

ФИЗИКА НАШИХ ДНЕЙ

Объект исследования — стареющий мозг

Г.Р. Иваницкий, А.А. Морозов

Прогресс в области исследований, направленных на борьбу с нейродегенеративными заболеваниями, требует системного биофизического анализа. Показано, что эффективность очистки мозга от метаболических и информационных "шлаков" зависит от порогов возбуждения нейронных сетей и волн "загрязнения и очистки", распространяющихся внутри мозга. Этот процесс оказывает влияние на увеличение характерного времени нормального функционирования мозга, а следовательно, и на увеличение продолжительности жизни человека.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, биологические ритмы, сон, математическое моделирование, волновые процессы, динамическая устойчивость жизнедеятельности

PACS numbers: 87.18.-h, 87.19.L-, 87.19.xt

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.06.038791>

Содержание

1. Введение (1165).
 - 1.1. Актуальность проблемы и постановка задачи. 1.2. Перечень вопросов, на которые даются ответы в статье. 1.3. Структура статьи: от интуиции к математическим моделям.
 2. Биологические ритмы волн и сон (1168).
 - 2.1. За границей бодрствования. 2.2. Изменение ритмов волн — это язык общения органов. 2.3. О чём говорят нам ритмы мозга. 2.4. Фазы сна. 2.5. Зачем нужен быстрый сон? 2.6. "Спи, очищаясь!" 2.7. Информационные "шлаки". 2.8. "Шлаки" подавляют информационную активность мозга.
 3. XXI век: борьба с нейродегенеративными заболеваниями (1175).
 - 3.1. Системный подход к проблеме. 3.2. От моделей на лабораторных животных к компьютерным технологиям моделирования. 3.3. Можно ли затормозить процесс старения человека?
 4. Математическая модель загрязнения и очистки мозга (1180).
 - 4.1. Основы математического описания работы мозга. 4.2. Волновая модель концентрации "шлаков" до их полного выведения.
 5. Выводы (1186).
- Список литературы (1187).

*Когда мне ребенком беспечно жилось, — время плелось.
Когда моей юности радость играла, — время шагало.
Когда возмужали и дух мой, и тело, — время летело.
Возможно, узнаю всё к старости лет, но — времени нет.*

По мотивам стихотворения
Генри Твеллса (Henry Twells)

1. Введение

1.1. Актуальность проблемы и постановка задачи

Несмотря на иногда возникающие пандемии, продолжительность жизни населения в развитых странах растёт. Результат этого роста привёл к тому, что нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.) становятся одной из существенных причин инвалидности и смерти. В меди-

цине их часто объединяют единым термином *сенильная деменция* (от лат. *senilis* — "старческий", *dementia* — "безумие"). Масштаб возникающих при этом проблем оценивается большими финансовыми затратами. Ежегодное содержание одного человека с подобными заболеваниями (особенно с болезнью Альцгеймера или рассеянным склерозом) оценивалось в США в 2018 г. более чем в 30000 долларов. Если не удастся остановить рост распространения подобных болезней, то к 2050 г. приблизительно 135 миллионов человек будут их носителями. При этом прогнозируемые расходы на содержание больных во всём мире составят более 4 триллионов долларов США в год [1].

Однако проблема состоит не только в финансовых затратах. Трагедия в том, что существенное ухудшение работы мозга, переходящее в полную потерю памяти, часто происходит, когда у человека состояние большинства органов находится в нормальном состоянии. Нейродегенеративные заболевания — это не болезнь тела. Прежде всего, это болезнь головного мозга, т.е. потеря заболевшим собственного "Я", потеря того, что определяет его личность. Социальная трагедия состоит в том, что родственники годами страдают, наблюдая, как близкий и любимый ими человек постепенно деградирует. У него возникает безразличие к окружающим его людям, он не узнаёт даже близких родственников, совершает алогичные поступки, постепенно теряет дар речи, медленно приближаясь к смерти. Другими словами, болезнь одного человека может оказывать существенное психиче-

Г.Р. Иваницкий⁽¹⁾, А.А. Морозов⁽²⁾, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
ул. Институтская 3, 142290 Пушкино, Московская обл.,
Российская Федерация
E-mail: ⁽¹⁾ ivanitsky@iteb.ru, ⁽²⁾ vedavonza@gmail.com

Статья поступила 20 марта 2020 г.,
после доработки 10 июня 2020 г.

ское влияние на многих других окружающих его людей, подрывая тем самым их здоровье.

Предполагается, что разработка лекарственного препарата хотя бы для торможения возникновения болезни Альцгеймера займёт в среднем 13 лет и будет стоить более 5,5 миллиардов долларов США (в ценах 2018 г.). По состоянию на начало 2018 г. перечислены 112 исследований различной направленности по выяснению механизмов возникновения этих болезней [1, 2]. Если бы удалось к 2025 г. получить какое-либо средство, которое задержало бы рост числа заболевших хотя бы на 5 лет, то количество людей, страдающих подобными заболеваниями, уменьшилось бы к 2050 г. в 2 раза [1]. К сожалению, пока такой результат недостижим. Причина — недостаток знаний о механизмах возникновения нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера.

Экспериментальные модели заболевания либо изучаются на животных, либо в клиниках на уже пострадавших от заболевания пациентах, когда заболевание у них проявилось в полную силу.

С одной стороны, остаётся открытым вопрос: можно ли достоверно выяснить механизм возникновения нейродегенеративных заболеваний (МВНДЗ) человека путём моделирования заболевания на мышах и крысах?

С другой стороны, в клиниках, как правило, сталкиваются с необратимой патологией мозга у людей. При этом необходимо ретроспективно, основываясь на симптомах, уже присутствующих у пациента, выяснить, какие причины привели к заболеванию. Другими словами, требуется решить некорректную обратную задачу физики — по следствию определить причину. Понятно, что, имея сумму симптомов заболевания, однозначно определить истинный вклад той или иной причины в их появление очень сложно. Возникающая неопределённость связана с тем, что причины и следствия оказываются смешанными. Предполагая аддитивность причин заболевания, один и тот же результат можно получить из набора разных составляющих.

По мере усложнения задач современной биомедицины надежды возлагаются на системные подходы. Следует учитывать отличия в подходах к решению задачи по выяснению МВНДЗ клиницистами, нейрофизиологами и биофизиками. Нейрофизиолог обычно отвечает на вопрос: что представляет собою изучаемая система? Клиницист акцентирует внимание на вопросе: как применить результаты нейрофизиологов на практике?

Биофизик ставит вопросы иначе: как меняется динамическая картина функционирования биосистемы на всех иерархических уровнях её организации в пространстве и во времени? Когда и почему достигается предел выполнения ею своих функций?

По мере усложнения задач современной биомедицины особое значение приобретает анализ, который основан на математическом описании связей между явлениями и их компьютерном имитационном моделировании. Это возможный дополнительный продуктивный путь к достижению цели, одновременно позволяющий в случае успеха обнаружить весь спектр практических приложений, важных как для биомедицины, так и для других смежных областей приложения наукоёмких технологий, например, для биобезопасности и геронтологии.

1.2. Перечень вопросов, на которые даются ответы в статье

В этой публикации мы объединим ответы на четыре вопроса, которые сегодня весьма актуальны в связи с поисками способов предотвращения или замедления распространения нейродегенеративных заболеваний. Эти вопросы сведены в табл. 1. Такое объединение позволит нам наметить путь дальнейших исследований, направленных на борьбу с нейродегенеративными заболеваниями.

Таблица 1. Основные четыре вопроса, ответы на которые могли бы повлиять на понимание механизмов возникновения нейродегенеративных заболеваний

Перечень вопросов	Авторы источников информации	Хронология публикаций
1. Каков механизм очистки мозга от отходов собственной жизнедеятельности?	М. Недергаард (M. Nedergaard) с сотрудниками	1994 г. [3], 2013 г. [4]
2. Почему необходимо сменить парадигму в подходах к изучению нарушений работы головного мозга человека?	Результат обсуждения "круглого стола": Х. Кастильо (X. Castillo), С. Кастро-Обрегон (S. Castro-Obregon) и др.	2019 г. [5]
3. Можно ли замедлить старение мозга и существенно продлить активную жизнь человека?	Неправительственный фонд SENS Research Foundation (стратегии достижения медленного старения инженерными методами)	2009 г. [6]
4. Взгляд с позиции биофизики: почему при математическом описании мозга для создания моделей его работы целесообразно использовать язык механики волн?	Г.Р. Иваницкий, В.И. Кринский, А.Г. Брагин, А.Б. Медвинский, М.А. Цыганов, Е.Р. Земсков и др.	1980-е гг. [7], 1994 г. [8], 2014 г. [9]

1.3. Структура статьи: от интуиции к математическим моделям

Мозг человека — это, пожалуй, самый сложный объект, работу которого пытается понять современная наука. Вся вторая половина XX века его изучения прошла под лозунгом: *мозг как вычислительная машина*, но вскоре наступило разочарование. Нейродегенеративные заболевания мозга совсем не похожи на поломку компьютера. Человек не только в состоянии бодрствования мыслит всем телом, включая мозг, но сон человека отличается от "сна" обесточенного компьютера.

Сначала отметим два общих положения, которые легли в основу данной статьи.

Во-первых, в 2006 г. в Великобритании для популяризации британской научно-игровой телепрограммы QI ведущим этой программы С. Фраем была опубликована серия книг под названием "Книги заблуждений". Первая из этих книг была переведена на русский язык [10]. В этих книгах содержится в виде вопросов перечень ложных гипотез, которые были порождены недостатком знаний, но до сих пор циркулируют в печати и пропагандируются в СМИ, поэтому часть людей считает их истинными. Приведём цитату из переведённой на русский язык книги [10, с. 10]: "Биологи говорят, что челове-

ством движут три основные силы: еда, секс (продолжение рода) и самосохранение, т.е. никакой разницы с животным миром. Мы же говорим, что есть четвёртая движущая сила, которая делает из нас человека, — любознательность". Человек с детства задаёт множество вопросов, пытаясь понять, как устроен окружающий его мир и он сам.

Однако любознательность (или любопытство) — это только начало четвёртой движущей силы, отличающей нас от животных. Любознательность существует и у животных: многих млекопитающих (например, крыс, кошек, собак), особенно у приматов. Но только у человека любознательность выполнила функцию катализатора и скачком породила цепной растущий во времени процесс, передающийся от поколения к поколению:

любознательность → (знание → память → интуиция → критика → эксперимент) → (знание → память → интуиция → критика → эксперимент) и т.д.

Во-вторых, по-видимому, этот ускоряющийся процесс, возникнув, будет существовать, пока существует человечество. В начале XXI века с использованием интернета в мире оформился проект EDGE (англ.: *лезвие или передний фронт*) [11]. Идея проекта была простой и состояла из четырёх пунктов:

- наука развивается, выдвигая догадки, предположения и гипотезы, иногда под влиянием аналогий с красотой многих образов внешнего мира. А затем гипотезы пытаются подтвердить путём экспериментов. В этом и заключается красота самой науки — в ней есть стадия воображения. Наука — это главный движущий фактор человеческой цивилизации;

- чтобы достичь переднего края мировых знаний, необходимо найти самые современные и оригинальные умы, собрать их вместе на полях интернета, и пусть они зададут друг другу те вопросы, которые обычно задают самим себе. Во что они верят, но пока не могут доказать.

- великие умы на основе интуиции иногда угадывают истину задолго до того, как появятся факты или аргументы в её пользу. Дидро назвал эту способность "духом прорицания";

- развитие средств общения существенно ускоряет процесс развития человеческого общества.

Указанные выше четыре идеи проекта не новые, они родились задолго до появления интернета, новым было лишь развитие средств, существенно облегчающих и ускоряющих общение и обмен соображениями о возникающих проблемах. Так с помощью интернета и электронной почты возник "университет без границ". Здесь явно просматривается аналогия с работой мозга отдельного человека. Наш мозг тоже не имеет границ благодаря рецепторным системам восприятия и способам передачи информации. Составляющие мозг клетки (нейроны и глия) тоже общаются друг с другом на биохимическом языке.

В статье мы кратко изложим современные представления о взаимодействии трёх циклов, имеющих место в организме млекопитающего: головной мозг ↔ тело, головной мозг ↔ внешняя среда и тело ↔ внешняя среда. Эти три мини-цикла объединены и образуют макроцикл. Анализ взаимодействия этих циклов отвечает на вопрос: как мыслит организм? Но только у человека над этими циклами существует развитая надстройка в виде передней части новой коры, связи в которой позволяют нам формулировать цели и

вопросы, направленные на их достижение. Например, какова цель, которую мы хотим достичь? Как её достичь и каков будет прогноз после её достижения?

Теперь кратко о сне мозга. В нейрофизиологии давно появился самостоятельный раздел исследований, получивший название *сомнология* (от лат. *somnus* — сон и греч. *λόγος* — учение). В рамках сомнологии изучается сон и его влияние на здоровье человека. Эта область исследований стала особенно активно развиваться в последние 30–40 лет в связи с запросами медицины. Открыты несколько десятков различных вариантов нарушения сна: при смене часовых поясов, при стрессе, депрессии; нарколепсия, при гиперсомнии, нарушении дыхания и т.п. [12]. Здесь главные вопросы: зачем нужен сон? Можно ли им управлять? Если да, то как?

Следует заметить, что организм человека — это единая система, а рубрикация наук — всегда субъективна. Мозг, как основная система информационной регуляции организма, подвержен утомляемости. Однако утомляемость мозга отличается от мышечной усталости тела. Ещё до рождения и в раннем детстве в нашем мозге начинает формироваться *виртуальная модель нашего тела*. Одновременно с этой моделью в течение последующих лет жизни в мозге формируется *виртуальная модель внешней среды* в виде набора паттернов, т.е. программ поведения организма, соответствующих тем или иным условиям внешней среды. Мозг оперирует с этими двумя виртуальными моделями, решая разнообразные задачи, которые он сам ставит перед собой или перед ним их ставят внешняя среда и окружающий его социальный мир ему подобных.

В первой половине XX века многие предполагали, что человек использует лишь 10 % возможностей своего мозга. Велись дискуссии насчёт того, чего добился бы каждый из нас, сумей он использовать оставшиеся 90 %. Предлагалось даже использовать сон для изучения иностранных языков. Идея обучения во сне, или гипнопедия, была впервые выдвинута в начале XX века. Американский изобретатель Алоиз Бенджамин Сейлиджер (Alois Benjamin Saliger, 1880–1969) в 1927 г. предложил использовать устройство, которое назвал "психофон", для трансляции аудиоинформации испытуемому во время сна. Позднее, с появлением магнитофонов, их стали использовать для этой же цели. Однако к концу XX века стало ясно, что во всех случаях, когда испытуемые запоминали полученную во сне информацию, они находились на грани сна и бодрствования, а следовательно, такое обучение было крайне неэффективным, поскольку сон был прерывистый и человек просыпался усталым. Кроме того, в конце XX века было показано, что мозг в состоянии бодрствования использует не 10 % нейронов, а все 100 %, но не одновременно, а последовательно. Одновременно в норме могут оставаться возбужденными не более 10 % нейронов. Это и привело к заблуждению, что человек использует лишь 10 % от общего количества нейронов. Возбуждённые нейроны образуют передний фронт движущихся и взаимодействующих автоволн возбуждения. Одновременное возбуждение большого числа нейронов — это патология (например, эпилептический припадок).

В разделе 2 мы дадим обзор достигнутых успехов в понимании нейродегенеративных заболеваний мозга, полученных во второй половине XX века, в попытках ответить на вопросы, указанные в табл. 1. В разделе 3

акцентируем внимание читателя на проблемах и успехах, достигнутых за последние 20 лет. В разделе 4 будет изложена идея волновой модели МВНДЗ.

Поскольку данную статью, как мы надеемся, прочтут не только физики, владеющие арсеналом математического анализа, но и нейрофизиологи, занимающиеся выяснением причин нейродегенеративных заболеваний, а также аспиранты и студенты, то мы попытаемся сделать изложение максимально доступным.

2. Биологические ритмы волн и сон

2.1. За границей бодрствования

Зачем нужен сон? В мозге с возрастом начинает возникать *информационная утомляемость* (перегрузка памяти) в силу непрерывного поступления по рецепторным каналам как существенной, так и несущественной информации. Термины "*существенная и несущественная информация*" относительны, поскольку зависят от тех задач, которые решает конкретный человек в течение своей жизни. Если полученная и запомненная информация сокращает время достижения поставленных человеком целей, то это *существенная информация*, в противном случае она *несущественная* [13].

Часто психологами высказывались противопоставления, что при бодрствовании тело оперирует с сознанием, а во сне при сновидениях решающую роль играет подсознание. Однако такое противопоставление неверное. Бодрствование и сон — это два связанных и неразделимых процесса (сознание + подсознание, т.е. новая кора + подкорковые структуры), определяющих существование организма в изменяющейся внешней среде.

Физически уставший человек засыпает в течение 5–10 минут, а перевозбужденный накопившимися за день задачами человек долго "копается" в своей памяти, разыскивая фрагменты существенной информации и формируя из них комбинации паттернов, позволяющие решить возникшие в состоянии бодрствования задачи. При этом он может промучиться всю ночь и не заснуть. Более того, имея определённую цель, он может запретить себе спать.

В начале XX века К. Экономом (Economo, Constantin Alexander) была высказана гипотеза [14], что расстройство сна связано с передней частью подкорковой структуры гипоталамуса. Доказательством служили клинические наблюдения, что разрушение этой части гипоталамуса приводит к бессоннице. Задняя часть гипоталамуса, напротив, была связана с длительным сном, лишь иногда прерывающимся для приёма пищи и испражнения.

Однако дальнейшие исследования показали, что не существует единого центра сна, а существует система взаимосвязанных нервных центров, располагающихся на разных уровнях структурной организации живых систем. В подкорке она состоит из набора самостоятельных образований, связанных между собой и показанных на рис. 1. Они, взаимодействуя, осуществляют функцию поддержания одного из состояний — либо сна, либо бодрствования, а гипоталамус (его передняя и задняя части) — один из элементов этой системы.

В состоянии бодрствования изменения внутри организма происходят на разных его иерархических уровнях. На каком из уровней следует изучать механизмы работы мозга: на уровне молекул, органелл, клеток, тканей, органов или организма в целом, или на социальном уровне взаимодействия людей друг с другом? Очевидно, что при системном подходе к решению задачи нужно было бы моделировать механизмы работы мозга с одновременным учётом всех уровней. Однако со времён фон Бергаланфи (Ludwig von Bertalanffy), который провозгласил системный подход при изучении живых организмов [15], реализовать такой вариант решения задачи путём объединения всех уровней в одно целое пока не удаётся. Причина простая: работа каждого уровня описывается на своём математическом языке. Общего математического языка для совмещения описания всей совокупности уровней пока не найдено. Возможно, что теория струн [16], но с узлами, станет такой теорией.

Сегодня, также как и в XX веке, обычно ограничиваются совместным анализом двух или трёх уровней на основе механики волн [17] (см. раздел 4). Сам же головной мозг в поисках устойчивости организма успешно решает задачу объединения, используя все уровни систем

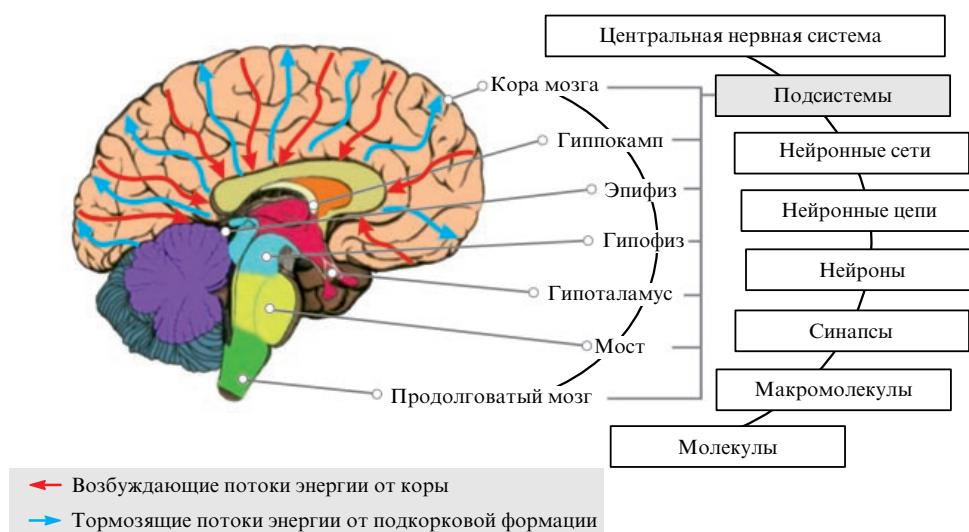


Рис. 1. (В цвете онлайн.) Подсистемы головного мозга человека: направление потоков возбуждения (красные линии) и торможения (синие линии) в объёме головного мозга.

организма. Вывод: *тело и мозг за счёт обратных связей управляют устойчивостью организма в целом, порою перестраивая работу всех иерархических уровней.*

Мозг, тело и внешняя среда в течение ограниченного времени могут находиться в существенном неравновесии. Такое состояние обычно называют *стрессом*. При этом пороги возбуждения и торможения подсистем изменяются. Когда цель достигнута, наступает период релаксации, направленный на восстановление устойчивости [18].

Сон выполняет функцию восстановления устойчивости организма путём выведения из организма, включая мозг, различных отходов метаболизма, но не только... Об этом процессе речь пойдёт позднее.

В XX веке было установлено, что уровень бодрствования поддерживается постоянным потоком импульсов, идущих из ретикулярной формации (подкорковых структур) через неспецифические ядра таламуса к нейронам коры головного мозга. Этот поток обеспечивает деполяризацию мембран нейронов в разных участках коры. Ретикулярная формация получает сигналы от рецепторных зон коры и посылает активирующие или тормозящие импульсы обратно в кору больших полушарий, образуя цикл взаимодействия [19].

Исследования на животных выявили несколько групп нейронов, которые участвуют в контроле этапов сна, что позволило сравнивать механизм сна у разных видов животных. На клеточном уровне "спусковой механизм" сна образован перемешанными группами нейронов бодрствования (возбуждения) и нейронов сна (торможения). Между этими двумя группами нейронов существуют конкурентные отношения. Они взаимодействуют в колебательном режиме, то "побеждает" одна группа, то другая. Нейроны, которые деполяризуются в начале сна (тормозные нейроны), вызывают подавление активности нейронов бодрствования. Это подавление в свою очередь стимулируется потоками импульсов "усталости" тела, идущими через подкорковые структуры. При этом пороги возбуждения коры повышаются за счёт затруднения входа ионов натрия внутрь аксонов и выхода ионов калия наружу через мембрану аксонов. Обнаруженные пути взаимодействия позволили предположить, что нейроны сна являются древними компонентами эволюционного отбора, которые возникли на ранних этапах развития нервной системы у животных [20].

Алгоритм регуляции бодрствования и сна человека связан с *внутренними биологическими часами* организма, т.е. с 24-часовым (циркадным) ритмом. Если спуститься на молекулярный уровень, то можно заметить, что во время сна эпифиз производит один из существенных гормонов — мелатонин, но сон обязан не только этому гормону. Анатомические исследования показали, что от эпифиза идут связи к зрительным буграм. Таким образом, зрение и его область в коре мозга также играет существенную роль в механизмах сна, поэтому человек не может спать с открытыми глазами. Одна сторона эпифиза находится в районе среднего мозга, а другая прилегает к третьему желудочку мозга, заполненному спинномозговой жидкостью (СМЖ). В переходе *бодрствование* → *сон* на молекулярном уровне прослеживается увеличение концентрации многих гормонов и нейротрансмиттеров: аденозина, кортизола, гормона роста, пролактина, тиреотропина, тестостерона, ренина, инсулина, лептина и грелина, а также предшественника нейромедиаторов — тирозина и др. [21].

Другими словами, *во сне ликвидируется дефицит всего того, что было израсходовано в состоянии бодрствования.*

2.2. Изменение ритмов волн — это язык общения органов

Каждый орган нашего тела (мозг, сердце, легкие, желудок и т.д.) имеет свой ритм работы. Сегодня математическую задачу синхронизации ритмов взаимодействия в приложении к нейродинамике можно считать частично решённой. Ещё в декабре 2007 г. состоялось Общее собрание Российской академии наук (РАН), посвящённое исследованиям работы мозга. 31 ноября того же года в процессе подготовки к этому собранию была проведена Научная сессия Отделения физических наук РАН на тему "Методы колебательно-волновой физики и её приложения к задаче нейронауки" [22]. В 2013 г. в журнале *Успехи физических наук* был опубликован обзор на эту тему [23]. В 2018 г. в Институте теоретической и экспериментальной биофизики (ИТЭБ) РАН, Пущино, состоялась защита докторской диссертации, существенную часть которой составили математические модели синхронизации возбуждений в осциллирующих нейронных сетях [24]. Поскольку все эти работы есть в открытом доступе, то приведём здесь лишь их основные итоги.

Математическое описание фазовой синхронизации осцилляторов основывается на работе Курамото [25, 26]. Он вывел уравнения для определения изменения фаз автогенераторов, образующих циклы взаимодействия, при их совместной работе:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sum_{j=1}^n K_{ij} f(\theta_j - \theta_i), \quad (1)$$

где θ_i — фаза i -го осциллятора, ω_i — собственная частота i -го осциллятора, f — нечётная периодическая функция взаимодействия между осцилляторами, K_{ij} — параметр связи, задающий силу взаимодействия j -го осциллятора с i -м осциллятором, $i = 1, 2, \dots, n$. При отсутствии связей осцилляторы работают каждый со своей частотой ω_i .

Если связь K_{ij} задать в виде колебаний фаз (т.е. тригонометрических функций), то выражение модели (1) примет вид модели Курамото–Сакагучи (Kuramoto–Sakaguchi) [27]:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sum_{j=1}^n K_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i - \alpha_{ij}). \quad (2)$$

В большинстве работ рассматривается ситуация, когда имеют место связи типа "все на всех". Однако в реальной системе мозга можно выделить центральные узлы сети, т.е. *хабы* (англ. *hub*). На клеточном уровне в нейронных сетях на хабы замыкаются многие нейроны, образуя кластеры. В такой системе могут возникнуть два типа синхронизации: 1) когерентная, т.е. полная синхронизация, когда все осцилляторы работают с одинаковой частотой и фазой, и 2) частичная синхронизация, когда только часть осцилляторов работает с частотой хаба, а остальные работают на своих частотах. В отличие от модели Курамото, такая система обладает способностью перестраивать паттерны синхронизации в зависимости от собственной частоты основных хабов и описывается системой двух уравнений:

$$\frac{d\theta_0}{dt} = \omega_0 + \frac{A}{n} \sum_{i=1}^n f(\theta_i - \theta_0 + \gamma), \quad (3)$$

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + B \sin(\theta_0 - \theta_i + \delta), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (4)$$

где A и B — параметры связи взаимодействия.

Уравнение (3) описывает динамику основного хаба с осцилляторами-сателлитами. Периферические осцилляторы описываются выражением (4). При этом можно принять, что $A > 0$, $B > 0$, $\delta = 0$, а параметр γ может быть как положительным (опережение по фазе), так и отрицательным (отставание по фазе). Вычитая выражение (4) из выражения (3), получим выражение для разности фаз:

$$\frac{d\phi_i}{dt} = \mu_i - B \sin(\phi_i + \delta) - \frac{A}{n} \sum_{j=1}^n \sin(\phi_j - \gamma), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (5)$$

где $\mu_i = \omega_0 - \omega_i$, $\phi_i = \theta_0 - \theta_i$.

Поскольку количество периферических осциллирующих кластеров в нейронном ансамбле мозга n велико, то путём предельного перехода можно для определённой частоты получить уравнения для описания полной или частичной синхронизации как функцию от (ω_0, A) и (ω_0, B) . Полученные решения этих уравнений будут равномерно распределены в интервале $(-1, 1)$ [28, 29]. Подобный результат не является неожиданным. Необходимо только выяснить, насколько устойчивы получаемые режимы синхронизации осцилляторов с центральным элементом. Для этого необходимо исследовать стационарные решения уравнения (5). В простейшем варианте, когда система исходно состоит из одинаковых по частоте фазовых осцилляторов, т.е. $\omega_0 = \omega_i = \omega$, это сделать несложно. Необходимо ввести более общие функции взаимодействия фаз, которые имеют производные. При этом обычно задают следующие граничные условия:

$$\begin{aligned} \dot{f}(0) &= a_1, \quad \dot{f}(\pi) = a_2, \\ \dot{g}(0) &= b_1, \quad \dot{g}(\pi) = b_2, \\ A &= \frac{1}{n}, \quad B = 1. \end{aligned} \quad (6)$$

Точки фаз $\Phi = (\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n)$ с координатами, принадлежащими множеству $\varphi_i \in \langle 0, \pi \rangle$ при $i = 1, 2, \dots, n$, будут устойчивыми точками системы с границами, описываемыми выражением (6). При этом набор фаз $(\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n)$ у функции Φ_k распадается на два множества: k фаз равны нулю, а $(n - k)$ фаз равны π . Такие два состояния будут устойчивыми. Состояния фаз между нулём и π неустойчивы и являются переходным процессом. При введении в систему, описываемую выражениями (3), (4) и (6), локальных связей можно показать, что если n велико, то даже небольшое десинхронизирующее воздействие от центрального элемента к периферическим осцилляторам разрушает начальную устойчивость фаз $\Phi_n = (0, 0, \dots, 0)$. Это означает, что даже слабое возбуждение может вызывать переходы "синхронизация $\leftrightarrow$ десинхронизация". При наличии локальных связей между периферическими осцилляторами фазам Φ_n удастся сохранять устойчивость [29].

Вывод: такой подход к описанию работы мозга полезен, но сильно упрощён, так как при его использовании предполагается, что в основе обработки информации

мозгом лежит лишь частотно-фазовая модуляция автоволн. В реальности происходит ещё и изменение интенсивности автоволн, т.е. имеет место смешанная амплитудно-частотно-фазовая модуляция с параметрическим управлением со стороны хабов.

2.3. О чём говорят нам ритмы мозга

Что касается экспериментального определения макроциклов в целом, то ещё в первой половине XX века была создана классификация ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека и найдена корреляция ритмов ЭЭГ с разными стадиями бодрствования и сна [30] (табл. 2).

Анализ ЭЭГ демонстрирует синхронизацию кластеров (объединение ритмов их работы) и десинхронизацию их работы, когда каждый кластер работает со своей частотой и фазой.

Обычный сон характеризуется пониженной мышечной активностью со сравнительно постоянной частотой дыхания и ритмом сокращений сердца. При этом сохраняется избирательная реакция мозга на изменения внешней среды, прежде всего через слуховые и тактильные рецепторные каналы. Когда мы бодрствуем, то происходит активное взаимодействие между одновременно активируемыми нейронными группами рецепторов. При этом связи между ними усиливаются. Как уже отмечалось выше, спящий мозг перебирает и комбинирует паттерны, которые возникают в результате усиления связей. Эти паттерны есть отображение существенных и несущественных образов внешней среды, которые

Таблица 2. Частота и форма ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека и их отнесение к состояниям бодрствование $\leftrightarrow$ сон

Наименование биоритмов мозговых структур; частота колебаний и амплитуда	Форма ритмов без учёта величины амплитуды	Состояния мозга, отражаемые ритмом
Δ (дельта)-волны 0,5 – 3,5 Гц 40 – 300 мкВ		При расслабленном состоянии бодрствования, особенно с закрытыми глазами (до 15% таких ритмов)
Θ (тета)-волны 4 – 7 Гц 40 – 300 мкВ		Начальная стадия фаз сна
α (альфа)-волны 8 – 13 Гц 50 – 100 мкВ		Бодрствование в состоянии покоя
β (бета)-волны 14 – 40 Гц 5 – 20 мкВ		Бодрствование в состоянии тревожности при активной работе мозга, а также во сне на границе перехода от быстрого сна к медленному сну: при $\Delta \rightarrow \beta$, когда возникают сновидения

Примечание. В (бета)-волна по частоте больше Δ (дельта)-волны в 13–28 раз, а по амплитуде — меньше в 8–15 раз, что связано с ускоренным перебором паттернов памяти во сне с небольшой затратой энергии при поиске решений задач, которые возникают в состоянии бодрствования.

воспринял и запомнил мозг ранее в состоянии бодрствования. ЭЭГ отражает ритм этого перебора. При этом во сне могут возникать сновидения.

Давно было замечено патриархами медицины: Гиппократом, Авиценной и др. — что в детстве день кажется длинным, а в старости год кажется коротким. Под часами северного придела старейшего в Британии Честерского собора (Chester Cathedral) ещё в XIX веке было запечатлено стихотворение Генри Твеллса. Оно взято нами в вольном переводе как эпиграф к статье.

В некоторых случаях модельное представление о работе мозга удобнее описывать не в терминах частот, а в терминах их обратных величин, т.е. характерных времён. В состоянии активности мозга характерная шкала внутреннего субъективного времени уменьшается по сравнению с субъективным восприятием времени в отсутствие событий. Следовательно, внешнее время t бежит быстро. В состоянии сна характерная шкала внутреннего времени меньше, чем в состоянии бодрствования. Во сне мы практически не осознаём бег времени.

В детстве количество паттернов велико, поскольку нейронные домены пока небольшие и кластеры из них лишь начинают формироваться, поэтому плотность связей низкая. Следовательно, в этот период времени жизни скорость обработки и усвоения информации $v(t)$ быстро растёт. Существенную роль играет и запоминание новой информации. Не случайно у многих народов существует афоризм: *учение в детстве подобно гравировке на камне*.

У ребёнка мысли "скачут", и он часто отвлекается от поставленной перед ним задачи, но усвоение новой информации происходит с большой скоростью. Функция скорости обработки информации $v(t)$ (в зависимости от возраста) имеет колоколообразный асимметричный вид, подобный "пиле": сначала растущей, а затем спадающей, где на оси времени жизни есть точка изгиба, которая соответствует точке τ_i . При этом скорость обработки $v(t)$ принимает максимальное значение. Путём тренировки мышления положением этой точки на оси времени жизни можно управлять, сдвигая её.

Скорость обработки информации мозгом есть функция четырёх переменных: текущего внешнего времени t , ускорения/замедления $\pm a$ обработки информации, характерного внутреннего времени τ , и времени продолжительности жизни T . Продолжительность T ограничивает рост t . При сглаженной траектории вектор ускорения $\mathbf{a}_i$ в интервале времени $\langle 0, (1/2)T \rangle$ имеет знак "+" (плюс), а в интервале $\langle (1/2)T, T \rangle$ знак "-" (минус). Следовательно, можно записать выражение для скорости обработки информации мозгом $v(t)$ в следующем виде:

$$\begin{aligned} v(\tau_i) &= +a_1(T - \tau_i) \quad \text{при} \quad 0 \leq (\tau_i = t) \leq \frac{1}{2}T, \\ v(\tau_i) &= v_{\max} - a_2(T - \tau_i) \quad \text{при} \quad \frac{1}{2}T \leq (\tau_i = t) \leq T, \end{aligned} \quad (7)$$

где

$$v_{\max}(\tau_i) = \frac{1}{2}aT \quad \text{при} \quad \tau_i = \frac{1}{2}T.$$

Ускорения $\mathbf{a}$ и период квантования τ_i зависят от частоты и интенсивности энергетических биоритмов организма. С возрастом частота ритмов всех органов сначала растёт, а затем уменьшается. Например, частота сердечных сокращений (снабжение мозга энергией) в возрасте

до 1 месяца находится в диапазоне 110–170 сокращений в минуту, затем замедляется и в возрасте от 12 до 15 лет находится в диапазоне 55–95, что естественно влияет и на ускорение обработки информации организмом, включая мозг. В начале и в конце жизненного пути имеем:

$$\begin{aligned} v(0) &= at = 0, \quad \text{так как} \quad \tau_i = t = 0, \\ v(T) &= a(T - \tau_i) = 0, \quad \text{так как} \quad \tau_i = T. \end{aligned}$$

С первым криком ребёнка при рождении начинается процесс освоения внешней среды и адаптация к внешнему времени t своего внутреннего времени τ . Скорость обработки информации быстро растёт. Размерность $v(t)$ — единица информации (бит, байт) в единицу времени. Продолжительность жизни T и модуль вектора ускорения $\mathbf{a}$, прежде всего, определяются генетикой, а отсрочка нейродегенеративных расстройств мозга зависит не только от генетики, но и от тренировки мозга, т.е. положения точки перевала функции на оси времени. Точка перевала τ_i , соответствующая максимальному значению скорости обработки информации, принадлежит множеству $\langle 0, T \rangle$ и может в течение жизни смещаться в этом интервале. На оси времени τ_i соответствует выражениям

$$\tau_i = \frac{i}{i+1}T.$$

Следовательно, мы получим ряд значений для точки перевала τ_i как функции от продолжительности жизни T , где $i = 1, 2, 3 \dots$. Имеем

$$\tau_1 = \frac{1}{2}T, \quad \tau_2 = \frac{2}{3}T, \quad \tau_3 = \frac{3}{4}T, \dots$$

и т.д. Однако энергетические индивидуальные возможности человека всегда ограничены. Тем не менее желательно, чтобы точка перевала τ_i располагалась как можно ближе на оси времени к точке $t = T$ продолжительности жизни. Вывод банальный: *необходимо стараться начинать активное занятие умственной деятельностью в раннем возрасте и активно продолжать его всю жизнь. При прочих равных условиях это позволит избежать или отсрочить возникновение нейродегенеративных расстройств мозга в старости*.

2.4. Фазы сна

Не все подкорковые структуры человека "спят" в течение всего его сна, например, гиппокамп спит лишь малый период времени общего сна, а остальное время дремлет, легко пробуждаясь, поскольку у него функция "сторожа". Он реагирует даже во сне на новую информацию. За счёт понижения во сне активности мышечных структур тела происходит уменьшение затрат энергии на подвижность организма, что приводит к перераспределению энергии в пользу мозга [31, 32].

Было замечено по изменению ритмов ЭЭГ, что сон — это чередование двух фаз: медленного и быстрого сна.

В чём их отличие? У здорового человека сон начинается с первой стадии медленного сна (Non-REM-sleep), т.е. сна без сновидений. Последовательность смены стадий и их длительность в физиологии обычно отображают графически в виде *гипнограммы*¹ (рис. 2).

¹ *Гипнограмма* — это диаграмма, содержащая информацию о структуре сна, качестве и количестве его стадий и фаз.

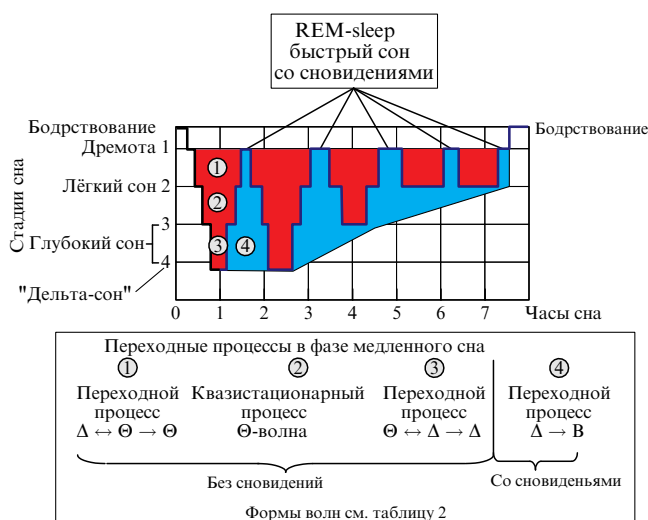


Рис. 2. (В цвете онлайн.) Пример усреднённой гипнограммы повторяющихся временных циклов фаз сна человека: медленный (красный) сон и быстрый (голубой) сон. Быстрый сон — это сон со сновидениями. ЭЭГ при быстром сне напоминает ЭЭГ бодрствования человека (бета-волны ЭЭГ), поскольку мозг активно работает [31].

Первый цикл медленного и быстрого сна имеет длительность порядка 1–3 часов. Затем циклы, состоящие из двух стадий, повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна и постепенно нарастает доля быстрого сна (REM-sleep), т.е. сна со сновидениями. В среднем при полноценном здоровом сне отмечают не менее двух-пяти повторов двухфазных циклов.

Сколько часов в сутки нужно спать? Для взрослого человека суммарно время сна составляет порядка 7–8 часов. Следовательно, в среднем более 1/3 времени, отпущенного каждому из нас на жизнь, мы спим; а 2/3 времени жизни бодрствуем. В 2004 г. профессор Калифорнийского университета Даниэль Крипке опубликовал работу о десятилетнем наблюдении за 1,1 миллионов добровольцев на предмет длительности их сна и о влиянии длительности сна на смертность [33]. За 10 лет многие из них умерли. Среди людей (как мужчин, так и женщин) осталось в живых больше тех, кто спал менее 8, но более 4 часов в сутки. На основе этой статистики было сделан вывод: длительный сон вреден. К операциям со статистикой мы ещё вернемся в разделе 3.

Закключение Даниэля Крипке о том, что надо спать меньше 8 часов, — это неправильный вывод. Структура сна и его суммарная продолжительность весьма индивидуальны. Они меняются как от детского возраста к старости, так и по популяции людей. Кроме того, продолжительность сна зависит от привычки, диеты питания, параметров внешних условий (температуры, давления, влажности, процентного содержания кислорода во внешней среде, длительности тёмного периода суток), а также от физической и интеллектуальной нагрузки в состоянии бодрствования. Продолжительность сна зависит также от профессии человека. Люди творческого труда (политики, писатели, учёные и др.) или люди, связанные с профессиями со сменами часовых поясов, т.е. с сильным влиянием внешней среды на биологические ритмы (пилоты и стюардессы с дальними перелётами, рабочие и служащие с посменной работой), засыпают хуже и чаще страдают бессонницей. Многие

творческие личности (например, Леонардо да Винчи и А. Эйнштейн) предпочитали "рубленный сон", т.е. сон, разделённый в течение суток на небольшие интервалы через каждые 4 часа, другие известные творческие люди привыкли работать по ночам и спать до полудня, и, тем не менее, многие из них существенно превзошли срок средней продолжительности жизни своего поколения.

Во время быстрого сна (REM-sleep) в мозге человека нейроны продолжают работать, под закрытыми веками регистрируются движения глазных яблок. В фазе быстрого сна нейроны взаимодействуют почти так же активно, как в состоянии бодрствования, хотя многие рецепторы, регистрирующие сигналы внешней среды, заторможены, а зрительные рецепторы под закрытыми веками отключены от внешней среды, мышечные системы тела практически обездвижены.

2.5. Зачем нужен быстрый сон?

Как уже отмечалось, у мозга преобладает информационная утомляемость в силу необходимости постоянного решения разнообразных задач, которые возникают перед человеком в состоянии его бодрствования. Давно предполагалось, что когда мы бодрствуем, между синхронно активирующимися нейронными кластерами усиливаются связи, а во сне некоторые связи ослабляются, на их фоне растёт относительный вес других, возникших ещё при бодрствовании, связей [34]. *Основной способ изменения веса связей — это изменение порогов возбуждения в нейронных сетях. Человек во сне часто находит решение задачи, которая волновала его в состоянии бодрствования.*

Эксперименты на животных также подтверждают это утверждение. Например, когда крыса учится ориентироваться в лабиринте, конкретные нейроны в гиппокампе мозга активируются в определённой последовательности. Статистически доказано, что после сна гиппокамп крысы воспроизводит эту последовательность лучше, чем если бы это происходило случайно [35]. Известно крылатое выражение: *утро вечера мудренее*. Итак, вывод: *мозг активно работает в фазе быстрого сна.*

Но функция сна не исчерпывается этим процессом. Колебания ЭЭГ кортикальной сети (дельта-волны) связаны с увеличением притока лимфатической жидкости (ЛЖ) и спинномозговой жидкости (СМЖ) в паренхиму головного мозга и выведения отходов (далее мы будем называть отходы "шлаками") из мозга [36–38].

Дельта-волны у естественно спящих животных являются показателем поиска равновесия между нейробиохимической активностью снаружи и внутри нейронов [39], что способствует скейлингу, т.е. масштабной инвариантности [40]. Напомним, что в математике при создании моделей масштабная инвариантность относится к инвариантности отдельных функций по отношению к используемым преобразованиям подобия. Другими словами, некоторые наборы величин являются жёстко связанными, т.е. остаются неизменными (инвариантными), а другие изменяются. Изменяющиеся величины ответственны за нахождение устойчивости системы. Инвариантной величиной в мозге служит биохимическое постоянство межклеточной жидкости (лимфы), а точнее, постоянство физических полей, которые имеют место в межнейронной среде. Обеспечение этой инвариантности есть условие нормального функционирования мозга. Наш мозг, имея рецепторы, подобен атому в том

смысле, что для атомов неприменимы формулы изолированных систем. Для изолированной системы её полная энергия E , равная сумме энергий всех подсистем, и их полный импульс $\mathbf{P}$ сохраняются. Следовательно, полная масса системы M соответствует выражению $M^2 = E^2 - \mathbf{P}^2$, где E — полная энергия, $\mathbf{P}$ — суммарный импульс. Причина состоит в том, что пространство между отдельными подсистемами, по существу, не является пустым. Оно заполнено материальной средой — физическими полями. Пространство внутри атома также заполнено электромагнитным полем, а внутри ядра — гораздо более плотным и сильным полем. Наличие энергии поля приводит к тому, что для двух тесно взаимодействующих подсистем, скажем, зрительного и слухового анализатора в коре мозга, в выражении для полной массы необходимо учитывать энергию поля. В результате $M < m_1 + m_2$. Величина ε , равная $\varepsilon = m_1 + m_2 - M$, — это энергия связи. Для того чтобы "развалить" систему на подсистемы, надо затратить энергию, равную энергии связей или превышающую её.

Энергия связи максимальна у подсистем, которые образовались на ранних стадиях эволюции (в филогенезе), — это подкорковые нижние структуры. Малые энергетические связи имеют место в коре мозга. Именно поэтому при образовании переходов в подкорковых структурах выделяется большое количество кинетической энергии, которая усиливает поля коры, способствуя понижению порогов возбуждения нейронов в коре мозга. Другими словами, поля коры управляются полями подкорки.

Существенно меньшая энергия выделяется в химических реакциях при передаче информации по сетям коры мозга. Источником кинетической энергии в химических реакциях служат разности масс начальных и конечных значений частиц (молекул, ионов и электронов) в каждой из подсистем коры. Поскольку подсистемы не являются релятивистскими, то к их описанию применимо понятие потенциальной энергии. Разности их масс можно рассчитать, опираясь на выделяемую ими энергию, и объяснить переходом потенциальной энергии в кинетическую.

Восстановление устойчивости мозга не может активно происходить во время бодрствования, потому что при бодрствовании из внешней среды по всем рецепторным каналам идёт большой поток как существенной, так и несущественной информации и происходит её запоминание. Этот процесс охватывает все структуры нервной системы, включая головной мозг.

Итак, *во сне мозг избавляется от воздействия текущих внешних событий на его кору. Растёт относительная интенсивность работы подкорковых структур, стимулирующих работу межнейронного пространства. Это позволяет коре мозга осуществлять перебор, объединение и ингибирование несущественных паттернов, полученных за прошедшее время, т.е. работать со своей памятью.*

2.6. "Спи, очищаясь!"

В 2013 г. группа нейрофизиологов под руководством Майкен Недергаард (M. Nedergaard) стала известна в научных кругах благодаря статье в журнале Science [4]. В этой статье было отмечено, что *сон способствует выведению отходов метаболизма*. Путь выведения этих "шлаков" она приписала сети регулируемых каналов лимфатической системы. Систему каналов движения лимфатической жидкости (ЛЖ) Недергаард назвала

глимфатическая система (glymphatic system) из-за регуляции её пропускной способности глияльными клетками мозга — *астроцитами*², которые играют роль вентилях. Этой статье Недергаард предшествовало множество её публикаций, доказывающих особую роль астроцитов в механизмах регуляции движения жидкости в мозге [3, 4, 41–46].

Её статья 2013 г. стала широко известной. К 2020 г. на эту статью сослались сотни раз. Популярность этой публикации была также связана с рекламой в средствах массовой информации, в частности в начале 2014 г. в газете *The New York Times* была опубликована заметка об этой работе под названием "Goodnight. Sleep Clean" ("Спокойной ночи. Спи, очищаясь") [47].

Последующие исследования, проведённые Недергаард и другими исследователями, показали, что белок аквапорин-4 играет важную роль в регуляции движения потока ЛЖ между периваскулярным пространством³ и интерстицией⁴ мозга. Было замечено, что замедление этих потоков понижает скорость заживления воспалённых участков в мозге после их травматических повреждений и ускоряет накопление токсичных "шлаков", таких как бета-амилоиды. Само собой, возник вывод о том, что нарушение процессов движения ЛЖ может приводить к подавлению иммунной системы мозга и к нейродегенеративным заболеваниям [48].

Волна очистки мозга от биохимических "шлаков" — это выведение отходов метаболизма из объёма мозга путём их смыва лимфатической жидкостью, которая через венозную кровь выносит их в печень, почки, а затем во внешнюю среду. В мозге существуют три вида путей с различающимися функциями. Первый — это капиллярная система артериального кровотока + астроциты, по которой происходит доставка продуктов питания (сахара, глюкоза, аминокислоты, кислород) в мозг. Второй — это удаление "шлаков" по системе протоков лимфы + опять астроциты, далее выброс "шлаков" в венозную кровь. Третий — это спинномозговая жидкость (СМЖ). В разделе 2.7 мы остановимся кратко на роли третьего пути.

Первый путь, по которому происходит доставка продуктов питания, показан на рис. 3.

Самостоятельная система выводящих каналов с лимфатической жидкостью является дополнением к входящим каналам кровеносной системы, замыкая путь в цикл, поскольку в венозной части кровеносной системы эти каналы соединяются. Лимфа по своим каналам движется медленнее, чем кровь, но и "шлаки" нарабатываются медленно, поскольку *коэффициент полезного*

² *Астроцит* (лат. *astrocytus*; от греч. *αστέρι* — звезда и лат. *cytus* — клетка) — крупная нейроглияльная клетка звёздчатой формы с многочисленными отростками. Этот вид глии выполняет много функций. В контексте этой статьи наиболее важной будет функция поддержания устойчивости мозговых систем на основе формирования глимфатического потока, очистки синаптической щели путём выведения глутамата и ионов калия после передачи сигнала между нейронами.

³ *Периваскулярное пространство* расположено между стенками сосудов и белым веществом мозга, заполненным глияльными клетками и аксонами нейронов головного мозга. Эти образования называют также кривлярами или пространствами Вирхова–Робина. Подробнее см.: <https://fb.ru/article/412408/perivaskulyarnye-prostranstva-rasshirenyie-chto-eto-takoe-prichiny-i-lechenie>.

⁴ *Интерстиция* — пространство внутри тканей, заполненное спинномозговой жидкостью (СМЖ).

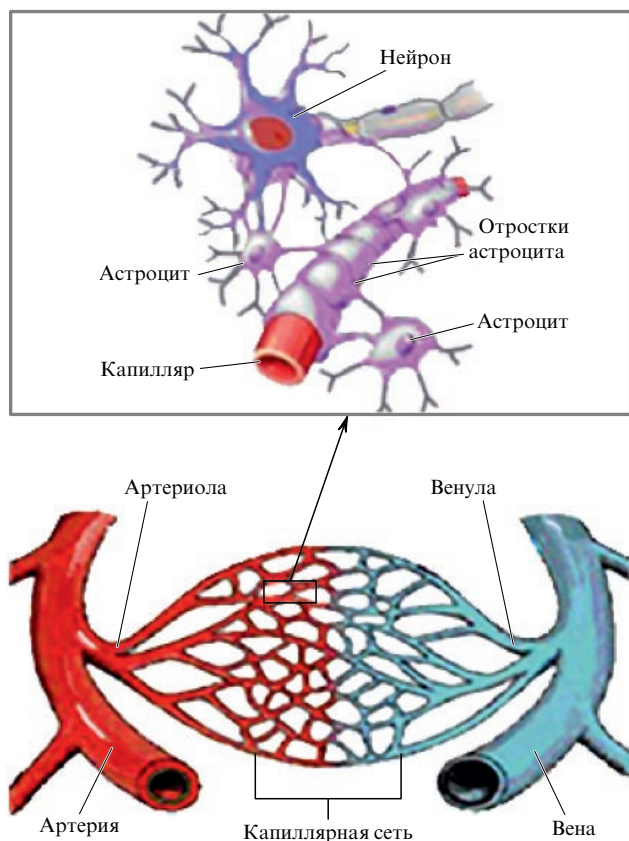


Рис. 3. (В цвете онлайн.) Схема взаимодействия нейрон → астроцит → капилляр (верхний рисунок). На нижнем рисунке дана схема кровоснабжения мозга при переходе артериальной крови в венозную часть сосудистой системы. Существуют три системы массопереноса: движение крови в капиллярах, движение ЛЖ в лимфатической системе и движение СМЖ в объёме мозга.

действия мозга высокий. Движущей силой потока лимфы в состоянии бодрствования является сокращение всей совокупности мышечных систем организма, а во сне, когда человек лежит и находится в покое, основным источником её движения служит колебание диафрагмы лёгкими с частотой дыхания и сокращение желудочков сердца с частотой пульса. Регуляция потока лимфатической жидкости (ЛЖ) осуществляется волной переключений вентилях с помощью астроцитов, т.е. изменения физических полей межнейронного пространства.

В организме продуцируется до двух литров лимфы в сутки, что соответствует $\sim 10\%$ всего объёма жидкости организма. Анализ лимфы показал, что она состоит из плазмы и форменных элементов крови. В жидкой плазме лимфы содержатся неостребованные белки, соли, сахар, холестерин и другие вещества. Содержание белка в лимфе в 8–10 раз меньше, чем в крови. До 80 % форменных элементов кровяных телец в лимфе содержится в виде особых лейкоцитов (лимфоцитов). Эритроциты в лимфе в норме отсутствуют. Лимфоциты и фагоциты — это клетки иммунной системы. Они являются защитниками организма от чужеродных токсичных веществ. В результате стало ясно, что большое содержание лимфоцитов в лимфе свидетельствует о её связи с иммунитетом мозга. Содержащиеся в лимфе форменные элементы крови (лимфоциты и фагоциты) вырабатывают антитела и освобождают внутреннюю среду мозга от чужеродных

включений. Лимфа выводит разрушенный строительный материал мозга: неостребованные белки и липиды в форме окисленных липопротеинов и различные другие продукты (малые и большие молекулы белков от погибших клеток и т.п.), являющиеся "шлаками" [49].

Управление клапанами на кровеносных сосудах на молекулярном уровне осуществляется белком — аквапином-4 (AQP4), который присутствует в высокой концентрации на концах отростков астроцитов, контактирующих с сосудистыми каналами [50–53].

При этом очистка мозга от "шлаков" у млекопитающих и у человека во сне выше, чем в бодрствующем состоянии [54]. Было показано, что электрические колебания в сети нейронов коры — бета-волны (13–40 Гц) ЭЭГ могут свидетельствовать о росте диффузии отходов в лимфатическую жидкость.

Итак, лимфа осуществляет дренаж объёма мозга с одновременным переносом токсичных "шлаков" от жизнедеятельности мозга во внешнюю среду, поддерживая тем самым постоянство физических полей в межнейронном пространстве. Однако в поддержании постоянства межнейронной среды не меньшую роль играет электронное взаимодействие нейронных сетей с нейронной активностью глияльной системы (см. модель в разделе 4.2).

2.7. Информационные "шлаки"

Однако в мозге наряду с метаболическими "шлаками" есть и информационные "шлаки". Под информационными шлаками следует понимать возникновение колебаний физических полей в межнейронном пространстве, т.е. электролитического баланса среды между нейронами, что может приводить к изменению порогов для их последующих возбуждений. Для исключения ошибок необходимо поддерживать ионный состав на постоянном уровне. Наряду с лимфой в мозге имеется быстро обновляющаяся спинномозговая жидкость СМЖ (лат. *liquor cerebrospinalis* — цереброспинальная жидкость, ликвор). Эта жидкость пульсирует в желудочках мозга с частотой работы сердца и циркулирует по своим путям в объёме между мягкими и сетевыми оболочками головного и спинного мозга [55].

Общий объём СМЖ у взрослого человека по сравнению с ЛЖ небольшой — от 140 до 270 миллилитров, что составляет $\leq 2\%$ от общего объёма мозга. Это значительно меньше, чем объём ЛЖ (10 %), но скорость обновления СМЖ по сравнению с ЛЖ намного больше. Ежедневно вырабатывается 600–700 миллилитров этой жидкости, т.е. СМЖ полностью обновляется примерно 4 раза в сутки. Другими словами, мозг — весьма чистоплотное образование, поскольку четыре раза в сутки в нём производится "мокрая генеральная уборка" с одновременным освобождением его от информационных "шлаков" путём поддержания его электролитного состава на постоянном уровне.

Для сравнения: объёмная скорость кровотока в сердечно-сосудистой системе (взрослый человек обладает объёмом крови ~ 4 –6 литров) составляет 4–6 л мин⁻¹, т.е. за 1 мин кровь завершает весь цикл движения, возвращаясь в сердце. Насыщение крови кислородом, обновление крови и выведение CO₂ происходит непрерывно. Очевидно, что в силу непрерывности движения потока крови доставка питательных веществ в мозг осуществляется также непрерывно, соответственно

непрерывно происходит удаление печенью метаболитических "шлаков" из крови. Другими словами, *мозг весьма "прожорлив" и непрерывно питается, чаще чем раз в секунду. Следовательно, мозг с той же частотой (~ 1 Гц) должен самоочищаться от "шлаков"*.

СМЖ и ЛЖ поддерживают обменные процессы между кровью и мозгом, что способствует устойчивости водно-электролитного состава (соотношение ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- и глутамата и др.) в объёме мозга. В результате образуется замкнутый цикл доставки питания и отведения всех "шлаков" по цепи: артерии → артериолы → капилляры → *головной мозг* → ЛЖ + СМЖ → вены, а далее печень и почки.

Классики биологии и биохимии (прежде всего, В.И. Вернадский) задолго до исследователей XXI века утверждали, что *постоянство внутренней среды есть условие длительного существования как живого организма и его органов, так и биосферы в целом*. Ни одна часть живой системы не может жить в своих фекальных отходах. Это касается в равной степени не только материальных, но и информационных систем и ноосферы в целом.

Итак, *главная функция СМЖ — это не только "подушка безопасности", т.е. предохранение головного и спинного мозга от механических повреждений и обеспечение постоянного внутричерепного давления, но и содействие "уборке" внутри мозга с поддержкой его внутренней среды на постоянном уровне*.

2.8. "Шлаки" подавляют информационную активность мозга

Исходя из теории передачи информации по каналам связи, легко объяснить влияние информационных "шлаков" на подавление систем связей. В терминах теории информации информационные "шлаки" — это шум. Количество информации I согласно Шеннону определяется как

$$I = N \log_n m, \quad (8)$$

где N — количество нейронных кластеров, содержащих информацию, n — показатель логарифма, который определяет, в каких единицах измеряется информация (биты, байты и др.), если в битах, то $n = 2$; m — показатель количества различных уровней в каждом кластере,

$$m = \left(1 + \frac{kA_s^2}{A_n^2}\right)^{1/2}, \quad (9)$$

где A_s/A_n — соотношение амплитуд сигнал/шум, k — коэффициент запаса, зависит от статистики шума ($1 > k$). Если распределение шума по амплитудам подчиняется нормальному закону, то k при ошибке, не превышающей 5 %, находится в диапазоне от 0,15 до 0,26. Интенсивность шума A_n^2 увеличивается пропорционально повышению коэффициента вязкости среды.

В результате скорость обработки информации в каждой точке коры мозга $c(\tau, A_s^2, A_n^2)$ будет иметь вид

$$c(\tau, A_s^2, A_n^2) = \frac{N}{\tau} \log_n \left(1 + \frac{kA_s^2}{A_n^2}\right)^{1/2}. \quad (10)$$

При $A_n^2 \gg A_s^2$ выражение (10) стремится к нулю. Рост амплитуды шума эквивалентен повышению порогов возбуждения нейронов в локальной зоне кластера. Если

выражение (7) описывало изменение обработки информации всем мозгом на больших временах в онтогенезе, то выражение (10) описывает локальную скорость обработки информации корой мозга.

В некоторых пределах между элементами, наполняющими внутреннюю среду мозга (катионами и анионами, водой, сахарами, кислородом, белками и липидами) существуют обменные операции. Из этих соображений и возник термин *гомеостаз* как поддержка равновесия в системе [56]. Термин *гомеостаз* есть синоним термина *устойчивость* [18].

Итак, *для сохранения адаптационных возможностей коры мозга и увеличения его долголетия в целом необходимо поддерживать во внутренней его среде количество "шлаков", т.е. значение шума, на низком уровне*.

3. XXI век: борьба с нейродегенеративными заболеваниями

3.1. Системный подход к проблеме

Начиная с 2000-х годов количество публикаций по проблеме нейродегенеративных заболеваний демонстрирует экспоненциальный рост. Анализ публикаций в ведущих журналах по этой теме за последние 20 лет показал, что все исследователи разделилась на два лагеря.

В первом лагере оказались клиницисты. Их наблюдения констатируют тот факт, что в большинстве случаев подобные заболевания наблюдаются в возрасте от 50 лет и старше. Заболевания происходят в результате понижения активности не только нервной системы, но и других систем организма (системы кроветворения, сердечно-сосудистой системы и других систем). В разных органах возникают воспаления и ухудшение клиренса⁵ "шлаков", что может приводить к воспалительным процессам и гибели клеток.

Вторая часть специалистов — это нейрофизиологи, имеющие дело в основном с моделями нейродегенеративных заболеваний на лабораторных животных. Они утверждают, экспериментируя на мышах или крысах, что симптомы, наблюдаемые у пациентов в клинике, — это следствия, а не причина болезни. Первые нарушения, способствующие нейродегенерации, должны проявляться у человека как минимум за 20–30 лет до того, как патологические признаки и симптомы диагностируются врачами в клинике. В связи с этим терапевтические меры в клинике сильно запаздывают. Они направлены на лечение симптомов заболевания, а не на устранение причин, поэтому неэффективны. В лучшем случае удаётся слегка затормозить развитие заболевания, но не устранить его [57, 58].

В октябре 2018 г. состоялся немецко-мексиканский круглый стол с участием некоторых учёных из США, посвящённый изучению причин нейродегенеративных заболеваний с позиции системного анализа. Результатом этих обсуждений была совместная статья 19 авторов под названием "Rethinking the Etiological Framework of Neurodegeneration" ("Переосмысление этиологической основы нейродегенерации"), опубликованная в 2019 году

⁵ Термин *клиренс* (от англ. *clearance*) означает в медицине показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма от токсинов и "шлаков".

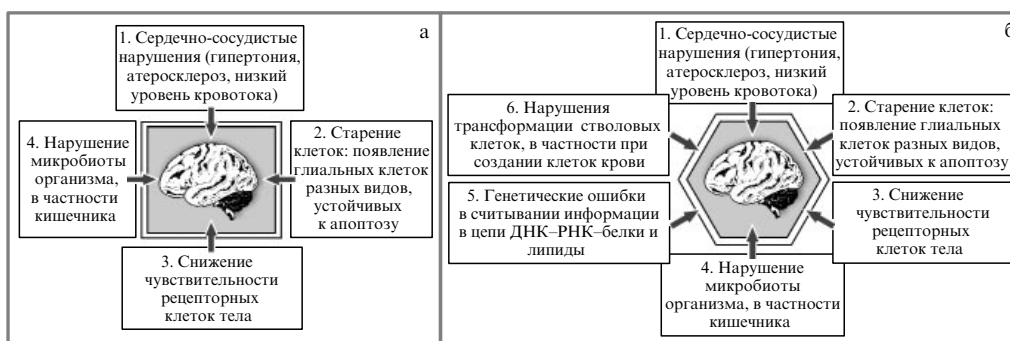


Рис. 4. Перечень причин возникновения нейродегенеративных заболеваний: (а) причины, выделенные в работе [5]; (б) дополнение схемы (а) ещё двумя факторами риска.

в журнале "Frontiers in Neuroscience" ("Горизонты нейронауки") [5].

Обсуждение причин возникновения нейродегенеративных заболеваний участниками круглого стола свелось к констатации необходимости сменить парадигму в подходе к изучению нейродегенеративных заболеваний. Они выделили четыре главных, по их мнению, причины возникновения этих заболеваний.

Во-первых, ослабление сердечно-сосудистой системы, т.е. патология сосудов, обеспечивающих кровоснабжение мозга, которая приводит к нарушению устойчивости взаимодействия между сердцем и кровеносной сосудистой системой, т.е. ухудшению энергетического снабжения мозга. Совокупность этих событий в ряде случаев может привести к инсульту.

Во-вторых, старение клеток, выражающееся в замедлении замены в мозге старых погибших астроцитов новыми.

В-третьих, понижение качества очистки мозга от "шлаков".

В-четвёртых, изменение биоты желудка, прежде всего, желудочно-кишечного тракта, что было отмечено как существенный фактор, приводящий к подобным заболеваниям. Повышение кислотности приводит к изменению состава биоты желудка и кишечника. При этом токсические продукты могут выходить за пределы кишечного тракта и попадать в кровь, а затем, преодолевая защитный гематоэнцефалический барьер, вызывать отравление и воспаление структур мозга.

Все эти причины можно изобразить в виде схемы, показанной на рис. 4а.

Однако трудно согласиться с авторами, что появление нейродегенеративных заболеваний может исчерпываться лишь этими четырьмя причинами. К ним необходимо добавить, как минимум, ещё две существенные причины [59] (рис. 4б).

Справедливости ради отметим, что авторы статьи [5] отдают себе отчёт в том, что перечень выделенных ими причин неполный. В частности, они пишут: "Мы не рассматривали здесь генетические компоненты как факторы риска нейродегенерации, всесторонний анализ которых можно найти в другом месте". При этом они дают ссылку на работу генетиков [60].

Можно практически неограниченно увеличивать количество причин нейродегенерации, например, включить в этот список:

- нарушение работы газового обмена (системы дыхания человека),

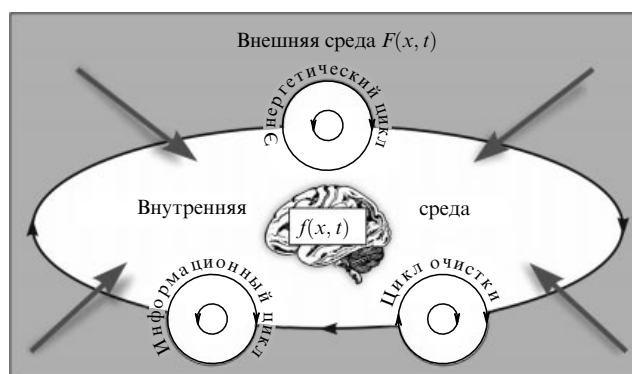


Рис. 5. Три колебательных цикла взаимодействия при отображении информации, получаемой из внешней среды, $F(x, t)$, в виртуальную модель $f(x, t)$ внутри мозга. Три цикла образуют общий цикл длительностью в 24 часа. Колебания каждого из трёх указанных циклов сдвигаются по фазе и частично перекрываются внутри общего суточного периода, то затухая, то вновь возрастающая по амплитуде и частоте.

- качество работы эндокринной системы (понижение гормональной активности),
- системы подвижности (мышечную дистрофию),
- нарушения в системах энергетики (ухудшение работы митохондрий),
- влияние внешних ситуаций (слишком эмоциональное восприятие внешних событий, постоянно вызывающих стрессы),
- неудовлетворительное состояние очищающих организм систем и органов, выводящих "шлаки" во внешнюю среду (почек и печени) и т.д.

В силу многозначности причин вывод соответствует поговорке: *где тонко, там и рвётся*.

Проблема борьбы с нейродегенеративными заболеваниями состоит не в том, чтобы непрерывно увеличивать список причин, которые могут их вызывать, а в биофизическом изучении динамики механизмов регуляции устойчивости живых систем, состоящих из большого количества взаимно связанных подсистем, включая головной мозг. Желательно провести редукцию и выделить минимум циклов взаимодействия, после этого рассмотреть динамику их взаимодействия. Тогда задача сведётся, например, к рассмотрению системы, представленной на рис. 5.

Далее нас будут интересовать переходы, отмеченные на рис. 5, и связанная с ними очистка мозга от "шлаков".

3.2. От моделей на лабораторных животных к компьютерным технологиям моделирования

Казалось бы, детальное изучение патофизиологических процессов, приводящих к нейродегенерации, возможно лишь на моделях лабораторных животных, таких как мыши или крысы, поскольку их содержание не требует больших затрат.

В конечном счёте всё определяется правильной постановкой задачи. Хотя геном мыши не сильно отличается от генома человека, но новая кора головного мозга мышей имеет существенные отличия. Сегодня созданы десятки линий генно-модифицированных мышей, на которых моделируют нейродегенеративные заболевания человека. Например, линия мышей FUS-TG F19 служит моделью болезни двигательных нейронов за счёт мутации гена FUS; линия мышей 5xFAD имеет тройную мутацию в гене, который кодирует APP белок, и двойную мутацию в гене трансмембранного белка пресенилина, что позволяет моделировать наследственную форму болезни Альцгеймера. Список подобных трансгенных мышей весьма внушительный, насчитывающий десятки вариантов [60, 61].

У заболевших мышей можно наблюдать амилоидные отложения, замещение погибших нейронов глиальными клетками (это замещение известно как глиоз мозга, который наиболее часто возникает при патологиях кровоснабжения), нейродегенерацию, нарушения памяти; накопление внутриклеточного амилоидного белка Aβ, амилоидных бляшек и выраженную гибель нейронов.

Однако выстроить весь путь перехода по многочисленным иерархическим уровням от "генетической" информации, полученной на генно-модифицированных мышах, до систем регуляции устойчивости организма человека в целом крайне сложно. Изучая нокаутированных по тому или иному гену мышей, мы получаем фрагментарную мозаику причин заболевания. Сборка целостной картины из подобной мозаики имеет неопределённости, связанные с тем, что каждый элемент мозаики вносит свой нелинейный вклад в изменение сюжета общей картины заболевания.

К моделированию нейродегенеративных процессов человека на грызунах нужно относиться с большой осторожностью, поскольку такие модели не гарантируют успеха в клинике.

Показателем различий может также служить, например, старый способ получения инсульта у мышей и крыс при его искусственном создании, который производится хирургическим перевязыванием некоторых кровеносных сосудов у *здоровых животных* [62, 63]. Пластичность мозга грызуна велика и искажает результат [64]. Его мозг сам находит новое состояние устойчивости организма, создавая у исследователя иллюзию, что созданное исследователем лекарственное средство помогает выздоровлению организма грызуна.

Казалось бы, возможен другой вариант изучения механизма возникновения подобных заболеваний и их лечения — в культуре растущих нервных клеток вне организма в чашке Петри. Последние исследования в этом направлении открыли дополнительные возможности, которые, в свою очередь, могут быть использованы для моделирования начальных стадий нейродегенерации. На нейронных сетях, формирующихся вне организма, можно наблюдать процессы образования и отмирания клеток и исчезновения или образования связей [65, 66]. Ме-

тодика использования моделей на основе *культуры клеток* известна давно [67], а в приложении к моделированию болезни Альцгеймера изложена в работе [68].

Что она показала? В самой клетке существуют конкурирующие процессы, которые контролируют форму, перенос и деградацию белков, присутствующих как внутри клетки, так и снаружи её. Эти процессы поддерживают устойчивость нормального функционирования нейронов. Нарушение равновесия является главной причиной заболеваний, связанных с чрезмерным неправильным сворачиванием белков, приводящим к потере их нормальной функции. Такие белки становятся "шлаком" и должны быть выведены из мозга. В противном случае они вызовут воспалительные процессы.

Группа японских авторов [69] выяснила механизм такого начального процесса самоочистки. Они использовали флуоресцентный анализ и скрининг белков по клеточному геному и проследили путь их деградации. В результате удалось показать, что неправильно свёрнутые внеклеточные белки селективно *захватываются* набором *шаперонов*⁶ клетки. Этот захват клеткой происходит благодаря рецептору гепарансульфата, расположенному на клеточной поверхности. Клетка заглатывает неправильно свёрнутые белки и переваривает их с помощью лизосом. Биохимический анализ показал, что положительно заряженные остатки на гетеродимерном белке Clusterin-HS, синтезируемом самой клеткой, связаны с расщеплением неправильно свёрнутых белков и превращением их в низкомолекулярный "шлак". Этот белковый "шлак" электростатически взаимодействует с отрицательно заряженными группами HS. Захват его клеткой облегчает разрушение, например, амилоидного β-пептида и других слипшихся белков во внеклеточном пространстве. Короче, для сохранения чистоты внеклеточного пространства каждая клетка самостоятельно занимается "уборкой" своего ближайшего внешнего пространства. Она работает как "пылесос": заглатывает неправильно свёрнутые белки, разрушает их с помощью лизосом до аминокислот, а затем "выплёвывает" всё то, что не пригодилось ей для собственной жизнедеятельности.

Однако все эти модели опять же являются лишь фрагментами реальных процессов, протекающих в коре мозга человека. Необходимо из них, как из мозаики, собрать общую картину. Мозаичность препятствует возможности использования полученных результатов для практических целей. Статья Р.М. Рансохоффа, опубликованная в журнале *Экспериментальной медицины* в 2018 г., называлась "Все (животные) модели (нейродегенерации) ошибочны. Полезны ли они?" [70].

Р.М. Рансохофф начал статью словами: "Тезис, предложенный в этой статье, заключается в том, что для поиска средств лечения нейродегенерации бесполезно проводить эксперименты по доклинической эффективности на животных моделях. Приведённый мною выше эпиграф Джорджа Бокса обычно используется в начале обсуждения этой темы. Он звучит так: "Не позволяйте идеалу быть врагом добра". Возможно, среди членов аудитории, а также среди выступающих мало кто знает, что Бокс, обращаясь к участникам статистического семинара, в

⁶ *Шаперон* (англ. *chaperones*) — класс белка, главная функция которого состоит в восстановлении правильной нативной третичной или четвертичной структуры белка, а также образовании и диссоциации белковых комплексов.

качестве примера привёл закон Бойля об идеальном газе. Этот закон полезен, но не соответствует реальному газу".

Ниже мы попытаемся продемонстрировать, подтверждая тезис Бокса, что физико-математические модели могут быть полезными для создания системной картины причин нейродегенерации мозга, но большинство существующих моделей пока не позволяют охватить процесс нейродегенерации целиком.

Создание баз цифровых данных, включая генотипическую и фенотипическую информацию, в сочетании с быстрым развитием вычислительных методов позволяет создавать новые пути моделирования. Однако для успешного решения проблемы математического моделирования необходимы базы данных. Основные усилия в создании таких баз принадлежат пока ограниченному количеству организаций. Нам известны четыре организации: Инициатива по борьбе с болезнью Альцгеймера (ADNI), Австралийское общество исследования старения, т.е. систематизация маркеров в исследовании образа жизни (AIBL), Инициатива по изучению маркеров прогрессирования болезни Паркинсона (PPMI) и Биобанк Великобритании.

Систематизация информации, полученной при изучении разнородных групп пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, повышает эффективность статистических подходов. Однако подходы, основанные исключительно на анализе больших массивов неоднородных данных, по своей природе ограничены. Статистический анализ всегда вызывал настороженное отношение, порою выражавшееся в таких саркастических изречениях: "ложь, наглая ложь и статистика" или "средняя нормальная температура по больничной палате — два покойника и два больных с повышенной температурой", или "лужу можно обойти справа или слева, усредняем...".

Очевидно, что при анализе статистических данных важны не только и не столько их средние значения и дисперсии, но форма распределений, т.е. знаки вторых производных. Обнаружение корреляций не может служить доказательством причинно-следственных связей. На основе статистики можно лишь выдвигать гипотезы, но достоверность их необходимо проверять в эксперименте [71].

Первый опыт построения математической модели был основан на исследовании кинетики накопления "шлаков" в виде тау-белков при болезни Альцгеймера [72]. Компьютерное моделирование было использовано также для построения модели причин старения из-за повреждений ДНК, транскрипционных факторов инсулина-TOR, FoxO3a, реакции окислительного стресса, нарушения регуляции в митохондриях и митофагии [73]. Обзор математических моделей нейродегенеративных заболеваний [74] сообщает о нескольких математических моделях, включающих энергетический обмен и его влияние на пластичность синапсов. Кроме того, была создана многомерная байесовская вероятностная модель оценки биомаркеров, которая могла бы служить основой для моделирования ранней стадии развития болезни Альцгеймера [75]. Однако к байесовским моделям нужно относиться с большой осторожностью. В формуле Байеса

$$p(A|X) = \frac{p(A)p(X|A)}{p(X)} \quad (11)$$

гипотетическая вероятность $p(A)$ исходно основана на вере, что именно событие A является основной причиной заболевания. Такая фидуциальная (от лат. — fides вера, доверие) вероятность, основанная исключительно на субъективной вере исследователя, может быть ошибочной. Например, ещё более 40 лет назад Ж.Г. Педерсон написал [76], что "фидуциальная вероятность" имеет ограниченный успех и часто приводит к ошибкам. Вероятность $p(X)$ — это вероятность появления новых сведений, которые могут изменить априорную веру в то, что событие A является главной причиной.

Условная вероятность $p(A|X)$ в формуле Байеса позволяет измерить, в какой степени была правильна наша предварительная убежденность, что величина вероятности $p(A)$ соответствует основной причине заболевания. Казалось бы, популярность формулы Байеса [77] обусловлена тем, что она даёт нам возможность методом последовательных приближений точно рассчитать вероятность $p(A|X)$, которая характеризует истинную причину заболеваний на основе новых сведений X , полученных на моделях животных. На этом основана концепция так называемого *идеального байесовского наблюдателя* [78].

Однако без исследования иерархии весов вероятностей $p(A|X)$ и $p(X)$ можно доказать правильность любой вероятности $p(A)$. Короче, необходимо не только набрать статистику событий, а требуется быть уверенным в её достоверности (т.е. устойчивости полученного результата), поскольку повышая вес и коллекционируя все аргументы "за" и понижая вес всем аргументам "против", можно доказать любую гипотезу. Процесс мышления исследователя имеет склонность игнорировать общую информацию о частоте событий и сосредотачиваться на специфической информации о конкретном, интересующем лишь его событии, искажая тем самым реальную ситуацию, описываемую вероятностями.

Наконец, к выяснению причин нейродегенеративных заболеваний пытались подойти через сравнение изменений морфологии структур мозга в норме и патологии. Была создана многомерная модель морфологических изображений нормы и патологии тканей мозга с целью нахождения связей морфологических отклонений, которые могли бы характеризовать развитие болезни Альцгеймера [79]. Однако подобные модели лишь констатируют факт наличия болезни Альцгеймера и величину ущерба, нанесённого заболеванием, но не дают ответа на вопрос, какие причины привели к этим морфологическим изменениям, поскольку определение причин, как уже отмечалось, ограничивается некорректностью обратных задач физики.

Во всех рассмотренных выше моделях упускается из вида, что главной функцией головного мозга является обработка информации, получаемой из внешней среды.

Итог: *весьма вероятным предположением является, что при нормальном состоянии всех систем организма нарушение обработки и запоминания информации корой мозга — это не только существенный признак нейродегенеративных заболеваний, но и основная причина заболевания. Такое предположение следует из факта, что в силу наличия обратных связей именно сам мозг регулирует и поддерживает устойчивость как других систем организма, так и свою собственную.*

3.3. Можно ли затормозить процесс старения человека?

В печати время от времени появляются сообщения, что поскольку болезнь связана с накоплением в головном мозге пациента неправильно свёрнутых белковых бета-амилоидных бляшек, т.е. нейрофибриллярных клубков (Аβ), и гиперфосфорилированного тау-белка, то современные подходы к терапии болезни Альцгеймера должны быть направлены в основном на уменьшение этих патологических отложений. Однако причина появления этих двух аномально агрегированных белков — общая. Через общность причины эти два белка связаны, что воспринимается как наличие положительной обратной связи между их свёртыванием. Это может приводить к ошибочным утверждениям и направлять исследователей по ложному пути. Клинические испытания различных средств борьбы с нейродегенерацией, предложенных в последние годы, не продемонстрировали возможность разрыва этого патологического цикла и были неэффективны. Вывод тот же: загрязнение мозга — это следствие, а не причина.

В недавней работе [80] была предложена комбинированная вакцина, которая, по утверждению авторов, должна разорвать эту обратную связь, чтобы предотвратить последующую нейродегенерацию. Ими создана вакцина, которая одновременно направлена как на уменьшение Аβ, так и на уменьшение тау-белка. Однако наблюдаемая эффективность комбинированной вакцины на животных не может гарантировать успех её испытания на людях. Воздействие препарата будет направлено на следствие, а не на устранение причины, но такая вакцина, возможно, замедлит развитие болезни Альцгеймера.

Эволюционный отбор на протяжении миллионов лет, по-видимому, перебрал всё многообразие вариантов и выбрал один возможный вариант продолжения вечной молодости человечества, закрепив его на генетическом клеточном уровне. Это — рождение детей, которые повторяют цикл возрастного развития родителей, т.е. возобновления молодости в следующих друг за другом поколениях. Что касается информационного наполнения мозга, то оно не полностью определяется генетикой. В этом много раз убеждались, изучая поведение однояйцевых близнецов, разлучённых в раннем детстве и попавших в социально разные семьи. На информационное наполнение мозга, прежде всего, влияют: обучение на примере родителей, обучение в школе и использование других информационных источников, вплоть до интернета или самообучения методом проб и ошибок.

В настоящее время существуют два подхода в борьбе за продление жизни человека. Первый — традиционный. Его пропагандирует Всемирная организация здраво-

охранения (ВОЗ). Он получил название "Здоровое старение" — *сохранение здоровья и активности до глубокой старости*. Говоря попросту, необходимо изменить форму кривой вероятности выживаемости людей, характерной для XIX–XX веков и начала XXI века (рис. 6а), превратив её задний наклонный спадающий фронт в резкий спад в области, близкой к столетию (рис. 6б). Подобная задача в борьбе со старением декларировалась давно [81], но эффективный способ её решения пока не найден.

В борьбе за финансирование для научных исследований, наряду с указанным выше традиционным подходом ВОЗ, появился и другой подход. В 2009 г. группа исследователей из США, занимающаяся так называемой *регенеративной медициной*, направленной на стратегию достижения пренебрежимо медленного старения, создала некоммерческую организацию SENS Research Foundation (Strategies for Engineered Negligible Senescence Research Foundation). Программа и название — "Стратегии достижения пренебрежимо медленного старения инженерными методами" — были придуманы геронтологом, одним из организаторов SENS Research Foundation, Обри ди Греем (Aubrey de Grey). Среди предлагаемых биоинженерных методов терапии были как запланированные к разработке, разрабатываемые и уже известные методы исправления ущерба, наносимого человеку в связи возрастными изменениями его клеток, органов и организма в целом, так и предлагаемые, но пока отсутствующие методы. Основной целью комплекса предложенных терапий является достижение медленного старения за счёт отсрочки заболеваний, связанных с возрастом. Достичь этого они предлагают путём осуществления серии периодических медицинских вмешательств в организм человека, направленных на восстановление, предотвращение или устранение всех типов молекулярных или клеточных повреждений, которые ведут к развитию возрастных патологий и дегенерации. В свою программу они включили почти все проблемы современной медицины в виде семи разделов [6]:

- устранение раковых мутаций,
- предотвращение повреждений из-за мутаций в митохондриях,
- очистка клеток от накапливаемых "шлаков",
- удаление межклеточных "шлаков",
- замена погибших клеток,
- удаление неправильно функционирующих клеток,
- удаление межклеточных полимерных связей.

Если в этот список добавить ещё один раздел — предотвращение возрастного сокращения теломер, то у далёких от науки меценатов и чиновников может возникнуть иллюзия, что в сжатые сроки можно увеличить жизнь человека далеко за пределы столетия. Некоторые

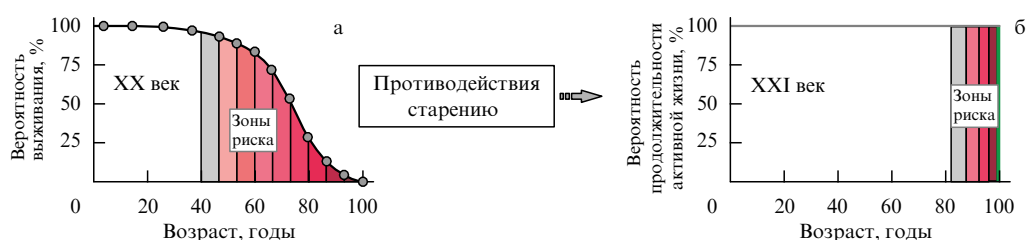


Рис. 6. (В цвете онлайн.) Вероятность продолжительности жизни людей (без учёта несчастных случаев смерти — транспортных или промышленных катастроф): (а) в XX веке; (б) прогнозируемая вероятность выживания людей в XXI веке. Цветом отмечены зоны риска развития нейродегенеративных заболеваний.

поверили в быструю реализацию подобного проекта. По состоянию на 2013 г. бюджет организации SENS Research Foundation составлял приблизительно 4 миллиона долларов США в год. В 2017 г. поступления составили уже более 7,8 миллионов долларов, 25,5 % из которых были гранты, а остальное — дополнительные пожертвования от меценатов. В 2017 г. более 2 миллионов долларов были потрачены на исследования.

Как относиться к этому проекту? С одной стороны, системный подход к проблеме всегда полезен, если в основе проекта лежит достойная цель. Главное — насколько реально сегодня решение задач, поставленных в проекте.

В ноябре 2005 г. в журнале EMBO был опубликован отчёт 28 биологов под названием "Научные факты и повестка дня SENS: что мы можем ожидать от исследований старения?" [82]. В отчёте утверждается, что многие из конкретных предложений, которые составляют программу SENS на нынешнем этапе биомедицинских знаний, невыполнимы. Потребуется десятилетия упорной работы, чтобы отодвинуть на шкале возраста человеческие болезни. Экспертами делается вывод: "целенаправленный" поход SENS в геронтологии пока ведёт в никуда.

В настоящее время не существует универсальных технологий продления жизни. Самый верный признак невозможности выполнить обещание продления жизни человека в разы — это та лёгкость, с которой их дали меценатам организаторы проекта SENS. Причина несостоятельности скороспелых обещаний известна с древних времён, образно говоря, — "нельзя построить Вавилонскую башню, не зная сопромата".

Главный тезис: долголетие организма определяется его устойчивостью в целом, что обеспечивается правильной работой головного мозга. Наш мозг работает, преж-

де всего, с информацией, её запоминанием и прогнозом. Мы пока смутно понимаем, как он это делает.

Итак, *мозг — это энергетически и информационно открытый диссипативный орган, далекий от равновесия, самостоятельно поддерживающий свою устойчивость. Последнее важно, ибо гибель мозга — это конец существования организма, всё остальное в той или иной степени может быть поправимо. Авторы SENS упустили в своей программе этот главный аспект проблемы долголетия.*

4. Математическая модель загрязнения и очистки мозга

4.1. Основы математического описания работы мозга

Сводка изложенных выше фактов приведена в табл. 3.

На основании изложенного можно сделать вывод: *медленная стадия сна необходима для выведения метаболитических "шлаков", а быстрая стадия сна необходима для выведения "шлаков", связанных с обработкой информации в мозге во время сновидений.*

Подводя итог исследований нейродегенеративных заболеваний последних лет, для математического описания самоочистки мозга можно сформулировать пять основополагающих тезисов.

1. Ограничить борьбу организма с нейродегенеративными заболеваниями очисткой межклеточного пространства коры мозга от "шлаков" лишь движением жидкостей (ЛЖ и СМЖ) недостаточно, поскольку пространство между подсистемами коры заполнено физическими полями, формируемыми ионным взаимодействием между глияльными клетками и нейронами. Следовательно, нужно учитывать энергию, которая определяется связями между ними.

Таблица 3. Кинетические показатели системы выведения "шлаков" из мозга во время сна

Медленная фаза сна		Быстрая фаза сна	
Выведение метаболитических отходов		Выведение информационных отходов (поддержка ионного баланса межнейронной среды коры мозга на неизменном уровне)	
Участники процесса		Участники процесса	
Наименование	Показатели	Наименование	Показатели
Носитель — лимфатическая жидкость (ЛЖ)	1) Движущая сила — колебательные движения диафрагмы лёгкого + сокращение сердца + волна очистки мозга, создаваемая астроцитами 2) Объём жидкости $\approx 2-4$ литра 3) Скорость её обновления ≈ 2 л сут ⁻¹ 4) Скорость движения ≈ 4 мм с ⁻¹ 5) Давление массопереноса $\Delta p \approx 5$ мм рт. ст.	Носитель — спинномозговая жидкость (СМЖ)	1) Движущая сила — сокращение сердца + колебательные движения + волна очистки мозга, создаваемая астроцитами 2) Объём жидкости $\approx 140-270$ мл 3) Скорость её обновления $\approx 2,4-2,8$ л сут ⁻¹ 4) Диапазон скоростей электролитов $10-10^4$ мм с ⁻¹ : для сахаров 16 мм с ⁻¹ , для мочевины 1200 мм с ⁻¹ , для воды 6800 мм с ⁻¹ , для кофеина 4320 мм с ⁻¹ и т.д.
Ритмы волн органов, обеспечивающих движение жидкостей во сне			
Лёгкие	Частота движения диафрагмы в покое $\approx 0,2$ Гц	Лёгкие	Частота движения диафрагмы в покое $\geq 0,2$ Гц
Сердце	Частота сокращений желудочков в покое ≈ 1 Гц	Сердце	Частота сокращений желудочков сердца в покое ≥ 1 Гц
Мозг	Частота ЭЭГ — дельта-волны (частота $0,5-3,5$ Гц)	Мозг	Частота ЭЭГ — бета-волны (частота $13,5-40$ Гц)

2. Биоинженерный подход к решению задачи старения мозга должен ориентироваться на определение обобщающих функций, в виде циклов, изображённых на рис. 5. Чтобы выяснить переходы, возникающие в *активных средах* (мозг — это активная среда), необходимо, как минимум, написать два связанных реакционно-диффузионных уравнения. Активными средами будем называть среды, которые обладают двумя свойствами. С одной стороны, они открыты для потока энергии извне. С другой стороны, накапливают за счёт поступающей извне энергии собственный её запас внутри себя. В таких системах могут возникать и распространяться волны. Следовательно, наилучшим математическим языком описания моделей работы мозга служит механика волн [7, 8]. В активных средах, например, при наличии взаимодействия двух волн W_1 и W_2 , связь времени t с координатами пространства (x, y, z) описывается в частных производных через оператор Лапласа Δ :

$$\frac{\partial}{\partial t} = D\Delta, \text{ где } \Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}, \quad (12)$$

где D — коэффициент диффузии. В простейшем случае с одной волной $W(x, t)$ и одномерным пространством (при отсутствии сноса) связь времени t с пространством x описывается уравнением Фоккера — Планка:

$$\frac{\partial W(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 W(x, t)}{\partial x^2}, \quad (13)$$

где коэффициент диффузии $D = \text{const}$. Нелинейное взаимодействие двух волн описывается системой двух реакционно-диффузионных уравнений ФицХью — Нагумо [84–86] (а в точке — это модель Ван дер Поля [86]). Использование реакционно-диффузионных систем уравнений для описания различных биосистем началось ещё в середине XX века [7, 8, 87]. При столкновении одинаковых автоволн происходит их взаимное уничтожение [88]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u, v) + D_u \Delta u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u, v) + D_v \Delta v, \end{aligned} \quad (14)$$

где $D_{u,v}$ — коэффициенты диффузии, Δ — оператор Лапласа. Система выражений (14) корреспондируется в точке в систему:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(u, v), \\ \dot{v} &= g(u, v). \end{aligned} \quad (15)$$

3. Мозг является энергетически открытой системой и имеет набор как устойчивых, так и неустойчивых состояний. Можно ли поддерживать устойчивость такой системы путём управления извне? Обратимся к истории вопроса исследования нелинейных процессов. Ф. Дайсон в своей статье [89] писал о гипотезе фон Неймана по управлению атмосферой Земли. "Джон фон Нейман сказал, — пишет Дайсон: — «Компьютер позволит нам разбить атмосферу в каждый момент на устойчивые и неустойчивые области. Поведение устойчивых областей мы предсказывать умеем, а неустойчивыми можем управлять». Фон Нейман верил, что неустойчивую область можно подталкивать приложением в определённых фазах точно отмеренных малых воздействий, которые будут сдвигать её в нужном направлении".

Казалось бы, атмосфера Земли, как нелинейная система (в смысле чередования устойчивых и неустойчивых состояний), похожа на мозг. Однако это сходство мнимое. В вопросе об управлении атмосферными явлениями фон Нейман ошибался, потому что игнорировал *свойства хаоса*. Теперь мы знаем, что движения в атмосфере не только локально неустойчивы, но и хаотичны. При хаотичном движении траектории в фазовом пространстве со временем удаляются друг от друга. Следовательно, стратегия фон Неймана для управления погодой непригодна, и её осуществить нельзя. Тем не менее его идея применима при описании квазихаотических биологических систем, находящихся на *границе порядка и хаоса*. Любой организм, пока он жив, относится к таким системам [18]. Мозг также работает на границе порядка и хаоса. Однако работа мозга отличается тем, что, хотя близко расположенные траектории во времени расходятся, они долгое время *существенно не удаляются далеко друг от друга в пространстве, поскольку существуют границы, сдерживающие их расхождение*. В приложении к мозгу отметим, что удаление в фазовом пространстве от равновесия блокируется системами *самого* мозга — его глияльной системой. Это приводит к тому, что хаотичность движения во времени подавляется, система может существовать как единое целое.

Точка зрения Лапласа на детерминированную систему как на безупречный часовой механизм в таких системах не слишком отличается от истины. Если сравнивать мозг с часами, то, хотя шестерёнки часового механизма изнашиваются и в них накапливается мусор, механизм продолжает работать, и система долгое время остаётся устойчивой, балансируя между порядком и хаосом. Следовательно, подобные процессы на определённом временном интервале могут быть описаны уравнениями Ньютона и быть обратимы во времени с точностью до величины загрязнения системы (т.е. повышения вязкости внутренней среды до критического уровня). Образно говоря, мозг медленно "ржавеет" (фосфолипиды мембран окисляются), но не изнашивается скачком. Мозг как биосистема, далёкая от равновесия с самоорганизующейся устойчивостью, без постоянной тренировки изнашивается быстрее. Давно известна поговорка: *праздный мозг долго не живёт*.

4. Во сне мозг изменяет связи, наводит порядок в своей памяти, ранжируя запомненное, отделяет существенные паттерны от несущественных с помощью изменения порогов возбуждения тех или иных групп нейронов. Этот режим взаимодействий, в силу рассеяния энергии и неполного выведения "шлаков" жизнедеятельности с помощью регулировки водных потоков астроцитами, постепенно нарушается, но медленное нарушение с большим характерным временем позволяет в ряде случаев человеку прожить до 100–130 лет.

5. Субъективное собственное время организма τ [90, 91] и его ритм работы задаётся множеством связей внутри мозга. В органах, состоящих из возбудимых тканей (например, сердце), если их изолировать от других органов и от мозга, можно на ограниченном интервале времени, пока орган не погибнет из-за недостатка энергии или критического переполнения токсинами от своей жизнедеятельности, наблюдать сравнительно стабильную собственную частоту его работы. Следовательно, большинство органов имеют свой водитель ритма (свой "мини-мозг"). Каждый такой водитель ритма орга-

на связан с центральной нервной системой головного мозга. Исходя из результата обработки информации, мозг воздействует на все внутренние органы, изменяя ритм их работы так, чтобы устойчивость организма сохранялась.

Ключевые слова при моделировании нейродегенеративных заболеваний — это нарушение связей, поскольку любой живой организм на всех своих иерархических уровнях — это набор связей между волновыми циклами взаимодействия.

4.2. Волновая модель концентрации "шлаков" до их полного выведения

При возбуждении нейрона по его аксону движется импульс ионов K^+ , который возникает за счёт входа ионов Na^+ через мембрану внутрь аксона. Поскольку атомный вес калия почти в 1,7 раза больше атомного веса натрия, то при замещении Na^+ на K^+ во внешней среде вблизи аксона (при обмене равными количествами ионов) плотность среды возрастёт на 70 %. Для нормальной работы нейронной сети требуется восстановление исходной плотности среды, поскольку дефицит ионов натрия во внешней среде и повышение плотности среды эквивалентны повышению порога возбуждения нейронов, что может остановить работу нервной сети.

Пульсирующий поток СМЖ смывает и перемешивает внешнюю среду, восстанавливая электролитический и плотностный баланс. Этот процесс можно рассматривать как взаимодействие двух волн: волны ионов K^+ и волны потока жидкости СМЖ. Однако возникает парадокс: если нейроны работают с частотой 100 Гц, а уборка межнейронного пространства в лучшем случае происходит с частой работы сердца 1 Гц, то физическое поле (уровень ионов) внутри нейронной сети не будет постоянным, что будет нарушать передачу информации от нейрона к нейрону. Следовательно, должен существовать ещё один волновой механизм, который концентрировал бы "шлаки" до их выведения с помощью жидкостей за пределы мозга в местах, где они бы не мешали нормальной работе нейронной сети. Кандидат на такой волновой механизм концентрации "шлаков" существует. Это волновое взаимодействие между нейронами и астроглией. Далее обозначим эти волны как $v(t)$ и $u(t)$. Рассмотрим механизм их взаимодействия.

В терминах волновой механики при столкновении волн возможны разные результаты их взаимодействия: аннигиляция, колебания [92], отражение [84, 93, 94]. Соответствующие системы уравнений позволяют, например, описать колебательную химическую реакцию Белоусова–Жаботинского [95]. В ИТЭБ РАН были найдены новые решения О.А. Морневым в модели Ходжкина–Хаксли [96] и в модели Макаллистера–Нобла–Циана [97].

При обтекании столкнувшихся волн может возникать бифуркация одной из волн [98–100]. Кроме того, фронты волн в зависимости от их киральности могут отталкиваться друг от друга на больших расстояниях и притягиваться при малых расстояниях. Выше критического значения при бифуркации пара встречных фронтов может преобразоваться в стационарный фронт, т.е. её форма станет устойчивой, формируя симметричные узоры.

Более сложное поведение наблюдается при упругом столкновении [101, 102]. При этом отталкивающее взаимодействие приводит к отражению волн.

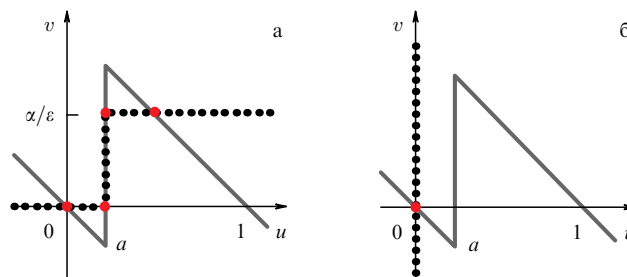


Рис. 7. Сигмоидальные модели: модель Тонелье–Герстнера с бистабильным режимом [108] (а) и модель Ринзеля–Келлера с одним возбуждимым режимом [107] (б).

Обычно, когда обнаруживается, что взаимодействующие волны как бы проходят друг сквозь друга в системах реакция–диффузия, то трудно ответить на вопрос, что это: действительное проникновение волн друг сквозь друга (подобно солитонам) или отражение. Такой же неопределённостью обладают и другие системы, в частности системы с кросс-диффузией [103–106].

В нашей работе [9] с исследованием отражения волн в варианте модели Ринзеля–Келлера [107] удалось показать, что имеет место именно отражение волн, и этот эффект сопровождается изменением режима распространения волн. При этом существует область параметров, в которой установленный режим распространения волн зависит от начальных условий. Также обнаружены волновые явления со сложным поведением: во-первых, отражение волн при растущем расстоянии (удалённое отражение); во-вторых, периодическое преобразование волн со скачком из одного режима их распространения в другой (триггерное взаимодействие). Аналитически и численно были найдены колебательный и бистабильный режимы при столкновении волн [9]. Последний вариант взаимодействия волн в виде сигмоидальной модели с функциями реакции Тонелье–Герстнера [108] можно использовать не только для описания работы нейрона, но и для описания самоочистки мозга от "шлаков". Их взаимодействие в виде нуль-изоклин показано на рис. 7а. Эта модель имеет многозначные решения, как устойчивые, так и неустойчивые. По сути, эта модель на языке механики волн является расширенным вариантом модели с возбуждением Ринзеля–Келлера [107] (рис. 7б).

Модель Тонелье–Герстнера описывается уравнениями:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -u - v + H(u - a) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (16)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\epsilon v + \alpha H(u - a) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \quad (17)$$

где ϵ , α , D_u и D_v — положительные постоянные; H — функция Хевисайда, не равная нулю, но знак может быть любым (использование функции Хевисайда позволяет создавать наглядные образы движения волн в физическом межнейронном поле), a — порог возбуждения; $u(t)$ — волна движения СМЖ (волна очистки); $v(t)$ — волна загрязнения электролита. (Примечание: обозначение a не следует путать с ускорением в выражении (7), в данном случае буквой a обозначен порог возбуждения. Мы не меняли здесь эту букву потому, что в нашей работе [9] она использовалась для обозначения порога возбуждения).

Волны $v(t)$ и $u(t)$ пульсируют с близкими частотами порядка 100 Гц в течение всей активной работы мозга. Если обратиться к общей записи волновых взаимодействий двух волн (16), (17), то функция реакции $f(u, v)$ в первом уравнении содержит кубическую функцию: $f(u, v) = u - u^3 + a - v$ или $f(u, v) = u(1 - u)(u - a) - v$, тогда как вторая функция имеет линейную зависимость: $g(u, v) = \varepsilon(u - v - b)$ [9]. Волновая аннигиляция в таких моделях реакции – диффузии происходит, когда решение соответствующей системы в точке (без диффузионных членов) описывает устойчивое колебание предельного цикла. Для некоторых значений параметров существует единственное решение: равномерное стационарное состояние. Когда оба решения сосуществуют в диффузионной модели, т.е. две распространяющиеся волны не аннигилируют при столкновении, но через конечное время реализуют режим взаимного отражения волны. Поскольку наша работа [9] есть в интернете в открытом доступе, мы не будем здесь повторять все математические выкладки, а кратко изложим лишь итоговые результаты. Отметим только, что порог возбуждения a равен:

$$a = [(\alpha/\varepsilon) - 1] \frac{\lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} - \frac{\alpha/\varepsilon}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_4)} \times \\ \times \left[\frac{\lambda_4}{\mu_3} (\lambda_1 - \lambda_3) - \frac{\lambda_3}{\mu_4} (\lambda_2 - \lambda_4) \right], \quad (18)$$

где выражения для λ и μ следующие:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2D_u} \left(-c \pm \sqrt{c^2 + 4D_u} \right), \quad (19)$$

$$\lambda_{3,2} = \frac{1}{2D_v} \left(-c \pm \sqrt{c^2 + 4D_v} \right). \quad (20)$$

Значение μ определяется выражением:

$$\mu_{3,4} = c \left(1 - \frac{D_u}{D_v} \right) \lambda_{3,4} - \left(1 - \varepsilon \frac{D_u}{D_v} \right). \quad (21)$$

Уравнение (18) описывает порог возбуждения a как функцию скорости c . Скорость движения импульса по аксону ~ 25 м с⁻¹. Постоянная скорость движения СМЖ по межклеточному пространству небольшая, $\sim 10^{-4}$ м с⁻¹. При возникновении скачка давления скорость импульса СМЖ может на короткое время возрасти на много порядков и приблизиться к скорости движения импульса по аксону. Параметр a является порогом переключения из устойчивого верхнего состояния в нижнее состояние.

Изложенные выше базовые положения взаимодействия волн (19)–(21) дают возможность расчётным методом *on-line* наблюдать механизм взаимодействия волн очистки W_2 , т.е. концентрации "шлаков", и загрязнения W_1 (активной работы нейронов).

М.А. Цыгановым численными методами в общем случае были рассмотрены некоторые варианты взаимодействия волн. Здесь мы покажем, что ряд из них соответствует механизмам очистки электролита, обеспечивающего восстановление ионного и плотностного баланса после возбуждения (рис. 8).

Первый вариант (рис. 8а) соответствует очистке от ионов K^+ при циклических взаимодействиях нейронов и астроцитов. Изображённый на рис. 8б второй вариант соответствует очистке синаптической щели после передачи нейромедиаторов от возбуждённого нейрона к воз-

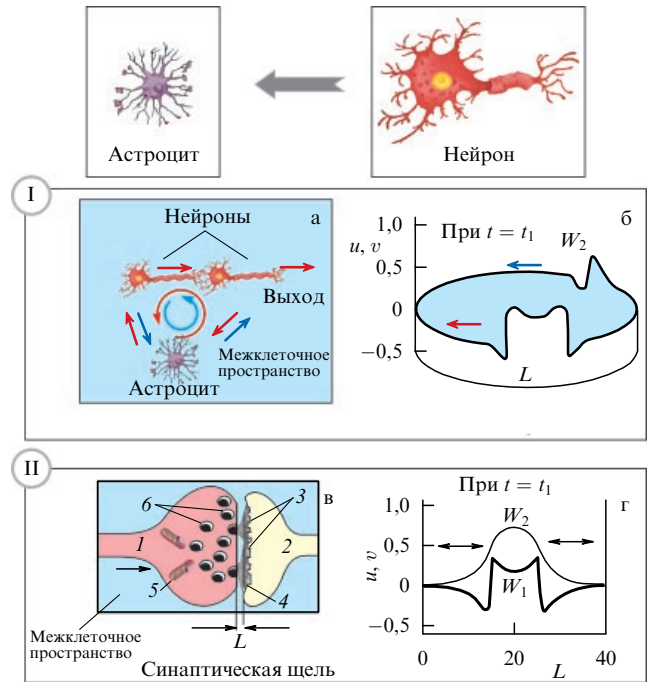


Рис. 8. (В цвете онлайн.) Два варианта возникающих автоволн при взаимодействии нейронов и астроцитов, т.е. загрязнения и очистки: I — взаимодействия, образующие цикл, (а) где W_1 (калиевая волна) и W_2 (волна жидкости от пульсирующего астроцита) движутся навстречу друг другу; (б) циклическое взаимодействие с движением по окружности (L — длина окружности) с многократным столкновением. Другой вариант: взаимодействие волн (II) с попеременным отражением двух волн от стенок синаптической щели (в) (L — ширина щели $\sim 3-4$ нм), где 1 — аксон возбуждённого нейрона, 2 — дендрит возбуждаемого нейрона, 3 — рецепторы нейромедиатора, 4 — мембрана дендрита, 5 — митохондрия, 6 — депо нейромедиаторов в виде пузырьков; (г) остатки нейромедиаторов смываются из синаптической щели пульсирующей волной от астроцитов. W_2 — волна нейромедиаторов после возбуждения нейрона 2; W_1 — волна спинномозговой жидкости (СМЖ), создаваемая за счёт пульсации астроцита.

буждаемому. В обоих случаях после очистки восстанавливается исходный баланс среды, имевший место до возбуждения.

Ограничимся иллюстрациями трёх примеров: первый пример в виде циклической очистки межнейронного пространства путём взаимодействия волн нейроны $\leftrightarrow$ астроциты, два других демонстрируют очистку синаптической щели. Алгоритм моделей следующий: задаются начальные и граничные условия, и используется неявный метод Эйлера [111]. Шаги по осям Δx и Δt выбираются определённого размера, например, в пространстве $\Delta x = 0,01$ и времени $\Delta t = 2 \times 10^{-4}$ при фиксированных значениях ε , a и D_v . В результате можно наблюдать переход системы из одного устойчивого состояния (0,0) в другое устойчивое состояние $(1 - \alpha/\varepsilon, \alpha/\varepsilon)$. В этом случае значение порога соответствует значению α , которое находится в диапазоне $\alpha \in (0-0,05)$ при фиксированных значениях ε , a и со следующими начальными условиями:

$$\left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=0, x=L} = 0, \quad \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0, x=L} = 0. \quad (22)$$

Начальные условия задаются следующим образом: система при $t = 0$ локализована в одном из двух устой-

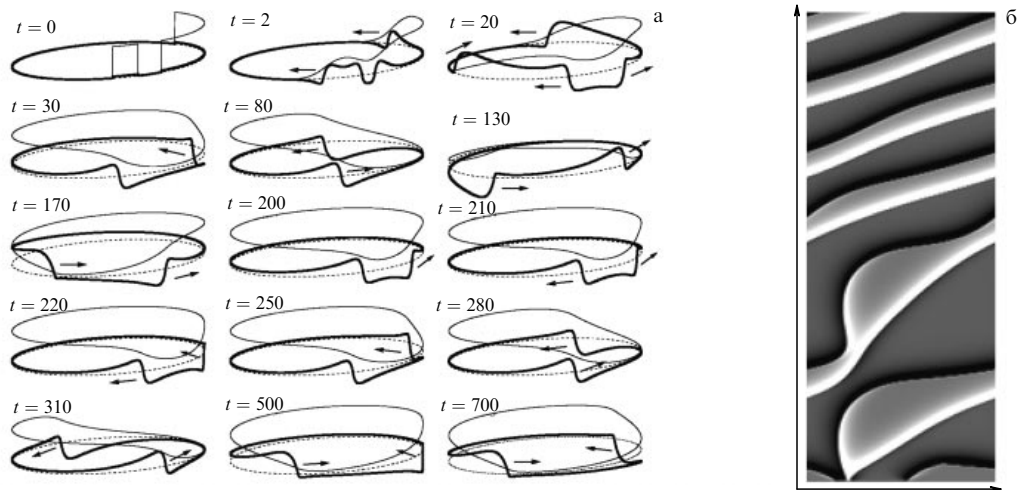


Рис. 9. (а) Периодические преобразования W_1 и W_2 . Волновое взаимодействие после начального возмущения двух областей происходит на окружности длиной $L = 70$. Профили волн u (толстая линия — очистка) и v (тонкая линия — загрязнение). (б) Пространственно-временной график для серого поля $u(x, t)$ — поля очистки через временной интервал $t_{\max} = 700$ усл. ед. [9].

чивых стационарных состояний. Ограниченная область $x \in [x_0; (x_0 + \Delta_0)]$ возмущена. Были рассмотрены два типа начальных условий:

$$(\Omega_1): u(x, 0) = 0,05 \text{ и } v(x, 0) = 0,95 \text{ для } x \in [x_0; (x_0 + \Delta_0)]$$

$$\text{и } u(x, 0) = 0 \text{ и } v(x, 0) = 0 \quad (23)$$

для других значений x ;

$$(\Omega_2): u(x, 0) = 0 \text{ и } v(x, 0) = 0 \text{ для } x \in [x_0; (x_0 + \Delta_0)]$$

$$\text{и } u(x, 0) = 0,005 \text{ и } v(x, 0) = 0,095 \quad (24)$$

для других значений x .

Пример кинетики взаимодействия волн при многократном встречном вращении по окружности показан на рис. 9. Принятые здесь параметры волн следующие: $\Delta_{0(1)} = 3$ и $\Delta_{0(2)} = 20$ в положениях $x_{(1)} = 11$ и $x_{(2)} = 17$, $D_u = 0,1$, $a = 0,01$.

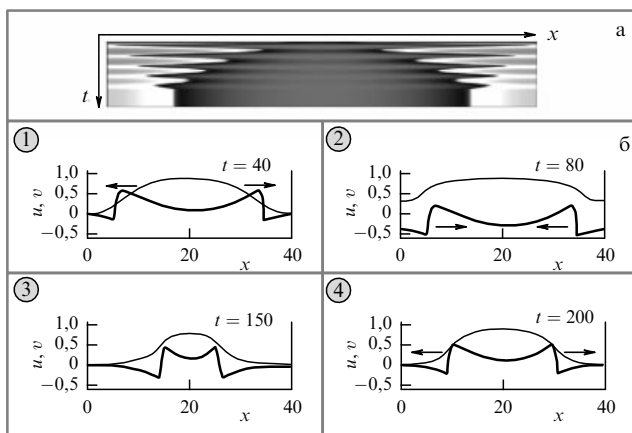


Рис. 10. Взаимодействие волн внутри щели с границами: (а) график пространства–времени, показывающий полутонковое поле очистки $u(x, t)$. Время отложено сверху вниз от $t = 40$ до $t_{\max} = 200$ усл. ед. (б) Зеркальное отражение профиля волн: u (толстая линия) и v (тонкая линия). Смена направлений движения волны очистки $u(x, t)$ отмечена стрелкой.

На рисунках 10 и 11 приведены два варианта очистки щелей, т.е. поведение волн при столкновениях с границами. Эволюция взаимодействия волн приводит к режиму, когда волны после столкновений аннигилируют. При $\Delta_0 = 0,5$ формируется волна W_2 и движется вправо (рис. 10).

Затем скорость волны W_2 уменьшается, и её форма превращается в форму волны W_1 , распространяющейся в левую сторону. После отражения на границе процессы повторяются. Когда $\Delta_0 = 5$ и начальные условия (Ω_2) , волна W_1 перемещается влево, отражаясь на границе, и принимает форму волны W_2 , распространяющейся вправо. Процессы повторяются до тех пор, пока скорость не уменьшится до нулевого значения. При отражении происходит зеркальное преобразование формы волн. Форма волны W_1 преобразуется в форму волны W_2 , а прежняя форма волны W_2 преобразуется в форму W_1 . Это зеркальное преобразование приводит к тому, что процесс *загрязнение–очистка* "дышит" (рис. 10а), выбрасывая шлаки за пределы щели.

Принятые параметры в данном примере следующие: размер щели $L = 40$ усл. ед., $\Delta_0 = 5$, $D_u = 0,077$ и $a = 0,01$. Без притока энергии постепенно колебания волн затуха-

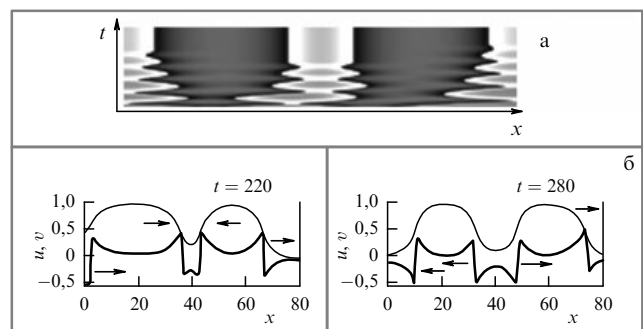


Рис. 11. Взаимодействие двух пар волн и формирование стационарного рисунка в конечной среде: (а) график пространство–время для серого поля $u(x, t)$ (при $t_{\max} = 1200$); (б) профили u (жирная линия — очистка) и v (тонкая линия — загрязнение) [9].

ют. В данном случае нет постоянного потока жидкости через щель, а начальное движение волн создаётся возмущением небольшой центральной области среды при взаимодействии пульсации нейронов, вызывающих пульсацию астроцитов в момент $t = 0$. Источником этих колебаний является периодическое изменение направления распространения за счёт отражения волн от границ.

Особый интерес представляет ситуация, когда в щели есть препятствие, которое расщепляет волну на две. Далее эти две волны очистки взаимодействуют с двумя волнами загрязнения внутри щели. Подобное поведение при взаимодействии двух пар связанных волновых фронтов в среде с границами без потока изображено на рис. 11.

После серии отражений (в режиме отталкивания) и волновых преобразований на границах образуются стационарные структуры (рис. 11а). Следует заметить, что слияние этих двух пар потоков не происходит. Картина остаётся устойчивой. Каждая волна очистки взаимодействует со своей волной загрязнения. При этом каждая из двух частей "дышит", но их "дыхание" синхронное.

Параметры этой модели следующие: размер щели $L = 80$, отсутствие дополнительного протока, начальное возмущение двух областей размеров $\Delta_{0(1)} = 5$ и $\Delta_{0(2)} = 10$ в положениях $x_{(1)} = 15$ и $x_{(2)} = 45$ соответственно при $D_u = 0,077$ и $a = 0,01$.

Если ввести дополнительную медленную волну с низкой скоростью и порогом $a = 0,025$, то это приведёт к замедлению распространения всех волн, и они остановятся. Третья волна W_0 со скоростью, близкой к нулю, соответствует среде с большой вязкостью. Другие примеры различных возникающих паттернов волновых взаимодействий показаны на рис. 12.

Наконец, последний вопрос: почему срок нормальной работы мозга ограничен? Он ограничен по трём причинам:

1. Уменьшение запасов жидкости с возрастом в организме в силу увеличения плотности всех его структур по мере их старения.
2. Понижение энергетических возможностей всех систем организма в целом.
3. Увеличение вязкости всех жидкостей (крови, ЛЖ, СМЖ) в связи с уменьшением количества воды.

Организм взрослого человека на 65–70 % состоит из воды. Процентное суммарное уменьшение содержания воды в организме в целом показано на рис. 13а.

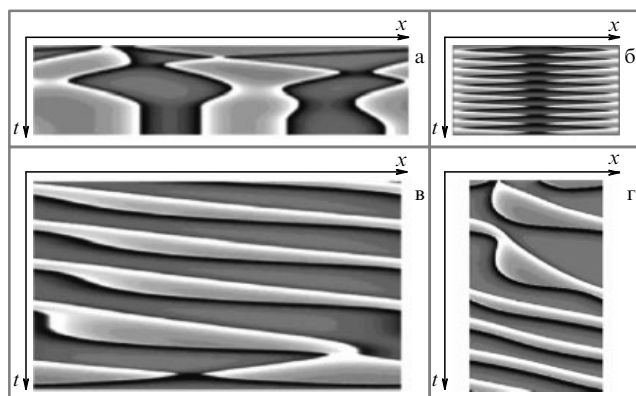


Рис. 12. Разнообразие устойчивых волновых паттернов, которые возникают при взаимодействии волн очистки и загрязнения [9].

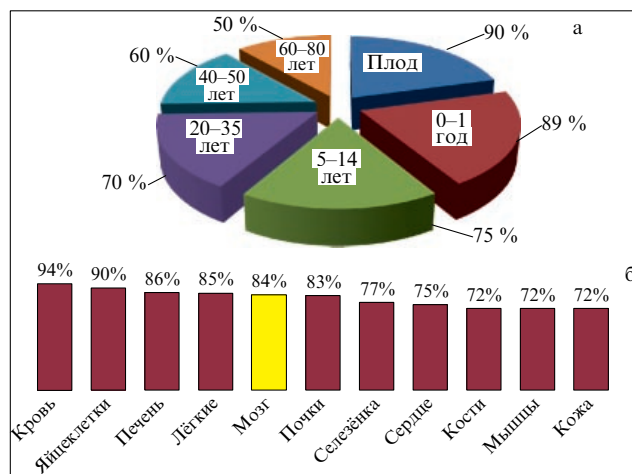


Рис. 13. (В цвете онлайн.) (а) Изменение общего суммарного процентного содержания воды в организме с возрастом. (б) Процентное содержание воды в органах человека в зрелом возрасте (~25–35 лет).

В заключение следует отметить, что математические модели сложных процессов можно разбить на два больших класса: так называемые феноменологические и концептуальные модели.

Феноменологические модели формируются на основе уже обнаруженных экспериментальных фактов, характеризующих поведение системы. С помощью таких моделей можно получить численное описание динамических явлений, происходящих в объекте. Их построение предполагает движение от эксперимента к модели.

Концептуальные модели, наоборот, представляют собой изучение набора суждений, на основе которых выдвигается гипотеза о возможных механизмах явления. Результат таких моделей — выявить справедливость выдвинутой гипотезы и представить доказательство в наглядной форме. В этом случае движение идёт от математической модели к объекту (эксперименту).

Описанные выше модели занимают промежуточное положение между концептуальными и феноменологическими моделями. В них опущены многие детали реальных процессов, но они наглядные. Их цель — простыми компьютерными средствами выявить динамику волн загрязнения и очистки при изменении правил волнового взаимодействия. Чтобы научиться управлять этими волновыми процессами в мозге человека, необходимо перейти от концептуальных моделей к феноменологическим моделям. Для этого нужны дополнительные количественные данные о работе нашего мозга как в состоянии его бодрствования, так и сна. Пока этих данных недостаточно.

Описание процессов старения мозга на языке волновой механики с использованием имитационных расчётных моделей удобнее, чем на языках других разделов математики. Волновая механика даёт объединение языков из многих разделов математики: топологии, вариационного исчисления, комплексного анализа [109, 110]. В результате возникают наглядные метаморфозы образов, которые легко сравнивать с образами, наблюдаемыми в эксперименте.

Подводя итог рассмотрению волновых взаимодействий в тканях мозга, следует сделать вывод, что этот процесс напоминает явление, происходящее при стирке загрязнённых тканей. В тканях мозга подобный процесс

отличается лишь реализацией, поскольку "стирка" идёт в нанометровом масштабе.

Чтобы освободить ткань от загрязнения, наши прапрабабушки *стирали её с помощью скалки и стиральной доски*. Мокрую ткань сначала ударяли скалкой, потом тёрли о стиральную доску, а затем полоскали в воде. Эту операцию повторяли многократно. Подобную последовательность операций мы наблюдаем по изменению волновых образов. Сначала имеет место скачок скорости (удар), затем затухающая синусоида (трение) и диффузионное перемещение (полоскание).

Последовательное взаимодействие двух циклов: "нейрон ↔ астроглия ↔ сердце" и "мозг ↔ сердце ↔ диафрагма лёгкого" выполняет очистку от "шлаков" в два этапа. Первый цикл концентрирует взвесь "шлаков", второй — за счёт мышечных систем — их выведение. Пульсирующая подвижность сердца и лёгких двигает лимфатическую и спинномозговую жидкости наиболее активно во время сна.

Возникает ряд вопросов. Можно ли коре мозга извне помочь с процессом самоочистки, создав, фигурально выражаясь, "стиральные порошки", способствующие отмыванию "шлаков"? Можно ли сделать силовые системы, которые могли бы дистанционно в стареющем организме подталкивать в определённых фазах быстрого сна появляющиеся волны самоочистки в мозге? Наконец, можно ли создать стимуляторы, ускоряющие движение мозговой жидкости?

Пока эти вопросы остаются без ответа. С возрастом количество воды уменьшается во всех органах, а плотность органов, в том числе мозга, растёт. К 70–80 годам количество жидкости в мозге уменьшается почти в 1,5–2 раза. Соответственно увеличивается вязкость среды, окружающей нейроны, что препятствует выведению "шлаков".

5. Выводы

Из изложенного выше следует десять выводов, которые намечают дальнейшие пути замедления старения мозга и лечения нейродегенеративных заболеваний.

1. Математические имитационные модели являются существенным и важным дополнением к экспериментам с животными. Достоинствами математического моделирования является вскрытие неопределённостей и тем самым выбор кратчайшего пути к поставленной цели.

2. Как показали результаты математического моделирования, изложенные выше, на уровне подсистем в триаде отображения *внешняя среда → мозг → органы тела* именно среднее звено — мозг — является главным звеном, управляющим устойчивостью волновых взаимодействий организма в целом.

3. Кора мозга в циклическом взаимодействии с телом через подкорковые структуры управляет частотой работы сердца, частотой дыхания и другими органами, что обеспечивает формирование набора волновых паттернов, отвечающих компромиссу в поиске устойчивости между изменениями внешней среды, тела и мозга. Новая кора отличает человека от животного, поэтому эксперименты на животных в ряде случаев не приводят к успеху в желании получить эффективный способ борьбы с нейродегенеративными заболеваниями человека.

4. Новая кора каждого человека индивидуальна, поскольку она отличается от других, определяемых в ос-

новном генетикой, образований организма. В коре поддерживается память о накопленном жизненном опыте и приобретённых навыках работы с получаемой информацией. Новая кора не только отличает нас от животных, но её наполнение отличает одного человека от другого. Память реализуется набором управляемых связей между паттернами, формируемыми нейронными кластерами.

5. Вмешательство в организм и работу коры мозга извне, чтобы помочь мозгу самоочищаться, происходит вслепую и может привести к успеху лишь с вероятностью $p = 1/n$, где n — количество разнообразных ситуаций. Если $n \rightarrow \infty$, то вероятность $p \rightarrow 0$. Необходимо on-line наблюдать динамику смены всех паттернов разной формы, т.е. иметь метод их регистрации и распознавания во времени и в пространстве на одном и том же мозге в момент его лечения.

6. Процессы, которые идут на клеточном уровне в нейронных сетях и в их межклеточном пространстве, во времени происходят в миллисекундном диапазоне, а в пространстве — в диапазоне нанометров. Арсенал необходимых экспериментальных методов для наблюдения и распознавания формы их волн в пространстве и во времени, к сожалению, пока отсутствует.

7. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) имеет невысокое временное разрешение (≈ 10 с). Этого недостаточно, чтобы различать динамику паттернов и распознавать их форму. Электроэнцефалография (ЭЭГ) достигает временного разрешения до 2 мкс, но имеет низкое пространственное разрешение. В результате мы наблюдаем взаимодействие нейронных групп лишь интегрально. Волновой паттерн размывается по пространству, и его границы и переходы практически не наблюдаются. Вживление микроэлектродов повысило бы пространственное разрешение, но этот метод инвазивный и его использовать на человеке нельзя. Наконец, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) позволяет регистрировать изменение потребления кислорода, а следовательно, скорость метаболических процессов. Её пространственное разрешение порядка 1 мм, а временное — порядка 2 с, этого также недостаточно [111–113]. Большие надежды возлагаются на развитие нейрофотоники. Формально временное разрешение этого метода неограниченно, а пространственное разрешение определяется длиной волны используемого света. Однако методы нейрофотоники также являются инвазивными с вытекающими отсюда недостатками и неопределённостью получаемых результатов.

8. Условно алгоритм процесса очистки мозга от "шлаков" можно представить в виде четырёх последовательных стадий:

1) *понижение размера частиц "мусора"* (на клеточном уровне это расщепление крупных "шлаков", т.е. неправильно свёрнутых белков и их конгломератов);

2) *перенос "мусора" в контейнеры* (выброс мелкого "мусора" из клеток в межклеточное пространство, а из межклеточного пространства — в зоны, не нарушающие работы нейронной сети);

3) *перенос "мусора" в подвижную жидкость* (перемещение "мусора" ЛЖ в венозную кровь);

4) *выброс "мусора" во внешнюю среду* (очистка и удаление жидкости через печень и почки).

После расщепления белков часть аминокислот используется для строительных нужд самих клеток мозга.

9. Если бы удалось поднять пространственно-временное разрешение фМРТ на два порядка, то можно было бы реализовать мечту Джона фон Неймана по управлению неустойчивыми режимами, подталкивая волны очистки в регистрируемых фазах в коре мозга точно отмеренными слабыми импульсными магнитными толчками в нужном направлении к устойчивому состоянию⁷. Это помогло бы ускорить удаление "шлаков", что способствовало бы лечению болезни Альцгеймера.

10. Существует метод лаважа лёгких (введение промывающего раствора в дыхательные пути с последующим выведением вместе с мокротой "шлаков"). Возникает вопрос: нельзя ли промывать мозг с помощью особой смеси с умеренным липофобно-гидрофобным индексом? Такой жидкостью могли бы быть, например, перфторуглеродные эмульсии, частицы которых покрыты поверхностно-активным веществом. Такие предварительные исследования были проведены в начале 1990-х годов в Днепропетровском мединституте и в Киевском НИИ нейрохирургии [117–119]. Они показали эффективность таких эмульсий в эксперименте на животных, а в ряде случаев и в клинике. Будущее покажет, удастся ли создать эффективную эмульсию для лаважа мозга и технические приёмы по управлению неустойчивыми режимами в мозге.

Благодарности. Авторы благодарят А.Б. Медвинского и В.И. Архипова за ряд замечаний и выражают особую благодарность В.А. Твердислову за внимательное прочтение рукописи статьи и ряд принципиальных замечаний по изменению изложения материала. Учёт всех этих замечаний, как мы надеемся, послужил улучшению качества статьи.

Особо мы благодарим РФФИ, работа над обзором была профинансирована в рамках проекта 19-12-50004/19.

Список литературы

- Cummings J et al. *Alzheimer's Dement New York* **4** 195 (2018)
- Cummings J, Ritter A, Zhong K J. *Alzheimer's Disease* **64** (s1) S3 (2018)
- Nedergaard M *Science* **263** 1768 (1994)
- Xie L et al. *Science* **342** 373 (2013)
- Castillo X et al. *Front. Neurosci.* **131** 728 (2019)
- A reimagined research strategy for aging, SENS Research Foundation, 18 November 2012, <https://www.sens.org/our-research/intro-to-sens-research/>
- Ivanitsky G R et al. *Sov. Sci. Rev. D* **2** 279 (1981); Хижняк Е П и др. *Биофизика* **31** 897 (1986)
- Иваницкий Г Р, Медвинский А Б, Цыганов М А *УФН* **164** 1041 (1994); Ivanitskii G R, Medvinskii A B, Tsyganov M A *Phys. Usp.* **37** 961 (1994)
- Tsyganov M A, Ivanitsky G R, Zemskov E R *Phys. Rev. E* **89** 052907 (2014)
- Fry S, Lloyd J, Mitchinson J *The Book of General Ignorance* (London: Faber and Faber, 2006); Пер. на русск. яз.: Фрай С, Ллойд Дж, Митчинсон Дж *Книга всеобщих заблуждений* (М.: Fantom Press, 2008)
- Brockman J (Ed.) *What We Believe but Cannot Prove. Today's Leading Thinkers on Science in the Age of Certainty* (New York: Harper Perennial, 2006); Пер. на русск. яз.: Брокман Дж (Ред.) *Во что мы верим, но не можем доказать. Интеллектуалы XXI века о современной науке* (М.: АНФ, 2018)
- Thorpy M J (Chairman) *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee* (Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990)
- Бонгард М М *Проблема узнавания* (М.: Наука, 1967); Пер. на англ. яз.: Bongard M *Pattern Recognition* (New York: Spartan Books, 1970)
- "Экономо Константин", в сб. *Большая советская энциклопедия* В 30 т. (Гл. ред. А М Прохоров) 3-е изд. (М.: Советская энциклопедия, 1969–1978)
- von Bertalanffy L *Science* **111** 23 (1950)
- Морозов А Ю *УФН* **162** (8) 83 (1992); Morozov A Yu *Sov. Phys. Usp.* **35** 671 (1992)
- Иваницкий Г Р, Гартштейн В П, в сб. *Методологические и теоретические проблемы биофизики* (Отв. ред. Г Р Иваницкий) (М.: Наука, 1979) с. 190
- Иваницкий Г Р *УФН* **187** 757 (2017); Ivanitskii G R *Phys. Usp.* **60** 705 (2017)
- "Money and the reticular formation" February 12, 2014. On Psychology and Neuroscience, <https://psychneuro.wordpress.com/2014/02/21/money-the-reticular-formation>
- Bringmann H *Genetics* **208** 1279 (2018)
- Ковальзон В М *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла "бодрствование–сон"* (М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011)
- "Научная сессия Отделения физических наук Российской академии наук "Методы колебательно-волновой физики в задачах и приложениях нейронауки" (31 октября 2007 г.)" *УФН* **178** 313 (2008); "Scientific session of the Physical Sciences Division of the Russian Academy of Sciences Methods of wave-based physics in neuroscience problems and applications (31 October 2007)" *Phys. Usp.* **51** 295 (2008)
- Клиньшов В В, Некоркин В И *УФН* **183** 1323 (2013); Klinshov V V, Nekorkin V I *Phys. Usp.* **56** 1217 (2013)
- Казанович Я Б "Осцилляторные нейросетевые модели когнитивных функций мозга", Дисс. ... докт. физ.-мат. наук (Пушино: ИТЭБ РАН, 2018)
- Kuramoto Y *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence* (Berlin: Springer-Verlag, 1984)
- Kuramoto Y, in *Intern. Symp. on Mathematical Problems in Theoretical Physics* (Lecture Notes in Physics, Vol. 39, H Araki) (Berlin: Springer, 1975) p. 420
- Sakaguchi H, Kuramoto Y *Prog. Theor. Phys.* **76** 576 (1986)
- Kazanovich Ya, Borisjuk R *Prog. Theor. Phys.* **110** 1047 (2003)
- Borisjuk R M, Kazanovich Ya B *Neural Networks* **17** 899 (2004)
- Walter W G *The Living Brain* (New York: W.W. Norton, 1963); Пер. на русск. яз.: Уолтер Г *Живой мозг* (М.: Мир, 1966)
- Bushey D, Tononi G, Cirelli C *Science* **332** 1576 (2011)
- Diekelmann S, Born J *Nat. Rev. Neurosci.* **11** 114 (2010)
- Youngstedt S D, Kripke D F *Sleep Med. Rev.* **8** 159 (2004)
- Cirelli C, Tononi G *PLOS Biol.* **6** 1605 (2008)
- Vyazovskiy V V et al. *Nature* **472** 443 (2011)
- Hablit L M et al. *Sci. Adv.* **5** eaav5447 (2019)
- Xie L et al. *Science* **342** 373 (2013)
- Mestre H et al. *Clin. Sci.* **131** 2257 (2017)
- Rodriguez A V et al. *J. Neurosci.* **36** 12436 (2016)
- de Vivo L et al. *Science* **355** 507 (2017)
- Iadecola C, Nedergaard M *Nat. Neurosci.* **10** 1369 (2007)
- Ballabh P, Braun A, Nedergaard M *Neurobiol. Disease* **16** 1 (2004)
- Takano T et al. *Nat. Neurosci.* **9** 260 (2006)
- Kang J et al. *Nat. Neurosci.* **1** 683 (1998)
- Tian G-F et al. *Nat. Med.* **11** 973 (2005)
- Ru-Ronga J, Temugina B, Maiken N *Pain* **154** S10 (2013)
- Konnikova M "Goodnight. Sleep clean", New York Times, Jan. 11 (2014)
- Asti A, Gioglio L J. *Alzheimer's Disease* **39** 169 (2014)
- Trevaskis N L, Kaminskas L M, Porter C J H *Nat. Rev. Drug Discovery* **14** 781 (2015)
- Юрищев Е П и др., в сб. *Большая медицинская энциклопедия* в 30 т. (Гл. ред. Б В Петровский) Т. 27, 3-е изд. (М.: Советская энциклопедия, 1986)

⁷ В XXI веке ряд фирм начали выпуск приборов для стимуляции мозга извне с помощью магнитного поля [114]. Напомним, что ещё в XIX веке Жак Арсен д'Арсонваль (*Jacques Arsène d'Arsonval*) использовал переменное магнитное поле для стимуляции нейронных структур [115]. Возбуждение зрительных областей коры с помощью внешних полей приводит к появлению фантомов в виде образов. Синестезия, например, слияние ощущений цвета и звука или букв и цвета, относится к подобным возникающим и фиксируемым в памяти ситуациям [116]. Удастся ли таким способом безопасно стимулировать очистку мозга? Пока ответа нет.

51. Jessen N A et al. *Neurochem. Res.* **40** 2583 (2015)
52. Mestre H et al. *eLife* **7** e40070 (2018)
53. Plog B A, Nedergaard M *Annu. Rev. Pathol. Mech. Disease* **13** 379 (2018)
54. DiNuzzo M, Nedergaard M *Curr. Opin. Neurobiol.* **47** 65 (2017)
55. Crous-Bou M et al. *Alzheimer's Res. Therapy* **9** 71 (2017)
56. Ashby W R *Design for a Brain; the Origin of Adaptive Behavior* (New York: Wiley, 1960); Пер. на русск. яз.: Эшби У Р *Конструкция мозга. Происхождение адаптивного поведения* (М.: ИЛ, 1962)
57. Hsu D, Marshall G A *Curr. Alzheimer Res.* **14** 426 (2017)
58. Klein P, Tyrlikova I *Epilepsy Behavior* **72** 188 (2017)
59. Косенко Е А *Загадка Алоиза Альцгеймера. Почему в XXI веке болезнь Альцгеймера неизлечима?* (М.: Наука, 2019)
60. The Brainstorm Consortium, Anttila V et al. *Science* **360** eaap8757 (2018)
61. Gitler A D, Dhillon P, Shorter J *Disease Models Mech.* **10** 499 (2017)
62. Dawson T M, Golde T E, Lagier-Tourenne C *Nat. Neurosci.* **21** 1370 (2018)
63. Van der Worp H B et al. *PLoS Med.* **7** 1000245 (2010)
64. Mergenthaler P, Meisel A *Disease Models Mech.* **5** 718 (2012)
65. Abud E M et al. *Neuron*. **94** 278 (2017)
66. Korhonen P, Malm T, White A R *Neurochem. Int.* **120** 191 (2018)
67. Xie N, Tang B *Stem Cells Int.* **2016** 6484713 (2016)
68. Robbins J P, Price J *Psychol. Med.* **47** 2587 (2017)
69. Itakura E et al. *J. Cell Biol.* **219** e201911126 (2020)
70. Ransohoff R M *J. Exp. Med.* **215** 2955 (2018)
71. Lee C H, Yoon H-J *Kidney Res. Clin. Pract.* **36** (1) 3 (2017)
72. Stepanov A et al. *PLoS One* **13** e0192519 (2018)
73. Dalle Pezze P et al. *PLoS Comput. Biol.* **10** e1003728 (2014)
74. Lloret-Villas A et al. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* **6** 73 (2017)
75. Bilgel M, Jedynak B M *Alzheimers Dement* **11** 205 (2019)
76. Pederson J G *Int. Stat. Rev.* **46** 147 (1978)
77. Bayes T, Price R *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **53** 370 (1763)
78. Kahneman D, Slovic P, Tversky A *Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases* (Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1982); Пер. на русск. яз.: Канеман Д., Словик П., Тверски А *Принятие решений в неопределенности. Правила и предубеждения* (Харьков: Гуманитарный центр, 2005)
79. Becker B G, Klein T, Wachinger C *NeuroImage* **175** 246 (2018)
80. Davtyan H et al. *Alzheimer's Res. Therapy* **11** 107 (2019)
81. Lamb M J *Biology of Ageing* (Glasgow: Blackie, 1977); Пер. на русск. яз.: Лэмб М *Биология старения* (М.: Мир, 1980)
82. Warner H et al. *EMBO Rep.* **6** 1006 (2005)
83. Tuckwell H C *Science* **205** 493 (1979)
84. FitzHugh R *Biophys. J.* **1** 445 (1961)
85. Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S *Proc. IRE* **50** 2061 (1962)
86. Van der Pol B, Van der Mark J *Nature* **120** 363 (1927)
87. Иваницкий Г Р, Кринский В И, Сельков Е Е *Математическая биофизика клетки* (М.: Наука, 1978)
88. Кринский В И, Михайлов А С *Автоволны* (Сер. Физика, Вып. 10) (М.: Знание, 1984)
89. Дайсон Ф *УФН* **180** 859 (2010); Dyson F *Phys. Usp.* **53** 825 (2010)
90. Aschoff J (Ed.) *Biological Rhythms* (New York: Plenum Press, 1981); Пер. на русск. яз.: Ашофф Ю (Ред.) *Биологические ритмы* (М.: Мир, 1984)
91. Winfree A T *The Timing of Biological Clocks* (New York: Scientific American Library, 1987); Пер. на русск. яз.: Уинффри А Т *Время по биологическим часам* (М.: Мир, 1990)
92. Иваницкий Г Р, Медвинский А Б, Цыганов М А *УФН* **161** (4) 13 (1991); Ivanitskii G R, Medvinskii A B, Tsyganov M A *Sov. Phys. Usp.* **34** 289 (1991)
93. Kosek J, Marek M *Rev. Lett.* **74** 2134 (1995)
94. Petrov V, Scott S K, Showalter K *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A* **347** 631 (1994)
95. Kobayashi R, Ohta T, Hayase Y *Phys. Rev.* **50** R3291 (1994)
96. Асланиди О В, Морнев О А *Письма в ЖЭТФ* **65** 553 (1997); Aslanidi O V, Mornev O A *JETP Lett.* **65** 579 (1997)
97. Aslanidi O V, Mornev O A *J. Biol. Phys.* **25** 149 (1999)
98. Couillet P et al. *Phys. Rev. Lett.* **65** 1352 (1990)
99. Hagberg A, Meron E *Nonlinearity* **7** 805 (1994)
100. Malomed B A, Nepomnyashchy A A *Europhys. Lett.* **27** 649 (1994)
101. Mikhailov A S, Showalter K *Phys. Rep.* **425** 79 (2006)
102. Ohta T, Kiyose J *J. Phys. Soc. Jpn.* **65** 1967 (1996)
103. Ohta T, Kiyose J, Mimura M *J. Phys. Soc. Jpn.* **66** 1551 (1997)
104. Sheintuch M, Nekhamkina O *Phys. Rev. E* **63** 056120 (2001)
105. Tsyganov M A et al. *Phys. Rev. Lett.* **91** 218102 (2003)
106. Цыганов М А и др. *УФН* **177** 275 (2007); Tsyganov M A et al. *Phys. Usp.* **50** 263 (2007)
107. Rinzel J, Keller J B *Biophys. J.* **13** 1313 (1973)
108. Tonnelier A, Gerstner W *Phys. Rev. E* **67** 021908 (2003)
109. Арнольд В И, Варченко А Н, Гусейн-Заде С М *Особенности дифференцируемых отображений* Т. 1, 2 (М.: Наука, 1982, 1984); Пер. на англ. яз.: Arnold V I, Gusein-Zade S M, Varchenko A N *Singularities of Differentiable Maps* (Boston: Birkhäuser, 1985, 1988)
110. Арнольд В И *Теория катастроф* 3-е изд. (М.: Наука, 1990); Пер. на англ. яз.: Arnold V I *Catastrophe Theory* (Berlin: Springer-Verlag, 1992)
111. Доронина-Амитонова Л В и др. *УФН* **185** 371 (2015); Doronina-Amitonova L V et al. *Phys. Usp.* **58** 345 (2015)
112. Желтиков А М *УФН* **188** 1119 (2018); Zheltikov A M *Phys. Usp.* **61** 1016 (2018)
113. Желтиков А М, Скалли М О *УФН* **190** 749 (2020); Zheltikov A M, Scully M O *Phys. Usp.* **63** 698 (2020)
114. Blanke O et al. *Brain* **127** 243 (2004)
115. Иваницкий Г Р *Биофизика* **44** 965 (1999); Ivanitsky G R *Biophysics* **44** 931 (1999)
116. Иваницкий Г Р *УФН* **189** 759 (2019); Ivanitskii G R *Phys. Usp.* **62** 711 (2019)
117. Усенко Л В, Клигуненко Е Н, Доронин А Г, в сб. *Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии: новые аспекты исследования* (Под ред. Г Р Иваницкого, С И Воробьева) (Пушино: Пушкинский научный центр биологических исследований, 1993) с. 47
118. Ромоданов А П и др., в сб. *Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии: новые аспекты исследования* (Под ред. Г Р Иваницкого, С И Воробьева) (Пушино: Пушкинский научный центр биологических исследований, 1993) с. 63
119. Усенко Л В, Клигуненко Е Н, в сб. *Физиологическая активность фторсодержащих соединений: эксперимент и клиника* (Под ред. Г Р Иваницкого, С И Воробьева) (Пушино: Пушкинский научный центр биологических исследований, 1995) с. 173

Subject of study — the aging brain

G.R. Ivanitskii⁽¹⁾, A.A. Morozov⁽²⁾

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, ul. Institutskaya 3, 142290 Pushchino, Moscow region, Russian Federation
E-mail: ⁽¹⁾ ivanitsky@iteb.ru, ⁽²⁾ vedavonza@gmail.com

Progress in research aimed at combating neurodegenerative diseases requires a systematic biophysical analysis. It has been shown that the efficiency of cleaning the brain of metabolic and informational 'toxins' depends on the thresholds of excitation of neural networks and waves of 'pollution and purification' propagating inside the brain. This process affects the increase in the characteristic time of the normal functioning of the brain and, consequently, in human life expectancy.

Keywords: neurodegenerative diseases, biological rhythms, sleep, mathematical modeling, wave processes, dynamic stability of life

PACS numbers: **87.18.-h**, **87.19.L-**, **87.19.xt**

Bibliography — 119 references

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **190** (11) 1165–1188 (2020)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.06.038791>

Received 20 March 2020, revised 10 June 2020

Physics—Uspekhi **63** (11) (2020)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2020.06.038791>