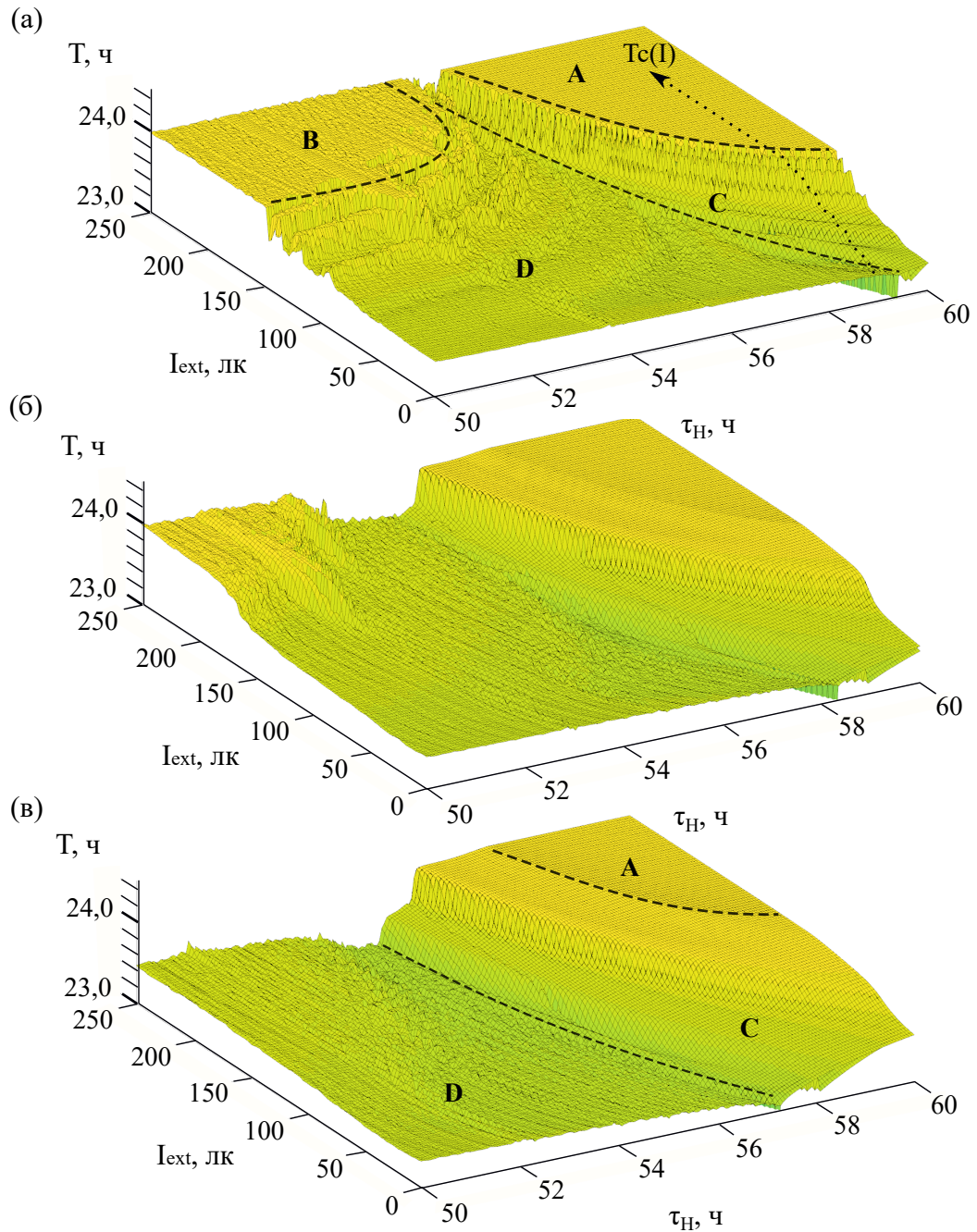


Рисунок 3.11: Значения циркадного периода  $T_C$  на плоскости управляющих параметров  $I_{ext}$  и  $\tau_H$  для различных значений интенсивности фоновой засветки  $I_{amb} = 0, 25$  и  $50$  лк для панелей (а), (б) и (в), соответственно. Пунктирные линии и буквы А, В, С, D разграничивают области режимов различной степени синхронности

$I_{amb} = 50$  лк (в) полностью исчезает область В. Таким образом, добавление постоянной составляющей, то есть сигнала нулевой частоты, существенно влияет на картину взаимодействия трех ритмов в исследуемой системе. Следует отметить, что подобная высокая чувствительность процесса переключения между сном и бодрствованием к излишнему освещению в ночное время согласуется с физиологическими исследованиями и изучалась экспериментально [203].

Для получения дополнительной информации были построены однопараметрические зависимости величин  $T_C$  и  $T_S$  от интенсивности дневного освещения  $I_{ext}$  (рисунке 3.12). Как можно видеть, зависимость  $T_S$  от  $I_{ext}$  мало меняется при наличии фоновой засветки  $I_{amb}$ , во всяком случае, однозначной тенденции не наблюдается. В то же время график для  $T_C$ , во всех случаях находящийся между  $T_S$  и значением 24 часа, монотонно смещается в сторону  $T_S$ , черная, синяя и красная кривые соответствуют фоновой засветке  $I_{amb}$  в 0, 25 и 50 лк, соответственно. Это можно интерпретировать двояко: либо как ослабление синхронизирующего действия со стороны 24-часового ритма, либо как усиление действия со стороны ритма сон–бодрствование.

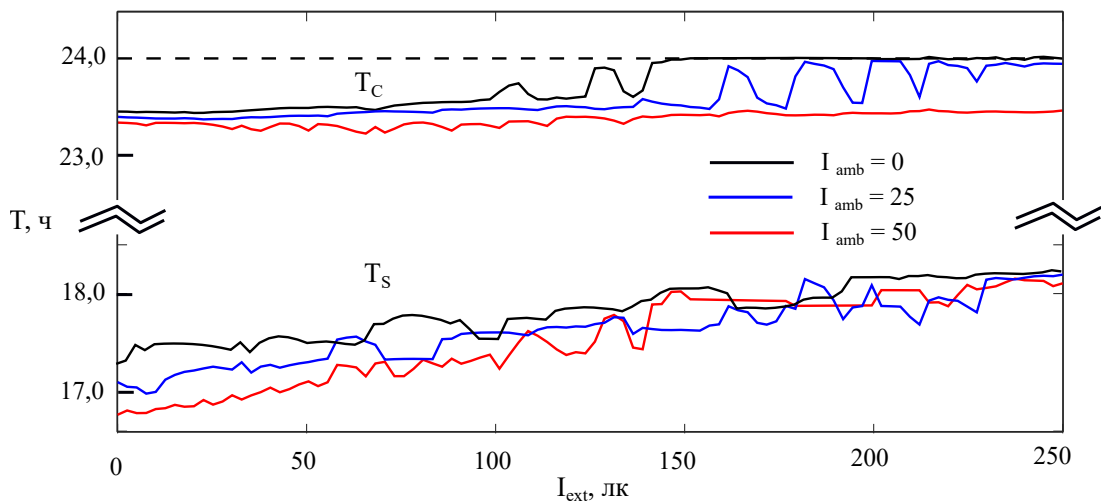


Рисунок 3.12: Зависимость периодов циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  осцилляторов от степени дневной освещенности  $I_{ext}$  для  $\tau_H = 52$  ч

Для нелинейно-динамического объяснения найденных эффектов были проанализированы особенности модельных уравнений (1.4)–(1.8) и (1.16). Первая гипотеза была связана с возможным вкладом нелинейной функции активации фоторецепторов (1.17). Выяснилось, однако, что в исследуемом диапазоне значений параметров наличие фоновой засветки весьма незначительно. Оно менее чем на 5% изменяет соотношение амплитуд постоянной составляющей и амплитуд гармоник в спектре сигнала, преобразованного согласно (1.17). Кроме того, дополнительные расчеты, в которых тестировались различные формы сигналов суточной интенсивности света, показали, что структура диаграмм довольно слабо зависит от изменения соотношения амплитуд их гармоник. Однако именно это исследование (см. пункт 3.5.2) подсказало возможный механизм действия фоновой засветки, который наиболее сильно проявляет себя для сигнала в форме меандра. А именно, смена состояний бодрствования и сна в выражении (1.17) для скорости активации фоторецепторов моделируется как умножение на текущее состояние системы  $S$ . Фазы сигналов соответствуют типичному установившемуся режиму. В отсутствие засветки (черная кривая) во время сна, когда



$S = 0$ , световой сигнал также равен нулю, и их перемножение в выражении (1.17) не меняет ни формы, ни спектрального состава воздействия на циркадный осциллятор. При наличии ночной засветки, ее перемножение с  $S$  порождает колебательную составляющую  $\alpha_I$ , которая по частоте и фазе дублирует процесс переключения между сном и бодрствованием. Это качественно эквивалентно усилению степени воздействия на циркадный осциллятор, изначально заложенное в соотношении (1.12). По мере усиления фоновой засветки  $I_{amb}$  это дополнительное синхронизирующее воздействие на  $T_C$  растет и противодействует синхронизации циркадного ритма с суточным.

Дополнительные расчеты с различными формами светового сигнала подтвердили, что область частичной синхронизации  $B$  уменьшается либо вовсе пропадает именно для тех сигналов, которые имеют область ненулевых значений в периоды сна. В то же время, исключение величины  $S$  из соотношения (1.17) значительно расширяет область синхронности циркадного ритма с суточным 24-часовым циклом и существенно ослабляет его зависимость от параметра  $\tau_H$ .

### 3.5.2. Влияние формы суточного сигнала освещенности на соотношение фаз циркадного и гомеостатического осцилляторов

Как было сказано выше, зачастую при исследованиях влияния света на цикл сон-бодрствование и циркадный ритм используют прямоугольный сигнал той или иной длительности. Однако в природе переход от света к темноте, и наоборот, не является резким и характеризуется постепенным изменением интенсивности освещенности. Кроме того, в зависимости от места жительства и особенностей социального распорядка у людей могут быть различные суточные циклы свет-темнота. Таким образом, вопрос о влиянии формы сигнала освещенности на правильные соотношения между циркадным, гомеостатическим и суточным ритмами, обеспечивающими оптимальный сон и здоровье, остается малоисследованным.

В данном пункте диссертационной работы предлагается представить цикл свет-темнота с помощью наиболее простых для моделирования, но близких к реальности форм сигнала суточной интенсивности света (рисунок 3.13), которые имеют одинаковую среднюю мощность, световую фазу и описываются следующими функциями:



$$I(t) = \begin{cases} I_{ext}(1 - \frac{|t-(14+24n)|}{6}), & 8+24n < t < 20+24n, n \in 0,1,2... \\ 0, & \end{cases} \quad (3.12)$$

$$I(t) = \begin{cases} I_{ext} \sin(\frac{2\pi}{24}(t - (8 + 24n))), & 8+24n < t < 20+24n, n \in 0,1,2... \\ 0, & \end{cases} \quad (3.13)$$

$$I(t) = I_{ext} U \left( \sin \left( \frac{2\pi}{24}(t - 8.0) \right) \right), \quad (3.14)$$

$$I(t) = I_{ext} \frac{1}{2} (-\cos(\frac{2\pi}{24}(t - 2)) + 1), \quad (3.15)$$

где  $I_{ext}$  максимальная дневная интенсивность света.

Сигналы (3.12) и (3.13) имеют схожесть с экспериментально полученным графиком освещенности в течение дня [204], а также с тем световым профилем, который используется полярниками для создания адекватного режима сон-бодрствование [205]. Сигнал (3.14) моделирует искусственное освещение в помещении, а с помощью сигнала (3.15) исследуется поведение системы в случае, когда интенсивность света изменяется по гармоническому закону, что сходно с освещенностью во время полярного дня. Для каждого сигнала построен частотный спектр Фурье, по которому можно видеть, что все сигналы имеют постоянную составляющую, а основная гармоника соответствует периоду колебаний, равному 24 часам.

Сначала было исследовано соотношение фаз (маркеров) циркадного и гомеостатического осцилляторов в зависимости от формы суточного светового сигнала. Для вычислительного эксперимента была выбрана интенсивность светового сигнала формы "меандр"  $I_{ext} = 500$  лк, что соответствует верхней границе диапазона рекомендованной интенсивности искусственного освещения согласно ГОСТ Р 55710-2013 [206] (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  $I_{ext}$  оказались равны 578, 707 и 866 люкс для сигналов (3.15), (3.13) и (3.12) соответственно. Полученные значения вполне реалистичны для естественного освещения и соответствуют пасмурному дню при значительной облачности.

Вычисления значений маркеров выполнялись по следующему протоколу: уравнения модели интегрировались в течение времени 168 часов (1 неделя) для достижения стационарного режима в случае треугольного сигнала (3.12), затем 336 часов (2 недели) велась запись расчета для постро-

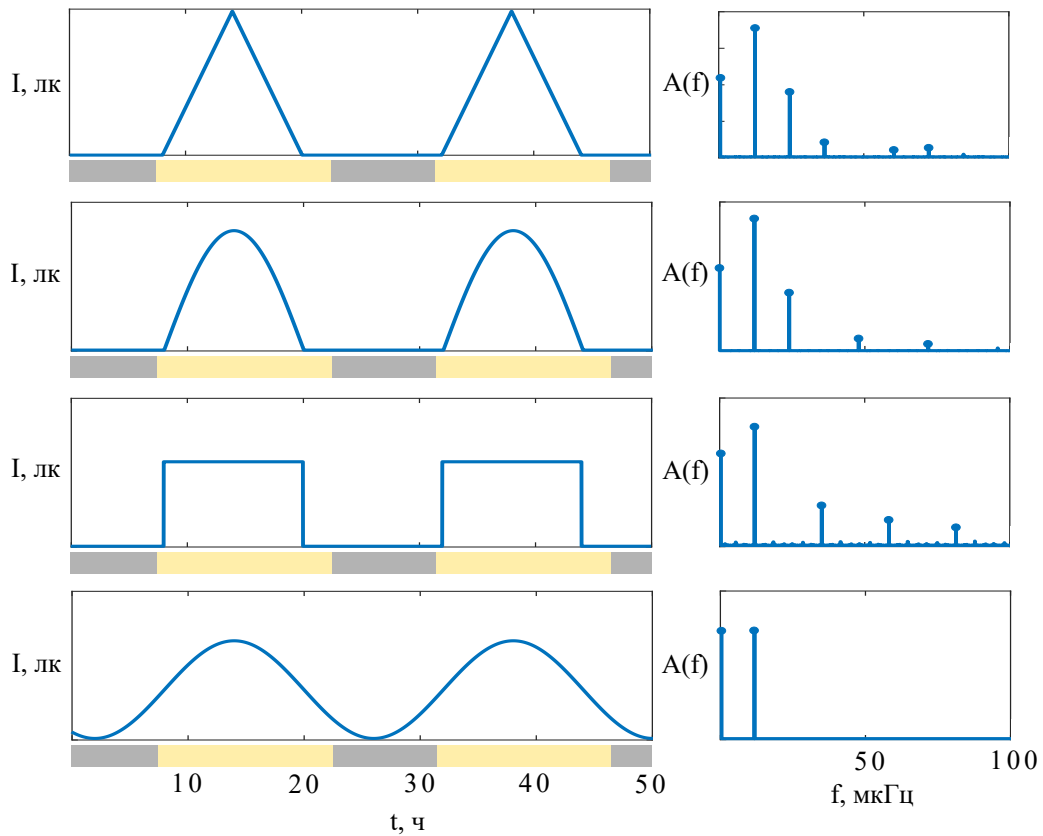


Рисунок 3.13: Временная реализация модельных суточных сигналов освещенности и их амплитудные спектры Фурье. Желтым цветом обозначен промежуток времени, когда модель находится в состоянии бодрствования, серым – в состоянии сна

ения диаграммы, после чего без остановки тип сигнала изменялся на (3.13), еще через 336 часов – на (3.14) и далее - на (3.15). Такой порядок следования сигналов был выбран на основе предварительных расчетов и соответствовал однонаправленному сдвигу положения маркеров. В целом, выбранный вычислительный протокол позволял оценить как саму величину сдвига маркеров, так и их реакцию на смену сигнала, которая происходила в полночь, что обеспечивало гладкий (без скачка) переход между различными формами светового профиля. Полученные результаты проиллюстрированы на рисунке 3.14.

Диаграммы показывают состояние системы (сон - фиолетовая заливка, бодрствование - желтая), а также положение циркадных и гомеостатических маркеров (красные треугольники - пик мелатонина в плазме крови, зеленые - минимум внутренней температуры, белые квадраты - время засыпания, зеленые - время пробуждения) в течение 8 недель расчета (вертикальная ось) по 2 неделе для каждого профиля. Видно, что положения физиологических маркеров смещены друг относительно друга, но при этом остаются статичными. Примечательно, что в случае косинусоидального светового сигнала время перехода модели в состояние сна наступало уже после полуночи. Такое

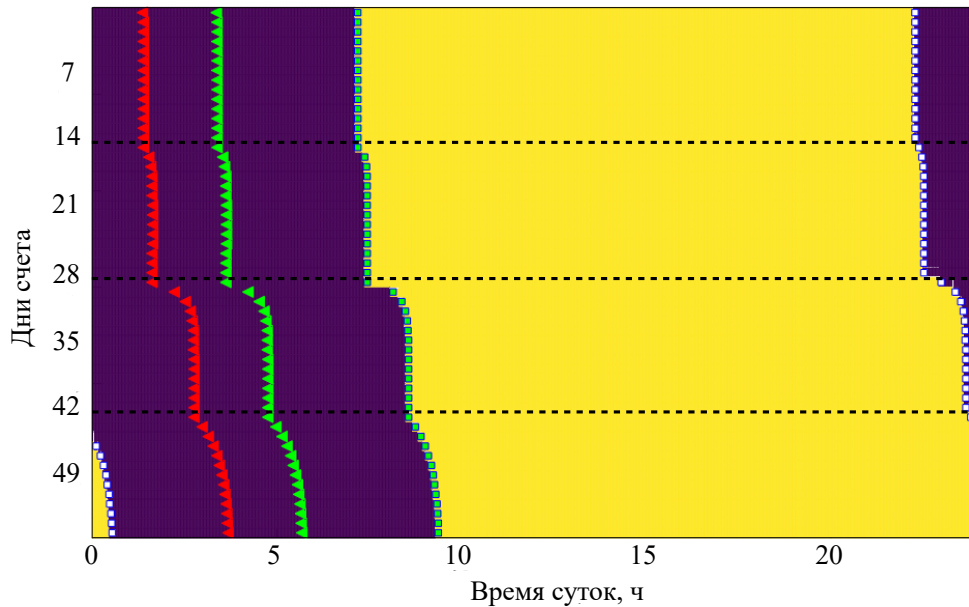


Рисунок 3.14: Диаграмма модели, показывающая положение физиологических маркеров в течение 8 недель расчета, при условии, что каждые 2 недели моделировался один из исследуемых световых профилей в следующей очередности (сверху вниз): треугольный, представленный положительной частью синуса, прямоугольный, косинусоидальный. Желтым цветом показано состояние бодрствования, а фиолетовым – сна. Треугольниками обозначены циркадные маркеры: красным цветом – время пика мелатонина, зеленым – время минимума внутренней температуры

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 ритмы остаются синхронизированы с 24-часовым ритмом, и взаиморасположение соответствующих маркеров для каждого сигнала сохраняется день за днем. Однако величина, на которую они сдвигаются во времени, зависит от формы светового сигнала. Для количественной оценки этих временных сдвигов мощность светового воздействия была уменьшена в 25 раз. Для прямоугольной формы сигнала это соответствует интенсивности в 100 люкс, что ниже допустимого предела для рабочих мест, но допустимо для производственных помещений типа складов. При естественном освещении это близко к освещенности при плотных грозовых облаках. По результатам вычислений была определена величина временного сдвига  $\Delta t = t_P - t_{P/25}$  между временами наступления события при сигнале нормальной и уменьшенной мощности.

Анализ результатов вычислительного эксперимента показал, что:

- Для всех сигналов освещенности и для всех маркеров величина  $\Delta t$  положительна, то есть, событие при снижении уровня освещенности наступает раньше.

- Наиболее выражены изменения положения наблюдаются у гомеостатических маркеров, в частности, у времен пробуждения. Вследствие этого появляется небольшое, порядка 5 минут, уменьшение продолжительности сна.
- Гомеостатические маркеры (время пробуждения и время засыпания) смещаются заметно сильнее, чем циркадные маркеры.
- Наибольший сдвиг гомеостатических маркеров наблюдается в случае косинусоидального светового сигнала, 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 продолжить уменьшать мощность светового сигнала, то при некотором значении дневной интенсивности  $I_{ext} = I_1$ , различном для каждого из исследуемых световых воздействий, происходит частичная рассинхронизация ритмов: циркадный и гомеостатический, оставаясь синхронными, перестают увлекаться суточным ритмом, то есть их периоды уже не равны 24 часам. Еще большее уменьшение освещенности, при достижении значения  $I_{ext} = I_2$ , ведет к дальнейшей рассинхронизации, циркадный период  $T_C$  становится больше, чем гомеостатический  $T_S$ . Такое поведение осцилляторов можно наблюдать на рисунке 3.15.

Для прямоугольного (панель (а)) и косинусоидального сигналов (панель (б)) промежуток интенсивности света, когда гомеостатический  $T_S$  и циркадный  $T_C$  периоды одинаковые, но уже не равны 24 часам, длится дольше и начинается при больших значениях интенсивности. У косинусоидального сигнала полная рассинхронизация наступает при максимальной суточной интенсивности  $I_2 = 17$  лк, в то время как для остальных сигналов при значении около  $I_2 = 25$  лк.

Так как циркадные и гомеостатические маркеры привязаны к фазе соответствующих ритмов, их расположение в пределах 24-цикла и посуточное смещение отражают описанные выше изменения в динамике модели. В режиме частичной рассинхронизации при  $I_2 < I_{ext} < I_1$  разность во времени между временами засыпания и пробуждения с одной стороны и пиком мелатонина и минимальной внутренней температурой тела с другой остается постоянной, тогда как в области  $I_{ext} < I_2$  их взаимное расположение изменяется каждые сутки.

На рисунке 3.16(а) представлена диаграмма работы модели для треугольного светового сигнала при максимальной суточной интенсивности  $I_{ext} = 50$  лк. Видно, что позиции маркеров согласованно смещаются при движении сверху вниз. На панели (б) представлен результат для  $I_{ext} = 10$  лк, и картина выглядит уже менее упорядоченно. На 14-15 день модельного исследования наблюдаются короткие эпизоды сна в середине дня, причем циркадные маркеры в это время лишь немного

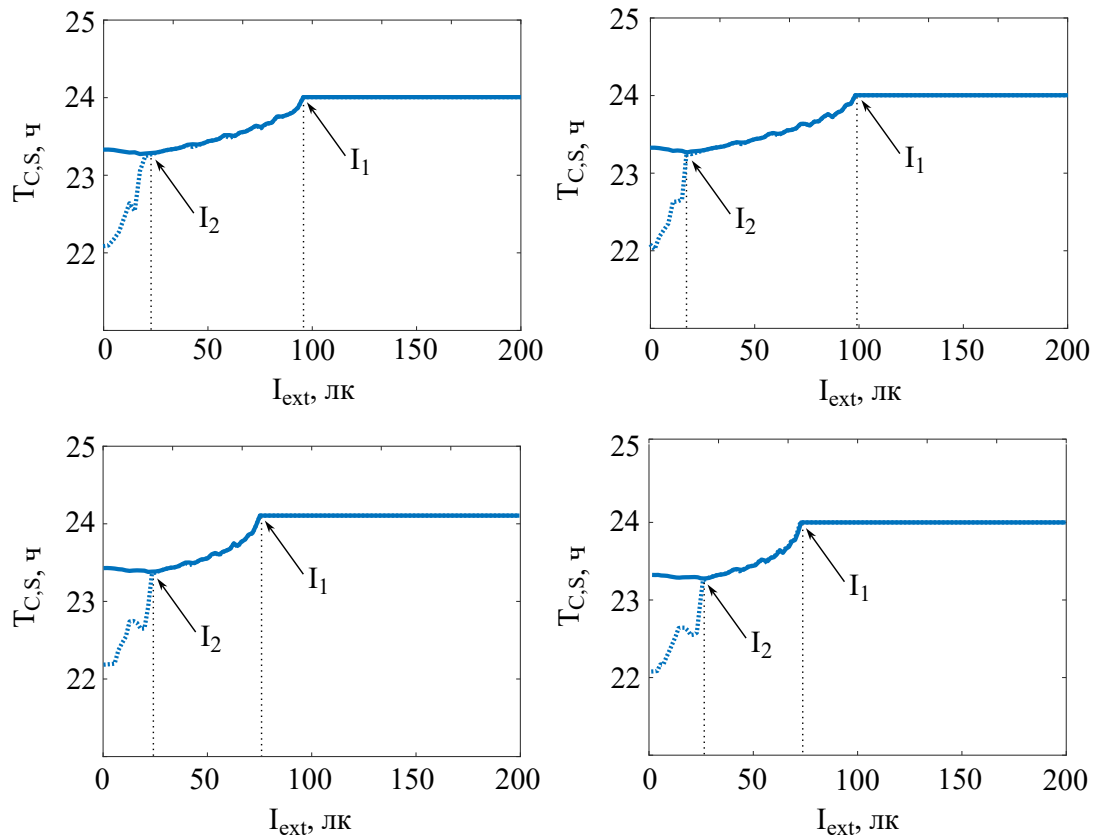


Рисунок 3.15: Величина периода циркадного  $T_C$  (сплошная линия) и гомеостатического  $T_S$  (пунктирная линия) ритмов в зависимости от максимальной суточной интенсивности  $I_{ext}$  воздействия света, которое представлено (а) – прямоугольным сигналом, (б) – косинусоидальным сигналом, (в) – положительной частью синуса, (г) – треугольным сигналом

сдвигаются, как бы не успевая за гомеостатическими. Такое явление возникает из-за того, что периоды  $T_S$  и  $T_C$  не равны друг другу. Разность фаз обоих осцилляторов нарастает постоянно, но неравномерно. Наблюдаются длительные промежутки времени, когда разность фаз почти постоянна, а затем возникают короткие моменты, когда она быстро увеличивается (“перескок фазы”). В итоге количество возможных точек расчета циркадных маркеров становится меньше, чем гомеостатических.

Аналогичные картины наблюдаются и для других исследуемых форм световых сигналов, с тем лишь отличием, что перескок фазы возникает в другое время, или же в какие-то дни наблюдается разное положение маркеров. На фоне общей рассинхронизации в системе эту разницу очень трудно выявить, а отследить конкретно ее роль в общем состоянии практически невозможно. Таким образом, при низкой мощности влияние формы суточного сигнала освещенности на поведение системы пренебрежимо мало.

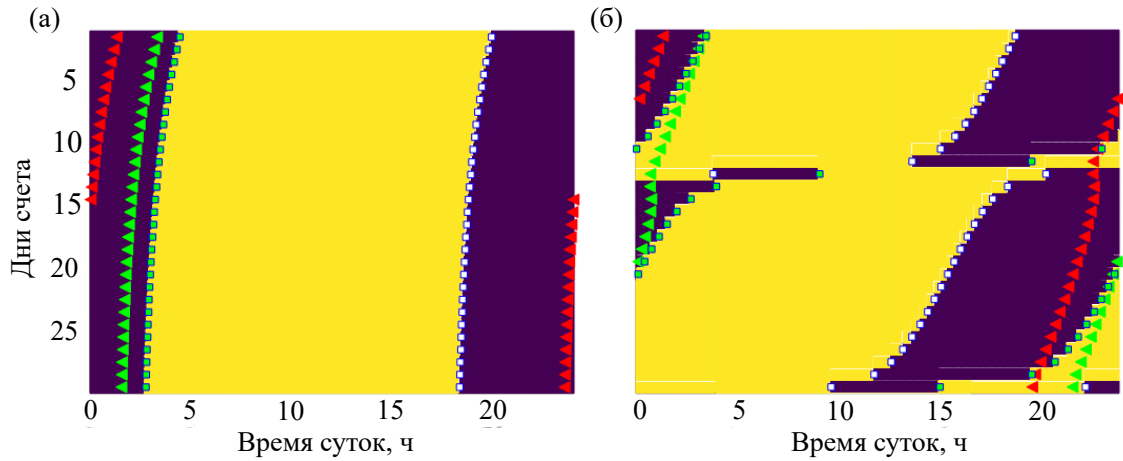


Рисунок 3.16: Суточные диаграммы при треугольном световом профиле в случае (а) частичной рассинхронизации,  $I_{ext} = 50$  люкс, и (б) полной рассинхронизации,  $I_{ext} = 10$  люкс

### 3.6. Эффекты влияния латеральных связей в гомеостатическом осцилляторе на синхронизацию в модели сон-бодрствование

Параметры  $A_m$  и  $A_v$  представляют собой суммарное внешнее воздействие (нейронные сигналы), поступающее в гомеостатический осциллятор (центры сна и бодрствования) от других ядер мозга, и, вероятно, варьирующееся в зависимости от индивидуальных особенностей человека, его физического или психического состояния. В данном подразделе рассматривается, как изменение этих параметров влияет на динамику модели сон-бодрствование. Сначала предлагается исследовать отдельно только гомеостатический осциллятор, то есть обнулить параметр циркадного влияния  $\nu_{vC} = 0$ . Это дает возможность выявить внутренние характеристики гомеостатического осциллятора. Затем исследуется уже полная модель, но при отсутствии внешнего светового сигнала. Это позволяет оценить вклад взаимной связи между двумя осцилляторами.

Результаты расчетов представлены на рисунке 3.17. На панели (а) отражена реакция гомеостатического осциллятора (в отсутствии связи с циркадным) на величину параметров  $A_m$  и  $A_v$ . На двухпараметрической диаграмме видно, что изменение параметра  $A_m$  оказывает более сильное воздействие на гомеостатический период  $T_S$ , чем параметр  $A_v$ . Однако при типичном значении параметров (точка В) гомеостатический осциллятор чувствителен к обоим величинам. Уменьшение  $A_v$  способствует замедлению колебаний до их полного исчезновения в точке С. Увеличение  $A_v$  приводит к аналогичному поведению и исчезновению колебаний в точке А. Такое поведение можно объяснить с помощью  $V_v$  и  $H$  - нульклин, изображенных слева от диаграммы. В точке В пересечение нульклин говорит о наличии автоколебаний в системе, тогда как для точек А и С нульклины

пересекаются в одном из экстремумов (точек поворота). Эта ситуация хорошо изучена в модели ФитцХью-Нагумо и соответствует переходу от автоколебаний к возбудимой динамике [200,207]. С точки зрения нелинейной динамики это соответствует суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа с особыми решениями типа ”утки” [208]. Таким образом, колебания исчезают при значениях  $A_m$  слева от точек А и С и, в более общем случае, в темной области диаграммы.

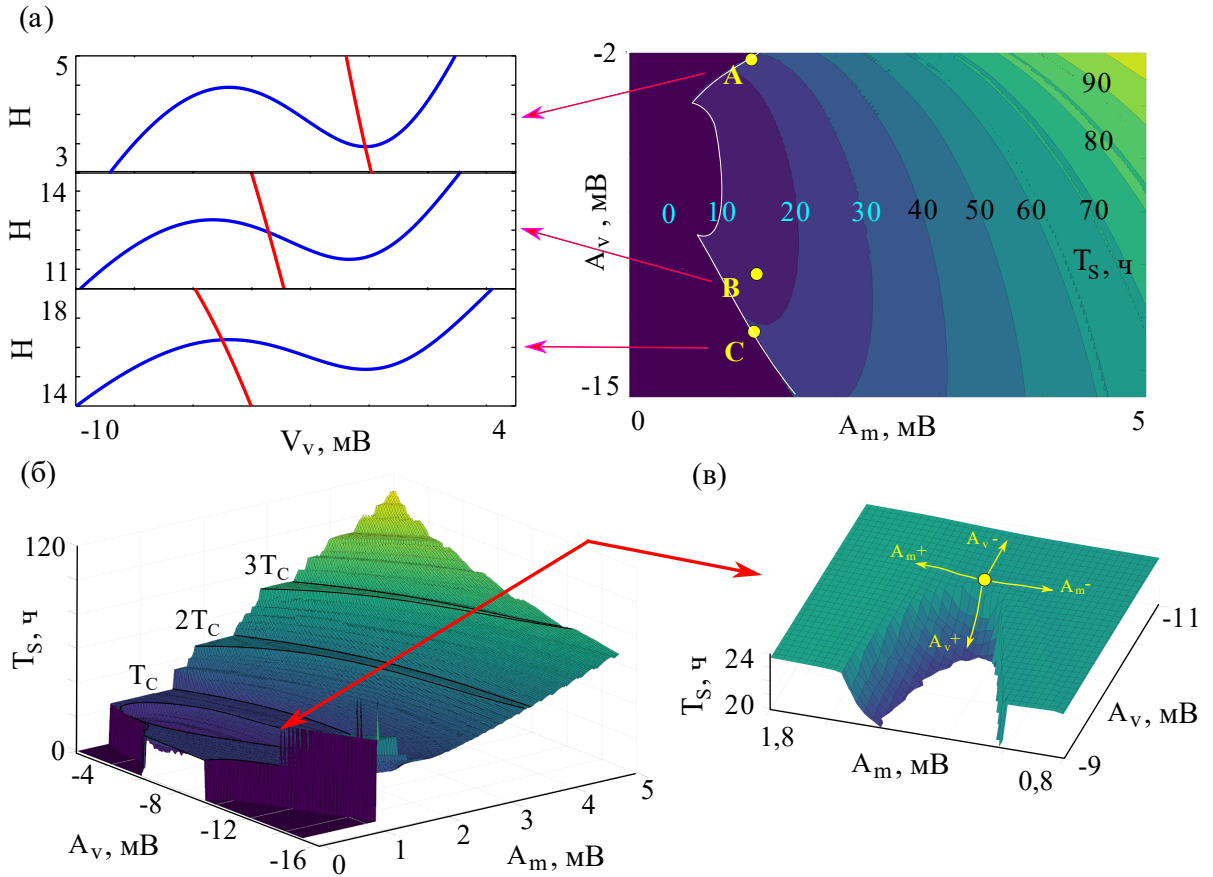


Рисунок 3.17: Карты периодов гомеостатического осциллятора  $T_S$  в зависимости от значений латеральных параметров  $A_m$  и  $A_v$ . На панели (а) представлен случай свободного гомеостатического осциллятора (циркадное влияние отсутствует,  $\nu_{vC} = 0$  мВ). Слева с помощью нульклин продемонстрированы режимы работы в точках А, В и С.  $H$ -нульклина показана красным цветом, а  $V_v$ -нульклина синим. На панели (б) показана ситуация при наличии взаимной связи между циркадным и гомеостатическим осцилляторами ( $\nu_{vC} = -0,5$  мВ,  $\nu_{XS} = 0,032$ ), но без воздействия света. Панель (в) представляет собой увеличенную область диаграммы панели (б) вокруг значений типичных латеральных параметров ( $A_m = 1,3$  мВ и  $A_v = -10,3$  мВ)

Добавление связи с циркадным осциллятором ( $\nu_{vC} = -0,5$ ,  $I_{ext} = 0$ ) существенно меняет вид диаграммы, что продемонстрировано на рисунке 3.17(б). В этом случае рост гомеостатического периода имеет ступенчатый характер с ярко выраженными плато на резонансных значениях  $T_S = nT_C$ , где  $n = 1, 2, 3, \dots$ . Появление таких областей фазовой/частотной синхронизации связано, в первую очередь, с изменением  $A_m$ , хотя  $A_v$  тоже вносит свой вклад. Причем рост  $T_S$  сильно зависит от диапазона изменения  $A_m$ : от пренебрежимо малого роста в пределах резонансных областей



до резких изменений на их границах. При низких значениях  $A_m$  колебания исчезают аналогично случаю, рассмотренному выше, когда связь с циркадным осциллятором отсутствовала.

При этом, когда параметры  $A_m$  и  $A_v$  имеют свои типичные значения, модель находится на границе резонанса  $T_S = T_C$  и демонстрирует наибольшую чувствительность к увеличению параметра  $A_v$ , что показано на рисунке 3.17(в). Это можно рассматривать как отражение чувствительности модели к циркадной функции  $C(X, Y)$ , постоянная составляющая которой добавляется к параметру  $A_v$  и модулирует период гомеостатического осциллятора.

### 3.7. Обсуждение результатов и выводы по главе

В данной главе диссертационной работы была исследована динамика модели сон-бодрствование с акцентом на синхронизацию в системе. В частности, рассматривались механизмы наличия и потери синхронности и проводилось их сравнение с механизмами синхронизации в классических моделях. Особое внимание было уделено изучению роли параметра  $\tau_H$ , который, как было показано, оказывает существенное влияние на синхронизацию и паттерны цикла сон-бодрствование. Также было исследовано влияние формы светового сигнала и величин параметров латерального воздействия на центры сна и бодрствования.

**С точки зрения биофизики** было показано, что изменением параметра  $\tau_H$  можно смоделировать различные расстройства циркадного ритма, такие как синдром задержки сна, синдром преждевременного сна и синдром нерегулярного цикла сон-бодрствование. Аналогичным образом изменение  $\tau_H$  может вызывать опережение и задержку времени начала синтеза мелатонина при тусклом свете относительно времени суток и начала сна. Полученные результаты могут помочь лучше понять механизмы заболеваний и разработать более эффективные процедуры диагностики и лечения, поэтому будущие исследования должны быть сосредоточены как на циркадных, так и на гомеостатических путях развития данных расстройств.

Поскольку параметры  $A_v$  и  $A_m$ , ответственные за воздействие других популяций нейронов в центры сна и бодрствования, соответственно, влияют на период гомеостатического осциллятора и синхронизацию, то эти другие популяции, например, орексиновые нейроны, также могут быть вовлечены как в поддержку синхронизации, так и в потерю синхронности между гомеостатическим и циркадным осцилляторами и циклом свет-темнота. В практическом смысле это означает, что информации о паттернах цикла сон-бодрствование и ритмах секреции мелатонина при нарушениях сна, связанных с циркадными ритмами, недостаточно для понимания того, какие компоненты системы привели к рассинхронизации. Расчеты показали, что низкие значения  $A_m$  приводят к полной потере автоколебаний — ситуация, которая не наблюдается при изменении других рассмат-



риваемых параметров. В реальной жизни такая полная потеря сна наблюдается при фатальной семейной бессоннице — редком генетическом нейродегенеративном заболевании, характеризующемся полной неспособностью спать и потерей некоторых вегетативных функций (например, терморегуляции), которое не поддается лечению и в конечном итоге приводит к смерти [209]. Данное исследование предполагает, что это может быть вызвано дегенерацией популяций нейронов, действующих на центр бодрствования, и требует дальнейшего изучения. Также ставится вопрос о поиске релевантных значений латеральных параметров и исследовании паттернов их модуляции во времени.

Еще одним важным результатом, представленным в данной главе, является то, что эндогенный период гомеостатического осциллятора без взаимной связи с циркадным составляет всего  $T_S \approx 16$  ч, что сильно меньше 24-часового цикла свет-темнота и эндогенного циркадного периода. В этом несвязанном состоянии в течение дня происходит несколько коротких ( $< 8$  ч) эпизодов сна, при этом средняя его продолжительность за сутки оказывается больше, чем в условиях нормальной синхронизации (11,25 ч без циркадного сигнала против 8,5 ч при сохраненной циркадной связи). Важно отметить, что эти результаты согласуются с экспериментальными данными, показывающими, что у белых обезьян с поражением SCN периоды сна короче, но общая продолжительность суточного сна больше, чем у здоровых животных [210]. Такой режим функционирования модели на границе области основного резонанса делает переход от нормального режима к спонтанной внутренней рассинхронизации достаточно простым. Это указывает на то, что мозг работает близко к точке бифуркации, и только наличие движущей силы окружающей среды позволяет ему иметь стабильную и синхронизированную периодическую активность. В свою очередь, способность модели воспроизводить спонтанную внутреннюю рассинхронизацию с небольшим сдвигом в сторону более низких значений  $\tau_H$  и/или  $\nu_{vC}$  подтверждает текущий набор типичных параметров. Если бы состояние модели по умолчанию находилось глубоко в области синхронизации, было бы сложно достичь такого режима с физиологически обоснованными изменениями параметров.

Анализ взаимного положения маркеров - показателей фаз циркадного и гомеостатического процессов, говорит о необходимости учитывать особенности форм сигнала освещенности при разработке экспериментальных протоколов. В условиях достаточной освещенности разность позиций циркадных и гомеостатических маркеров слабо зависит от конкретной формы светового сигнала. В то же время, расположение обоих типов маркеров в пределах 24-часового цикла отличается существенно. Чем слабее интенсивность света, тем сильнее форма светового сигнала влияет на взаимную фазу циркадного и гомеостатического процессов, а время и продолжительность сна меняются мало. Кроме того, при уменьшении интенсивности света уменьшается и временной

сдвиг между временем пробуждения и пиком мелатонина в плазме крови. Сигналы треугольного типа с полной темнотой с 20:00 до 08:00 и пиком освещенности в обеденные часы оказались близки между собой по воздействию на цикл сон-бодрствование и показали умеренный сдвиг маркеров при изменении максимальной суточной освещенности. Такая форма сигнала близка к той, которая оптимальна для адекватного режима сон-бодрствование [205]. В случае с сигналом, в котором освещенность менялась в течение суток по закону косинуса, что напоминает естественный световой профиль освещенности в полярных регионах в летний период, время пика гормона мелатонина выходило за рамки физиологических значений, и, в целом, при уменьшении максимальной дневной интенсивности маркеры сдвигались сильнее, чем для сигналов, предполагающих полную темноту ночью.

**С точки зрения нелинейной динамики,** показано, что ключевой элемент модели, трехмерный гомеостатический осциллятор, может быть упрощен до двумерной формы без существенного изменения свойств синхронизации. Аппроксимируя одну из нульклин двумерного осциллятора прямой, а другую кубической функцией, было показано, что двумерный гомеостатический осциллятор эквивалентен известной модели ФицХью–Нагумо, которая широко используется в теории синхронизации [200,207]. Учитывая наличие взаимной (однако несимметричной) связи между гомеостатическим и циркадным осцилляторами, исследуемую модель можно описать как две двумерные взаимно связанные автоколебательные подсистемы с внешним периодическим воздействием. Одна из автоколебательных подсистем демонстрирует плавные колебания, а другая — быстро-медленную динамику. В фазовом пространстве динамика исследуемой модели представлена траекториями, движущимися по трехмерному тору [211,212], и резонансы между гомеостатическим, циркадным и световым суточным ритмами хорошо соответствуют этой парадигме [213].

Результаты проведенных исследований предсказывают два основных типа рассинхронизации в системе при изменении параметра  $\tau_H$ . Первый из них происходит при  $\tau_H \in [0,58]$  ч, когда циркадный осциллятор с физиологичным эндогенным периодом 24,1-24,2 ч увлекается 24-часовым циклом свет-темнота, гомеостатический осциллятор при этом следует своему собственному ритму и не синхронизируется с ними.

В рамках исследований, связанных с формой и интенсивностью сигнала освещенности, было обнаружено, что наличие круглосуточной малоинтенсивной засветки (то есть добавление к сигналу суточного светового цикла сигнала нулевой частоты) вызывает рассинхронизацию циркадного ритма по отношению к суточному в значительной области параметров. Увеличение интенсивности фоновой засветки приводит к уменьшению в размерах и полному исчезновению области частично-синхронного режима, в пределах которой циркадный ритм синхронизирован с суточным 24-часовым ритмом, но не с циклом сон-бодрствование. Такой же эффект наблюдается в случае

использования косинусоидального сигнала освещенности, когда отсутствует промежуток времени функционирования модели в полной темноте. Было предложено объяснение данного эффекта на основе структуры уравнений модели, которое заключается в допущении о нечувствительности фоторецепторов (меланопсина) 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 синхронизировать циркадный осциллятор, но его достаточно, чтобы ”оторвать” циркадные колебания от 24-часового суточного цикла.

При достаточной дневной освещенности и полной темноте ночью соотношение фаз процессов стабильно и незначительно отличается у различных форм светового сигнала, что в терминах синхронизации соответствует зоне основного резонанса 1:1:1. При уменьшении интенсивности света уменьшается и временной сдвиг между фазами.

В условиях слабой освещенности, ниже порога синхронизации с 24-часовым ритмом, имеется интервал значений интенсивности света  $I_2 < I_{ext} < I_1$ , где взаимное положение циркадных и гомеостатических маркеров все еще несет информацию.

При интенсивности ниже критической  $I_{ext} < I_2$ , когда наблюдается рассинхронизация всех ритмов, взаимное положение маркеров не несет информации, и требуется переходить к оценке их динамики во времени. Предположительно, обсуждаемым изменениям степени синхронности соответствуют седлоузловые бифуркации торов и циклов на поверхности трехмерного и двумерного торов соответственно.

Также было показано, что параметры  $A_v$  и  $A_m$ , ответственные за воздействие других популяций нейронов на центры сна и бодрствования, соответственно, способны менять период гомеостатического осциллятора и влиять на синхронизацию в системе. Типичные значения этих параметров расположены на границе области основного резонанса  $T_C = T_S$ , поэтому их небольшое изменение может приводить к выходу из данной зоны и потере синхронности. Таким образом, система является высокочувствительной к внешним воздействиям со стороны гомеостатического осциллятора, вплоть до полной потери автоколебаний при низких значениях  $A_m$ .

В тезисной форме результаты, полученные в рамках данной главы, можно сформулировать следующим образом:

- Исследована динамика циркадного и гомеостатического осцилляторов в модели сон–бодрствование. Продемонстрировано, что ключевой элемент модели, трехмерный гомеостатический осциллятор, может быть представлен в виде двумерной модели ФитцХью–Нагумо без существенного изменения свойств синхронизации.

– Показано, что потеря синхронизации между циркадным ритмом, циклом сон-бодрствование и 24-часовым суточным сигналом может быть связана с гомеостатическими нарушениями. С помощью модельных расчетов продемонстрированы основные циркадные нарушения при различных значениях гомеостатической постоянной времени  $\tau_H$  и обозначена необходимость дальнейшего более детального изучения этого критически важного параметра с точки зрения его физиологического обоснования.

– Обнаружено, что степень модельного воздействия других популяций нейронов на центры сна и бодрствования существенно влияет на период гомеостатического осциллятора и может вызывать нарушения вплоть до потери автоколебательного режима.

– Выявлено, что типичный набор параметров модели позволяет реализовывать эффект спонтанной внутренней рассинхронизации благодаря функционированию модели на границе основного резонанса синхронизации в отсутствие внешней силы и/или связи между осцилляторами.

– Исследовано влияние различных форм и уровня интенсивности сигнала освещенности. Обнаружено, что уравнения модели для описания активности фоторецепторов имеют допущение об их нечувствительности в период сна, что вызывает потерю одного из режимов частичной синхронизации при отсутствии длительного эпизода полной темноты в ночное время.

## Глава 4

# Рассинхронизация и переустановка фазы под действием внешних и внутренних цейтгеберов

Существенное ограничение исследуемой выше модели сон-бодрствование заключается в том, что она не учитывает воздействие на гомеостатический процесс множества факторов, как внутренних (психоэмоциональное состояние, флуктуации в динамике популяций нейронов и пр. [214]), так и внешних (восприятие аудиовизуальной информации, прием пищи, стресс, физическая активность и пр. [215]). Указанные факторы способны оказывать существенное влияние на режим сна и бодрствования, их реализация в модельных исследованиях важна, так как позволяет имитировать результат действия типичных социально значимых факторов и тем самым приближать результаты расчетов к реальным ситуациям.

В данной главе диссертации исследуется влияние на динамику переключения сон-бодрствование дополнительного периодического воздействия, синхронного с суточным либо циркадным ритмом и влияющего на гомеостатический осциллятор по своим собственным каналам, отличным от таковых для светового профиля.

С точки зрения моделирования, структура уравнений подсказывает наиболее логичный способ реализации такого воздействия. А именно, уравнения для переменных сна  $V_v$  и бодрствования  $V_m$  включают параметры  $A_v$  и  $A_m$ , описывающие влияние других нейронных ядер на эти центры. Сделав параметры  $A_v$  и  $A_m$  зависимыми от времени, можно рассмотреть основные физиологически релевантные ситуации, а именно действие внешних и внутренних цейтгеберов.

Основные результаты, представленные в главе, опубликованы в статье:

Litvinenko E., Merkulova K., Postnov D. Cortisol dynamics and sleep–wake switching: a modeling study // *The European Physical Journal Special Topics*. – 2024. – Vol. 233. – no. 3. – Pp. 579-588.

#### **4.1. Моделирование действия не-световых цейтгеберов: обоснование подхода**

Понятие цейтгеберов [216, 217] было введено для описания действия самых разнообразных факторов, которые синхронны с 24-часовым ритмом и в этом смысле дополняют и даже заменяют суточные колебания освещенности [218, 219]. Одним из наиболее мощных таких цейтгеберов является расписание приема пищи, так как пищевое поведение сопровождается значительными изменениями уровня гормонов, в частности – инсулина и кортизола [220]. С другой стороны, производство и высвобождение кортизола в организме само по себе привязано к суточному ритму: оно минимально во время сна, имеет суточный максимум утром и более быстрые – ультрадианные – колебания в течение дня.

В данной главе диссертационной работы рассматриваются следующие два варианта:

1. Включение в систему дополнительного внешнего (явно зависящего от времени) сигнала с периодом 24 часа, воспроизводящего ритм 3-4-х разового приема пищи.
2. Включение в модель дополнительной подсистемы уравнений, описывающей динамику кортизола и ее связь с циклом сон-бодрствование.

Кортизол, как один из основных гормонов, способен влиять практически на все системы органов и выполнять множество функций в организме человека: участвовать в реакции на стресс, регулировать обмен веществ, воспалительную реакцию и иммунную функцию [221]. В контексте данного исследования важно, что секреция кортизола тесно связана с циркадными часами и с ритмом питания.

#### **4.2. Эффект циклической переустановки фазы при ультрадианной модуляции суточного ритма**

Предварительно, была проведена оценка реакции модели на изменение значений  $A_v$  и  $A_m$  при подаче одиночного импульса. Затем исследовалось поведение системы в случае введения сигнала с выделенным ритмом, состоящим уже из нескольких импульсов, что имитировало режим питания в простейшем случае, а именно, всплески глюкозы/инсулина после приема пищи. Наконец, было

смоделировано действие случайного сигнала как совокупности влияния самых разных факторов физической и психоэмоциональной активности, сопровождающейся всплесками кортизола.

Для задания формы импульса оказалось удобно использовать выражение для вещественного непрерывного вейвлета второго порядка, или МНАТ-wavelet [222]. При выборе этой функции ключевую роль играло то, что она гладкая и имеет нулевое среднее. Кроме того, ее вид напоминает форму гормональных всплесков, зафиксированных экспериментально [223, 224].

Вид отдельного импульса и построенного на его основе сигнала приведены на рисунке 4.1

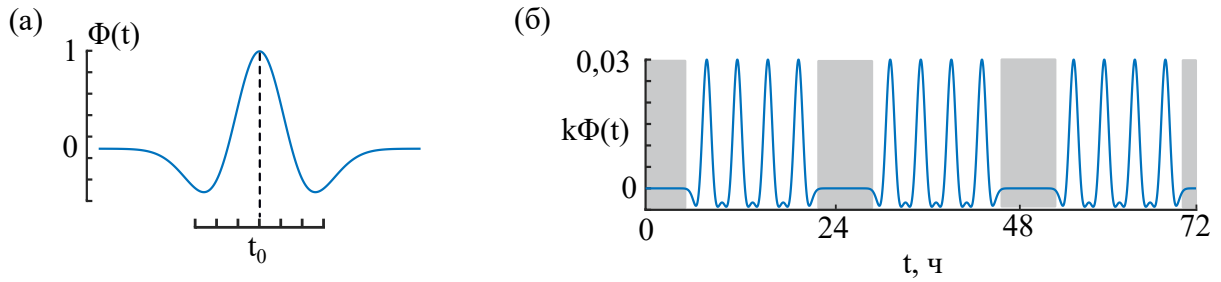


Рисунок 4.1: Результаты введения серии импульсов. На панели (а) представлен одиночный импульс в форме МНАТ-wavelet, на (б) – временной ход всего сигнала (периоды сна выделены серым цветом)

При конструировании сигнала предполагалось, что:

- 1) среднее значение параметров  $A_v$  и  $A_m$  остается постоянным;
- 2) всплески активности занимают определенное время и могут накладываться друг на друга;
- 3) во время сна всплесков не происходит;

Таким образом, параметры  $A_v$  и  $A_m$  в исходных уравнениях модели были заменены на следующие явные функции времени:

$$A_v(t) = A_{v0}(1 + k_v \sum_{i=1...N} \Phi(t, t_i, \delta)), \quad (4.1)$$

$$A_m(t) = A_{m0}(1 + k_m \sum_{i=1...N} \Phi(t, t_i, \delta)), \quad (4.2)$$

где

$$\Phi(t, t_i, \delta) = \frac{2}{\sqrt{3\delta}\pi^{1/4}} \left(1 - \left(\frac{t - t_i}{\delta}\right)^2\right) \exp\left(-\left(\frac{t - t_i}{\delta}\right)^2\right). \quad (4.3)$$

#### 4.2.1. Кривая переустановки фазы для модели переключателя сон-бодрствование

Кривая переустановки фазы (Phase Resetting Curve, PRC) [186, 188] – это характеристика, разработанная в вычислительной нейронауке как способ предсказать не только реакцию системы на

одионый импульс, но и особенности динамики связанных систем, вплоть до структуры бифуркационных диаграмм [191].

По горизонтальной оси PRC как правило откладывают фазу приложения импульса фиксированной амплитуды и длительности, в то время как по вертикальной оси - сдвиг времени генерации импульса нейроном по сравнению с автономным случаем.

В случае используемой в работе модели есть особенности:

1. Имеется независимый ритм с периодом 24 часа, фаза которого не зависит от динамики модели и потому может быть использована как опорная. По этой причине, по осям графика PRC может быть отложено время суток, как специфичное задаче представление единиц измерения фазы.

2. В отличие от моделей нейронов, имеется два резких перехода (от бодрствования ко сну и обратно), фаза которых может быть переустановлена внешними сигналами. Это времена засыпания (Sleep Onset, SO) и пробуждения (Awaking Time, AT), соответственно.

3. В общем случае, импульсы внешнего воздействия на SO и AT могут действовать одновременно, и иметь как положительную, так и отрицательную полярность.

Семейство PRC, рассчитанных с учетом этих особенностей и при  $\delta = 1$ , приведено на рисунках 4.2 и 4.3, которые отличаются тем, что первый рассчитан для импульса положительной полярности, а второй – отрицательной.

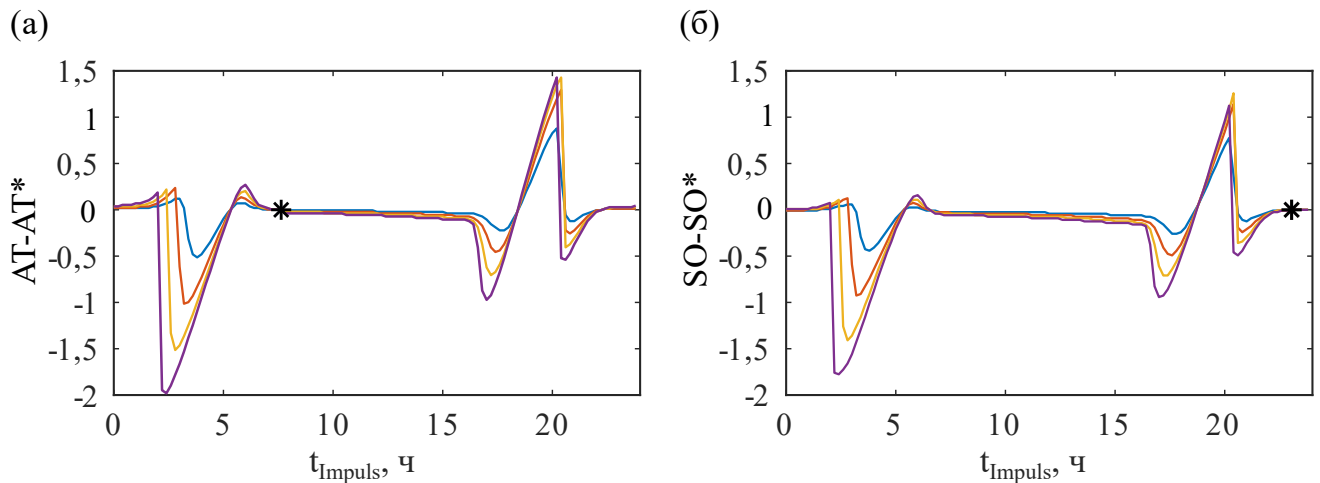


Рисунок 4.2: Кривые переустановки фазы в модели переключения сон-бодрствование при подаче прямого импульса. Синяя кривая соответствует коэффициенту модуляции  $k=0,01$ , красная –  $k=0,02$ , желтая –  $k=0,03$ , фиолетовая –  $k=0,04$ . Символом \* отмечены времена пробуждения  $AT^*$  и засыпания  $SO^*$  при отсутствии импульса

Как можно видеть, имеется две зоны повышенной чувствительности системы к воздействию, приуроченные к моментам переходов между сном и бодрствованием в автономном режиме. Также обращает на себя внимание похожая реакция времен SO и AT. Это говорит о том, что сдвигается весь эпизод сна целиком, без существенного изменения длительности.



Также, обращает на себя внимание знакопеременная реакция системы при подаче импульса в диапазоне 16-22 часа. Иными словами, по мере приближения времени подачи импульса ко времени засыпания автономной системы, засыпание сначала наступает раньше, потом позднее, а затем снова раньше, чем в автономном случае.

Во всех случаях сила реакции увеличивается пропорционально коэффициенту модуляции  $k = k_v = k_m$ . Это соответствует экспериментальным данным и исследованиям в области влияния всплесков глюкозы на сонливость после приема пищи [225].

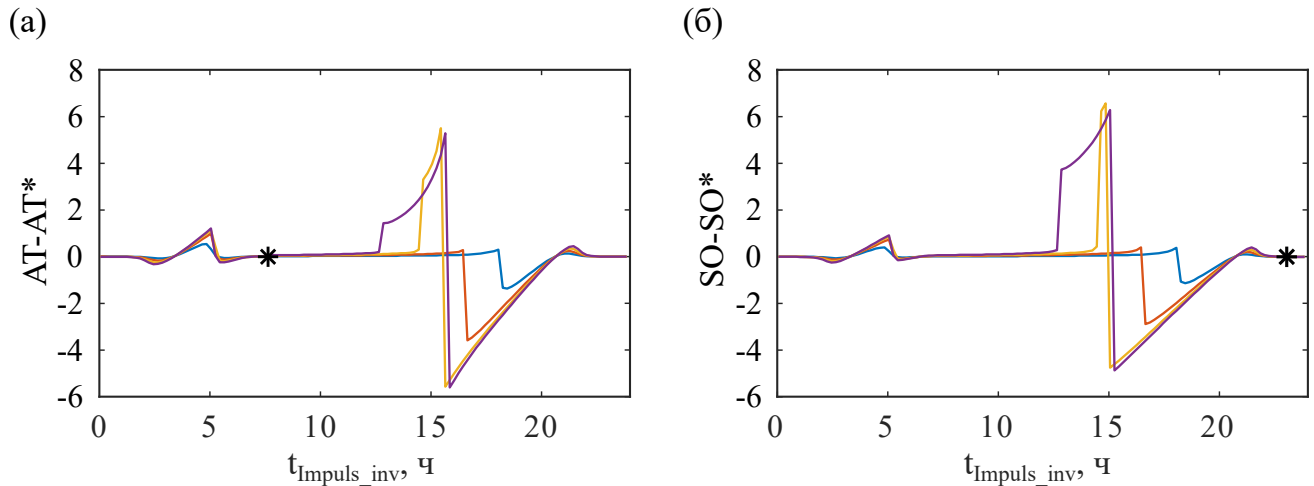


Рисунок 4.3: Кривые переустановки фазы в модели переключения сон-бодрствование при подаче инвертированного импульса. Синяя кривая соответствует коэффициенту модуляции  $k=0,01$ , красная –  $k=0,02$ , желтая –  $k=0,03$ , фиолетовая –  $k=0,04$ . Символом \* отмечено времена пробуждения  $AT^*$  и засыпания  $SO^*$  при отсутствии импульса

Воздействие импульсом отрицательной полярности (рисунок 4.3) менее физиологично, но правомерно с точки зрения исследования динамики. Как и ожидалось, в этом случае система реагирует противоположным образом, демонстрируя более раннее пробуждение в утренние часы и двойственную реакцию в вечерние. заметим, что и в этом случае суточный паттерн сна-бодрствования сохраняется, что позволяет говорить о фазовой переустановке всего эпизода ночного сна как целого.

#### 4.2.2. Эффект циклической переустановки фазы

При подаче ритмичного сигнала ( $\delta = 1$ ) важной характеристикой оказалось время между импульсами в сигнале  $\tau$ . Оно составляло от 4 до 6 часов во время бодрствования. В состоянии сна параметры  $A_m$  и  $A_v$  имели свое типичное значение. 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  $\tau$ .

Для значений, которым кратно 24, эффект выражался в небольшом постоянном сдвиге циркадных и гомеостатических маркеров (времен засыпания и пробуждения) относительно их положения в отсутствие воздействия. На рисунке 4.4(в) показана динамика времени пробуждения  $AT$  за 100 дней счета при различных  $\tau$ . Видно, что при  $\tau = 4, 4,8$  и  $6$  ч на графике присутствует единствен-

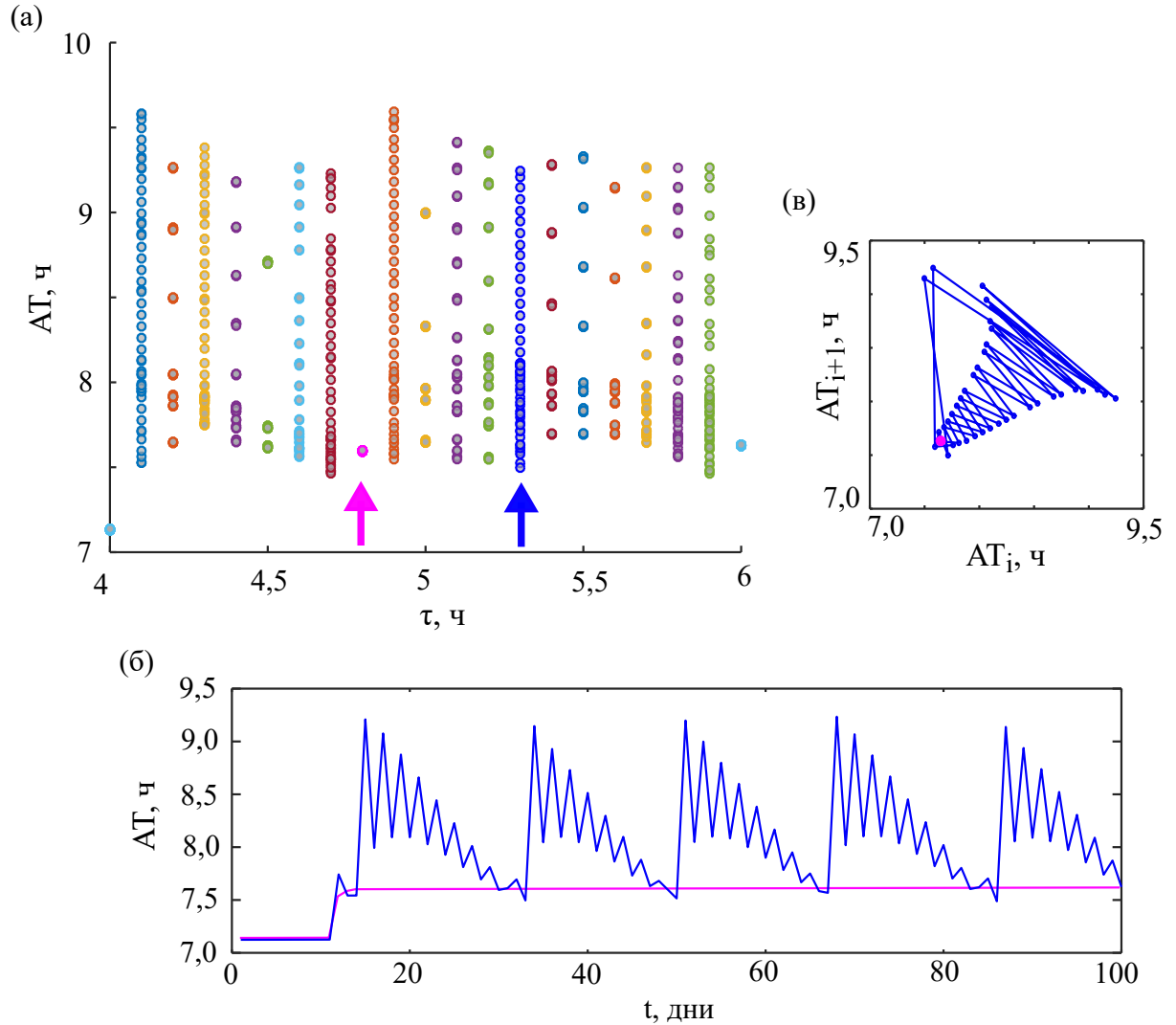


Рисунок 4.4: Результаты введения серии импульсов. Панель (а) показывает набор значений времени пробуждения  $AT$  в устойчивом состоянии (последние 60 дней моделирования) в зависимости от значения временного интервала между импульсами  $\tau$ . Стрелками отмечен случай  $\tau=4,8$  ч (розовый цвет) и случай  $\tau=5,3$  ч (синий цвет). Для них на панелях (б) и (в) отражены временная зависимость и повторяющийся график, соответственно

ная точка, то есть  $AT$  стабильно. Это связано с тем, что система находится в области резонанса суточного ритма и вводимого сигнала. Для других значений  $\tau$  время пробуждения меняется день ото дня, иногда — довольно сложным образом. На панелях (б) и (в) рисунка 4.4 можно видеть различия между случаями, выделенными стрелками на панели (а).

### 4.2.3. Динамика времен засыпания и пробуждения при непрерывном непериодическом воздействии

Рассмотренные выше случаи одиночного и периодического воздействия являются предельным случаем, идеализацией, выделяющей роль единственного фактора. В реальной жизни, воздействие на гомеостатический осциллятор непрерывно и непредсказуемо меняется. Поэтому, другим предельным случаем является действие случайного сигнала, не имеющего выделенного ритма.

Результаты вычислений в случае введения такого сигнала ( $\delta = 0,08 - 0,25$ ) представлены на рисунке 4.5 в виде классических для исследования динамики цикла сон-бодрствование диаграмм. На панели (а) продемонстрирован случай без внешнего воздействия, что характеризуется статич-

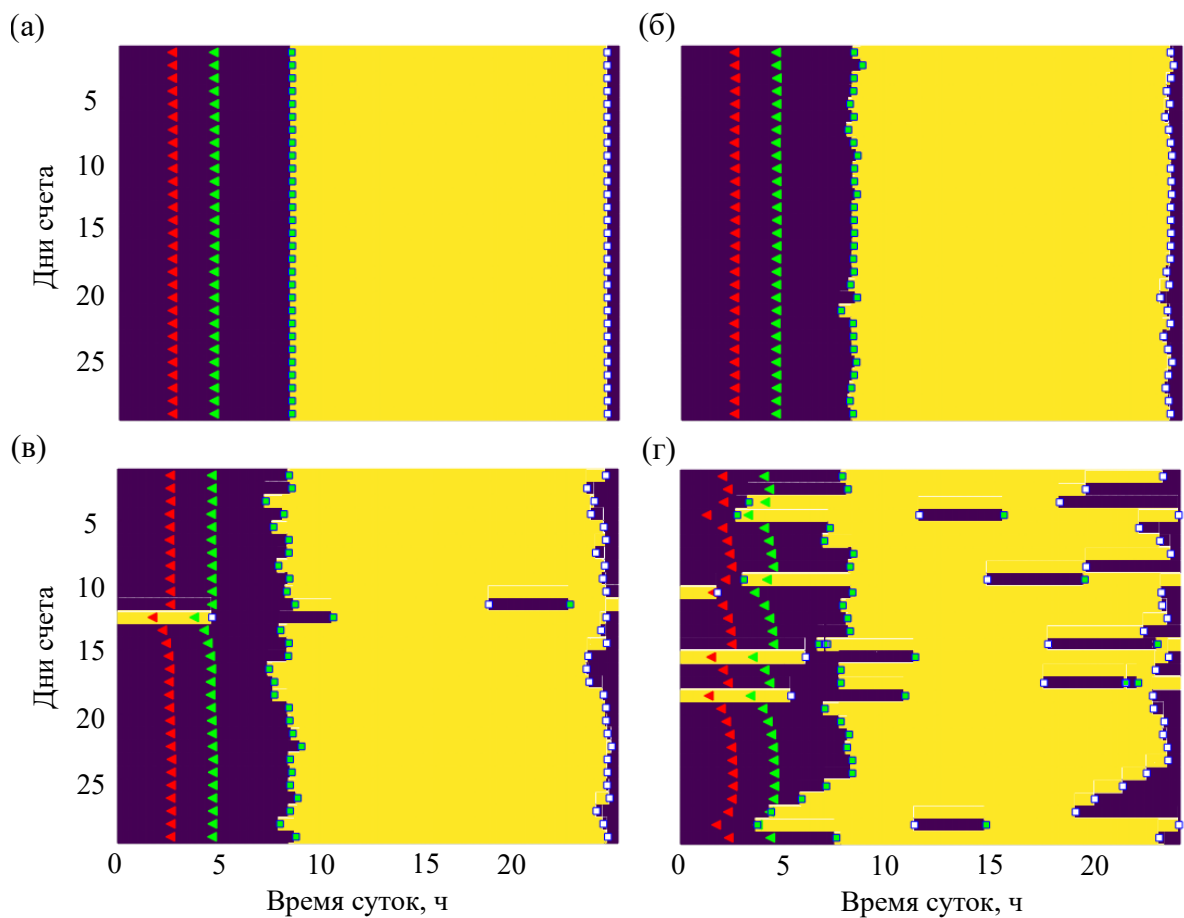


Рисунок 4.5: Суточные диаграммы исследования динамики цикла сон-бодрствование при увеличении коэффициента модуляции: (а) модуляция отсутствует, (б) 3%, (в) 4%, (г) 6%. Фиолетовая заливка соответствует интервалам сна, желтая - интервалам бодрствования. Красные и зеленые треугольники отражают пик мелатонина в плазме крови и минимальную внутреннюю температуру тела, соответственно

ностью положений маркеров изо дня в день. При достаточно слабой модуляции параметров  $A_v$  и  $A_m$  (от 1 до 3%) видна лишь вариабельность гомеостатических маркеров, что отражено на панели (б). При модуляции в 4% на панели (в) наблюдается перескок фазы, что говорит о выходе системы

из зоны синхронизации трех ритмов: циркадного, гомеостатического и цикла свет-темнота. Один из ночных снов разделяется на два коротких эпизода, благодаря чему гомеостатических маркеров становится больше, чем циркадных. При дальнейшем увеличении глубины модуляции эффект усиливается — увеличивается количество снов и уменьшается их длительность, что видно на панели (г). Для подтверждения зависимости степени рассинхронизации от глубины модуляции параметров  $A_v$  и  $A_m$  была собрана статистика из 100 месячных расчетов для различных значений модуляции, не превышающих 10%. С ростом величины модуляции усиливалась рассинхронизация, длинных снов становилось меньше, а количество коротких — увеличивалось.

#### 4.2.4. Резюме по дальнейшей модификации модели

Серия описанных выше модельных экспериментов показала успешность способа введения сигнала психосенсорного воздействия (PSD) посредством модуляции параметров  $A_m$  и  $A_v$ . Однако для возможности выделения исследуемых в той или иной задаче факторов, необходимо разделить сигнал на фоновые и на конкретные исследуемые воздействия.

Для этого предлагается ввести флуктуации в виде Гауссова белого шума  $\xi(t)$  в уравнение (1.6), описывающее динамику гомеостатической потребности во сне, а в параметры  $A_m$  и  $A_v$  включить только те факторы, влияние которых представляет интерес в определенном модельном исследовании. Уравнение (1.6) в таком случае принимает вид:

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = \nu_{Hm} Q(V_m) - H + D\xi(t). \quad (4.4)$$

Добавление элемента случайности именно в выражение для переменной  $H$  делает динамику фоновой составляющей более плавной, что представляется более реалистичным. Такой вариант введения сигнала PSD будет использован в следующих подразделах данной главы и в главе 5.

### 4.3. Математическая модель переключения сон-бодрствование с учетом автоколебаний секреции кортизола

Использованный выше способ задания динамики кортизола в виде явно зависящего от времени сигнала удобен для общей оценки реакции модели на введение как периодического, так и шумоподобного воздействия.

Однако, физиологически релевантное описание влияния кортизола на цикл сон-бодрствование требует учета того, что его секреция демонстрирует собственные ритмы (циркадный и ультрадианный), а также зависит от фазы гомеостатического осциллятора.

С точки зрения структуры математической модели это означает, что базовая модель, состоящая из двух автоколебательных систем под внешним периодическим воздействием (циркадный и гомеостатический осцилляторы и суточный 24-часовой ритм) должна быть дополнена еще одной автоколебательной системой, двунаправленно с ней связанной.

Подходящая модель секреции кортизола представлена в работе [226] в формате самостоятельной минималистичной модели гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, находящейся под периодическим воздействием, упрощенно представляющим цикл сон-бодрствование. В данном подразделе предлагается объединить ее с моделью сон-бодрствование, описанной выше. Таким образом, реализуется возможность изучения воздействия кортизола на общую динамику системы и характер синхронизации в ней. Структурная схема модели приведена на рисунке 4.6.

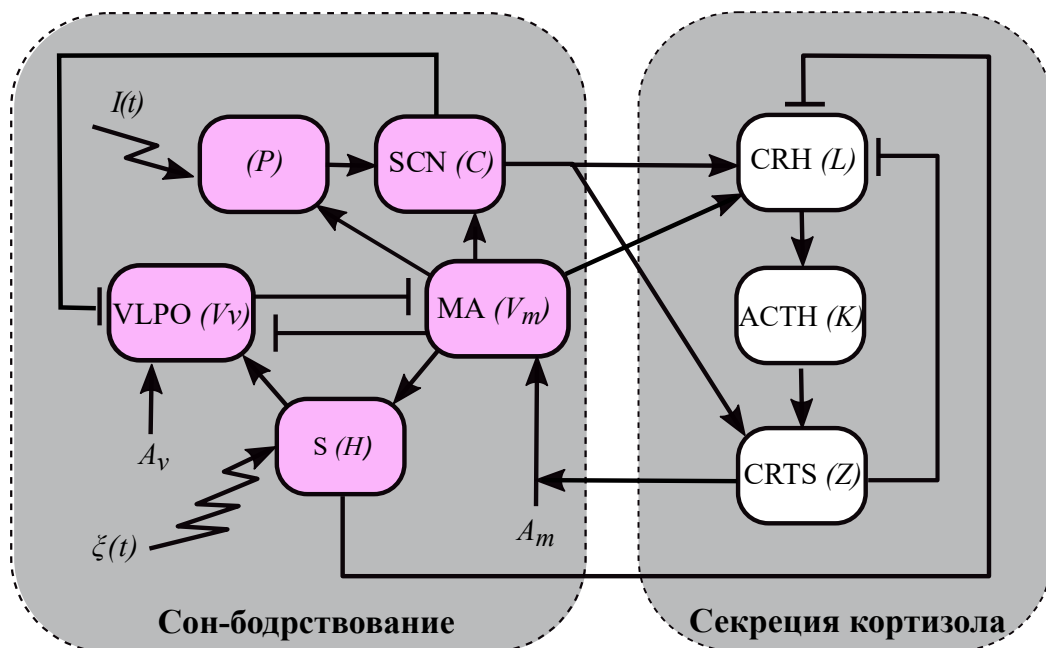


Рисунок 4.6: Схема расширенной модели. Сокращения:  $P$  – переменная активности фоторецепторов,  $SCN$  – супрахиазматическое ядро гипоталамуса,  $S$  – гомеостатический процесс,  $MA$  – моноаминергические ядра гипоталамуса и ствола мозга,  $VLPO$  – вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса,  $CRH$  – кортикотропин-релизинг-гормон,  $ACTH$  – аденокортикотропный гормон,  $CRTZ$  – кортизол

Уравнения основной модели остаются прежними (см. подраздел 1.2.2), за исключением замены исходного уравнения гомеостатической потребности во сне (1.6) на его усовершенствованный вариант с добавлением флуктуаций в виде Гауссова белого шума  $\xi(t)$  (уравнение (4.4)). Интенсив-

ность шума задается параметром  $D$ , который подобран таким образом, чтобы времена засыпания и пробуждения гуляли в пределах часа, что физиологично.

Блок модели, описывающий динамику секреции кортизола, реализован тремя дифференциальными уравнениями:

$$\frac{dL}{dt} = aSF(Z)\frac{G_1(X)}{G_2(H)} - \frac{L}{\tau_L}, \quad (4.5)$$

$$\frac{dK}{dt} = v_{KL}L - \frac{K}{\tau_K}, \quad (4.6)$$

$$\frac{dZ}{dt} = v_{ZK}K + bC(X,Y) - \frac{Z}{\tau_Z}, \quad (4.7)$$

где  $L$  – концентрация кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH),  $K$  – концентрация адренокортикотропного гормона (АСТН), а  $Z$  – концентрация кортизола (CORTS). Параметры  $\tau_L$ ,  $\tau_K$ ,  $\tau_Z$  – постоянные, которые характеризуют время распада соответствующего гормона. Увеличение  $\tau_L$  и  $\tau_K$  приводит к снижению частоты ультрадианных колебаний гормонов и повышению их концентрации ( $\tau_L$  – всех трех, а  $\tau_K$  – только АСТН и кортизола). Увеличение  $\tau_Z$ , наоборот, увеличивает частоту ультрадианных колебаний, а также повышает уровни утреннего и ночного кортизола, но снижает уровень гормона в послеобеденное время.

Значения  $v_{KL}$  и  $v_{ZK}$  являются параметрами, определяющими скорость секреции АСТН и кортизола под действием CRH и АСТН, соответственно. Увеличение  $v_{KL}$  и  $v_{ZK}$  повышает общий уровень кортизола, увеличивает его утренний пик и снижает уровень CRH. При этом  $v_{KL}$  увеличивает уровни АСТН и снижает ультрадианную частоту, а  $v_{ZK}$  — снижает концентрацию АСТН.

Параметр  $a$  задает скорость секреции CRH, а параметр  $b$  – скорость секреции кортизола, обусловленную циркадной составляющей. Увеличение  $a$  повышает гормональный уровень и увеличивает утренний пик кортизола, а также сокращает время между пробуждением и пиком кортизола. Увеличение  $b$  снижает уровень CRH и АСТН после полудня. Функция  $S$  учитывает зависимость от цикла сон-бодрствование и принимает нулевое значение во время сна (детальнее см. в подразделе 1.2.2).

Функция  $F(Z)$  реализует снижение секреции CRH при достижении кортизолом достаточно высокого уровня. Это моделируется сигмоидной функцией, которая имеет высокий уровень при низких значениях входного аргумента и низкий уровень при высоких значениях:

$$F(Z) = \frac{1}{1 + \exp(\lambda(Z - Z_{L/2}))}. \quad (4.8)$$

Параметр  $\lambda$  является коэффициентом наклона функции, а  $Z_{L/2}$  - характеризует концентрацию кортизола, при которой секреция CRH снижается вдвое.

В отличие от исходной модели, где влияние циркадного ритма представлено смещенной вверх гармонической функцией, в данной версии используется величина  $G_1(X)$ , которая нормирует циркадную переменную  $X$  так, чтобы работа обеих частей модели была согласована. Величина  $G_2(H)$  выполняет ту же функцию для переменной  $H$ . Математически они описываются следующим образом

$$G_1(X) = 0,5(X + 1,14), \quad (4.9)$$

$$G_2(H) = 100(1 + (H - 11,64)/(13,28 - 11,64)). \quad (4.10)$$

Поскольку кортизол оказывает возбуждающее действие на центр бодрствования, то обратная связь от кортизоловой подсистемы к блоку переключения сон-бодрствование реализована в уравнении (1.5), где параметр активности латеральных нейронных популяций  $A_m$  представлен зависимым от  $Z$  и имеет вид:

$$A_m(Z) = A_{m0}(1 + \mu(\frac{Z}{Z_{L/2}} - 1)). \quad (4.11)$$

Такой выбор был сделан исходя из предположения, что при обнулении параметра вклада кортизола в общую активность  $\mu$  динамика подсистемы сон-бодрствование будет соответствовать поведению, описанному в главе 3. Стоит отметить, что важно поддержание среднего уровня  $A_m$  по мере увеличения вклада колебаний кортизола с течением времени. Однако это сложно реализовать, поскольку среднее значение переменной  $Z$  различно для разных колебательных мод. Поэтому для данной цели используется параметр  $Z_{L/2}$ , предложенный в работе [226] и соответствующий концентрации кортизола при примерно половине интенсивности секреции CRH.

Значения параметров, описанных в данном подразделе, приведены в главе 2.

#### 4.4. Динамика расширенной модели при слабой обратной связи между подсистемами

На первом этапе анализа расширенной модели необходимо проверить, что внесенные изменения не приводят к искажению динамики системы, а именно, что не нарушаются связи между фазами циркадного ритма, гомеостатической переменной и секреции кортизола. Также важно убедиться, что внесенная обратная связь в виде зависимости  $A_m(Z)$  не нарушает устойчивость

модели, по крайней мере, для небольших  $\mu$ . Шумовой компонент гомеостатической переменной  $H$  равен нулю ( $D = 0$ ).

Результаты такого тестирования приведены на рисунке 4.7, где показаны временные изменения трех ключевых переменных модели:  $X$  отвечает за циркадный ритм,  $H$  характеризует гомеостатический процесс с его минимумами и максимумами, соответствующими физиологическим маркерам (времени пробуждения и времени засыпания, соответственно), а график переменной  $Z$  отражает характерные особенности суточного изменения концентрации кортизола. Секретция кортизола контролируется циркадным ритмом, а значительный всплеск гормона, сопровождающий пробуждение, и наличие ультрадианных колебаний, обеспечивают быструю адаптацию к изменению внешних условий. В модели это реализовано с помощью обратной связи от  $Z$  к  $L$ , которая контролирует продукцию CRH в зависимости от уровня кортизола.

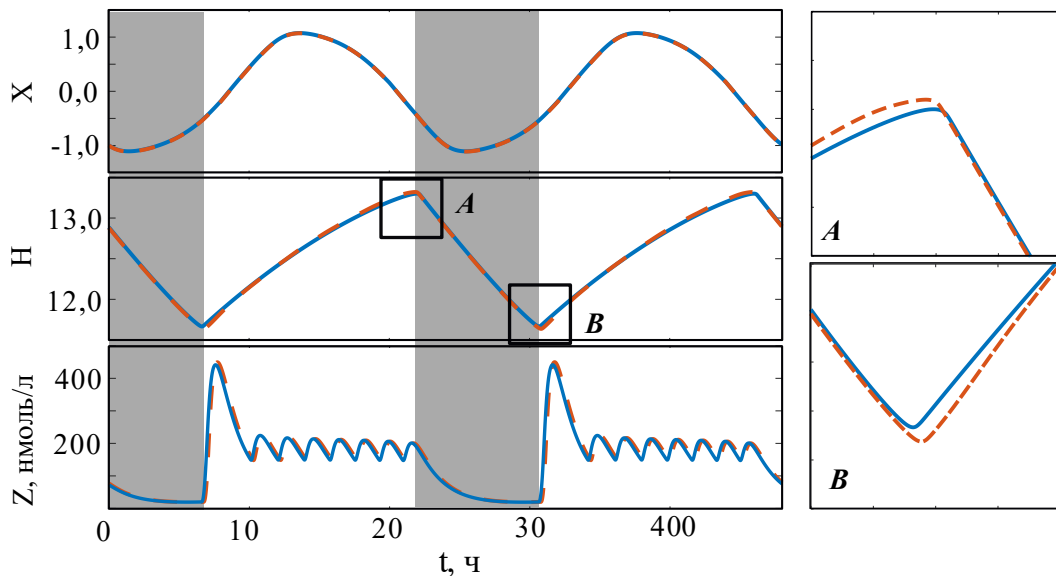


Рисунок 4.7: Репрезентативные временные изменения переменных модели. Интервалы сна закрашены серым цветом. Сплошные синие линии показывают динамику модели без учёта кортизола  $\mu = 0$ . Красные пунктирные линии соответствуют  $\mu = 0,05$ . Графики для  $X$  и  $H$  приведены в безразмерных единицах

Синяя сплошная линия на графиках иллюстрирует случай, когда секретия кортизола не влияет на динамику цикла сон-бодрствование ( $\mu = 0$ ). Красная пунктирная линия соответствует  $\mu = 0,05$ , когда динамика кортизола вызывает 5% модуляцию параметра  $A_{m0}$ . По графику видно, что различия во временных реализациях переменных незначительны. Это означает, что введённая обратная связь не влияет на структурную устойчивость модели. Однако на панелях справа в увеличенном масштабе показаны моменты перехода от бодрствования ко сну (A) и обратно (B), и можно заметить небольшое смещение этих моментов в сторону более раннего засыпания и позднего пробуж-



дения. Поэтому следующей задачей было выяснить, насколько сильно влияние кортизола может влиять на период гомеостатического ритма относительно циркадного ритма.

## 4.5. Спонтанная внутренняя рассинхронизация при усилении действия подсистемы кортизола

Ранее в подразделе 3.3 были определены области параметров, где циркадный и гомеостатический ритмы модели синхронизированы. Для изучения влияния кортизоловой подсистемы на переключение между состояниями сна и бодрствования предлагается построение таких же границ области синхронизации ритмов, но для различных значений  $\mu$ . Результаты данного вычислительного эксперимента представлены в виде двухпараметрической диаграммы на рисунке 4.8. Параметр  $\tau_H$  контролирует собственный период гомеостатического осциллятора, а  $\nu_{vC}$  задает силу влияния на него со стороны циркадного осциллятора. Область синхронизации, где  $T_S = T_C$ , выделена зеленым цветом, а ее границы обведены черной сплошной линией.

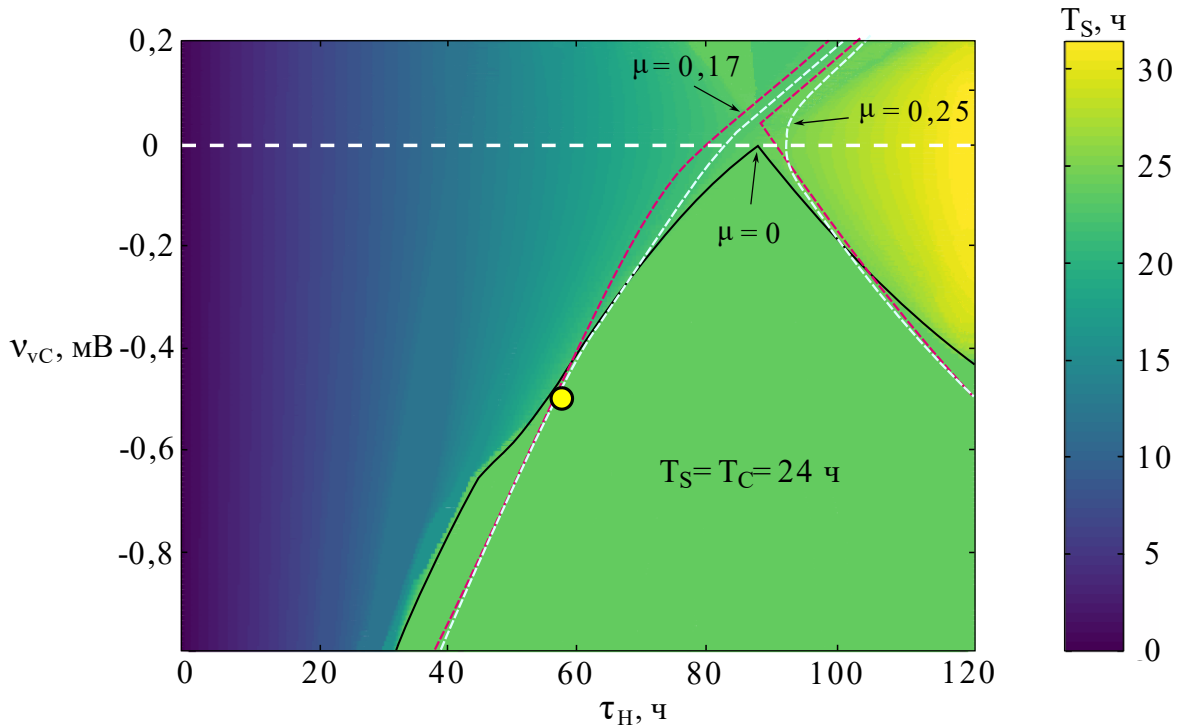


Рисунок 4.8: Диаграмма синхронизации циркадного ритма с периодом  $T_C$  и гомеостатического процесса с периодом  $T_S$ . Область основного резонанса, в пределах которой  $T_C = T_S$ , показана сплошной линией. Пунктирные линии отражают, как границы области смещаются при  $\mu = 0,17$  и  $\mu = 0,25$ . Желтый кружок обозначает состояние модели при типичном наборе параметров. Поскольку средний период циркадного осциллятора  $T_C$  в данных расчетах составляет 24 часа, на диаграмме отображен только период гомеостатического осциллятора  $T_S$ , отклонение которого от значения 24 ч означает его рассинхронизацию с циркадным

Для  $\mu = 0$  область синхронизации, ожидаемо, сужается до нуля при  $\nu_{vC} = 0$  мВ. Выше этой линии существуют нефизиологичные синхронные режимы, находящиеся в противофазе (дневной сон), поэтому не представляющие интереса для исследования. Однако частично область положительных  $\nu_{vC}$  представлена на диаграмме, что необходимо для демонстрации эффекта влияния кортизола в расширенной модели. Так для  $\mu = 0,17$  и  $\mu = 0,25$  (пунктирные линии на рисунке 4.8) область синхронизации не исчезает при  $\nu_{vC} = 0$  мВ, а продолжается в сторону положительных  $\nu_{vC}$ , где она имеет форму узкого канала. Это означает, что подсистема секреции кортизола оказывает влияние на связь циркадного и гомеостатического осцилляторов. Уравнение (4.5) включает в себя функцию  $G_1(X)$  и обеспечивает 24-часовой цикл утренних всплесков гормона. Вероятно, этого достаточно, чтобы заменить действие циркадного осциллятора на гомеостатический при  $\nu_{vC} = 0$ .

Особый интерес представляет смещение границ области синхронизации при различном уровне влияния кортизола относительно режима с типичным набором параметров, выделенного на диаграмме желтым кружком. Результаты исследования вблизи этой точки представлены на рисунке 4.9.

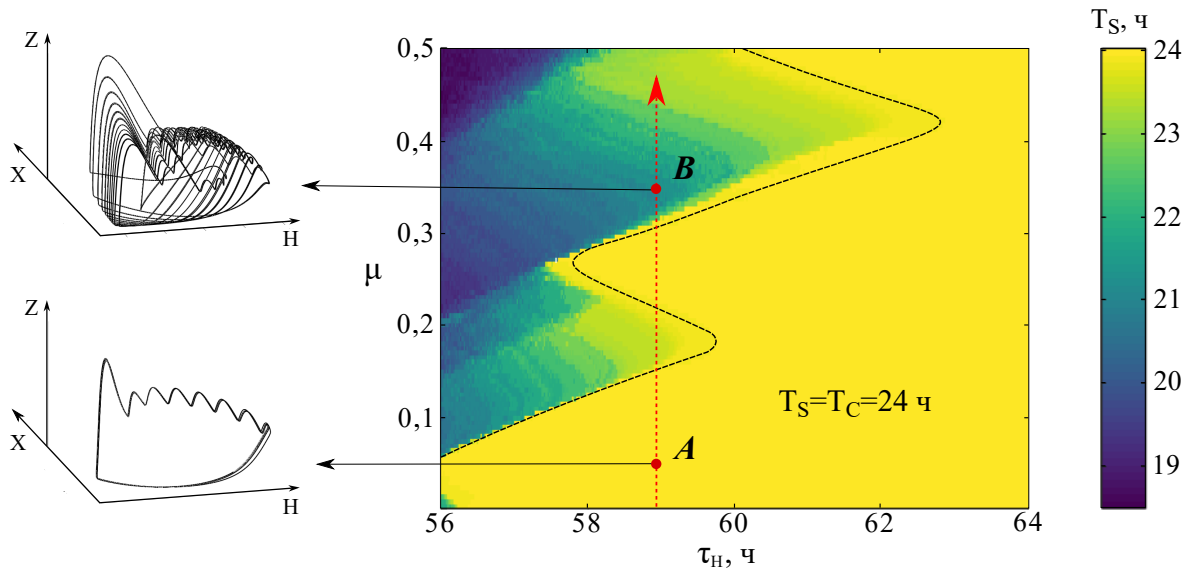


Рисунок 4.9: Средний гомеостатический период  $T_S$  на плоскости параметров  $\tau_H$  и  $\mu$ . Характерный вид фазовых траекторий в точках А и В представлен слева

Красная пунктирная стрелка соответствует  $\tau_H = 59$  ч (типичное значение) и начинается с уровня  $\mu = 0$ , когда влияние кортизола отсутствует. Двигаясь вдоль этой стрелки по росту параметра  $\mu$ , можно видеть, что вклад кортизола не нарушает синхронность в системе вплоть до  $\mu = 0,14$ . Характерный вид траекторий фазового пространства  $X, H, Z$  в этом интервале показан слева (для точки А). Он представляет собой совокупность наложенных друг на друга замкнутых

орбит с многочисленными мелкими завитками, отражающими ультрадианные колебания концентрации кортизола.

Далее, по мере роста  $\mu$ , есть две области, где период  $T_S < 24$ , которые обозначены на диаграмме зелено-синими оттенками. Эти области соответствуют режиму спонтанной внутренней рассинхронизации, когда в системе исчезает нормальное соотношение периодов циркадного и гомеостатического процессов из-за внутренней динамики, а не с помощью внешних управляющих факторов. Фазовый портрет в точке В, при  $\mu = 0,35$ , имеет характерный вид неперiodических (квазипериодических или хаотических) колебаний.

Более детально описанная выше эволюция режимов охарактеризована на рисунках 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, где для избранных значений  $\mu$  фазовые проекции даны совместно со спектрами мощности, а также на рисунках 4.14, 4.15 4.16, где показан вид отображения времен возврата в сечения Пуанкаре для подсистем циркадного, гомеостатического, и кортизолового осцилляторов.

В частности, рисунок 4.10 демонстрирует, что переход через зону вокруг  $\mu = 0,14$  - это "настоящая" рассинхронизация, спектры мощности имеют форму, характерную для окрестности седло-узловой бифуркации циклов на тор: уширение основного пика за счет множества спектральных компонент, сливающихся за счет конечного спектрального разрешения при расчете, см. [2] для примера.

Область  $\mu = 0,22 \dots 0,28$  на рисунке 4.11 характеризуется накоплением гармоник и субгармоник, причем соотношение их амплитуд не демонстрирует признаков удвоения периода, таким образом, скорее всего речь идет о резонансах высокого порядка.

При  $\mu = 0,30 \dots 0,50$  вид спектра свидетельствует о сложном многочастотном колебательном режиме, что продемонстрировано на рисунках 4.12 и 4.13). Как и при меньших  $\mu$ , признаков каскада удвоения периода не наблюдается, однако при некоторых значениях  $\mu$ , например  $\mu = 0,34, 0,38, 0,40, 0,50$  характер спектра позволяет предположить наличие областей хаотической динамики.

Рисунки 4.14, 4.15 и 4.16 дают дополнительную информацию о колебательных режимах с помощью расчета отображений времен возврата в сечения Пуанкаре для подсистем циркадного, гомеостатического, и кортизолового осцилляторов.

Как можно видеть на рисунке 4.14 при  $\mu = 0,36$  вид отображения  $T_i \Rightarrow T_{i+1}$  для циркадного осциллятора, который синхронизован с 24-часовым циклом, существенно иной, нежели для гомеостатического и кортизолового осцилляторов, которые демонстрируют в отображении картину, напоминающую сечение двумерного тора: замкнутые кривые. Заменим, что мгновенные значения  $T_S$  и  $T_z$  не совпадают, однако средние значения одинаковы. При развертке колебаний во времени

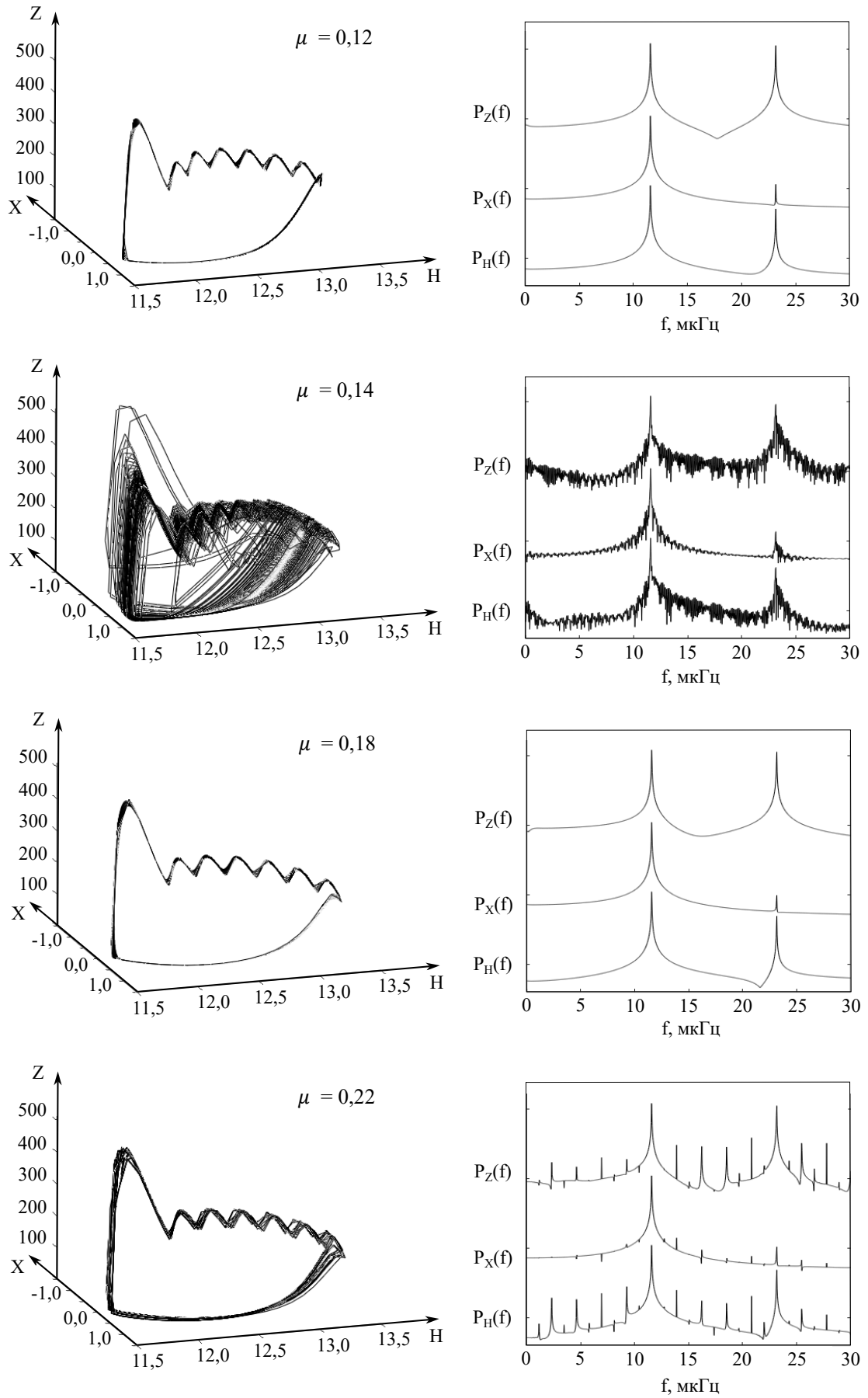


Рисунок 4.10: Характерный вид фазовых траекторий в пространстве переменных  $H, X, Z$  для значений параметра связи  $\mu = 0,12$ ,  $\mu = 0,14$ ,  $\mu = 0,18$ ,  $\mu = 0,22$

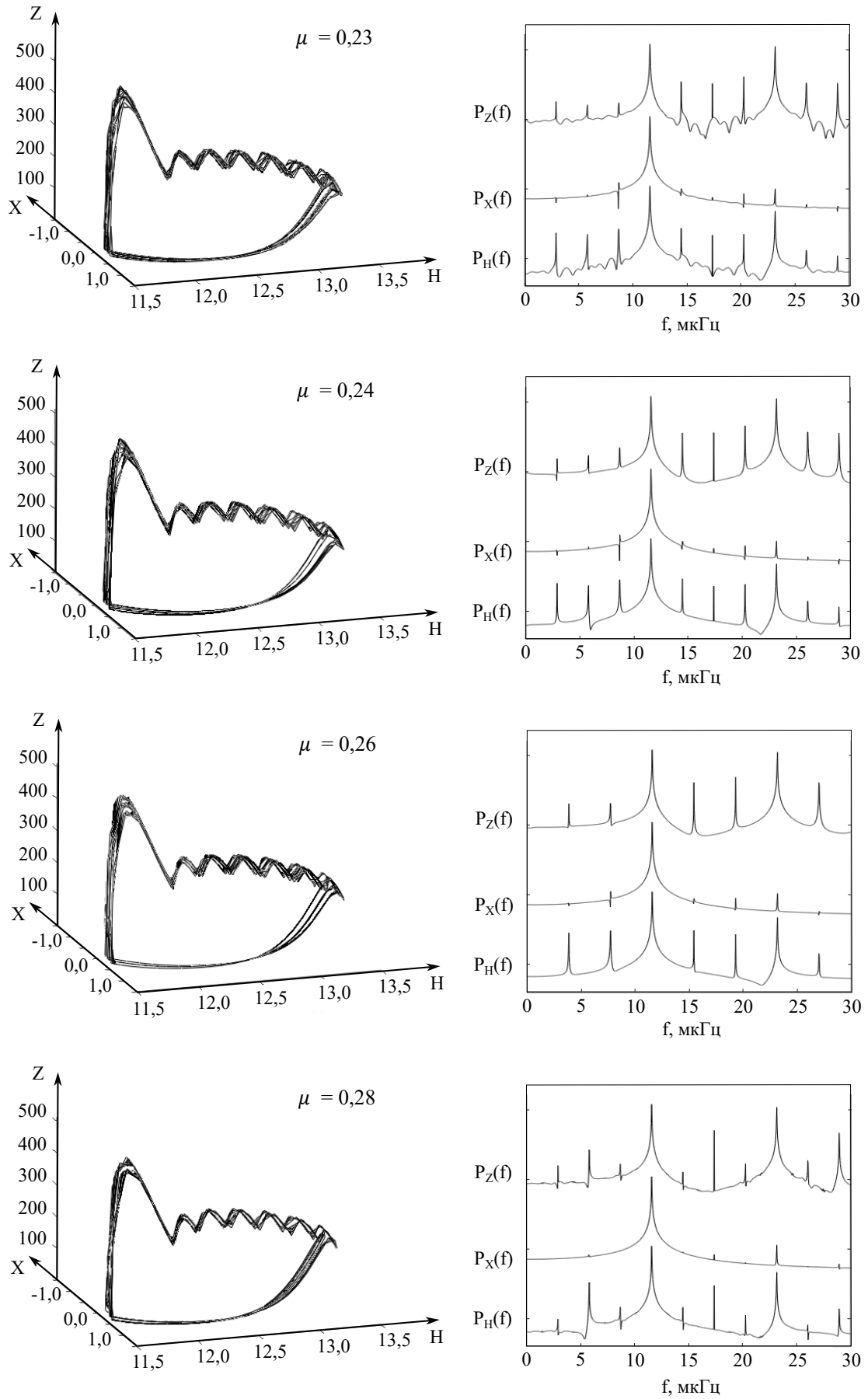


Рисунок 4.11: Характерный вид фазовых траекторий в пространстве переменных  $H, X, Z$  для значений параметра связи  $\mu = 0,23$ ,  $\mu = 0,24$ ,  $\mu = 0,26$ ,  $\mu = 0,28$

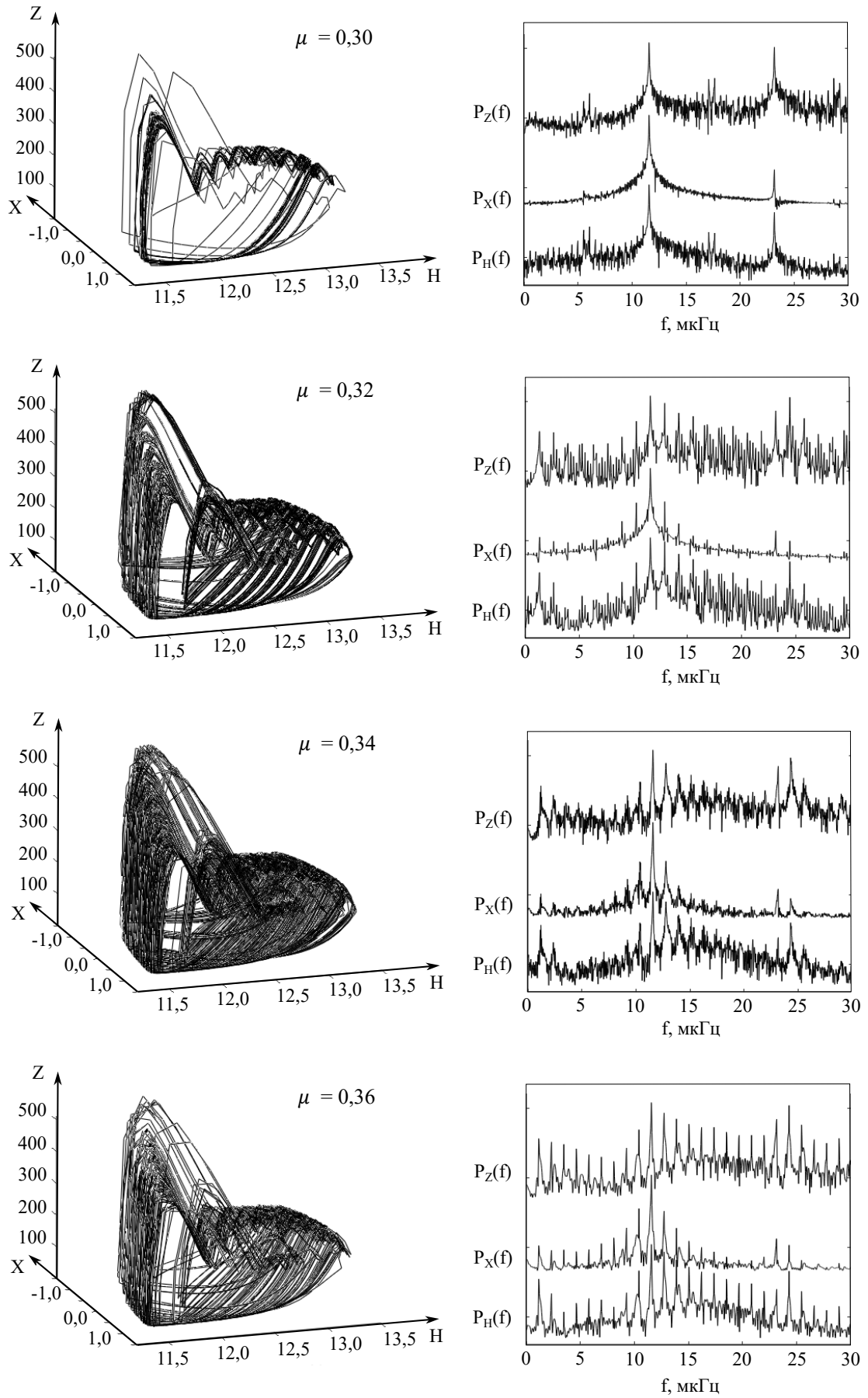


Рисунок 4.12: Характерный вид фазовых траекторий в пространстве переменных  $H, X, Z$  для значений параметра связи  $\mu = 0,30$ ,  $\mu = 0,32$ ,  $\mu = 0,34$ ,  $\mu = 0,36$

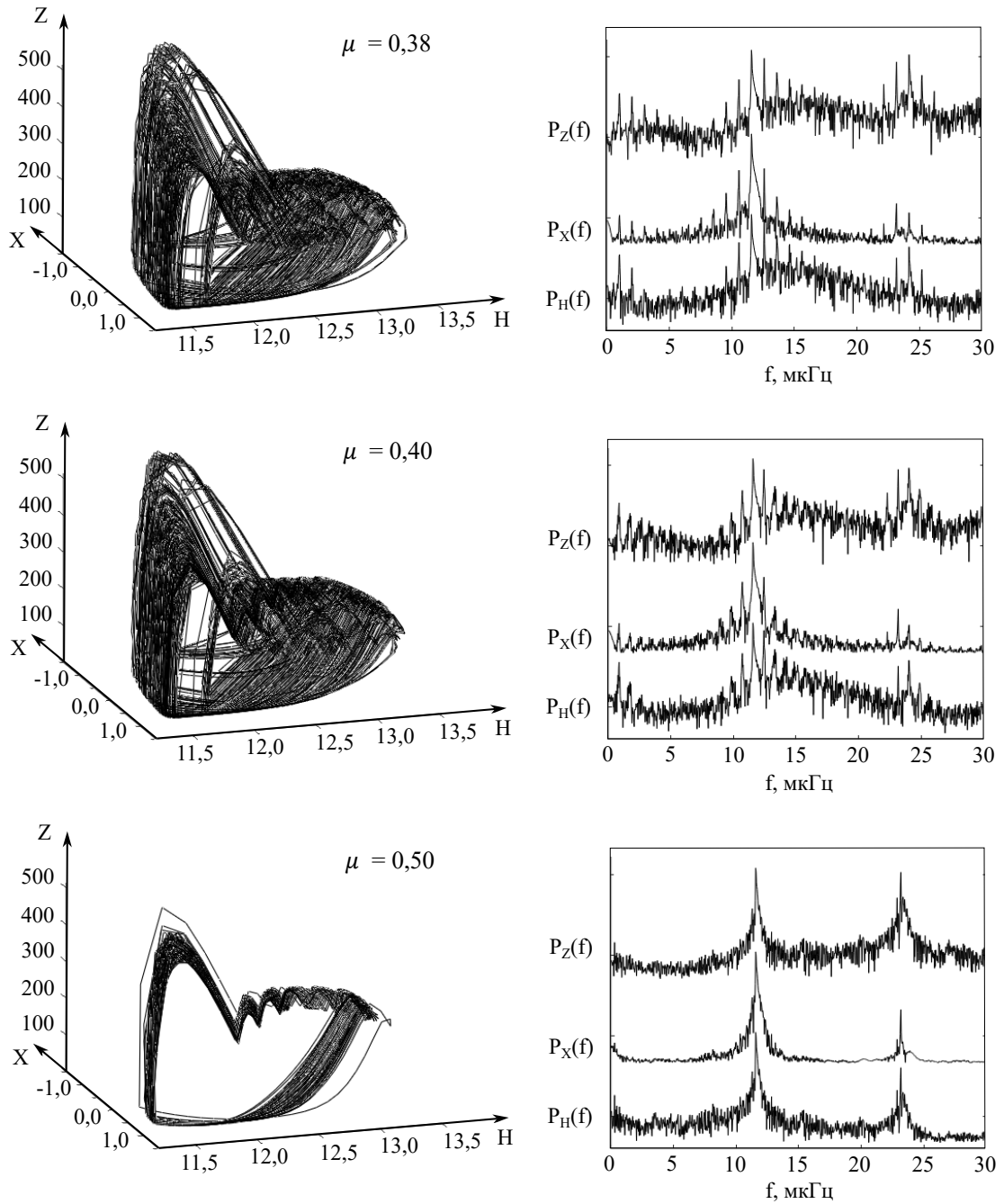


Рисунок 4.13: Характерный вид фазовых траекторий в пространстве переменных  $H, X, Z$  для значений параметра связи  $\mu = 0,38$ ,  $\mu = 0,40$ ,  $\mu = 0,50$

с опорой на период 48 часов (не показано) можно видеть осцилляции временных реализаций  $H$  переменных  $Z$  относительно друг друга при отсутствии сбоев фазы.

Рисунки 4.15 и 4.16 иллюстрируют результаты вычислительного эксперимента по оценке устойчивости исследуемых режимов к флуктуациям. Хорошо видно, что отображения периодов ожидаемо "размываются", но не меняют свою структуру. Более детально действие флуктуаций рассмотрено в следующем разделе главы.

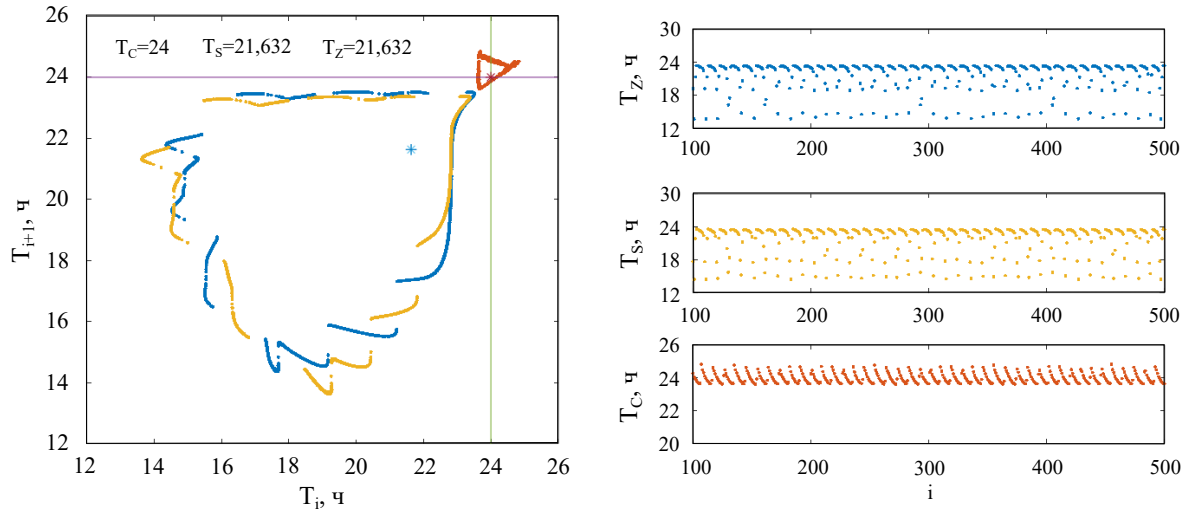


Рисунок 4.14: Отображения Пуанкаре и временная динамика циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  периодов, а также периода подсистемы кортизола  $T_Z$  для  $\mu = 0,36$

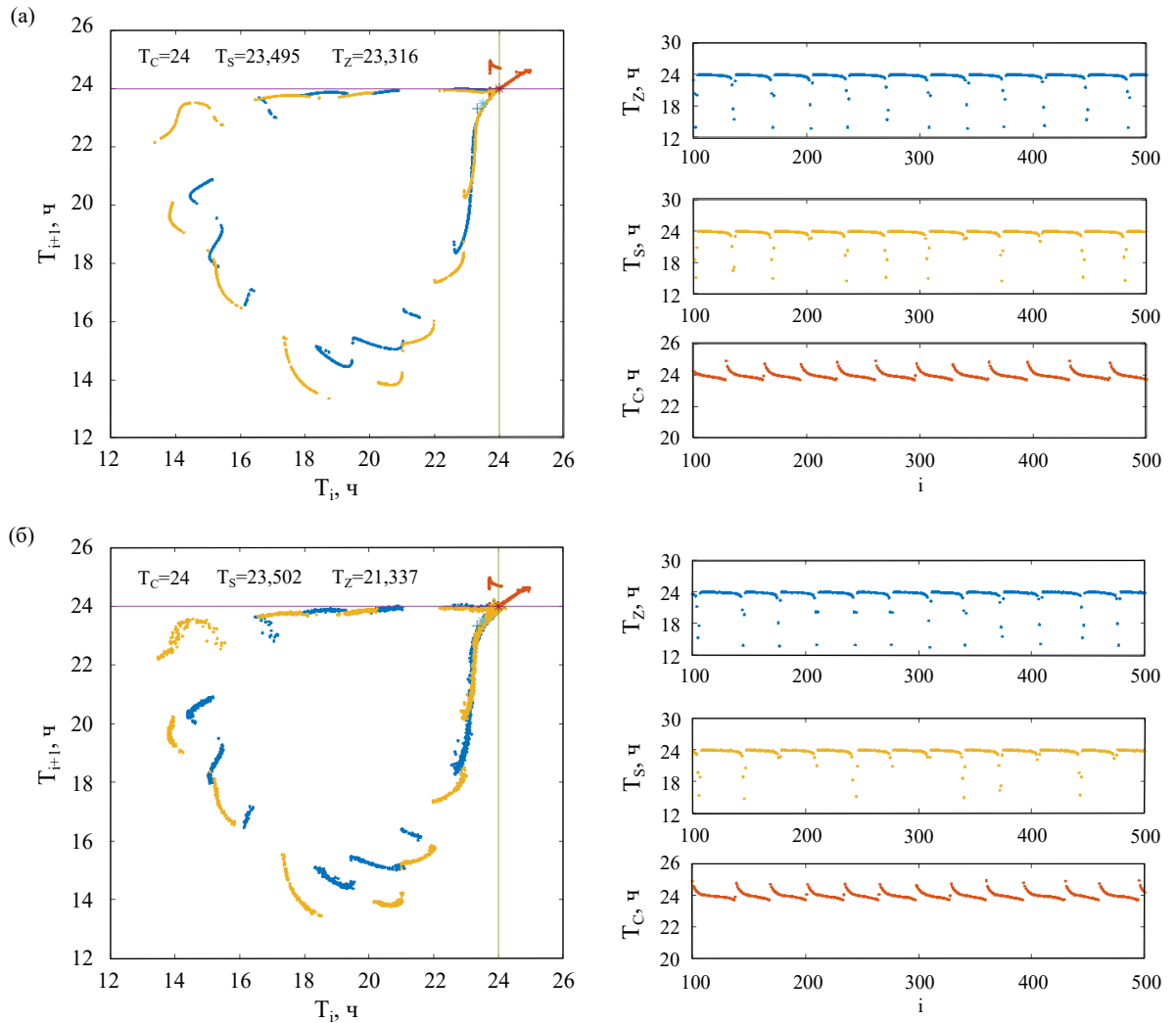


Рисунок 4.15: Отображения Пуанкаре и временная динамика циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  периодов, а также периода подсистемы кортизола  $T_Z$  для  $\mu = 0,14$  (а) без шума, (б) при наличии шума



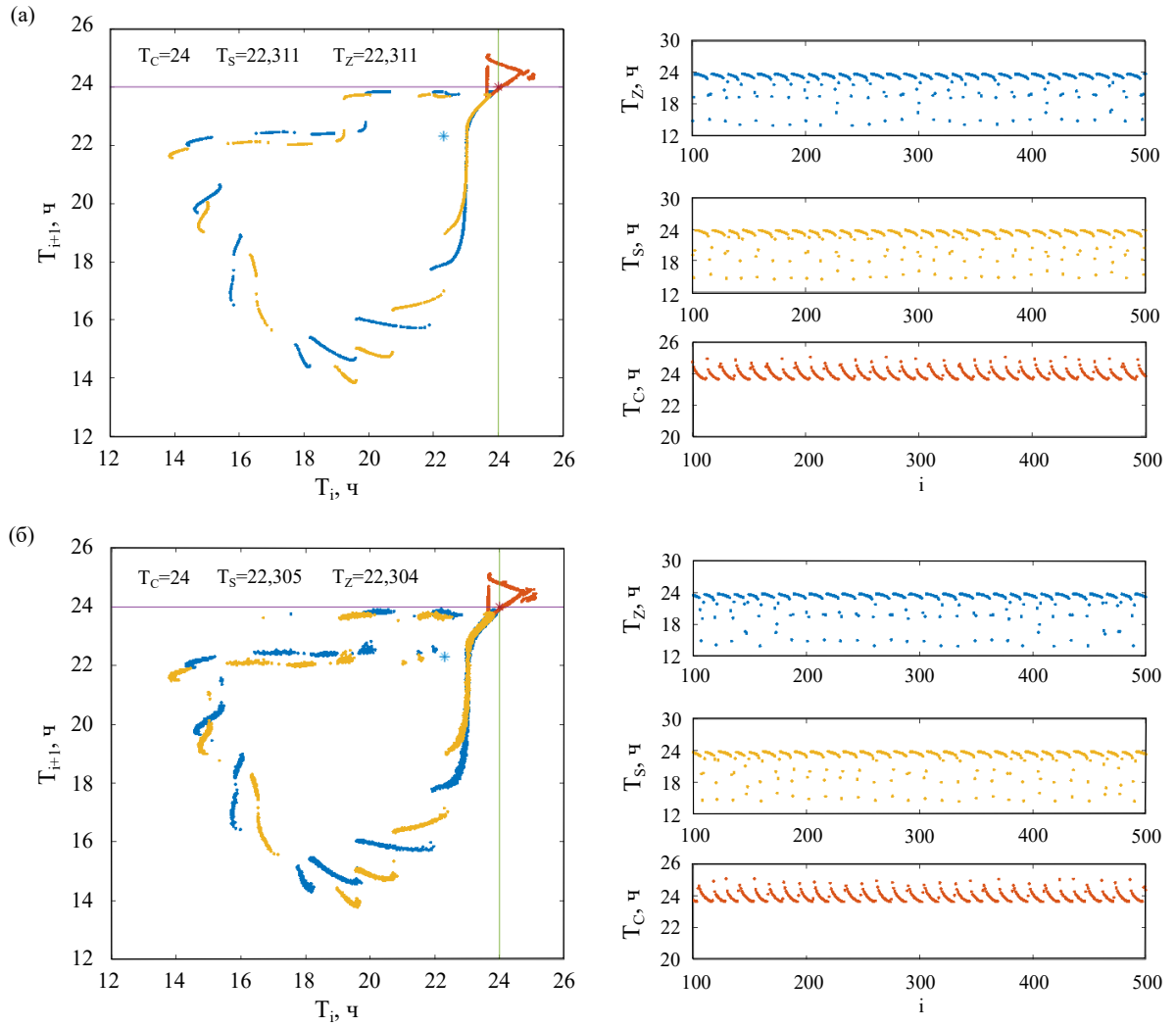


Рисунок 4.16: Отображения Пуанкаре и временная динамика циркадного  $T_C$  и гомеостатического  $T_S$  периодов, а также периода подсистемы кортизола  $T_Z$  для  $\mu = 0,40$  (а) без шума, (б) при наличии шума

## 4.6. Влияние подсистемы кортизола с учетом воздействия факторов окружающей среды

Данный подраздел посвящен исследованию динамики модели сон-бодрствование при различных степени флуктуаций гомеостатической переменной  $H$  и величине воздействия кортизоловой подсистемы на гомеостатический осциллятор. Поскольку модель описывает систему с двумя состояниями, основным результатом включения флуктуаций в модель являются изменения соотношения продолжительности состояний сна и бодрствования, как динамические (моменты переключения), так и усреднённые (средняя продолжительность). По этим причинам оценка результатов исследования проводится по положениям времен засыпания SO и пробуждения AT.

На рисунке 4.17 показан характерный вид отображений  $SO_i \Rightarrow AT_i$  на плоскости параметров  $(D, \mu)$ , где  $i$  - номер дня счета. Значения величин разбросаны около 6,7 ч и 22,3 ч для  $AT_i$  и  $SO_i$ , соответственно, однако для удобства чтения рисунка они не показаны по осям координат.

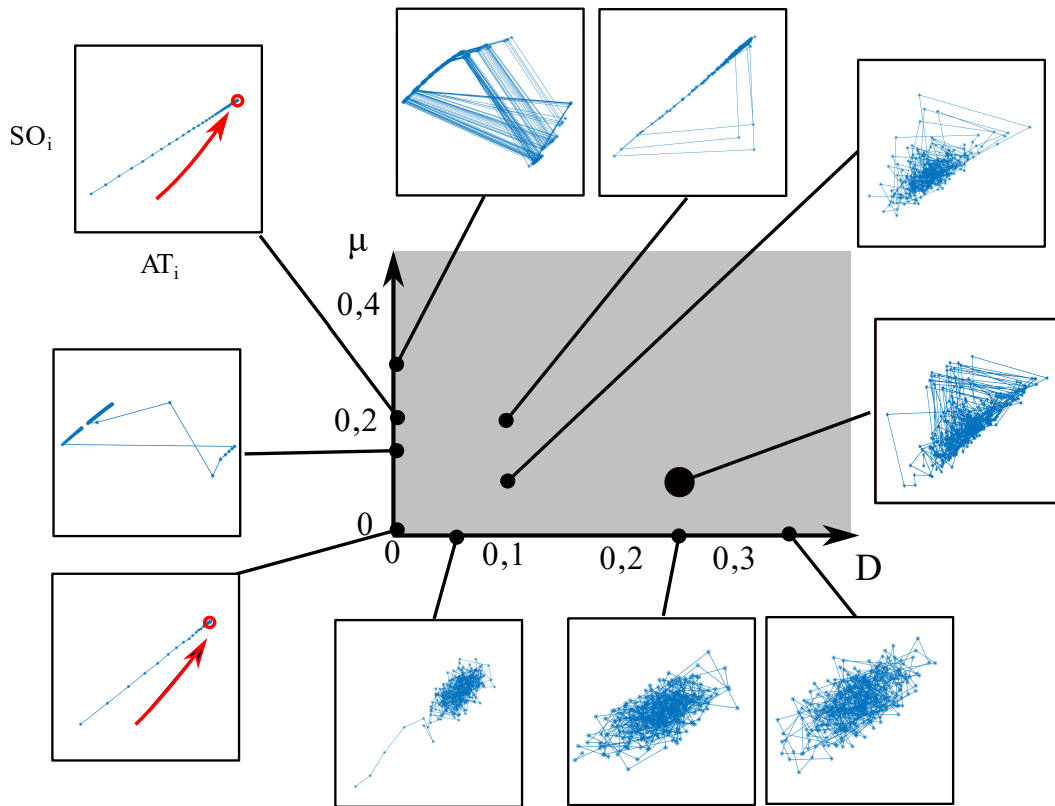


Рисунок 4.17: Влияние кортизола на динамику переключения между сном и бодрствованием при колебаниях гомеостатической переменной  $H$ . На вставках избирательно показаны фазовые портреты для различных соотношений между силой воздействия кортизоловой подсистемы  $\mu$  и величиной флуктуаций гомеостатического осциллятора  $D$ . Красными кружками отмечены устойчивые значения

Три вставки, которые находятся на оси  $D$ , где  $\mu = 0$ , демонстрируют, что воздействие шума ожидаемо приводит к разбросу моментов пробуждения и засыпания вокруг их средних значений. Форма пятна разброса свидетельствует о независимости этих моментов для каждого случая, то есть событие происходит со своим собственным отклонением от среднего.

Далее три вставки по вертикальной оси, соответствующие рисунку 4.9, для которых  $D = 0$  (шум отсутствует), показывают либо устойчивые значения  $AT_i$  и  $SO_i$  (выделены красными кружками), либо прыжки между двумя ветвями, что типично для областей асинхронного поведения.

Наконец, при выборе  $\mu = 0,1$  и разной интенсивности шума  $D$  можно наблюдать следующий эффект: отображение  $AT_i, SO_i \Rightarrow AT_{i+1}, SO_{i+1}$  демонстрирует структуру, которая не наблюдается при отсутствии одного из факторов (шума или действия кортизола). На рисунке 4.18 этот случай рассмотрен подробнее.

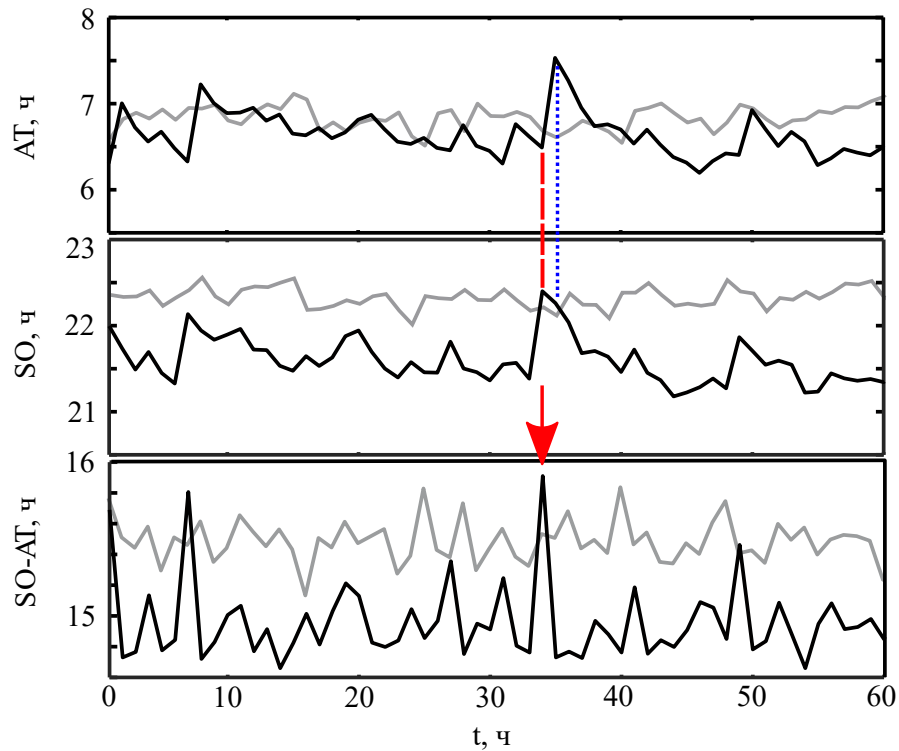


Рисунок 4.18: Динамика времен пробуждения  $AT$ , засыпания  $SO$  и длительности бодрствования  $SO - AT$  при фоновом шуме  $D = 0,25$ . Серая кривая соответствует  $\mu = 0$ , черная -  $\mu = 0,1$ . Пунктирные линии указывают на увеличение времени бодрствования  $SO - AT$

Кривые, соответствующие  $\mu = 0$ , показаны серым цветом для сравнения. Видно, что на всех трех графиках тип зависимости одинаков. Время бодрствования  $SO - AT$  имеет разброс примерно такой же, как времена засыпания  $SO$  и пробуждения  $AT$  по отдельности. Черные кривые демонстрируют поведение модели при  $\mu = 0,1$ . На графике  $SO - AT$  присутствуют острые пики, соответствующие широким всплескам на кривых  $AT$  и  $SO$ . Они возникают потому, что значения  $AT$  и  $SO$  смещены на один временной шаг, и после скачка вверх не снижаются резко, а постепенно уменьшаются в течение нескольких дней. Следовательно, существенного отклонения во времени сна не наблюдается. Стоит отметить, что такое поведение хорошо согласуется со склонностью организма компенсировать потерянное время сна не сразу, а порциями, распределяя компенсацию на несколько дней.

## 4.7. Обсуждение результатов и выводы по главе

В данной главе диссертационной работы представлен вариант модельного описания воздействия совокупности внутренних и внешних факторов на гомеостатический процесс. Реализация была осуществлена с помощью двух типов сигналов: случайного, представляющего собой непосредственно множество наложенных друг на друга воздействий, и конкретного, выделенного на

общем фоне для исследования в рамках выбранной задачи. Данный способ был протестирован при решении вопроса о влиянии на процесс чередования сна и бодрствования добавление такого важного фактора, как колебания секреции гормона кортизола. Исследование проводилось с помощью расширенной модели, объединяющей в себе модель сон-бодрствование (см. подраздел 1.2.2) и минималистичную модель гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

**С точки зрения биофизики** полученные результаты динамики расширенной модели показывают ее эффективность в исследовании влияния кортизола на цикл сон-бодрствование, а также целесообразность дальнейшего развития. Взаимодействие подсистем способно демонстрировать важные поведенческие реакции, которые не противоречат физиологическим данным. В частности, модель хорошо отражает склонность организма компенсировать утраченное время сна не сразу, а порциями, распределяя восполнение на несколько дней.

Оценка колебаний уровня кортизола показывает, что они могут составлять до 15% от общего уровня латеральной (внешней по отношению к переключению сон-бодрствование) нейронной активности без критического отклонения от нормального течения процессов. При увеличении силы связи с подсистемой наблюдается спонтанная внутренняя рассинхронизация ритмов, причиной которой является увлечение гомеостатического процесса динамикой кортизола.

**С точки зрения нелинейной динамики** результаты исследования свидетельствуют о совместимости исходных моделей. Внесенная обратная связь в виде зависимости  $A_m(Z)$  не нарушает структурную устойчивость цикла сон-бодрствование при малых коэффициентах модуляции  $\mu$ . Однако, при более значительном вкладе кортизола его реципрокное взаимодействие с гомеостатической переменной  $H$  приводит к тому, что их совместная динамика расцепляется с циркадным ритмом. Другими словами, подсистема секреции кортизола вносит коррективы в прямое действие циркадного осциллятора на гомеостатический и при его отсутствии способна взять управляющую роль на себя. Несмотря на это, области синхронной динамики сохраняются в некоторых диапазонах значений  $\mu$ , что, предположительно, связано с благоприятным соотношением периодов  $T_S$  и  $T_C$ .

При введении шума в гомеостатическую переменную  $H$  кортизоловая подсистема преобразует динамику флуктуаций: с одной стороны, она вносит предсказуемость в значения времен засыпания  $SO$  и пробуждения  $AT$ , с другой - увеличивает разброс значений интервала бодрствования  $SO - AT$ . Поскольку аналогичное поведение в более простой форме наблюдается в зонах рассинхронизации, уточнение деталей стоит искать именно там. Таким образом, наличие эффекта случайностей в гомеостатическом процессе может служить триггером, активирующим подсистему секреции кортизола.

**В тезисной форме** результаты, полученные в рамках данной главы, можно сформулировать следующим образом:

- Изучены эффекты переустановки фазы под действием суммарного влияния латеральных (сторонних, не входящих в модель) нейронных ядер, действие которых моделировалось в форме модуляции параметров  $A_m$  и  $A_v$ .
- Построены и проанализированы кривые переустановки фазы одиночным импульсом.
- Обнаружен и охарактеризован эффект циклической переустановки фазы при модуляции  $A_m$  и  $A_v$  сигналом, имитирующим ультрадианные всплески активности приуроченные к приемам пищи.
- Предложена математическая модель, которая описывает взаимное влияние процессов переключения между сном и бодрствованием и выработки кортизола.
- Изучено поведение предложенной модели с точки зрения феномена спонтанной внутренней рассинхронизации, установлен общий характер смещения границ области основного резонанса, где циркадный ритм и цикл сон-бодрствование синхронизированы друг с другом и с 24-часовым суточным ритмом.
- Обнаружено, что существует значительный диапазон параметров, в пределах которого вклад подсистемы секреции кортизола не нарушает нормального функционирования модели сон-бодрствование.
- Включение шумовой составляющей в гомеостатическую переменную  $H$  с одной стороны повышает предсказуемость поведения физиологических маркеров цикла сон-бодрствование, а с другой - может приводить к появлению "избытков активности", то есть дней с ранним пробуждением и поздним засыпанием.

## **Глава 5**

# **Локально - индуцированная переустановка фазы глобального ритма сон-бодрствование**

### **5.1. Постановка задачи**

#### **5.1.1. Локальный сон как новая концепция в нейрофизиологии**

Современные исследования показывают, что состояние сна может охватывать как весь мозг целиком, так и его отдельные участки, вплоть до совсем небольших структур, таких как кортикальные столбцы [27, 84, 85]. Подобное сну состояние может наблюдаться даже в культивированных нейро-глиальных сетях [87, 227]. Исследование подобных локальных эффектов является крайне важным для понимания механизмов работы мозга, а также ставит вопрос о существовании минимальной структурной единицы сна. В работе [96] говорится о "небольших группах тесно связанных нейронов". В обзоре [7] подчеркивается роль астроцитов в регуляции сна. Данная глава диссертационной работы посвящена модельно-теоретическому исследованию гипотезы о том, что состояние, подобное сну, характеризуемое пониженной активностью нейронов и уменьшением их чувствительности к стимулам, может наблюдаться в одной отдельно взятой нейро-глиа-васкулярной единице или их небольшом ансамбле.

#### **5.1.2. Глобальный, локальный и локально-индуцированный глобальный сон с точки зрения динамики и обратных связей**

Описанные выше новые данные не просто расширяют круг эффектов, которые должна воспроизводить релевантная математическая модель, но требуют существенного пересмотра пара-

дигмы. Ниже сопоставлены три варианта соотношения глобальной и локальной динамики сон-бодрствование, которые должны совмещаться в рамках расширенного модельного подхода.

**1. Глобальный сон.** Центральный переключатель сон-бодрствование задает ритм смены режимов всем периферическим областям мозга посредством химических и электрических сигналов (например, изменением уровня норадреналина, снижением электрической активности центров бодрствования).

**2. Локальный сон.** Несмотря на режим бодрствования, установленный центральным переключателем, отдельные функциональные ансамбли нейронов могут переходить в режим низкой активности и низкой чувствительности, характерный для состояния сна, несмотря на высокий уровень норадреналина. Важно, что такой "спящий" ансамбль в общем случае остается под воздействием разнообразных внешних шумоподобных сигналов.

**3. Локально-индуцированный глобальный сон.** Накопление химических сигналов от отдельных функциональных ансамблей, испытывающих перегрузку и, следовательно, перерасход метаболических ресурсов, могут (особенно при снижении общего уровня внешних стимулов) инициировать переход к глобальному сну. Такой переход, в свою очередь, гасит активность всех остальных нейронных ансамблей, закрепляя переход ко сну и делая его более глубоким. Однако, повышение уровня возбуждающих стимулов в ходе такого "внеочередного" сна может индуцировать обратный переход, так как фаза циркадного ритма, уровень гормонов и другие факторы не соответствуют глубокому ночному сну.

Первый из описанных вариантов лежит в основе классической модели двух процессов. Второй и третий варианты требуют разработки моделей и исследования их динамики. Это позволило бы исследовать ряд явлений (лунатизм, микросон и пр.), которые не могут быть рассмотрены в рамках модели двух процессов.

Стоит отметить, что описанные варианты имеют явную интерпретацию в терминах нелинейной динамики. А именно, вариант 2 предполагает индуцированное шумом переключение в неустойчивое состояние, что напоминает возбудимую динамику нейрона, но в иной форме и в другом временном масштабе (секунды вместо миллисекунд, понижение активности вместо всплеска). Вариант 3 явно предполагает эффекты переустановки фазы, дополненные ответной авторегуляцией уровня активности всех латеральных нейронных структур.

Разработка модельного подхода для вариантов 2 и 3 и исследование получающейся динамики является целью данной главы. Ее основные результаты опубликованы в статье:

Postnov D., **Merkulova K.**, Semyachkina-Glushkovskaya O., Kurths J. Activity driven sleep dynamics: A conceptual modeling study // **PLoS One**. – 2026. – Vol. 21. – no. 2. – P. e0341279.

### 5.1.3. Конкретные подзадачи, решаемые в рамках главы

1. Выбор и обоснование способов модельного представления основных факторов и структур в рамках задачи.
2. Разработка максимально упрощенной, но физиологически релевантной модели "единицы сна", воспроизводящей ее ключевую особенность: длительную непрерывную обработку стимулов умеренной интенсивности и переход в состояние "локального сна" (низкая активность и пониженная чувствительность к стимулам) при перегрузке;
3. Объединение модели центрального переключателя сон-бодрствование с латеральными структурами (группа единиц сна, внешнее психосенсорное воздействие, остальные нейронные ядра, представленные фоновой активностью).
4. Исследование представительных случаев ("сценариев") реакции модели на комбинацию сигналов, имитирующих некоторые типичные жизненные ситуации. Интерпретация таких реакций в терминах переустановки фазы.

По подзадаче 1, были использованы следующие приближения:

- Фоновая активность нейронных структур в ходе обработки внутренних и внешних стимулов была представлена как случайный сигнал;
- Психосенсорное воздействие (Psychosensory Drive, PSD) было представлено в виде наложенного на шум дополнительного сигнала, обеспечивающего дополнительное возбуждение в зависимости от конкретного сценария;
- Функциональный ансамбль, содержащий неопределенное число нейронов, но охваченный взаимно возбуждающими связями (которые синхронизуют активность) представлялся при воздействии на центральный переключатель сон-бодрствование как один общий сигнал.

## 5.2. Математическое описание модели минимальной функциональной единицы сна

Модель минимальной функциональной единицы описывает работу нейро-глия-васкулярной единицы на основе следующих предположений: (1) активность нейрона меняется при изменении уровня стимуляции со стороны системных механизмов, (2) реакция нейрона на внешние воздействия в физиологически нормальном диапазоне адекватна поступающим стимулам, (3) временное "выключение" НГВЕ происходит при гиперактивности нейрона, когда текущие расходы метаболической энергии (в форме кислорода, глюкозы и астроцитарного гликогена) превышают их поступление с кровотоком.



Предлагаемая модель по своей структуре является минималистичной и включает в себя упрощенное описание сложного набора процессов, необходимых для функционирования НГВЕ. В то же время модель отражает стремление к реалистичности и физиологической адекватности. Описанные с помощью дифференциальных уравнений ключевые зависимости и пути взаимодействия элементов модели позволяют реализовать широкий спектр задач и оценить общий характер изменений в системе. Структурная схема модели приведена на рисунке 5.1.

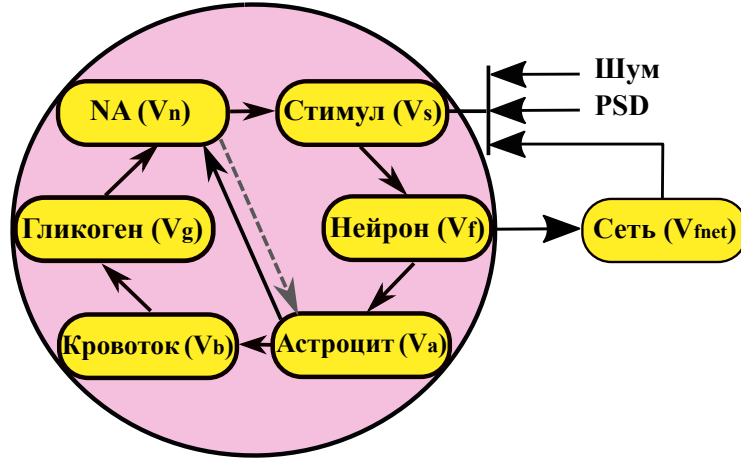


Рисунок 5.1: Структурная схема модели минимальной функциональной единицы сна. Сокращения: PSD - психосенсорное воздействие, NA - высвобождение норадреналина. Детали и характер взаимодействий элементов описаны в тексте

Активность нейрона описывается частотой генерации спайков  $V_f$ :

$$\tau_f \frac{dV_f}{dt} = F_{inf} - V_f, \quad (5.1)$$

где функция  $F_{inf}$  модулирует активность нейрона в зависимости от значений других переменных модели. Она принимает значения от 0 до 2 и описывается следующим выражением:

$$F_{inf} = k_1 k_2 (0,5 + (1 - 0,5) k_3) V_s V_n. \quad (5.2)$$

Согласно этой функции, частота нейронной активности  $V_f$  меняется в ответ на изменение общего постсинаптического потенциала  $V_s$ , создаваемого дендритным деревом. Степень влияния зависит от скорости высвобождения норадреналина  $V_n$ , а также от факторов  $k_1$ ,  $k_2$  и  $k_3$ , описанных ниже.

В свою очередь, постсинаптический потенциал  $V_s$ , описывающий множество различных сигналов, поступающих в нейрон, состоит из трех компонентов: (1) психосенсорного воздействия  $PSD(t)$ , отражающего нагрузку на НГВЕ, вызванную конкретной задачей или жизненной ситуацией, (2) совокупности сигналов от нейро-глия-вазкулярных единиц функционального ансамбля

$V_{fnet}$  и (3) фонового шумоподобного сигнала  $V_{rand}^2$ , который описывает вклад остального мозга и спонтанную активность самой НГВЕ. Таким образом, уравнение для  $V_s$  имеет следующий вид:

$$\tau_s \frac{dV_s}{dt} = \{PSD(t) + V_{fnet} + V_{rand}^2\} - V_s, \quad (5.3)$$

где  $PSD(t)$  задается для конкретного исследуемого случая (воздействия).

$$V_{fnet} = k_{net} \frac{1}{N} \sum V_{fi}^i, \quad i = 1 \dots N, \quad (5.4)$$

$$\tau_{rand} \frac{dV_{rand}}{dt} = (1 - V_{rand}) + D\xi(t). \quad (5.5)$$

Величина  $\xi(t)$  представляет собой белый Гауссов шум, параметр  $D$  задает его интенсивность. Коэффициент  $k_{net}$  отражает силу возбуждающих связей в функциональном ансамбле единиц сна.

Поддержание гомеостаза нейро-глия-васкулярной единицы контролируется астроцитом, степень активности которого традиционно оценивается по интенсивности кальциевых волн. Эта активность в целом следует за активностью нейрона, но при этом имеет более медленную и плавную динамику во времени. Такое поведение связано с характерным временем реакции астроцита на внешнее воздействие, которое составляет порядка нескольких секунд по сравнению с долями секунды у нейрона. Наиболее упрощенно описать активность астроцита можно следующим образом:

$$\tau_a \frac{dV_a}{dt} = V_f - V_a. \quad (5.6)$$

Поступление питательных веществ, необходимых для генерации импульсов нейроном, осуществляется через кровоток, активность которого управляется астроцитом. Поэтому регуляция диаметра кровеносных сосудов в соответствии с текущими потребностями нейрона — одна из важнейших функций астроцита в НГВЕ. Вазоактивные вещества, выделяемые из терминалей астроцитов, вызывают вазодилатацию, или сужение кровеносных сосудов. При повышении активности нейрона увеличивается приток крови к этой области, обеспечивая нейрон достаточным количеством питательных веществ. Это увеличение локального кровотока в ответ на нейрональную активность называется функциональной гиперемией [228, 229] и было описано в ряде модельных исследований [230–232]. Таким образом, роль астроцитов в синаптической передаче сигнала и энергообеспечении НГВЕ крайне важна, поэтому активность астроцита  $V_a$  наряду с активностью нейрона  $V_f$  учитывается при описании перфузии НГВЕ  $V_b$  в модели минимальной функциональ-

ной единицы сна. Зависимость имеет следующий вид:

$$\tau_b \frac{dV_b}{dt} = 5B_F(1 - V_b) - (V_f + V_a), \quad (5.7)$$

где

$$B_F = \frac{2 + \exp(-4(V_f - 1))}{\exp(4(V_f - 1)) + \exp(-4(V_f - 1))}. \quad (5.8)$$

Функция  $B_F$  учитывает тот факт, что перфузия увеличивается с увеличением частоты генерации спайков. Однако при значительном увеличении частоты кровотока парадоксальным образом снижается [233]. Это поведение, вероятно, связано с высоким уровнем кальция в окончаниях отростков астроцитов, что было продемонстрировано в работе [234].

Ряд важных процессов в НГВЕ, таких как глиотрансмиссия и поддержание функции нейрона, зависят от запаса гликогена астроцитов, в который преобразуется часть поступающей глюкозы. В целом, количество гликогена, запасаемого в астроците, невелико и составляет не более 6% от количества глюкозы. Основной расход гликогена происходит при энергозависимых процессах в нейроне [235, 236]. Стоит отметить, что для поддержания этих процессов важно не общее количество гликогена, запасенного астроцитом, а его доступность  $V_g$ . Динамику гликогена предлагается моделировать с помощью бистабильного осциллятора, считая, что это упрощенное одномерное описание сложного набора процессов образования гликогена, его распада и диффузии к местам потребления. Бистабильность здесь представляет собой образ процессов с памятью, в том смысле, что когда запасы гликогена исчерпываются, он снова становится доступным только через определённое время, необходимое для его ресинтеза. Математически это описывается следующим образом:

$$\tau_g \frac{dV_g}{dt} = \Psi_G + \Psi_B, \quad (5.9)$$

где

$$\Psi_G = 0,6\sqrt{3}(2V_g - 1 - (2V_g - 1)^3), \quad (5.10)$$

$$\Psi_B = 2V_b - 0,5. \quad (5.11)$$

При снижении кровотока энергия для работы нейрона начинает поступать в виде астроцитарного гликогена. То есть величина  $V_g$  имеет два устойчивых уровня: высокий, если метаболические резервы достаточны, и низкий, если они значительно снижены. Эта бистабильность задается

функциями  $\Psi_G$  и  $\Psi_B$ . Также учитывается, что во время сна уровень гликогена увеличивается (восстанавливается).

С точки зрения системных механизмов, чувствительность и активность нейрона модулируются секрецией норадреналина. В модели этот процесс представлен с помощью переменной  $V_n$ , которая связывает активность НГВЕ с общей динамикой цикла сон-бодрствование [237,238]. Структурно норадренергические нейроны расположены в области ствола мозга, которая называется голубым пятном и входит в состав центра бодрствования. Ее основными функциями являются поддержание бодрствования и облегчение пробуждения от сенсорных стимулов. Известно, что во время медленного сна активность голубого пятна составляет 0,5–0,6 Гц, в то время как во время спокойного бодрствования голубое пятно генерирует электрические импульсы с частотой 1–3 Гц. В рамках модели предполагается, что в состоянии сна выброс норадреналина составляет 20% от максимального значения в период бодрствования. Используя вспомогательную величину  $S$ , принимающую значение единицы во время бодрствования и нуля во время сна, переменную  $V_n$  можно определить следующим образом:

$$V_n = k_0 k_3 (0,2 + (1 - 0,2)S). \quad (5.12)$$

Данное выражение учитывает, что выброс нейромедиатора из "варикозов" (расширений) аксонов норадренергических нейронов зависит от состояния НГВЕ и поддерживается глиотрансмисситами, выделяемыми астроцитами, синтез которых, в свою очередь, зависит от запаса астроцитарного гликогена [236,239,240].

Действие регуляторных путей в НГВЕ учитывается в виде коэффициентов, снижающих выброс норадреналина или ослабляющих эффективность синаптической передачи по отношению к нормально активному режиму:

$$k_0 = \min\{ (k_0^{min} + k_0^\Delta V_a), 1\}, \quad (5.13)$$

$$k_1 = \min\{ (k_1^{min} + k_1^\Delta V_n), 1\}, \quad (5.14)$$

$$k_2 = \min\{ (k_2^{min} + k_2^\Delta V_a), 1\}, \quad (5.15)$$

$$k_3 = 1 \quad \text{if } (V_g > 0,5) \quad \text{and} \quad k_3 = 0 \quad \text{otherwise}. \quad (5.16)$$

Указанные коэффициенты имеют следующий смысл:  $k_0$  описывает ослабление выброса норадреналина при снижении активности астроцитов и, следовательно, глиотрансмиссии;  $k_1$  характеризует ослабление синаптической передачи при низком уровне норадреналина;  $k_2$  учитывает ослабление синаптической передачи при неактивном астроците из-за увеличения межклеточного

пространства и изменения выброса глиотрансмиттеров. Наконец,  $k_3$  принимает значения 1 или 0 в зависимости от достаточности запасов гликогена астроцитов для поддержания процессов как в астроците, так и в нейроне.

Описанные выше переменные и функции модели минимальной функциональной единицы сна нормированы таким образом, что в режиме обычной активности большинство из них равны единице.

### 5.3. Реализация локальной модели для одной единицы сна

В данном подразделе демонстрируется работа модели минимальной функциональной единицы сна для одной НГВЕ при эпизоде повышенного психосенсорного воздействия. Результаты моделирования представлены на рисунке 5.2. В момент времени  $t \in (1,2)$  наблюдается резкое увеличение внешней стимуляции  $V_s$ , интенсивность которой примерно на 60% превышает среднесуточное значение. В ответ на увеличение внешней стимуляции частота генерации спайков нейроном единицы сна резко увеличивается (примерно вдвое), и, как следствие, увеличивается астроцитарная активность  $V_a$ .

Повышенная активность нейрона увеличивает энергозатраты в НГВЕ, что, в свою очередь, приводит к снижению поступления глюкозы и кислорода из кровотока для защиты нейрона от перегрузки. Как уже упоминалось, энергия поступает к нейрону не только через кровоток  $V_b$ , но и в виде астроцитарного гликогена, который начинает активно расходоваться на поддержание нейрона, потерявшего энергетические ресурсы, то есть запас гликогена  $V_g$  истощается. Описанные процессы можно наблюдать на графиках соответствующих переменных.

После истощения запасов астроцитарного гликогена активность нейрона и его чувствительность к внешним стимулам резко снижаются. В этом случае можно говорить о состоянии, подобном сну. В это время кровоток увеличивается, энергетические запасы гликогена восполняются, и нейрон "просыпается", поскольку энергии для его активности снова хватает, и внешний стимул еще силен.

В случае, когда психосенсорное воздействие увеличивается незначительно (на 25–30%), также наблюдается рост нейрональной и астроцитарной активности, снижение поступления энергетических резервов из кровотока, но гликоген практически не расходуется. Считается, что НГВЕ работает в режиме повышенной, но не избыточной активности. Эти ситуации показаны на рисунке 5.2 темными стрелками.

Стоит отметить, что величина изменения внешнего воздействия не равна величине реакции нейрона/астроцита относительно нормального уровня. Этот результат согласуется с внутрикле-

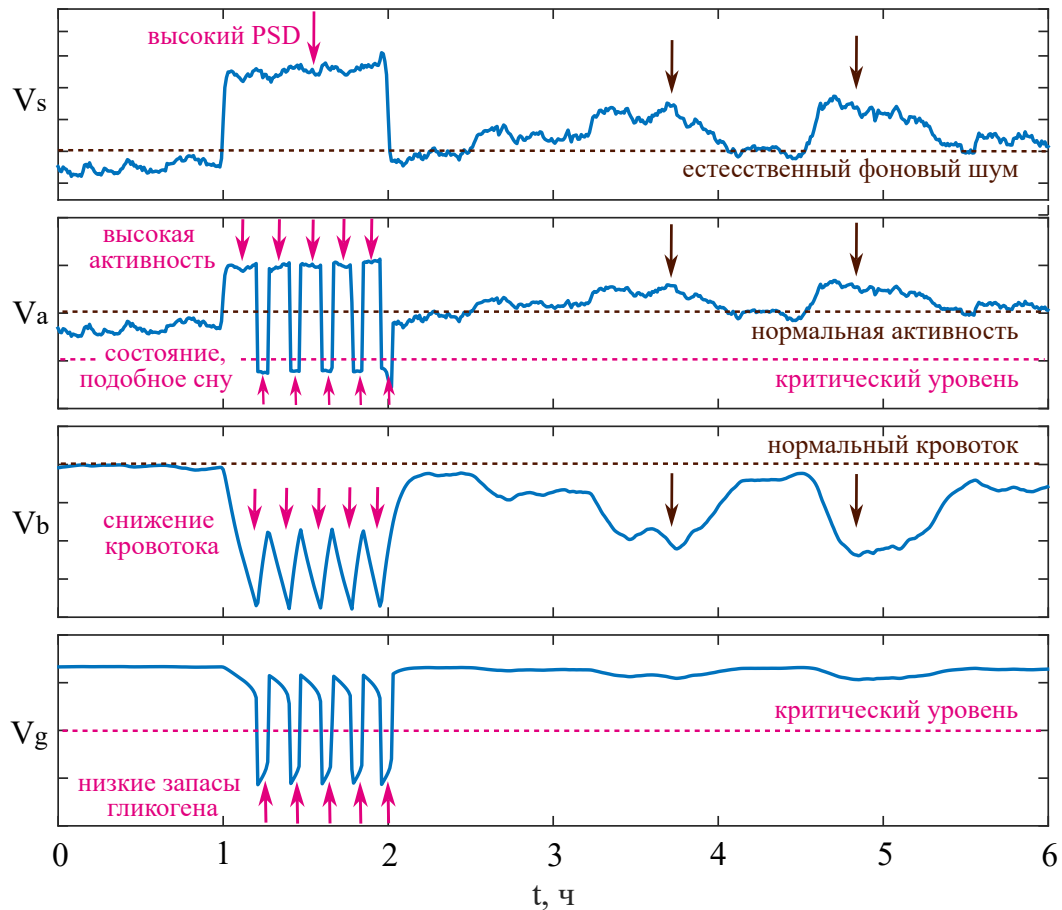


Рисунок 5.2: Поведение отдельной единицы сна при повышенном психосенсорном воздействии. Графики переменных модели демонстрируют реакцию на чрезмерно сильный стимул (розовые стрелки) и на "нормально высокий" шумоподобный стимул (темные стрелки)

точными записями, которые показывают, что для активации отдельного нейрона требуется значительный стимул [241], в то время как реакция популяции нейронов будет наблюдаться и на слабый сигнал. Это связано с тем, что большое количество нейронов в популяции получает сигнал одновременно. Более подробно это будет рассмотрено в следующем подразделе.

## 5.4. Обобщение локальной модели на случай малого ансамбля единиц сна

В этом подразделе рассматривается ситуация, когда единица сна существует не изолированно, а является частью функциональной сети — совокупности подобных единиц, связанных между собой возбуждающими связями, при этом часть элементов сети получает одинаковый психосенсорный сигнал.

В качестве основных управляющих параметров рассматриваются: (1) степень связи  $k_{net}$  отдельных единиц сна, (2) процент от общего числа элементов сети  $PSD_{inputs}$ , получающих сиг-

нал  $PSD$ . Стоит отметить, что, как и в предыдущем подразделе, каждая единица получает шумоподобный входной сигнал, отражающий как влияние окружающей среды, так и ее собственную спонтанную активность.

Моделирование проводилось в интервале времени от 0 до 6 часов, при этом сигнал  $PSD$  подавался в период с 2 до 4 часов. Таким образом были протестированы различные размеры функциональной сети. Результаты представлены на рисунке 5.3 для сети, состоящей из  $N = 100$  единиц сна.

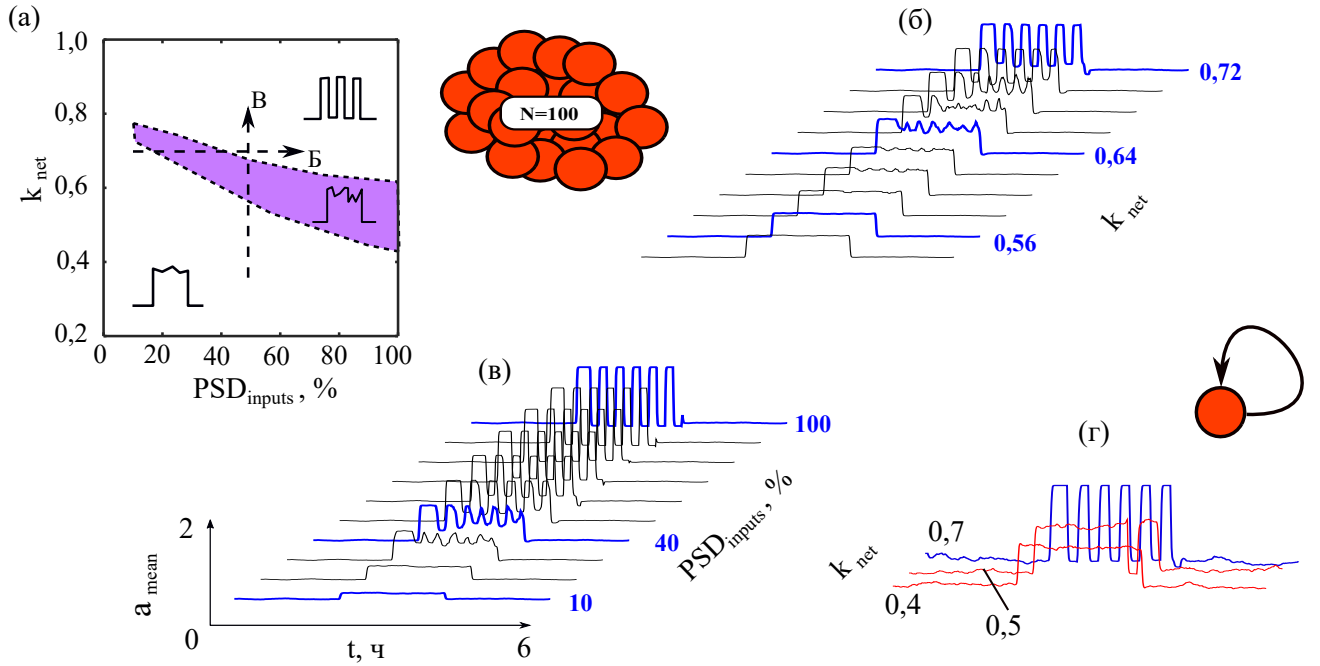


Рисунок 5.3: Усредненная активность ансамбля из 100 единиц сна при различных значениях параметров  $k_{net}$  и  $PSD_{inputs}$ , которые определяют силу возбуждающих связей внутри ансамбля и процент единиц, получающих внешний сигнал  $PSD$ , соответственно. На панели (а) отражена диаграмма основных режимов, панели (б) и (в) демонстрируют изменения моды вдоль пунктирных линий Б и В на панели (а), соответственно. Аналогичный сигнал, полученный при замене ансамбля одной единицей сна, оснащенной положительной обратной связью, продемонстрирован на панели (г)

На панели (а) показана карта режимов работы модели на плоскости управляющих параметров  $k_{net}$ ,  $PSD_{inputs}$ , где можно выделить три режима:

1) При малых значениях  $k_{net}$  и/или  $PSD_{inputs}$  сигнал  $PSD$  вызывает увеличение активности системы, которое оценивается как среднее по ансамблю  $a_{mean} = (\sum V_a^i / N)$ . Важно, что в этом случае не наблюдаются эпизоды резкого уменьшения среднего, вызванные состоянием, подобным сну, как обсуждалось в предыдущем подразделе.

2) При больших значениях  $k_{net}$  и/или  $PSD_{inputs}$  такие эпизоды пониженной активности были четко выраженными и регулярными.

3) В области промежуточных значений  $k_{net}$  и/или  $PSD_{inputs}$  эпизоды пониженной активности на графике были нерегулярными и не повторялись от одного прогона моделирования к другому.

Панели (б) и (в) рисунке 5.3 иллюстрируют, как изменяется график  $a_{mean}$  при перемещении вдоль пунктирных линий на карте режимов.

Конечно, плавный график активности при малых  $k_{net}$  и/или  $PSD_{inputs}$  и последовательность почти периодических импульсов при больших  $k_{net}$  и/или  $PSD_{inputs}$  мало похожи на реальную активность клеточных структур паренхимы мозга. Это является следствием того, что зависимость психосенсорного воздействия от времени была задана нереалистично. Однако данный вычислительный эксперимент позволил оценить поведение функционального ансамбля разного размера и указал на способ воспроизвести полученный результат без учета неопределенно большого числа элементов.

Как уже было сказано, ансамбль даже из нескольких элементов приобретает новые свойства по сравнению с одной функциональной единицей сна. А именно, состояния как общей высокой активности, так и общей низкой активности становятся более стабильными и имеют тенденцию к синхронизации. Действительно, в разных связанных единицах сна PSD действует на фоне собственного шумоподобного сигнала, который различен в каждом элементе ансамбля. Однако если один из элементов перешел в состояние низкой активности, подобное сну, то его собственная активность снизила общий стимул для всех остальных и увеличила вероятность такого же перехода для оставшихся элементов. Соответственно, выключение следующего элемента еще больше снижает общий уровень стимулирующего сигнала. Процесс развивается лавинообразно, и вскоре весь ансамбль переходит в состояние низкой активности. Аналогичные события происходят и при обратном переходе.

Описанный выше механизм представляет собой простейшее действие положительной обратной связи. Таким образом, представляется возможным смоделировать динамику ансамбля, используя всего один элемент, оснащенный положительной обратной связью с подходящей задержкой  $\tau_{fnet}$ :

$$\tau_{fnet} \frac{dV_{fnet}}{dt} = V_f - V_{fnet}. \quad (5.17)$$

Результат такой замены показан на рисунке 5.3(г). Видно, что поведение одной функциональной единицы сна с добавленной положительной обратной связью очень хорошо имитирует поведение ансамбля. Это позволяет значительно сократить размер модели и, что самое главное, избавляет от необходимости определять, сколько элементов следует включить в сеть.



## 5.5. Объединение локальной модели минимальной функциональной единицы сна и системной модели сон-бодрствование

Опираясь на структуру системной модели сон-бодрствование и учитывая описанные выше результаты работы модели минимальной функциональной единицы сна, можно разделить сигналы, влияющие на центры сна и бодрствования, на два типа. Первый поступает из активной функциональной сети, участвующей в решении текущей задачи, а второй — от остальной части мозга, создающей фоновый шум при обработке различных внешних и внутренних стимулов. При этом оба нейронных сигнала вносят вклад как в поддержание состояния бодрствования, так и в накопление склонности ко сну. Это дает возможность учесть локальную динамику мозга при исследовании цикла сон-бодрствование, в частности, появляется возможность рассматривать короткие эпизоды сна в дневное время. Блок-схема объединенной модели, построенной на основе выдвинутых предположений, представлена на рисунке 5.4.

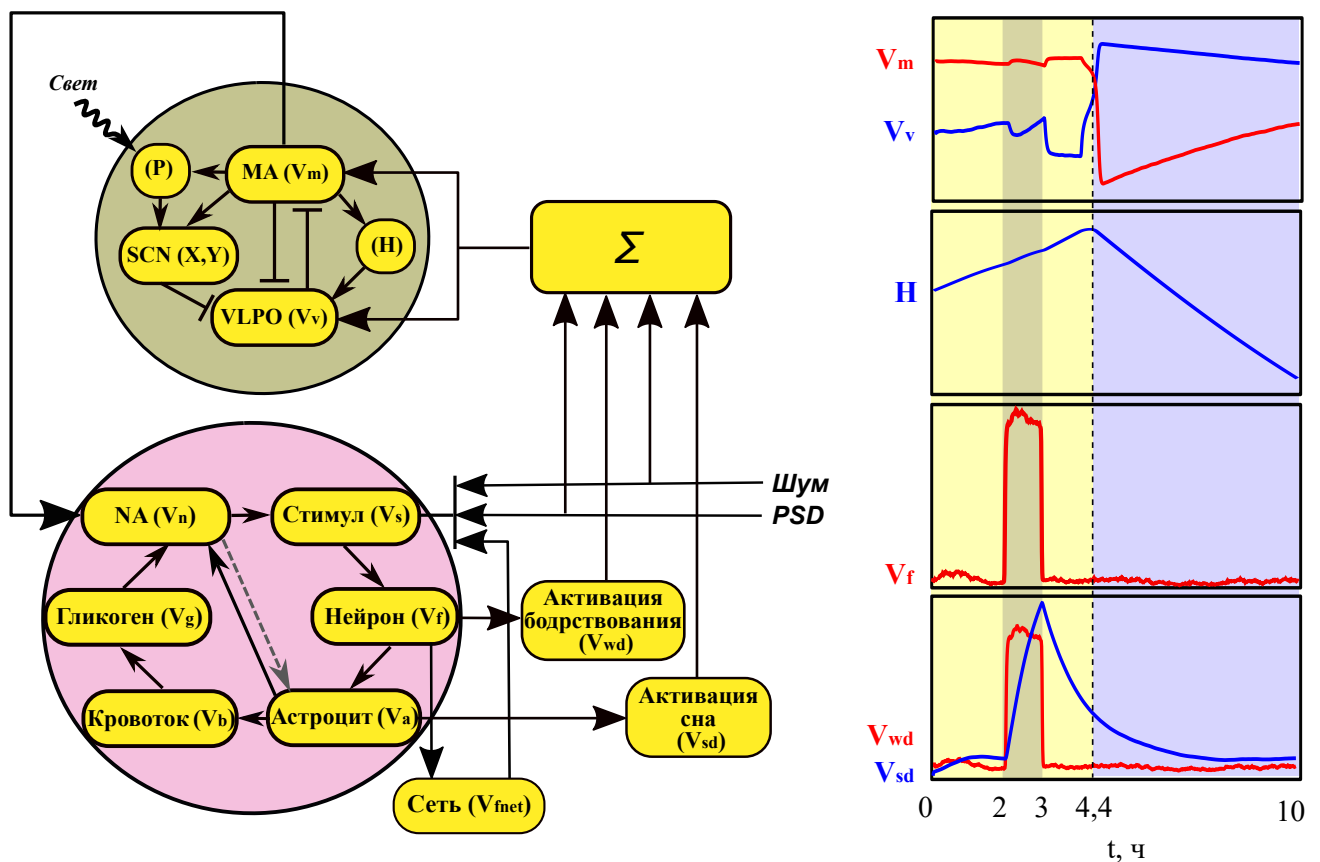


Рисунок 5.4: Блок-схема объединения модели сон-бодрствование и модели минимальной функциональной единицы сна. Справа показана временная динамика переменных, отражающая влияние локальной части на системный переключатель сон-бодрствование

Предполагая, что стимул бодрствования генерируется нейронами, а стимул сна — астроцитами [88, 242–244], предлагается ввести две новые переменные,  $V_{wd}$  и  $V_{sd}$ , соответственно:

$$\tau_{wd} \frac{dV_{wd}}{dt} = V_f - V_{wd}, \quad (5.18)$$

$$\tau_{sd} \frac{dV_{sd}}{dt} = 2V_a - V_{sd}, \quad (5.19)$$

где  $\tau_{wd}$  и  $\tau_{sd}$  определяют характерные времена нарастания/спада переменных.

В главе 4 уже затрагивался вопрос о способе включения в модель сон-бодрствование различного рода воздействий. Было показано, что наиболее рациональным способом является их аддитивное присоединение к уравнениям переменных центров бодрствования  $V_m$  и сна  $V_v$  через параметры  $A_m$  и  $A_v$ , которые представляют собой совокупность сигналов от всех нейронных ядер, влияющих на эти центры. Важно, что таким образом можно не только учитывать любое психосенсорное воздействие, но и добавлять в модель целые подсистемы, оказывающие влияние на цикл сон-бодрствование.

Для того, чтобы проверить возможность введения в системную модель локальной части аналогично описанному способу через параметры  $A_m$  и  $A_v$ , был проведен следующий модельный эксперимент. В течение 15 минут параметр  $A_m$  был уменьшен на 25%, а через 2 часа также в течение 15 минут на 15% был увеличен параметр  $A_v$ . Результаты, представленные на рисунке 5.5, демонстрируют, что в ответ на изменение параметров система послушно ”засыпает” и ”просыпается”, имитируя дневной сон продолжительностью 2 часа. Таким образом, переменные  $V_{wd}$  и  $V_{sd}$  целесообразно добавлять непосредственно в уравнения для  $V_m$  и  $V_v$  через параметры  $A_m$  и  $A_v$ .

Поскольку указать, в каких пропорциях каждый из нововведенных стимулов  $V_{wd}$  и  $V_{sd}$  достигает определенных нейронных ядер, задача крайне сложная, предлагается сделать параметры  $A_m$  и  $A_v$  зависимыми от совокупности сигналов, включающих в себя: (1) нейронную активность и накопление аденозина, выделяемого астроцитами активной функциональной сети, (2) шумоподобную фоновую активность всех других нейронных структур и (3) психосенсорное воздействие. В таком случае величины  $A_m$  и  $A_v$  представляются следующим образом:

$$A_m = A_{m0} \{ 1 + k_{m1}V_{wd} - k_{m2}V_{sd} + k_{m3}\xi(t) + k_{m4}PSD(t) \}, \quad (5.20)$$

$$A_v = A_{v0} \{ 1 + k_{v1}V_{wd} - k_{v2}V_{sd} + k_{v3}\xi(t) + k_{v4}PSD(t) \}, \quad (5.21)$$

где  $k_{m1}$  и  $k_{v1}$  модулируют вклад нейронной активности,  $k_{m2}$  и  $k_{v2}$  регулируют степень склонности ко сну, генерируемую астроцитами,  $k_{m3}$  и  $k_{v3}$  определяют вклад шумоподобной активности

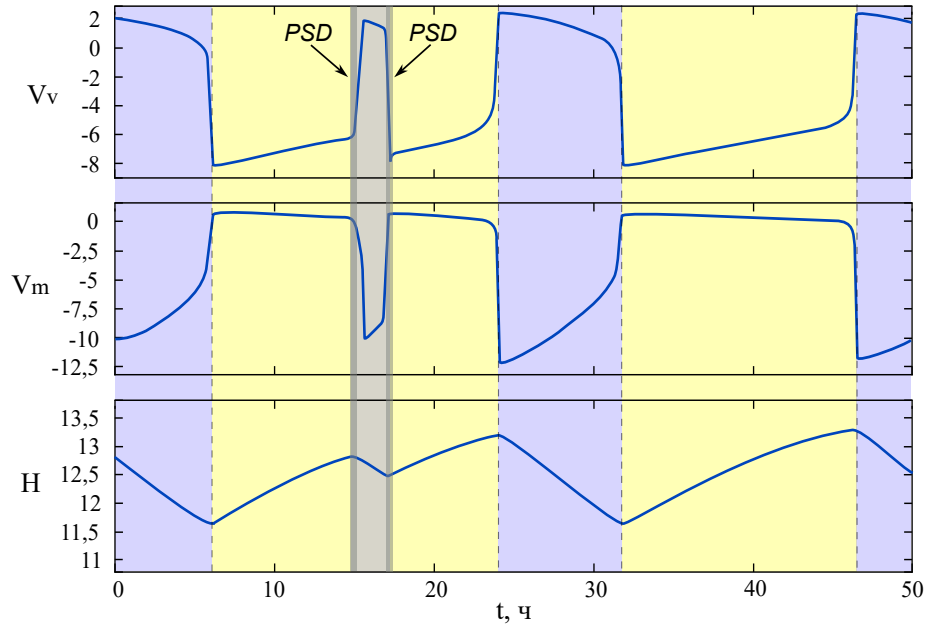


Рисунок 5.5: Временные изменения переменных  $V_v$ ,  $V_m$  и  $H$  при 15-минутном снижении параметра  $A_m$  (в 15:00 на 25%) и последующем 15-минутном увеличении параметра  $A_v$  (в 17:00 на 15%). Состояние сна показано светло-фиолетовым цветом. Модель демонстрирует, что стимуляция вызывает дневной сон продолжительностью 2 часа

$\xi(t)$  остальных нейронных структур мозга, а  $k_{m4}$  и  $k_{v4}$  масштабируют возможный прямой вклад сигнала PSD.

Четыре пары параметров дают большой набор комбинаций, что вызывает сложности при вычислительном анализе. Поэтому на первом этапе разумно установить  $k_{m1} = k_{v1} = k_{m2} = k_{v2} = k_{mv}$ , а также  $k_{m3} = k_{v3} = k_{mv3}$  и  $k_{m4} = k_{v4} = k_{mv4}$ . Такой симметричный выбор, как показали расчеты, способен обеспечить адекватную с физиологической точки зрения работу всей модели и дает возможность оценить результаты моделирования.

Кроме того, переменная высвобождения норадреналина  $V_n$  модели функциональной единицы сна теперь контролируется переменной центра бодрствования  $V_m$  глобальной модели переключения. Такая связь обусловлена тем, что физиологическим прототипом этого коммуникационного пути является продукция и распределение норадреналина голубым пятном, которое входит в структуру, ответственную за поддержание состояния бодрствования. Как было указано в описании модели минимальной функциональной единицы сна, системное воздействие на выброс норадреналина контролируется величиной  $S$  так, что в состоянии сна он составляет 20% от максимального значения в период бодрствования. Теперь  $S$  не просто задается 0 или 1, а принимает одно из этих значений в соответствии с величиной переменной бодрствования  $V_m$ :  $S = 1$  при  $(V_m > V_{th})$  и  $S = 0$  в противном случае.

Работа такой унифицированной модели проиллюстрирована на рисунке 5.4 справа при  $k_{mv} = 0,15$ ,  $k_{mv3} = 0$ ,  $k_{mv4} = 0$ . Компонента  $PSD(t)$  имеет умеренно высокое значение в течение одного часа (с 2 до 3), а  $k_{mv4} = 0,35$  при сдвиге на один час. В результате генерируемые сигналы бодрствования ( $V_{wd}$ , красная кривая) и сна ( $V_{sd}$ , синяя кривая) имеют повышенное значение, но разную форму. Переменная  $V_{wd}$  отражает нейронную активность и быстро снижается при ее прекращении. В свою очередь,  $V_{sd}$  имеет физиологический прототип в виде образования и накопления нейромедиатора аденозина в тканях мозга и, следовательно, характеризуется значительно большей постоянной времени. Под действием  $V_{wd}$  и  $V_{sd}$  графики переменных  $V_m$  и  $V_v$  заметно изменяются, в то время как переменная  $H$  реагирует слабо. В результате переход в состояние сна происходит с очень небольшим сдвигом относительно случая, когда сигнал PSD оставался на низком уровне. Таким образом, в представленном случае влияние локальной части модели на глобальный переключатель сон-бодрствование оказывает заметное влияние, но не нарушает его работу.

## 5.6. Моделирование сценариев короткого дневного сна

В данном подразделе, управляя двухкомпонентным сигналом психосенсорного воздействия, демонстрируются различные варианты поведения слушателя во время лекции или презентации. Модель способна воспроизвести широкий спектр реакций: от успешной борьбы со сонливостью до глубокого сна, когда для пробуждения требуется значительный внешний стимул (шум в конце лекции). На рисунке 5.6 представлены наиболее показательные случаи в виде графиков переменных  $V_v$  и  $H$ .

В строке (а) показано естественное поведение глобального переключения сна и бодрствования. Переход ко сну происходит приблизительно в момент времени  $t \approx 22,5$  ч, этот момент отмечен вертикальной пунктирной линией. Горизонтальная красная пунктирная линия показывает уровень, означающий переход ко сну.

В строках (б), (в) и (г) сигнал PSD состоит из двух компонент. Первый,  $PSD(t)$ , входящий в уравнение (5.3), имеет уровень 0,7 в интервале времени  $t = 18,75 \dots 19,0$  ч и равен нулю в остальных случаях, а второй, в уравнении (5.20), (5.21), имеет задержку в 1 час и уровень  $k_{mv3}$ . Согласно смыслу моделируемого сценария, сигнал  $PSD(t)$  соответствовал высокой нагрузке на восприятие, которая одновременно генерировала высокую нейронную активность и усиление влечения ко сну. Компонент PSD в уравнениях (5.20) и (5.21) играет роль неспецифического стимула пробуждения, например, шума в конце лекции. Время действия обоих компонентов обозначено вертикальными серыми полосами.

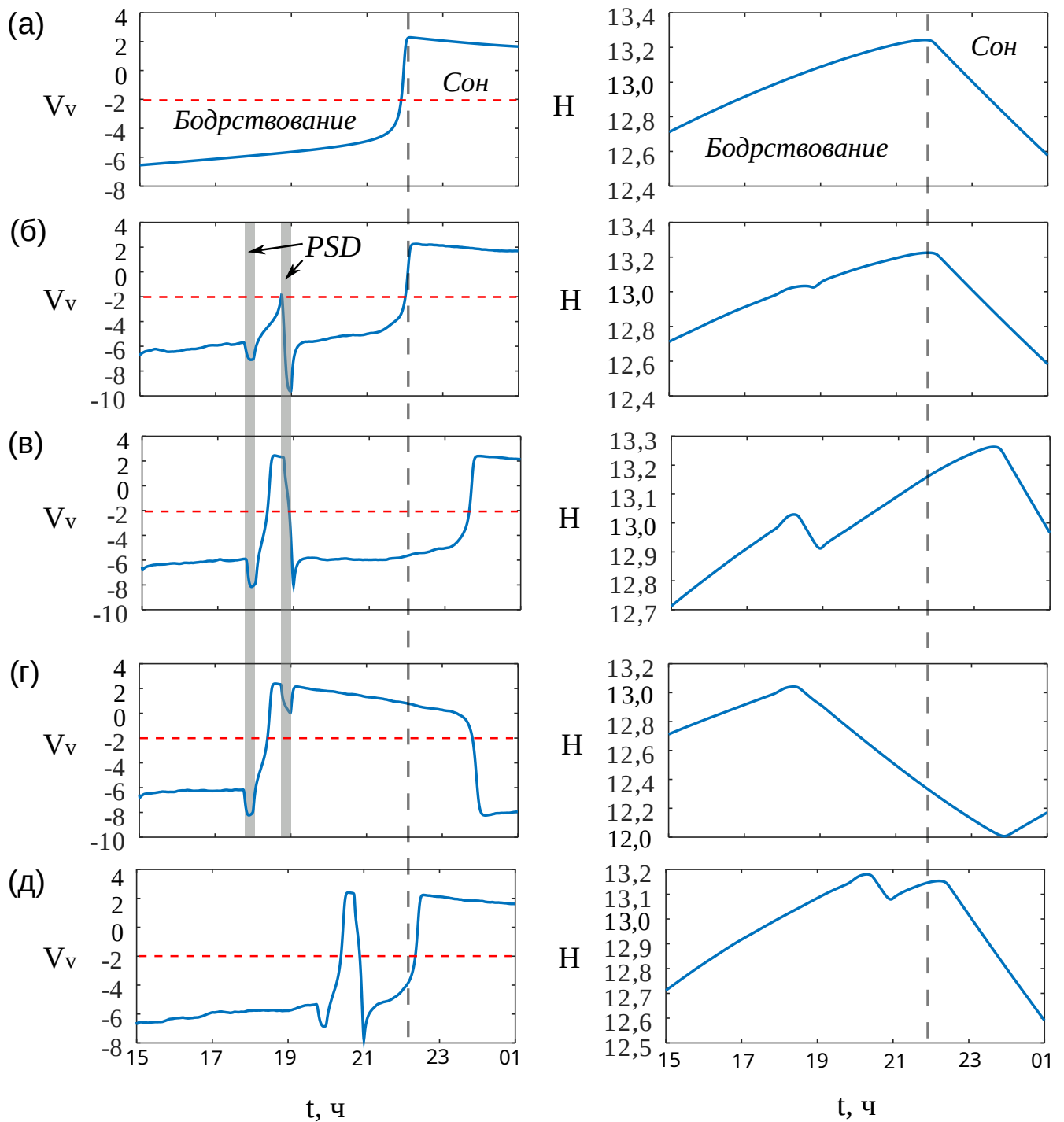


Рисунок 5.6: Моделирование различных сценариев наступления или не наступления сна у слушателя во время лекции или презентации. Результаты продемонстрированы с помощью временной реализации переменной центра сна  $V_v$  и гомеостатической переменной  $H$ . Значения параметров для каждого сценария: (а)  $k_{mv} = 0$ ,  $k_{mv3} = 0$ ,  $k_{mv4} = 0$ ; (б)  $k_{mv} = 0,03$ ,  $k_{mv3} = 0,02$ ,  $k_{mv4} = 0,15$ ; (в)  $k_{mv} = 0,06$ ,  $k_{mv3} = 0,02$ ,  $k_{mv4} = 0,15$ ; (г)  $k_{mv} = 0,06$ ,  $k_{mv3} = 0,02$ ,  $k_{mv4} = 0,1$ ; (д) как для панели (б), но PSD сигнал был введен на час позже, с  $t = 19,75$  до  $t = 20$  ч

Строка (б) иллюстрирует случай, когда воздействие психосенсорного влечения при  $k_{mv} = 0,03$  изменило временную зависимость  $V_v$ , но перехода ко сну не произошло. Это событие кратковременной сонливости практически не влияет на время перехода к продолжительному сну (верти-

кальная пунктирная линия), что также видно из графика переменной  $H$ , который практически не изменился.

Строка (в) рассчитана для более сильного воздействия  $V_{wd}$  и  $V_{sd}$  при  $k_{mv} = 0,06$ . Выход синей кривой в верхнюю половину графика соответствует переходу ко сну, но последующий второй компонент PSD прерывает этот сон. Ситуация соответствует тому, что часто наблюдается на публичных лекциях, когда некоторые люди, искренне пытаясь понять, что говорит докладчик (перегрузка функциональной сети!), всё же засыпают, но просыпаются от изменения уровня шума в конце лекции. Обратите внимание, что на графике переменной  $H$  появился заметный участок с отрицательным наклоном, и, как следствие, сместилось время последующего засыпания. Это полностью соответствует смыслу модели [22, 25], где увеличение гомеостатической переменной  $H$  описывает накопление усталости, а уменьшение — восстановление сил.

Серия (г) рассчитана с теми же значениями параметров, что и (в), но вторая компонента PSD ослаблена,  $k_{mv3} = 0,1$ . Как видно, пробуждения по окончании лекции не происходит (все спокойно встали и ушли), а случайно возникший сон продолжается, нарушая нормальные фазы цикла сон-бодрствование.

Наконец, серия (д) иллюстрирует тот факт, что результат действия PSD зависит от выбранного момента. Отсроченное применение тех же стимулов, что и в случае (б), вызывает переход к короткому сну, как и в случае (в). Однако основной эпизод сна смещается незначительно.

Подводя итог, можно сказать, что описанные выше сценарии представляются вполне реалистичными и не противоречат современным представлениям о феномене короткого сна.

### 5.6.1. Короткий дневной сон как переустановка фазы

Так как внеочередной 15-минутный эпизод сна влияет на момент перехода к основному (ночному) сну, есть все основания рассматривать его как разновидность импульса, переустанавливающего фазу цикла сон-бодрствование. Для такого вычислительного эксперимента недостаточно просто сдвигать сигнал PSD во времени, так как сила его действия зависит от текущей фазы циркадного ритма. При проведении описанного ниже вычислительного эксперимента для каждого заданного времени начала короткого эпизода сна производилась подстройка параметра интенсивности sleep drive таким образом, чтобы индуцированный короткий эпизод сна имел длительность 15 минут. Полученные таким образом результаты приведены на рисунке 5.7.

Как можно видеть, во всех случаях короткий эпизод дневного сна приводит к более позднему засыпанию, однако имеется интересная особенность. Ожидаемо, более ранний дневной сон в случившийся в 15-16 часов, имеет минимальный эффект, так как достаточно далеко отстоит от

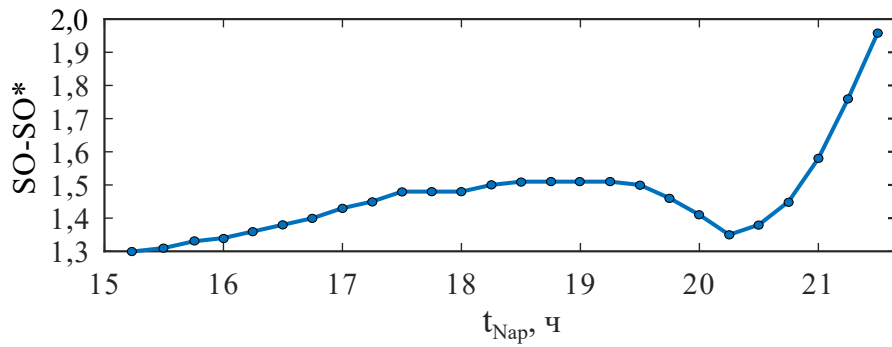


Рисунок 5.7: Кривая переустановки фазы цикла сон-бодрствование 15-минутным эпизодом дневного сна

нормального времени засыпания. Однако, наличие выраженного минимума графика в примерно 20:15 неожиданно и говорит о наличии особого, выделенного интервала времени, когда недолгая дремота не препятствует наступлению основного эпизода сна. Можно предположить, что в данном конкретном случае действие "усыпляющего" и "пробуждающего" импульсов PSD взаимно компенсируется.

## 5.7. Обсуждение результатов и выводы по главе

В данной главе диссертационной работы представлена разработанная на клеточном уровне предельно упрощенная, но физиологически обоснованная модель нейро-глия-васкулярной единицы. Основной целью ее создания была реализация гипотезы о существовании минимальной функциональной единицы сна - то есть структуры, которая способна демонстрировать пониженную активность и чувствительность к внешним стимулам (прототип локального сна). Данная модель была интегрирована в модель цикла сон-бодрствование системного уровня без нарушения основного принципа ее функционирования. Благодаря этому появилась возможность моделирования тех сценариев нарушений сна и бодрствования, которые невозможно реализовать в рамках модели двух процессов.

**С точки зрения биофизики** с помощью модели минимальной функциональной единицы сна была реализована реакция нейро-глия-васкулярной единицы как на нормально высокую нейронную активность, так и на "перегрузку", вызывающую временный переход единицы в состояние низкой внутренней активности с пониженной чувствительностью к внешним стимулам. Для ансамбля нейро-глия-васкулярной единиц этот переход можно рассматривать как аналог сна на клеточном уровне [84, 85].

Рассматривая объединенную модель, учитывающую связь локальной динамики и цикла сон-бодрствование, стоит отметить, что ее возможности продемонстрированы при реализации раз-

личных сценариев дневного сна в подразделе 5.6. Таким образом, задание различных комбинаций параметров нейронной активности и сигнала психосенсорного воздействия открывает возможности для целенаправленного моделирования различных ситуаций, потенциально нарушающих сон. Например, это может быть срочная ночная работа, изменение режима сна летом в полярных регионах и многое другое.

Воспроизведение короткого восстановительного сна (power naps) представляет собой особую исследовательскую задачу в рамках концепции локального сна. Существенным ограничением объединенной модели является невозможность точного воспроизведения физиологических механизмов кратковременного сна, так как системная двухпроцессная модель не дифференцирует фазы сна. В рамках объединенной модели предполагается, что кратковременный сон способствует восстановлению именно тех функциональных сетей мозга, которые подверглись перегрузке (механизм локального сна). Тем не менее, данный аспект требует более глубокого и детального исследования для полного понимания процессов, происходящих во время короткого восстановительного сна.

**С точки зрения нелинейной динамики** модель минимальной функциональной единицы сна построена на основе дифференциальных уравнений, что является классическим инструментом описания нелинейных систем. В работе отмечается стремление к минимизации (наименьшему возможному количеству уравнений), однако учитывается важность сохранения реалистичности и физиологической обоснованности. Именно поэтому активность нейронов и астроцитов описывается отдельно, а не приравнивается между собой. Стимулы (сигналы), поступающие в нейрон, также не просто суммируются, а описываются отдельным дифференциальным уравнением, что дает возможность не углубляться в анализ частных задач, а фокусироваться на представлении о том, как все компоненты могут функционировать вместе.

Важным решением при создании локальной модели оказалось представление механизма взаимодействия между НГВЕ в ансамбле через использование всего одного элемента, оснащенного положительной обратной связью с подходящей задержкой  $\tau_{fnet}$ . Данное решение позволяет значительно сократить размер модели и, что самое главное, избавляет от необходимости определять, сколько элементов следует включить в функциональную сеть.

При интегрировании локальной модели в двухпроцессную модель сон-бодрствование последняя стала представлять из себя более сложную систему, охваченную дополнительными петлями обратной связи, которые, однако, не нарушают основной принцип ее функционирования при чередовании фаз сна и бодрствования. Таким образом, модель минимальной функциональной единицы не отменяет ранее полученные результаты, описанные в предыдущих главах, но допускает их расширенную интерпретацию. Кроме того, учет локальных механизмов в системной динамике



существенно расширяет диапазон возможностей исследования режимов работы модели при различных внешних воздействиях.

Основное ограничение обобщенной модели заключается в упрощенном представлении путей взаимодействия центрального переключателя сон-бодрствование и периферии. С другой стороны, это является предметом будущих исследований в области моделирования. В частности, важно уточнение и включение в модель динамических свойств (временных задержек, нелинейностей) сигналов активации бодрствования и активации сна на пути от периферии к центральному переключателю.

В тезисной форме результаты, полученные в рамках данной главы, можно сформулировать следующим образом:

- На локальном (клеточном) уровне разработана предельно упрощенная, но физиологически объяснимая модель реакции нейро-глия-вазкулярной единицы как на нормальную высокую нейронную активность, так и на "перегрузку", вызывающую его временный переход в состояние низкой чувствительности и низкой внутренней активности. Для ансамблей нейро-глия-вазкулярных единиц этот переход можно рассматривать как аналог сна на клеточном уровне.

- Показано, что поведение ансамблей нейро-глия-вазкулярных единиц может быть смоделировано с помощью положительной обратной связи с правильно подобранным временем задержки.

- Впервые в модельном исследовании предложен способ учета локального сна и коротких эпизодов сна, путем существенного расширения известной модели двух процессов.

## Заключение

В данной диссертационной работе выполнено модельно-теоретическое исследование на стыке биофизики и нелинейной динамики. Традиционные для нелинейной динамики методы математического моделирования и вычислительного эксперимента использованы для того, чтобы исследовать динамику регуляции цикла сон-бодрствование в зависимости от особенностей построенных математических моделей. При этом модель центрального переключателя сон-бодрствование оставалась практически неизменной, за исключением того, что два ее управляющих параметра были преобразованы в канал связи с добавляемыми "извне" модельными подсистемами. Эти подсистемы усложнялись от главы к главе диссертации: от внешнего сигнала, имитирующего гормональный эффект от регулярного приема пищи, к релаксационной автоколебательной системе, описывающей колебания уровня кортизола в течении суток, и далее - к значительно более сложной модельной системе, имитирующей поведение функционального нейро-глиального ансамбля как единицы сна.

Конкретные результаты, полученные на каждом из этих этапов, можно кратко подытожить следующим образом:

Теоретический анализ модели центрального переключателя сон-бодрствование показал, что ключевой элемент модели, трехмерный гомеостатический осциллятор, может быть представлен в виде двумерной системы ФитцХью-Нагумо без существенного изменения свойств синхронизации. Таким образом, данная модель может быть редуцирована до двух асимметрично связанных двумерных автоколебательных систем под внешним периодическим воздействием. Показано, что вариация гомеостатической постоянной времени  $\tau_H$  позволяет воспроизвести основные типы клинических расстройств сна согласно их современной классификации. Исследовано влияние различных форм и уровня интенсивности сигнала освещенности. Выявлено, что допущение исходной модели о нечувствительности фоторецепторов (меланопсина) во время сна критично для потери одного из режимов частичной синхронизации при отсутствии длительного эпизода полной темноты в ночное время.

Установлено, что изменение параметров модели, отвечающих за воздействие на центры сна и бодрствования со стороны других нейронных ядер, существенно меняет период гомеостатического осциллятора. При этом любой фактор, который изменяет период гомеостатического осциллятора, способен вызвать рассинхронизацию в той или иной форме. С учетом этого, предложен способ двунаправленной связи, объединяющий динамику модели переключения между сном и бодрствованием с процессом выработки кортизола. Изучено поведение такой расширенной модели с точки зрения феномена спонтанной внутренней рассинхронизации, установлен общий характер смещения границ области основного резонанса, где циркадный ритм и цикл сон-бодрствование синхронизированы друг с другом и с 24-часовым суточным ритмом. Показано, что включение шумовой составляющей в гомеостатическую переменную приводит к эффектам типа самоорганизации, а именно – повышает предсказуемость поведения физиологических маркеров цикла сон-бодрствование по сравнению с исходной моделью, не учитывающей динамику кортизола.

Разработана упрощенная, но физиологически обоснованная модель нейро-глия-васкулярной единицы как прототипа "единицы сна", "перегрузка", которой вызывает переход в состояние низкой чувствительности и низкой внутренней активности. Показано, что поведение взаимно возбуждающе связанных ансамблей таких элементарных моделей- может быть смоделировано с помощью положительной обратной связи с правильно подобранным временем задержки. Впервые в модельном исследовании предложен способ учета локального сна и коротких эпизодов сна.

Основным, хотя и трудно формализуемым, результатом работы в целом можно считать достигнутое понимание того, как на базе полученных результатов можно построить существенно более полнофункциональную модель, в динамике которой был бы увязан набор одновременно действующих факторов: внешние цейтгеберы типа регулярного приема пищи, двунаправленно связанный с ним процесс производства основных гормонов, сигнализация от периферийных очагов активности коры мозга, а также внешние возбудители. Однако, такая задача выходит далеко за рамки данного диссертационного исследования и станет возможна по мере дальнейшего накопления количественных данных о работе мозга.

## Список сокращений

- ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
- НГВЕ - нейро-глия-васкулярная единица
- ЭЭГ - электроэнцефалография, электроэнцефалограмма
- АСТН - адренотропный гормон
- ASPD - Advanced Sleep Phase Disorder (синдром преждевременного сна)
- АТ - Awakening Time (время пробуждения)
- BF - Basal Forebrain (базальные ядра переднего мозга)
- CBT - Core Body Temperature (внутренняя температура тела)
- CRH - кортикотропин-рилизинг-гормон
- DSPD - Delayed Sleep Phase Disorder (синдром задержки сна)
- ISWRD - Irregular Sleep–Wake Rhythm Disorder (синдром нерегулярного цикла сон – бодрствование)
- LC - Locus Coeruleus (голубое пятно)
- MA - monoaminergic nuclei (моноаминергические ядра)
- N24SWD - Non-24-hour Sleep–Wake Disorder (синдром не 24-часового периода цикла сон – бодрствование)
- NA - норадреналин
- NREM - Non-Rapid Eye Movement Sleep (медленный сон)
- PRS - Phase Resetting Curve (кривая переустановки фазы)
- PSD - Psycho-Sensory Drive (психосенсорное воздействие)
- REM - Rapid Eye Movement Sleep (быстрый, или парадоксальный, сон)
- SCN - Suprachiasmatic Nucleus (супрахиазматическое ядро гипоталамуса)
- SID - Spontaneous Internal Desynchrony (спонтанная внутренняя рассинхронизация)
- SO - Sleep Onset (время засыпания)
- SWPD - Sleep–Wake Phase Disorders (нарушения фазы цикла сон-бодрствование)
- VLPO - Ventrolateral Preoptic Nucleus (вентролатеральное преоптическое ядро)

## Список литературы

1. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. — Техносфера, Москва, 2003.
2. From simple to complex / Balanov A., Janson N., Postnov D., Sosnovtseva O. — Springer, 2009.
3. Mosekilde E., Maistrenko Yu., Postnov D. Chaotic synchronization: applications to living systems. — World Scientific, 2002. — Vol. 42.
4. Borbély A.A. A two process model of sleep regulation // *Hum neurobiol.* — 1982. — Vol. 1, no. 3. — Pp. 195–204.
5. Sleep and exercise: a reciprocal issue? / Chennaoui M., Arnal P.J., Sauvet F., Léger D. // *Sleep medicine reviews.* — 2015. — Vol. 20. — Pp. 59–72.
6. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity / St-Onge M.P., Pizinger T., Kovtun K., RoyChoudhury A. // *European journal of clinical nutrition.* — 2019. — Vol. 72, no. Suppl 1. — Pp. 76–82.
7. Mechanisms of activation of brain's drainage during sleep: the nightlife of astrocytes / Postnov D., Semyachkina-Glushkovskaya O., Litvinenko E. et al. // *Cells.* — 2023. — Vol. 12, no. 22. — P. 2667.
8. McNeillis S. Sleep Disorders and Regenerative Medicine // *Musculoskeletal Regeneration Medicine: Regenerative Medicine Across AI, Engineering, and Clinical Orthopaedics.* — Springer, 2025. — Pp. 71–89.
9. Sleep loss and the socio-emotional brain / Simon E.B., Vallat R., Barnes C.M., Walker M.P. // *Trends in cognitive sciences.* — 2020. — Vol. 24, no. 6. — Pp. 435–450.
10. Besedovsky L., Lange T., Born J. Sleep and immune function // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology.* — 2012. — Vol. 463, no. 1. — Pp. 121–137.

11. *Alhola P., Polo-Kantola P.* Sleep deprivation: Impact on cognitive performance // *Neuropsychiatric disease and treatment*. — 2007. — Vol. 3, no. 5. — Pp. 553–567.
12. Social jetlag and sleep debts are altered in different rosters of night shift work / Casjens S., Brenscheidt F., Tisch A. et al. // *PloS one*. — 2022. — Vol. 17, no. 1. — P. e0262049.
13. Shift work, sleep disturbances and social jetlag in healthcare workers / Hulsege G., Loef B., van Kerkhof L.W. et al. // *Journal of Sleep Research*. — 2019. — Vol. 28, no. 4. — P. e12802.
14. Association of social jetlag with sleep quality and autonomic cardiac control during sleep in young healthy men / Südy Á.R., Ella K., Bódizs R., Káldi K. // *Frontiers in neuroscience*. — 2019. — Vol. 13. — P. 950.
15. *Skeldon A.C., Phillips A.J.K., Dijk D.J.* The effects of self-selected light-dark cycles and social constraints on human sleep and circadian timing: a modeling approach // *Scientific reports*. — 2017. — Vol. 7, no. 1. — Pp. 1–14.
16. *Putilov A.A., Verevkin E.G.* Simulation of the ontogeny of social jet lag: a shift in just one of the parameters of a model of sleep-wake regulating process accounts for the delay of sleep phase across adolescence // *Frontiers in physiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 1529.
17. *Goldbeter A., Leloup J.C.* From circadian clock mechanism to sleep disorders and jet lag: Insights from a computational approach // *Biochemical pharmacology*. — 2021. — Vol. 191. — P. 114482.
18. The International Classification of Sleep Disorders. — American Academy of Sleep Medicine, 2014.
19. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations / Achermann P., Dijk D.J., Brunner D.P., Borbély A.A. // *Brain research bulletin*. — 1993. — Vol. 31, no. 1-2. — Pp. 97–113.
20. Evidence for differential human slow-wave activity regulation across the brain / Zavada A., Strijkstra A.M., Boerema A.S. et al. // *Journal of sleep research*. — 2009. — Vol. 18, no. 1. — Pp. 3–10.
21. *Rusterholz T., Achermann P.* Topographical aspects in the dynamics of sleep homeostasis in young men: individual patterns // *BMC neuroscience*. — 2011. — Vol. 12, no. 1. — P. 84.
22. *Phillips A.J.K., Robinson P. A.* A quantitative model of sleep-wake dynamics based on the physiology of the brainstem ascending arousal system // *Journal of Biological Rhythms*. — 2007. — Vol. 22, no. 2. — Pp. 167–179.

23. Addition of a non-photoc component to a light-based mathematical model of the human circadian pacemaker / St Hilaire M.A., Klerman E.B., Khalsa S.B.S. et al. // *Journal of theoretical biology*. — 2007. — Vol. 247, no. 4. — Pp. 583–599.
24. Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature*. — 2005. — Vol. 437, no. 7063. — Pp. 1257–1263.
25. Postnova S., Lockley S.W., Robinson P.A. Sleep propensity under forced desynchrony in a model of arousal state dynamics // *Journal of biological rhythms*. — 2016. — Vol. 31, no. 5. — Pp. 498–508.
26. Dijk D.J., Kronauer R.E. Commentary: models of sleep regulation: successes and continuing challenges // *Journal of biological rhythms*. — 1999. — Vol. 14, no. 6. — Pp. 571–575.
27. Local sleep / Krueger J.M., Nguyen J.T., Dykstra-Aiello C.J., Taishi P. // *Sleep medicine reviews*. — 2019. — Vol. 43. — Pp. 14–21.
28. Sleep: a synchrony of cell activity-driven small network states / Krueger J.M., Huang Y.H., Rec- tor D.M., Buysse D.J. // *European Journal of Neuroscience*. — 2013. — Vol. 38, no. 2. — Pp. 2199–2209.
29. Dement W., Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. — 1957. — Vol. 9, no. 4. — Pp. 673–690.
30. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring pa- rameters / Moser D., Anderer P., Gruber G. et al. // *Sleep*. — 2009. — Vol. 32, no. 2. — Pp. 139–149.
31. Troester M.M., Quan S.F., Berry R.B. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Asso- ciate Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. — American Academy of Sleep Medicine, 2023.
32. Silber M.H. Staging sleep // *Sleep Medicine Clinics*. — 2009. — Vol. 4, no. 3. — Pp. 343–352.
33. Esser S.K., Hill S.L., Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30, no. 12. — Pp. 1617–1630.
34. Neuronal synchronization and thalamocortical rhythms in sleep, wake and epilepsy / Timofeev I., Bazhenov M., Seigneur J., Sejnowski T. // *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]*. 4th edition. — 2012.

35. *Dijk D.J.* Regulation and functional correlates of slow wave sleep // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. — 2009. — Vol. 5, no. 2 suppl. — Pp. S6–S15.
36. The role of slow wave sleep in the development of dementia and its potential for preventative interventions / Wunderlin M., Züst M.A., Fehér K.D. et al. // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. — 2020. — Vol. 306. — P. 111178.
37. *Aeschbach D., Cutler A.J., Ronda J.M.* A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning // *Journal of Neuroscience*. — 2008. — Vol. 28, no. 11. — Pp. 2766–2772.
38. *Vyazovskiy V.V.* Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep // *Nature and science of sleep*. — 2015. — Pp. 171–184.
39. *Van Cauter E., Copinschi G.* Interrelationships between growthhormone and sleep // *Growth hormone & IGF research*. — 2000. — Vol. 10. — Pp. S57–S62.
40. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans / Weikel J.C., Wichniak A., Ising M. et al. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. — 2003. — Vol. 284, no. 2. — Pp. E407–E415.
41. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory / Marshall L., Helgadóttir H., Mölle M., Born J. // *Nature*. — 2006. — Vol. 444, no. 7119. — Pp. 610–613.
42. *Diekelmann S., Born J.* The memory function of sleep // *Nature reviews neuroscience*. — 2010. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 114–126.
43. *Ringli M., Huber R.* Developmental aspects of sleep slow waves: linking sleep, brain maturation and behavior // *Progress in brain research*. — 2011. — Vol. 193. — Pp. 63–82.
44. *Hoedlmoser K., Peigneux P., Rauchs G.* Recent advances in memory consolidation and information processing during sleep // *Journal of sleep research*. — 2022. — Vol. 31, no. 4. — P. e13607.
45. *Staresina B.P.* Coupled sleep rhythms for memory consolidation // *Trends in Cognitive Sciences*. — 2024.
46. What is REM sleep? / Blumberg M.S., Lesku J.A., Libourel P.A. et al. // *Current biology*. — 2020. — Vol. 30, no. 1. — Pp. R38–R49.
47. *Peever J., Fuller P.M.* The biology of REM sleep // *Current biology*. — 2017. — Vol. 27, no. 22. — Pp. R1237–R1248.



48. Dissociating the contributions of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep to emotional item and source memory / S Groch, K Zinke, I Wilhelm, J Born // *Neurobiology of Learning and Memory*. — 2015. — Vol. 122. — Pp. 122–130.
49. Carskadon M.A., Dement W.C. Normal human sleep: an overview // *Principles and practice of sleep medicine*. — 2005. — Vol. 4, no. 1. — Pp. 13–23.
50. Sleep state switching / Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P. et al. // *Neuron*. — 2010. — Vol. 68, no. 6. — Pp. 1023–1042.
51. Scammell T.E., Arrigoni E., Lipton J.O. Neural circuitry of wakefulness and sleep // *Neuron*. — 2017. — Vol. 93, no. 4. — Pp. 747–765.
52. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system / Fuller P., Sherman D., Pedersen N.P. et al. // *Journal of Comparative Neurology*. — 2011. — Vol. 519, no. 5. — Pp. 933–956.
53. Eban-Rothschild A., Appelbaum L., de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive // *Neuropsychopharmacology*. — 2018. — Vol. 43, no. 5. — Pp. 937–952.
54. España R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology from a clinical perspective // *Sleep*. — 2011. — Vol. 34, no. 7. — Pp. 845–858.
55. Jones B.E. Arousal systems // *Front Biosci*. — 2003. — Vol. 8, no. 5. — Pp. 438–51.
56. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2002. — Vol. 3, no. 8. — Pp. 591–605.
57. Saper C.B., Fuller P.M. Wake–sleep circuitry: an overview // *Current opinion in neurobiology*. — 2017. — Vol. 44. — Pp. 186–192.
58. Role of the locus coeruleus and basal forebrain in arousal and attention / Maness E.B., Burk J.A., McKenna J.T. et al. // *Brain Research Bulletin*. — 2022. — Vol. 188. — Pp. 47–58.
59. Benarroch E.E. Locus coeruleus // *Cell and tissue research*. — 2018. — Vol. 373, no. 1. — Pp. 221–232.
60. Volume transmission in central dopamine and noradrenaline neurons and its astroglial targets / Fuxe K., Agnati L.F., Marcoli M., Borroto-Escuela D.O. // *Neurochemical research*. — 2015. — Vol. 40. — Pp. 2600–2614.

61. Locus coeruleus stimulation recruits a broad cortical neuronal network and increases cortical perfusion / Toussay X., Basu K., Lacoste B., Hamel E. // *Journal of Neuroscience*. — 2013. — Vol. 33, no. 8. — Pp. 3390–3401.
62. Patke A., Young M.W., Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms // *Nature reviews Molecular cell biology*. — 2020. — Vol. 21, no. 2. — Pp. 67–84.
63. Ruan W., Yuan X., Eltzhig H.K. Circadian rhythm as a therapeutic target // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2021. — Vol. 20, no. 4. — Pp. 287–307.
64. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases / Fagiani F., Di Marino D., Romagnoli A. et al. // *Signal transduction and targeted therapy*. — 2022. — Vol. 7, no. 1. — P. 41.
65. Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock / Perez-Leon J.A., Warren E.J., Allen C.N. et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2006. — Vol. 24, no. 4. — Pp. 1117–1123.
66. Vasey C., McBride J., Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13, no. 10. — P. 3480.
67. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure / Bonmati-Carrion M.A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.J. et al. // *International journal of molecular sciences*. — 2014. — Vol. 15, no. 12. — Pp. 23448–23500.
68. Elverson C.A., Wilson M.E. Cortisol: Circadian rhythm and response to a stressor // *Newborn and Infant Nursing Reviews*. — 2005. — Vol. 5, no. 4. — Pp. 159–169.
69. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // *Neurochirurgie*. — 2015. — Vol. 61, no. 2-3. — Pp. 77–84.
70. Kräuchi K., Wirz-Justice A. Circadian clues to sleep onset mechanisms // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 25, no. 1. — Pp. S92–S96.
71. Weinert D. Circadian temperature variation and ageing // *Ageing research reviews*. — 2010. — Vol. 9, no. 1. — Pp. 51–60.
72. Rensing L., Ruoff P. Temperature effect on entrainment, phase shifting, and amplitude of circadian clocks and its molecular bases // *Chronobiology international*. — 2002. — Vol. 19, no. 5. — Pp. 807–864.

73. Tahara Yu., Aoyama S., Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise // *The Journal of Physiological Sciences*. — 2017. — Vol. 67, no. 1. — Pp. 1–10.
74. Food as a circadian time cue—evidence from human studies / Lewis P., Oster H., Korf H.W. et al. // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2020. — Vol. 16, no. 4. — Pp. 213–223.
75. Mistlberger R.E., Skene D.J. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies // *Biological Reviews*. — 2004. — Vol. 79, no. 3. — Pp. 533–556.
76. Mukhametov L.M., Supin A.Ya., Polyakova I.G. Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins. // *Brain research*. — 1977.
77. Rattenborg N.C., Amlaner C.J., Lima S.L. Behavioral, neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2000. — Vol. 24, no. 8. — Pp. 817–842.
78. Mascetti G.G. Unihemispheric sleep and asymmetrical sleep: behavioral, neurophysiological, and functional perspectives // *Nature and Science of Sleep*. — 2016. — Pp. 221–238.
79. Reindeer in the Arctic reduce sleep need during rumination / Furrer M., Meier S.A., Jan M. et al. // *Current Biology*. — 2024. — Vol. 34, no. 2. — Pp. 427–433.
80. Night watch in one brain hemisphere during sleep associated with the first-night effect in humans / Tamaki M., Bang J.W., Watanabe T., Sasaki Yu. // *Current biology*. — 2016. — Vol. 26, no. 9. — Pp. 1190–1194.
81. Local sleep and learning / Huber R., Felice Ghilardi M., Massimini M., Tononi G. // *Nature*. — 2004. — Vol. 430, no. 6995. — Pp. 78–81.
82. Neural and behavioral correlates of extended training during sleep deprivation in humans: evidence for local, task-specific effects / Bernardi G., Siclari F., Yu X. et al. // *Journal of neuroscience*. — 2015. — Vol. 35, no. 11. — Pp. 4487–4500.
83. Siclari F., Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness // *Current opinion in neurobiology*. — 2017. — Vol. 44. — Pp. 222–227.
84. Local functional state differences between rat cortical columns / Rector D.M., Topchiy I.A., Carter K.M., Rojas M.J. // *Brain research*. — 2005. — Vol. 1047, no. 1. — Pp. 45–55.
85. Physiological markers of local sleep / Rector D.M., Schei J.L., Van Dongen H.P.A. et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2009. — Vol. 29, no. 9. — Pp. 1771–1778.

86. *Corner M.A., Baker R.E., van Pelt J.* Physiological consequences of selective suppression of synaptic transmission in developing cerebral cortical networks in vitro: differential effects on intrinsically generated bioelectric discharges in a living ‘model’ system for slow-wave sleep activity // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2008. — Vol. 32, no. 8. — Pp. 1569–1600.
87. Key electrophysiological, molecular, and metabolic signatures of sleep and wakefulness revealed in primary cortical cultures / Hinard V., Mikhail C., Pradervand S. et al. // *Journal of Neuroscience*. — 2012. — Vol. 32, no. 36. — Pp. 12506–12517.
88. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss / Halassa M.M., Florian C., Fellin T. et al. // *Neuron*. — 2009. — Vol. 61, no. 2. — Pp. 213–219.
89. *Fellin T.* Communication between neurons and astrocytes: relevance to the modulation of synaptic and network activity // *Journal of neurochemistry*. — 2009. — Vol. 108, no. 3. — Pp. 533–544.
90. Astrocyte regulation of sleep circuits: experimental and modeling perspectives / Fellin T., Ellenbogen J.M., De Pittà M. et al. // *Frontiers in Computational Neuroscience*. — 2012. — Vol. 6. — P. 65.
91. Astrocytes in the ventrolateral preoptic area promote sleep / Kim J.H., Choi I.S., Jeong J.Y. et al. // *Journal of Neuroscience*. — 2020. — Vol. 40, no. 47. — Pp. 8994–9011.
92. Astrocyte-derived adenosine excites sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: Astrocyte-neuron interactions in the regulation of sleep / Choi I.S., Kim J.H., Jeong J.Y. et al. // *Glia*. — 2022. — Vol. 70, no. 10. — Pp. 1864–1885.
93. Optogenetic stimulation of astrocytes in the posterior hypothalamus increases sleep at night in C57BL/6J mice / Pelluru D., Konadhode R.R., Bhat N.R., Shiromani P.J. // *European Journal of Neuroscience*. — 2016. — Vol. 43, no. 10. — Pp. 1298–1306.
94. *Zielinski M.R., McKenna J.T., McCarley R.W.* Functions and mechanisms of sleep // *AIMS neuroscience*. — 2016. — Vol. 3, no. 1. — P. 67.
95. Adenosine-independent regulation of the sleep–wake cycle by astrocyte activity / Peng W., Liu X., Ma G. et al. // *Cell Discovery*. — 2023. — Vol. 9, no. 1. — P. 16.
96. *Krueger J.M.* Tripping on the edge of consciousness // *Sleep Advances*. — 2023. — Vol. 4, no. 1. — P. zpad039.

97. Recent advances in modeling sleep: from the clinic to society and disease / Abel J.H., Lecomwasam K., St Hilaire M.A., Klerman E.B. // *Current opinion in physiology*. — 2020. — Vol. 15. — Pp. 37–46.
98. Postnova S. Sleep modelling across physiological levels // *Clocks & sleep*. — 2019. — Vol. 1, no. 1. — Pp. 166–184.
99. Krueger J.M., Rector D.M., Churchill L. Sleep and cytokines // *Sleep Medicine Clinics*. — 2007. — Vol. 2, no. 2. — Pp. 161–169.
100. Functions and mechanisms of adenosine and its receptors in sleep regulation / Huang L., Zhu W., Li N. et al. // *Sleep Medicine*. — 2024. — Vol. 115. — Pp. 210–217.
101. Daan S., Beersma D.G., Borbély A.A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. — 1984. — Vol. 246, no. 2. — Pp. R161–R183.
102. Achermann P., Borbély A.A. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity // *Journal of biological rhythms*. — 1990. — Vol. 5, no. 2. — Pp. 141–157.
103. Franken P., Tobler I., Borbély A.A. Sleep homeostasis in the rat: simulation of the time course of EEG slow-wave activity // *Neuroscience letters*. — 1991. — Vol. 130, no. 2. — Pp. 141–144.
104. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal / Borbély A.A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. // *Journal of sleep research*. — 2016. — Vol. 25, no. 2. — Pp. 131–143.
105. Mathematical model of network dynamics governing mouse sleep–wake behavior / Behn C.G.D., Brown E.N., Scammell T.E., Kopell N.J. // *Journal of neurophysiology*. — 2007. — Vol. 97, no. 6. — Pp. 3828–3840.
106. Rempe M.J., Best J., Terman D. A mathematical model of the sleep/wake cycle // *Journal of mathematical biology*. — 2010. — Vol. 60, no. 5. — Pp. 615–644.
107. Kumar R., Bose A., Mallick B.N. A mathematical model towards understanding the mechanism of neuronal regulation of wake-NREMS-REMS states // *PLoS One*. — 2012.
108. Dunmyre J.R., Mashour G.A., Booth V. Coupled flip-flop model for REM sleep regulation in the rat // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, no. 4. — P. e94481.

109. A new mathematical model for the homeostatic effects of sleep loss on neurobehavioral performance / McCauley P., Kalachev L.V., Smith A.D. et al. // *Journal of theoretical biology*. — 2009. — Vol. 256, no. 2. — Pp. 227–239.
110. A unified mathematical model to quantify performance impairment for both chronic sleep restriction and total sleep deprivation / Rajdev P., Thorsley D., Rajaraman S. et al. // *Journal of theoretical biology*. — 2013. — Vol. 331. — Pp. 66–77.
111. Postnova S., Lockley S.W., Robinson P.A. Prediction of cognitive performance and subjective sleepiness using a model of arousal dynamics // *Journal of biological rhythms*. — 2018. — Vol. 33, no. 2. — Pp. 203–218.
112. Phillips A.J.K., Klerman E.B., Butler J.P. Modeling the adenosine system as a modulator of cognitive performance and sleep patterns during sleep restriction and recovery // *PLoS computational biology*. — 2017. — Vol. 13, no. 10. — P. e1005759.
113. A unified model of performance: validation of its predictions across different sleep/wake schedules / Ramakrishnan S., Wesensten N.J., Balkin T.J., Reifman J. // *Sleep*. — 2016. — Vol. 39, no. 1. — Pp. 249–262.
114. Tasimelteon for non-24-hour sleep–wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials / Lockley S.W., Dressman M.A., Licamele L. et al. // *The Lancet*. — 2015. — Vol. 386, no. 10005. — Pp. 1754–1764.
115. Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception / Flynn-Evans E.E., Tabandeh H., Skene D.J., Lockley S.W. // *Journal of biological rhythms*. — 2014. — Vol. 29, no. 3. — Pp. 215–224.
116. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects / Hack L.M., Lockley S.W., Arendt J., Skene D.J. // *Journal of biological rhythms*. — 2003. — Vol. 18, no. 5. — Pp. 420–429.
117. Vyazovskiy V.V., Achermann P., Tobler I. Sleep homeostasis in the rat in the light and dark period // *Brain research bulletin*. — 2007. — Vol. 74, no. 1-3. — Pp. 37–44.
118. Putilov A.A. Timing of sleep modelling: Circadian modulation of the homeostatic process // *Biological Rhythm Research*. — 1995. — Vol. 26, no. 1. — Pp. 1–19.
119. Lazar A.S., Lazar Z.I., Dijk D.J. Circadian regulation of slow waves in human sleep: topographical aspects // *Neuroimage*. — 2015. — Vol. 116. — P. 123.

120. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? // *Neurobiology of sleep and circadian rhythms*. — 2018. — Vol. 5. — Pp. 68–77.
121. A three-oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle / Kawato M., Fujita K., Suzuki R., Winfree A.T. // *Journal of Theoretical Biology*. — 1982. — Vol. 98, no. 3. — Pp. 369–392.
122. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators / Kronauer R.E., Czeisler C.A., Pilato S.F. et al. // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. — 1982. — Vol. 242, no. 1. — Pp. R3–R17.
123. Strogatz S.H. Human sleep and circadian rhythms: a simple model based on two coupled oscillators // *Journal of mathematical biology*. — 1987. — Vol. 25, no. 3. — Pp. 327–347.
124. Forger D.B., Jewett M.E., Kronauer R.E. A simpler model of the human circadian pacemaker // *Journal of biological rhythms*. — 1999. — Vol. 14, no. 6. — Pp. 533–538.
125. Kronauer R.E., Forger D.B., Jewett M.E. Quantifying human circadian pacemaker response to brief, extended, and repeated light stimuli over the phototopic range // *Journal of biological rhythms*. — 1999. — Vol. 14, no. 6. — Pp. 501–516.
126. Jewett M.E., Kronauer R.E. Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans // *Journal of biological rhythms*. — 1999. — Vol. 14, no. 6. — Pp. 588–597.
127. A thermoregulatory model of sleep control / Nakao M., McGINTY D., SZYMUSIA R., YAMAMOTO M. // *The Japanese journal of physiology*. — 1995. — Vol. 45, no. 2. — Pp. 291–309.
128. Nakao M., Karashima A., Katayama N. Mathematical models of regulatory mechanisms of sleep-wake rhythms // *Cellular and molecular life sciences*. — 2007. — Vol. 64, no. 10. — P. 1236.
129. State-dependent metabolic partitioning and energy conservation: a theoretical framework for understanding the function of sleep / Schmidt M.H., Swang T.W., Hamilton I.M., Best J.A. // *PloS one*. — 2017. — Vol. 12, no. 10. — P. e0185746.
130. Sorooshyari S., Huerta R., de Lecea L. A framework for quantitative modeling of neural circuits involved in sleep-to-wake transition // *Frontiers in Neurology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 32.
131. A quartet neural system model orchestrating sleep and wakefulness mechanisms / Tamakawa Yu., Karashima A., Koyama Yo. et al. // *Journal of neurophysiology*. — 2006. — Vol. 95, no. 4. — Pp. 2055–2069.

132. *Diniz Behn C.G., Booth V.* Simulating microinjection experiments in a novel model of the rat sleep-wake regulatory network // *Journal of Neurophysiology*. — 2010. — Vol. 103, no. 4. — Pp. 1937–1953.
133. *Booth V., Diniz Behn C.G.* Physiologically-based modeling of sleep–wake regulatory networks // *Mathematical biosciences*. — 2014. — Vol. 250. — Pp. 54–68.
134. Mammalian sleep dynamics: how diverse features arise from a common physiological framework / Phillips A.J.K., Robinson P.A., Kedziora D.J., Abey Suriya R.G. // *PLoS computational biology*. — 2010. — Vol. 6, no. 6. — P. e1000826.
135. Mammalian rest/activity patterns explained by physiologically based modeling / Phillips A.J.K., Fulcher B.D., Robinson P.A., Klerman E.B. // *PLOS Computational Biology*. — 2013. — Vol. 9, no. 9. — P. e1003213.
136. *Phillips A.J.K., Robinson P.A.* Sleep deprivation in a quantitative physiologically based model of the ascending arousal system // *Journal of theoretical biology*. — 2008. — Vol. 255, no. 4. — Pp. 413–423.
137. Incorporation of caffeine into a quantitative model of fatigue and sleep / Puckeridge M., Fulcher B.D., Phillips A.J.K., Robinson P.A. // *Journal of theoretical biology*. — 2011. — Vol. 273, no. 1. — Pp. 44–54.
138. A physiologically based model of orexinergic stabilization of sleep and wake / Fulcher B.D., Phillips A.J.K., Postnova S., Robinson P.A. // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, no. 3. — P. e91982.
139. Wake-sleep transition as a noisy bifurcation / Yang D.P., McKenzie-Sell L., Karanjai A., Robinson P.A. // *Physical Review E*. — 2016. — Vol. 94, no. 2. — P. 022412.
140. *Phillips A.J.K., Chen P.Y., Robinson P.A.* Probing the mechanisms of chronotype using quantitative modeling // *Journal of Biological Rhythms*. — 2010. — Vol. 25, no. 3. — Pp. 217–227.
141. *Phillips A.J.K., Czeisler C.A., Klerman E.B.* Revisiting spontaneous internal desynchrony using a quantitative model of sleep physiology // *Journal of biological rhythms*. — 2011. — Vol. 26, no. 5. — Pp. 441–453.
142. Delayed orexin signaling consolidates wakefulness and sleep: physiology and modeling / Diniz Behn C.G., Kopell N., Brown E.N. et al. // *Journal of neurophysiology*. — 2008. — Vol. 99, no. 6. — Pp. 3090–3103.



143. Gleit R.D., Diniz Behn C.G., Booth V. Modeling interindividual differences in spontaneous internal desynchrony patterns // *Journal of Biological Rhythms*. — 2013. — Vol. 28, no. 5. — Pp. 339–355.
144. Booth V., Xique I., Diniz Behn C.G. One-dimensional map for the circadian modulation of sleep in a sleep-wake regulatory network model for human sleep // *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. — 2017. — Vol. 16, no. 2. — Pp. 1089–1112.
145. Feinberg I. Changes in sleep cycle patterns with age // *Journal of psychiatric research*. — 1974. — Vol. 10, no. 3-4. — Pp. 283–306.
146. McCarley R.W., Hobson J.A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model // *Science*. — 1975. — Vol. 189, no. 4196. — Pp. 58–60.
147. Weber F. Modeling the mammalian sleep cycle // *Current opinion in neurobiology*. — 2017. — Vol. 46. — Pp. 68–75.
148. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *The Journal of physiology*. — 1952. — Vol. 117, no. 4. — P. 500.
149. Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated states / Bazhenov M., Timofeev I., Steriade M., Sejnowski T.J. // *Journal of neuroscience*. — 2002. — Vol. 22, no. 19. — Pp. 8691–8704.
150. Cellular and neurochemical basis of sleep stages in the thalamocortical network / Krishnan G.P., Chauvette S., Shamie I. et al. // *Elife*. — 2016. — Vol. 5. — P. e18607.
151. Hill S., Tononi G. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system // *Journal of neurophysiology*. — 2005. — Vol. 93, no. 3. — Pp. 1671–1698.
152. Olcese U., Esser S.K., Tononi G. Sleep and synaptic renormalization: a computational study // *Journal of neurophysiology*. — 2010. — Vol. 104, no. 6. — Pp. 3476–3493.
153. A network model for activity-dependent sleep regulation / Roy S., Krueger J.M., Rector D.M., Wan Ya. // *Journal of theoretical biology*. — 2008. — Vol. 253, no. 3. — Pp. 462–468.
154. Modeling resting-state functional networks when the cortex falls asleep: local and global changes / Deco G., Hagmann P., Hudetz A.G., Tononi G. // *Cerebral cortex*. — 2014. — Vol. 24, no. 12. — Pp. 3180–3194.

155. New class of reduced computationally efficient neuronal models for large-scale simulations of brain dynamics / Komarov M., Krishnan G., Chauvette S. et al. // *Journal of Computational Neuroscience*. — 2018. — Vol. 44, no. 1. — Pp. 1–24.
156. Involvement of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent hyperpolarization in sleep duration in mammals / Tatsuki F., Sunagawa G.A., Shi S. et al. // *Neuron*. — 2016. — Vol. 90, no. 1. — Pp. 70–85.
157. Paul K., Cauller L.J., Llano D.A. Presence of a chaotic region at the sleep-wake transition in a simplified thalamocortical circuit model // *Frontiers in Computational Neuroscience*. — 2016. — Vol. 10. — P. 91.
158. Spiking patterns and synchronization of thalamic neurons along the sleep-wake cycle / Holmgren Hopkins N., Sanz-Leon P., Roy D., Postnova S. // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2018. — Vol. 28, no. 10.
159. Mosqueiro T., de Lecea L., Huerta R. Control of sleep-to-wake transitions via fast amino acid and slow neuropeptide transmission // *New journal of physics*. — 2014. — Vol. 16, no. 11. — P. 115010.
160. Postnova S., Voigt K., Braun H.A. A mathematical model of homeostatic regulation of sleep-wake cycles by hypocretin/orexin // *Journal of biological rhythms*. — 2009. — Vol. 24, no. 6. — Pp. 523–535.
161. Mechanism for Hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions / Carter M.E., Brill J., Bonnavion P. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2012. — Vol. 109, no. 39. — Pp. E2635–E2644.
162. de Lecea L., Huerta R. Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions // *Frontiers in pharmacology*. — 2014. — Vol. 5. — P. 16.
163. Freeman III W.J., Kozma R. Freeman's mass action // *Scholarspedia*. — 2010. — Vol. 5, no. 1. — Pp. 8040–8040.
164. Shanahan T.L., Czeisler C.A. Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 1991. — Vol. 73, no. 2. — Pp. 227–235.
165. Berson D.M. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors // *TRENDS in Neurosciences*. — 2003. — Vol. 26, no. 6. — Pp. 314–320.

166. Synaptic influences on rat ganglion-cell photoreceptors / Wong K.Y., Dunn F.A., Graham D.M., Berson D.M. // *The Journal of physiology*. — 2007. — Vol. 582, no. 1. — Pp. 279–296.
167. Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance // *Journal of Physics A: Mathematical and General*. — 1981. — nov. — Vol. 14, no. 11. — P. L453. <https://doi.org/10.1088/0305-4470/14/11/006>.
168. McDonnell M.D., Abbott D. What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates, and its relevance to biology // *PLoS computational biology*. — 2009. — Vol. 5, no. 5. — P. e1000348.
169. Van-der Poll B. Theory of the amplitude of free and forced triode vibration // *Radio Rev.* — 1920. — Vol. 1. — Pp. 701–710.
170. Appleton E.V. The automatic synchronization of triode oscillator // *Math. and Phys. Sciences*. — 1922. — Vol. 21. — Pp. 231–248.
171. Андронов А.А., Витт А.А. К математической теории захватывания // *Журнал прикладной физики*. — 1930. — Vol. 7. — Pp. 3–11.
172. Андронов А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. — М., Гостехиздат, 1937.
173. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С.Э. Теория колебаний. — М., Физматгиз, 1959.
174. Poincaré H. Mémoire sur les courbes définies par une équation différentielle // *Journal de mathématiques pures et appliquées*. — 1881. — Vol. 7. — Pp. 375–422.
175. Winfree A.T. Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators // *Journal of theoretical biology*. — 1967. — Vol. 16, no. 1. — Pp. 15–42.
176. Human circadian variations / Gentry N.W., Ashbrook L.H., Fu Y.H. et al. // *The Journal of clinical investigation*. — 2021. — Vol. 131, no. 16.
177. Van Der Pol B., Van Der Mark J. LXXII. The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart // *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. — 1928. — Vol. 6, no. 38. — Pp. 763–775.
178. Modeling fireflies synchronization / Ramírez-Ávila G.M., Kurths Jü., Depickere S., Deneubourg J.L.s // *A mathematical modeling approach from nonlinear dynamics to complex systems*. — Springer, 2018. — Pp. 131–156.

179. Zehra T., Cupples W.A., Braam B. Tubuloglomerular feedback synchronization in nephrovascular networks // *Journal of the American Society of Nephrology*. — 2021. — Vol. 32, no. 6. — Pp. 1293–1304.
180. Dynamics of nephron-vascular network / Postnov D.D., Postnov D.E., Marsh D.J. et al. // *Bulletin of mathematical biology*. — 2012. — Vol. 74, no. 12. — Pp. 2820–2841.
181. Synchronization phenomena in nephron–nephron interaction / Holstein-Rathlou N.H., Yip K.P., Sosnovtseva O.V., Mosekilde E. // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2001. — Vol. 11, no. 2. — Pp. 417–426.
182. Ma J., Tang J. A review for dynamics in neuron and neuronal network // *Nonlinear Dynamics*. — 2017. — Vol. 89, no. 3. — Pp. 1569–1578.
183. Mikhailov A.S., Ertl G. The Belousov–Zhabotinsky Reaction // *Chemical Complexity: Self-Organization Processes in Molecular Systems*. — Springer, 2017. — Pp. 89–103.
184. Нелинейные эффекты в хаотических и стохастических системах / Анищенко В.С., Астахов В.В., Вадивасова Т.Е. et al. — Москва - Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.
185. Хорстхемке В., Лефевр Р. Индуцированные шумом переходы: Теория и применение в физике, химии и биологии. — Мир, 1987.
186. Ermentrout B. Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony // *Neural computation*. — 1996. — Vol. 8, no. 5. — Pp. 979–1001.
187. Brandt M.E. Visual and auditory evoked phase resetting of the alpha EEG // *International journal of psychophysiology*. — 1997. — Vol. 26, no. 1-3. — Pp. 285–298.
188. Guillemon A., Huguet G. A computational and geometric approach to phase resetting curves and surfaces // *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. — 2009. — Vol. 8, no. 3. — Pp. 1005–1042.
189. Galán R.F., Ermentrout G.B., Urban N.N. Efficient Estimation of Phase-Resetting Curves in Real Neurons and its Significance for Neural-Network Modeling // *Physical review letters*. — 2005. — Vol. 94, no. 15. — P. 158101.
190. Tass P.A. Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation // *Biological cybernetics*. — 2001. — Vol. 85, no. 5. — Pp. 343–354.

191. *Achuthan S., Canavier C.C.* Phase-resetting curves determine synchronization, phase locking, and clustering in networks of neural oscillators // *Journal of Neuroscience*. — 2009. — Vol. 29, no. 16. — Pp. 5218–5233.
192. *Tass P.A.* Phase resetting in medicine and biology: stochastic modelling and data analysis. — Springer Science & Business Media, 2007.
193. Are event-related potential components generated by phase resetting of brain oscillations? A critical discussion / Sauseng P., Klimesch W., Gruber W.R. et al. // *Neuroscience*. — 2007. — Vol. 146, no. 4. — Pp. 1435–1444.
194. *Voloh B., Womelsdorf T.* A role of phase-resetting in coordinating large scale neural networks during attention and goal-directed behavior // *Frontiers in systems neuroscience*. — 2016. — Vol. 10. — P. 18.
195. *Kloeden P.E., Platen E.* Higher-order implicit strong numerical schemes for stochastic differential equations // *Journal of statistical physics*. — 1992. — Vol. 66, no. 1. — Pp. 283–314.
196. *Khodabin M., Rostami M.* Mean square numerical solution of stochastic differential equations by fourth order Runge-Kutta method and its application in the electric circuits with noise // *Advances in Difference Equations*. — 2015. — Vol. 2015, no. 1. — Pp. 1–19.
197. *Rackauckas C., Nie Q.* Adaptive methods for stochastic differential equations via natural embeddings and rejection sampling with memory // *Discrete and continuous dynamical systems. Series B*. — 2017. — Vol. 22, no. 7. — P. 2731.
198. A unified model of melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, and sleep dynamics / Abeysuriya R.G., Lockley S.W., Robinson P.A., Postnova S. // *Journal of Pineal Research*. — 2018. — Vol. 64, no. 4. — P. e12474.
199. The effect of consecutive transmeridian flights on alertness, sleep–wake cycles and sleepiness: A case study / Gordon C.J., Comas M., Postnova S. et al. // *Chronobiology international*. — 2018. — Vol. 35, no. 11. — Pp. 1471–1480.
200. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophysical journal*. — 1961. — Vol. 1, no. 6. — Pp. 445–466.
201. *Wever R.A.* The circadian system of man, results of experiments under temporal isolation. — Springer-Verlag New York, 1979.

202. Chaotic hierarchy in high dimensions / Postnov D.E., Balanov A.G., Sosnovtseva O.V., Mosekilde E. // *International Journal of Modern Physics B*. — 2000. — Vol. 14, no. 24. — Pp. 2511–2527.
203. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression / Zeitzer J.M., Dijk D.J., Kronauer R.E. et al. // *The Journal of physiology*. — 2000. — Vol. 526, no. 3. — Pp. 695–702.
204. Bellia L., Fragliasso F. New parameters to evaluate the capability of a daylight-linked control system in complementing daylight // *Building and environment*. — 2017. — Vol. 123. — Pp. 223–242.
205. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions // *Chronobiology international*. — 2012. — Vol. 29, no. 4. — Pp. 379–394.
206. Всероссийский научно-исследовательский, проектно-конструкторский светотехнический институт им. С.И. Вавилова. ГОСТ Р 55710–2013. Освещение рабочих мест внутри зданий. Нормы и методы измерений от 01.07.14 г. — <http://docs.cntd.ru/document/1200105707>. — 2016. — [Электронный ресурс].
207. Izhikevich E.M. Dynamical systems in neuroscience. — MIT press, 2007.
208. Krupa M., Szmolyan P. Relaxation oscillation and canard explosion // *Journal of Differential Equations*. — 2001. — Vol. 174, no. 2. — Pp. 312–368.
209. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism / Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M. et al. // *Science*. — 1992. — Vol. 258, no. 5083. — Pp. 806–808.
210. Edgar D.M., Dement W.C., Fuller C.A. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation // *Journal of neuroscience*. — 1993. — Vol. 13, no. 3. — Pp. 1065–1079.
211. Ruelle D., Takens F. On the nature of turbulence // *Les rencontres physiciens-mathématiciens de Strasbourg-RCP25*. — 1971. — Vol. 12. — Pp. 1–44.
212. Yoshimoto M., Yoshikawa K., Mori Y. Coupling among three chemical oscillators: synchronization, phase death, and frustration // *Physical Review E*. — 1993. — Vol. 47, no. 2. — P. 864.
213. Anishchenko V., Nikolaev S., Kurths J. Bifurcational mechanisms of synchronization of a resonant limit cycle on a two-dimensional torus // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2008. — Vol. 18, no. 3.

214. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice / Takahashi K., Kayama Yu., Lin J.S., Sakai K. // *Neuroscience*. — 2010. — Vol. 169, no. 3. — Pp. 1115–1126.
215. Logan R.W., McClung C.A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2019. — Vol. 20, no. 1. — Pp. 49–65.
216. Ehlers C.L., Frank E., Kupfer D.J. Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression // *Archives of general psychiatry*. — 1988. — Vol. 45, no. 10. — Pp. 948–952.
217. Sharma V.K., Chandrashekar M.K. Zeitgebers (time cues) for biological clocks // *Current Science*. — 2005. — Pp. 1136–1146.
218. Grandin L.D., Alloy L.B., Abramson L.Y. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation // *Clinical psychology review*. — 2006. — Vol. 26, no. 6. — Pp. 679–694.
219. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns / Quante M., Mariani S., Weng J. et al. // *Chronobiology international*. — 2019. — Vol. 36, no. 2. — Pp. 203–213.
220. Stephan F.K. The “other” circadian system: food as a Zeitgeber // *Journal of biological rhythms*. — 2002. — Vol. 17, no. 4. — Pp. 284–292.
221. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease // *Journal of allergy and clinical immunology*. — 2013. — Vol. 132, no. 5. — Pp. 1033–1044.
222. Mallat S. A wavelet tour of signal processing. — Elsevier, 1999.
223. Suckale J., Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling-focus on the  $\beta$ -cell // *Nature Precedings*. — 2008. — Pp. 1–1.
224. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm / Van Cauter E., Shapiro E.T., Tillil H., Polonsky K.S. // *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. — 1992. — Vol. 262, no. 4. — Pp. E467–E475.
225. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral pre-optic nucleus: a new link between sleep and metabolism / Varin C., Rancillac A., Geoffroy H. et al. // *Journal of Neuroscience*. — 2015. — Vol. 35, no. 27. — Pp. 9900–9911.

226. A minimal physiologically based model of the HPA axis under influence of the sleep-wake cycles / Postnova S., Fulcher R., Braun H.A., Robinson P.A. // *Pharmacopsychiatry*. — 2013. — Vol. 46, no. S 01. — Pp. S36–S43.
227. Tumor necrosis factor enhances the sleep-like state and electrical stimulation induces a wake-like state in co-cultures of neurons and glia / Jewett K.A., Taishi P., Sengupta P. et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2015. — Vol. 42, no. 4. — Pp. 2078–2090.
228. Glial and neuronal control of brain blood flow / Attwell D., Buchan A.M., Charpak S. et al. // *Nature*. — 2010. — Vol. 468, no. 7321. — Pp. 232–243.
229. Nippert A.R., Biesecker K.R., Newman E.A. Mechanisms mediating functional hyperemia in the brain // *The Neuroscientist*. — 2018. — Vol. 24, no. 1. — Pp. 73–83.
230. Modelling release of nitric oxide in a slice of rat's brain: describing stimulated functional hyperemia with diffusion-reaction equations / Oleinick A.I., Amatore C., Guille M. et al. // *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*. — 2006. — Vol. 23, no. 1. — Pp. 27–44.
231. Barrett M.J.P., Tawhai M.H., Suresh V. Arteries dominate volume changes during brief functional hyperemia: evidence from mathematical modelling // *Neuroimage*. — 2012. — Vol. 62, no. 1. — Pp. 482–492.
232. Functional hyperemia drives fluid exchange in the paravascular space / Kedarasetti R.T., Turner K.L., Echagarruga C. et al. // *Fluids and Barriers of the CNS*. — 2020. — Vol. 17. — Pp. 1–25.
233. Farr H., David T. Models of neurovascular coupling via potassium and EET signalling // *Journal of theoretical biology*. — 2011. — Vol. 286. — Pp. 13–23.
234. Astrocytic endfoot  $\text{Ca}^{2+}$  and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction / Girouard H., Bonev A.D., Hannah R.M. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. — Vol. 107, no. 8. — Pp. 3811–3816.
235. Mitochondrial metabolism in astrocytes regulates brain bioenergetics, neurotransmission and redox balance / Rose J., Brian C., Pappa A. et al. // *Frontiers in neuroscience*. — 2020. — Vol. 14. — P. 536682.
236. Astrocytic glycogen metabolism in the healthy and diseased brain / Bak L.K., Walls A.B., Schousboe A., Waagepetersen H.S. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2018. — Vol. 293, no. 19. — Pp. 7108–7116.



237. O'Donnell J., Ding F., Nedergaard M. Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: Is norepinephrine the master regulator? // *Current sleep medicine reports*. — 2015. — Vol. 1. — Pp. 1–8.
238. Ingiosi A.M., Frank M.G. Noradrenergic signaling in astrocytes influences mammalian sleep homeostasis // *Clocks & Sleep*. — 2022. — Vol. 4, no. 3. — Pp. 332–345.
239. Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms / Alberini C.M., Cruz E., Descalzi G. et al. // *Glia*. — 2018. — Vol. 66, no. 6. — Pp. 1244–1262.
240. Bélanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation // *Cell metabolism*. — 2011. — Vol. 14, no. 6. — Pp. 724–738.
241. Ultrafast population encoding by cortical neurons / Tchumatchenko T., Malyshev A., Wolf F., Volgushev M. // *Journal of Neuroscience*. — 2011. — Vol. 31, no. 34. — Pp. 12171–12179.
242. Ingiosi A.M., Frank M.G. Goodnight, astrocyte: waking up to astroglial mechanisms in sleep // *The FEBS journal*. — 2023. — Vol. 290, no. 10. — Pp. 2553–2564.
243. Greene R.W., Bjorness T.E., Suzuki A. The adenosine-mediated, neuronal-glia, homeostatic sleep response // *Current opinion in neurobiology*. — 2017. — Vol. 44. — Pp. 236–242.
244. Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo / Fellin T., Halassa M.M., Terunuma M. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2009. — Vol. 106, no. 35. — Pp. 15037–15042.