

Санкт-Петербургский государственный университет

Салахова Эльвира Ришатовна

Выпускная квалификационная работа

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ В
НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА**

Уровень образования: **бакалавриат**

Направление: **01.03.02 «Прикладная математика и информатика»**

Основная образовательная программа: **СВ.5004.2017 «Прикладная математика и
информатика»**

Профиль «Управление и обработка информации в кибернетических и
робототехнических системах»

Научный руководитель:
профессор, кафедра теоретической
кибернетики, д. ф.-м. н., доцент
А. Н. Чурилов

Рецензент:
старший научный сотрудник,
ИПМаш РАН, д. т. н., доцент
И. Б. Фуртат

Санкт-Петербург

2021

Saint Petersburg State University

SALAKHOVA Elvira Rishatovna

Final qualifying work

**MATHEMATICAL MODELING OF BIOLOGICAL RHYTHMS IN THE
HUMAN NEUROHORMONAL SYSTEM**

Education level: **bachelor**

Course: **01.03.02 «Applied Mathematics and Computer Science»**

Basic educational program: **CB.5004.2017 «Applied Mathematics and Computer
Science»**

Profile «Control and processing of information in cybernetic and robotic systems»

Scientific Supervisor:

Professor, Department of Theoretical
Cybernetics, Doctor of Physico-Mathematical
Sciences, Associate Professor

A. N. Churilov

Reviewer:

Senior Research Officer, IPME RAS, Doctor
of Technical Sciences, Associate Professor

I. B. Furtat

Saint Petersburg

2021

Оглавление

Введение	4
Постановка задачи	6
Обзор литературы	7
Глава 1. Модель ФитцХью—Нагумо и ее модификация	10
1.1. Модель ФитцХью—Нагумо (ФХН)	10
1.2. Модификация модели ФХН	15
Глава 2. Математическая модель	18
2.1. Предлагаемая математическая модель	18
2.2. Простейшие свойства модели	20
2.3. Выбор параметров модели	21
Глава 3. Моделирование колебаний и переходных процессов	22
3.1. Выбор программных средств моделирования	22
3.2. Анализ результатов моделирования	23
3.3. Циркадные колебания	34
Выводы	37
Заключение	39
Список литературы	40

Введение

Нейроэндокринная система осуществляет регуляцию обменных процессов, происходящих в организме человека или животного, путем секреции различных гормонов. Она распадается на несколько подсистем (гормональных осей), каждая из которых включает гипоталамус, гипофиз и регулируемый орган (определенную эндокринную железу). Колебательный характер выделения (секреции) гормонов в таких системах является объектом многих исследований. С математической точки зрения вопрос заключается в том, как отразить природу колебаний уровней гормонов при моделировании нейроэндокринной системы в терминах дифференциальных уравнений.

Эта работа посвящена построению новой математической модели гормональной оси «гипоталамус—гипофиз—эндокринная железа». Эта гормональная ось в общем виде описывается следующим образом: вырабатываемый гипоталамусом гормон стимулирует синтез и секрецию гормона гипофиза; он, в свою очередь, стимулирует выработку гормонов эндокринной железы, а они затем ингибируют (подавляют) синтез и секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза [1]. На языке теории управления гормональная ось описывается системой автоматического регулирования с отрицательной обратной связью от эндокринной железы к органам головного мозга. Схема такой гормональной оси представлена на рис. 1. Главной особенностью рассматриваемой гормональной оси является колебательный характер секреции гормонов гипоталамуса, который определяет колебания уровней и остальных гормонов. Основными гормональными ритмами являются ультрадианный, с периодом нескольких часов, и циркадный, период которого примерно равен одним суткам.

Механизм колебательности уровней гормонов пока не полностью изучен. На данный момент существует немало гипотез и моделей гормональных осей, часть из которых будет рассмотрена далее в этой работе.

Работа имеет следующую структуру. В главе 1 будет подробно описана модель нейрона ФитцХью—Нагумо и предложена ее модификация, которая впоследствии будет использована как генератор колебаний в модели гормональной оси. В вводном параграфе главы 2 будут описаны существующие модели гормональной регуляции. Далее в главе 2 будет формально сформулирована математическая модель гормональной оси «гипоталамус—гипофиз—эндокринная железа», будут описаны ее простейшие свойства

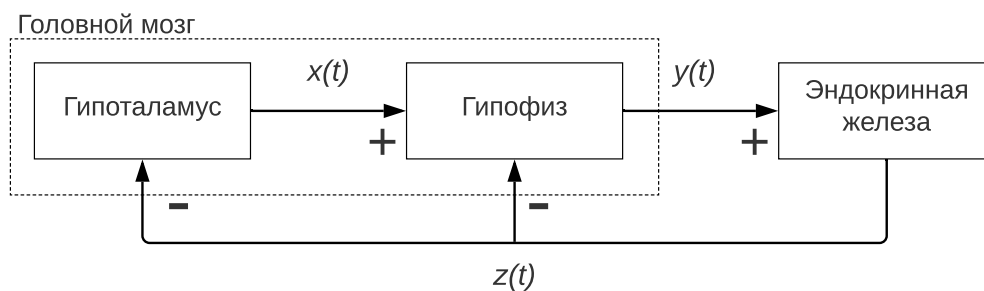


Рис. 1. Общая схема гормональной оси. Знак плюс означает активацию выработки гормона, а знак минус ее подавление. $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ — концентрации соответствующих гормонов в крови.

и предложены соображения по поводу выбора параметров модели для дальнейшего численного моделирования. В главе 3 будут представлены результаты численного моделирования колебаний и переходных процессов, а также будет проведен анализ бифуркаций некоторых параметров системы. В последнем параграфе третьей главы будут приведены результаты моделирования циркадных колебаний и продемонстрировано, как эти результаты соотносятся с имеющимися медицинскими данными.

Постановка задачи

С математической точки зрения вопрос состоит в том, как учесть колебательную природу выработки гормона гипоталамуса в модели нейроэндокринной регуляции, сформулированные в терминах непрерывных дифференциальных уравнений. В работе будет показано, что реалистичная гормональная динамика может быть получена с помощью простой математической модели. Для ее построения будет использована конструкция наподобие осциллятора Гудвина, которая будет описывать непрерывную часть гормонального регулирования с обратной связью. Сами по себе уравнения, входящие в эту конструкцию, не могут описывать гормональные колебания. Поэтому будет введен генератор колебаний, основанный на модели нейрона ФитцХью—Нагумо, который описывает активность со стороны синхронизированных ядер гипоталамуса.

Чтобы убедиться в том, что сформулированная математическая модель действительно описывает колебательную природу выработки гормона гипоталамуса, в работе будут приведены результаты численного моделирования. На соответствующих графиках будет отражена колебательность выработки гормонов гипоталамуса, гипофиза и эндокринной железы.

Для более глубокого понимания динамики сформулированной системы будет проведен анализ устойчивости состояний равновесия, а также исследованы бифуркации отдельных параметров.

Обзор литературы

Нейроэндокринные механизмы, включающие блок «гипоталамус — гипофиз», обладают богатой динамикой, представляющей генерацию ультрадианных и циркадных ритмов, колебательных и хаотичных изменений концентрации гормонов. Наиболее часто встречающиеся ритмы гормональных колебаний — циркадный, период которого составляет около 24 часов, и ультрадианный с периодом около 0,8–3 часа [26,37,45]. Оба ритма контролируются внешними воздействиями: светом, питанием, приемом лекарств и т. п. Подробное изучение этих ритмов является основной задачей при диагностике и лечении функциональных заболеваний [21]. В связи с этим изучение механизмов регуляции гормонов привлекает большой интерес. Примеры регуляции гормонов путем управления с обратной связью появляются в работах, посвященным изучению функционирования половых желез (как мужских [10, 13, 17, 23, 32, 41, 42], так и женских [16, 36, 38, 43]), щитовидной железы [12, 22, 25, 28, 35, 47], регуляции гормона роста [19, 30, 46], гормонов надпочечников [7, 9, 15, 18, 29, 31].

Тот факт, что гипоталамус регулирует работу гипофиза путём секреции соответствующего гормона, был открыт Джоффри Харрисом и впервые описан в [24]. Применяя электрическую стимуляцию к гипоталамусу и гипофизу, Харрис исследовал их влияние на гормональную активность различных гормональных желез, включая половые железы, щитовидную железу и кору надпочечников. Таким образом, Харрис выдвинул гипотезу о существовании нейронного механизма, главным участником которого является гипоталамус, который управляет гипофизом и другими гормональными железами. Результаты экспериментов Харриса позволили определить взаимосвязи в гормональной оси «гипоталамус— гипофиз— тестикулы». Дальнейшие исследования привели к выводу, что подобные взаимосвязи наблюдаются и в других гормональных осях, схематически изображенных на рис. 1.

В одной из первых работ [12], посвященных моделированию гормональных осей, исследуются механизмы периодической кататонии. Основываясь на эндокринологических принципах, составляется система из шести дифференциальных уравнений, которая описывает систему «гипофиз— щитовидная железа». Анализ этой модели привел к важным выводам при терапии исследуемого заболевания, однако она оказалась непригодной для исследования других состояний пациентов. Главный недостаток этой модели состоит в

том, что в ней могут появляться отрицательные решения, которые соответствуют отрицательным концентрациям гормонов, что невозможно на практике.

В работе [14] формулируется математическая модель, описывающая влияние нейроэндокринной активности гипоталамуса на активность щитовидной железы. Для ее формализации используется управление с обратными связями, которое имеет биологический смысл регулирования концентрации гормонов в плазме крови, поддерживая их на постоянном уровне. Модель представлена системой из двух дифференциальных уравнений и некоторого неравенства, связанного с биологическими ограничениями. Эта модель была разработана для изучения двух проблем: подтверждение существования взаимодействия между гипофизом и щитовидной железой, и определение отрицательных обратных связей, направленных к гипоталамусу. Обе эти проблемы были успешно решены путем анализа построенной модели, тем не менее для моделирования более сложного характера секреции гормонов она остается недостаточной.

Усовершенствование предыдущей модели привело к новой постановке, описанной в работе [33]. В ней формулируется система из трех дифференциальных уравнений, описывающих систему «гипоталамус— гипофиз— щитовидная железа». В этой модели исправлен главный недостаток первой, а именно, все решения системы неотрицательны, при неотрицательности начальных условий. Однако по-прежнему гипоталамус и гипофиз воспринимаются как единое целое при моделировании.

Этот недостаток был устранен в работе [28]. Согласно наблюдениям функционирования эндокринной системы известно, что работу гипофиза регулирует гипоталамус путём секреции соответствующего гормона. В этой модели уравнения предыдущей дополняются ещё одним, которое описывает воздействие гипоталамуса на гипофиз. К тому же, для описания обратной связи включается в рассмотрение запаздывание, возникающее в результате транспортировки гормонов по кровеносной системе. При построении модели свойство неотрицательности решений достигается путём введения в уравнения нелинейных частей. Эти нелинейные части вводятся с помощью функции Хилла, которая является функцией регулирования секреции гормонов. Регулирование с помощью отрицательной обратной связи также происходит при помощи функции Хилла.

В модели мужской гормональной оси «гипоталамус— гипофиз— тестикулы» Гудвина— Смита [40] был использован осциллятор Гудвина, который представляет из себя

систему

$$\begin{aligned}x' &= -\alpha x(t) + h(z(t)), \\y' &= -\beta y(t) + Lx(t), \\z' &= -\gamma z(t) + My(t),\end{aligned}\tag{1}$$

$$h(z) = \frac{a}{1 + kz},\tag{2}$$

где $\alpha, \beta, L, \gamma, M, a, k$ — положительные параметры.

Однако вместо (2) в (1) использовалась функция Хилла

$$h(z) = \frac{a}{1 + kz^r},\tag{3}$$

где r — целое число, коэффициент Хилла. Было показано, что для $r \geq 8$ система (1), (3) имеет периодические решения при подходящем выборе параметров. Также Смит ввел дополнительный гармонический сигнал, чтобы промоделировать циркадный ритм.

Известны модели, учитывающие колебательный характер выработки гормона гипоталамуса. Например, в [11] система разбивается на две части: колебательную и непрерывную. В качестве колебательной части рассматривается уравнение первого порядка с дополнительными функциональными соотношениями. Если на ее вход подать постоянный входной сигнал, то на выходе получится последовательность импульсов. Уравнения системы написаны так, что если вход увеличить, то амплитуда и частота колебаний уменьшатся, т. е. будет наблюдаться эффект ингибирования. Генератор колебаний описывается известной моделью нейрона «интегрировать-и-сработать». Причем сделано это в предположении, что синхронизированный ансамбль нейронов заменяется моделью одного нейрона.

Существуют и другие модели нейронов, среди которых модель Ходжкина—Хаксли, ее упрощенная версия — модель ФитцХью—Нагумо и другие. Возникает желание попробовать заменить модель «интегрировать-и-сработать» на другую модель нейрона. Модель ФитцХью—Нагумо является наиболее привлекательным претендентом на замену по ряду причин. Она представляет собой систему дифференциальных уравнений второго порядка. Ее главное отличие от других моделей нейрона большего порядка — удобство анализа в фазовом пространстве, так как оно двумерное.

Глава 1

Модель ФитцХью—Нагумо и ее модификация

1.1. Модель ФитцХью—Нагумо (ФХН)

ФитцХью пришел к уравнениям модели ФХН путем модификации модели релаксационных колебаний (автоколебаний), предложенной ранее Ван дер Полем. Исходное уравнение Ван дер Поля представляет дифференциальное уравнение второго порядка с кубической нелинейностью

$$\ddot{V} + (V^2 - 1)\dot{V} + \phi V = 0,$$

которое легко переписывается в виде двух дифференциальных уравнений первого порядка при $W = -\dot{V} + V - V^3/3$:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W, \quad (1.1)$$

$$\dot{W} = \phi V, \quad (1.2)$$

где ϕ — положительный постоянный параметр.

Для любых $\phi > 0$ точка $(0, 0)$ в системе (1.1), (1.2) является неустойчивым состоянием равновесия, которое окружает глобально устойчивый предельный цикл. ФитцХью изменил модель, добавив линейное слагаемое, которое сместило неподвижную точку и сделало ее устойчивой [20]:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W + I, \quad (1.3)$$

$$\dot{W} = \phi(V + a - bW). \quad (1.4)$$

Здесь a , b и ϕ — положительные постоянные параметры; для моделирования ФитцХью выбрал значения параметров $a = 0.7$, $b = 0.8$ и $\phi = 0.08$.

Переменная V характеризует мембранный потенциал нейрона, параметр I — воздействующий ток, а W — переменная «восстановления», которая характеризует эффекты деактивации натриевого канала и инактивации калиевого канала.

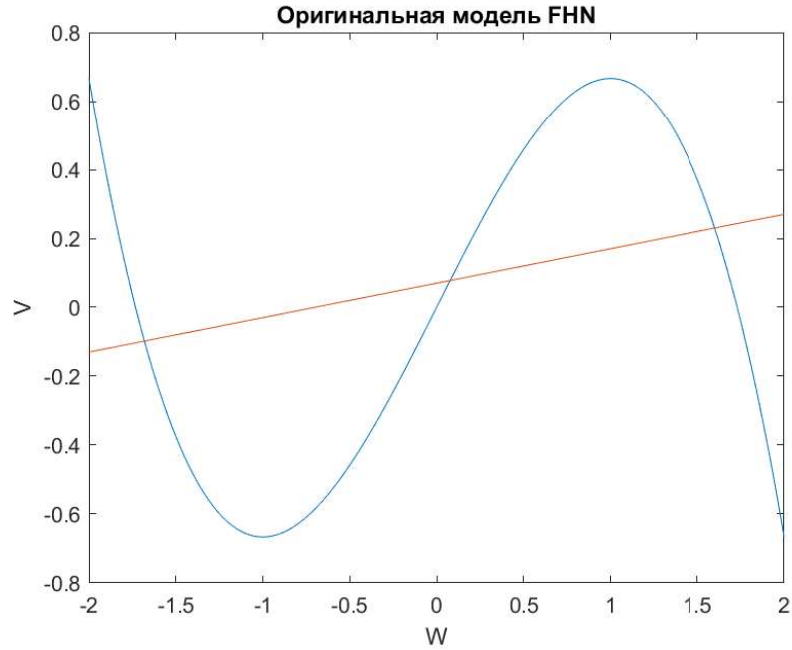


Рис. 1.1. Фазовый портрет системы ФХН с $a = 0.7$, $b = 0.8$, $\phi = 0.08$ и $I = 0$.

Анализ динамики модели ФХН проводится в фазовом пространстве. Для параметров, выбранных ФитцХью изначально, график представлен на рис. 1.1. Фазовый портрет представляет собой две изоклины, которые задаются уравнениями

$$W = V - \frac{V^3}{3} + I, \quad (1.5)$$

$$W = \frac{\phi}{b}(V + a). \quad (1.6)$$

Уравнение (1.5) задает «быструю» V -изоклину, а уравнение (1.6) — «медленную» W -изоклину. Локальный минимум слева и локальный максимум справа кубической V -изоклины обычно называют «коленями». Они разделяют V -изоклину на три ветви: левую, среднюю и правую. От выбора параметров зависит количество состояний равновесия системы — точек пересечения изоклин. Они могут пересекаться в одной, двух или трех точках. Так, на рис. 1.1 показаны три состояния равновесия.

В формулировке модели присутствует разделение переменных по временной шкале с помощью параметра ϕ , который обычно выбирают существенно меньше единицы чтобы получить релаксационные колебания. Переменные V и W называют быстрой и медленной, соответственно.

Существуют и другие формулировки модели ФитцХью—Нагумо. Наиболее широко

известна следующая:

$$\dot{V} = V(a - V)(V - 1) - W + I, \quad (1.7)$$

$$\dot{W} = bV - cW, \quad (1.8)$$

где $0 < a < 1$, $b > 0$, $c \geq 0$, I — произвольное число. Как ранее, переменная V характеризует мембранный потенциал нейрона, а переменная «восстановления» W — активацию внешнего тока. Постоянная I отвечает вводимому воздействию (току). Параметры b и c описывают кинетику (закономерность протекания химических реакций во времени) переменной восстановления W . В дальнейшем, в главе 3, будет использована модификация именно этого варианта модели.

1.1.1. Области параметров

В дальнейшем нас будут интересовать такие области параметров системы (1.7), (1.8), при которых решения будут периодическими. В [34] предлагается простой способ отыскания таких областей для рассматриваемой системы. В результате получается, что необходимое условие существования периодических решений состоит в том, что параметры системы должны удовлетворять неравенству

$$\frac{W_2 - W_1}{V_2 - V_1} < \frac{b}{c},$$

где

$$\begin{aligned} V_1 &= \frac{1}{3} \left[a + 1 - \sqrt{(a + 1)^2 - 3a} \right], \\ V_2 &= \frac{1}{3} \left[a + 1 + \sqrt{(a + 1)^2 - 3a} \right], \end{aligned} \quad (1.9)$$

$$W_i = -V_i(a - V_i)(1 - V_i) + I, \quad i = 1, 2,$$

а также параметр I должен принадлежать интервалу (I_1, I_2) , где

$$I_i = \frac{bV_i}{c} + V_i(a - V_i)(1 - V_i), \quad i = 1, 2. \quad (1.10)$$

На рис. 1.2, 1.3, 1.4 представлены графики изменения переменных V и W во времени, где параметры a , b , c взяты одинаковыми, а параметр I варьируется. Вместе с ним для наглядности меняются и начальные условия $(V(0), W(0)) = (V_0, W_0)$.

Математическое моделирование показало, что параметр b отвечает за частоту генерируемых колебаний. Так, чем больше b , тем больше частота колебаний.

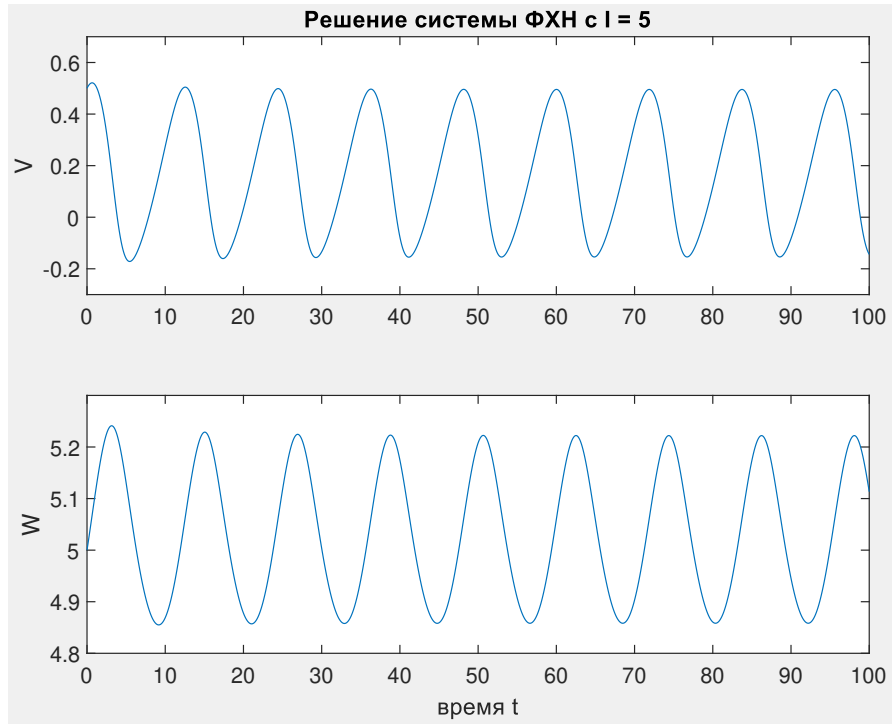


Рис. 1.2. Система ФХН с параметрами $a = 0.25$, $b = 0.3$, $c = 0.01$, $I = 5$, $(V_0, W_0) = (0.5, 5)$.

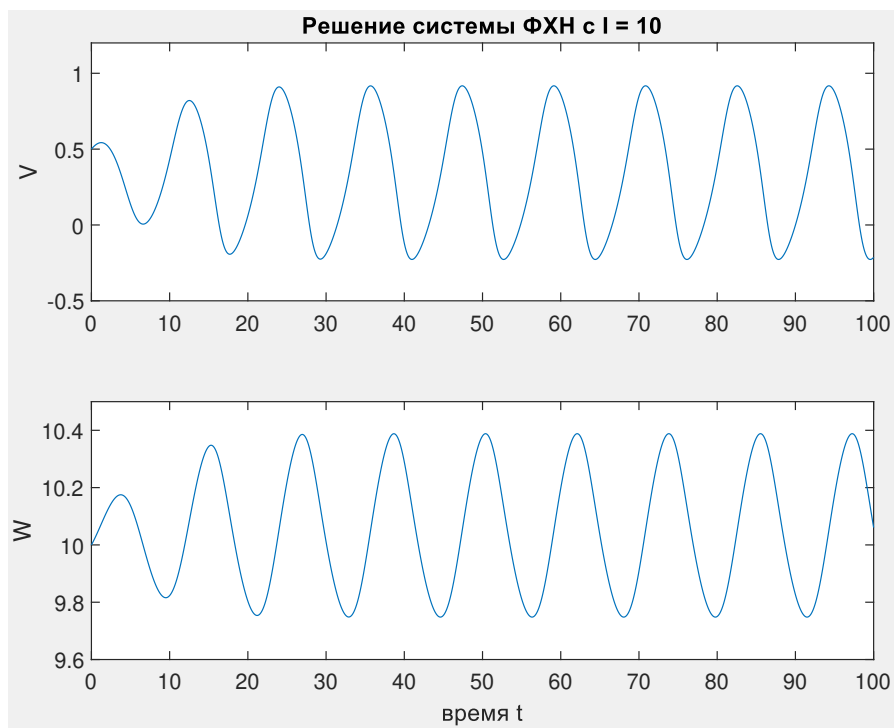


Рис. 1.3. Система ФХН с параметрами $a = 0.25$, $b = 0.3$, $c = 0.01$, $I = 10$, $(V_0, W_0) = (0.5, 10)$.

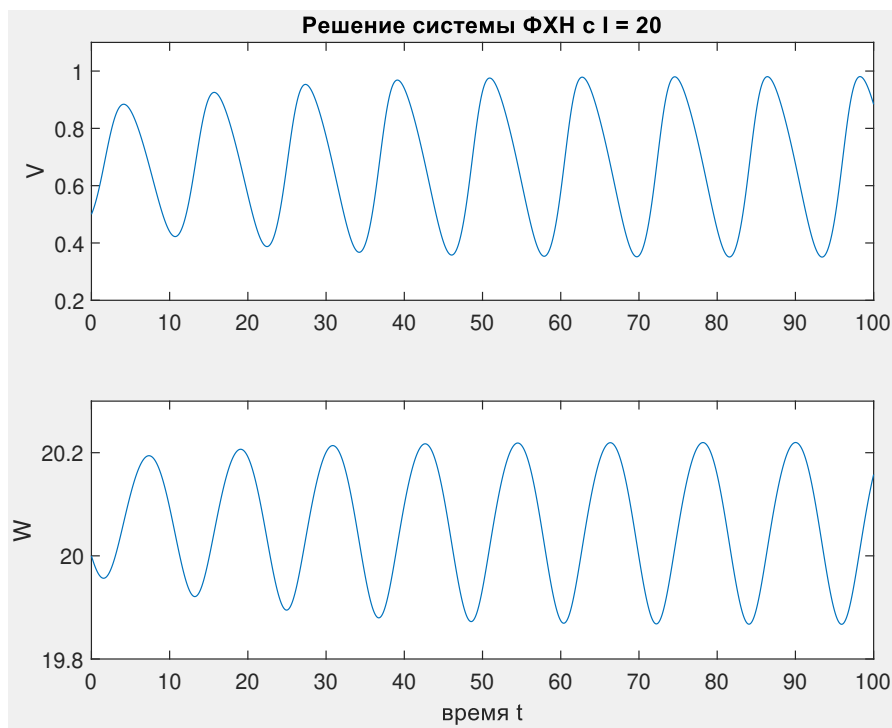


Рис. 1.4. Система ФХН с параметрами $a = 0.25$, $b = 0.3$, $c = 0.01$, $I = 20$, $(V_0, W_0) = (0.5, 20)$.

1.1.2. Возможные режимы

Ввиду того, что рассматриваемая модель представлена системой дифференциальных уравнений второго порядка, ее анализ сводится к исследованию двумерного фазового портрета системы, допускающего простое графическое представление.

В [27] приведено исследование фазового портрета системы (1.7), (1.8) и сделан вывод о том, что если b и c малы, модель может осуществлять релаксационные колебания, т. е. для (1.7), (1.8) возможен автоколебательный режим.

Если колебания в системе имеют постоянные период и амплитуду, устанавливаются независимо от начальных условий и поддерживаются благодаря свойствам самой системы, а не вследствие воздействия периодической силы, система называется автоколебательной, а сами колебания — релаксационными. В фазовом пространстве такому типу поведения соответствует предельный цикл.

Анализ системы (1.3), (1.4) в [39] привел к следующим выводам:

1. При выполнении условий $1 - 2b/3 < a < 1$, $0 < b < 1$ и $b > \phi^2$, существует единственное состояние равновесия.
2. Состояние равновесия устойчиво для малых значений параметра I .

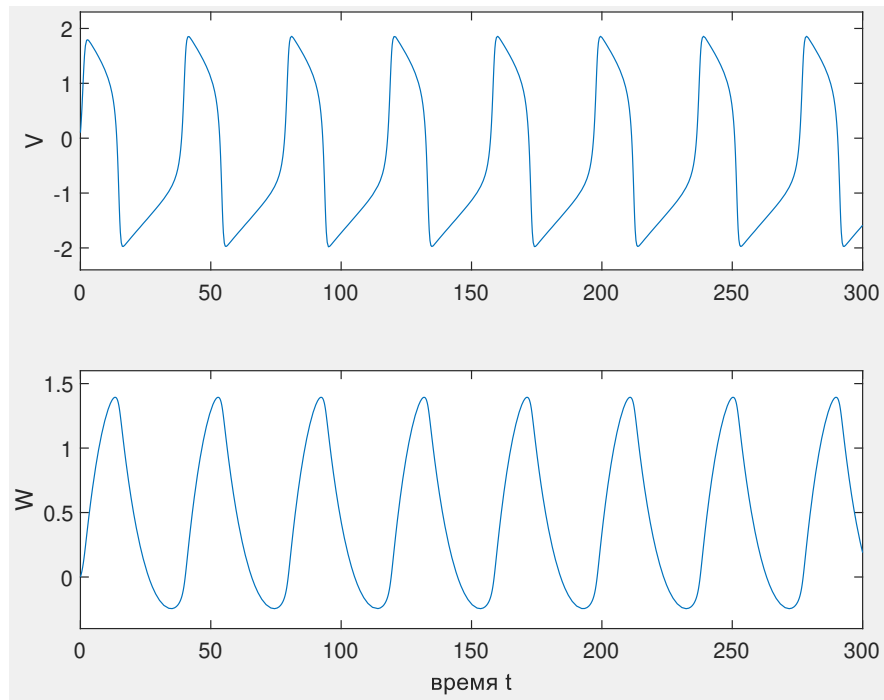


Рис. 1.5. Пример колебательного режима для классической (немодифицированной) системы ФХН с $I = 0.5$.

3. Для достаточно больших значений переменной I в системе ФХН существует колебательный режим.

1.2. Модификация модели ФХН

В классической модели нейрона ФХН увеличению входного сигнала соответствует увеличение амплитуды и частоты выходных колебаний. Она используется для моделирования только одного нейрона. Мы предлагаем использовать модель нейрона ФХН для моделирования динамики синхронизированного ансамбля нейронов, находящихся в ядре гипоталамуса. Исходя из биологических требований, нам не подойдет классическая модель нейрона ФХН, потому что в ней отсутствует эффект ингибирования (уменьшения амплитуды и частоты колебаний при росте входного сигнала). Отсюда возникает необходимость модифицировать модель так, чтобы увеличению входного сигнала отвечало уменьшение амплитуды и частоты выходных колебаний.

Для включения модели нейрона ФХН в модель гормональной оси необходимо определить, какие переменные будут соответствовать входу и выходу генератора колебаний, а также модифицировать модель, чтобы добиться желаемого свойства.

Естественно полагать в качестве входа переменную I . В качестве выхода можно взять переменную W , так как при моделировании форма графиков этой переменной по времени имеет синусоидальный вид, наиболее подходящий при моделировании гормональных осей. Для дальнейшего построения модели гормональной оси нас будут интересовать только $I \geq 0$, т. к. эта переменная будет характеризовать концентрацию некоторого гормона, которая не может быть меньше нуля.

Как ранее было замечено, параметр b отвечает за частоту колебаний. Поэтому модель можно модифицировать так: вместо b использовать нелинейную убывающую функцию от входа, а также взять нелинейную убывающую функцию от I и домножить ее на некоторый коэффициент I_0 . Таким образом, модифицированная модель имеет вид:

$$\dot{V} = V(a - V)(V - 1) - W + I_0 F(I) \quad (1.11)$$

$$\dot{W} = H(I)V - cW, \quad (1.12)$$

где $0 < a < 1$, $c > 0$, $I_0 > 0$,

$$H(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{k}\right)^r}, \quad F(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{k_f}\right)^2}, \quad (1.13)$$

и $k \geq 1$, $r \geq 1$, $k_f = 12$.

Нелинейности (1.13) являются функциями Хилла [8], которые широко используются в биохимии и физиологии. Здесь использованы убывающие функции Хилла, которые в общем виде записываются как

$$f(x) = \frac{\beta_{max}}{1 + (x/K)^n},$$

где β_{max} — максимальная скорость секреции, K — коэффициент подавления, n — коэффициент Хилла.

Как было отмечено ранее, при выборе I_0 достаточно большим появляются периодические решения.

В результате такой модификации получается, что при возрастании I , частота колебаний в выходных сигналах будет уменьшаться. Результаты моделирования модифицированной модели представлены на рис. 1.6. Более того, моделирование показало, что

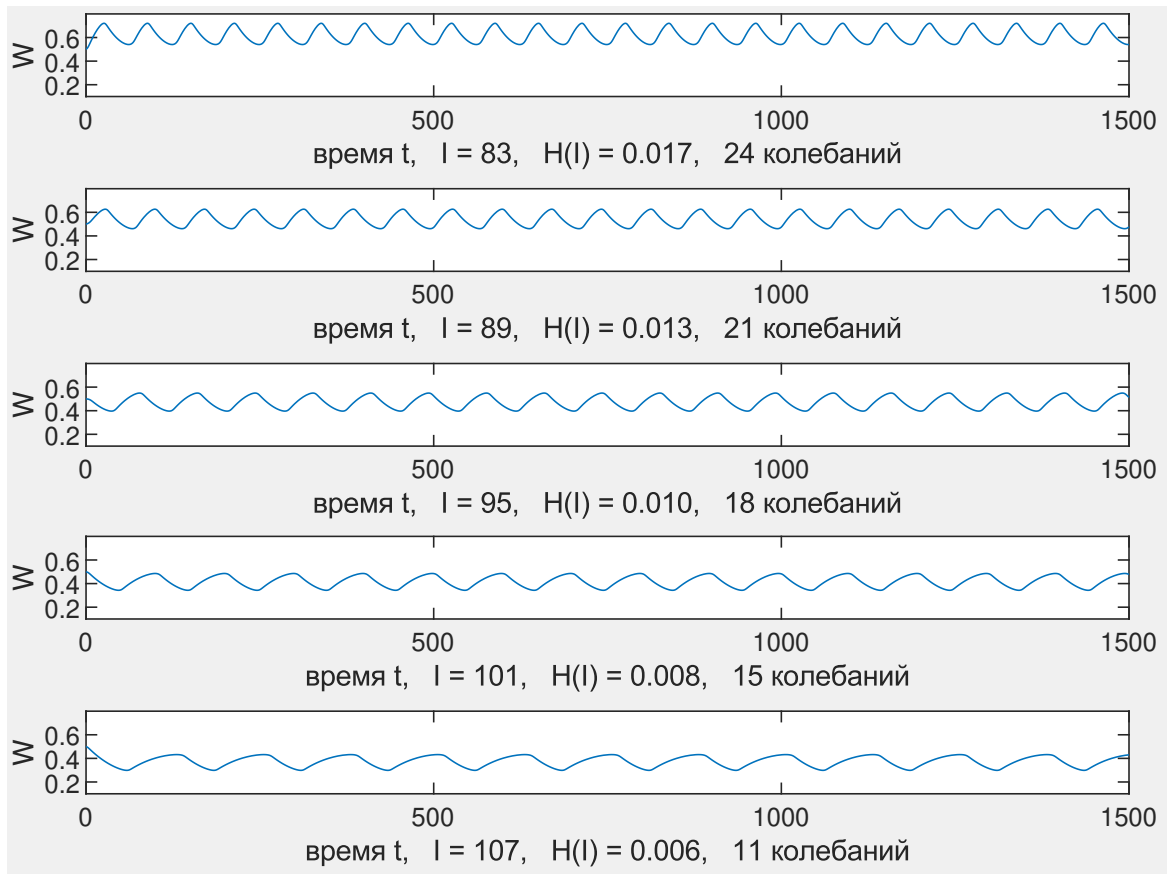


Рис. 1.6. Графики $W(t)$ решения модифицированной системы ФХН с параметрами $a = 0.5$, $c = 0.01$ и начальными условиями $(V_0, W_0) = (0.5, 0.5)$. При увеличении постоянного входа I , коэффициент, отвечающий за частоту $H(I)$ уменьшается, частота и амплитуда колебаний тоже уменьшаются.

при такой модификации увеличение входного сигнала влечет уменьшение амплитуды выходного сигнала.

Глава 2

Математическая модель

2.1. Предлагаемая математическая модель

Ансамбли синхронизированных нейронов гипоталамуса часто рассматривают в качестве некоторого генератора колебаний, который обладает следующими свойствами: с увеличением входного сигнала, амплитуда и частота выходных колебаний должна уменьшаться. Так как нейроны этого ансамбля синхронизированы, при их математическом описании часто предполагают, что этот ансамбль действует как единое целое (используется так называемая массовая модель). Исходя из этих соображений мы предлагаем использовать модифицированную модель нейрона ФитцХью—Нагумо из главы 2 для описания этого генератора колебаний. Схема предлагаемой модели изображена на рис. 2.1.

Пусть скалярные функции $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ определенные для $t \geq 0$ характеризуют концентрации в крови гормонов гипоталамуса, гипофиза и регулируемой эндокринной железы, соответственно. Чтобы учесть колебательный характер секреции гормона гипоталамуса, предлагается использовать модель нейрона ФитцХью—Нагумо подобно тому, как это было сделано в [11] с моделью нейрона «интегрировать-и-сработать». В результате, получается система дифференциальных уравнений

$$\dot{x} = H(z(t))V(t) - cx(t), \quad (2.1)$$

$$\dot{V} = V(t)(a - V(t))(V(t) - 1) - x(t) + I_0F(z(t)), \quad (2.2)$$

$$\dot{y} = -\beta y(t) + L(z(t))x(t), \quad (2.3)$$

$$\dot{z} = -\gamma z(t) + My(t), \quad (2.4)$$

где вещественные функции $H(\cdot)$, $F(\cdot)$, $L(\cdot)$ нелинейные невозрастающие, $0 < a < 1$, $I_0 > 0$.

Параметры c , β , γ являются строго положительными постоянными параметрами, характеризующими коэффициенты вывода гормонов из потока крови. Положительный параметр M и функция $L(\cdot)$ характеризуют стимуляцию секреции гормонов гипофиза и эндокринной железы, соответственно. Здесь $V(t)$ описывает совокупный электрический

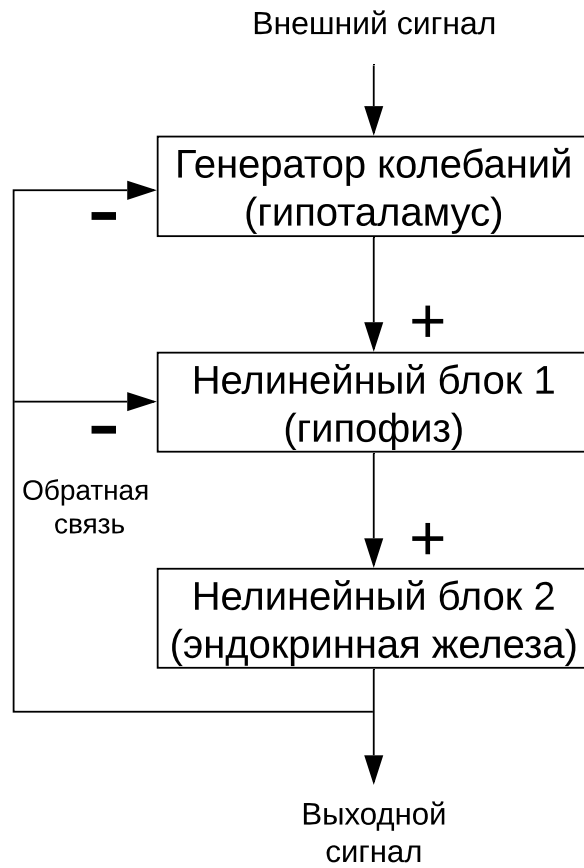


Рис. 2.1. Схема математической модели. Знаки плюс обозначает стимуляцию, знак минус — ингибирование. Генератор колебаний соответствует гипоталамусу, нелинейные блоки — гипофизу и эндокринной железе.

мембранный потенциал.

Уравнения (2.1), (2.2) описывают генератор колебаний, расположенный в гипоталамусе.

2.2. Простейшие свойства модели

Исследуем состояния равновесия системы (2.1) – (2.4).

Приравняем нулю правые части системы (2.1) – (2.4), предположив x , V , y , z постоянными. Тогда состояния равновесия системы (2.1) – (2.4) описываются решением следующей системы относительно x , y , z , V .

$$H(z)V - cx = 0, \quad (2.5)$$

$$V(a - V)(V - 1) - x + I_0F(z) = 0, \quad (2.6)$$

$$-\beta y + L(z)x = 0, \quad (2.7)$$

$$-\gamma z + My = 0. \quad (2.8)$$

Из (2.5), (2.8) выразим x и y

$$x = \frac{H(z)V}{c}, \quad (2.9)$$

$$y = \frac{\gamma z}{M}, \quad (2.10)$$

подставив которые в (2.6), (2.7), получим систему

$$V(a - V)(V - 1) - \frac{H(z)V}{c} + I_0F(z) = 0, \quad (2.11)$$

$$-\beta \frac{\gamma z}{M} + L(z) \frac{H(z)V}{c} = 0. \quad (2.12)$$

Решение этой системы позволяет определить состояния равновесия системы (2.1) – (2.4). При условии, что все участвующие в уравнениях системы (2.11), (2.12) параметры известны, решение этой системы V_0 , z_0 , а также найденные из (2.9), (2.10) x_0 , y_0 задают искомое состояние равновесия.

Для исследования устойчивости состояний равновесия системы (2.1) – (2.4), вычислим для нее матрицу Якоби

$$J(x, V, y, z) = \begin{bmatrix} -c & 0 & \frac{dH(z)}{dz}V & H(z) \\ L(z) & -\beta & \frac{dL(z)}{dz}x & 0 \\ 0 & M & -\gamma & 0 \\ -1 & 0 & I_0 \frac{F(z)}{dz} & -3V^2 + 2(1 + a)V - a \end{bmatrix}. \quad (2.13)$$

Пусть $J(x_0, V_0, y_0, z_0)$ обозначает матрицу (2.13), в которую подставили значения x_0, V_0, y_0, z_0 .

Теорема 1 (об устойчивости состояний равновесия). *Пусть система (2.1) — (2.4) имеет состояние равновесия x_0, V_0, y_0, z_0 . Если все собственные числа матрицы $J(x_0, V_0, y_0, z_0)$ имеют отрицательные вещественные части, то состояние равновесия x_0, V_0, y_0, z_0 является асимптотически устойчивым по Ляпунову.*

Утверждение этой теоремы является следствием применения теоремы Ляпунова об устойчивости по первому приближению [4] к рассматриваемой системе.

2.3. Выбор параметров модели

Исходя из цели построения модели, нас интересуют такие параметры, при которых у системы будут существовать периодические решения. Параметры a, c, I_0 входят в уравнения, которые описывают генератор колебаний. Параметр a выбирается произвольно из интервала $(0, 1)$, параметр $c > 0$ тоже выбирается произвольно. Параметр I_0 влияет на наличие периодических решений в системе, поэтому его подбирают достаточно большим, чтобы у системы (2.1) — (2.4) существовали периодические решения.

Ввиду того, что параметры c, β, γ характеризуют скорость вывода гормонов из крови, то обычно их выбирают небольшими и строго положительными. Аналогично поступают с положительным параметром M , который связан со стимуляцией выработки гормона гипофиза.

Из всех перечисленных параметров только от I_0 зависит наличие периодических решений в системе. Однако, стоит отметить, что при фиксированном значении I_0 , наличие периодических решений будет зависеть от нелинейности $H(\cdot)$.

Глава 3

Моделирование колебаний и переходных процессов

3.1. Выбор программных средств моделирования

Для моделирования системы (2.1) — (2.4) был выбран язык программирования MATLAB, так как он включает большое количество стандартных программ (солверов) для решения дифференциальных уравнений.

Солверы для обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) в MATLAB позволяют решать следующие типы ОДУ:

- явно заданные ОДУ вида $y' = f(t, y)$;
- линейно неявно заданные ОДУ вида $M(t, y)y' = f(t, y)$, где $M(t, y)$ — обратимая матрица;
- дифференциальные алгебраические уравнения¹;
- неявно заданные ОДУ вида $f(t, y, y') = 0$.

Также в MATLAB ОДУ вида $y' = f(t, y)$ можно решить солвером для дифференциальных уравнений с запаздываниями, приняв запаздывание равным нулю.

Солверы, решающие перечисленные задачи, не только могут решать системы ОДУ, но все они допускают локализацию событий.

Процессы численного решения некоторых систем ОДУ оказываются сложными для вычисления. Задача нахождения решения системы ОДУ называется жесткой, если искомое решение меняется незначительно (т. е. при малом изменении аргумента, имеется малое изменение значения), а близкие к нему решения изменяются сильно (т. е. при малом изменении аргумента, происходит большое изменение значения). Поэтому, в численном методе, решающем жесткие задачи, шаги должны быть достаточно малы, чтобы получать удовлетворительные результаты. Численные методы решения дифференциальных уравнений, предназначенные для решения жестких (нежестких) задач, называют жесткими (нежесткими). При этом нежесткие методы могут решать жесткие задачи, однако требуют значительных затрат времени на вычисления.

¹ дифференциальные уравнения, в которых отсутствуют некоторые компоненты вектора y'

Различные численные методы реализованы в солверах ОДУ в MATLAB. Например, в ode45 и ode23 реализованы неявный метод Рунге-Кутты порядков (4,5) и (2,3), соответственно; в солвере ode113 реализован метод Адамса—Бэшфорда—Мултона; в dde23 реализован тот же метод, что и в ode23, но допускается наличие запаздываний. Следовательно, все солверы ОДУ делятся на жесткие и нежесткие, то есть на те, которые следует выбирать для вычисления решений жестких и нежестких задач, соответственно.

Таблица 3.1. Классификация солверов

Нежесткие	Жесткие
ode23, ode45, ode113, dde23	ode15s, ode23s, ode23t, ode23tb

Ясно, что имея некоторую задачу, аналитическое решение которой неизвестно, встает вопрос определения типа задачи (жесткая или нежесткая) для дальнейшего численного решения и моделирования. В таких случаях выбор подходящего типа солвера происходит экспериментально. Например, если написанная для поставленной задачи программа с использованием ode45 за удовлетворительное время находит решение, то выбор солверов сводится к нежестким, иначе к жестким.

Для численного решения поставленной задачи необходимо привести системку обыкновенных дифференциальных уравнений к системе уравнений первого порядка, записанных в явном виде на некоторых интервалах времени. Программа, написанная для солвера ode45 быстро справилась с решением задачи, поэтому все численные эксперименты проводились с ее использованием.

3.2. Анализ результатов моделирования

Для численного моделирования и анализа динамики рассматриваемой системы были зафиксированы следующие параметры и функции

$$a = 0.5, c = 0.01, \beta = 0.15, \gamma = 0.1, M = 0.15, I_0 = 30, \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned}
 L(z) &= 1 + \frac{0.1}{1 + z^2}, \\
 F(z) &= \frac{1}{1 + (z/12)^2}, \\
 H(z) &= \frac{1}{1 + (z/k)^r},
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

где параметры основной функции Хилла k , r могут меняться в диапазонах $k \geq 1$, $r \geq 1$. Наиболее подробно будет рассмотрен случай $r = 4$.

Как отмечалось ранее, здесь использованы убывающие функции Хилла, которые в общем виде записываются как [8]

$$f(x) = \frac{\beta_{max}}{1 + (x/K)^n},$$

где β_{max} — максимальная скорость секреции, K — коэффициент подавления, n — коэффициент Хилла.

3.2.1. Существование и единственность состояния равновесия

Выбрав заранее параметры, можно рассмотреть график системы (2.11), (2.12) относительно переменных z , V . При $r = 4$, выбирая значения k в нелинейности Хилла $H(\cdot)$ так, что $k \geq 1$, получаем (см. рис. 3.1, 3.2, 3.3), что состояние равновесия существует и оно единственно.

3.2.2. Области в пространстве параметров функции Хилла, в которых существуют колебания

На рис. 3.4 изображен график изменения концентраций гормонов в течение примерно суток (1500 минут \approx 25 часов).

В процессе моделирования наблюдалось такое явление: при некоторых наборах параметров k , r и произвольных начальных значениях в системе устанавливалось периодическое решение, а при других наборах параметров k , r периодических решений не было, зато наблюдалось устойчивое состояние равновесия. Чтобы более подробно изучить динамику системы, была построена бифуркационная диаграмма [3], изображенная на рис. 3.5. Из нее следует, что в пространстве параметров k , r есть область, взяв значения параметров из которой, мы получаем периодические решения.

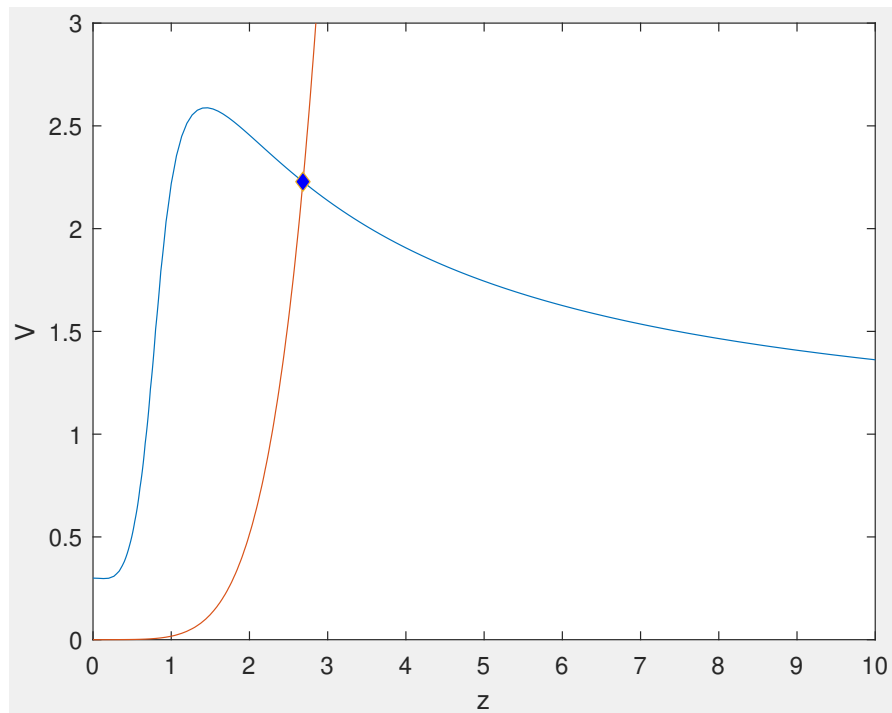


Рис. 3.1. Решение системы (2.11), (2.12) при $k = 5$, $r = 4$.

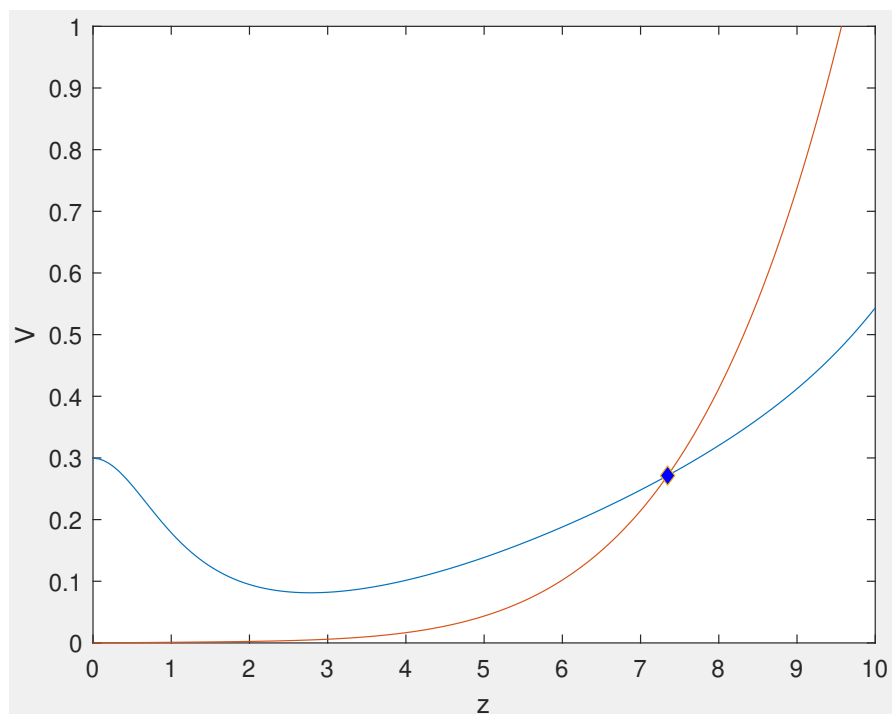


Рис. 3.2. Решение системы (2.11), (2.12) при $k = 30$, $r = 4$.

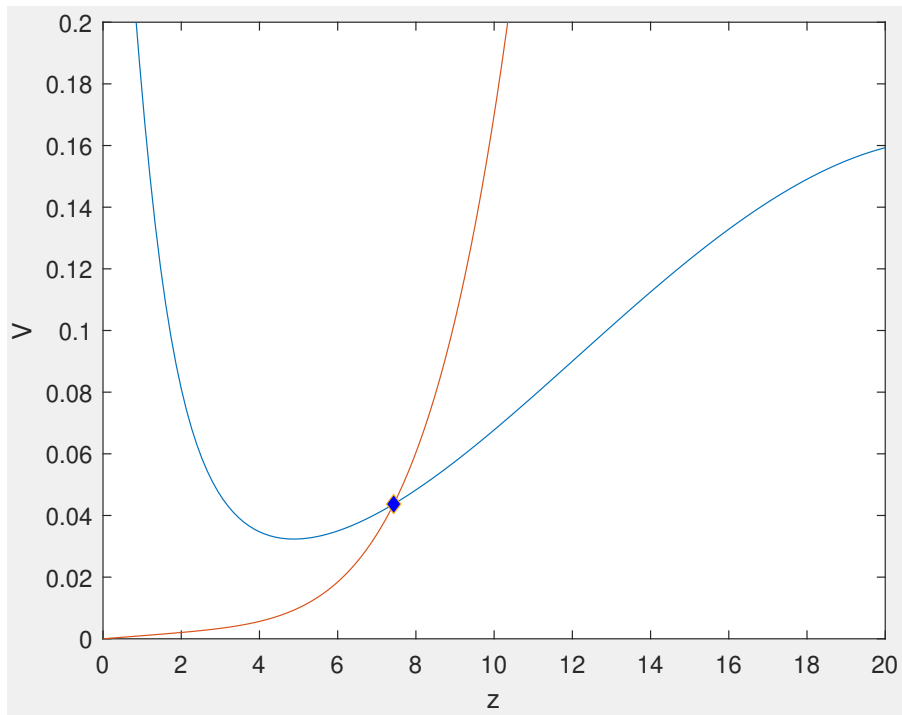


Рис. 3.3. Решение системы (2.11), (2.12) при $k = 50$, $r = 4$.

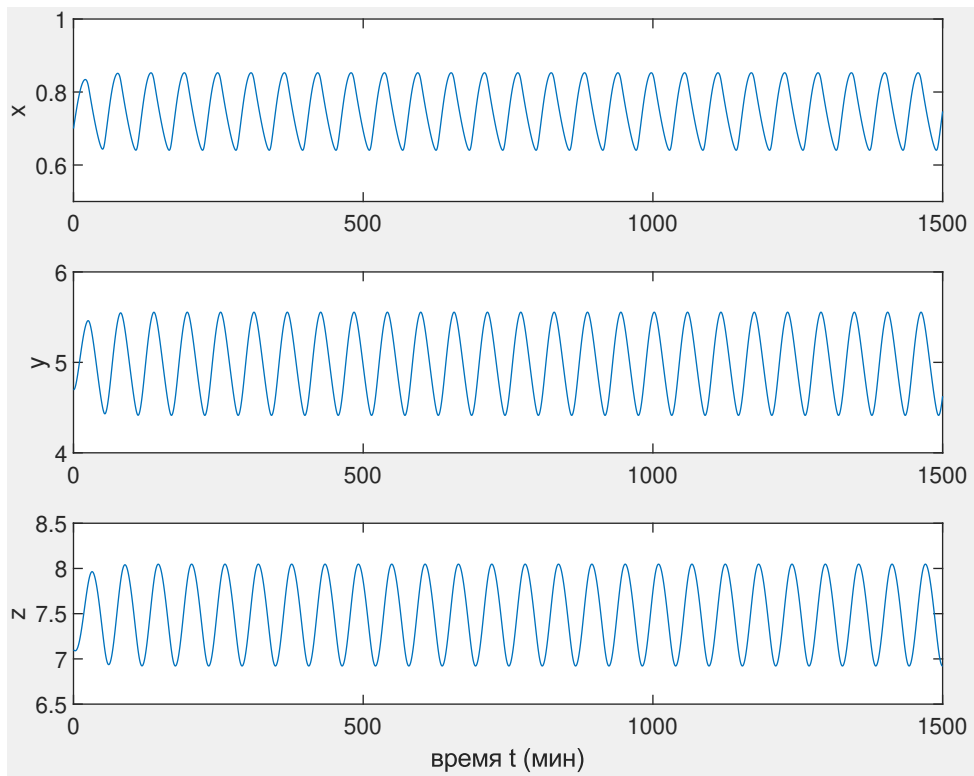
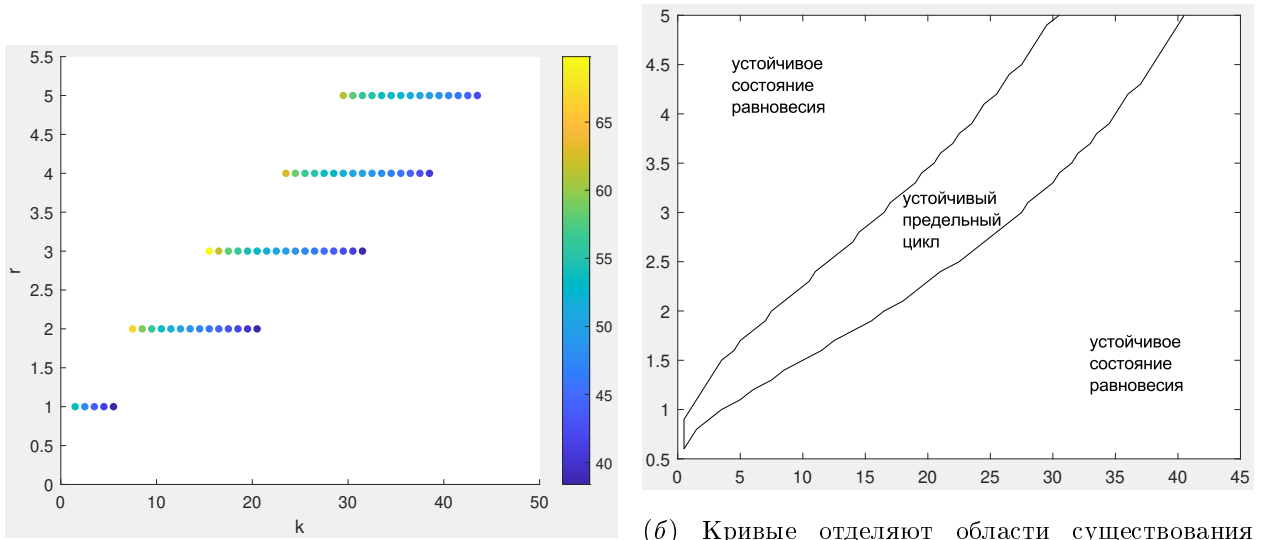


Рис. 3.4. Периодическое решение системы (2.1) — (2.4). Для моделирования были взяты значения параметров $k = 25$, $r = 4$.



(а) Наличие точки означает, что при соответствующих параметрах существует периодическое решение. Значению периода сопоставлен цвет в цветной полосе, расположенной справа от графика.

(б) Кривые отделяют области существования устойчивого состояния равновесия от области существования устойчивого предельного цикла. По горизонтали отложен параметр k , по вертикали — параметр r .

Рис. 3.5. Двупараметрические бифуркационные диаграммы для параметров k , r в нелинейности $H(\cdot)$.

3.2.3. Бифуркационные значения параметра k при фиксированном значении коэффициента Хилла

Зафиксируем значение коэффициента Хилла $r = 4$ и изучим более подробно как изменяется динамика системы с ростом параметра k (см. бифуркационную диаграмму на рис. 3.5).

Границы отрезка значений параметра k , для которых существует устойчивое состояние равновесия, обозначим k_1^* , k_2^* . Для уточнения результатов моделирования применим теорему 1 о локальной устойчивости состояний равновесия. Для разных значений k при фиксированном значении $r = 4$ вычислим состояния равновесия (x_0, V_0, y_0, z_0) и посчитаем собственные числа матрицы Якоби $J_k(x_0, V_0, y_0, z_0)$. Обозначим через $\lambda_{max}^{(k)}$ собственное число матрицы Якоби $J_k(x_0, V_0, y_0, z_0)$ с максимальной вещественной частью. В результате, получим таблицу 3.2 и график (см. рис. 3.6).

С помощью численного моделирования получаем: $k_1^* \approx 23.771144$, $k_2^* \approx 35.19356$. Для k_1^* собственные числа матрицы Якоби получаются $\pm 0.11i$, $-0.17 \pm 0.08i$, а для k_2^* собственные числа $\pm 0.2i$, $-0.19 \pm 0.15i$. Таким образом, и в том, и в другом случае мы имеем пару чисто мнимых собственных значений, что соответствует бифуркации Андро-

нова—Хопфа. Точки k_1^* , k_2^* разбивают область значений параметра k на три интервала, в каждом из которых система имеет свою динамику.

Таблица 3.2. Собственные числа матриц Якоби с максимальной вещественной частью

k	$\lambda_{max}^{(k)}$
20	$-0.03 \pm 0.06i$
23	$-0.03 \pm 0.09i$
24	$0.02 \pm 0.12i$
30	$0.08 \pm 0.17i$
35	$0.002 \pm 0.2i$
36	$-0.007 \pm 0.2i$
39	$-0.03 \pm 0.21i$
45	$-0.06 \pm 0.21i$

Разберем подробно поведение системы в каждом из трех интервалов.

Случай $0 < k < k_1^*$

Из результатов компьютерного моделирования следует, что при $k < k_1^*$ система имеет глобально асимптотически устойчивое состояние равновесия. При любых начальных данных решение сходится к нему (см. рис. 3.7).

В этом случае собственные числа матрицы Якоби с наибольшей вещественной частью представляют собой комплексно-сопряженную пару. Таким образом состояние равновесия системы устойчиво (см. рис. 3.8). При бифуркационном значении $k = k_1^*$ комплексно-сопряженная пара становится чисто мнимой, отличной от нуля.

Случай $k_1^* < k < k_2^*$

При $k_1^* < k < k_2^*$ состояние равновесия по-прежнему существует, но является неустойчивым. При любых других начальных данных решение стремится к некоторому периодическому решению (рис. 3.9).

Для состояния равновесия собственные значения матрицы Якоби представляют собой две комплексно-сопряженные пары, у одной из которых вещественные части отрицательны, а у другой — положительны. Численное моделирование показывает, что имеющийся предельный цикл является глобально устойчивым (см. 3.10).

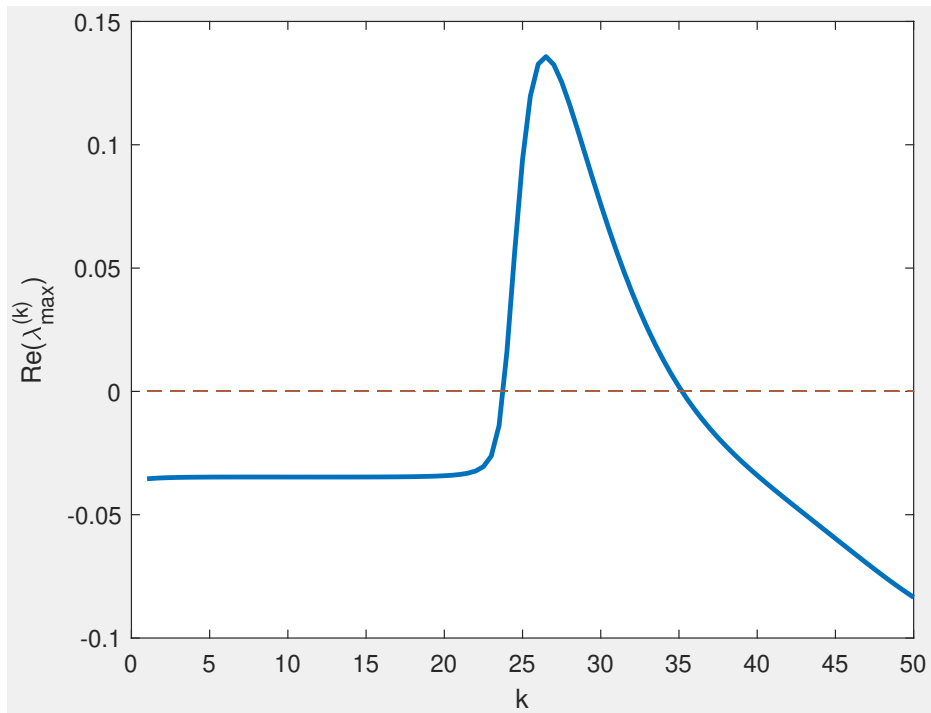


Рис. 3.6. Значения вещественных частей собственных чисел матриц Якоби с максимальной вещественной частью при разных k и фиксированном $r = 4$. Отрицательные значения кривой отвечают устойчивому, а положительные — неустойчивому состоянию равновесия.

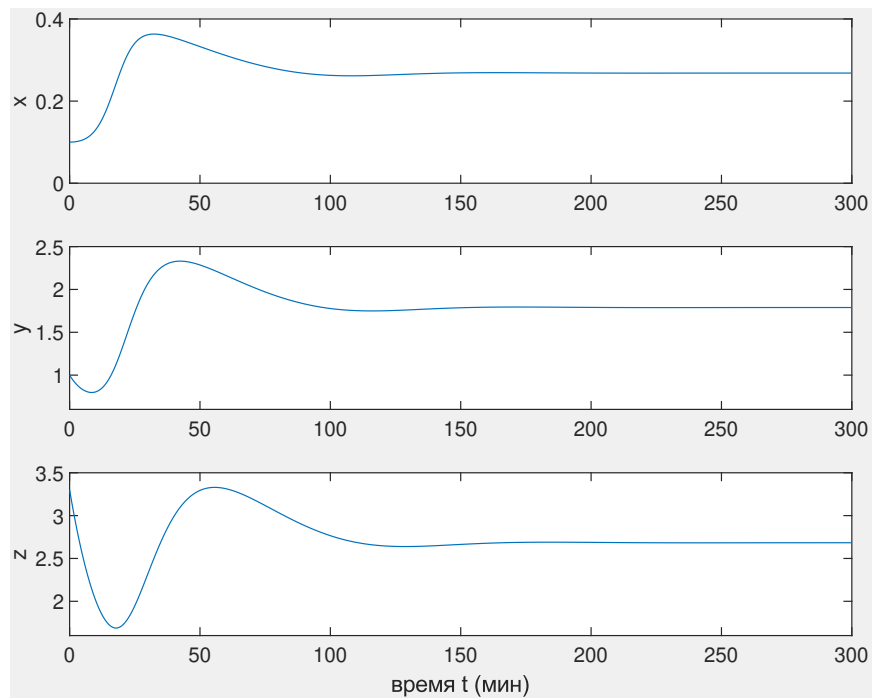


Рис. 3.7. Случай $0 < k < k_1^*$. Переходный процесс при $k = 5$, $r = 4$. Возмущенное решение стремится к асимптотически устойчивому состоянию равновесия.

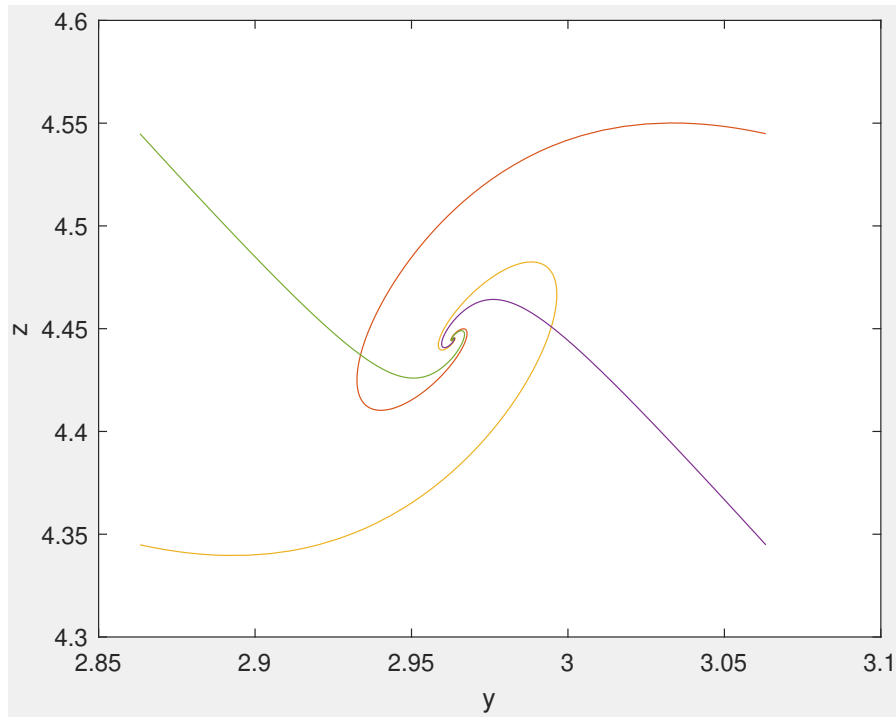


Рис. 3.8. Случай $0 < k < k_1^*$. Проекция траекторий в плоскости y, z при $k = 10, r = 4$. Глобально устойчивое состояние равновесия.

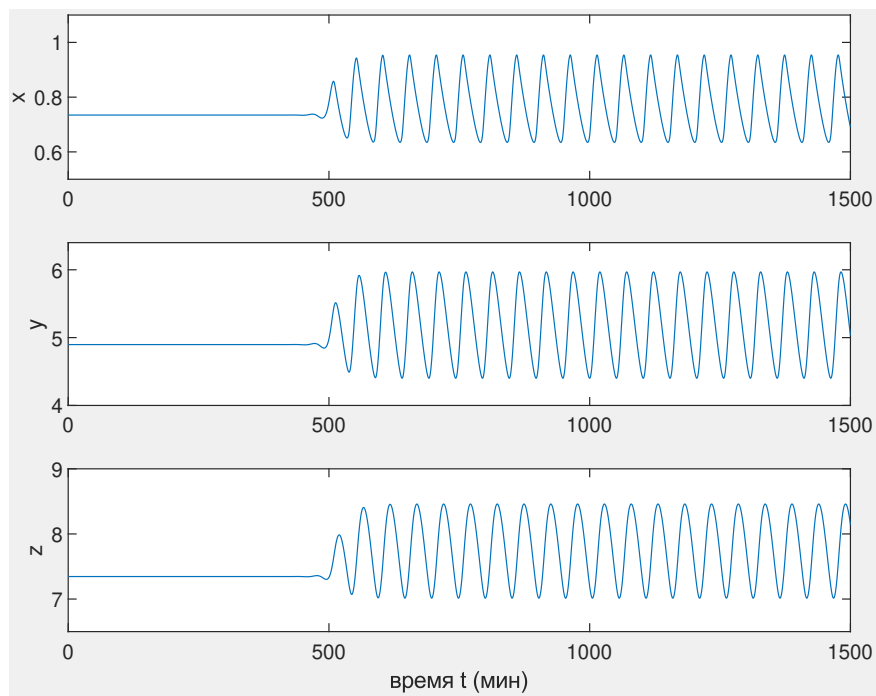


Рис. 3.9. Случай $k_1^* < k < k_2^*$. Переходный процесс при $k = 30, r = 4$. Переход от неустойчивого состояния равновесия к устойчивому периодическому решению.

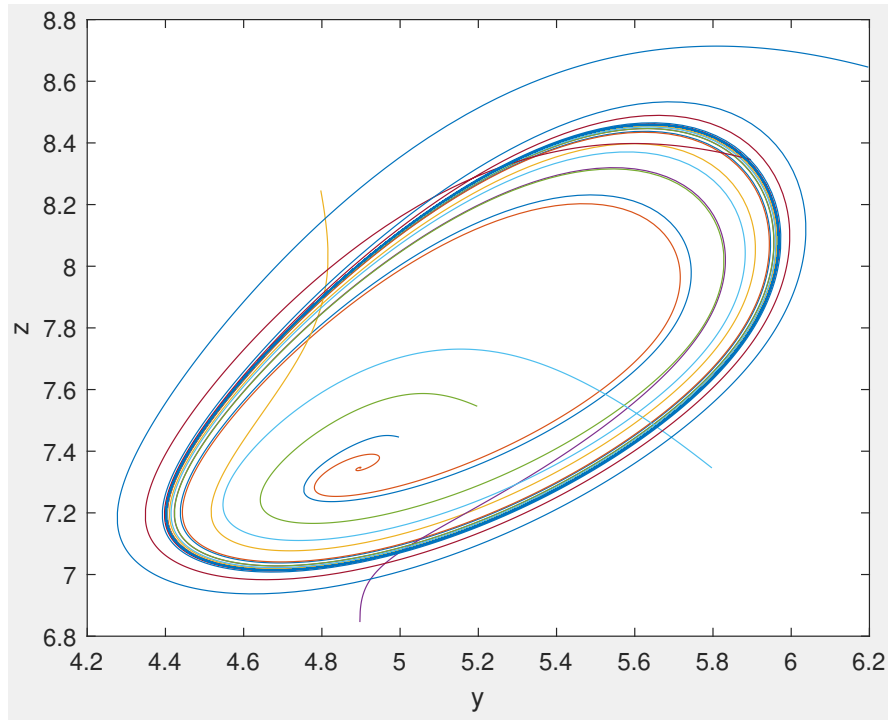


Рис. 3.10. Случай $k_1^* < k < k_2^*$. Проекция траекторий в плоскости y, z при $k = 30, r = 4$. Глобально устойчивый предельный цикл.

Случай $k_2^* < k$

С точки зрения динамики этот случай наиболее интересен. Анализ матрицы Якоби показывает, что в этом случае в системе существует асимптотически устойчивое состояние равновесия, которому отвечают две пары комплексно-сопряженных собственных чисел с отрицательными действительными частями (т. е. состояние равновесия представляет собой сложный устойчивый фокус).

Было обнаружено, что существует точка k_3^* , такая что $k_3^* > k_2^*$, $k_3^* \approx 39$, и при $k_3^* < k$ указанное состояние равновесия является глобально устойчивым, см. рис. 3.11, 3.12.

В то же время, при $k_2^* < k < k_3^*$ имеет место бистабильность — одновременное существование асимптотически устойчивого состояния равновесия и устойчивого по Ляпунову периодического решения. Например, при $k = 36$ по бифуркационной диаграмме 3.5, полученной путем численного моделирования, видно, что имеется периодическое решение, а по собственному значению $\lambda_{max}^{(36)}$ из таблицы 3.2 ясно, что также существует асимптотически устойчивое состояние равновесия.

Точнее, система имеет устойчивое состояние равновесия, область притяжения ко-

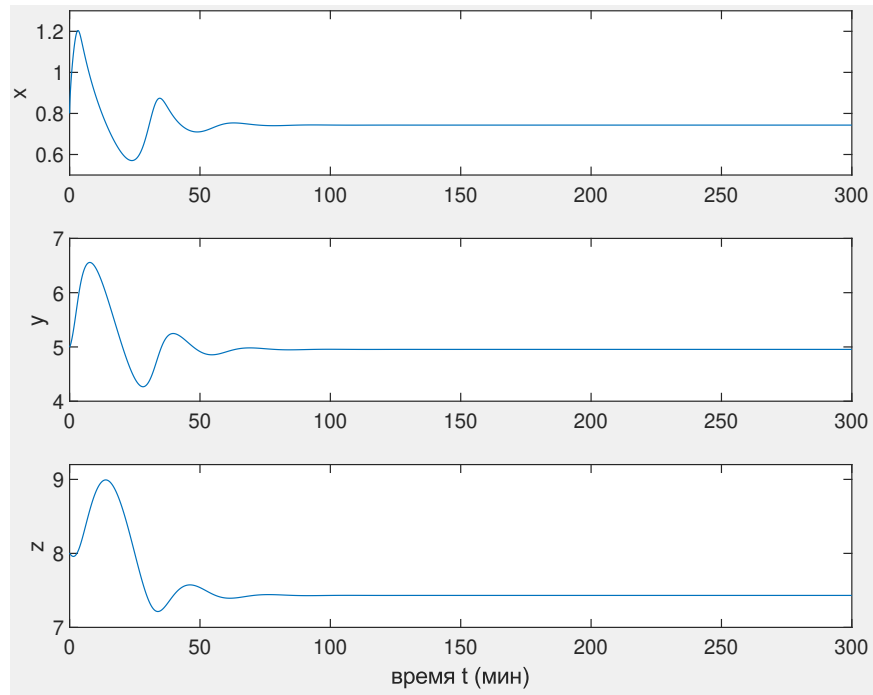


Рис. 3.11. Случай $k_3^* < k$. Переходный процесс при $k = 50$, $r = 4$. Возмущенное решение стремится к асимптотически устойчивому состоянию равновесия.

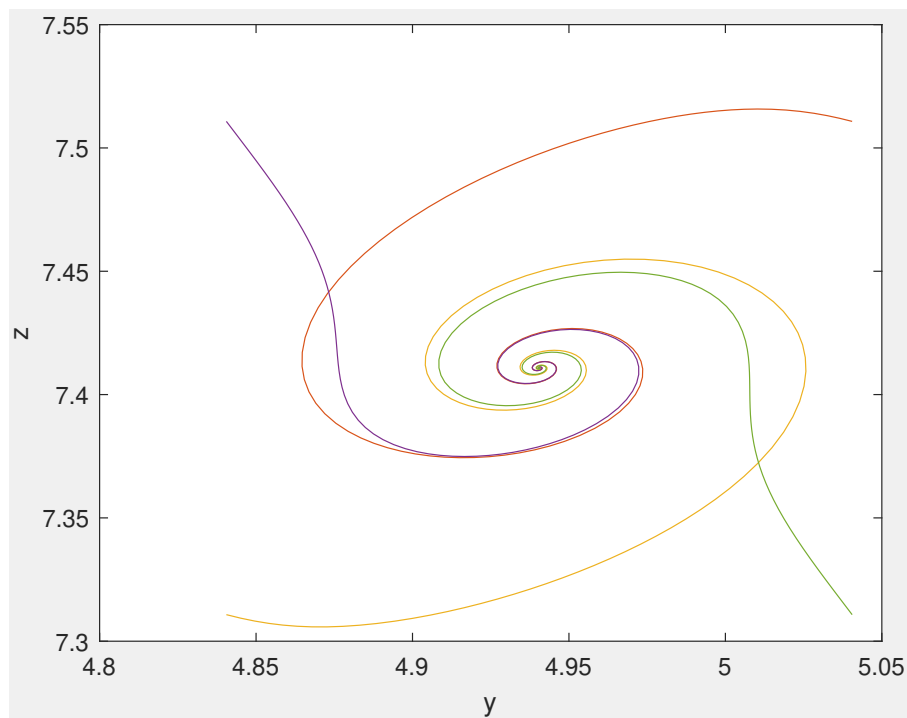


Рис. 3.12. Случай $k_3^* < k$. Проекция траекторий в плоскости y, z при $k = 45$, $r = 4$. Глобально устойчивое состояние равновесия.

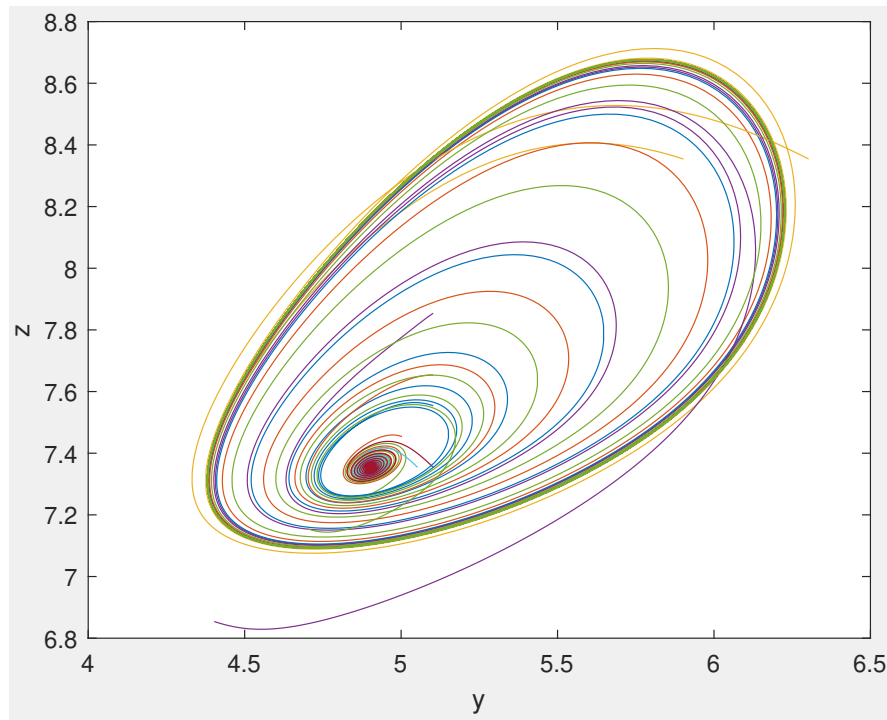


Рис. 3.13. Случай $k_2^* < k < k_3^*$. Проекция траекторий в плоскости y, z при $k = 36, r = 4$. Локально устойчивое состояние равновесия, неустойчивый предельный цикл малой амплитуды и устойчивый предельный цикл большой амплитуды.

того ограничена. Эту область охватывает устойчивый предельный цикл большой амплитуды. На границе областей притяжения состояния равновесия и большого цикла лежит неустойчивый цикл малой амплитуды (см. рис. 3.13, 3.14). При уменьшении значения параметра k до k_2^* область притяжения состояния равновесия сжимается в точку и рождается глобально устойчивый предельный цикл.

Механизм возникновения колебаний

Таким образом, с ростом параметра k , при его прохождении через точку k_1^* , из устойчивого состояния равновесия рождается устойчивый предельный цикл. Это появление цикла связано с прохождением пары устойчивых собственных чисел матрицы Якоби через мнимую ось в точке, отличной от нуля. Такое поведение соответствует суперкритической бифуркации Андронова-Хопфа и «мягкому» сценарию возникновения колебаний [5, 6].

Иной механизм наблюдается при уменьшении значения параметра k в окрестности точки k_3^* . При прохождении k (с уменьшением) через точку k_3^* локальная устойчивость

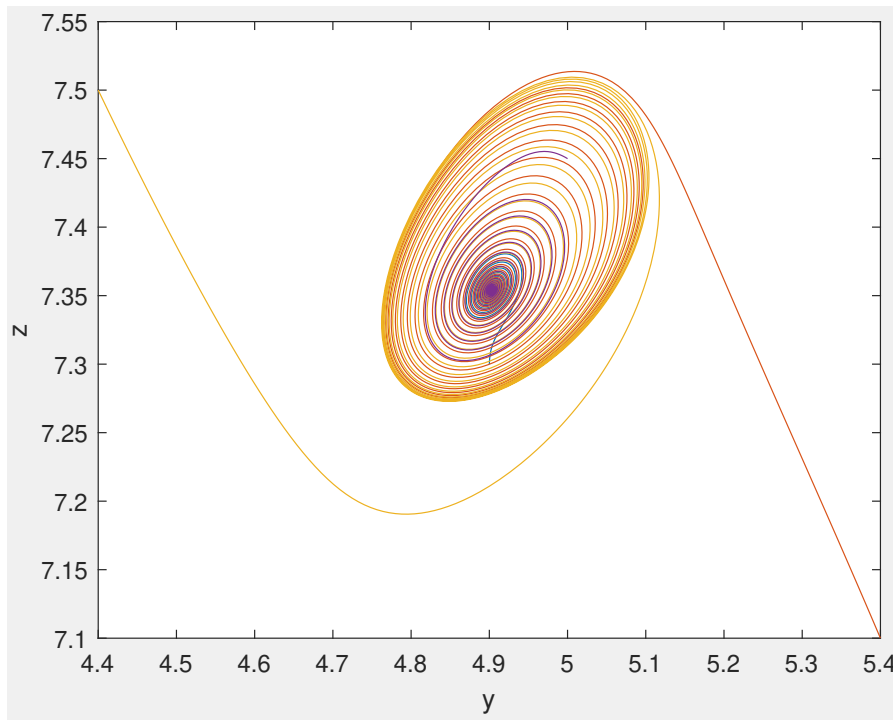


Рис. 3.14. Случай $k_2^* < k < k_3^*$. Проекция траекторий в плоскости y, z при $k = 36, r = 4$. Приближенное изображение окрестности локально устойчивого состояния равновесия.

состояния равновесия сохраняется, но его область притяжения резко сужается. При этом рождаются два предельных цикла — неустойчивый, малой амплитуды, и устойчивый, большой амплитуды. Такой сценарий отвечает субкритической бифуркации и «жесткому» сценарию возникновения колебаний [5, 6]. При $k_2^* < k < k_3^*$ в системе наблюдается бистабильность, а при дальнейшем уменьшении параметра k малый неустойчивый цикл «схлопывается» в точку.

3.3. Циркадные колебания

Циркадные ритмы — циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанные со сменой дня и ночи. Период циркадных ритмов обычно близок к 24 часам (1440 минут). В нейроэндокринных системах циркадный ритм накладывается на ритм ультрадианных колебаний, рассмотренных в предыдущем параграфе.

Для моделирования циркадных колебаний была проведена модуляция гармоническим сигналом с периодом равным 24 часа. Она заключается в следующем [11]: в

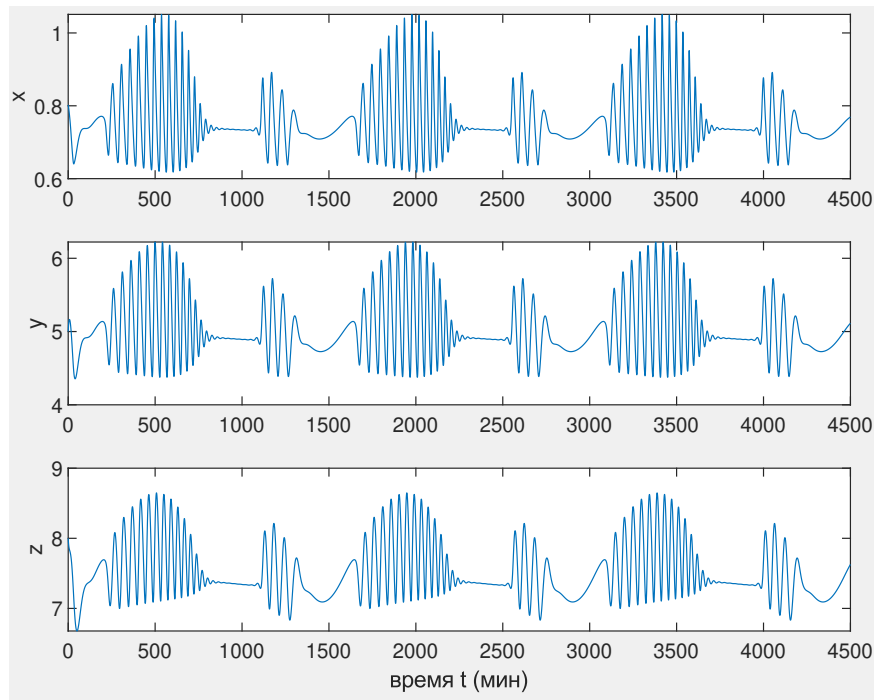


Рис. 3.15. Циркадные колебания. Режим пачек колебаний (bursting) при $m = 10$ на протяжении трех суток.

функции Хилла $H(\cdot)$ из уравнений (3.2) в качестве коэффициента репрессии взяли

$$k(t) = 23 - m \cos\left(\frac{2\pi t}{1440}\right). \quad (3.3)$$

Остальные параметры были выбраны как в (3.1), за исключением коэффициента Хилла, который был взят $r = 3$.

При $m = 10$ в (3.3) был получен режим пачек колебаний (bursting), см. рис. 3.15.

При $m = 7$ в (3.3) был получен режим, график которого изображен на рис. 3.16.

Результаты моделирования циркадных ритмов согласуются с имеющимися экспериментальными данными. Для сравнения была взята статья [44], в которой приведены данные эксперимента с лабораторными крысами, у которых в течение суток с периодом 10 минут измерялся уровень кортикостерона, гормона надпочечников. (Динамика кортикостерона у крыс, на которых проводился эксперимент, примерно отвечает динамике кортизола у людей.) На рис. 3.17, *a* изображен приведенный в [44] график концентрации кортикостерона в крови крыс, полученный в результате биологического эксперимента. По графику видно, что амплитуда колебаний увеличивается во время циркадного пика. Такое же поведение колебаний удастся получить с помощью предложенной в данной работе математической модели. В терминах нашей математической модели концентрации

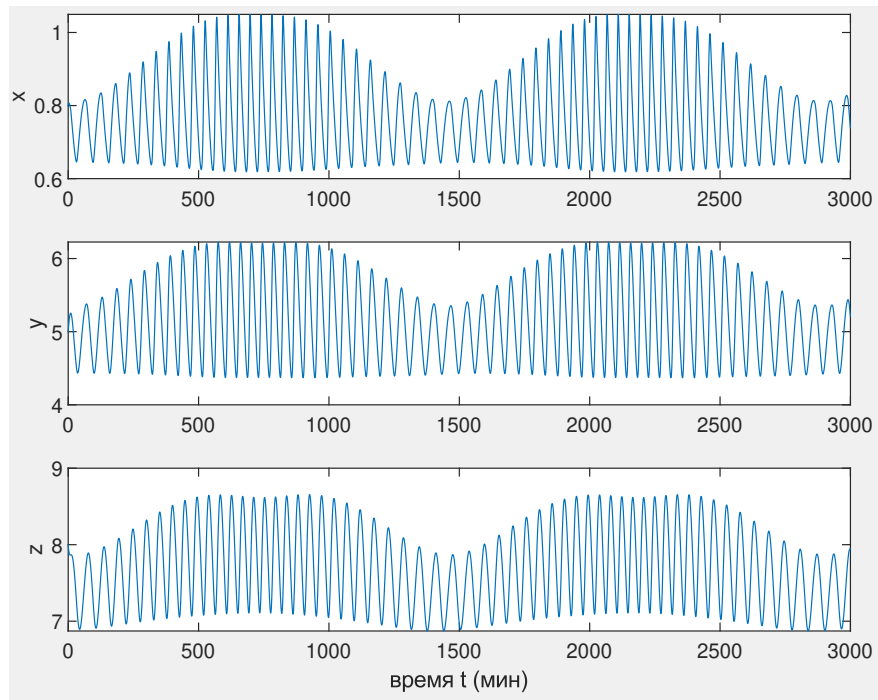
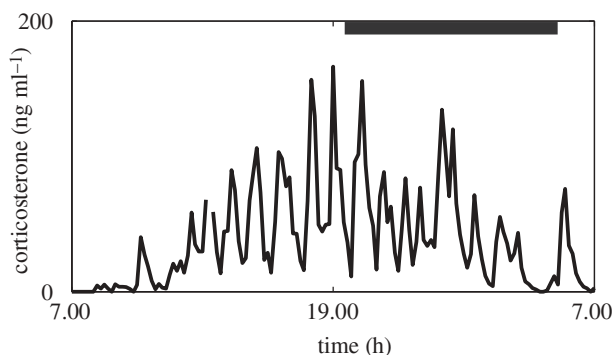
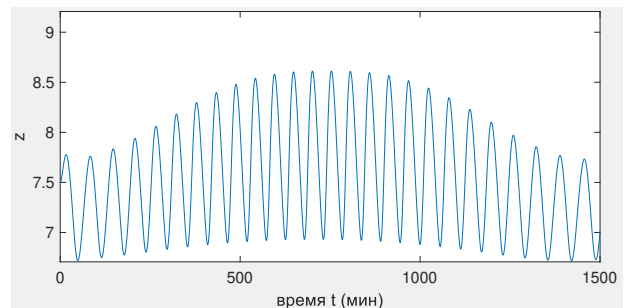


Рис. 3.16. Циркадные колебания при $m = 7$ на протяжении двух с половиной суток.

кортикостерона отвечает переменная $z(t)$. График ее изменения на протяжении суток изображен на рис. 3.17, б. Параметры при моделировании концентрации кортикостерона были выбраны несколько отличными от рассмотренных в предыдущем параграфе (в частности, коэффициент Хилла был выбран $r = 3$).



(а) Результат биологического эксперимента [44].



(б) Результат, полученный с помощью модели данной работы.

Рис. 3.17. Динамика уровня кортикостерона в крови млекопитающего на протяжении суток.

Выводы

В работе была предложена новая математическая модель гормональной оси «гипоталамус—гипофиз—эндокринная железа». Колебательность секреции гормона гипоталамуса вызвана деятельностью синхронизированного ансамбля нейронов в ядре гипоталамуса. В модели гормональной системы была использована модифицированной модели нейрона ФитцХью—Нагумо при предположении, что синхронизированный ансамбль нейронов действуют как единое целое и может быть описан моделью одного нейрона (массовая модель).

В классической модели ФитцХью—Нагумо увеличению входного сигнала (тока) соответствует увеличение амплитуды и частоты выходных колебаний. Однако для моделирования рассматриваемой гормональной системы увеличению входного сигнала (уровня гормона эндокринной железы) должно соответствовать уменьшение амплитуды и частоты выходных колебаний гормона гипоталамуса, чем и была вызвана необходимость выполненной в работе модификации.

Новизна предложенной гормональной модели заключается в том, что в качестве генератора импульсов гипоталамуса использована модифицированная модель нейрона ФитцХью—Нагумо. В работе были описаны состояния равновесия модели и проведен анализ их устойчивости по Ляпунову. Были сформулированы условия, которым должны удовлетворять параметры модели, для обеспечения колебательности.

Значительную часть работы составили результаты численного моделирования гормональной системы и бифуркационный анализ. Результаты моделирования были проиллюстрированы графиками периодических решений и переходных процессов, бифуркационными диаграммами и фазовыми портретами. При определенном выборе параметров в системе удалось обнаружить разные виды бифуркаций, а также явление бистабильности.

В работе были приведены результаты моделирования, иллюстрирующие не только ультрадианные колебания (с периодом около 0,8—3 часа), но и циркадные, период колебаний которых составляет около 24 часов. Было показано, что за счет подходящего выбора параметров можно обеспечить хорошее согласование с данными медицинского эксперимента.

Таким образом, поставленная задача разработки нейрогормональной модели на ос-

нове модели ФитцХью—Нагумо была решена полностью. Предлагаемая модель способна описывать колебательную динамику выработки гормонов гипоталамуса, гипофиза и эндокринной железы.

В дальнейшем планируется продолжение работы по совершенствованию модели. Одним из направлений является разработка методов оценивание (идентификации) параметров предлагаемой модели на основе опубликованных медицинских данных.

Заключение

Таким образом, в работе была предложена новая математическая модель гормональной оси «гипоталамус—гипофиз—эндокринная железа». Предложенная модель отразила главную особенность рассматриваемой гормональной оси, а именно колебательный характер секреции гормонов гипоталамуса. Это удалось сделать с помощью модифицированной модели нейрона ФитцХью—Нагумо, модификация которой была также предложена в работе. Колебательная динамика выработки гормонов была иллюстрирована результатами численного моделирования.

Математическое моделирование играет важную роль в изучении нейрогормональной системы человека. По этическим соображениям многие процессы, происходящие в мозгу человека, не могут быть измерены, так как они связаны с ущербом для здоровья. Эксперименты над лабораторными животными не всегда вполне отражают свойства человеческого организма. Поэтому математическое моделирование (в сочетании с доступными медицинскими данными) открывает путь к неинвазивному исследованию гормональной системы человека.

Эти исследования могут быть использованы при разработке новых методов гормональной терапии. Например, в фармакологии важна задача создания систем доставки лекарственных средств, имитирующих колебательность, наблюдаемую в нейроэндокринной регуляции. Важное современное направление — разработка электронных устройств с обратной связью, которые определяют уровни циркулирующих гормонов, а затем вводят гормональные препараты автоматически, в колебательном режиме. В качестве примера таких устройств выступает искусственная поджелудочная железа.

Предложенная математическая модель может позволить проводить изучение гормональной системы человека неинвазивно, без каких-либо этических ограничений, а также учитывать индивидуальные особенности пациента.

На тему гормональной регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-эндокринная железа у автора имеются совместные публикации [2, 11]. Часть результатов докладывалась на Международной студенческой конференции «Science and Progress 2020» (СПбГУ) и на конференции «Математическая теория управления и ее приложения (МТУИП-2020)» (АО «Концерн «ЦНИИ «Электроприбор»).

Список литературы

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Чурилов А. Н., Салахова Э. Р. Колебания в нейроэндокринной системе: модель регуляции, основанная на использовании событий // Материалы конференции «Математическая теория управления и ее приложения (МТУИП-2020)». — СПб.: АО «Концерн «ЦНИИ «Электроприбор». — 2020. — 6 – 8 октября. — С. 303–304.
3. Теория бифуркаций динамических систем на плоскости / Андронов А. А., Леонтович Е. А., Гордон И. М. и Майер А. Г. — М. : Наука, 1967.
4. Демидович Б. П. Лекции по математической теории устойчивости. — М. : Наука, 1967.
5. Арнольд В. И. Дополнительные главы теории обыкновенных дифференциальных уравнений. — М. : Наука, 1978.
6. Теория бифуркаций / Арнольд В. И., Афраймович В. С., Ильяшенко Ю. С. и Шильников Л. П. // Динамические системы – 5. — Итоги науки and техн. Сер. Современ. пробл. мат. Фундам. направления. М. : ВИНТИ, 1986. — С. 5–218.
7. Advances in mathematical modelling of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dynamics and the neuroendocrine response to stress / Stanojević A., Marković V. M., Čuprić Ž., Kolar-Anić L., and Vukojević V. // Current Opinion Chem. Eng. — 2018. — Vol. 21. — P. 84–95.
8. Alon U. Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits. — Boca Raton, FL : Chapman & Hall/CRC, 2007.
9. Bairagi N., Chatterjee S., Chattopadhyay J. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics — a mathematical study based on clinical evidence // Math. Med. Biol. — 2008. — Vol. 25, no. 1. — P. 37–63.
10. Cartwright M., Husain M. A Model for the Control of Testosterone Secretion // J. Theor. Biol. — 1986. — Vol. 123. — P. 239–250.
11. Churilov A. N., Milton J., Salakhova E. R. An integrate-and-fire model for pulsatility in the neuroendocrine system // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. — 2020. — Vol. 30, no. 8. — P. 083132.

12. Danziger L., Elmergreen G. L. Mechanism of periodic catatonia // *Confin. Neurol.* — 1958. — Vol. 18, no. 2–4. — P. 159–166.
13. Das P., Roy A. B., Das A. Stability and oscillations of a negative feedback delay model for the control of testosterone secretion // *BioSystems.* — 1994. — Vol. 32, no. 1. — P. 61–69.
14. Distefano J. J., Stear E. B. On identification of hypothalamo-hypophysial control and feedback relationships with the thyroid gland // *J. Theoret. Biol.* — 1968. — Vol. 19. — P. 29–50.
15. Dynamics of the HPA axis: A systems modeling approach / Terry J. R., Walker J. J., Spiga F., and Lightman S. L. // *Computational Neuroendocrinology.* — Wiley, 2016. — P. 252–283.
16. Emergent oscillations in mathematical model of the human menstrual cycle / Rasgon N. L., Pumphrey L., Prolo P., Elman S., Negrao A. B., Licinio J., and Garfinkel A. // *CNS Spectrums.* — 2003. — Vol. 8, no. 11. — P. 805–814.
17. Enciso G., Sontag E. D. On the stability of a model of testosterone dynamics // *J. Math. Biol.* — 2004. — Vol. 49. — P. 627–634.
18. Faghieh R. T., Dahleh M. A., Brown E. N. An optimization formulation for characterization of pulsatile cortisol secretion // *Frontiers Neurosci.* — 2015. — Vol. 9, no. 228.
19. Farhy L. S., Veldhuis J. D. Joint pituitary-hypothalamic and intrahypothalamic auto-feedback construct of pulsatile growth hormone secretion // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, no. 5. — P. R1240–R1249.
20. FitzHugh R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane // *Bull. Math. Biophys.* — 1955. — Vol. 17, no. 4. — P. 257–278.
21. Glass L. Dynamical disease: Challenges for nonlinear dynamics and medicine // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science.* — 2015. — Vol. 25, no. 9. — P. 097603.
22. Goede S. L., Leow M. K.-S. *Thyroid Systems Engineering: A Primer in Mathematical Modeling of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis.* — Delft, The Netherlands : River Publishers, 2018.
23. Greenhalgh D., Khan Q. J. A. A delay differential equation mathematical model for the control of the hormonal system of the hypothalamus, the pituitary and the testis in man // *Nonlin. Anal.* — 2009. — Vol. 71. — P. e925–e935.
24. Harris G. W. Neural control of the pituitary gland // *Physiol. Rev.* — 1948. — Vol. 28,

- no. 2. — P. 139–176.
25. Homeostasis and Allostasis of Thyroid Function / ed. by Dietrich J. W., Midgley J. E. M., Hoermann R. — Lausanne : Frontiers Media. — 2018.
 26. Ionescu M., Frohman L. A. Pulsatile secretion of growth hormone (GH) persists during continuous stimulation by CJC-1295, a long-acting GH-releasing hormone analog // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4792–4797.
 27. Izhikevich E. M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting.* — Cambridge, MA : The MIT Press, 2007.
 28. Jackowska-Zduniak B. Stability analysis for an extended model of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis // *Int. J. Math. Comput. Sci.* — 2016. — Vol. 10, no. 10. — P. 521–526.
 29. Kim L. U., D’Orsogna M. R., Chou T. Onset, timing, and exposure therapy of stress disorders: mechanistic insight from a mathematical model of oscillating neuroendocrine dynamics // *Biol. Direct.* — 2016. — Vol. 11, no. 13.
 30. MacGregor D. J., Leng G. Modelling the hypothalamic control of growth hormone secretion // *J. Neuroendocrinol.* — 2005. — Vol. 17, no. 12. — P. 788–803.
 31. Modeling the hypothalamus-pituitary-adrenal system: homeostasis by interacting positive and negative feedback / Conrad M., Hubold C., Fischer B., and Peters A. // *J. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 35, no. 2. — P. 149–162.
 32. Modeling the male reproductive endocrine axis: Potential role for a delay mechanism in the inhibitory action of gonadal steroids on GnRH pulse frequency / Ferasyi T. R., Barrett P. H., Blache D., and Martin G. B. // *Endocrinol.* — 2016. — Vol. 157, no. 5. — P. 2080–2092.
 33. Mukhopadhyay B., Bhattacharyya R. A mathematical model describing the thyroid-pituitary axis with time delays in hormone transportation // *Appl. Math.* — 2006. — Vol. 51, no. 6. — P. 549–564.
 34. Murray J. D. *Mathematical biology I. An Introduction.* — 3 ed. — New York : Springer, 2002. — Vol. 17.
 35. Pandiyan B., Merrill S. J., Benvenga S. A patient-specific model of the negative-feedback control of the hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis in autoimmune (Hashimoto’s) thyroiditis // *Math. Medic. Biol.* — 2014. — Vol. 31. — P. 226–258.
 36. Panza N. M., Wright A. A., Selgrade J. F. A delay differential equation model of follicle

- waves in women // *J. Biol. Dynam.* — 2016. — Vol. 10, no. 1. — P. 200–221.
37. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion / Reame H., Sander S. E., Kelch R. P., and Marshall J. C. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 1984. — Vol. 59. — P. 328–337.
 38. Selgrade J. F., Harris L. A., Pasteur R. D. A model for hormonal control of the menstrual cycle: Structural consistency but sensitivity with regard to data // *J. Theor. Biol.* — 2009. — Vol. 260, no. 4. — P. 572–580.
 39. Sherwood William Erik. FitzHugh–Nagumo Model // *Encyclopedia of Computational Neuroscience* / ed. by Jaeger Dieter, Jung Ramu. — New York, NY : Springer New York, 2013. — P. 1–11.
 40. Smith W. R. Hypothalamic regulation of pituitary secretion of luteinizing hormone—II Feedback control of gonadotropin secretion // *Bull. Math. Biol.* — 1980. — Vol. 42. — P. 57–78.
 41. Smith W. R. Qualitative mathematical models of endocrine systems // *Am. J. Physiol.* — 1983. — Vol. 245, no. 4. — P. R473–R477.
 42. Stratakis C. A., Chrousos G. P. Hypothalamic hormones // *Endocrinology* / ed. by Melmed S., Conn P. M. — Totowa, NJ : Humana Press, 2005. — P. 173–195.
 43. Thompson H. E., Horgan J. D., Delfs E. A simplified mathematical model and simulations of the hypophysis-ovarian endocrine control system // *Biophys. J.* — 1969. — Vol. 9, no. 3. — P. 278–291.
 44. Walker J. J., Terry J. R., Lightman S. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. // *Biological sciences.* — 2010. — Vol. 277. — P. 1627–1633.
 45. Young E. A., Carlson N. E., Brown M. B. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women // *Neuropharmacol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 267–276.
 46. A construct of interactive feedback control of the GH axis in the male / Farhy L. S., Straume M., Johnson M. L., Kovatchev B., and Veldhuis J. D. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, no. 1. — P. R38–R51.
 47. A patient-specific treatment model for Graves hyperthyroidism / Pandiyan B., Merrill S. J., Di Bari F., Antonelli A., and Benvenga S. // *Theor. Biol. Medical Model.* — 2018. — Vol. 15, no. 1. — [25 pages].