

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.3.53>

А. В. Бойко

## «АВТОВОЛНОВАЯ ПОЛУТЕНЬ» – ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В НЕВРОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Математическое моделирование нейрофизиологических и нейропатологических процессов и состояний являются одним из кластеров развития нейронауки. В данной проблемной статье приводятся примеры описанных к настоящему времени автоволновых процессов (АВП) в различных сферах Неврологии и Медицины, а также демонстрируются возможные направления/перспективы дальнейшего использования теории АВП в клинической практике. Вводится понятие об «автоволновой пене/полутени», которое отражает изменение характера биоэлектрических процессов в активных средах организма (характер самоорганизации пейсмекерной активности нейронов и/или характер распространения волн депрессии/деполяризации) с формированием самоподдерживающихся патологических электрофизиологических (биоэлектрических, автоволновых процессов), которые проявляются и изменениями в иммунных реакциях (активация цитокинов, например), избыточной нейродегенерацией (активация апоптоза нейронов, например) и т.п.

**Ключевые слова:** автоволна, самоорганизация, электрофизиология, волна деполяризации/депрессии, автоволновая полутень.

A. V. Boika

## ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF THE THEORY OF AUTOWAVE PROCESSES IN NEUROLOGY AND MEDICINE

Mathematical modeling of neurophysiological and neuropathological processes and conditions is one of the clusters of neuroscience development. This problematic article provides examples of autowave processes (AVPs) described to date in various areas of Neurology and Medicine, and also demonstrates possible directions/prospects for the further use of the AVP theory in clinical practice. The concept of “autowave penumbra” is introduced, which reflects a change in the nature of bioelectrical processes in active mediums of the body (the nature of self-organization of the neuronal pacemaker activity and/or the nature of the propagation of depression/depolarization waves) with the formation of self-sustaining pathological electrophysiological (bioelectric, autowave processes) that manifest themselves and changes in immune responses (activation of cytokines, for example), excessive neurodegeneration (activation of neuronal apoptosis, for example), etc.

**Key words:** autowave, self-organization, electrophysiology, depolarization/depression wave, autowave penumbra.

В настоящее время всё прогрессивное человечество является свидетелем неуклонного расширения использования искусственного интеллекта во всех сферах деятельности, а не только в Медицине, что основано в том числе и на практическом применении концепции теории хаоса (фракталы, аттракторы, самоорганизующиеся системы) [1]. При этом также считается, что математическое моделирование нейрофизиологических и нейропатологических процессов и состояний являются одним из кластеров развития нейронауки [1]. Действительно, благодаря неуклонному росту вычислительной

мощности компьютерной техники, обрабатываемой с каждым годом все большее количество информации, мы можем по-новому посмотреть на уже хорошо известные данные и дать объяснение результатам, показателям, которые не укладывались или даже противоречили ранее использованным концепциям, теориям.

Хорошо известно, что А поскольку целью терапии является устранение заболевания или травмы, патологического состояния или иного нарушения жизнедеятельности, а также нормализация нарушенных процессов жизнедеятельности, восстановление и улучшение здоровья

пациента, то и повышение эффективности методов лечения должно основываться на информации о тех патоморфологических мишенях и/или патофизиологических процессах, на которые воздействует (а лучше сказать – которые ликвидирует) каждый конкретный метод лечения при своем применении.

**Цель.** Привести примеры описанных к настоящему времени автоволновых процессов (АВП) в различных сферах Неврологии и Медицины и дать теоретическое обоснование возможности использования термина «автоволновая полутьна» для разработки новых методов терапии заболеваний.

**Основной материал.** С точки зрения теории управления, любой живой организм представляет собой открытую (в смысле обмена веществом, энергией и информацией с окружающей средой), самоорганизующуюся и саморегулирующуюся систему. При этом считается, что абстрактно-математическая теория управления, развивающаяся как ветвь кибернетики, должна учитывать указанные особенности живых систем и отражать те фундаментальные принципы самоорганизации и управления, которые являются общими для любых живых организмов [2].

Основа применения теории АВП в Медицине заложена в универсальности генерации и распространения потенциала действия (изменение разности потенциалов клеточной мембраны) в живых организмах. Так в возбудимых средах (нервная система и проводящая система сердца, например) постоянно наблюдается динамика процессов возбуждения и торможения, которая сводится к смене потенциала покоя (ПП) на потенциал действия (ПД), т.е. распространению потенциала действия (ПД) и включает в себя фазы деполяризации, инверсии и реполяризации. АВП, согласно многочисленным определениям, – это самоподдерживающийся волновой (автоколебательный) процесс в активной среде, сохраняющий свои характеристики постоянноми за счёт распределенного в среде источника энергии.

В 1986 году вышла книга советских ученых, в которой представлена актуальная и в наше время классификация АВП [2]:

1. Распространение уединенного фронта возбуждения (движение границы фазового перехода или фронта переключения) и бегущий фронт.

2. Распространение импульса стабильной формы.

3. Автономные локализованные источники волн: режим «эхо» и стабильный ведущий центр.

4. Стоячие волны.

5. Ревербератор.

6. Синхронные автоколебания в пространстве.

7. Квазистохастические волны.

8. Стационарные во времени неоднородные распределения в пространстве – диссипативные структуры.

В книге приведены основные свойства автоволн: распространяются без затухания, не интерферируют и не отражаются от препятствий, направление распространения автоволны определяется зонами рефрактерности и покоя. Также был описан важный для клинической практики эффект аннигиляции – взаимоуничтожение двух встречных автоволн. Авторами было показано, что математический аппарат теории АВП может быть использован для описания процессов лежащих в основе сердечных аритмий, эпилепсии и др.

Стоит отметить, что в нервной системе живого организма помимо трансмембранного изменения потенциалов, связанного с генерацией и передачей нервного импульса, описаны и другие электрофизиологические феномены, которые имеют важное клиническое значение. Это и распространяющаяся деполяризация полосатого тела (striatal spreading depolarization (SSD)), и распространяющаяся депрессия или распространяющаяся деполяризация (spreading depression or spreading depolarization (SD)), и корковая распространяющаяся депрессия (КД, cortical spreading depression (CSD)), которые в последние годы активно исследуются при ряде неврологических заболеваний [3]. Распространяющаяся депрессия (РД, spreading depression (SD)) представляет собой медленно распространяющиеся изменения электрических потенциалов нейронов в сером веществе посредством контактов, независимо от функциональных отделов или артериальных территорий, приводящие к отключению электрической активности мозга. Отличительной чертой РД является резкое, массивное перемещение ионов между внутринейронным и внеклеточным отделами, которое вызывает поглощение воды (= цитотоксический отек) и массивное высвобождение глутамата. В зависимости от энергетического статуса ткани распространяющаяся деполяризация может сочетаться с различными паттернами электрофизиологической депрессии или отсутствия спонтанной активности (silencing patterns of spontaneous activity). В адекватно снабжаемых тканях РД вызывает распространяющееся снижение активности нейронов и, как следствие, развитие

обратимого неврологического дефицита. В сильно ишемизированной ткани нераспространяющееся снижение активности предшествует формированию РД. В ходе экспериментальных работ было показано, что характер биоэлектрической депрессии определяет неврологический дефицит, который либо распространяется, например, при мигрени или мигренозном инсульте, либо не распространяется, например, при транзиторной ишемической атаке или типичном инсульте [3]. Ряд исследователей суммировали данные нескольких десятилетий работ о том, что РД и цитотоксический отек в различные структуры серого вещества головного мозга во многом совпадают. В результате они сделали вывод, что РД / цитотоксический отек – это патологическое состояние, которое, хотя изначально обратимо, в конечном итоге приводит к гибели клеток, если оно сохраняется. Было показано, что геморрагический и ишемический инсульт являются одними из наиболее частых причин РД / цитотоксического отека. РД / цитотоксический отек является основным механизмом, опосредующим гибель нейронов при этих заболеваниях [4].

К настоящему времени также была показана связь электрофизиологических феноменов с некоторыми клиническими симптомами бокового амиотрофического склероза (фатального нейродегенеративного заболевания) и болезнью Паркинсона [5]. Ряд авторов отмечают, что резкое повышение гормонов стресса, таких как кортикостероиды, которые высвобождаются после стресса, повышают возбудимость нейронов и, следовательно, могут повышать восприимчивость к распространяющейся корковой депрессии. Результаты экспериментальных работ показывают, что воздействие острого и хронического стресса модулирует порог возникновения РД у лабораторных животных [6].

Приведенные выше данные об электрофизиологической организации работы активных сред организма (нервной системы, сердца и др.) позволяет по-новому посмотреть на роль значимого психологического стресса в развитии заболеваний. Ранее для объяснения факта дебюта моторных симптомов БП после стресса была высказана гипотеза о развитии дофаминовой недостаточности из-за нарушения (потери) способности восстановления синтеза дофамина связанным с переходом ряда нейронов в состояние стойкой абсолютной рефрактенности [7]. Можно предположить, что в ряде случаев не только при развитии ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, мигрени и травмы

головного мозга, но и при воспалительных (инфекционных и неинфекционных) заболеваний нервной системы, в том числе в ответствии острого значимых психологических стрессов может изменяться характер биоэлектрических процессов в активной системе (характер самоорганизации песмейкерной активности нейронов и/или характер распространения волн депрессии/деполяризации) с формированием самоподдерживающихся патологических электрофизиологических (биоэлектрических, автоволновых процессов), которые проявляются и изменениями в иммунных реакциях (активация цитокинов, например), избыточной нейродегенерацией (активация апоптоза нейронов, например) и т.п. Это, в итоге, ведет к развитию заболеваний не только нервной системы, но и других органов и систем. По аналогии с ишемической пенумброй при инфаркте мозга предлагаем называть данную возможную терапевтическую мишень как «автоволновая (электропатолофизиологической, биоэлектрической) пенумбра/полутень». Данный термин можно рассматривать не только как пример использования языка биофизики для описания одного из этапов патогенеза заболеваний человека, но и как возможную терапевтическую мишень. Стоит отметить, что термин пенумбра, полутень, в переводе с латинского языка говорит о нефункционирующих и частично поврежденных, но сохраняющих жизнеспособность клетках, которые окружают очаг первичного повреждения (что и имеет место при ишемическом инсульте, например). При этом является общепризнанным, что своевременное вмешательство позволяет восстановить жизнедеятельность клеток (минимизация зоны пенумбры, полутени при ишемическом инсульте путем использования тромболитиза/тромбоэкстракции и/или нейропротективной терапии и др. методов лечения). Говоря о «автоволновой (электропатолофизиологической, биоэлектрической) пенумбре/полутени» стоит понимать ее первично функциональный, а не макроструктурный характер при ряде заболеваний или состояниях. Так, например, если мы говорим про ишемический инсульт, то первичный очаг некроза сопровождается в том числе и выпадением пейсмейкерной активности погибших нейронов, а также нарушением распространения волн деполяризации. Что, в итоге, может привести к формированию патологической автоволновой пенумбры/полутени, которая может усиливать выраженность вторичных иммунных механизмов, направленных на лизис

некротических масс, а также способствовать большему нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и др. Сформировавшийся патологический АВП теоретически не только может быть ответственен за более тяжелое протекание ишемического инсульта, но и за более худший функциональный исход после лечения. Это может быть обусловлено функциональной, биоэлектрической, автоволновой компартиментализацией (обособленностью) зоны постинсультного патологического АВП, что, в итоге, уменьшает функциональную емкость нервной системы и ее компенсаторный потенциал.

Непосредственно, хотелось бы попробовать описать возможную роль автоволновой пенумбры/полутени в действии значимого психологического стресса на организм. Известно, что в отличие от ишемического инсульта действие стресса на организм не сопровождается формированием структурных повреждений в нервной системе, т.е. гибелью нервных клеток. Но при этом в своей клинической практике многие медицинские специалисты констатируют, что пациенты при сборе анамнеза часто (но не во всех случаях!) отмечают действие стресса в дебюте многих, не только неврологических заболеваний. Возможно стресс и последующее формирование патологической автоволновой полутени усиливает проявление уже имевшегося в организме (до действия стресса) текущего субклинического патологического изменения, вызванного действием другого этиологического фактора (не стресса), что, в итоге, ведет к дебюту того или иного заболевания. Однако только дальнейшие исследования могут помочь дать достаточную научную доказательную базу предложенным теоретическим положениям. За основу возможных исследований, посвященных регистрации АВП в норме и при патологии можно взять те функциональные методы исследования, которые и сейчас используются в медицине и неврологии: электроэнцефалографию, электрокардиографию и др. Конечно, необходимо изменить не только алгоритм обработки получаемых сигналов, но и определить/уточнить места регистрации биоэлектрической активности, которые бы были наиболее значимыми в плане получаемой информации. Стоит отметить, что термин «пенумбра/полутень» говорит о потенциальной обратимости сформировавшихся патологических изменений при своевременном начале правильного и обоснованного терапевтического воздействия. Возможно, что именно лечение, основанное на представле-

нии об автоволновой полутени поможет повысить эффективность лечения и ишемического инсульта, и субарахноидального кровоизлияния, и черепно-мозговой травмы и других, не только неврологических заболеваний.

Актуальность изучения биоэлектрических феноменов в норме и при патологии определяется еще и тем, что в мире уже разработаны рекомендации для отделений нейрореанимаций по электрокортикографическим методам регистрации, классификации и оценке распространяющихся волн деполяризации и связанных с ними биоэлектрической депрессии [8]. Эти методы предлагают явные преимущества по сравнению с другими методами нейромониторинга и позволяют усовершенствовать их в будущем с помощью разработки и внедрения менее инвазивных и более автоматизированных подходов [8]. Можно предположить, что адаптация математического аппарата теории АВП позволит значительно повысить информативность разрабатываемых методов регистрации, развить новые подходы к терапии и, как итог, улучшить выживаемость пациентов.

Не стоит говорить, что Наука не стоит на месте. Информация, доступная в открытых источниках свидетельствует об устойчивом интересе исследователей как к детекции биоэлектрических процессов активных сред организма, так и разработке новых более эффективных методов терапии, основанных на предварительном математическом моделировании патологического процесса. Недавно стала изучаться потенциальная роль, которую может играть внеклеточный  $H^+$  (водород, extracellular  $H^+$ ), выделяемый глией, в регуляции синаптической передачи в сетчатке позвоночных, в генезе РД при мигрени и эпилепсии, а также в изменениях биоритмов мозга. Предполагается, что схожий характер изменения во внеклеточном  $H^+$  может быть объединяющим признаком, связывающим эти разрозненные явления [9]. Можно со 100% вероятностью говорить о возможности применять математический аппарат теории АВП для характеристики и данного феномена.

**Заключение.** Изучение разнообразных АВП (электрофизиологических и/или электропатологических, биоэлектрических феноменов) в норме и при заболевании человека с позиций доказательной медицины, а также их связи с иммунными, морфологическим и, возможно, многими другими изменениями в органах и системах организма, является с нашей точки зрения, весьма перспективным направлением

дальнейшего непрерывного развития методов диагностики и подходов к терапии. Использование термина «автоволновая полутьнь/пенумбра» отражает универсальность самоорганизации

электрофизиологических процессов в норме и при патологии, что позволяет более пристально концентрироваться на разработке новых подходов к терапии заболеваний.

### Литература

1. *Нейронауки: достижения и перспективы* / Апанель Е.Н., Головкин В.А., Евстигнеев В.В., Кистень О.В., Лаврентьева С.В., Мاستыкин А.С., Войцехович Г.Ю. // *Медицинские новости*. – 2013. – № 10. – С. 6–11.
2. *Автоволновые процессы* / В.А. Васильев, Ю.М. Романовский, В.Г. Яхно // М.: Наука, 1987. – 240 с.
3. *Direct electrophysiological evidence that spreading depolarization-induced spreading depression is the pathophysiological correlate of the migraine aura and a review of the spreading depolarization continuum of acute neuronal mass injury* / Major S, Huo S, Lemale CL, Siebert E, Milakara D, Woitzik J, Gertz K, Dreier JP. // *Geroscience*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 57–80.
4. *Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke* / Dreier JP, Lemale CL, Kola V, Friedman A, Schoknecht K // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134. – P. 189–207.
5. *Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinesia-like behavior* /

- A. De Lure [et al.] // *Mov Disord*. – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 832–844.
6. *Stress modulates cortical excitability via alpha-2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression* / H. Yapici-Eser [et al.] // *Exp Neurol*. – 2018. – Vol. 307. – P. 45–51.
7. *Провоцирующие факторы дебюта моторных симптомов болезни Паркинсона* / А.В. Бойко // *Международный неврологический журнал*. – № 5 (91), 2017. – С. 15–20.
8. *Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group* / Dreier JP [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2017. – Vol. 37 (5). – P. 1595–1625.
9. *Review and Hypothesis: A Potential Common Link Between Glial Cells, Calcium Changes, Modulation of Synaptic Transmission, Spreading Depression, Migraine, and Epilepsy-H* / Malchow RP, Tchernookova BK, Choi JV, Smith PJS, Kramer RH, Kreitzer MA // *Front Cell Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – P. 693095.

### References

1. *Nejronauki: dostizheniya i perspektivy* / Apanel' E.N., Golovko V.A., Evstigneev V.V., Kisten' O.V., Lavrent'eva S.V., Mastykin A.S., Vojcekhovich G.Yu. // *Medicinskie novosti*. – 2013. – № 10. – S. 6–11.
2. *Avtovolnovye processy* / V.A. Vasil'ev, Yu.M. Romanovskij, V.G. YAhno // M.: Nauka, 1987. – 240 s.
3. *Direct electrophysiological evidence that spreading depolarization-induced spreading depression is the pathophysiological correlate of the migraine aura and a review of the spreading depolarization continuum of acute neuronal mass injury* / Major S, Huo S, Lemale CL, Siebert E, Milakara D, Woitzik J, Gertz K, Dreier JP. // *Geroscience*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 57–80.
4. *Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke* / Dreier JP, Lemale CL, Kola V, Friedman A, Schoknecht K // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134. – P. 189–207.

5. *Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinesia-like behavior* / A. De Lure [et al.] // *Mov Disord*. – 2019. – Vol. 34, № 6. – P. 832–844.
6. *Stress modulates cortical excitability via alpha-2 adrenergic and glucocorticoid receptors: As assessed by spreading depression* / H. Yapici-Eser [et al.] // *Exp Neurol*. – 2018. – Vol. 307. – P. 45–51.
7. *Provociruyushchie faktory debyuta motornyh simptomov bolezni Parkinsona* / A.V. Bojko // *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. – № 5 (91), 2017. – S. 15–20.
8. *Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group* / Dreier JP [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2017. – Vol. 37 (5). – P. 1595–1625.
9. *Review and Hypothesis: A Potential Common Link Between Glial Cells, Calcium Changes, Modulation of Synaptic Transmission, Spreading Depression, Migraine, and Epilepsy-H* / Malchow RP, Tchernookova BK, Choi JV, Smith PJS, Kramer RH, Kreitzer MA // *Front Cell Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – P. 693095.

Поступила 17.03.2023 г.