



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2023. Т. 31, № 3
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2023;31(3)

Научная статья
УДК 530.182

DOI: 10.18500/0869-6632-003036
EDN: JFYIYI

Рассеянный свет в ночное время вызывает рассинхронизацию ритмов в модели переключения «сон–бодрствование»

К. О. Меркулова[✉], Д. Э. Постнов

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия
E-mail: ✉merksenia@gmail.com, postnov@info.sgu.ru

Поступила в редакцию 9.02.2023, принята к публикации 17.03.2023,
опубликована онлайн 7.04.2023, опубликована 31.05.2023

Аннотация. Цель настоящего исследования заключается в анализе влияния формы суточного профиля освещенности на синхронизацию ритмов в модели переключения состояний «сон–бодрствование». В норме чередование сна и бодрствования человека синхронизовано с его циркадным ритмом и с 24-часовым ритмом освещенности. Имеется, однако, множество экспериментальных свидетельств нарушения этого синхронизма, как в форме сбоев фазы (например, при авиаперелетах), так и в форме длительного рассогласования ритмов (например, при сменной работе на производстве). Математические модели процесса переключения между сном и бодрствованием также демонстрируют рассинхронизацию ритмов и успешно применяются для оптимизации рабочих графиков. В то же время, влияние целого ряда факторов на этот процесс недостаточно изучено, в том числе — характера изменения освещенности в течение суток. **Методы.** Анализ исследуемой шестимерной модели показывает, что в терминах нелинейной динамики задача сводится к поиску и интерпретации областей резонансов на трехмерном торе. Для конкретных целей нашей работы удобной оказалась оценка соотношения трех периодов (24 часа, циркадный период и текущая длительность цикла «сон–бодрствование») методом численного интегрирования уравнений модели на сетке значений параметров с помощью технологии параллельных вычислений. **Основной результат** нашей работы заключается в том, что наличие круглосуточной малоинтенсивной засветки (то есть добавление к суточному световому циклу сигнала нулевой частоты) вызывает рассинхронизацию циркадного ритма по отношению к суточному в значительной области параметров. Нами предложено объяснение данного эффекта на основе структуры математической модели. **Заключение.** Полученные нами результаты поднимают как минимум два серьезных вопроса, первый из которых связан с физиологической интерпретацией одной из основных переменных модели, гомеостаза сна, а второй — с уточнением предположений, которые использованы при модельном описании реакции фоторецепторов. В любом случае открываются интересные перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: цикл сон–бодрствование, циркадный ритм, рассинхронизация, математическая модель.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 22-15-00143.

Для цитирования: Меркулова К. О., Постнов Д. Э. Рассеянный свет в ночное время вызывает рассинхронизацию ритмов в модели переключения «сон–бодрствование» // Известия вузов. ПНД. 2023. Т. 31, № 3. С. 351–364. DOI: 10.18500/0869-6632-003036. EDN: JFYIYI

Статья опубликована на условиях Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

Ambient light at night causes desynchronization of rhythms in the sleep–wake switching model

K. O. Merkulova[✉], D. E. Postnov

Saratov State University, Russia

E-mail: ✉merksenia@gmail.com, postnov@info.sgu.ru

Received 9.02.2023, accepted 17.03.2023, available online 7.04.2023, published 31.05.2023

Abstract. The purpose of this study is to analyze the influence of the shape of the daily illumination profile on the synchronization of rhythms in the sleep–wake state switching model. Normally, the alternation of sleep and wakefulness of a person is synchronized with his circadian rhythm and with the 24-hour rhythm of illumination. There is, however, a lot of experimental evidence of a violation of this synchronism, both in the form of phase failures (for example, during air travel) and in the form of long-term mismatch of rhythms (for example, during shift work in production). Mathematical models of the process of switching between sleep and wakefulness also demonstrate the desynchronization of rhythms and are successfully used to optimize work schedules. At the same time, the influence of a number of factors on this process has not been sufficiently studied, including the nature of changes in illumination during the day. *Methods.* An analysis of the six-dimensional model under study shows that, in terms of nonlinear dynamics, the problem is reduced to finding and interpreting resonance regions on a three-dimensional torus. For the specific purposes of our work, it turned out to be convenient to estimate the ratio of three periods (24 hours, the circadian period, and the current duration of the sleep–wake cycle) by numerically integrating the model equations on a grid of parameter values using parallel computing technology. *The main result* of our work is that the presence of round-the-clock low-intensity illumination (that is, the addition of a zero-frequency signal to the daily light cycle) causes the circadian rhythm to desynchronize with respect to the daily one in a significant range of parameters. We have proposed an explanation of this effect based on the structure of the mathematical model. *Conclusion.* Our results raise at least two serious questions, the first of which is related to the physiological interpretation of one of the main variables of the model, sleep homeostasis, and the second is to refine the assumptions that are used in the model description of the photoreceptor response. In any case, there are interesting prospects for further research.

Keywords: sleep–wake cycle, circadian rhythm, desynchronization, mathematical model.

Acknowledgements. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research, grant No. 22-15-00143.

For citation: Merkulova KO, Postnov DE. Ambient light at night causes desynchronization of rhythms in the sleep–wake switching model. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2023;31(3):351–364. DOI: 10.18500/0869-6632-003036

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

Введение

В 1982 году А. А. Борбели опубликовал первую математическую модель регуляции процесса сон–бодрствование [1], которая стала известна как «модель двух процессов» и была позднее расширена и дополнена в работах [2–6].

Первый из двух процессов, гомеостаз сна, отражает потребность во сне, которая увеличивается во время бодрствования и снижается во время сна [1]. Второй, циркадный процесс, как правило, синхронизован с суточным ритмом и влияет на последовательность эпизодов сна и бодрствования. Он способствует бодрствованию, противодействуя гомеостатической потребности в сне в дневное время, и отвечает за консолидацию эпизодов сна в ночное время [1, 7].

В упомянутых выше математических моделях двум процессам соответствуют две автоколебательные подсистемы (далее по тексту для краткости — «осцилляторы»), которые находятся под воздействием времени суток, особенностей поведения, ритма питания, уровня физической активности и других факторов окружающей среды (цейтгеберов) — основным из которых является ритм чередования света и темноты [7–9].

Сбои в световом ритме могут возникать при авиаперелетах, а также при сменной работе на производстве, в сфере обслуживания, в медицине. Их влияние на состояние работников крайне важно и потому стало предметом интенсивного изучения, как экспериментального [10–13], так и модельного [14, 15].

Как упомянутые выше факторы, так и другие, часто не установленные причины, могут вызывать нарушение синхронизма между циркадным ритмом и циклом сон–бодрствование [16–18]. При таких расстройствах человеку трудно (иногда невозможно) поддерживать социально нормальный распорядок дня и рабочий график, что усугубляет ситуацию со сном и здоровьем [19]. Как правило, эти проблемы относят к нарушениям в системе циркадного ритма, однако их точные механизмы неизвестны [20].

В то время как влияние сбоев фазы светового ритма в упомянутых выше работах изучено хорошо, гораздо меньшее внимание на настоящий момент уделено не столь явным и труднее контролируемым характеристикам, в частности — профилю освещенности в течение суток. Применительно к отдельно взятому циркадному ритму эта задача решалась [7, 21], однако роль суточных изменений освещенности в рассинхронизации всех трех ритмов практически не исследована.

В данной работе мы опираемся на конкретный вариант математической модели нейронных популяций (neuron mass models), предложенный в работе [22]. Как и многие другие модели системного уровня, она изначально строилась с целью наилучшего количественного описания экспериментально зафиксированных закономерностей на языке уровня активности и характера взаимовлияния физиологически значимых блоков — нейронных ядер. Так, в работе [23] показано, что подобный тип модели, основанный на модели Янсена и Рита, может генерировать многочастотные ритмы, которые близки к реальным ритмам ЭЭГ. А модель, представленная в работе [24], способна с высокой точностью воспроизводить данные ЭЭГ для стадий сна N2 и N3. Выбор конкретной модели для наших исследований обусловлен тем, что она опирается на недавние разработки моделей такого типа [25, 26] и наилучшим (на момент ее публикации) образом воспроизводит экспериментальные данные по возникновению эффекта рассинхронизации между ритмами организма и суточным ритмом (spontaneous internal desynchrony, SID). В работе [22] показано, что использованный вид нелинейности и выбранные значения параметров обеспечивают лучшее, по сравнению с моделями-прототипами, соответствие лабораторным исследованиям.

В ходе вычислительного эксперимента мы строим двухпараметрические диаграммы значений периодов двух ритмов модели и анализируем полученные зависимости при различных уровнях фоновой освещенности. Главный результат проведенного нами анализа заключается в том, что наличие ночной засветки слабо изменяет режимы в области типичного выбора параметров, однако вызывает значительные изменения в соседней области диаграммы и может, таким образом, оказаться важным фактором в синхронизации исследуемых ритмов. Мы предлагаем объяснение полученным результатам на основе анализа особенностей взаимосвязи уравнений модели, а также обсуждаем возникающие при этом вопросы на тему физиологической интерпретации переменных и параметров модели.

1. Методика

1.1. Модель. В этом разделе мы кратко описываем модель, детально обоснованную в работе [22]. В этой и других подобных моделях процессы описаны с точки зрения популяций нейронов и их взаимодействий. Структурная схема модели приведена на рис. 1 и включает блок активации фоторецепторов (1), циркадный осциллятор (2), блоки переключения нейронных ядер (3) и (4), блок гомеостаза сна (5) и зависимые от состояния (сон или бодрствование) связи элементов (6). Физиологически состояния сна или бодрствования задаются работой нейронных

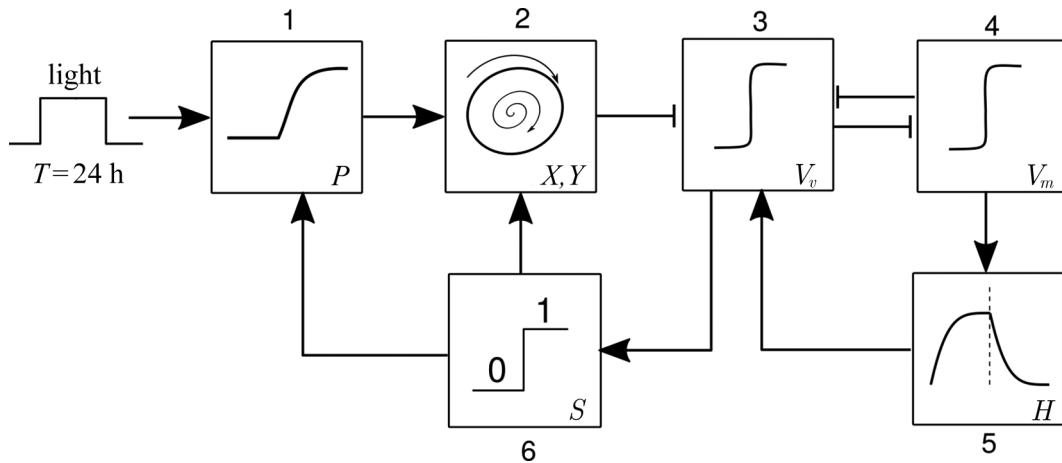


Рис. 1. Структура математической модели: 1 – уровень активации фоторецепторов (переменная P) зависит от поступающего света и текущего состояния системы S ; 2 – генератор циркадного ритма (переменные X, Y); 3 – «центр сна», вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса (VLPO), переменная V_v ; 4 – «центр бодрствования», моноаминергические ядра (МА), переменная V_m ; 5 – гомеостатический процесс, переменная H ; 6 – процедура пороговой фильтрации отображает состояния сна и бодрствования в значения $S = 0$ и $S = 1$, соответственно

Fig. 1. The structure of the mathematical model: 1 – the level of photoreceptor activation (variable P) depends on the incoming light and the current state of the system S ; 2 – circadian rhythm generator (variables X, Y); 3 – “sleep center”, ventrolateral preoptic nucleus of the hypothalamus (VLPO), variable V_v ; 4 – “center of wakefulness”, monoaminergic nuclei (MA), variable V_m ; 5 – homeostatic process, variable H ; 6 – threshold filtering procedure maps sleep and wake states to $S = 0$ and $S = 1$, respectively

ядер мозга: МА (моноаминергические ядра, центр бодрствования) и VLPO (вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса, представляющее центр сна). Активность этих ядер описывается средним напряжением популяций 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. Ядра VLPO и МА (блоки 3 и 4 на рис. 1) связаны между собой тормозящими связями и образуют бистабильную систему, которая в отсутствие внешнего воздействия сколь угодно долго находится в одном из двух устойчивых состояний. Смена состояний (переключение активности ядер) вызывается действующими на них циркадным и гомеостатическим процессами (модули 2 и 5 на рис. 1, соответственно). Кроме того, на активность ядер влияют их латеральные связи (сигналы от других популяций нейронов), которые в данной версии модели предельно упрощены представленными управляющими параметрами A_v и A_m .

Уровень активности ядра определяется как средняя частота возбуждения нейронов $Q(V_i)$ и описывается сигмоидной функцией среднего напряжения соответствующей популяции V_i

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

где Q_{\max} – максимально возможная частота генерации импульсов, Θ – средний потенциал действия нейрона относительно покоя, а $\sigma'/\pi/\sqrt{3}$ – его стандартное отклонение [25].

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

$$\tau_v \frac{dV_v}{dt} = \nu_{vm} Q(V_m) - V_v + A_v + \nu_{vH} H + \nu_{vC} C(X, Y), \quad (2)$$

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} = \nu_{mv} Q(V_v) - V_m + A_m, \quad (3)$$

где τ_v и τ_m — постоянные времени, v_{mv} и v_{vm} — параметры влияния ядер друг на друга, A_v и A_m — упомянутые выше параметры, представляющие собой входы от других популяций нейронов. Слагаемые $v_{vH}H$ и $v_{vC}C(X, Y)$ описывают воздействие со стороны гомеостатического и циркадного процесса, соответственно.

Гомеостатический процесс H (блок 5) полностью определяется активностью центра бодрствования $Q(V_m)$, он описан уравнением:

$$\tau_H \frac{dH}{dt} = v_{Hm}Q(V_m) - H, \quad (4)$$

где τ_H — постоянная времени гомеостатического процесса, а v_{Hm} задает силу воздействия со стороны МА.

Циркадный процесс C (блок 2) имеет форму квазигармонических колебаний и генерируется автоколебательной подсистемой из двух уравнений для переменных X и Y

$$\tau_x \frac{dX}{dt} = Y + \gamma \left(\frac{1}{3}X + \frac{4}{3}X^3 - \frac{256}{105}X^7 \right) + C_{Xn} + C_{Xp}, \quad (5)$$

$$\tau_y \frac{dY}{dt} = - \left(\frac{\delta}{\tau_c} \right)^2 X + C_{Yp}, \quad (6)$$

где τ_x, τ_y — константы времени, которые задают период осциллятора, γ — параметр, управляющий формой колебаний, τ_c и δ — параметры, введенные для согласования с экспериментальными данными [27]. Конкретная форма нелинейной функции $C(X, Y)$ предложена в [22] для лучшего соответствия экспериментальным данным.

Эмпирически подобранные нелинейные функции C_{Xp}, C_{Yp} и C_{Xn} задают влияние света и других цейтгеберов (факторов окружающей среды, которые увлекают биологические ритмы к 24-часовому суточному ритму), соответственно.

Влияние циркадного осциллятора на активность ядра VLPO задано в уравнении (2) с помощью функции

$$C(X, Y) = 0.1 \frac{(X + 1)}{2} + \left(\frac{c_1 X - c_2 Y + c_3}{X + 2} \right)^2, \quad (7)$$

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

Не зависящие от света воздействия на циркадный осциллятор со стороны гомеостатического заданы следующими соотношениями:

$$C_{Xn} = v_{Xn} \left(\frac{1}{3} - (1 - S) \right) (1 - \tanh(rX)), \quad (8)$$

$$S = U(V_m - V_{th}), \quad (9)$$

где v_{Xn} — 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»).

Зависимое от света воздействие на циркадный осциллятор задается с помощью функций C_{Xp} and C_{Yp} для каждой из переменных осциллятора

$$C_{Xp} = v_{Xp} \alpha_I (1 - P)(1 - \varepsilon X)(1 - \varepsilon Y), \quad (10)$$

$$C_{Yp} = \alpha_I (1 - P)(1 - \varepsilon X)(1 - \varepsilon Y)(v_{Y Y} Y - v_{Y X} X). \quad (11)$$

Параметры ν_{YU} и ν_{YX} делают воздействие зависимым от текущей фазы циркадного осциллятора, а ε задает степень чувствительности световой составляющей к циркадным переменным.

Физиологически влияние света на циркадную систему осуществляется через ганглиальные клетки (фоторецепторы) на сетчатке глаз [28, 29]. В модели активность фоторецепторов представлена переменной P и выражается следующими уравнениями:

$$\tau_P \frac{dP}{dt} = \alpha_I(1 - P) - \beta P, \quad (12)$$

$$\alpha_I = \alpha_0 S \frac{I(t)}{I(t) + I_1} \sqrt{\frac{I(t)}{I_0}}. \quad (13)$$

Доля фоторецепторов, готовых к активации, составляет $(1 - P)$. Они переходят в активное состояние со скоростью α_I и спонтанно деактивируются со скоростью β . Параметры α_0, I_0, I_1 задают зависимость активности фоторецепторов от текущей интенсивности света $I(t)$, τ_P — постоянная времени активации. Отметим, что присутствие состояния системы S в уравнении (13) делает световой сигнал значимым только в состоянии бодрствования (глаза открыты).

1.2. Световой профиль. Суточный профиль освещенности $I(t)$ в реальных условиях может иметь самые различные формы в зависимости от географической широты, погодных явлений и т. д. В городской среде он во многом задается социальными факторами (график работы) и с учетом искусственного освещения может быть представлен в виде последовательной смены дневного и ночного освещения, что соответствует сигналу типа «меандр» (рис. 2). Управляющие параметры модели I_{amb} и I_{ext} задают уровень фоновой засветки и размаха основного сигнала, 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 изменения могут резко менять динамический режим системы в целом.

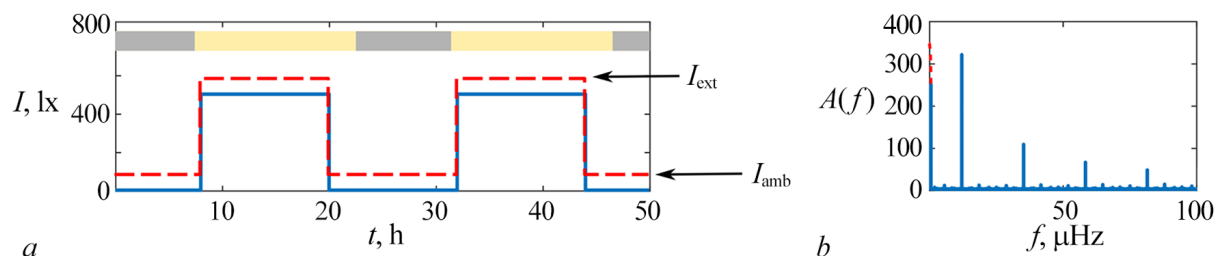


Рис. 2. Световой суточный профиль в виде меандра с пиковой интенсивностью $I_{\text{ext}} = 500$ лк (а) и его фурье-спектр амплитуд (б). Красным пунктиром проиллюстрированы изменения в случае наличия фоновой засветки с интенсивностью $I_{\text{amb}} = 100$ лк. Полоса в верхней части панели демонстрирует смену состояний сна (серый цвет) и бодрствования (желтый) при типичном выборе управляющих параметров (цвет онлайн)

Fig. 2. Light diurnal profile in the form of a meander with a peak intensity $I_{\text{ext}} = 500$ lx (a) and its amplitude Fourier spectrum (b). The red dotted line illustrates the changes in the presence of background illumination with an intensity $I_{\text{amb}} = 100$ lx. The bar at the top of the panel shows the transition between sleep (gray) and wakefulness (yellow) for a typical choice of control parameters (color online)

1.3. Вычислительный метод. Для оценки периода каждого из двух внутренних ритмов системы выполнялось ее численное интегрирование 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 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 τ_H и I_{ext} . 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 .

Для интегрирования уравнений использовались две различные программы. Первая, в среде Octave с использованием функции lode и переменными двойной точности считалась эталонной. Вторая программа в среде разработки NVIDIA CUDA, применялась для расчета двухпараметрических диаграмм. В ней использовалась разновидность метода Рунге–Кутты 4 порядка с фиксированным шагом ($h = 0.001$ ч), адаптированная для решения как обыкновенных, так и стохастических дифференциальных уравнений [30–32]. В результатах расчета двумя указанными программами значимых расхождений не выявлено.

1.4. Значения управляющих параметров. Мы опирались на набор управляющих параметров из [22]. Основная их часть подбиралась с точки зрения количественного соответствия экспериментальным данным, мы считали их константами. Свободно изменяемыми параметрами можно считать параметры интенсивности светового воздействия I_{amb} , I_{ext} , а также параметр τ_H , физиологический смысл и роль в модели которого понятны, но обоснованная количественная оценка затруднительна. Ниже приведены значения тех параметров, которые считались константами: $Q_{max} = 100$ Гц; $\Theta = 10$ мВ; $\sigma' = 3$ мВ; $\tau_v = \tau_m = 50/3600$ ч; $v_{vm} = -2.1/3600$ мВ·ч; $v_{mv} = -1.8/3600$ мВ·ч; $A_v = -10.3$ мВ; $A_m = 1.3$ мВ; $V_{th} = -2$ мВ; $v_{vH} = 1$ мВ; $v_{vC} = -0.5$ мВ; $\tau_H = 59$ ч; $v_{Hm} = 4.57/3600$ ч; $\tau_x = \tau_y = 24/(2\pi)$ ч; $\gamma = 0.13$; $\tau_c = 24.2$ ч; $\delta = 24.2/0.99729$ ч; $c_1 = 0.838$; $c_2 = 0.676$; $c_3 = 1.136$; $v_{Xn} = 0.032$; $r = 10$ ч; $v_{Xp} = 37$; $v_{YX} = 12.33/60$ ч; $v_{YX} = 20.35/60$ ч; $\varepsilon = 0.4$; $\beta = 0.007/60$ Гц; $\alpha_0 = 0.1/60$ Гц; $I_0 = 9500$ лк; $I_1 = 100$ лк; $\tau_p = 1/3600$ ч.

2. Результаты

При исследовании динамики цикла сон–бодрствование принято представлять результаты расчетов или измерений в виде диаграмм, показанных на рис. 3, *a* и *b*, где по обеим осям отложено время, в часах по горизонтали и днях по вертикали. Цветной заливкой выделено чередование периодов сна и бодрствования, а красные и зеленые метки указывают положение основных биологических маркеров: минимум внутренней температуры тела (зеленые треугольники) и пик мелатонина в плазме (красные квадраты). По таким диаграммам легко диагностировать отсутствие (панель *a*) либо наличие (панель *b*) синхронности процессов по отношению к суточному ритму, на панели *a* хорошо виден сдвиг и «перескок» зон и маркеров по горизонтали.

В данной работе мы используем более традиционный при анализе синхронизации подход: сопоставляем рассчитанные за достаточно длительный промежуток времени периоды двух автоколебательных подсистем модели. На рис. 3, *c* приведены такие зависимости для $\tau_H = 58.0$. Как можно видеть, 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, $T_s = T_c = 24.0$ часа. Это физиологически нормальный режим, который реализуется при типичном выборе параметров. При меньших уровнях освещенности, в области С, оба периода отличны от суточного периода 24 часа, но синхронизованы между собой, $T_c = T_s$. Наконец, в области D, при малых уровнях интенсивности дневного освещения I_{ext} , все три периода различны, $T_c = 23.2 \dots 23.5$ часа, а T_s уменьшается с уменьшением I_{ext} .

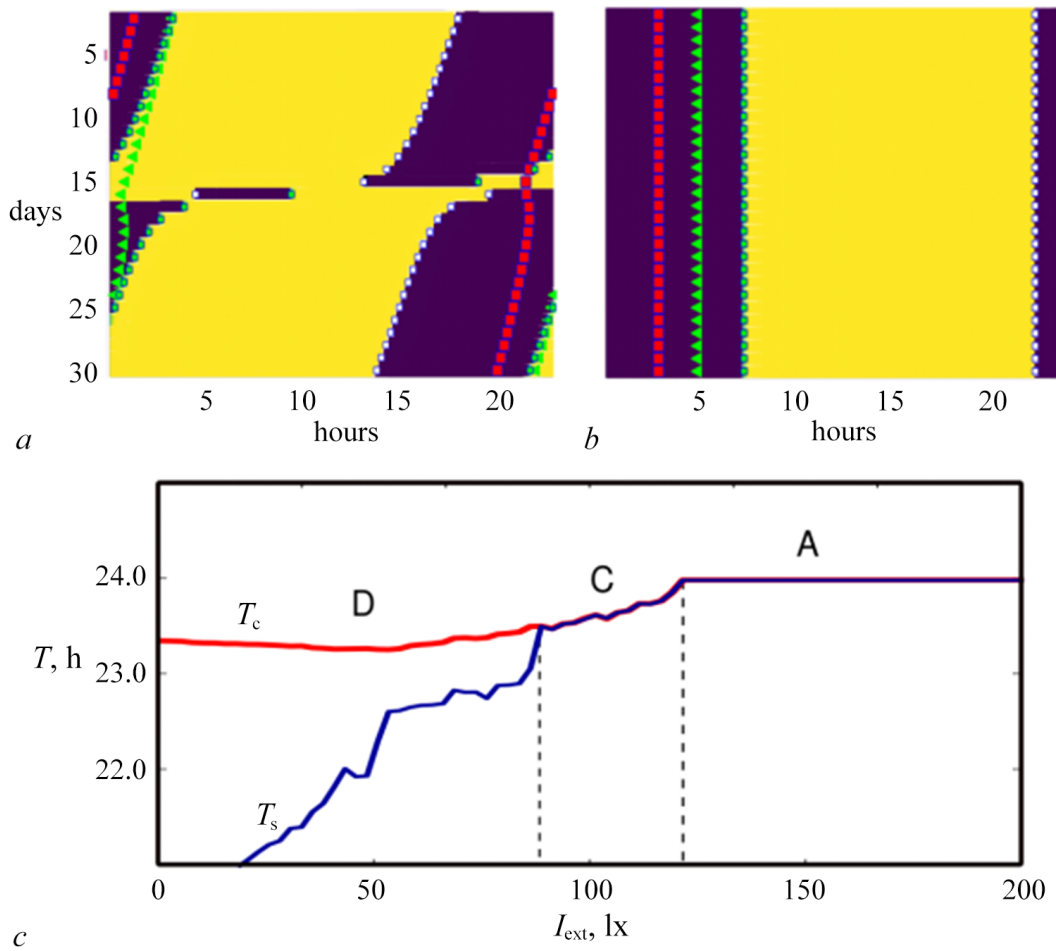


Рис. 3. *a, b* — Представление режимов модели в форме суточных диаграмм при отсутствии засветки и различном уровне дневной освещенности I_{ext} : 10 лк (*a*); 200 лк (*b*). Значения других параметров даны в разделе 1.4. Фиолетовая заливка соответствует интервалам сна, желтая — интервалам бодрствования. Красные и крупные зеленые маркеры показывают фазу циркадного ритма. Панель *c* является однопараметрической диаграммой зависимости периодов циркадного ритма (T_c) и цикла сон–бодрствование (T_s) от степени дневной освещенности I_{ext} для $\tau_H = 58.0$ (цвет онлайн)

Fig. 3. *a, b* — Representation of the model dynamics in the form of daily diagrams in the absence of constant illumination and various levels of daylight illumination I_{ext} : 10 lx (*a*), 200 lx (*b*). The values of other parameters are given in the section 1.4. Purple shading corresponds to sleep intervals, yellow — to waking intervals. Red markers show the phase of the circadian rhythm. Panel *c* is single parameter diagram of dependence of the periods of the circadian rhythm (T_c) and the sleep–wake cycle (T_s) on the degree of daylight I_{ext} at $\tau_H = 58.0$ (color online)

На рис. 4 приведены значения циркадного периода T_c уже на плоскости двух управляющих параметров τ_H и I_{ext} для различной величины фоновой засветки I_{amb} . Анализ таких диаграмм позволяет идентифицировать три описанных выше режима (области A, C, D) и еще один, обозначенный как область B, где период циркадного ритма T_c в пределах точности расчетов равен 24.0 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 [33, 34]. Так, область A соответствует области основной ($24 : T_c : T_s = 1 : 1 : 1$) синхронизации трех ритмов, где величины всех трех периодов одинаковы. Области B и C — это зоны частичной синхронизации, где совпадают 2 из 3 частот, а результирующий колебательный режим — это двухчастотные квазипериодические колебания. Область D соответствует полностью

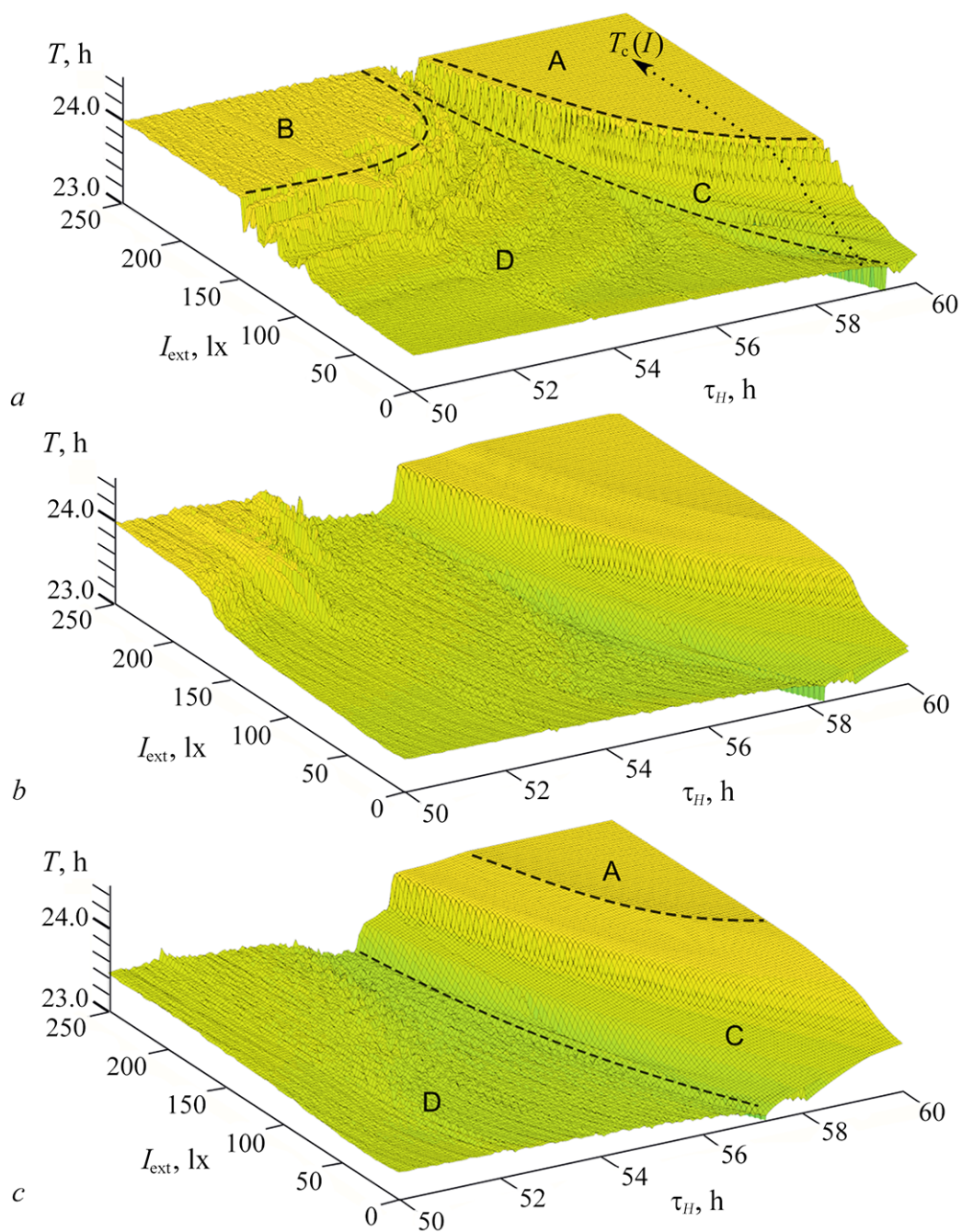


Рис. 4. Значения циркадного периода T_c на плоскости управляющих параметров τ_H и I_{ext} для различных значений интенсивности фоновой засветки $I_{amb} = 0, 25, 50$ лк для панелей a, b и c , соответственно. Пунктирные линии и буквы А, В, С, D разграничивают области режимов различной степени синхронности, см. текст (цвет онлайн)

Fig. 4. The values of the circadian period T_c on the plane of the control parameters τ_H and I_{ext} for different values of the background illumination intensity $I_{amb} = 0, 25, 50$ lx for panels a, b and c respectively. Dashed lines and letters A, B, C, D delimit the regions of modes of varying degrees of synchronicity, see text (color online)

несинхронному поведению, когда все три ритма имеют различные периоды. В работе [35] на примере простейшей модельной системы показана подобная иерархия степени синхронности. Отметим, что в рамках данной работы мы не рассматриваем резонансы вида $(1 : 1 : n)$, $n = 1, 2, 3, \dots$, которые расположены в области $\tau_H < 50$. В настоящем исследовании нас интересует область В, а точнее, обнаруженный нами эффект ее исчезновения при увеличении интенсивности фоновой засветки I_{amb} .

Панель *a* рис. 4 соответствует рис. 3, 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 рис. 4 увеличивается сверху вниз и составляет 0, 25 и 50 лк для панелей *a*, *b* и *c*, 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 $I_{amb} = 50$ лк (*c*) полностью исчезает область В! Таким образом, добавление постоянной составляющей, то есть сигнала нулевой частоты, существенно влияет на картину взаимодействия трех ритмов в исследуемой системе.

Интересно, что высокая чувствительность процесса переключения между сном и бодрствованием к излишнему освещению в ночное время известна физиологам и изучалась экспериментально [36].

Для получения дополнительной информации были построены однопараметрические зависимости величин T_c и T_s от интенсивности дневного освещения I_{ext} (рис. 5). Как можно видеть, зависимость T_s от I_{ext} мало меняется при наличии фоновой засветки, 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.

В задачи данной работы входило предложить нелинейно-динамическое, а не физиологическое объяснение найденных эффектов. Поэтому в его поисках были проанализированы особенности модельных уравнений (1)–(13), которые могут привести к обнаруженным нами эффектам.

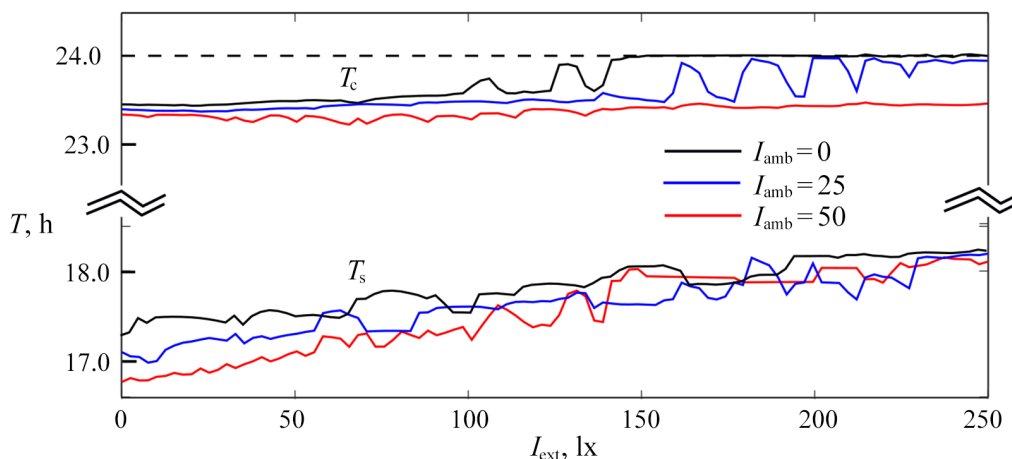


Рис. 5. Зависимость величин T_c и T_s от интенсивности дневного освещения I_{ext} для $\tau_H = 52.0$ (цвет онлайн)

Fig. 5. Dependence of T_c and T_s on daylight intensity I_{ext} for $\tau_H = 52.0$ (color online)

Первая проверенная гипотеза была связана с возможным вкладом нелинейной функции активации фоторецепторов (13). Выяснилось, однако, что в исследуемом диапазоне значений параметров наличие фоновой засветки весьма незначительно (менее чем на 5%) изменяет соотношение амплитуд постоянной составляющей и амплитуд гармоник в спектре сигнала, преобразованного согласно (13). Кроме того, дополнительные расчеты, в которых тестировались различные формы сигналов, показали, что структура диаграмм довольно слабо зависит от изменения соотношения амплитуд их гармоник.

Однако тестирование различных форм дневного профиля подсказало возможный механизм действия фоновой засветки, который наиболее сильно проявляет себя для сигнала в форме меандра. На рис. 2 вверху панели *a* цветовой градацией отображена смена состояний бодрствования (желтым) и сна (серым) для области А на рис. 4. В выражение (13) эта зависимость входит как умножение на текущее состояние системы S . Фазы сигналов соответствуют типичному установившемуся режиму. В отсутствие засветки (синяя кривая) во время сна, когда $S = 0$, световой сигнал также равен нулю, и их перемножение в выражении (13) не меняет ни формы, ни спектрального состава воздействия на циркадный осциллятор. При наличии ночной засветки, ее перемножение с S порождает колебательную составляющую α_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 (8). 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 профиля подтвердили, что область частичной синхронизации В 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 (13) значительно расширяет область синхронности циркадного ритма с суточным 24-часовым циклом и существенно ослабляет его зависимость от параметра t_H .

Заключение

Подводим итоги изложенного выше. Мы исследовали, как форма сигнала светового профиля влияет на синхронность суточного 24-часового цикла, циркадного ритма, и процесса смены состояний сон–бодрствование в математической модели, которая ранее была опубликована в [22] как наиболее точно воспроизводящая экспериментальные данные.

Основной результат нашей работы заключается в том, 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. А именно, увеличение интенсивности фоновой засветки (в нашем случае от 0 до 50 лк) приводит к уменьшению в размерах и полному исчезновению области частично-синхронного режима, в пределах которой циркадный ритм синхронизован с суточным 24-часовым ритмом. Нами предложено объяснение данного эффекта на основе структуры математической модели. Интересно, что такое действие ночной засветки есть следствие допущения о нечувствительности фоторецепторов к свету во время сна. Математически это реализовано как стробирование светового сигнала ритмом сон–бодрствование, а потому в определенных ситуациях приводит к эффекту типа конкуренции мод — усиление действия гомеостатического осциллятора не способно синхронизовать циркадный осциллятор, но его достаточно, чтобы «оторвать» циркадные колебания от 24-часового суточного цикла.

Полученные нами результаты поднимают как минимум два серьезных вопроса, первый из которых связан с физиологической интерпретацией одной из основных переменных модели —

гомеостазом сна, а точнее, с дополнительным обоснованием параметра τ_H , который оказывается критически важным для синхронизации ритмов, что уже отмечалось нами в [37]. Второй вопрос связан с уточнением предположений, которые использованы при модельном описании реакции фоторецепторов. Как становится ясно, предположение полной их нечувствительности к свету в период сна — это сильное упрощение ситуации. В любом случае открываются интересные перспективы дальнейшего совершенствования модели.

References

1. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
2. Achermann P, Borbély AA. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *Journal of Biological Rhythms.* 1990;5(2):141–157. DOI: 10.1177/074873049000500206.
3. Achermann P, Borbély AA. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biological Cybernetics.* 1994;71(2):115–121. DOI: 10.1007/BF00197314.
4. Achermann P, Dijk DJ, Brunner DP, Borbély AA. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: Quantitative comparison of data and simulations. *Brain Research Bulletin.* 1993;31(1–2):97–113. DOI: 10.1016/0361-9230(93)90016-5.
5. Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* 2004;75(Suppl 3):LA37–A43.
6. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research.* 2016;25(2):131–143. DOI: 10.1111/jsr.12371.
7. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol. Rev.* 2010;90(3):1063–1102. DOI: 10.1152/physrev.00009.2009.
8. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Molecular Metabolism.* 2014;3(4):372–383. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.002.
9. Youngstedt SD, Elliott JA, Kripke DF. Human circadian phase–response curves for exercise. *The Journal of Physiology.* 2019;597(8):2253–2268. DOI: 10.1113/JP276943.
10. Casjens S, Brenscheidt F, Tisch A, Beermann B, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Social jetlag and sleep debts are altered in different rosters of night shift work. *PLoS ONE.* 2022;17(1):e0262049. DOI: 10.1371/journal.pone.0262049.
11. Hulsegge G, Loef B, van Kerkhof LW, Roenneberg T, van der Beek AJ, Proper KI. Shift work, sleep disturbances and social jetlag in healthcare workers. *Journal of Sleep Research.* 2019;28(4):e12802. DOI: 10.1111/jsr.12802.
12. Südy ÁR, Ella K, Bódizs R, Káldi K. Association of social jetlag with sleep quality and autonomic cardiac control during sleep in young healthy men. *Front. Neurosci.* 2019;13:950. DOI: 10.3389/fnins.2019.00950.
13. Deacon S, Arendt J. Adapting to phase shifts, I. An experimental model for jet lag and shift work. *Physiology & Behavior.* 1996;59(4–5):665–673. DOI: 10.1016/0031-9384(95)02147-7.
14. Skeldon AC, Phillips AJK, Dijk DJ. The effects of self-selected light-dark cycles and social constraints on human sleep and circadian timing: a modeling approach. *Scientific Reports.* 2017;7(1):45158. DOI: 10.1038/srep45158.
15. Putilov AA, Verevkin EG. 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. *Front. Physiol.* 2018;9:1529. DOI: 10.3389/fphys.2018.01529.
16. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: Seeking synchrony, harmony, and regulation. *The American Journal of Psychiatry.* 2008;165(7):820–829. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08010098.

17. Hickie IB, Naismith SL, Robillard R, Scott EM, Hermens DF. Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine*. 2013;11:79. DOI: 10.1186/1741-7015-11-79.
18. Healy KL, Morris AR, Liu AC. Circadian synchrony: Sleep, nutrition, and physical activity. *Front. Netw. Physiol.* 2021;1:732243. DOI: 10.3389/fnetp.2021.732243.
19. Rajaratnam SMW, Licamele L, Birznieks G. Delayed sleep phase disorder risk is associated with absenteeism and impaired functioning. *Sleep Health*. 2015;1(2):121–127. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.03.001.
20. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright Jr KP, Vitiello MV, Zhdanova IV. Circadian rhythm sleep disorders: Part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep*. 2007;30(11):1484–1501. DOI: 10.1093/sleep/30.11.1484.
21. Tekieh T, Lockley SW, Robinson PA, McCloskey S, Zobaer MS, Postnova S. Modeling melatonin-mediated effects of light on circadian phase, melatonin suppression, and subjective sleepiness. *Journal of Pineal Research*. 2020;69(3):e12681. DOI: 10.1111/jpi.12681.
22. Postnova S, Lockley SW, Robinson PA. Sleep propensity under forced desynchrony in a model of arousal state dynamics. *Journal of Biological Rhythms*. 2016;31(5):498–508. DOI: 10.1177/0748730416658806.
23. Dong E, Liang Z. The multi-frequency EEG rhythms modeling based on two-parameter bifurcation of neural mass model. In: 2014 IEEE International Conference on Mechatronics and Automation. 03-06 August 2014, Tianjin, China. New York: IEEE; 2014. P. 1564–1569. DOI: 10.1109/ICMA.2014.6885933.
24. Weigenand A, Schellenberger Costa M, Victor Ngo HV, Claussen JC, Martinetz T. Characterization of K-complexes and slow wave activity in a neural mass model. *PLoS Comput. Biol.* 2014;10(11):e1003923. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003923.
25. Phillips AJK, Robinson PA. A quantitative model of sleep-wake dynamics based on the physiology of the brainstem ascending arousal system. *Journal of Biological Rhythms*. 2007;22(2):167–179. DOI: 10.1177/0748730406297512.
26. Phillips AJK, Czeisler CA, Klerman EB. Revisiting spontaneous internal desynchrony using a quantitative model of sleep physiology. *Journal of Biological Rhythms*. 2011;26(5):441–453. DOI: 10.1177/0748730411414163.
27. St Hilaire MA, Klerman EB, Khalsa SBS, Wright Jr KP, Czeisler CA, Kronauer RE. Addition of a non-photoc component to a light-based mathematical model of the human circadian pacemaker. *Journal of Theoretical Biology*. 2007;247(4):583–599. DOI: 10.1016/j.jtbi.2007.04.001.
28. Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*. 2003;26(6):314–320. DOI: 10.1016/S0166-2236(03)00130-9.
29. Wong KY, Dunn FA, Graham DM, Berson DM. Synaptic influences on rat ganglion-cell photoreceptors. *The Journal of Physiology*. 2007;582(1):279–296. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.133751.
30. Kloeden PE, Platen E. Higher-order implicit strong numerical schemes for stochastic differential equations. *Journal of Statistical Physics*. 1992;66(1–2):283–314. DOI: 10.1007/BF01060070.
31. 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;1:62. DOI: 10.1186/s13662-015-0398-6.
32. Rackauckas C, Nie Q. Adaptive methods for stochastic differential equations via natural embeddings and rejection sampling with memory. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - B*. 2017;22(7):2731–2761. DOI: 10.3934/dcdsb.2017133.
33. Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. 432 p. DOI: 10.1017/CBO9780511755743.

34. Balanov A, Janson N, Postnov D, Sosnovtseva O. Synchronization: From Simple to Complex. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. 426 p. DOI: 10.1007/978-3-540-72128-4.
35. Postnov DE, Balanov AG, Sosnovtseva OV, Mosekilde E. Chaotic hierarchy in high dimensions. International Journal of Modern Physics B. 2000;14(24):2511–2527. DOI: 10.1142/S0217979200002296.
36. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Czeisler CA. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. The Journal of Physiology. 2000;526(3):695–702. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x.
37. Postnov DE, Merkulova KO, Postnova S. Desynchrony and synchronisation underpinning sleep–wake cycles. The European Physical Journal Plus. 2021;136(5):488. DOI: 10.1140/epjp/s13360-021-01491-z.



Меркулова Ксения Олеговна — родилась в Саратове (1999). Окончила с отличием бакалавриат Института физики СГУ по направлению «Физика» (2021). На данный момент обучается в магистратуре Института физики по направлению «Физика». С 2019 года работает на кафедре оптики и биофотоники Саратовского государственного университета в должности лаборанта-исследователя. Научные интересы — нейронаука, математическое моделирование, триггерные модели. Опубликовала 4 научных статьи по указанным направлениям.

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83
 Саратовский национальный исследовательский
 государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
 E-mail: merksenia@gmail.com
 ORCID: 0000-0001-5967-4083
 AuthorID (eLibrary.Ru): 1056482



Постнов Дмитрий Энгелевич — родился в Саратове (1961). Окончил физический факультет СГУ по специальности «Радиофизика и электроника» (1983). Доктор физико-математических наук (2001), профессор по кафедре радиофизики (2007). Главный научный сотрудник (с конца 2022) кафедры оптики и биофотоники СГУ. Научные интересы — нелинейная динамика живых систем, математическое моделирование процессов в клеточных структурах мозга. Автор более 120 статей и 4 монографий в области синхронизации хаоса и сложной динамики моделей живых систем.

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83
 Саратовский национальный исследовательский
 государственный университет имени Н. Г. Чернышевского
 E-mail: postnov@info.sgu.ru
 ORCID: 0000-0002-6575-0975
 AuthorID (eLibrary.Ru): 34837