

## ОБОБЩЕННАЯ МОДЕЛЬ ТРЕХ ПРОЦЕССОВ ЦИКЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СНА-БОДРСТВОВАНИЯ

Путилов А.А., Веревкин Е.Г.

НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск

### РЕЗЮМЕ

Самая известная модель цикла «сон-бодрствование» включает три различные формулы для описания динамики трех регуляторных процессов – гомеостатического, циркадианного и ультрадианного. Предложена модель, позволяющая применять одну простую формулу для описания всех трех процессов. Электроэнцефалографические записи обычного ночного сна были использованы для определения параметров модели и предсказания эффектов экспериментальных манипуляций режимом сна-бодрствования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** регуляция сна-бодрствования, цикл «сон-бодрствование», ультрадианные циклы сна, двухпроцессорная модель, спектр электроэнцефалограммы, дельта-активность, метод главных компонент.

### Введение

Тридцать лет назад Borbely опубликовал первую и до сих пор самую известную и наиболее часто цитируемую концептуализацию механизма регуляции сна-бодрствования, названную двухпроцессорной моделью [4]. Усовершенствованная количественная версия этой модели различает три процесса, лежащих в основе цикла «сон-бодрствование» [1–3]. Гомеостатический процесс зависит от продолжительности сна и бодрствования. Циркадианный процесс определяет периоды высокой и низкой предрасположенности ко сну (в отличие от гомеостатического процесса он практически не зависит от предыстории сна и бодрствования). Ультрадианный процесс описывает чередование фаз ортодоксального и парадоксального сна [1–3, 5].

По традиции количественные описания двух из трех этих процессов основываются на имитации (симуляции) данных по динамике показателей мощности электроэнцефалографической (ЭЭГ) дельта-активности во время контрольного эпизода ночного сна и последующего(щих) эпизода(дов) сна, возникающих в ответ либо на укорочение, либо на удлинение предшествующего времени бодрствования [3]. Кинетика гомеостатического процесса моделируется в форме экспоненциального снижения дельта-

активности в последовательности примерно из четырех первых ультрадианных циклов сна [4, 5]. Ультрадианный процесс представлен колебаниями этой активности приблизительно с 90-минутным периодом, которые имеют довольно сложную (близкую к сигмоидной) форму [1, 3]. Дополнительно скошенно-синусоидальная форма циркадианного процесса была косвенно определена по данным о продолжительности эпизодов сна, инициированного в разное время суток [5].

В 1995 г. была предложена модификация двухпроцессорной модели, названная ритмостатом [7]. Она предполагает, что циркадианный процесс модулирует параметры гомеостатического процесса как синусоидальная функция времени суток, и, следовательно, данные по дельта-активности могут быть использованы для определения параметров обоих процессов. Также было предположено, что гомеостат сна, или сомностат, [4, 5] – это аналог такой технической системы, как термостат релейного типа [7].

Основной задачей данной статьи является попытка ответить на два вопроса.

1. Нельзя ли использовать модель ритмостата еще и для предсказания динамики ЭЭГ-индикаторов ультрадианного процесса?

2. Можно ли объединить все три процесса, постулированные усовершенствованной двухпроцессорной моделью, – гомеостатический, циркадианный и ультра-

✉ Веревкин Евгений Георгиевич, тел. 8 (383) 335-97-56; e-mail: ewer@ngs.ru

дианный – в рамках единой модели. Дополнительно предпринята попытка ответить на вопрос, может ли такое объединение позволить количественно предсказать все три процесса, используя лишь ЭЭГ-данные по контрольному эпизоду ночного сна (т.е. не анализируя никаких данных об экспериментально измененных режимах сна и бодрствования).

## Материал и методы

Для имитации (симуляции) регуляторных процессов использованы данные двух экспериментов (данные одного рассматриваются как основные, а данные другого – как вспомогательные). Экспериментальные протоколы более подробно описаны ранее [8–10]. Эксперименты были проведены в соответствии с этическими стандартами, определенными Хельсинкской декларацией. Протоколы экспериментов были одобрены соответствующим комитетом по этике при СО РАН. Письменное согласие было получено от каждого участника экспериментов.

Основной эксперимент включает электроэнцефалографические записи ночного сна 14 женщин в возрасте от 17 до 55 лет (средний возраст  $(35,4 \pm 11,0)$  года). Каждая приняла участие в двух идентичных экспериментах. Участница эксперимента проводила в лаборатории адаптационную ночь, а в следующую ночь велась полисомнографическая запись. Свет выключался в 23.00. Спать предлагалось до полного пробуждения.

Вспомогательный эксперимент включает электроэнцефалографические записи 18 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Девять экспериментов с двумя участниками были проведены в интервале между утром субботы и утром понедельника. Оба бодрствовали в субботу до 23.00, а затем один из них спал до 06.00, а второй бодрствовал всю ночь (один входил в группу ограниченно спавших, или SR, а второй – в группу лишенных сна, или SD). Следующие 24 ч представляли собой 12 ультрадианных циклов сна-бодрствования, состоявших из 20-минутной попытки сна и 100 мин бодрствования.

Запись сна велась по стандартной полисомнографической методике. Она включала запись с помощью восьмиканального полиграфа Medicor (EEG8S, Micromed, Венгрия) подбородочной электромиограммы (один канал), электроокулограммы (два канала) и ЭЭГ (пять каналов). Обработывались данные одного отведения Cz – A1 (вершина головы – мочка левого уха). Для фиксации электродов использовалась паста Ten20 (Nicolet Biomedical, Madison, Wisconsin, США). Записи расшифровывались двумя независимыми экспертами по стандартным критериям [14]. ЭЭГ-сигнал фильтровался в трех частотных диапазонах (0,5; 64 и

50 Гц), оцифровывался с частотой 128 Гц и записывался на диск компьютера. Артефактные участки записи определялись на 5-секундных интервалах, затем абсолютные спектральные мощности ( $\mu V^2$ ) вычислялись для всех остальных 5-секундных интервалов с помощью быстрого преобразования Фурье. Дальнейшая редукция информации включала усреднение значений на соседних частотах в пределах 1 Гц и усреднение полученных таким образом значений спектра на 1-минутных интервалах.

Одноминутные абсолютные значения в диапазоне от 1 до 16 Гц были конвертированы в натурально-логарифмическую шкалу и обработаны методом главных компонент. Логтрансформированные значения дополнительно усреднялись в 4-герцовых интервалах, что примерно соответствует диапазонам дельта-, тета-, альфа- и сигма-активности (1–4, 5–8, 9–12 и 13–16 соответственно). Все статистические анализы были выполнены с использованием статистического пакета SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Из спектра указанного частотного диапазона извлекались главные компоненты. Далее для получения значений главных компонент 16 значений спектральной мощности этого частотного диапазона суммировались после их оптимального взвешивания в соответствии с их нагрузками на компоненту. Детальные описания методологии обработки спектра ЭЭГ-методом главных компонент и динамики значений главных компонент во время ночного сна и 20-минутных попыток сна были опубликованы ранее. В этих же публикациях была обоснована возможность использования значения первой главной компоненты ЭЭГ-спектра в качестве маркера того самого процесса – регулятора сна, для описания которого обычно используются индексы дельта-активности [6, 8–13].

Сходство между классической двухпроцессорной моделью и термостатом было подмечено еще создателями ее количественной версии, которые упомянули, что такую регуляторную систему можно назвать *somnostat* (сомностат), так как *the system acts like a thermostat that switches off at a higher threshold than it switches on* [5]. В дальнейшем эта идея получила развитие в публикации А.А. Путилова, который предложил использовать термостат релейного типа в качестве технического аналога сомностата [7]. Детальное описание технической модели опубликовано в Magnus (1976).

Пусть  $X(t)$  – текущее значение температуры (например, в градусах Цельсия) в модели релейного термостата. Чтобы получить уравнение для  $X$ , рассмотрим энергетический баланс термостатической системы:

$$\dot{S} = \dot{S}_D + \dot{S}_A, \tag{1}$$

где  $S$  – энергия, производимая обогревателем (в секундах или любых других единицах времени);  $\dot{S}_D$  – диссипация энергии;  $\dot{S}_A$  – ее аккумуляция.

$S$  будет постоянной, если обогреватель включен или выключен. Диссипация тепла будет пропорциональна температуре:

$$\dot{S}_D = kX, \tag{2}$$

и если теплоемкость  $m$  постоянна, то аккумуляция тепла пропорциональна теплоемкости:

$$\dot{S}_A = m\dot{X}. \tag{3}$$

После включения уравнений (2) и (3) в уравнение (1) получаем:

$$\dot{S} = m\dot{X} + kX. \tag{4}$$

Определим константу (постоянную) времени:  $T = m/k$ , а также пределы для значения температуры:

$$\dot{S}/k = \frac{mX_u}{X_l},$$

где  $X_u$  и  $X_l$  – максимальное и минимальное значение температуры соответственно.

Уравнение (4) становится:

$$T\dot{X} + X = \begin{cases} mX_u & \text{для фазы подъема, или В-базы} \\ \frac{mX_u}{X_l} & \text{(когда обогреватель включен);} \\ mX_l & \text{для фазы спада, или D-базы} \\ \frac{mX_l}{X_u} & \text{(когда обогреватель выключен).} \end{cases} \tag{5a}$$

$$\tag{5b}$$

Решение уравнения (5) известно, и при начальных значениях  $X = X_b$ ,  $X = X_d$  и  $t = 0$  оно будет следующим:

$$X(t) = X_u - (X_u - X_b) e^{-t/T} \text{ для В-фазы,} \tag{6a}$$

$$X(t) = X_l - (X_d - X_l) e^{-t/T} \text{ для D-фазы.} \tag{6b}$$

Пусть  $X_s$  – сет-пойнт (установочное значение) температуры. Текущее значение температуры  $X(t)$  будет колебаться вверх и вниз относительно сет-пойнта, по крайней мере, в силу двух причин. Во-первых, должна существовать задержка между измерением и соответствующим действием (например, потребуется время  $TT$  для сигнала включения, чтобы дойти от анализатора температуры до реле). Во-вторых, должна существовать зона нечувствительности, в пределах которой регулятор не реагирует на отклонения  $X(t)$  от  $X_s$  (например, существует так называемый гистерезис). Фазовые переходы (включения и выключения обогревателя) происходят не при  $X(t) = X_s$ , а при  $X = X_b$  и  $X = X_d$ . Следующие значения  $X$  получаются для пяти временных точек:  $t_b$ ,  $t_{bs}$ ,  $t_d$ ,  $t_{ds}$  и  $t_{b+\tau}$  (соответствующих началу подъема температуры, моменту, когда температура достигает сет-пойнта после начала ее подъема,

началу снижения температуры, моменту, когда температура достигает сет-пойнта после начала ее снижения и моменту начала следующего цикла):

$$X(t_{bs}) = X_s, X(t_d) = X(t_{bs} + TT) = X_d \text{ для В-фазы,} \tag{7a}$$

$$X(t_{ds}) = X_s, X(t_{b+\tau}) = X(t_{ds} + TT) = X_b \text{ для D-фазы.} \tag{7b}$$

Включив эти значения в уравнение (6) и опустив  $t_{bs}$  и  $t_{ds}$ , получим

$$X_d = X_u - (X_u - X_s) e^{-TT/T}, \tag{8a}$$

$$X_b = X_l - (X_s - X_l) e^{-TT/T}, \tag{8b}$$

и 
$$G = \frac{1}{2}(X_d - X_b) = \frac{1}{2}(X_u - X_l)(1 - e^{-TT/T}), \tag{9}$$

где  $G$  – амплитуда термостатических колебаний.

Колебания происходят в следующих пределах:

если  $TT \rightarrow 0$ , то  $G \rightarrow 0$ ,

если  $TT \rightarrow \infty$ , то  $G \rightarrow \frac{1}{2}(X_u - X_l)$ .

Для того чтобы достичь полной аналогии с моделью сомноста, нужно ввести различные  $T$  (постоянные времени) для подъема и спада  $X(t)$ :

$$T_b = \text{Waking time}/\ln[(X_u - X_b)/(X_u - X_d)], \tag{10a}$$

$$T_b = (24 - \text{Waking time})/\ln[(X_d - X_l)/(X_b - X_l)], \tag{10b}$$

где  $T_b$  и  $T_b$  – постоянные времени для фаз подъема и спада соответственно, а Waking time – длительность бодрствования. Таким образом, разница постоянных времени возникает из-за различия интервалов сна и бодрствования в 24-часовом цикле сна-бодрствования.

Наконец, модель ритмостата дополнительно постулирует, что сет-пойнт и постоянные времени модулируются синусоидой с циркадианным периодом (Putilov, 1995).

Если  $t_1$  и  $t_2$  – время начала В- и D-фаз соответственно, то формула (6) становится:

$$X(t) = [X_u + C(t)] - \{[X_u + C(t)] - X_b\} \times e^{-(t-t_1)/[T_b - kC(t)]}, \tag{11a}$$

$$X(t) = [X_l + C(t)] - \{X_d - [X_l + C(t)]\} \times e^{-(t-t_2)/[T_d - kC(t)]}, \tag{11b}$$

где  $C(t) = A \sin(2\pi t/24 + \varphi_0)$  – функция с 24-часовым периодом. Коэффициент  $k$  может быть либо выше, либо ниже единицы при различии в силе циркадианной модуляции сет-пойнта и постоянных времени. Однако предполагалось, что  $k = 1$  для имитаций, представленных в данной статье.

Имитации ЭЭГ-данных основного и дополнительного экспериментов, основанные на классической модели сомноста, во время нормального бодрствования

ния (1-е сут) и при полной депривации ночного сна (2-е сут), а также имитация его спада во время 7-

часового сна при нормальном 24-часовом цикле сна и бодрствования (1-е сут) представлены на рис. 1, а-5, а.

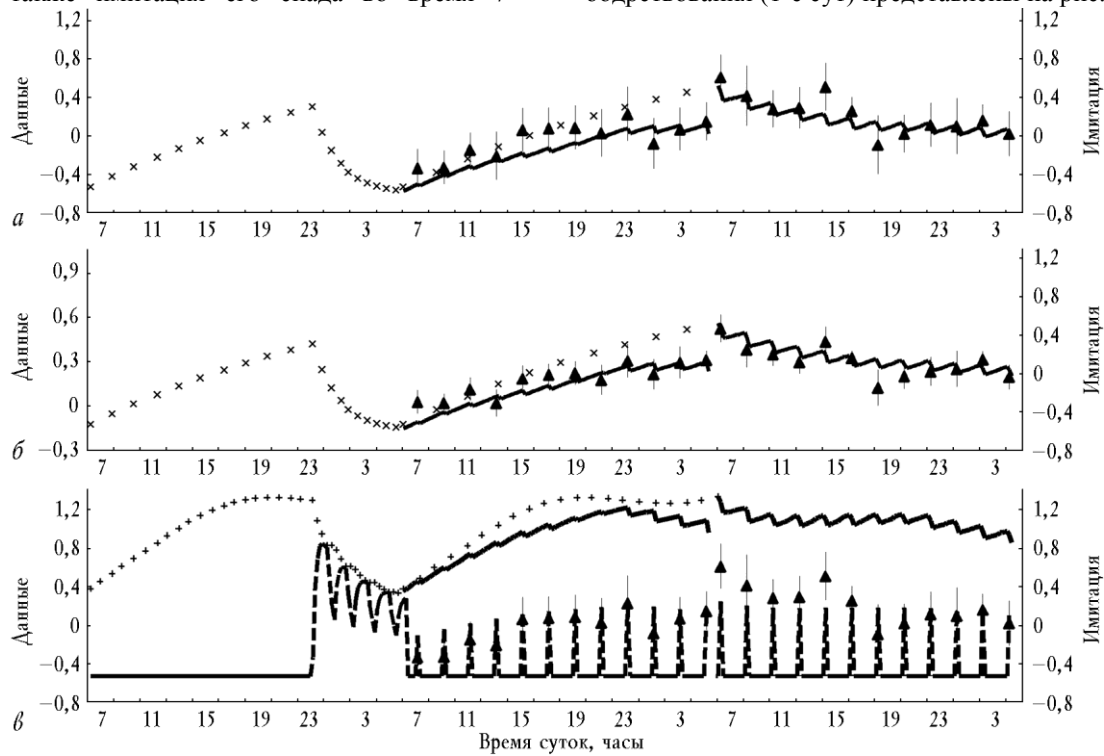


Рис. 1. Имитация разнонаправленных суточных трендов значений регуляторного процесса в группах спавших и лишенных сна мужчин. В качестве аналога процесса  $S$  следует рассматривать верхнюю асимптоту  $X_u(t)$ , которая описывается уравнениями (12) и изображена на рисунке крестиками, а затем жирными точками. Экспериментальные данные (либо значение первой главной компоненты (а, в), либо мощность дельта-активности (б)) изображены в виде треугольников с вертикальными линиями, что соответствует среднему для группы и его стандартной ошибке. Каждая экспериментальная точка – это результат усреднения поминутных значений за 12 мин, начиная с минуты, предшествующей 0-й мин начала сна, и кончая 10-й мин сна во время данной 20-минутной попытки заснуть

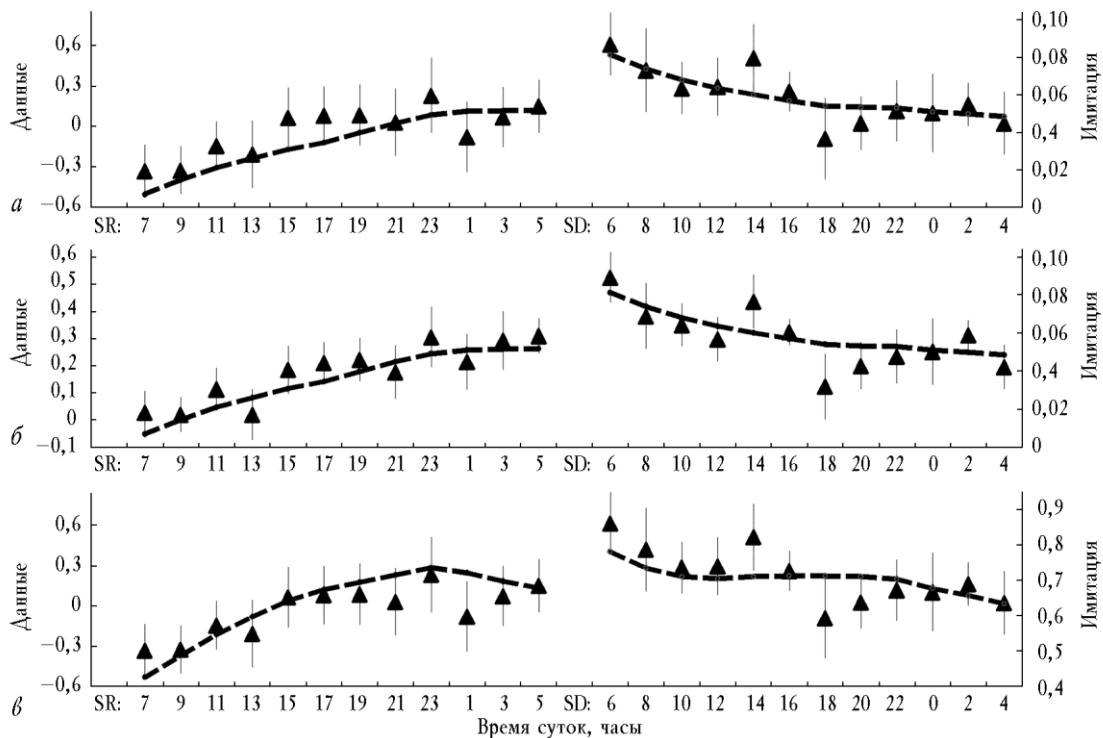


Рис. 2. Имитация разнонаправленных суточных трендов изменений значений регуляторного процесса в группах спавших и лишенных сна мужчин. Рисунок иллюстрирует суточную динамику одной фазы – спада процесса  $S$  – в классической модели и аналогично динамику роста

ультрадианного процесса в новой версии модели во время последовательности 20-минутных попыток сна, которые менее подробно изображены на рис. 1. Спад и рост рассчитаны для 12-минутного интервала сна – между 0-й мин начала сна и 12-й мин сна. Экспериментальные данные те же, что и на рис. 1. Первые сутки – данные группы ограниченно спавших, или SR, вторые сутки – данные группы лишенных сна, или SD

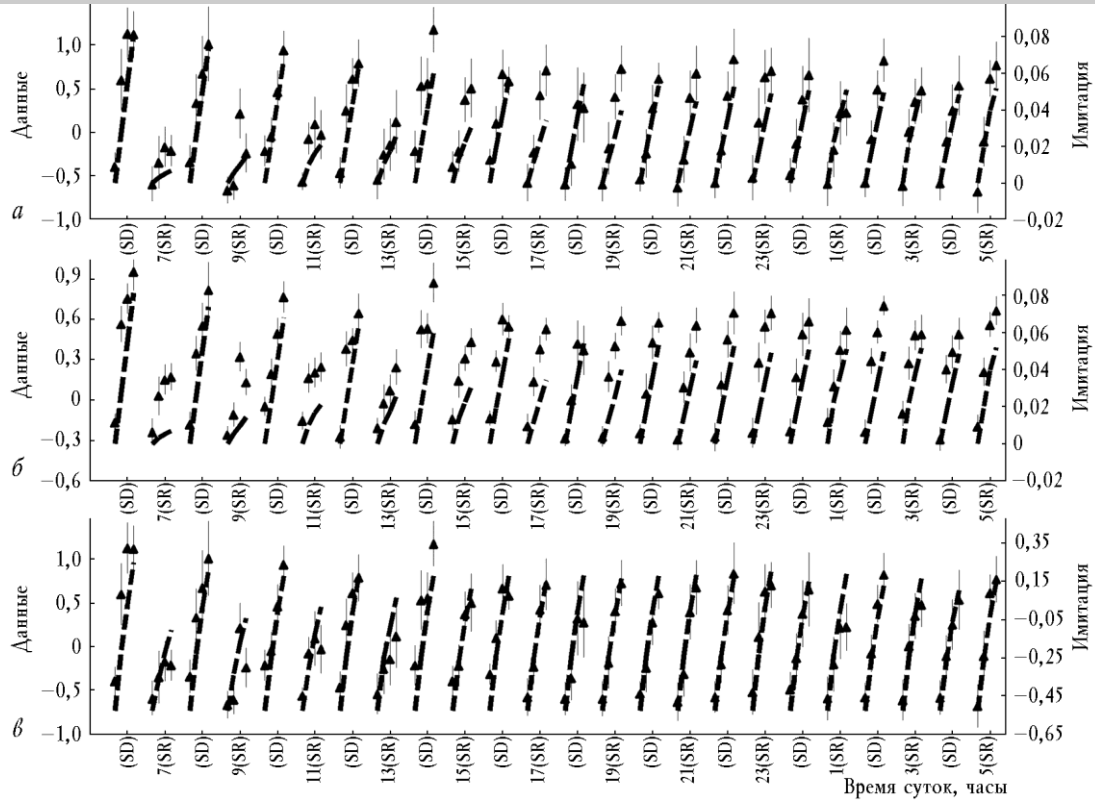


Рис. 3. Имитация различий в темпе изменения значений регуляторного процесса в ходе короткого эпизода сна в группах спавших и лишенных сна мужчин. Рисунок детально иллюстрирует кинетику регуляторных процессов во время фаз спада процесса S в классической модели и аналогично кинетику во время фаз роста ультрадианного процесса в новой версии модели на интервалах 20-минутных попыток уснуть. Предсказания сделаны для четырех 3-минутных интервалов сна во время каждой 20-минутной попытки заснуть. Соответственно, экспериментальные данные были усреднены на 3-минутных интервалах, начиная с минуты, предшествующей 0-й мин начала сна, и кончая 10-й мин сна

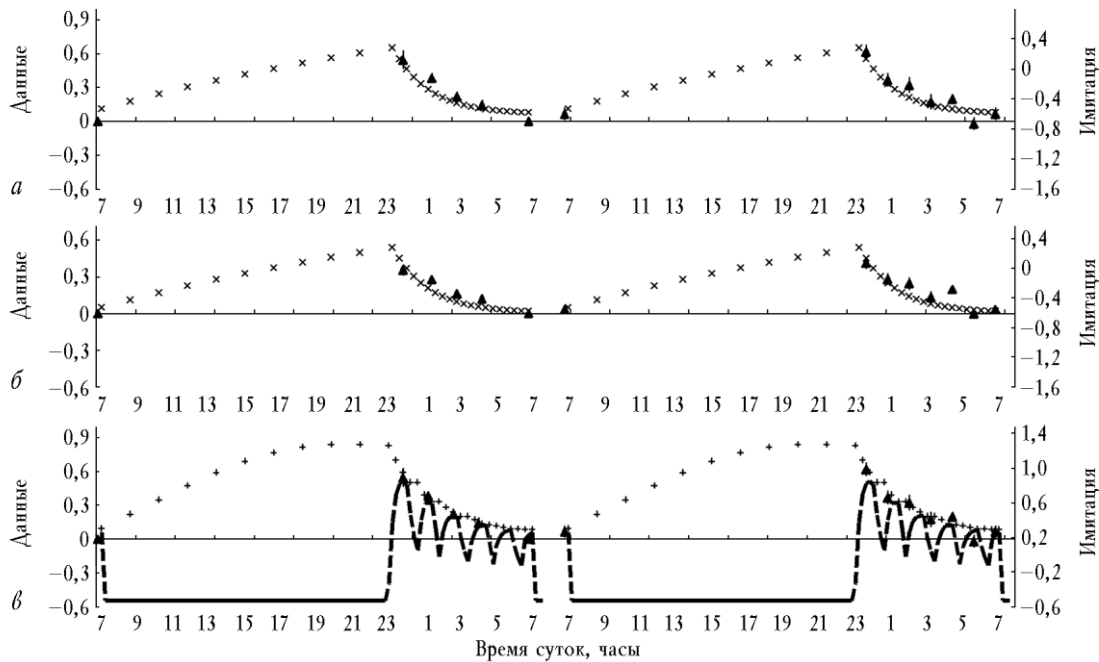


Рис. 4. Имитация трендов значений регуляторного процесса во время эпизода ночного сна в группе женщин. Для имитации предсказанного классической моделью роста процесса S (а и б) во время нормального бодрствования и его спада во время сна ad lib, а также для аналогичных имитаций по новой модели использовались те же параметры, что и при имитации данных, изображенных на рис. 1, а (иксы) и 1, в (кресты и точечные линии). Экспериментальные данные на этом рисунке представлены ночным сном. Сон на интервале 1-х сут представлен разницей между средним

значением ЭЭГ-индикатора в каждом из первых четырех циклов ночного сна и средним значением, полученным для интервала в самом конце ночного сна, равного длине цикла ночного сна (это значение изображено как нулевое значение в 07.00). Сон на интервале 2-х сут представлен теми же ЭЭГ-данными, которые были получены усреднением на 7-часовых интервалах и вычитанием среднего значения для последнего часа сна

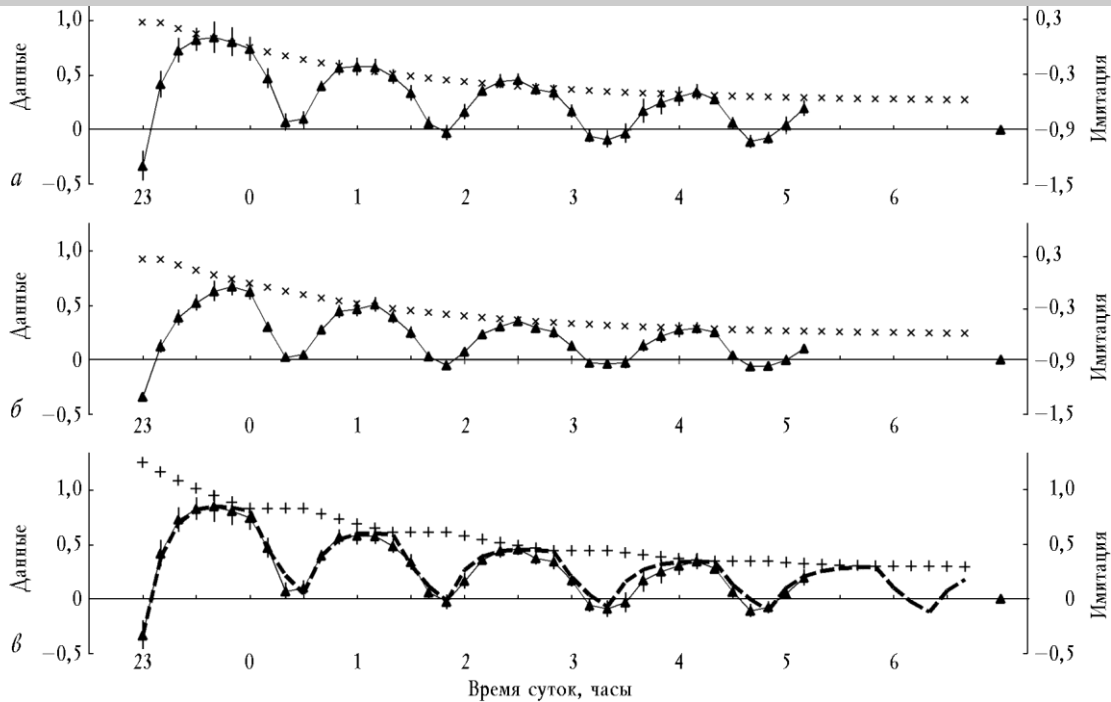


Рис. 5. Имитация четырех первых ультрадианных циклов регуляторного процесса во время эпизода ночного сна в группе женщин. Рисунок детально иллюстрирует динамику спада процесса  $S$  в классической модели и аналогично циклы роста и спада ультрадианного процесса в новой версии модели во время эпизода ночного сна. Классическая модель предсказывает изменение верхнего порога роста ультрадианного процесса в форме экспоненциального спада процесса  $S$  ( $a$  и  $б$ ). В новой версии модели ( $в$ ) такому порогу соответствует верхняя асимптота  $X_u(t)$ , которая снижается во время фазы ультрадианного роста и стабилизируется как во время фазы ультрадианного спада, так и во время любой фазы ультрадианного цикла, следующего за четвертым. Эта версия также имитирует ультрадианный процесс  $X(t)$ , который для простоты описания сведен к классической версии модели. Используются те же данные, что и на рис. 4, но усреднение производилось на более коротких интервалах (в среднем по 9 мин) после разделения каждого ультрадианного цикла на девять равных интервалов

Пунктирной кривой обозначена последующая суточная динамика процесса  $S$  при 12 2-часовых циклах сна-бодрствования в группе ограниченно спавших (2-е сут, с 7 до 5) и в группе лишенных сна (3-и сут, с 6 до 4). Классическая модель предсказывает восходящий тренд  $X(t)$  для первой группы и нисходящий тренд для второй группы (рассчитан в соответствии с уравнениями (6), но для разных  $T_b$  и  $T_d$  из уравнений (10)). Аналогичное предсказание может быть получено с помощью новой версии модели ( $в$ ). Она дополнительно описывает динамику  $X(t)$  в форме ультрадианных подъемов и спадов во время сна (1-е сут) и в форме начальной стадии подъема во время 12-минутного эпизода сна при 20-минутной попытке заснуть.

Параметры моделей были определены методом наименьших квадратов. Сначала имитировалась динамика значения первой компоненты ЭЭГ-спектра в дополнительном эксперименте (рис. 1,а). Затем, для того чтобы показать, что любой из двух использованных ЭЭГ-индикаторов примерно одинаково применим для количественной оценки параметров модели, результаты этой имитации сравнивались с данными по дина-

мике общепризнанного ЭЭГ-маркера регуляции сна-бодрствования – мощности дельта-активности путем простого изменения шкалы экспериментальных данных (рис. 1,б). Кроме того, результаты, представленные на рис. 1,а,б, были более детально представлены на рис. 2,а,б и 3,а,б, а затем параметры модели, использованные для имитации данных дополнительного эксперимента, были использованы для описания данных основного эксперимента (рис. 4,а,б и 5,а,б).

Модифицированная версия модели (см. ее описание ниже) была использована для имитации тех же данных по значению первой компоненты ЭЭГ-спектра ( $в$ ), что позволило сравнить имитации, основанные на двух версиях модели ( $а$  и  $в$ ). Сначала имитировались данные основного эксперимента (рис. 4,в и 5,в). Затем полученные параметры использовались для имитации данных дополнительного эксперимента (рис. 1,б–3,в). Таким образом, проверялось предположение, что обе версии модели способны успешно предсказывать динамику значений ЭЭГ-маркеров регуляторных процессов как в экспериментальных условиях (рис. 1,б–3,в), так и при рутинной записи сна (рис. 4,в и 5,в).

## Результаты

Для имитации данных по контрольному ночному сну (рис. 5,в) в 24-часовом цикле сна-бодрствования (рис. 4,в) модифицировали предшествующую ритмостатическую модель [7], которая, в свою очередь, является модификацией классической модели [5]. Новую версию можно назвать ультрадианно-циркадианным ритмостатом, а, соответственно, предшествующую ей версию можно назвать циркадианным ритмостатом. Мы предположили, что ЭЭГ-маркеры этого процесса (значение первой главной компоненты ЭЭГ-спектра, или мощность дельта-активности) колеблются с ультрадианным периодом. Иными словами, ультрадианный процесс – это и есть сомностат или ритмостат. Кроме того, мы допустили, что все параметры этих колебаний (например, амплитуда) постоянны, начиная с четвертого ночного сна, что соответствует экспериментальным данным. Что касается амплитуды колебаний в начале ночного сна (циклы 1–3), то она увеличена из-за предшествующего сну бодрствования. Рост амплитуды объясняется тем, что такой параметр, как верхняя асимптота  $X_u$ , возрастает так же, как возрастает  $X(t)$  в описанной выше модели циркадианного ритмостата (11а). По этой причине в первой половине сна асимптота демонстрирует компенсаторное снижение во время фазы ультрадианного подъема (т.е. В-фазы первых ультрадианных циклов). Происходит это в той же манере, что и снижение  $X(t)$  в циркадианном ритмостате в D-фазе (11б). Асимптота, однако, остается на достигнутом уровне во время фазы ультрадианного снижения (D-фазы всех ультрадианных циклов), так как такое снижение никак не связано с величиной верхней асимптоты и не используется для описания  $X(t)$  в этой фазе (11б). По этой же причине (так как в соответствии с формулой (11б) фаза снижения никак не связана с величиной верхней асимптоты) спад  $X(t)$  в ультрадианно-циркадианном ритмостате оказывается по сути дела аналогом спада  $X(t)$  в циркадианном ритмостате.

Например, уравнения (11) для верхней асимптоты первого ультрадианного цикла (на интервале от  $t \geq t_{b1}$  до  $t \leq t_{d1}$  и на интервале от  $t > t_{d1}$  до  $t \geq t_{b2}$ ) превращаются, соответственно, в следующие:

$$X_u(t) = [X_{lu} + C(t)] - \{X_{u1} - [X_{lu} + C(t)] \times e^{-(t-t_{b1})/[T_{du} - kC(t)]}\} \text{ для В-фазы; } \quad (12а)$$

$$X_u(t) \sim X_{d1} \text{ в течение всей D-фазы, } \quad (12б)$$

где  $X_{u1}$ ,  $X_{lu}$  и  $T_{du}$  – исходное значение, нижняя асимптота и временная постоянная для верхней асимптоты  $X_u(t)$  ультрадианной В-фазы.

В термостатической системе, которая послужила техническим аналогом ритмостата, интервал бодрствования, предшествующий контрольному сну, может рассматриваться как аналог простого отключения обогревателя на интервале в несколько ультрадианных циклов. Соответственно, начало контрольного эпизода сна можно считать аналогом нового включения обогревателя. После выключения обогревателя температура  $X(t)$  будет экспоненциально снижаться в направлении среднего значения и по истечении полцикла станет ниже  $X_b$ . Люди часто используют легкий способ быстрого восстановления температуры в охлажденной комнате: они сразу устанавливают температуру намного выше комфортного значения для того, чтобы температура в помещении возростала как можно быстрее. Похожий механизм может быть реализован в организме для автоматического ускорения процесса нормализации регуляторного значения (аналога температуры) до комфортного уровня. Любое снижение  $X_b$  во время, когда обогреватель долго не работает, компенсируется пропорциональным повышением сет-пойнта. Тогда продукция тепла после нового включения ускорится,  $X(t)$  будет расти быстрее, и к тому же амплитуда колебаний температуры  $G$  увеличится (в предложенной версии модели это увеличение наблюдается в первых трех циклах). Следует также ожидать, что сразу после включения обогревателя дальнейшего подъема сет-пойнта не происходит, а, наоборот, он, а также  $X_u(t)$  и  $X_d$  начинают экспоненциальное снижение в направлении своих обычных значений.

Рис. 4,в и 5,в иллюстрируют результат имитации динамики ЭЭГ-маркеров регуляторных процессов во время обычного сна в первом (основном) эксперименте, а рис. 1,в–3,в иллюстрируют результат применения тех же параметров модели для имитации результатов второго (вспомогательного) эксперимента. Например, на рис. 4,в изображена динамика верхней асимптоты во время бодрствования и сна. Она была предварительно оценена для интервала бодрствования, исходя из параметров модифицированного уравнения (11а):

$$X_u(t) = [X_{uu} + C(t)] + \{[X_{uu} + C(t) - X_{u4}] \times e^{-(t-t_0)/[T_{wb} - kC(t)]}\}, \quad (12в)$$

где  $T_{wb}$  – постоянная времени для фазы бодрствования,  $X_{uu}$  – верхняя асимптота верхней асимптоты  $X_u(t)$ ,  $X_{u4}$  – исходное значение, соответствующее значению  $X_u(t)$  в четвертом цикле сна, и  $t_0$  – время начала бодрствования. Предполагалось, что если не брать во внимание циркадианную модификацию, то  $X_u(t)$  не меняется после четвертого цикла вплоть до конца эпизода ночного сна. Предварительные расчеты  $T_{wb}$  были основаны на формуле для вычисления  $T_b$  (10а):

$$T_{wb} = \text{Working time} / \ln [(X_{uu} - X_{ud}) / (X_{uu} - X_{d0})], \quad (13a)$$

а затем несколько модифицированы в процессе имитационного моделирования для учета циркадианного влияния.

Таким образом, одна и та же формула может использоваться для расчета  $X_u(t)$  на интервале бодрствования и  $X(t)$  для фазы подъема в ультрадианном цикле (уравнения (12в) и (11а) соответственно). Более того, одна и та же формула может использоваться для расчета снижения  $X_u(t)$  во время ультрадианной фазы подъема и для расчета  $X(t)$  для ультрадианной фазы снижения (выражения (12а) и (11б) соответственно). Для того чтобы упростить процесс имитации ультрадиантных колебаний, использовали уравнения (6) (но разные  $T_b$  и  $T_d$  из уравнений (10)) вместо уравнений (11) (т.е. величина  $A$  – амплитуда циркадианной модуляции  $X(t)$  – была принята равной нулю). Допустимость такого упрощения связана с тем, что константы времени в ультрадианно-циркадианном ритмостате малы из-за малой величины периода ультрадианного цикла относительно периода циркадианного ритма, а потому циркадианное влияние должно оказывать примерно одинаковое влияние на форму колебаний соседних циклов, так что его можно не принимать во внимание при моделировании ночного сна.

## Заключение

Сравнение имитаций, основанных на модели сонности [5] и на новой версии представленной модели, показывает, что обе версии позволяют успешно имитировать основные кинетические свойства ЭЭГ-маркеров регуляторных процессов во время контрольного ночного сна (рис. 5,а и 5,в) в 24-часовом цикле сна-бодрствования (рис. 4,а и 4,в). Однако при использовании новой модели нет необходимости в использовании дополнительной модели ультрадианного процесса, предложенной Р. Achermann, А.А. Borbely [1]. Практически одна и та же модель описывает и ультрадианную, и циркадианную цикличность ЭЭГ-маркеров процессов регуляции сна-бодрствования.

Таким образом, новая версия модели в отличие от зарубежных не только учитывает совместное влияние гомеостатического и циркадианного процессов – такая возможность ранее была продемонстрирована в имитациях, основанных на предыдущей модели циркадианного ритмостата [7], – она дополнительно описывает ультрадианный процесс и объясняет регуляторный принцип, лежащий в его основе. Более конкретно новая модель объясняет ультрадиантные колебания как процесс, отражающий тот самый принцип регуляции, что реализуется в релейном термостате. Кроме того, она объясняет сложную (близкую к сигмоидной) форму ультрадиан-

ных колебаний. По сути дела эти колебания являются проявлением регуляторного процесса, который может быть симулирован простейшей экспонентой, как в двухпроцессорной модели. Однако сигмоидность появляется вследствие снижения верхней асимптоты экспонентной функции в фазе роста (рис. 5,в).

Наконец, результаты демонстрируют возможность предсказать динамику значения ЭЭГ-маркеров регуляторных процессов в экспериментах с укорочением и удлинением сна (рис. 1,в, 2,в и 3,в) с помощью параметров, полученных путем имитации данных по контрольному ночному сну (рис. 5,в) в 24-часовом цикле сна-бодрствования (рис. 4,в). Получается, что параметры модели можно определить путем анализа ЭЭГ-данных любой рутинной записи эпизода ночного сна. Следовательно, нет необходимости проводить дорогостоящие эксперименты по манипуляции продолжительностью интервалов бодрствования и сна в ряде циклов сна-бодрствования. Это открывает широкие возможности для использования модели для выявления и объяснения нарушений регуляции сна-бодрствования при различных заболеваниях.

## Благодарности

Экспериментальные исследования были частично выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 07-06-00263а и 10-06-00114-а, а также при финансовой поддержке РГНФ в рамках научных проектов 06-06-00375а и 12-06-18001е. Мы благодарны О.Г. Донской, Д.Ю. Золотареву (Hefele), канд. биол. наук В.Е. Пальчикову и д-ру мед. наук К.В. Даниленко за помощь в получении и анализе полисомнографических записей.

## Литература

1. Achermann P., Borbely A.A. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity // J. Biol. Rhythms. 1990. V. 5. P. 141–157.
2. Achermann P., Borbely A.A. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process // Biol. Cybern. 1994. V. 71. P. 115–121.
3. Achermann P., Dijk D.J., Brunner D.P., Borbely A.A. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations // Brain Res. Bull. 1993. V. 31. P. 97–113.
4. Borbely A.A. A two process model of sleep regulation // Hum Neurobiol. 1982. V. 1. P. 195–204.
5. Daan S., Beersma D.G.M., Borbely A.A. Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker // Am. J. Physiol. 1984. V. 246. P. 161–178.
6. Donskaya O.G., Verevkin E.G., Putilov A.A. The first and second principal components of the EEG spectrum as the indicators of sleepiness // Somnologie. 2012. V. 16 (2). P. 69–79.
7. Putilov A.A. The timing of sleep modelling: circadian modulation of the homeostatic process // Biol. Rhythm. Res. 1995. V. 26. P. 1–19.
8. Putilov A.A. Principal component structure of wake-sleep transition: quantitative description in multiple sleep latency



- tests // *Somnologie*. 2010. V. 14. P. 234–243.
9. Putilov A.A. Prospects of using electroencephalographic signatures of the chronoregulatory processes for meaningful, parsimonious and quantitative description of the sleep-wake sub-states // *Biol. Rhythm. Res.* 2011. V. 42. P. 181–207.
  10. Putilov A.A. Principal components of electroencephalographic spectrum as markers of opponent processes underlying ultradian sleep cycles // *Chronobiol. Int.* V. 28. P. 287–299.
  11. Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G. Quantification of sleepiness through principal component analysis of the EEG spectrum // *Chronobiol. Int.* 2012. V. 29 (4). P. 509–522.
  12. Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G., Putilov D.A. Associations of waking EEG structure with chronotype and trototype of 130 sleep deprived individuals // *Biol. Rhythm. Res.* 2010. V. 41 (2). P. 113–136.
  13. Putilov AA, Donskaya OG, Verevkin EG, Shtark M.B. Structuring the inter-individual variation in waking EEG can help to discriminate between the objective markers of sleep debt and sleep pressure // *Somnologie*. 2009. V. 13 (2). P. 72–88.
  14. Rechtschaffen A. and Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles. 1968. 65 p.

Поступила в редакцию 22.11.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Путилов Аркадий Александрович – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник лаборатории математического моделирования биомедицинских систем НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (г. Новосибирск).

Веревкин Евгений Георгиевич (✉) – канд. биол. наук, руководитель лаборатории математического моделирования биомедицинских систем НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (г. Новосибирск).

✉ Веревкин Евгений Георгиевич, тел. 8 (383) 335-97-56; e-mail: ewer@ngs.ru

## A GENERAL MODEL FOR UNIFICATION OF THE THREE PROCESSES OF SLEEP-WAKE REGULATION

Putilov A.A., Verevkin Ye.G.

*Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

The most-known model of sleep-wake regulation includes different formulae describing the kinetics of three separate processes, i.e., homeostatic, circadian, and ultradian. We tried to explain all these processes within a more parsimonious modeling framework and to use the EEG recordings of baseline night sleep for derivation of the model's parameters and for prediction of the effects of experimental manipulations with sleep-wake regimen.

**KEY WORDS:** sleep-wake regulation, sleep-wake cycle, ultradian sleep cycle, two-process model, EEG spectrum, delta activity, principal component analysis.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 2, pp. 266–274

### References

1. Achermann P., Borbely A.A. Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *J. Biol. Rhythms*, 1990, vol. 5, pp. 141–157.
2. Achermann P., Borbely A.A. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. *Biol. Cybern.*, 1994, vol. 71, pp. 115–121.
3. Achermann P., Dijk D.J., Brunner D.P., Borbely A.A. A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain Res. Bull.*, 1993, vol. 31, pp. 97–113.
4. Borbely A.A. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.*, 1982, vol. 1, pp. 195–204.
5. Daan S., Beersma D.G.M., Borbely A.A. Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.*, 1984, vol. 246, pp. 161–178.
6. Donskaya O.G., Verevkin E.G., Putilov A.A. The first and second principal components of the EEG spectrum as the indicators of sleepiness. *Somnologie.*, 2012, vol. 16 (2), pp. 69–79.
7. Putilov A.A. The timing of sleep modelling: circadian modulation of the homeostatic process. *Biol. Rhythm. Res.*, 1995, vol. 26, pp. 1–19.
8. Putilov A.A. Principal component structure of wake-sleep transition: quantitative description in multiple sleep latency tests. *Somnologie*, 2010, vol. 14. P. 234–243.
9. Putilov A.A. Prospects of using electroencephalographic signatures of the chronoregulatory processes for meaningful, parsimonious and quantitative description of the sleep-wake sub-states. *Biol. Rhythm. Res.*, 2011, vol. 42, pp. 181–207.
10. Putilov A.A. Principal components of electroencephalographic spectrum as markers of opponent processes underlying ultradian sleep cycles. *Chronobiol. Int.*, vol. 28, pp. 287–299.
11. Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G. Quantification of sleepiness through principal component analysis of the EEG spectrum. *Chronobiol. Int.*, 2012, vol. 29 (4), pp. 509–522.
12. Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G., Putilov D.A. Associations of waking EEG structure with chronotype and trototype of 130 sleep deprived individuals. *Biol. Rhythm. Res.*, 2010, vol. 41 (2), pp. 113–136.
13. Putilov AA, Donskaya OG, Verevkin EG, Shtark M.B. Structuring the inter-individual variation in waking EEG can help to discriminate between the objective markers of sleep debt and sleep pressure. *Somnologi*, 2009, vol. 13 (2), pp. 72–88.
14. Rechtschaffen A. and Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service/Brain

Research Institute, Los Angeles. 1968. 65 p.

**Putilov Arkady A.**, Laboratory of Mathematical Modeling of Biomedical Systems, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

**Verevkin Yevgeny G.** (✉), Laboratory of Mathematical Modeling of Biomedical Systems, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Verevkin Yevgeny G.**, Ph. +7 (383) 335-97-56; e-mail: ewer@ngs.ru