

# Роль воды в физике крови и спинномозговой жидкости

Холманский А.С.

## Абстракт

Известные физические механизмы аномалий температурных зависимостей (TDs) свойств воды использовали для объяснения закономерностей в TDs динамических, электрических и оптических характеристик биологических систем. Динамика водородных связей объемной и гидратированной воды влияла на энергии активации TDs ионных токов потенциал-зависимых каналов, регулирующих сигнальные и трофические связи в нейроне паренхимы коры. Физика минимизации TD изобарной теплоемкости воды позволила объяснить стабилизацию и функциональную оптимизацию термодинамики жидкостей глазного яблока при 34.5 °С и мозга человека во сне при 36.5 °С. При этих температурах терморепцепторы роговицы и клетки ганглиозного слоя сетчатки через связи с супрахиазматическим ядром и эпифизом, переключают циркадный ритм с дневного на ночной режим. Филогенез циркадного ритма отобразился в зависимости длительности ночного сна млекопитающих от диаметра глазного яблока и массы эпифиза. Активность всех нервов глазного яблока обусловила разбиение ночного метаболизма мозга на NREM and REM фазы. Этим фазам соответствуют два режима лимфатической системы – электрохимический и динамический. Первый отвечает за релаксационные процессы синаптической пластичности и химическую нейтрализацию токсинов с участием воды и мелатонина. Быстрое движение глаз и увеличение мозгового кровотока во втором режиме усиливают водообмен в паренхиме и вымывание токсинов в венозную систему. Электрофизику клиренса и проводимость ионных и водных каналов мембран кровеносных сосудов и астроцитов модулируют осцилляции поляризационных потенциалов дипольных доменов воды в пристеночных слоях плазмы артериол и капилляров.

**Ключевые слова:** вода, мозг, кровь, спинномозговая жидкость, циркадный ритм, лимфатическая система.

## 1. Введение

### 1.1. Уникальность физики воды

Взаимосвязь физиологий сердца и мозга проявляется при переносе патологий между нервной и сердечно-сосудистой системой [1-5], и в реакциях сердечного ритма на

изменения в психике человека [6, 7]. Энергетический и сигнальный симбиоз сердца и мозга реализуется посредством нейрогуморального регулирования их электрофизиологии [8-12]. Электрическая взаимосвязь между нейронами коры и их зональными блоками осуществляется дендритами, вставочными нейронами и ассоциативными связями, коммутирующими в таламусе и других структурах подкорки [13]. На уровне нейропиля действует механизм нейроваскулярной связи, в котором молекулярная динамика воды обеспечивает локализацию ионно-медиаторных и трофических коммуникаций в зонах с повышенной биоэлектрической активностью [13-15]. Вода как ключевой метаболит и основа жидких сред мозга определяет особенности его энергетики на клеточном уровне, а аномалии термодинамики воды и ее растворов отвечают за стабилизацию метаболизма бодрствующего мозга млекопитающих при температуре от  $\sim 35$  до  $\sim 39$  °C [17-19]. У человека температура (Т) мозга в норме при бодрствовании равна  $T_b = 36.9 \pm 0,4$  °C [18], а во сне снижается на  $\sim 0.5$  и равна  $T_s = 36.5$  °C [24-27]. Эти значения близки к  $T_w = 34.5$  °C, в окрестности которой изобарная теплоемкость воды ( $C_p$ ) имеет минимум, а зависимость от Т (ТD) изохорной теплоемкости слабо выраженный изгиб [20, 21]. Можно полагать, что особенности молекулярной физики воды в окрестности  $T_w$  [21-23] отвечают за механизм стабилизации у человека нормальной Т мозга при бодрствовании и во сне играют ключевую роль в термодинамике глимфатической системы мозга.

## **1.2. Электрофизика мозга и крови**

Главными элементами электрической сети организма являются кардиомиоциты сердца и кровеносные сосуды, а также синапсы нейронов и спинномозговая жидкость (CSF) коры мозга. Ионные токи в щелевых контактах рабочих кардиомиоцитов и в каналах мембран синапсов генерируют потенциалы действия (ПД) и электромагнитные волны (EMV). ПД обеспечивают работу систем внутренней коммуникации организма, отвечающих за его энергетику, динамику и соматосенорику. Максимальная скорость распространения ПД достигается в миелинизированных волокнах ( $\sim 100$  м/с). По законам электрической и электромагнитной индукции EMV поляризуют плазму крови и межклеточную жидкость коры мозга (ISF), а также возбуждают магнитные вихри в нейронах и в колебательных контурах нейронных сетей [28, 29]. Предельная скорость распространения EMV ( $C^*$ ) по кровеносным сосудам и водосодержащим средам мозга равна скорости света, деленной на показатель преломления воды ( $n \sim 1.3$ ) [6, 28-30]. С

такой скоростью потенциалы электрических и магнитных полей сердца и мозга распространяются по жидкостным средам тела. Амплитудно-частотные спектры потенциалов измеряют в определенных точках тела и головы в виде электрокардиограмм (ЭКГ), электроэнцефалограмм (ЭЭГ) и магнитоэнцефалограмм [6, 28, 30-35]. При операциях на мозге возможна регистрация потенциалов на открытой поверхности коры в виде электрокортикограмм (ЭКоГ).

Молекулярная динамика и разделение зарядов в мозге осуществляется за счет энергии окисления глюкозы и гидратации электролитов. В отличие от мозга энергетика сердца на 60-70% определяется метаболизмом более энергоемких, чем глюкоза, жирных кислот и поэтому удельная мощность сердца в ~2 раза больше удельной мощности мозга [32]. Кроме того, из-за малой доли токовых диполей синапсов ориентированных ортогонально поверхности скальпа амплитуды спектра ЭЭГ имеют порядок микровольт (Рис. 1) при частотах от Гц до кГц. Организация кардиомиоцитов в синцитиях миокарда и синхронизация их токовых диполей в течении кардиоцикла обеспечивают их интеграцию в токовый макродиполь сердца, поле которого имеет потенциалы порядка милливольт, а частоты от ~0.1 Гц до ~50 Гц (Рис. 1). Пространственно-временное распределение потенциалов этого поля отображает динамику вектора макродиполя сердца [33, 34] и регистрируется в стандартных отведениях потенциалами ЭКГ.

Щелевые контакты обеспечивают движение фронта деполяризации кардиомиоцитов миокарда со скоростью ~1 м/с. Время диэлектрической релаксации воды ( $\tau_D$ ), которое характеризует динамику коллективной переориентации молекул при 37 °С равно ~7 пс [22, 36, 37], что обеспечивает распространение EMV по жидким средам тела и мозга со скоростью  $C^*$ .

Кровь содержит форменные элементы (в основном эритроциты), их объемная доля (гематокрит) в норме составляет ~40%. Остальной объем приходится на плазму, которая представляет собой водный раствор электролитов (2-3%) и белков (до 7%). Примерно такой же состав имеют CSF и ISF. Содержание воды в паренхиме коры мозга достигает 84% и CSF, состоящий на ~99% из воды, в норме занимает ~10% внутричерепного объема. С точки зрения электрофизики физиологические жидкости являются растворами электролитов с высокой удельной электропроводностью ( $\gamma$ ). Например, значения  $\gamma$  CSF, плазмы, цельной крови и мышечной ткани при 37 °С равны (in S/m) 1.8; 1.6; 0.54 and 0.66

[38], соответственно. Для сравнения  $\gamma$  изотонического раствора (0,9% NaCl) – 0.03 S/cm, а химически чистой воды – 5.5  $\mu$ S/cm [38]. Однако дипольный момент ( $\mu$ ) молекулы воды при переходе из газовой фазы в жидкую возрастает от 1.8 D до ~2.8 D [20], вследствие спонтанной самоорганизации диполей водородных связей воды (HBs) в кластеры и домены [20, 22, 23, 36].

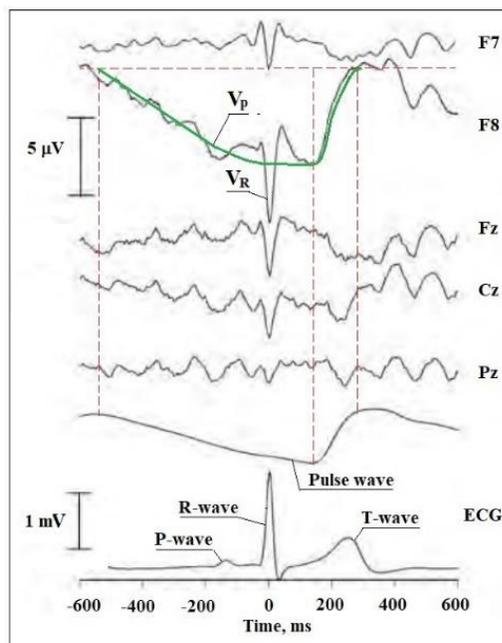


Рис. 1. Синхронные спектры ЭКГ и ЭЭГ. P-, R- and T-wave – потенциалы зубцов кардиограммы, Pulse wave – потенциал пульсовой волны крови; F7, F8, Fz, Cz, Pz – точки отведения потенциалов ЭЭГ с фоновым альфа-ритмом;  $V_R$  and  $V_{pw}$  – потенциалы ЭЭГ, отвечающие R-зубцу кардиоцикла и пульсовой волне в плазме крови. Рисунок адаптирован из [6].

Кровь содержит форменные элементы (в основном эритроциты), их объемная доля (гематокрит) в норме составляет ~40%. Остальной объем приходится на плазму, которая представляет собой водный раствор электролитов (2-3%) и белков (до 7%). Примерно такой же состав имеют CSF и ISF. Содержание воды в паренхиме коры мозга достигает 84% и CSF, состоящий на ~99% из воды, в норме занимает ~10% внутречерепного объема. С точки зрения электрофизики физиологические жидкости являются растворами электролитов с высокой удельной электропроводностью ( $\gamma$ ). Например, значения  $\gamma$  CSF, плазмы, цельной крови и мышечной ткани при 37 °C равны (in S/m) 1.8; 1.6; 0.54 and 0.66 [38], соответственно. Для сравнения  $\gamma$  изотонического раствора (0,9% NaCl) – 0.03 S/cm, а химически чистой воды – 5.5  $\mu$ S/cm [38]. Однако дипольный момент ( $\mu$ ) молекулы воды при переходе из газовой фазы в жидкую возрастает от 1.8 D до ~2.8 D [20], вследствие

спонтанной самоорганизации диполей водородных связей воды (HBs) в кластеры и домены [20, 22, 23, 36].

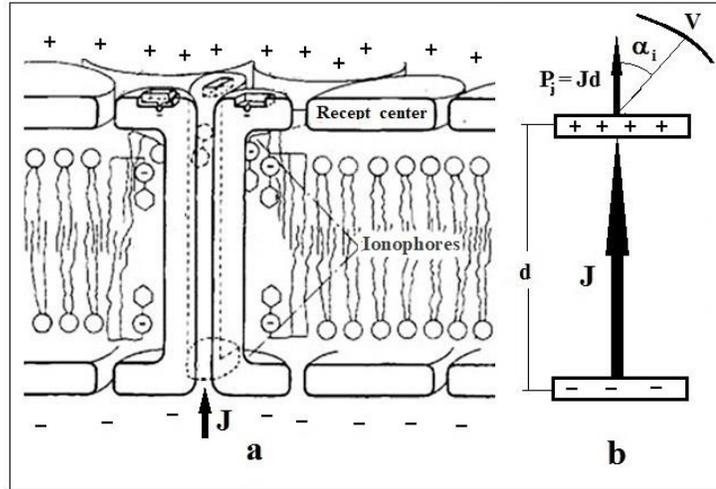
Электрическая сплошность внеклеточного пространства паренхимы при нарушениях ионного обмена различной этиологии допускает распространение по серому веществу мозга человека и животных фронта деполяризации (SD) нейронов [39]. Скорость SD лимитируется диффузией ионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ) в ISF и варьируется в разных областях мозга в пределах 0.5-10 мм/мин [40, 41]. С другой стороны, из времени осознания человеком смысла слова 100-150 мс [42] следует оценка скорости распространения электрических сигналов между системами нейронов по сети химических синапсов – 0.1-1 м/с. Известны также случаи существенного увеличения объема CSF при сохранении дееспособности мозга. Более того, у человека с гипертрофией IV-го желудочка и цистерн затылочной части мозга развилась феноменальная память [43].

## 1.2. Взаимосвязь амплитуд и частот ЭЭГ

Механизм нейроваскулярной связи обеспечивает усиление притока крови к активным зонам коры [11, 12, 44, 45]. Соответствующая взаимосвязь электрофизики мозга и сердца, в принципе, должна проявляться на уровне ЭЭГ и ЭКГ [6, 30]. Частотные и амплитудные спектры ЭЭГ отображают в основном динамику распределения по скальпу потенциалов, индуцированных токами в постсинаптических мембранах синапсов коры мозга [32, 46, 47]. Химический синапс и щелевой контакт моделируют токовым диполем  $P_j(t)$  (Рис. 2):

$$P_j(t) = Jd = \dot{q}(t)d. \quad (1.1)$$

Ток перезарядки  $J = \dot{q}(t)$  в (1.1) обратимо меняется от нуля до максимума за время  $\tau$  и обратная величина  $1/\tau$  будет соответствовать частоте ( $\nu$ ) потенциала электрического поля, связанного с токовым диполем. Величина  $\tau$  имеет порядок  $\sim 10^{-2}$  с и, соответственно, частота осцилляций поля диполя порядка 100 Гц.



**Рис. 2.** Схема участка постсинаптической мембраны тормозного синапса – а), (+) и (-) обозначают ионы  $K^+, Na^+, Cl^-$ ; б) – Модель токового диполя ( $P_j$ ) синапса ( $J$  – ионный ток,  $d$  – толщина мембраны,  $\alpha_i$  – угол между вектором  $P_j$  и направлением к точке съема потенциала  $V$  ЭЭГ на скальпе. Рисунок адаптирован из [30].

Потенциал токового диполя синапса ( $\varphi_i$ ) на расстоянии  $r$  представляет формула [48]:

$$\varphi_i \sim \frac{\cos \alpha_i P_j}{\epsilon \gamma r^2}, \quad (1.2)$$

$\epsilon$  – диэлектрическая постоянная паренхимы коры мозга, равная 85 [48] и близка к  $\epsilon$  воды;  $\gamma$  – удельная электропроводность мембраны. Величина  $\varphi_i$  будет близка к нулю в самой мембране и максимальна в направлении тока (Рис 2). Потенциал  $V$  в амплитудном спектре EEG можно выразить суммой проекций  $\varphi_i$  от всех синапсов, расположенных в цилиндрической колонке коры под точкой съема  $V$  на скальпе (Рис. 2b). Амплитуда и знак  $V$  определяются главным образом уровнем синхронизации активности возбуждающих или тормозных синапсов, токовые диполи которых коррелированы в пространстве.

Полагая величину  $V$  пропорциональной разности потенциалов на мембране, произведение  $Vq$  можно связать с энергией токового диполя, а выражение  $qV/\tau$  – с его мощностью. Сумма по всем  $i$ -синапсам активной колонки коры даст адекватную меру суммарной мощности когерентного ансамбля синапсов. При этом спектр мощности ЭЭГ можно выразить формулой:

$$\Psi_{\text{EEG}} \sim \sum (Vv)_i.$$

Величина  $\Psi_{\text{EEG}}$  будет зависеть не только от угла  $\alpha_i$ , но и от анатомических и трофических особенностей зон коры, обусловленных их функциональной спецификацией [47, 49],

отображающей влияние электрофизики сенсорики на генезис неокортекса [15, 30]. Однако, учитывая изотропность распределения по коре плотности капилляров [50] и токовых диполей в «синаптическом мозге» [51-53] можно считать, что удельная мощность электрической активности коры, а значит и  $\Psi_{\text{EEG}}$  имеют близкие значения по всему скальпу. Это подтверждает близость значений  $\nu V$  во всех стандартных точках скальпа в синхронных частотном и амплитудном спектрах ЭЭГ [57], а также наблюдение того, как в процессе засыпания высокие  $\nu$  и низкие  $V$  ( $\sim 10$  Hz,  $\sim 0.01$  mV) переходят в высокие  $V$  и медленные волны NREM-сна (0,5-4 Гц, 0.2 mV) [54, 55]. Отсюда следует качественная зависимость для спектров ЭЭГ:

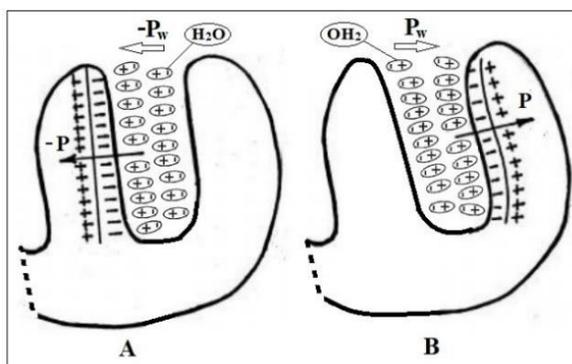
$$V \sim \text{const}/\nu,$$

которая также справедлива и для частотных и амплитудных спектров ЭКГ [57].

Известно [32], что сенсорные рецепторы передают в мозг информацию путем варьирования частоты следования спайков из потенциалов действия (РД). В процессе развития сенсорных систем мозга млекопитающих внешние сигналы электромагнитной природы и химические факторы обусловили расширение частотного диапазона электрофизиологии мозга. Если нижний уровень частот ЭЭГ  $\sim 0.01$ -1.0 Hz соответствовал модуляции электрофизики мозга ритмикой дыхания и сердцебиения [56], то сверху частоты ЭЭГ ограничил период активности токовых диполей в мембранах нейронов и синапсов  $1 \div 2$  мс ( $\sim 1$  kHz). С учетом этого при анализе электрической активности мозга в амплитудном  $V$ -спектре EEG обычно выявляют характерные частоты следования  $V$  и соотносят их с известными состояниями мозга. В рамках физиологических границ частот  $V$  амплитудные спектры ЭЭГ условно подразделяют на частотные диапазоны: дельта (0.5-4 Hz), тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета (13-30 Гц) и гамма (30-100 Гц). С этими диапазонами, как правило, соотносят определенные функции и состояния мозга и сердца, поэтому хронометрия частот ЭКГ и ЭЭГ полезна для выяснения природы активности мозга. В работах [30, 57], например, из анализа изменений спектров частот ЭКГ и ЭЭГ в стандартных точках отведения потенциалов выявили закономерности в реакциях сердца и мозга на голосовую акустику, а также на активацию зрительной системы светом разной длины волны и теплом.

### **1.3. Поляризация пристеночных слоев плазмы крови**

Автономность метаболизма сердца и механизм спонтанной периодической деполяризации мембран синусно-предсердного узла (автоматия) соответствуют открытой автоколебательной системе, ритмика которой может играть роль базового пейсмейкера электрофизических процессов в мозге [6, 30].



**Рис. 3.** Схема деполяризации кардиомиоцитов в левом желудочке. Величины  $V$  ЭКГ регистрируются в грудных отведениях. **А)** – деполяризация левой половины межжелудочковой перегородки ( $P$ -волна). **В)** - деполяризация левого желудочка ( $R$ -волна).  $P_w$  – поляризационный потенциал слоя;  $P$  – дипольный момент доменов воды в пристеночном слое плазмы. Рисунок адаптирован из [33, 34].

Сердце, как многополярный токовый и магнитный диполь в течение кардиоцикла индуцирует переменные во времени и пространстве электрическое и магнитное поле, которые со скоростью  $C^*$  распространяются по всей кровеносной системе организма. Экстремальные значения  $P$  локальных синцитий из кардиомиоцитов возникают на внутренних стенках левого желудочка при деполяризации (Рис. 3) [33, 34]. Под влиянием этих полей молекулы воды в пристеночном слое плазмы в левом желудочке самоорганизуются в динамические домены и супрамолекулярные структуры из НВс с высокими значениями  $\mu$  и потенциала поляризуемости слоя ( $P_w$ ) ортогонального стенке желудочка (Рис 3). Величина  $P_w$  будет пропорциональна произведению плотности поверхностного заряда слоя ( $q_w$ ) на его толщину ( $d$ );

$$P_w \sim q_w d. \quad (1.3)$$

При выталкивании крови в аорту по пристеночному слою плазмы артерий и капилляров мозга как по эквипотенциальной поверхности распространяется волна  $P_w$ . Этому способствует неподвижная кровь в пристеночном (смазочном) слое плазмы свободном от форменных элементов, толщина которого пропорциональна диаметру ( $d$ ) кровеносного сосуда. Например, при скорости кровотока 0.2-0.9 мм/с плазматический

слой в капиллярах  $d \sim 7-12$  мкм составляет от 0.4 до 1.6-2 мкм, а в сосудах с  $d$  порядка 500 мкм его толщина достигает 15-45 мкм [58]. Благодаря диэлектрическим свойствам этого слоя плазмы кровеносные сосуды можно смоделировать цилиндрическими волноводами, по которым распространяются поперечные электрические и магнитные волны, соответствующие токам смещения в слое плазмы [59]. Биоманнитные сигналы сердца на два порядка сильнее, чем биоманнетизм мозга и в принципе позволяют диагностировать ишемическую болезнь сердца [60]. Техногенное магнитное поле на 3, а земное на 6 порядков сильнее магнитного поля сердца, поэтому его влияния на электрофизику мозга практически невозможно выявить в отличие от эффектов  $P_w$  [61].

Поляризации кластеров в сети НВс в слое будут способствовать гидраты электролитов, молекул с высоким  $\mu$  и отрицательный заряд гликокаликса эндотелиальных клеток, граничащих с плазмой [62, 63]. Отметим, что разность потенциалов  $P$  между левым желудочком и капиллярами коры мозга соответствует распределению потенциалов ЭКГ внутри тела. Например, эта разность между корой головного мозга и яремным кровотоком у животных имеет характерный для ЭКГ порядок величины 1-5 mV [8, 35].

#### 1.4. Электрофизика паренхимы коры

Потенциалы  $P_w$  пристеночного слоя артерий и капилляров генерируют в стенках сосудов и вне их электрическое поле ( $\varphi_w$ ), аналогично токовым диполям синапсов  $\varphi_i$  (1.2) [47, 63]. Величину  $\varphi_w$  на расстоянии  $r$  от внешней поверхности слоя плазмы с учетом выражения (1.3) можно выразить формулой:

$$\varphi_w \sim \frac{\cos\beta P_w}{\varepsilon r^2}, \quad (1.4)$$

$\beta$  – угол между вектором  $r$  и перпендикуляром к оси сосуда. Таким образом, суммой векторов  $\varphi_w$  и  $\varphi_i$  определится в каждой точке паренхимы величина и направление напряженности поля ( $V_{ex}$ ). Проекция  $V_{ex}$  на скальпе фиксируется амплитудным спектром ЭЭГ, в котором  $\varphi_w$  от поверхностных артерий проявляется  $V_R$ -волной (Рис. 1).

Максимальное значение  $\varphi_w$  в паренхиме коры и  $V_R$  на скальпе будут генерировать сосуды, у которых оси параллельны, а вектора  $P_w$  ортогональны поверхности коры. Значения  $V$  между сетчаткой и роговицей (0.4-1.0 mV) [64] и разница в величинах  $V$  типичных ЭЭГ и ЭКоГ [33], говорят о том, что кость черепа в силу низкой  $\gamma$  [38] ослабляет  $V_R$  практически на порядок. С учетом этого из Рис. 1 следует оценка  $\varphi_w$  для поверхностной артерии  $\sim 50$   $\mu V$ . Принимая величину  $d$  в (1.3) пропорциональной радиусу

сосуда, для типичных параметров артерии ( $\sim 1.5$  мм) и капилляра ( $\sim 6$   $\mu\text{m}$ ) [50] получим из (1.4) для капилляров  $\varphi_w \sim 0.2$   $\mu\text{V}$ . Данная величина оказывается одного порядка с рассчитанным  $\varphi_i$  токового диполя синапса  $0.1$   $\mu\text{V}$  [6]. Плотность капилляров в коре мозга составляет  $600-800$  в  $\text{мм}^3$  [65], а синапсов  $5 \cdot 10^8$  в  $\text{мм}^3$  [51], поэтому на скальпе суммарные  $V$  от коррелированных в пространстве и времени ансамблей синапсов фиксируются в отличие от  $V$ , генерируемых  $P_w$  в ансамблях капилляров с малыми значениями угла  $\beta$  в (1.4).

В [6]  $V_R$  and  $V_P$  волны на спектре ЭЭГ выявили с помощью специальной программы частотной фильтрации фонового альфа-ритма ЭЭГ и путем 450 усреднений сигнала ЭЭГ (Рис. 1). Причем пульсовая  $V_P$  волна проявилась только в отведении F8 и ее нет в остальных точках скальпа, включая точку F7 на левой стороне головы. Этот результат можно объяснить точным расположением точки F8 над поверхностной лобно-височной артерией и нарушением такой близости в случае точки F7 и левым аналогом лобно-височной артерии. Под точками Fz, Cz и Pz расположен верхний сагиттальный синус венозной системы, лишенной пульсовых волн. Отметим, что результаты работы [6] согласуются с данными работы [66], в которой  $V_R$  волны выявлены в лобной области и на фоне  $V_P$  волны длительностью 300-600 мс. В работе [67] по изменению внутричерепного давления (ВЧД), связанного с артериальной пульсовой волной, установили, что  $V_P$  волна ЭЭГ следует за  $R$  волной ЭКГ с задержкой 40-160 мс.

Электрофизика миелизированных нейронов неокортекса практически не участвует в формировании  $V_{ex}$ . Метаболическая энергия нейронов расходуется в основном на активацию синапсов и биохимию синаптической пластичности [44, 68]. При этом вся энергия ионных токов в перехватах Ранвье расходуется на генерацию магнитных вихрей в сальтаторном механизме проведения ПД [28]. Таким образом, за формирование внеклеточного поля  $V_{ex}$  в паренхиме коры отвечают в основном потенциалы токовых диполей синапсов ( $\varphi_i$ ) и  $P_w$  капилляров ( $\varphi_w$ ). Вследствие изотропности распределения капилляров в коре амплитудные и частотные спектры  $\varphi_w$  в состоянии покоя при закрытых глазах будут везде приблизительно одинаковы, а в спектрах  $\varphi_i$  будут выделяться области с повышенной альфа-активностью [69] (Рис 1). При умственной работе нейроваскулярная связь должна проявиться синхронизацией изменений частотно-амплитудных спектров  $\varphi_i$  и  $\varphi_w$  в областях коры с повышенной нейронной активностью.

Значения  $P_w$  в кровеносных сосудах осциллируют синхронно с частотами волн кардиоцикла. Кроме того, в пределах каждого кардиоцикла поляризация пристеночного слоя плазмы артерий и артериол возмущается пульсовой волной, вызванной упругой деформацией гладких мышц. В капиллярной системе пульсовая волна исчезает и сохраняются только колебания амплитуды  $P_w$  синхронные с волнами кардиоцикла. В спектре ЭЭГ пульсовой волне отвечает  $V$ -волна ( $V_P$  на Рис. 1), которую модулируют волны QRS комплекса ( $V_R$  на Рис. 1) и Т-зубца кардиоцикла. Аналогичным образом, во всех отведениях ЭЭГ, в принципе, может проявиться слабая  $V$ -волна, отвечающая  $P$ -зубцу кардиоцикла. Этот зубец представляет волну деполяризации кардиомиоцитов правого предсердия и ему соответствует  $P_w$  в поверхностных венах и верхнем сагиттальном синусе.

Распространение  $V_{ex}$  со скоростью  $C^*$  в паренхиме коры может происходить по внеклеточному пространству паренхимы, которое представляет собой извитые тоннели и каналы шириной 38-64 нм [70, 71]. ISF насыщена отрицательно заряженной гиалуроновой кислотой (GA) и белками, которые эффективно связывают воду и катионы  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  и  $K^+$  [72, 73]. При этом ISF утрачивает объемную текучесть [71] и диффузия воды, ионов и молекул снижается в 3-5 раз по сравнению с диффузией в свободной воде [73, 74]. Структура и динамика ISF, блокируя утечки  $Ca^{2+}$  и медиаторов из щелей синапсов [74], способствует распространению белых шумов в резонансных механизмах передачи и выявления информации в нейронных сетях [28, 44, 75-79].

С другой стороны, высокую оперативность работы синапсов обеспечивает малая ширина синаптических щелей (10-20 нм) при  $d \sim 1-2$  мкм [81] и ускорение диффузии катиона  $Ca^{2+}$  и полярных медиаторов  $\gamma$ -Аминомасляной кислоты (GABA), глицина и глутамата в локальных полях  $\phi_i$  рецепторов нейронов и транспортеров астроцитов. В случае медиаторов полевой эффект усиливает заряд, который медиаторы приобретают, образуя комплексы с присутствующими в щели ионами [81, 82]. Например, GABA при выходе из везикулы связывается с двумя катионами  $Na^+$  и одним анионом  $Cl^-$ . Таким образом достигается время активности синапсов GABA, глицина и глутамата порядка 100-200 мс, которое определяет скорость коммуникаций в нейронных системах когнитивных функционалов и проявляется в спектрах ЭЭГ частотами  $\sim 5-10$  Гц. Следует отметить также, что сохранение GABA в воде своей линейной конформации с максимальным

значением  $\mu$  [83-85] будет способствовать увеличению  $P_w$  и его поляризационных эффектов на гематоэнцефалический барьер и на динамику ISF вокруг капилляров мозга.

В настоящей работе с целью выяснения механизмов участия воды в термодинамике и электрофизике сердца и мозга человека провели сравнительный анализ энергий активации температурных зависимостей электрофизических и динамических свойств воды и физиологических жидкостей человека и животных.

## 2. Методы и материалы

Для установления роли воды в термодинамике и электрофизике CSF, плазмы и крови провели сравнительный анализ зависимостей от температуры (TDs) их динамических и структурных параметров в диапазоне  $T$  от  $\sim 25$  °C до  $\sim 50$  °C с помощью бимодальных аппроксимаций Аррениуса ( $F_A$ ) [23, 86]:

$$F_A = T^\beta \exp(\pm E_R/RT) = \exp[(\pm E_T \pm E_R)/RT] = \exp(\pm E_A/RT). \quad (2.1)$$

$R$  – газовая постоянная ( $8.31 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ). Согласно (2.1) энергия активации ( $E_A$ ) или тепловой эффект реакции перестройки молекулярной или надмолекулярной структуры жидкости есть алгебраическая сумма тепловой составляющей ( $E_T$ ) и электрической, включающей энергию кулоновских ( $E_R$ ) и ван дер Ваальсовских (vdW) взаимодействий [86, 87]. В общем случае большинство TDs можно разбить на  $T$ -интервалы, в которых (2.1) будет давать значение  $E_A$ , соответствующее доминирующему механизму молекулярной динамики воды. Отметим, что учет vdW в предположении слабых HBs позволил рассчитать положение максимума TD плотности воды с точностью  $\sim 2\%$  [87]. Величину  $\beta$  выбирали с учетом физической природы структурного или динамического параметра и роли тепловой энергии в механизме реакции, лимитирующей TD. Данные параметры могут играть определенную роль в электрофизике воды и физиологических жидкостей (FFs).

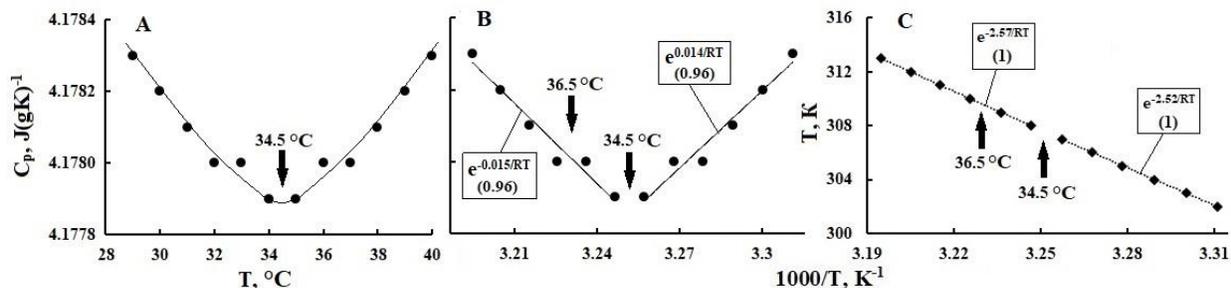
Значения  $E_T$ ,  $E_R$ ,  $E_A$  и  $\beta$  для основных параметров воды – коэффициента диффузии ( $D_w$ ), динамической вязкости ( $\eta$ ),  $\tau_D$ ,  $\epsilon$ , изобарной теплоемкости ( $C_p$ ), амплитуды флуктуаций угла HB ( $\delta$ ), индекса тетраэдрических HBs ( $q$ ), приведены в Table 1. Метод применения  $F_A$ -аппроксимаций для определения  $E_R$  показан на примере TD  $C_p$  воды при давлении 760 мм рт. ст. в диапазоне 29-40 °C (Рис. 4).

Для  $\gamma$  и pH по аналогии с  $D_w$  и  $\eta$  значения  $\beta$  приняли 1 и 0, соответственно. При  $\beta=0$  считали  $E_T=0$  и  $E_A=E_R$ . Оценку  $E_R$  для  $\gamma$  воды и FFs в интервале 0-50 °C получили путем

вычитания из модуля  $E_A$  средней в  $T$ -интервале  $E_T \sim 2.6$  kJ/mol (Table 2). Удельная электропроводность воды ( $\gamma_w$ ) зависит от следующих параметров [88]:

$$\gamma_w \sim K_w^{1/2}(\gamma_H^+ + \gamma_{OH}^-),$$

$K_w$  – константа диссоциации воды на протон и гидроксил,  $\gamma_H$  and  $\gamma_{OH}$  – удельные проводимости.



**Рис. 4.** Зависимости изобарной теплоемкости воды ( $C_p$ ) от  $T$  в  $^{\circ}\text{C}$ , линия - огибающая (А). Зависимости от  $1/T$  в  $\text{K}^{-1}$   $C_p$  (В) и  $T$  (С); линии –  $F_A$ -approximations. Const в экспонентах –  $E_A$  (kJ/mol), в скобках –  $R^2$ . Модификация рисунка из [23].

**Table 1.** Значения  $\beta$  для аппроксимаций (2.1) и энергии активации (в kJ/mol) для характеристик воды в избранных диапазонах температуры (см. текст)

Параметр	$\beta$	$\Delta T$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	$E_T$	$E_R$	$E_A = E_T + E_R$	Ссылка
$D_w$	1	30-50	-2.6	-13.6	-16.2	[86]
$\eta$	0	26-50	0	14	14	[86]
$\tau_D$	-1	30-60	2.6	14	16.6	[23, 86]
$C_p$	1	29-34	-2.52	2.53	0.014	Рис.4
		34.5	-2.55	2.55	0	[23]
		36-40	-2.57	2.56	-0.015	
$Q$	0	28-50	0	2.7	2.7	[30]
$\delta$	1	13-60	-2.6	-0.1	-2.7	[86, 87]
$\varepsilon$		0-25	2.4	0.6	3.0	[22, 23,
		30-45	2.6	2.6	3.7	86]
$n^2$	-1	25-36	2.55	-2.42	0.13	[23]
		37-47	2.55	-2.37	0.18	

Расчетные и эмпирические TDs этих параметров в диапазоне 0-100  $^{\circ}\text{C}$  представлены в [88] в виде таблиц. Интервалы в TD были равны 5  $^{\circ}\text{C}$ , поэтому оценки  $E_A$  в диапазонах 5-25  $^{\circ}\text{C}$  и 5-35  $^{\circ}\text{C}$  практически не отличались. Отметим, что TD эмпирических значений  $1/\gamma_w$  в []

для технических нужд интерполировали натуральным логарифмом полинома пятой степени  $T$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) путем подгонки коэффициентов и при расчете TD  $\gamma_{\text{OH}}^-$  использовали значения  $\gamma_{\text{H}}^+$ .

TDs of  $K_w$  and  $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$  коррелируют и для их аппроксимации вместо (2.1) применили линейную функцию вида:

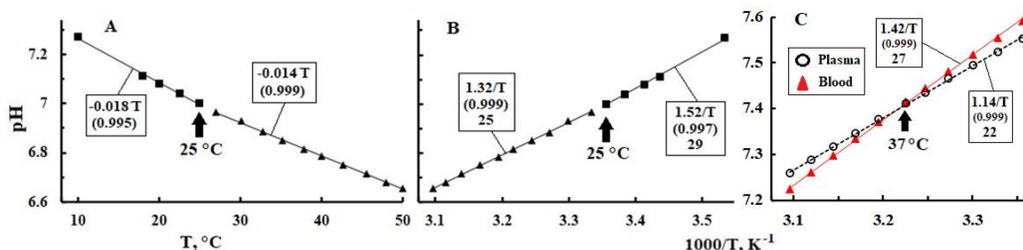
$$F_A = \text{const } T^{-1}, \quad \text{const} = \frac{E_A}{R \ln 10}. \quad (2.2)$$

Отметим, что pH чистой воды характеризует кулоновские взаимодействия внутри клетки, от которых зависит вероятность выхода из клетки  $\text{H}^+$  и равновесная константа диссоциации воды. Такие же взаимодействия центральной молекулы воды с ближайшим окружением определяют время диэлектрической релаксации и силу трения, которая пропорциональна динамической вязкости [22, 86].

Точность и достоверность измерений TDs динамических и электрофизических параметров крови, плазмы и CSF зависят от степени адекватности состава и концентраций моделей и образцов FFs, а также условий опытов *in vitro* и *in vivo*. Например, из-за отсутствия достоверных поточечных TDs pH крови и плазмы [90, 91] в литературе до сих пор фигурируют линейные экстраполяции значений pH при  $\sim 20$   $^{\circ}\text{C}$  и  $38$   $^{\circ}\text{C}$ , полученные еще в 1948 [90]. Они имеют вид:

$$\text{pH}_t = \text{pH}_{38} + \text{const} (38 - t), \quad (2.3)$$

где  $t - T$  в  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH}_{38}$  равно  $\sim 7.4$  для крови и плазмы,  $\text{const}$  для них равны 0.0147 и 0.0118, соответственно [90]. Из анализа TD разрозненных справочных значений pH чистой воды в интервале от  $10$   $^{\circ}\text{C}$  до  $50$   $^{\circ}\text{C}$  (Рис. 5А) следует излом  $F_A$  в точке  $\sim 25$   $^{\circ}\text{C}$  (Рис. 5В), который отсутствует в экстраполяциях (2.3) (Рис. 5С).



**Рис. 5.** А. Зависимость pH чистой воды от  $T$   $^{\circ}\text{C}$  (точки) и ее линейные аппроксимации (линии). В. Зависимость pH от обратной  $T$  К (точки) и ее аппроксимации функцией (2.2) – линии. В рамках приведены значения  $E_A$  в  $\text{kJ/mol}$ . С. Зависимости от  $1/T$  pH крови, плазмы, (точки) и их линейные аппроксимации функцией (2.3). Исходные TDs pH взяты из [90] и справочников.

В работе провели сравнительный анализ известных TDs динамических и структурных параметров FFs, измеренных методами динамического рассеяния света (DLS) и кругового дихроизма (CD). Из DLS получают условный гидродинамический радиус ( $R_H$ ), фигурирующий в уравнении Стокса-Эйнштейна  $D \sim T/(\eta R_H)$ . Метод DLS позволяет через изменения в динамике среды оценивать зависимость подвижности растворенных веществ от их структуры. Метод CD через измерение угла эллиптичности ( $\theta$ ) растворов белков позволяет определять изменения в них доли и конфигурации хиральных фрагментов альфа-спиралей. Методом рассеяние нейтронов определяют среднеквадратичное смещение ( $u^2$ ) атомов в альфа-спиралах, что позволяет рассчитывать их упругость и уровень взаимосвязи белков с их гидратными оболочками (HS). Взаимодействия белков с водой могут исказить аррениусовскую форму TDs, к тому же достоверность TDs зависит от степени адекватности соответствия измеряемых величин и параметров FFs. Поэтому в анализах известных TDs  $\theta$ ,  $R_H$  и  $u^2$  различных модельных растворов пытались в основном выявить качественные корреляции между значениями  $E_A$ . Для  $\theta$  и  $R_H$  принимали  $\beta=0$ .

Проанализировали также известные TDs следующих параметров воды и FFs:

- эллиптичность ( $\theta$ ) модельных растворов гемоглобина (Hb) и других белков крови;
- оптическую активность ( $[\alpha]$ ) сахаридов в физрастворах (0.9% NaCl), по углу вращения в градусах ( $\varphi$ ) поляризованного света с учетом зависимости  $\varphi$  от концентрации вещества и удельного угла вращения, табличное значение которого определяется для света с  $\lambda=589$  нм ( $[\alpha]_D$ );

- $\gamma$  воды и растворов NaCl и KCl, а также времен спин-решетчатой релаксации ( $T^1$ ) растворов NaCl ( $T_{NaCl}^1$ ) и морской воды ( $T_{sea}^1$ );

- растворимости газов кислорода ( $\alpha_{og}$ ) и двуокиси углерода ( $\alpha_{cd}$ ) в воде, изотоническом растворе (0.9% NaCl) и плазме;

- $\gamma$  и рН воды и крови человека при различных значениях гематокрита (Ht20%, Ht40%, Ht60%).

Точность данных по TDs параметров воды и FFs допускает округление полученных  $E_A$  до целых величин без утраты возможности выявления тенденций в их изменениях. Значения  $E_A$  в kJ/mol приведены в Таблицах или на графиках в выражениях  $e^{\pm const/RT}$ , где  $const=E_A$ . Эмпирические данные для TDs брали из опубликованных источников. Ссылки

на эти материалы даны в подписях к рисункам и таблицам. Оцифровывание графиков делали при необходимости с помощью Paint приложения. MS Excel приложение использовали для построения TDs и их аппроксимаций. Степень приближения величины  $R^2$  к 1 на T-интервалах служила критерием достоверности аппроксимаций. Значения экстремальных T отмечали на графиках стрелками.

### **3. Результаты**

Графики известных TDs и их аппроксимации показаны на Рис. 5-10, а значения диапазонов T и  $E_A$  приведены в Таблице 2. Относительно  $\eta$  и D CSF известно [92, 93], что CSF как и плазма является ньютоновской жидкостью и на его динамическую вязкость в норме не влияют белки и клетки. При 37 °C значения  $\eta$  CSF лежат в диапазоне 0,7–1 мПа·с, а величины  $\eta$  воды и плазмы крови равны ~0.7 и 1.5 мПа·с [94], соответственно. Отсюда следует, что значения  $E_A$  для динамических характеристик воды, CSF и плазмы должны быть близкими. Оценку  $E_A$  для  $\gamma$  CSF получили, используя  $\gamma$  при 25 °C (1.45 S/m) и два значения  $\gamma$  при T тела 37 °C, полученные прямым измерением тока – 1.79 S/m [95] и среднее  $\gamma$  от 16 измерений методом Magnetic Resonance EIT – 1.89 S/m [38]. Расчет дал  $E_A$  12.6 kJ/mol и 17.5 kJ/mol, со средней  $E_A$  ~15 kJ/mol. Эти значения  $E_A$  приведены в Таблице 2.

### **4. Обсуждение**

#### **4.1. Аномалии термодинамики воды в спинномозговой жидкости и плазме**

##### **4.1.1. Стабилизация температуры мозга**

Оптимизацию термодинамики метаболизма внутренних органов в диапазоне 36-38 °C обеспечивают механизмы терморегулирования под управлением гипоталамуса и при участии воды крови, как основного теплоносителя и теплообменника в мозге [20, 21, 24, 99]. Эти механизмы начинают портиться при T < 35 и > 40 °C и совсем отказывают при T < 33 °C и > 42 °C с возможным летальным исходом. Стабилизацию оптимальной T мозга обеспечивают особенности динамики и структуры воды, образующейся в результате динамического фазового перехода в окрестности  $T_h=25$  °C [22, 23, 86, 100, 101]. В данном переходе льдоподобная метастабильная структура воды, состоящая в основном из гексагональных кластеров (IhW), перестраивается в смешанную структуру (IW) цепочечных и кольцевых кластеров с числом молекул меньше 6 [20-23, 100-104].

Соответственно, в структуре IW индекс  $q$  тетраэдрических HBs становится меньше, чем в IhW [22, 86, 105].

**Table 2.** Энергии активации ( $E_A$ ) температурных зависимостей вязкости ( $\eta$ ), проводимости ( $\gamma$ , S/cm), pH, времени спин-решеточной релаксации ( $T^1$ ) для воды, растворов электролитов, плазмы, CSF, крови и гидродинамического радиуса ( $R_H$ ) модельного раствора Hb человека.

Fluid		Parameter	$\Delta T$ (°C)	$E_A$ (kJ/mol)	Reference, Fig. N
Blood	Ht 20%	$\gamma$	30-35 36-40	-32	[96, 97]
	Ht 40%			-21	
	Ht 60%			-36	
	Ht 40%	pH	20-50	-23	-31
Plasma + Hb		$R_H$	21-36 37-51	-4 -16	[19]
Plasma		$\gamma$	30-35 36-40	-17 -11	[96]
		pH	20-50	22	[90]
		$\eta$	15-45	16	[94]
CSF		$\gamma$	25-37	-15	[95]
Water		$\gamma_w$	5-35 40-60	-40 -33	[88]
		$\gamma_H$ ( $\gamma_{OH}$ )		-10.8 (-13) -8 (-10)	
		$K^{1/2}$		-29 -25	
		pH	10-25 27-50	29 25	Справочн ики
		Water+NaCl		$T^1$	0-25 25-75
Sea water				-19.2 -16.3	
Water+Na <sup>+</sup> Water+ KCl		$\gamma$	15-40	-16	[98]

Особенности термодинамики структуры HBs в IW интервале ~42-46 °C еще сохраняются в механизме минимизации изотермической сжимаемости воды [23, 101]. При  $T > 46$  °C после завершения распада малых кластеров на димеры и свободные молекулы объемная вода превращается в однородную жидкость, лишенную особенностей

термодинамики сети HBs [106, 107]. При  $T > 42$  °C с распадом HBs в объеме воды сопряжена перестройка HBs в HS белков, которая инициирует изменения их конформаций, агрегации и денатурации [108, 109]. В диапазоне 33-42 °C равновесная тепловая энергия ( $RT \sim 2.6$  kJ/mol) вдвое меньше энергии разрыва HB ( $E_H \sim 5-6$  kJ/mol) [101, 110, 111] и на порядок меньше энергии колебаний атомов в молекуле H<sub>2</sub>O [20, 21]. Отметим, что энергия когерентных колебаний 10 протонов в тетраэдрической цепочке из 5 молекул воды равна 2.6 kJ/mol [100]. Поэтому молекулярная динамика в IW ограничена либрациями свободных молекул и цепочек, а также флуктуациями в сети HBs с  $E_A^\delta \sim 2.7$  kJ/mol. Кооперативные либрации молекул и континуальные трансформации сети HBs [20, 110-112, 118] с  $E_A$  порядка энергии vdW играют ключевую роль в механизме аномалий термодинамики воды в диапазоне 33-42 °C и, в частности, проявляются минимумом  $C_p$  в окрестности  $T_w = 34.5$  °C при нормальном давлении (Рис 4, Таблица 1). Для структур IW среднее число тетраэдрических HBs на одну молекулу составляет  $\sim 3-3.5$  [21], поэтому для ее выхода из клетки HBs необходима энергия  $\sim 15-18$  kJ/mol. С этой оценкой согласуются значения  $E_A$  для  $D_w$ ,  $\eta$ ,  $\tau_D$  (Таблица 1), а также для  $T^1$ ,  $T_{NaCl}^1$ ,  $T_{Sea}^1$  (Таблица 2). Особенности термодинамики кооперативных процессов в HBs IW в окрестности  $T_w$  не проявляются заметным образом на TDs динамических параметров чистой воды (Таблица 1), но могут влиять на кинетику электрофизических и биохимических процессов в крови и CSF (Таблица 2).

Стабилизацию термодинамики воды в окрестности  $T_w$  обеспечивает быстрый механизм диссипации тепловой энергии в объемной сети HBs [113], согласованный с флуктуациями HBs и перескоками  $H^+$  в пределах клетки [23, 86, 100, 114-118]. Данному механизму соответствует близость модулей значений  $E_T$  и  $E_R$ , определяющих кинетику реакций перестройки структуры IW на уровне конформаций надмолекулярной сети HBs [20, 100]. Синергизм  $E_T$  и  $E_R$ , например, проявляется на TD  $\epsilon$  при  $T$  в диапазоне 35-45 °C в отношениях  $RT_w \sim E_T \sim |E_A^\delta|$  и  $E_T \sim E_R^\epsilon$  (Таблица 1), которые определяют механизм согласования теплового возбуждения флуктуаций HBs с экзотермической перестройкой доменной структуры IW. При этом сумма  $E_T + E_R^\epsilon$  оказывается близка к значению  $E_H$ .

Энергия, которая выделяется при перескоке  $H^+$  в пределах клетки ( $E_R$ ), может служить альтернативой  $E_T$  в реакциях перестройки тетраэдрических конфигураций в сети HBs структуры IW. Это подтверждают следующие отношения модулей  $E_A$ ,  $E_T$  и  $E_R$  для  $\delta$  и

q:  $E_T^q = 0$ ,  $|E_R^\delta| \sim 0.1$  и  $|E_A^\delta| = E_R^q = E_A^q$  (Таблица 1) [86, 87]. Такая согласованность в энергиях перестройки надмолекулярной структуры HBs, по-видимому, играет ключевую роль в ее стабилизации и деформации в интервале 32-42 °С. Например, для  $C_p$  при  $T=T_w=34.5$  °С  $|E_T|=E_R$  и  $E_A=0$ , тогда как при  $T<T_w$ ,  $E_A>0$ , а при  $T>T_w$   $E_A<0$  (Рис. 4, Таблица 1). Отсюда следует, что в минимуме  $C_p$  происходят изотермические перестройки HBs, а при  $T<T_w$  экзотермический перескок  $H^+$  внутри клетки доминирует над либрациями ( $|E_T|<E_R$ ) и его энергия обеспечивает рост q и степени кластеризации IW. При  $T>T_w$  эндотермические либрации доминируют над перестройкой связей внутри клетки ( $|E_T|>E_R$ ), при этом растет  $\delta$  [111, 117] и вероятность выхода молекулы из клетки, что приводит к снижению уровня кластеризации IW и увеличению  $D_w$ .

Минимум  $C_p$  в окрестности  $T_w=34.5$  °С при 760 мм рт. ст. смещается в сторону высоких T при снижении давления [20, 23]. Кроме того, T замерзания плазмы и CSF на  $\sim 0.5$  °С выше T замерзания чистой воды и уровень нормального ВЧД 7-15 мм рт. ст. существенно ниже атмосферного. Отсюда следует, что особенности термодинамики чистой воды в диапазоне 33-42 °С вполне могут сохраниться в жидкостях мозга и обеспечить стабилизацию его метаболизма при бодрствовании и во сне [18, 24]. В согласии с этим в диапазоне 35-37 °С выявляются изломы  $F_A$  TDs следующих параметров FFs:  $\gamma$  крови и плазмы (Рис 6А),  $\alpha_{og}$  плазмы (Рис 7А),  $\phi$ ,  $[\alpha]_D$ ,  $R_H$  и  $\theta$  модельных растворов сахаров и белков (Рис 8, Рис 10, Рис. 11, Рис. 12А, Рис. 13А). Следует отметить, что поточечные измерения данных параметров обычно делаются в термостационарных условиях и на неподвижных образцах FFs. Расчетные TDs pH артериальной крови и плазмы пересекаются в точке  $T_b$  при нормальной величине pH ( $\sim 7.4$ ) (Рис. 5С).

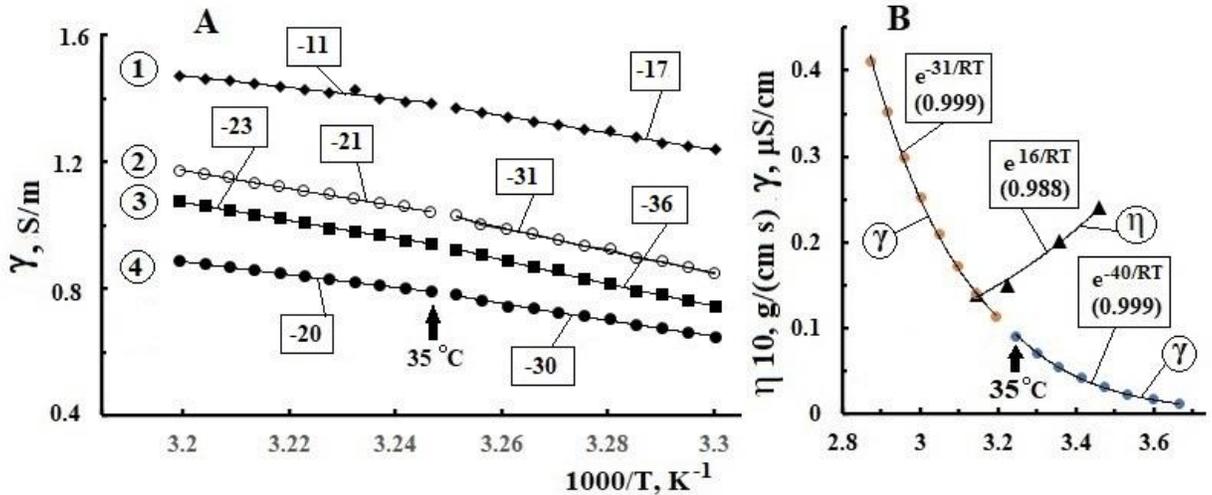
Толщина субарахноидального слоя CSF (LiA), граничащего с корой мозга, сравнима с толщиной паренхимы коры и их разделяет тонкая и пористая мягкая оболочка, теплопроводность которой в поперечном направлении близка к теплопроводности воды [119, 120]. При таких условиях LiA служит «термостатом» мозга, стабилизирующим метаболизм паренхимы коры при  $T_b$  путем отвода и передачи избыточного тепла погруженным в LiA артериям и венозной системе верхнего сагиттального синуса [120]. В капиллярном сегменте каналов Вирхова–Робина (KVR) эффективность теплообмена между ISF и кровью выше, чем в артериальном сегменте, из-за отсутствия гладких мышц на капиллярах и низкой скорости в них артериальной и венозной крови [120]. Таким

образом, особенности термодинамики объемной воды в диапазоне 33-42 °С можно экстраполировать на термодинамику ISF с учетом специфического влияния на структуру и динамику IW электролитов, CO<sub>2</sub> и потенциалов  $\phi_i$  и  $\phi_w$ .

#### 4.1.2. Динамика протона и электролитов в воде и крови

Молекулярная динамика воды и FFs в диапазоне 33-42 °С определяются в основном синергизмом броуновских флуктуаций и перескоков H<sup>+</sup> внутри клетки и за ее пределы. В ячейке тетраэдрической сети HBs перескок H<sup>+</sup> на вакантную sp<sup>3</sup>-орбиталь кислорода своей или соседней молекулы согласован с поворотом и смещением молекулы. В последующем процессе релаксации диполей ячейки происходит переключение HB и перестройка ячейки [23, 114]. Синергизм перескоков H<sup>+</sup> с броуновским движением и релаксацией диполей [23, 115] отвечает за динамику жидкой воды на уровне ячеек HBs. В подтверждение данной схемы в структуре IhW при T < T<sub>h</sub> величины E<sub>A</sub> сдвига молекулы и разрыва HB равны 7.8 kJ/mol [86] и близки к E<sub>A</sub>=8.4 kJ/mol, следующей из TD разницы в рамановском спектре, характеризующей перестройку HBs в интервале 5-80 °С [110, 111]. В окрестности T<sub>h</sub> времена жизни HB ( $\tau_n$ ) и самой ячейки сравниваются [22, 86]. Динамика H<sup>+</sup> в чистой воде IW зависит от величины  $q$  и дефектов в тетраэдрической структуре ячеек сети HBs [105, 121], а в FFs релаксации возмущений структуры IW ускоряются в полях электролитов и их характер меняется в гидратных оболочках белков [108, 122].

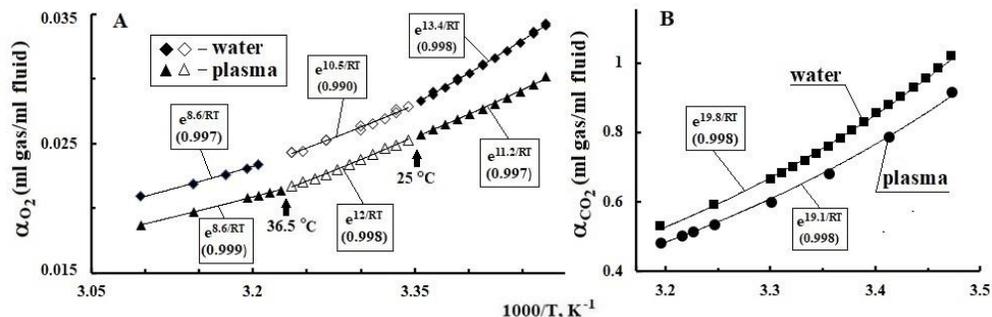
Для  $\gamma_w$  и pH воды E<sub>R</sub> суммирует эндотермическую реакцию выхода H<sup>+</sup> из клетки и экзотермическую реакцию гидратации H<sup>+</sup> и OH<sup>-</sup>. Поэтому E<sub>A</sub> для  $\gamma_w$  равна сумме E<sub>A</sub> для  $\gamma_n$  и K<sup>1/2</sup> в соответствующих T-интервалах (Таблица 2). Из-за низкой вероятности выхода H<sup>+</sup> из клетки и обратимости реакции диссоциации воды равновесные концентрации H<sup>+</sup> и OH<sup>-</sup> равны 10<sup>-7</sup> mol/L. При такой концентрации среднее расстояние между H<sup>+</sup> составляет ~0.25 мкм, а E<sub>A</sub> для pH воды и плазмы 25 и 22 kJ/mol. В электрическом поле E<sub>A</sub> для  $\gamma_n$  уменьшается вдвое (Таблица 2) из-за возрастания вероятности выхода H<sup>+</sup> из клетки и последующих туннельных перескоков по цепочкам HBs воды и альфа-спиралей белков по механизму Гроттуса [123]. Поскольку вклад  $\gamma_n$  в проводимость растворов электролитов ничтожен, величины E<sub>A</sub> для  $\gamma$  плазмы и CSF близки к E<sub>A</sub> динамических характеристик воды и  $\eta$  плазмы (Таблицы 1 и 2). Отсюда следует, что кинетику ионного гомеостаза в паренхиме коры лимитирует в основном молекулярная динамика воды в ISF.



**Рис. 6.** Зависимости от обратной  $T$  ( $1/T$ ) удельной электропроводности ( $\gamma$ ) и вязкости ( $\eta$ ) жидкостей (точки) и их  $F_A$ -аппроксимации (линии). **А**, 1 – плазма, 2, 3, 4 – консервированная кровь с гематокритом 20%, 40%, 60%, соответственно, в рамках  $E_A$  в kJ/mol,  $R^2 > 0.99$  для всех  $F_A$ . **В**, вода ( $\gamma$ ) и плазма крови ( $\eta$ ). Исходные данные взяты из [94, 96, 97].

Средние значения pH CSF, артериальной и венозной крови в норме равны 7.33, 7.39 и 7.31, соответственно. Кислотность венозной крови возрастает на  $\sim 1\%$ , а концентрация  $H^+$  в  $\sim 1.2$  раза из-за увеличения  $H_2CO_3$  вследствие перехода  $CO_2$  из паренхимы в кровь капилляров [91]. Среднее значение  $E_A$  для  $\gamma$  крови в диапазоне 30-40 °C имеет максимум при Ht40% и вдвое больше  $E_A$  для  $\gamma$  плазмы и растворов электролитов (Рис. 6А, Таблица 2). Из-за форменных элементов кровь не является ньютоновской жидкостью и поэтому диффузия в ней, например,  $Na^+$  не подчиняется уравнению Стокса-Эйнштейна. Кроме того, заряды на форменных элементах, а также расслоение плазмы в электрическом поле могут замедлять диффузию зарядов.

О существенном различии экзотермической энергетике растворимости газов  $O_2$  ( $\alpha_{og}$ ) и  $CO_2$  ( $\alpha_{cd}$ ) в воде и плазме свидетельствуют изломы  $F_A$  в окрестностях  $T_h$  и  $T_s$  для  $O_2$  и их отсутствие для  $CO_2$  (Рис. 7). Значения  $E_A$  для  $\alpha_{og}$  в воде и плазме в интервалах 25-36 и 37-40 °C близки друг к другу (Рис. 7) и практически совпадают с  $E_A$  для  $\gamma_n$  в интервалах 5-35 и 40-60 °C (Таблица 2). Отсюда следует, что растворение  $O_2$  в IW сопряжено с перестройкой HBs и выходом  $H^+$  из клетки и снижение  $E_A$   $\alpha_{og}$  в плазме свидетельствует о влиянии белков на структуру IhW при  $T < T_h$ . Однако это влияние нивелируется при  $T > T_h$  и значения  $E_A$  для  $\alpha_{og}$  в плазме и воде на отрезках 0-25 и 25-36 °C практически совпадают в пределах точности измерений в плазме (Рис 7А).



**Рис. 7.** Точки – зависимости от  $1/T$  растворимости в воде и плазме: **A**, кислорода  $\alpha_{O_2}$  в интервале 15-50 °C; **B**, углекислого газа  $\alpha_{CO_2}$  в интервале 15-40 °C. Линии – FА-аппроксимации. Зависимости растворимостей от  $T$  °C взяты из [124]

В случае углекислого газа ( $\alpha_{CO_2}$ )  $E_A$  для воды и плазмы в диапазоне 15-40 °C незначительно различаются и близки к  $E_A$  для  $T_1$  воды в интервале 0-25 °C, а также для pH плазмы в интервале 20-50 °C (Рис 7, Таблица 2). В основе механизма растворения  $CO_2$  лежит реакция его фиксации химическими связями в молекуле  $H_2CO_3$ . Поскольку в этой реакции участвуют  $H^+$  и  $OH^-$ , то  $E_A$  растворения  $CO_2$  суммирует в себе  $E_A$  для pH, а также энергии реакций рекомбинации  $OH^-$  с электрофильным центром  $CO_2$  и  $H^+$  с отрицательным зарядом на кислороде. Реакция фиксации  $CO_2$  протекает в основном внутри клетки, поэтому на ее энергетике не сказалась деформация HBs белками плазмы и  $E_A$  в воде и плазме практически равны в пределах точности измерения  $\alpha_{CO_2}$ .

#### 4.1.3. Электрический фактор водообмена в паренхиме

Активация нейронов и некоторых функций мозга путем транскраниальной стимуляции постоянным или переменным током или полем [125-131], позволяет предположить участие  $P_w$  и  $\phi_w$  в водном гомеостазе мозга [132].  $P_w$  и  $\phi_w$  могут поляризовать диффузные потоки ионов в ISF и модулировать частотами кардиоцикла пропускную способность водных каналов гематоэнцефалитного барьера и KVR [133, 134]. Данная модуляция может быть следствием влияния  $\phi_w$  на пропускную способность трансмембранных потенциал-зависимых ионных каналов и прежде всего канала  $Ca^{2+}$  [135-138]. Под контролем  $Ca^{2+}$ , в частности, находится стрикционная функция перичитов [139-140], которые регулируют просветы капилляров, а значит, и ширину щелей KVR [141].

Внешнюю оболочку KVR капилляров образуют в основном концевые ножки астроцитов, изобилующих водными каналами аквапоринов-4 (AQP4) [133, 142, 143]. AQP4 по принципу электростатических насосов под влиянием  $P_w$  и осмотического

давления перекачивают воду из капиллярных сегментов KVR в ISF и нейропиле [144]. Параллельно воду из LiA в паренхиму могут качать AQP4 астроцитов глиальной мембраны, примыкающей к мягкой оболочке коры мозга [145-147]. В нейропиле паренхимы также функционируют своя сеть AQP4, которая отвечает за клеточный водообмен и трофику в механизме нейроваскулярной связи [142, 143, 148].

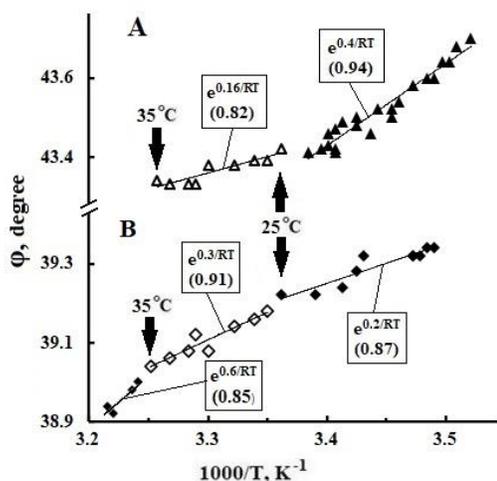
Чувствительными к  $P_w$  и  $V_{ex}$  элементами клеточных мембран являются ионные и AQP4 каналы, содержащие альфа-спирали и полярные молекулы [83, 149-151]. Канал AQP состоит из шести альфа-спиралей и двух коротких спиральных сегментов, окружающих водную пору в середине канала, имеющую  $d \sim 0.28$  нм и положительный заряд [152-154]. В альфа-спиралях AQP дипольные моменты их сегментов суммируются в линейных фрагментах спиралей [83] и при этом в канале может формироваться электрическое поле с конфигурацией наподобие многозаходной резьбе. Силовые линии этого поля на входе в канал могут ориентировать и сообщать диполям воды вращательно-поступательное движение, облегчая и ускоряя их прохождение через пору. Устья ионных каналов клеточных мембран и терморцепторов прикрывает домен-привратник, структура которого избирательно реагирует на диполи нейромедиаторов или заряды ионов, а также на локальные изменения  $V_{ex}$  и  $T$  [57, 155, 156]. Таким образом,  $P_w$  и  $\phi_w$  через поляризацию молекул воды и электромеханические эффекты в альфа-спиралях могут влиять на скорость и направление движения молекул воды по ионным и AQP4 каналам в концевых ножках астроцитов [144, 147]. Плотная сеть пограничных и внутренних каналов AQP4 образует систему силовых элементов гидравлики всей паренхимы [144-147]. Электростатический принцип работы AQP4 при высоких плотностях распределения капилляров и синапсов в нейропиле позволяет модулировать систему водоснабжения всей паренхимы колебаниями  $P_w$  и  $V_{ex}$  с частотами циркадного и сердечного ритма.

#### **4.1.4. Эффекты хиральности и динамика гидратных оболочек белков**

Кровь и CSF можно считать хиральными водными растворами, поскольку в них содержатся оптически активные вещества, способные вращать плоскость поляризации света вправо (D) или влево (L). В плазме крови содержится D-глюкоза и белки альбумин, фибриноген и др. Зависимость дихроизма белков и Hb от конфигураций правых альфа-спиралей и  $T$  проявляется изменениями на спектрах параметра эллиптичности ( $\theta$ ). Дисбаланс между синтезом бета-амилоидного белка ( $A\beta$ ) и глимфатической функцией

мозга приводит к накоплению в межклеточном пространстве паренхимы амилоидных фибрилл и развитию у пожилых людей болезни Альцгеймера [157-160]. CSF в норме наряду с D-глюкозой содержит хиральные L-лактат, L-глутамат, L-аспарагиновую кислоту и др. [161]. Сахариды и белки имеют неоднородные HS с толщиной, зависящей от плотности и силе их гидрофильных или гидрофобных центров [108]. Основу гидрофильных зон молекул составляют в основном группы OH, способные связывать в HS до трех молекул воды [162]. HS оказывают сильное влияние на структуру и функции биомолекул, однако их эффект на динамику воды вокруг биомолекул нивелируется в слоях толщиной не более 2-3 длин HB [108, 163-165].

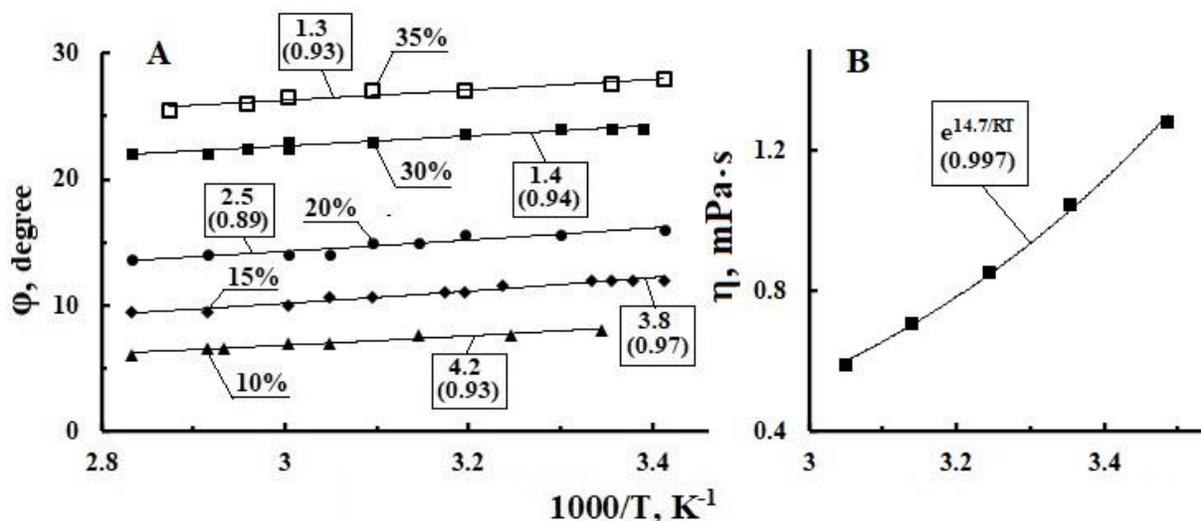
С другой стороны особенности термодинамики IW в диапазоне 25-42 °C проявляются на TDs водных растворах сахаридов и белков, моделирующих FFs. В этом диапазоне  $F_A$ -аппроксимации известных TDs  $\varphi$  и  $[\alpha]_D$  растворов глюкозы и других сахаридов (Рис. 8, Рис. 9, Рис 10A) имеют значения  $E_A$  равные или близкие к  $E_A$  параметров, характеризующих термодинамику воды на уровне континуальных перестроек объемной сети HBs ( $n$ ,  $C_V$ ,  $C_P$ ,  $\epsilon$ ). Значения  $E_A$  для чистой воды определяются вандерваальсовскими (до  $\sim 1$  kJ/mol) и диполь-дипольными взаимодействиями (до  $\sim 5$  kJ/mol) [100].



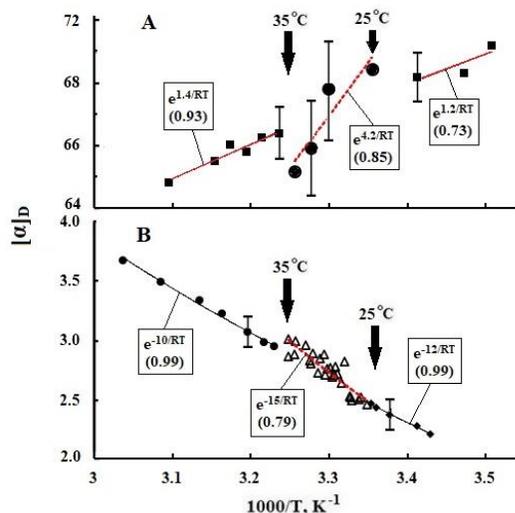
**Рис. 8.** Зависимости от обратной  $T$  ( $1/T$ ) вращения ( $\varphi$ ) света 589 нм физрастворов (точки) и их  $F_A$ -аппроксимации (линии). **А** – глюкоза (40%), **В** – декстран (10%). Кюветы 20 см. Исходные данные из [166].

При растворении глюкозы в воде падает интенсивность полосы при  $170\text{ см}^{-1}$ , которая соответствует волне растяжения HBs в кооперативных тетраэдрических доменах.

В ближайших к глюкозе слоях HS искажается тетраэдрическая структура HBs, повышается плотность воды и втрое замедляется динамика разрыва HBs [108, 165]. Характерное время перестройки HBs в HS биомолекул, находящихся внутри клеток имеет порядок  $\sim 27$  ps, а время обмена HS с водой цитоплазмы  $\sim 4$ -7 ps, тогда как время жизни HB в свободной воде  $\sim 0.5$ -2 ps [165, 170].



**Рис. 9.** А – Зависимости от  $1/T$  угла вращения ( $\phi$ ) света 632.8 нм водных растворов сахара различной концентрации (точки) и их  $F_A$ -аппроксимации (линии). Исходные данные из [167]. В – Зависимость от  $1/T$  вязкости ( $\eta$ ) водного раствора левоглюкозана (100 g/L). Исходные данные [168]

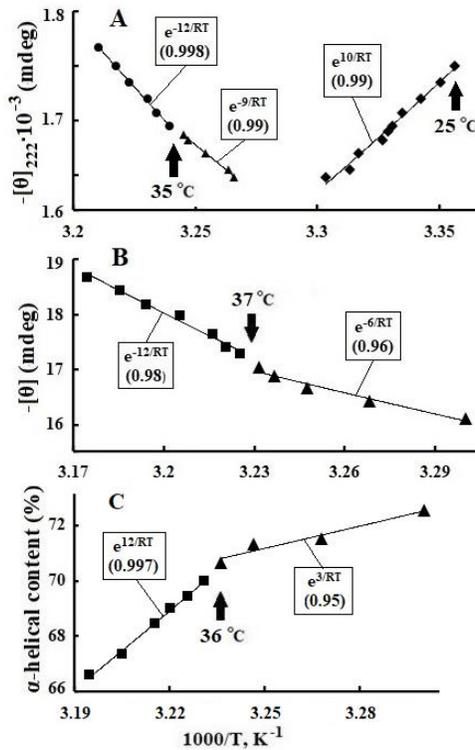


**Рис. 10.** Зависимости от  $1/T$  удельного угла вращения  $[\alpha]_D$  ( $deg \cdot dm^{-1} \cdot cm^3 \cdot g^{-1}$ ) (точки) водных растворов. А, аллил лактозида (0.2 mol/l) В, левоглюкозана (0.1 mol/l). Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Исходные данные из [169].

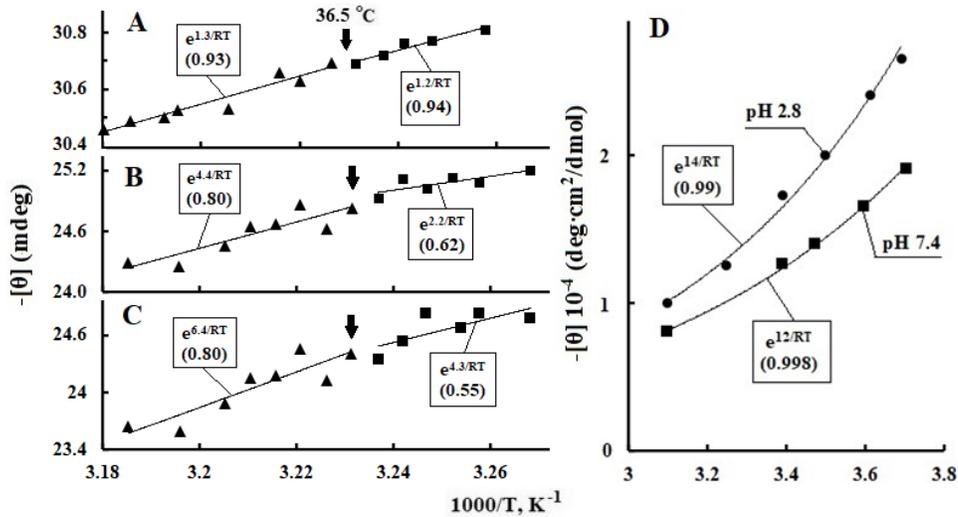
В отличие от плоской глюкозы с 5-ю ОН группами левоглюкозан имеет объемную структуру и только 3 группы ОН. При такой структуре связь левоглюкозана с тремя молекулами воды в растворе приводит к снижению его  $[\alpha]_D$  более чем на порядок относительно  $[\alpha]_D$  раствора глюкозы [169] (Рис. 8 и Рис. 10В). Вращательная динамика хиральных центров левоглюкозана и диполей свободных молекул воды сравнивается, о чем говорит близость к  $\sim 15$  kJ/mol в диапазоне 25-37 °С  $E_A$  для  $[\alpha]_D$  и  $\eta$  левоглюкозана (Рис 10В, [168]) к значениям  $E_A$  для  $\eta$  и  $\tau_D$  объемной воды (Таблица 1). Дисахариды имеют по 7-8 групп ОН и у них HS также, как у глюкозы в диапазоне 25-37 °С обеспечивает интеграцию вращательной динамики хиральных центров молекул в кооперативную динамику HBs. Это подтверждает корреляция значений  $E_A$  для  $\phi$  и  $[\alpha]_D$  сахаридов (Рис. 8, Рис. 9 и Рис. 10А) с  $E_A$  характерных параметров перестроек доменов диполей и структуры HBs воды ( $n$ ,  $\epsilon$ ,  $C_p$ ).

Помимо моно и полисахаридов на хиральные и динамические свойства ISF и плазмы крови может влиять хиральность и подвижность альфа-спиралей, входящих в состав белков крови и CSF. Влияние аномалий термодинамики воды на динамику и хиральность белков проявляется изломами  $F_A$  и перепадами  $E_A$  в точках  $T_h$  и  $T_b$  на TDs  $\theta$  и  $R_H$  модельных растворов альбумина и Hb (Рис. 11, Рис. 12А) и лизоцима [107]. Зависимость  $E_A$  перестройки конформаций альфа-спиралей от динамики воды в гидратной оболочке белка подтверждают изломы  $F_A$  вблизи к  $T_b$  на TDs content (%) и упругости ( $u^2$ ) альфа-спиралей в Hb (Рис. 11С и Рис. 13В). U-образная форма TD  $\theta$ -параметра альбумина обусловлена вариациями вкладов в поглощение света двух его альфа-спиралей (Рис. 11А) [171]. Величины  $E_A$  для  $\theta$  и  $u^2$  фрагментов альфа-спиралей Hb млекопитающих и амилоидных белков A $\beta$  варьируются в разных T-интервалах от  $\sim 6$  до 14 kJ/mol (Рис. 11, 12D и 13В) и соотносятся с диапазоном  $E_A$  для  $T_1$  в HS белков ( $\sim 8$ -13 kJ/mol) [109,166]. Отсюда следует, что локальную трансформацию альфа-спиралей белков лимитирует в основном динамика HBs внутри HS, которая экранирует эффекты HBs объемной воды [108, 172], включая повышение на 4 порядка концентрации  $H^+$  (Рис. 12D). С другой стороны, оценки  $E_A$  трансформаций Hb млекопитающих на основании TDs параметра  $R_H$  дают при  $T > 35$  °С значения  $16 \div 26$  kJ/mol (Рис. 13А), которые коррелируют с  $E_A$ , характерными для динамических параметров объемной воды ( $\eta$ ,  $D$ ,  $\tau_D$ ), а значения  $E_A$  при

$T < 35\text{ }^\circ\text{C}$  ( $3 \div 7\text{ kJ/mol}$ ) соотносятся с  $E_A$  для  $\varepsilon$  воды (Таблица 1) и удельной теплотой кристаллизации воды ( $\sim 6\text{ kJ/mol}$ ).

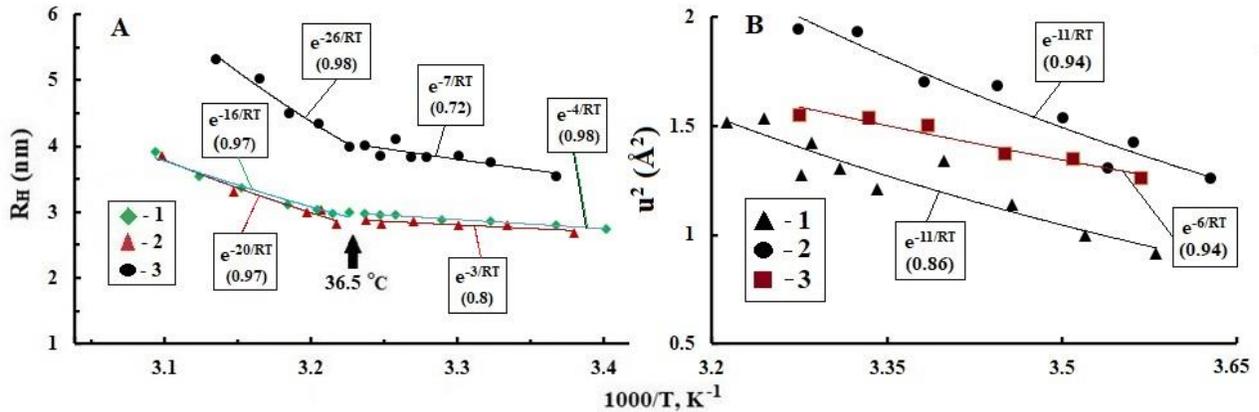


**Рис. 11.** Точки – зависимости от  $1/T$  угла эллиптичности ( $[\theta]$ ) водных растворов: **A**, альбумина (0,5 g/l); **B**, оксигемоглобина человека; **C**, содержание (%) альфа-спиралей в оксигемоглобине. Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Исходные данные **A** из [172], **B** и **C** из [173].



**Рис. 12.** Точки – зависимости от  $1/T$  угла эллиптичности ( $[\theta]$ ) водных растворов гемоглобина (0.1 g/l): **A**, цапли; **B**, свиньи; **C**, верблюда. Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Исходные

данные из [19]. **D**, зависимость от  $1/T$  образования альфа спиралей в амилоидных Р-белках при pH 2.8 и pH 7.4. Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Initial data from [157].



**Рис. 13.** Точки – зависимости от  $1/T$  значений  $R_H$  водных растворов гемоглобинов (0.1 g/l): **A**, человека (1), быка (2) и утконоса (3). **B**, квадрата среднего смещения ( $u^2$ ) в альфа спиралах растворов гемоглобинов (1 g/ml): человека (1), быка (2), курицы (3). Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Исходные данные из [19, 174].

У птиц средние по  $T$ -интервалам значения  $E_A$  для  $u^2$  и  $\theta$  раствора Hb в 2÷5 раза меньше, чем  $E_A$  для млекопитающих (Рис. 12A и 13B). Отсюда следует, что альфа-спирали белковой глобулы Hb птиц имеют рыхлую HS и практически не реагируют на перестройку HBs объемной воды в окрестности  $T_S$  (Рис. 12A) Этот результат согласуется с генетическими особенностями анатомии и физиологии кровеносной и CSF систем мозга птиц. Эритроциты у птиц намного больше, чем у млекопитающих и имеют ядра, альбумина в их крови в ~1.7 раза меньше, а  $T_b$  на ~4 °C выше, чем у человека и мышей. У самок птиц атрофирован правый яичник, у самцов эрекцию пениса дает приток в него лимфы [175]. У птиц практически отсутствует неокортекс и поэтому нет необходимости в глимфатической системе.

Эритроциты млекопитающих при  $d \sim 8$  мкм и толщине 1÷2 мкм благодаря эластичности плазмалеммы *in vivo* могут обратимо менять форму и проходить по капиллярам с  $d \sim 3$  мкм. Вязкость цитоплазмы эритроцита при  $T_S$  в ~3 раза больше вязкости плазмы и является ньютоновской жидкостью [178]. До ~70% объема эритроцита занимает вода и ~85-90% ее находится в свободном состоянии, а ~10-15% в HS [170, 179]. В опытах *in vitro* эритроциты под давлением, приобретая форму веретена, проходят через отверстия  $d \sim 1.3-2$  мкм [58, 176, 180]. Трансформация эритроцита в интервале 35-38 °C

сопровождается агрегацией Hb [58, 181] с уменьшением в полтора раза объема эритроцита вследствие выхода через AQP1 в плазмалемме до 50% цитозольной воды [176].

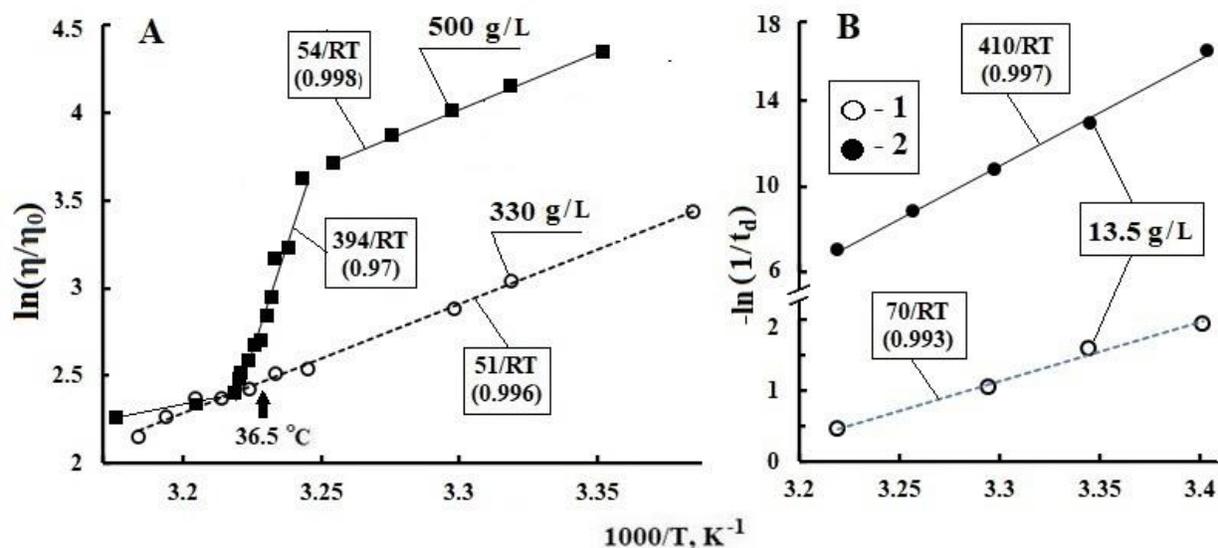
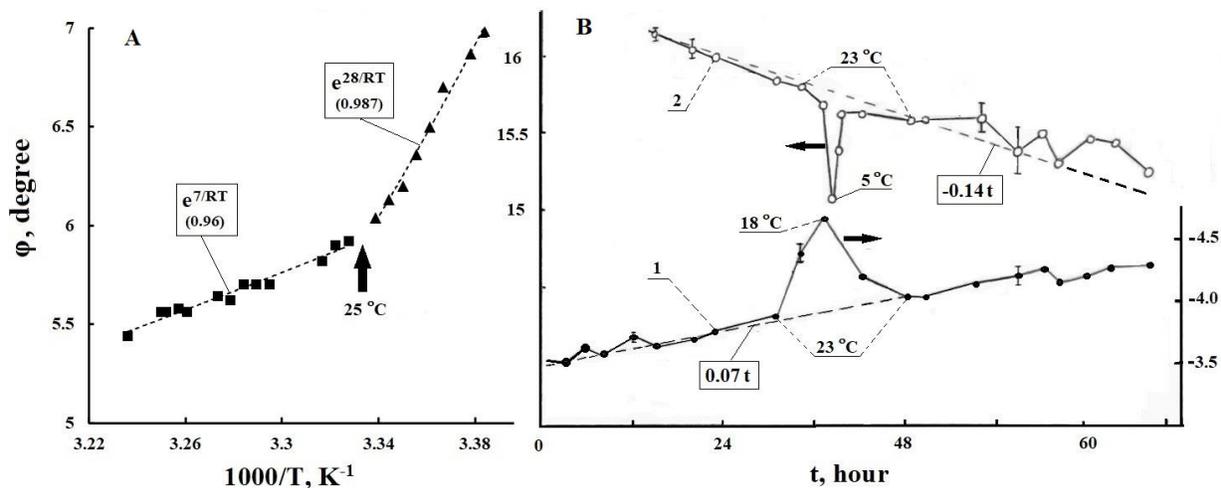


Рис. 14. **А**, зависимость от  $1/T$  относительной сдвиговой вязкости  $\eta/\eta_0$  модельного раствора гемоглобина при разных концентрациях ( $\eta_0$  – вязкость растворителя). Линии –  $F_A$ -аппроксимации. Модификация рисунка из [176]. **В**, зависимость от  $1/T$  скорости агрегации (1) и кристаллизации (2) оксигемоглобина С в водном растворе при pH 7.4. Модификация рисунка из [177].

В окрестности  $T_S$  выявляются слабые изломы  $F_A$  на TDs  $\theta$  и  $R_H$  модельных растворов Hb (0.1 g/L) человека и млекопитающих (Рис. 12А, Рис. 13А). На TDs  $\eta$  модельных растворах Hb человека с концентрацией 450 и 510 g/L при нагревании от 35 до ~38 °C наблюдается резкое падение сдвиговой  $\eta$  с  $E_A \sim 200$  и 394 kJ/mol на фоне плавного снижения  $\eta$  с  $E_A \sim 54$  kJ/mol при  $T < 35$  °C. Такого спада величины  $\eta$  нет при нагревании физраствора с нормальной концентрацией Hb (330 g/L) и  $\eta$  при этом плавно снижается в диапазоне 22-41 °C с  $E_A \sim 51$  kJ/mol (Рис. 14А). Известно [177, 182], что значения  $E_A$  процесса агрегирования и нуклеатизации Hb и белков в растворах имеют порядок ~70 kJ/mol, а  $E_A$  кристаллизации в зависимости от концентрации и  $T$  варьируются в диапазоне 150-410 kJ/mol [182, 183]. Близость к этим значениям на интервале 35-38 °C величины  $E_A$  TDs  $\eta$  модельных растворов с концентраций Hb > 330 g/L, свидетельствует о влиянии перестройки HBs в окрестности  $T_S$  на динамику процессов агрегации, кристаллизации и фибриллизации белков.



**Рис. 15.** Точки – зависимость от  $1/T$  угла вращения ( $\phi$ ) света 589 нм физраствором желатина (4%) (A, B) и физраствором желатина (2%) + сахар (10%). Пунктирными линиями обозначены  $F_A$ -аппроксимации (A) и наклоны кривых (B). В точке  $\sim 36$  часов оба раствора на B обратимо охлаждались от  $23$  до  $18^\circ C$  и  $5^\circ C$ . Рисунки адаптированы из [166, 184].

Межклеточное пространство паренхимы является высоко гидратированной сетчатой средой, упругий скелет которой состоит из гиалуроновой кислоты, коллагенов и эластина. ISF движется в связанных каналах микропространств структуры геля, образованного из коллагеновых (90%) и других (10%) белков [72]. Гелеобразную среду, в принципе, моделируют физрастворы на основе желатина и сахара (Рис. 15). Величина  $E_A=28$  kJ/mol для  $\phi$  студнеобразного желатина (4%) при  $T < T_h$  (Рис. 15A) близка к  $E_A$  для  $D_w$  и  $\tau_D$  переохлажденной воды в диапазоне от  $0$  до  $-20^\circ C$  [86]. При  $T > T_h$  величина  $E_A$  для  $\phi$  раствора желатина соответствует  $E_A$  для  $\theta$  альфа-спиралей в водных растворах Hb (Рис. 11). Данные корреляции иллюстрируют различия динамики воды в ISF в состояниях IhW и IW. На Рис. 15B показано, что при  $T=23^\circ C$  хиральность ( $-\phi$ ) студнеобразного желатина (4%) растет со временем в два раза медленней, чем  $\phi$  более подвижного желатина (2%), в котором не завершен процесс образования студня. При снижении  $T$  на короткое время обратимо возрастает  $-\phi$  раствора желатины и на эту величину уменьшается  $\phi$  раствора сахара. Отсюда следует, что хиральность ISF можно представлять алгебраической суммой хиральностей D и L метаболитов.

#### 4.2. Циркуляция CSF в паренхиме при бодрствовании

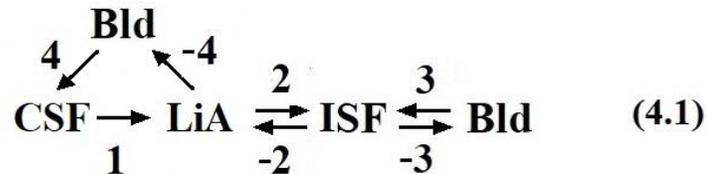
Благодаря анатомии черепа и несжимаемости водной среды мозга колебания ВЧД, вызванные пульсовыми волнами в артериях, фокусируются на CSF боковых и третьего

желудочков. Ответные волны давления CSF в желудочках с частотой  $\sim 1$  Гц центробежно расходятся по тканям мозга, примыкающим к желудочкам и, пройдя через систему связующих каналов и четвертый желудочек, расходятся по цистернам арахноидальных пространств спинного и головного мозга, затухая в LiA [148, 185-186]. Вместе с этими колебаниями в околовенозных областях мозга наблюдаются центростремительные дыхательные колебания CSF с частотой 0,3 Гц. В [187] аналогично [67], используя компьютерные программы для фильтрации сигналов и  $V_R$  волну в качестве репера, в спектрах сверхбыстрой магнитно-резонансной энцефалографии выявили третий тип пульсации динамики CSF с частотами 0,001–0,73 Гц и спорадическим пространственно-временным распределением в мозге [17]. Частоты этих колебаний относятся к шумовой активности мозга [188, 189], ее частотный ЭЭГ спектр может включать потенциалы ЭЭГ, связанные с электрофизиологией нейроваскулярной связи [190]. Частотам этих потенциалов будут соответствовать изменения в динамике микроциркуляции ISF и гиперемии локальных зон паренхимы, синхронные с модуляциями пульсовых колебаний  $\varphi_w$  частотами В-волн и ритмикой прекапиллярных сфинктеров [191-193].

В состоянии бодрствования непрерывное водоснабжение метаболизма паренхимы может идти по следующим каналам. Вода из артериальной крови, по каналам гематоэнцефалитного барьера при участии AQP4 поступает в капиллярный сегмент системы KVR, в котором смешивается с водой из LiA, поступающей по артериальным KVR (периваскулярная накачка) [194-197]. Отметим, что диффузия растворенных веществ в гелеобразной ISF при  $T_b$  снижается на  $\sim 30-80\%$  по сравнению с диффузией в чистой воде [27, 73, 74, 198, 199]. При этом приток воды в паренхиму из капилляров артериальной крови и слабый приток из LiA по KVR и каналам AQP4 астроцитов глиальной мембраны в норме равны оттоку воды по параваскулярным пространствам дренирующих вен [199, 200]. Гидравлику дренажа воды и отходов в вены, аналогично механизму дренажа  $CO_2$  из ISF, по-видимому, обеспечивает разница гидростатических и осмотических давлений между ISF и кровью посткапиллярных венул [193].

Таким образом, в состоянии бодрствования суммарная гидравлика водных каналов капилляров и системы пограничных и внутренних каналов AQP4 паренхимы может обеспечить функциональную автономность микроциркуляции ISF на фоне пульсовых колебаний гидростатического давления CSF [146]. Взаимосвязь динамики крови (Bld),

CSF и LiA с циркуляцией ISF в паренхиме представили схемой сообщающихся каналов (4.1). В (4.1) молекулярные механизмы водообмена между ISF и LiA (2-канал и -2-канал обратный), а также между ISF и Bld (3-канал артериальной, -3-канал венозной), до конца не выяснены [27, 195, 197]. 4-канал – секреция CSF из артериальной крови в сосудистых сплетениях боковых желудочков, -4-канал – реабсорбция LiA венозной кровью через грануляции паутинной оболочки верхнего сагиттального синуса.



### 4.3. Циркадный ритм глимфатической системы мозга

#### 4.3.1. Циркадные факторы дня и ночи

Глобальными биогенными факторами циркадного ритма являются солнечный свет днем и холод ночью. Их воздействие обусловило возникновение и развитие у животных рецепторов, реагирующих на видимый свет и холод. У млекопитающих эти рецепторы локализовались в глазном яблоке в комплексе со стекловидным телом (VB), состоящим на ~99% из воды. Ганглиозный слой светочувствительной сетчатки примыкает к тыльной поверхности VB, а терморепцепторы сконцентрировались в роговице, имеющей тесный тепловой контакт с VB через хрусталик и водянистую влагу камер глаза, близкую по составу и функциям к плазме крови. Глазное яблоко термоизолировано от костей глазницы слоем жировой ткани и от внешней среды веками, клетчатка которых лишена жирового слоя. Поэтому роговица и VB во сне при закрытых веками глазах сохраняют адекватный тепловой контакт с внешней средой и средняя температура роговицы и VB равна  $T_w \pm 0.5$  °C [201]. Термоизоляция тканей мозга черепной костью и кожей обеспечивает стабилизацию их T во сне на ~2 °C выше  $T_w$ . По-видимому, такие отклонения температур глазного яблока и мозга от  $T_w$  обеспечивают высокую чувствительность терморепцепторов роговицы к перепадам внешней T и активацию глимфатической системы мозга при засыпании (Пункт 4.1.1.).

Гелеобразное вещество VB в пределах собственной фибриллярной оболочки «армировано» нитями коллагена и гиалуроновой кислоты. При переходе от бодрствования ко сну скорость потока водянистой влаги по VB снижается почти на половину [201]. На

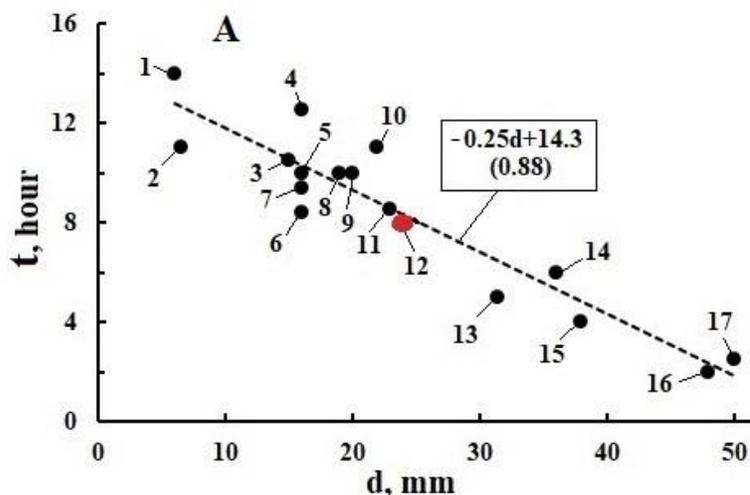
качественном уровне циркадный ритм проявляется на внутриглазном давлении [202], причем в фазе сна с быстрым движением глаз (REM фаза) колебания давления были минимальны, а в NREM фазе достигали максимума в осцилляциях веретен [55, 203]. Эти колебания будут модулировать движение глазной жидкости по VB в периваскулярное пространство зрительного нерва [204], попутно участвуя вместе с водой капилляров в клиренсе сетчатки в состоянии сна или дремы.

Клетки ганглиозного слоя преобразуют световую информацию в импульсы зрительного нерва, которые после первичной обработки в таламусе веером транслируются на зрительную область коры мозга [57]. При этом в ганглиозном слое ~1-2% клеток считают особыми (ipRGC), они синхронизуют свою физиологию и активность с циркадным циклом "свет-темнота" [205]. Фотопигментом у ipRGC является меланопсин и они напрямую связаны с супрахиазматическим ядром (SCN) гипоталамуса [206-209]. По-видимому, сигнальная связь ipRGC с SCN играет ключевую роль в запуске механизма переключения гомеостаза мозга с дневного на ночной режим [25, 210].

Учитывая филогенетический синергизм факторов темноты и холода, можно полагать, что терморцепторы в роговице глаза сохранили свой вклад в управлении ночным метаболизмом мозга. Плотность нервных окончаний тройничного нерва, реагирующих на тепло (боль) и холод в роговице глаза человека на два порядка выше, чем в коже пальцев [211-216]. Высокая чувствительность холодовых рецепторов роговицы обусловлена мембранными потенциал-зависимыми катионными каналами TRPM8 [212-216], имеющими сходную с AQP4 белковую структуру (см. П. 4.3.1). У человека и наземных млекопитающих сигнальные системы рецепторов света и холода могут при посредничестве функций таламуса, гипоталамуса, эпифиза и структур ствола мозга обеспечивать гармоничное сочетание двух режимов метаболизма мозга, отвечающих бодрствованию и сну [28, 54, 217-223].

У млекопитающих при засыпании выходные нейрогуморальные сигналы SCN активируют метаболизм эпифиза [25, 28, 209, 210, 222]. В крови и CSF повышается содержание мелатонина, серотонина, норадреналина и других нейромедиаторов, отвечающих за переключение гомеостаза и гидродинамики FFs мозга на режим глимфатической системы. Ее продуктивность определяется длительностью сна и должна быть пропорциональна числу нейронов в неокортексе, активностью которых определяется

уровень загрязнения ISF паренхимы. Генетически потребность в клиренсе неокортекса отображает специфику образа жизни и физических особенностей среды обитания животного. Соответственно у млекопитающих вариации длительности ночного сна соотносятся с числом нейронов в неокортексе и физиологическими параметрами ключевых элементов систем контроля циркадного ритма и глимфатической системы. К ним помимо плотности нейронов в неокортексе относятся фото- и терморцепторы глаза, SCN и эпифиз [205, 209]. Эпифиз отсутствует у электрического ската, крокодила, китообразных, не обнаружен у дельфина и очень мал у слона [224]. У млекопитающих северных широт эпифиз крупнее, чем у обитателей южных широт. Средний объем эпифиза (в  $\text{мм}^3$ ):  $6 \div 12$  (хищники);  $60 \div 300$  (копытные);  $\sim 180$  (обезьяна);  $\sim 200$  (человек) [224]. Аналогично у большинства наземных млекопитающих наблюдается прямая зависимость длительности сна от диаметра их глазного яблока ( $d_e$ ) (Рис. 16). Величиной  $d_e$  определяются объем VB, площадь роговицы и количество клеток ipRGC в роговичном слое клетчатки. Показательным подтверждением этих закономерностей является  $\sim 2$  часа сна у слонов и в 3 раза меньше содержание в их неокортексе нейронов по сравнению с неокортексом человека [225]. Такая зависимость должна наблюдаться и для других млекопитающих [225]. Отсутствие эпифиза и фазы REM у дельфинов и китообразных [226] может быть следствием не выраженности суточных колебаний T мирового океана или нивелирования водной средой разницы в действии на биосферу днем и ночью биогенного соляного фактора [28, 29].

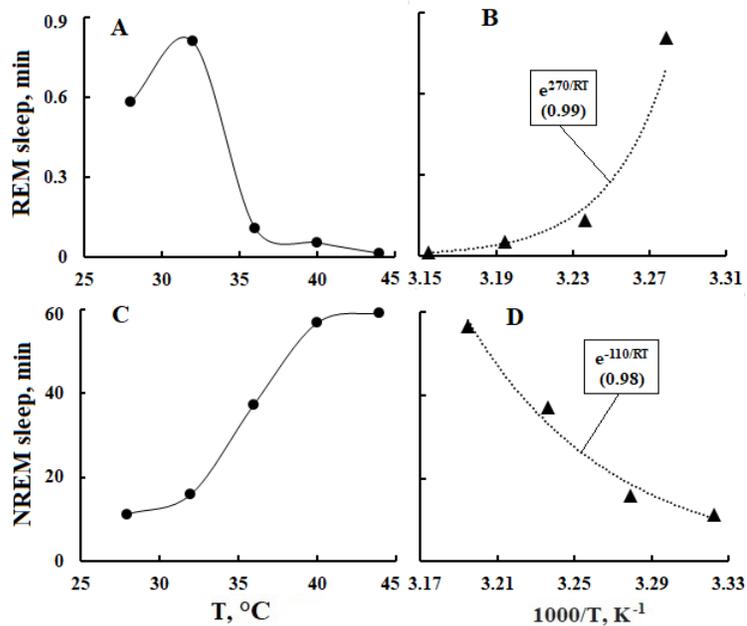


**Рис. 16.** Зависимость продолжительности сна в сутки млекопитающих от диаметра их глазного яблока: 1 – утконос, 2 – крыса, 3 – **adult squirrel**, 4 – кошка, 5 – лиса, 6 – кролик, 7 – **lemur mouse**, 8 – **rhesus monkey**, 9 – собака, 10 – орангутан, 11 – свинья, 12 – человек, 13 – **goat**, 14 – **sea lion**, 15 – слон, 16 – жираф, 17 – лошадь. Open data on GOOGLE.

#### 4.3.2. Два режима глимфатической системы

Нормальная ЭЭГ в состоянии сна разбивается фазами NREM and REM [54, 190, 227, 228], физиология которых отвечает двум условным режимам работы глимфатической системы (GS) – электрохимического (GS1) и динамического (GS2) [25-27]. При засыпании в режиме GS1 доминируют разные стадии NREM сна и периодически происходит подпитка глазных мышц и нейропиля глюкозой в течение 15-20 мин [161, 218, 229]. При этом в паренхиме уровень потребления глюкозы и кислорода существенно не меняется [120, 230, 231]. В режиме GS1 идут релаксационные процессы синаптической пластичности и химической нейтрализации токсинов с участием воды и мелатонина [108, 163, 220, 232, 233]. При этом уменьшение кровотока в мозге на ~25% и объема крови на ~10% сопровождается притоком CSF к третьему и четвертому желудочкам [221, 234]. Можно полагать, что снижение температуры мозга и VB в NREM фазе [217, 228], а также возрастание CO<sub>2</sub> и кислотности в ISF [25, 144] инициируют переключение режима GS1 на режим GS2 (REM-сон).

Для GS2 характерно быстрое движение глаз, сновидения и в отличие от GS1 резкое увеличение мозгового кровотока с расширением просветов артериол и капилляров [190, 227]. Учитывая синестезию зрения практически со всей соматосенсорикой [57, 219], нельзя исключать конвергенцию нервных систем терморецепторов и глазодвигательных мышц в механизме синхронизации их активности [54, 235, 236]. Быстрое движение глаз усиливает сигнализацию терморецепторов роговицы и клеток роговичного слоя сетчатки по нервным связям с таламусом, гипоталамусом и ядрами среднего мозга [224]. Возрастание кровотока интенсифицирует водообмен, необходимый для вымывания токсинов из паренхимы в венулы по -3-каналу схемы (4.1) [120, 161, 190, 227]. Расширение просветов артериол и капилляров дает усиление поляризационных эффектов  $P_w$  и  $\phi_w$  пристеночного слоя плазмы в электрофизике синаптической пластичности. Длительность GS2, по-видимому, определяется временем исчерпания в глазодвигательных мышцах запаса глюкозы и достижением в них порогового значения лактата [161].



**Рис. 17.** Точки - зависимости длительности фаз сна REM (A, B) and NREM (C, D) мышей от T (A, C) и 1/T (B, D) в период 23.00 -01.00 часов; линии – огибающие (A, B) и FA-аппроксимации (B, D). Исходные данные из [237].

В сигнальных системах режимов GS1 и GS2 ключевую роль в диапазоне 32-40 °C играет термодинамика FFs и гидратных оболочек белковых каналов AQP4, TRPM8 и других потенциал-зависимых ионных каналов. Их физиологическая специализация проявляется в существенной разнице длительности и энергетики NREM and REM фаз сна мышей (Рис. 17). Эффективная  $E_A=110$  kJ/mol реакции, определяющей длительность NREM фазы сна (Рис. 17D) практически совпадает с  $E_A=112$  kJ/mol электрической стимуляции ганглиозных клеток сетчатки крысы, которая следует из  $F_A$ -аппроксимации TD их порогового тока, полученной *in vitro* (24.4 °C – 239  $\mu$ A, 29.8 °C – 101  $\mu$ A, 33.8 °C – 60  $\mu$ A,  $R^2=0.999$ ) [238]. С другой стороны, эффективная  $E_A=270$  kJ/mol аналогичной реакции REM фазы сна (Рис. 17B) оказывается одного порядка с  $E_A$  пороговых токов TRPM8 (Рис. 18).

#### 4.3.3. Термодинамика глимфатической системы

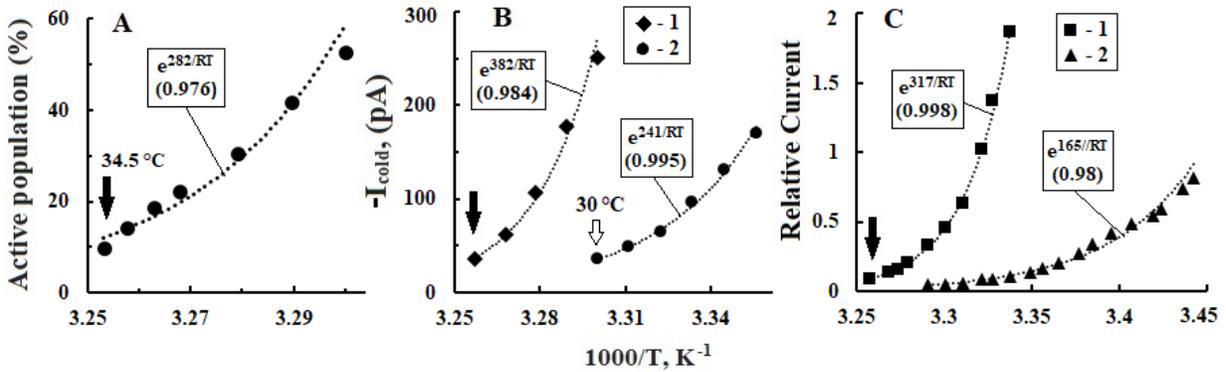
Значение  $T_S \sim 36.5$  °C во сне имеют жидкости – ISF, LiA, а также CSF третьего и боковых желудочков мозга [24-27, 239]. Близкую к  $T_S$  температуру будут иметь SCN и эпифиз, поскольку они соседствуют с третьим желудочком мозга [206, 240]. При внешней  $T=24\pm 1,1$  °C температура под языком равна  $36.6\pm 0.5$  °C [201]. На поверхности роговицы

из-за теплообмена с внешней средой устанавливается  $T=34.7\pm 1,1$  °C, которая совпадает с  $T_w$  и с пороговой  $T$  срабатывания холодного канала TRPM8 [212]. В объеме VB  $T=33.9\pm 0,4$  °C [201, 241], а в ганглиозном слое сетчатки –  $34.8\div 35.2$  °C [241]. Таким образом, глазное яблоко благодаря VB может служить термодатчиком, который регулирует в соответствии с внешней  $T$  режим работы каналов TRPM8 нервов роговицы и потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов аксонов ганглиозных клеток, включая ipRGC [207, 208].

В состоянии сна  $T$  роговицы и VB ниже  $T_w$  и в термодинамике их жидкостей должны доминировать процессы кластеризации HBs воды (Пункт 4.1.1). Данные процессы в FFs и в структурах гидратных оболочек белков TRPM8 и фибрилл VB будут инициировать процессы агрегации и кристаллизации [108, 182]. Действительно, значения эффективных энергий активации холодом TRPM8 (Рис. 17В, Рис 18А) и генерации ионных токов (Рис. 18В, 18С и Рис. 19А) сравнимы с  $E_A$  процессов агрегации и кристаллизации альфа-спиралей в растворах Hb высокой концентрации (Рис. 14). О влиянии динамики HS на  $E_A$  токов TRPM8 свидетельствует удвоение  $E_A$  при добавлении в раствор ванны специфического активатора TRPM8 – ментола (Рис. 18С [108, 156, 213]) и снижение в 1.5 раза  $E_A$  тока при добавлении блокатора холодных рецепторов – ВСТС (Рис. 18В, [212]). ОН-группа ментола и гидрофильные центры ВСТС при взаимодействии с белковыми доменами каналов TRPM8 и TRPV1 инициируют перераспределения в них зарядов между аминокислотами и катионами [242-244]. При этом возникают локальные и трансмембранные потенциалы [150, 151, 213], которые управляют механизмами открывания-закрывания каналов и обеспечивают прохождение по ним катионов внутрь или наружу нейрона [212, 213]. Линейная зависимость  $E_A$  токов TRPM8 от разности потенциалов следует из сравнения TDs токов на Рис. 18С и Рис. 19А.

Терморецепторы роговицы с каналами TRPV1 имеют максимальную чувствительность при  $T\sim 40$  °C [245] близкую к болевому порогу 42 °C [32, 57, 219]. В диапазоне от  $T_h$  до  $\sim 40$  °C значение  $E_A$  ионного тока в канале TRPV1 и в буферном растворе ванны равны 21 kJ/mol (Рис. 19В) и 17 kJ/mol [246], соответственно. Эти значения  $E_A$  коррелируют с  $E_A$  вращательно-поступательной диффузии воды ( $\tau_D$ ,  $D_w$ , Таблица 1) и электролитов ( $T_1$ , Таблица 2) в соответствующих диапазонах  $T$ . Возрастание  $E_A$  ионного тока в TRPV1 при  $T>40$  °C до 48 kJ/mol, по-видимому, обусловлено спецификой молекулярного механизма реакции TRPV1 на  $T$  выше болевого порога [57,

245]. Среднее значение  $E_A$  тока в TRPV1 в диапазоне 33-42 °C равно ~34 kJ/mol, что совпадает с  $E_A$  (33 kJ/mol) TD скорости передачи импульса по сальтаторному механизму в миелинизированном волокне (Рис. 19С).

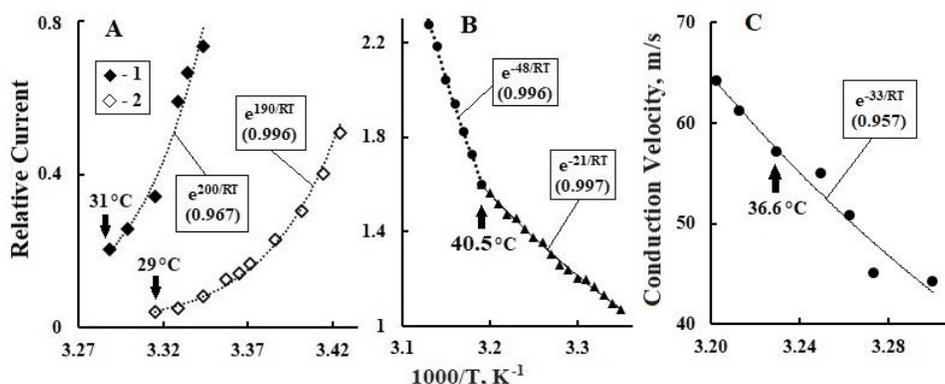


**Рис. 18.** Точки – зависимости от  $1/T$  ванны. **А**, кумулятивное распределение активных нейронов тройничного нерва с каналами TRPM8. **В**, ток в каналах TRPM8 тройничного нерва (1) и влияние на него добавки 1  $\mu$ M ВСТС (2). **С**, относительный ток в каналах TRPM8 (2) при -60 mV и влияние на него 30  $\mu$ M ментола (1). Стрелками отмечены пороговые холодовые  $T$ . Линии – FA-аппроксимации. Исходные данные **А** из [243], **В** из [212], **С** из [244].

Согласованность значений  $E_A$  подтверждает зависимость кинетики сальтаторного механизма от оперативности работы потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов в перехватах Ранвье [28]. Сальтаторный механизм еще действует на волокнах с удаленной миелиновой оболочкой при  $T < 36.5$  °C, но блокируется при  $T > 36.5$  °C [247]. Блокировку можно связать с разрушением при  $T > 36.5$  °C структуры HBs в аксоплазме, необходимой для генерации и распространения между узлами волн поляризации, активирующих в них  $K^+$ -каналы [28]. Отсюда также следует, что во сне при  $T \sim 35-36.5$  °C скорость передачи ПД в SCN по аксонам ipRGC, не имеющим в пределах сетчатки миелиновых оболочек [248], будет порядка 50 м/с (Рис 19С). Предположим, что активация сетчатки светом при пробуждении сопряжена с повышением  $T$  аксонов ганглиозных клеток за пределами сетчатки до  $T_b$  и в случае ipRGC это приводит к блокировке их связи с SCN [247]. Таким образом, может происходить регуляция температурой циркадного ритма.

У мышей методом ионтофореза установили, что при засыпании и при анестезии скорость диффузии катиона тетраметиламмония в ISF возрастает на 60% [25, 26, 70, 73 249]. Учитывая, что  $T$  у мышей снижается от ~37 °C до ~24 °C за 30 мин после индукции анестезии [219], можно предположить, что в диапазоне  $T_s-T_w$  распад кластеров HBs (Пункт 4.1.1) инициирует в ISF переход гель-золь, в результате которого возрастает на

60%  $D_w$  и подвижность ионов. При этом свой вклад в усиление циркуляции ISF в режиме GS1 внесет усиление притока LiA в паренхиму по каналам KVR, которые уширятся из-за сужения просветов кровеносных сосудов под влиянием серотонина и норадреналина, продуцируемых эпифизом [25, 211]. Аналогичные процессы проявляются изломами  $F_A$ -аппроксимаций TDs  $\gamma_w, \gamma_n, \gamma, \alpha_{og}$  воды и плазмы (Рис. 6 и Рис. 7А, Таблица 2), а также  $\alpha_D, \theta$  и  $R_H$  модельных растворов плазмы и CSF человека и млекопитающих (Рис. 11, Рис. 12, Рис. 13).



**Рис. 19.** Зависимости от  $1/T$  относительных токов в различных ионных каналах (точки). Линии –  $F_A$ -аппроксимации. **А**, канал TRPM8 цельных клеток при трансмембранном потенциале +100 (1) и -80 (2) mV, стрелками отмечены пороговые холодовые  $T$ . **В**, канал TRPV1, стрелкой отмечена  $T$  максимальной чувствительности к теплу. **С**, скорости распространения потенциала действия между перехватами Ранвье миелинизированного волокна. Исходные зависимости от  $T$ : **А** из [244], **В** из [245], **С** из [247].

## 5. Заключение

Проведенный в работе системный анализ известных температурных зависимостей кинетических характеристик сигнальной и трофической функций мозга показал, что ключевую роль в их молекулярных механизмах играют электрические и динамические свойства воды. Подтверждением этого являются корреляции между энергиями активации перестроек водородных связей воды и зависимостей от температуры параметров физиологических жидкостей. Кооперация диполей воды в домены способствует образованию в кровеносных сосудах поляризованных пристеночных слоев плазмы. Оценки амплитуд сигналов ЭКГ в спектре ЭЭГ свидетельствуют, что потенциалы доменов воды в плазме артериол и капилляров могут модулировать частотами кардиоцикла проводимость ионных и водных каналов гематоэнцефалического барьера и мембран астроцитов. Синергизм тепловых либрационных флуктуаций молекулы воды и

экзотермических перескоков протона минимизирует при  $\sim 34.5$  °C теплоемкость воды и стабилизирует термодинамику жидкостей глазного яблока и мозга человека в диапазоне 33-40 °C. В процессе филогенеза в физиологии наземных млекопитающих развился механизм адаптации к циркадному ритму, учитывающей специфику образа жизни и физические особенности среды обитания. В основе данного механизма лежит интеграция зрительной системы практически со всей соматосенсорикой и локализация в глазном яблоке рецепторов света и холода, которые отвечают за переключение функций эпифиза и супрахиазматического ядра с дневного на ночной режим. Подтверждением этого служат корреляции зависимостей длительности сна у большинства млекопитающих от плотности нейронов в неокортексе, диаметра глазного яблока и массы эпифиза. Кроме того, наблюдается строгая согласованность ночной температуры глазного яблока с порогом срабатывания канала TRPM8 холодного рецептора роговицы, а также дневной температуры мозга с порогом блокировки канала связи ганглиозных клеток сетчатки ipRGC с супрахиазматическим ядром. Нервные связи глазного яблока с мозгом способны подразделить ночной метаболизм мозга на две фазы сна – NREM and REM и два физиологических режима глимфатической системы мозга – электрохимический и динамический. Первый режим характеризуют релаксационные процессы синаптической пластичности и химической нейтрализации токсинов с участием воды и мелатонина. Активация глазодвигательных мышц и резкое увеличение мозгового кровотока во втором режиме интенсифицируют водообмен в паренхиме и вымывание токсинов в венозную систему мозга. В обоих режимах существенную роль могут играть осцилляции поляризационных потенциалов артериол и капилляров паренхимы.

Из результатов работы следует, что классическая электрофизика и термодинамика воды лежат в основе нейрофизиологии базовых функций мозга, свойственных всем млекопитающим, включая человека. Можно надеяться, что углубление познания свойств воды до уровня субквантовой физики позволит изучить природу физической уникальности разума человека [28, 29, 250, 251].

## References

1. [E.E. van der Wall and W.H. van Gilst](#), Neurocardiology: Close interaction between heart and brain, Neth Heart J. 21, 51 (2013). [10.1007/s12471-012-0369-4](https://doi.org/10.1007/s12471-012-0369-4).
2. [A.P. Stefano Govoni](#), Brain-heart communication: hardware and software strategies through nerves and humoral factors. In book: Brain and Heart Dynamics (2020). [10.1007/978-3-030-28008-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28008-6_4).
3. Exploring the role of the heart in human performance, Science of the heart, <https://www.heartmath.org/research/science-of-the-heart/>.

4. D. Battaglini et al., Brain-heart interaction after acute ischemic stroke, *Critical Care*, 24(1) 163, (2020).
5. A. M. Hooghiemstra et al., Frequent cognitive impairment in patients with disorders along the heart-brain axis, *Stroke*, 50(12) 3369 (2019). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026031>.
6. R. McCraty et al., The coherent heart heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review* 5, 10 (2009).
7. P. Taggart et al., Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart *Front. Physiol.*, 19 (2011).
8. V.I. Guselnikov, *Electrophysiology of the brain*, 1976. 383
9. E.A. MacDonald, R.A. Rose and T. A. Quinn, Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: insight from experimental models and findings from humans, *Front. Physiol.* (2020).
10. A. Peters et al., [The selfish brain: competition for energy resources](#), *Neurosci. Biobehav. Rev.* **28**, 143 (2004).
11. M. A. Mintun et al., Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 98, 6859 (2001).
12. D. Attwell et al., Glial and neuronal control of brain blood flow, *Nature*, 468(7321) 232 (2010).
13. J. Hawkins and S. Ahmad, Why neurons have thousands of synapses, a theory of sequence memory in neocortex, *Front. Neural Circuits*. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00023>.
14. A. Holtmaat and K. Svoboda, Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci*, 10, 647 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrn2699>.
15. V. de Frías, G. Kronenfeld and A. Soukovelos, How brain changes as we learn. *Arch. Neurol. Neurosci.* 11(5) (2021). [10.33552/ANN.2021.11.000775](https://doi.org/10.33552/ANN.2021.11.000775).
16. R. Gutiérrez et al., Understanding the neurobiological mechanisms of learning and memory: Memory systems of the brain, long-term potentiation and synaptic plasticity. Part III B, *Salud Mental*, 25(4):78 (2002).
17. H. Wang et al., Thermal regulation of the brain—an anatomical and physiological review for clinical neuroscientists, *Front. Neurosci., Sec. Neuroenergetics, Nutrition and Brain Health* (2016).
18. H. Wang et al., Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists, *Front Neurosci.* 8: 307 (2014) [10.3389/fnins.2014.00307](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00307) [129](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00307).
19. K.F. Zerlin, et al., Structural transition temperature of hemoglobins correlates with species' body temperature, *European Biophysics J.* 37, 1 (2007). [10.1007/s00249-007-0144-4](https://doi.org/10.1007/s00249-007-0144-4).
20. D. Eisenberg and W. Kauzman, *The structure and properties of water*. L. (2007),
21. M.F. Chaplin, *Water structure and science*, (2007). <http://www1.lsbu.ac.uk/water/index2.html>.
22. A. Kholmanskiy, Synergism of dynamics of tetrahedral hydrogen bonds of liquid water, *Phys. Fluids*, 33, 067120 (2021). <https://doi.org/10.1063/5.0052566>.
23. A. Kholmanskiy, *The supramolecular physics of the ambient water*, (2019). <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1912/1912.12691.pdf>.
24. C.R. Monnard et al., Issues in Continuous 24-h Core Body Temperature Monitoring in Humans Using an Ingestible Capsule Telemetric Sensor, *Front. Endocrinol.*, 13, 8 (2017), Sec. Obesity.
25. N. N. Aalling, M. Nedergaard and M. DiN., Cerebral metabolic changes during sleep. *Current Neurology and Neurosci. Rep.*, 18 (9): 57 (2018). [10.1007/s11910-018-0868-9](https://doi.org/10.1007/s11910-018-0868-9).
26. L. Xie et al., [Sleep drives metabolite clearance from the adult brain](#), *Science*. 342, 373 (2013).
27. S.B. Hladky and M.A. Barrand, The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. *Fluids Barriers CNS*, 19, 9 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00282-z>.
28. A. Kholmanskiy, Modeling of brain physics. *Mathematical morphology. Electronic mathematical and medical-biological journal.* 5 (4), (2006). <https://www.preprints.org/manuscript/201906.0188/v1>
29. A. Kholmanskiy, (2019) *Dialectic of Homochirality*. Preprints, 2019060012. <https://www.preprints.org/manuscript/201906.0012/v1>
30. A. Kholmanskiy and A.A. Minakhin, Interconnection of electrical oscillations of the heart and brain. *Bull. St.-P. State Univ. Med.* 13(2) 117. <https://dspace.spbu.ru/bitstream/11701/10429/1/01-Kholmansky.pdf>.
31. E. Basar, *Brain function and oscillations. II: Integrative brain function*. Neurophysiology and cognitive processes. Berlin; Hiedelberg: Springer, (1999) 211.
32. *Human Physiology*, Ed. R.F. Schmidt and G. Thews. Springer-Verlag, (1989).
33. M.G. Khan, *Rapid ECG interpretation*, Humana Press, Totowa, New Jersey, (2008) 401
34. I.V. Zhdanova et al. *Electrophysiological bases of electrocardiography*. Ekaterinburg, (2019) 37. [http://elib.usma.ru/bitstream/usma/1578/1/UMK\\_2019\\_027.pdf](http://elib.usma.ru/bitstream/usma/1578/1/UMK_2019_027.pdf).
35. R.D. Tschirgi and J.L. Taylor, Slowly changing bioelectric potentials associated with the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.* 195, 7 (1958). [10.1590/S0004-282X1958000400004](https://doi.org/10.1590/S0004-282X1958000400004).
36. U. Kaatze, R. Behrends and R. Pottel, Hydrogen network fluctuations and dielectric spectrometry of liquids, *J. Non-Cryst. Solids*, 305, 19 (2002). [10.1016/S0022-3093\(02\)01084-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3093(02)01084-0).

37. D.C. Elton, The origin of the Debye relaxation in liquid water and fitting the high frequency excess response, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19, 18739 (2017). [10.1039/c7cp02884a](https://doi.org/10.1039/c7cp02884a).
38. H. McCann, G. Pisano and L. Beltrachini, Variation in reported human head tissue electrical conductivity values. *Brain Topogr.* 32, 825 (2019). [10.1007/s10548-019-00710-2](https://doi.org/10.1007/s10548-019-00710-2).
39. R.P. Kraig and C. Nicholson, Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 3(11) 1045 (1978). [10.1016/0306-4522\(78\)90122-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(78)90122-7).
40. C. Ayata and M. Lauritzen, "[Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature](#)". *Physiol. Reviews.* 95(3) 953 (2015). [doi:10.1152/physrev.00027.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2014).
41. [C. Reiffurth, S.A. Kirov and J. Dreier](#) Spreading Depolarization, In book: *Animal Models of Acute Neurological Injuries II* (2012). [10.1007/978-1-61779-576-3\\_54](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-576-3_54).
42. O. Hauk et al., "[The time course of visual word recognition as revealed by linear regression analysis of erp data](#)". *Neuro Image.* 30 (4) 1383 (2006). [doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.048).
43. D. Treffert, Kim Peek 1951-2009, *Wisconsin Med. J.* 109 (2010).
44. A. Dityatev and M. Schachner, The extracellular matrix and synapses. *Cell Tissue Res.* 326(2) 647 (2006).
45. D.H. Ingvar, B. Sjölund and A. Ardö, Correlation between dominant EEG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 41, 268 (1976). [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(76\)90119-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(76)90119-X).
46. da S.F. Lopes, EEG and MEG: Relevance to neuroscience, *Neuron.* 80(5) 1112 (2013).
47. P. Hagmann et al., [Mapping the structural core of human cerebral cortex](#), *PLoS Biology* 6(7) e159, (2008). [10.1371/journal.pbio.0060159](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159).
48. A. N. Remizov, A. G. Maksina and A. Ya. Potapenko, *Medical and biological physics.* 558 (2008).
49. C.I. Moore and R. Cao, The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing. *J. Neurophysiol.* 99(5) 2035 (2008). [10.1152/jn.01366.2006](https://doi.org/10.1152/jn.01366.2006)
50. A.F. Smith et al., Brain capillary networks across species: A few simple organizational requirements are sufficient to reproduce both structure and function, *Front. Physiol.*, (2019).
51. J. Karbowski, Constancy and trade-offs in the neuroanatomical and metabolic design of the cerebral cortex. *Front. Neural Circuits*, 11 (2014). <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00009>.
52. A.N. Kondratyev and L.M. Tsentsiper, Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *J. Anaesthesiology and Reanimatology.* 6, 72 (2019). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201906172>.
53. Y. Urakami, A.A. Ioannides and G.K. Kostopoulos Sleep spindles – as a biomarker of brain function and plasticity. In: *Adv. Clin. Neurophysi.*, 73 (2012). <http://dx.doi.org/10.5772/48427>.
54. C. B. Saper et al., Sleep state switching. *Neuron*, 68, 1023 (2010). [10.1016/j.neuron.2010.11.032](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032).
55. Y. R. Nir, et al., Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* 70, 153 (2011).
56. W. Klimesch, The frequency architecture of brain and brain-body oscillations: an analysis, *European J. Neuroscience*, 48(7) 2431 (2018). [10.1111/ejn.14192](https://doi.org/10.1111/ejn.14192).
57. [A. Kholmanskiy, E. Konyukhova, A. Minakhin](#), Thermal stimulation of pressure phosphenes, 2021, *Medicine*, bioRxiv, [10.1101/2021.03.12.435166](https://doi.org/10.1101/2021.03.12.435166).
58. A.M. Chernukh, P.N. Aleksandrov and O.V. Alekseev, *Microcirculation.* M. 1975. 456.
59. Yu. N. Polukhin, Cylindrical waveguides, 1973. <https://f.eruditor.one/file/2104062/>
60. O. L. Bokeria, O. N. Kislitsina and A. Sh. Temirbulatova, Possibilities of magnetoelectro-cardiography in the diagnosis of coronary heart disease and arrhythmias, *Annals of Arrhythmology.* 2, 45 (2009).
61. I. P. Polyakova, Magnetocardiography: historical background, current state and perspectives of clinical application, *Creative Cardiology*, 2, 103 (2011). [http://heart-master.com/wp-content/uploads/2013/05/2011\\_02\\_103-133.pdf](http://heart-master.com/wp-content/uploads/2013/05/2011_02_103-133.pdf).
62. E. Nader et al., Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise, *Front. Physiol.*, Sec. red blood cell physiology, (2019) <https://doi.org/10.3389/fphys.2019>
63. S. Reitsma et al., The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization, *Pflugers. Arch.* 454(3). 345 (2007).
64. J. [Malmivuo and R. Plonsey](#), *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, N.Y., 576 (1995). [n10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001](https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001).
65. B. Wolf und andere, [Die Blut-Hirn-Schranke: Eine Besonderheit des cerebralen Mikrozirkulations systems](#), *Naturwissenschaften.* 83. 302 (1996). <https://doi.org/10.1007/BF01152211>.
66. R. Schandry and P. Montoya, Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. *Biol. Psychol.* 42,75 (1996). [10.1016/0301-0511\(95\)05147-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(95)05147-3).
67. [X. Hu et al.](#), An algorithm for extracting intracranial pressure latency relative to electrocardiogram R wave. *Physiol. Meas.* 29(4), 459 (2008). [10.1088/0967-3334/29/4/004](https://doi.org/10.1088/0967-3334/29/4/004).

68. T.C. Südhof, [The Molecular Machinery of Neurotransmitter Release \(Nobel Lecture\)](#). *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 12696 (2014). [10.1002/anie.201406359](#).
69. O.M. Bazanova, Modern interpretation of EEG alpha activity, *Int. Neurolog. J.* **8**(46). 96 (2011).
70. K.E. Holter et al., Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow, *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*, **114**(37) 9894 (2017). [10.1073/pnas.1706942114](#).
71. R.G. Thorne and C. Nicholson, In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103** (14) 5567 (2006).
72. Y. Lei, H. Han, F. Yuan, A. Javeed and Y. Zhao, [The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications](#). *Prog. Neurobiol.*, **157**, 230 (2017). [10.1016/j.pneurobio.2015.12.007](#).
73. [E. Syková and C. Nicholson](#), Diffusion in brain extracellular space, *Physiol. Rev.* **8**(4), 1277 (2008).
74. C. Nicholson, P. Kamali-Zare and L. Tao, Brain extracellular space as a diffusion barrier. *Comput. Visual Sci.* **14**, 309 (2011). [10.1007/S00791-012-0185-9](#).
75. P. Lalwani and D. Brang, [Stochastic resonance model of synesthesia](#). *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* **374** (1787): 20190029 (2019). [10.1098/rstb.2019.0029](#).
76. [D. Vidaurre](#) et al., Spontaneous cortical activity transiently organises into frequency specific phase-coupling networks, *Nat. Commun.* **9**(1) 2987 (2018). [10.1038/s41467-018-05316-z](#).
77. A.C. Snyder, D. Issar and M.A. Smith, What does scalp electroencephalogram coherence tell us about long-range cortical networks? *European J. Neuroscience.*, **48**(7) 2466 (2018). [10.1111/ejn.13840](#).
78. [H. Yang, G. Xu and H. Wang](#), Effects of magnetic fields on stochastic resonance in Hodgkin-Huxley neuronal network driven by Gaussian noise and non-Gaussian noise, [Cognitive Neurodynamics](#), **16**(2) (2022).
79. [T. Womelsdorf](#), Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization, *Science*, **316**(5831) 1609(2007). [10.1126/science.1139597](#).
80. [V. Baysal and E. Yilmaz](#), Effects of electromagnetic induction on vibrational resonance in single neurons and neuronal networks, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **537**, article id. 122733 (2020).
81. L.P. Savtchenko, S. N. Antropov and S. M. Korogod, Effect of voltage drop within the synaptic cleft on the current and voltage generated at a single synapse, *Biophys. J.* **78**, 1119 (2000). [10.1016/S0006-3495\(00\)76670-7](#).
82. A. [Bringmann, A. Grosche, T. Pannicke and A. Reichenbach](#), GABA and Glutamate Uptake and Metabolism in Retinal Glial (Müller), *Cells Front Endocrinol (Lausanne)* **2013**. [10.3389/fendo.2013.00048](#).
83. [R. Pethig](#), Dielectric properties of body tissues, [Clinical Phys Physiol. Measurement](#), **8** Suppl A(4A), 5 (1987). [10.1088/0143-0815/8/4A/002](#).
84. N. Ottosson, M. Pastorcak, S.T. van der Post and H.J. Bakker. Conformation of the neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid in liquid water. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 10433 (2014). [10.1039/c4cp00671b](#).
85. [K. Kuriyama and P. Y. Sze](#), Blood-brain barrier to H<sub>3</sub>-gamma-aminobutyric acid in normal and amino oxyacetic acid-treated animals *Neuropharmacology*, **10**(1) 103 (1971).
86. A. Kholmanskiy, Hydrogen bonds and dynamics of liquid water and alcohols, *J. Mol. Liq.* **325**, 115237 (2021).
87. T. Morawietz, A. Singraber, C. Dellago, and J. Behler, “How van der Waals interactions determine the unique properties of water,” *Proc. Natl. Acad. Sci.* **113**, 8368 (2016). <https://doi.org/10.1073/pnas.160237511321>.
88. T. S. Light, S. Licht, A.C. Bevilacqua and K.R. Morashc, The fundamental conductivity and resistivity of water, *Electrochem. Solid-State Let.*, **8**(1) E16-E19 (2005). [10.1149/1.1836121](#)
89. Physical characteristics of water, [https://thermexcel.com/english/tables/eau\\_atm.htm](https://thermexcel.com/english/tables/eau_atm.htm).
90. T.V. Rosenthal, The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J. Biol. Chem.*, **173**, 25 (1948). [10.1016/s0021-9258\(18\)35552-2](#).
91. G.W. Burton, Effects of the acid-base state upon the temperature coefficient of pH of blood, *Brit. J. Anaesth*, **37**, 89 (1965).
92. I.G. Bloomfield, I.H. Johnston and L.E. Bilston, effects of proteins, blood cells and glucose on the viscosity of cerebrospinal fluid, *Pediatr Neurosurg.* **28**, 246 (1998). <https://doi.org/10.1159/000028659>.
93. H.L. Brydon et al., [Physical properties of cerebrospinal fluid of relevance to shunt function. 1: The effect of protein upon CSF viscosity](#). *J Neurosurg.* **9**(5) 639 (1995). [10.1080/02688699550040927](#).
94. [A.A. Guslisty, N.P. Malomuzh and A.I. Fisenko](#), Optimal temperature for human life activity [Ukrainian J. Phys.](#), **63**(9) 809 (2018). [10.15407/ujpe63.9.809](#)
95. [S.B. Baumann, D. Wozny, S. Kelly and F.M. Meno](#), The electrical conductivity of human cerebrospinal fluid at body temperature, [IEEE transactions on bio-medical engineering](#) **44**(3) 220 (1997). [10.1109/10.554770](#)
96. S.I. Shchukin, Fundamentals of the interaction of physical fields with biological objects. 2002, 67 <https://studizba.com/files/show/doc/209819-5-elektronnye-lekcii.html> .
97. K.R. Visser, Electric conductivity of stationary and flowing human blood at low frequencies. *Med. Biol. Eng. Comput.* **30**, 636 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02446796>.

98. N. N. Kochurova, Yu. S. Kuzmina and N. G. Abdulin, Investigation of the electrical conductivity of an aqueous solution of sodium octyl sulfate and the nature of its anion hydration, *Bull. SPSU*. 2. 91 (2013).
99. S. Quast and O. Kimberger, The significance of core temperature – pathophysiology and measurement methods, in Dräger Medical GmbH: Lübeck Germany, 2014.
100. A. Kholmanskiy, Activation energy of water structural transitions, *J. Mol. Struct.* 1089, 124 (2015).
101. A. Kholmanskiy and N. Zaytseva, “Physically adequate approximations for abnormal temperature dependences of water characteristics,” *J. Mol. Liq.* 275, 741 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.11.059>
102. J. Liu, X. He, J. Z. H. Zhangbcd and Lian-Wen, Hydrogen-bond structure dynamics in bulk water: insights from ab initio simulations with coupled cluster theory, *Qi Chem. Sci.*, 9, 2065 (2018). 10.1039/c7sc04205a.
103. T. Head-Gordon and M. E. Johnson, Tetrahedral structure or chains for liquid water *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 103, 797 (2006). <https://doi.org/10.1073/pnas.05105931>.
104. Y. Gao, H. Fang and K. Ni, A hierarchical clustering method of hydrogen bond networks in liquid water undergoing shear flow. *Sci. Rep.* 11, 9542 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88810-7>
105. N. Agmon, Liquid Water: From Symmetry Distortions to Diffusive Motion. *Acc. Chem. Res.*, 45. 63 (2012).
106. F. Mallamace, C. Corsaro and H. E. Stanley, A singular thermodynamically consistent temperature at the origin of the anomalous behavior of liquid water, *Scientific Reports*, 2(1) 993 (2012). [10.1038/srep00993](https://doi.org/10.1038/srep00993).
107. F. Mallamace et al., Dynamical changes in hydration water accompanying lysozyme thermal denaturation, *Front. Phys.*, 10(5) (2015). [10.1007/s11467-015-0486-9](https://doi.org/10.1007/s11467-015-0486-9).
108. D. Laage, T. Elsaesser and J. Hynes, Water dynamics in the hydration shells of biomolecules, *Chem. Rev.* 117(16) (2017). [10.1021/acs.chemrev.6b00765](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00765)
109. F. Mallamace et al., Role of the solvent in the dynamical transitions of proteins: The case of the lysozyme-water system, *J. Chem. Phys.* 127, 045104 (2007).
110. J.D. Smith et al., Unified description of temperature-dependent hydrogen-bond rearrangements in liquid water. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* , 102(40) 14171 (2005). [10.1073/pnas.0506899102](https://doi.org/10.1073/pnas.0506899102).
111. J.D. Smith et al.: Energetics of hydrogen bond network rearrangements in liquid water. *Science*, 306 (5697), 851 (2004). <https://doi.org/10.1126/science.1102560>.
112. N.T. Malafaev, On the interactions and dynamics of molecules in pure water, *Eastern European J. Adv. Technol.* 4/8 (52) 2011. <https://pdfslide.net/documents/-5750a9a51a28abcf0cd1d8ef.html?page=1/>.
113. H. Elgabarty et al., Energy transfer within the hydrogen bonding network of water following resonant terahertz excitation, *Sci. Adv.*, 6, 7074 (2020). [10.1126/sciadv.aay7074](https://doi.org/10.1126/sciadv.aay7074).
114. J.D. Eaves et al., Hydrogen bonds in liquid water are broken only fleetingly, *PNAS USA*, 102, 13019 (2005).
115. D. Laage and J.T. Hynes, A molecular jump mechanism of water reorientation, *Science*, 311, 832 (2006).
116. J.O. Richardson et al., Concerted hydrogen-bond breaking by quantum tunneling in the water hexamer prism, *Science*. 351, 1310 (2016). <https://doi.org/10.1126/science.aae0012>.
117. M. Sharma, R. Resta and R. Car, Intermolecular dynamical charge fluctuations in water: A signature of the H-bond network, *Phys. Rev. Lett.* 95, 187401 (2005).
118. S. Woutersen and H.J. Bakker, Resonant intermolecular transfer of vibrational energy in liquid water, *Nature* 402 507 (1999). <https://www.nature.com/articles/990058>.
119. T. Nakano, G. Kikugawa and T. Ohara, A molecular dynamics study on heat conduction characteristics in DPPC lipid bilayer, *J. Chem. Phys.* 133(15), 154705 (2010). [10.1063/1.3481650](https://doi.org/10.1063/1.3481650).
120. D.A. Yablonskiy, J.J. Ackerman and M.E. Raichle, Coupling between changes in human brain temperature and oxidative metabolism during prolonged visual stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 7603 (2000).
121. F. Sciortino, A. Geiger and H. Stanley, Effect of defects on molecular mobility in liquid water. *Nature*, 354, 218 (1991). <https://doi.org/10.1038/354218a0>.
122. C. Liang, T. L. C. Jansen and J. Knoester, Proton transport in biological systems can be probed by two-dimensional infrared spectroscopy, *J. Chem. Phys.* 134, 044502 (2011). <https://doi.org/10.1063/1.3522770>.
123. C. Del Val, L. Bondar, and A.-N. Bondar, Coupling between inter-helical hydrogen bonding and water dynamics in a proton transporter. *J. Struct. Biol.* 186(1) 95 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2014.02.010>.
124. K.M. Christmas and J.B. Bassingthwaighe, Equations for O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> solubilities in saline and plasma: combining temperature and density dependences, *J. Appl. Physiol.* 122(5), 1313 (2017)
125. W. Wei-feng Xu, B. Wolff and J.-young Wu, Low-intensity electric fields induce two distinct response components in neocortical neuronal populations, *J. Neurophysiology*, 112(10) (2014). [10.1152/jn.00740.2013](https://doi.org/10.1152/jn.00740.2013).
126. M.M. Ali, K. Sellers and F. Frohlich, [Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3327-13.2013), *J. Neuroscience*, 33(27) 11262 (2013).
127. D. Reato, A. Rahman, M. Bikson and L.C. Parra, [Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies](https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00107), *Frontiers in Human Neuroscience*, 7:687 (2013).

128. D. Reato et al., Principles of transcranial direct current stimulation (tDCS): introduction to the biophysics of tDCS. In Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation; Springer Int. Publ.: Cham, Switzerland, 45 (2019).
129. Y. Huang et al, Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *eLife*, 6, e18834 (2017).
130. A. Antal et al., Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin. Neurophysiol.* 128, 1774 (2017).
131. [M. Guidetti](#), [M. Arlotti](#) and [T. Bocci](#), Electric fields induced in the brain by transcranial electric stimulation: a review of in vivo recordings, [Biomedicines](#), 10(10) 2333 (2022). [10.3390/biomedicines10102333](https://doi.org/10.3390/biomedicines10102333).
132. H.K. Kimelberg, Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience*, 129(4) 851 (2004).
133. H. Mestre et al., Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat. Commun.* 9, 4878 (2018). [10.1038/s41467-018-07318-3](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07318-3).
134. [H. Mestre](#), [Y. Mori](#) and [M. Nedergaard](#), The brain's glymphatic system: current controversies, [Trends in Neurosciences](#), 43(7) 2020. [10.1016/j.tins.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003).
135. W.A. Catterall, Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16, 521 (2000). [10.1146/ANNUREV.CELLBIO.16.1.521](https://doi.org/10.1146/ANNUREV.CELLBIO.16.1.521)
136. M.P. Anderson et al., Thalamic Cav3.1 T-type Ca<sup>2+</sup> channel plays a crucial role in stabilizing sleep, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 102(5) 1743 (2005). [10.1073/pnas.0409644102](https://doi.org/10.1073/pnas.0409644102).
137. T.C. Foster, Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell.* 6, 319 (2007). [10.1111/j.1474-9726.2007.00283.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00283.x).
138. E. Bindocci et al., Three-dimensional Ca<sup>2+</sup> imaging advances understanding of astrocyte biology. *Science*. 356(6339) eaai8185 (2017). [10.1126/science.aai8185](https://doi.org/10.1126/science.aai8185).
139. C. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs and D. Attwell, Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature: journal.* 443(7112) 700 (2006). [10.1038/nature05193](https://doi.org/10.1038/nature05193).
140. [T. Burdyga](#) and [L. Borysova](#), Ca<sup>2+</sup> Signalling in Pericytes, *Adv Exp Med Biol*, 1109, 95 (2018).
141. L. Khennouf et al., Active role of capillary pericytes during stimulation-induced activity and spreading depolarization. *Brain.* 141(7) 2032 (2018). [10.1093/brain/awy143](https://doi.org/10.1093/brain/awy143).
142. N. Marina et al., Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow. *Nat. Commun*, 11, 131 (2020).
143. A.F. McCaslin et al., In vivo 3D morphology of astrocyte-vasculature interactions in the somatosensory cortex: implications for neurovascular coupling. *J. Cereb. Blood. Flow, Metab.* 31(3) 795 (2011). [10.1038/jcbfm.2010.204](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.204).
144. T. Nakada, The molecular mechanisms of neural flow coupling: a new concept, *J. Neuroimag.* 25, 861 (2015).
145. T. Nakada et al., Aquaporin-4 Functionality and Virchow-Robin Space Water Dynamics: Physiological Model for Neurovascular Coupling and Glymphatic Flow. *Int. J. Mol. Sci.* 18(8) 1798 (2017).
146. T. Nakada and I.L. Kwee, Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *The Neuroscientist.* 25(2) 155 (2019).
147. M. Amiry-Moghaddam and O.P. Ottersen, The molecular basis of water transport in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 991 (2003). [10.1038/nrn1252](https://doi.org/10.1038/nrn1252)
148. A.A. Linninger, K.Tangen, C.-Y. Hsu and D. Frim, Cerebrospinal fluid mechanics and its coupling to cerebrovascular dynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 48, 219 (2016).
149. F. Bezanilla, How membrane proteins sense voltage, [Nat. Rev. Mol. Cell Biology](#), 9, 323 (2008).
150. U. Peterson et al., Origin of membrane dipole potential: Contribution of the phospholipid fatty acid chains, *Chem. Phys. Lipids*, 117, 19 (2002). [10.1016/s0009-3084\(02\)00013-0](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00013-0).
151. M.A. Kasimova, [E. Lindahl](#) and [L. Delemotte](#), Determining the molecular basis of voltage sensitivity in membrane proteins, *J. Gen. Physiol.* 150 (10): 1444 (2018). <https://doi.org/10.1085/jgp.201812086>.
152. K. Murata et al., Structural determinants of water permeation through aquaporin-1, *Nature*, 407, 599 (2000).
153. [A.S. Verkman](#), [P.-W. Phuan](#), [N. Asavapanumas](#) and [L. Tradtrantip](#) Biology of AQP4 and Anti-AQP4 antibody: Therapeutic implications for NmO, [Brain Pathology](#) 23(6):684 (2013). [10.1111/bpa.12085](https://doi.org/10.1111/bpa.12085)
154. D. Kozono, M. Yasui, L.S. King and P. Agre, Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J. Clin. Invest.* 109, 1395 (2002).
155. [M. Ozu](#) et al., [Aquaporin Gating: A New Twist to Unravel Permeation through Water Channels](#), *Int. J. Mol. Sci.* 23(20), 12317 (2022), [10.3390/ijms232012317](https://doi.org/10.3390/ijms232012317).
156. Aquaporins, Ed. E. Beitz, *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009.
157. C.J. Barrow, A. Yasuda, P.T. Kenny and M.G. Zagorski, Solution conformations and aggregational properties of synthetic amyloid beta-peptides of Alzheimer's disease. Analysis of circular dichroism spectra, *J. Mol. Biol.* 225 1075 (1992). [https://www.sci-hub.ru/10.1016/0022-2836\(92\)90106-t](https://www.sci-hub.ru/10.1016/0022-2836(92)90106-t).

158. P. Juszczak, A.S. Kołodziejczyk and Z. Grzonka, Circular dichroism and aggregation studies of amyloid  $\beta$  (11-28) fragment and its variants. *Acta biochim. Polonica* 52(2):425 (2005). [10.18388/abp.2005\\_3455](https://doi.org/10.18388/abp.2005_3455).
159. M. Ghavami, et al., Physiological temperature has a crucial role in amyloid beta in the absence and presence of hydrophobic and hydrophilic nanoparticles, *ACS Chem. Neurosci.* 4(3):375 (2013). [10.1021/cn300205g](https://doi.org/10.1021/cn300205g).
160. S.H. Chong and S. Ham, Dynamics of hydration water plays a key role in determining the binding thermodynamics of protein complexes. *Sci. Rep.* 7, 8744 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09466-w>
161. E. Naylor et al., Lactate as a Biomarker for Sleep. *Sleep.* 35(9):1209 (2012). [10.5665/sleep.2072](https://doi.org/10.5665/sleep.2072).
162. S. Perticaroli, M. Nkanishi, E. Pashkovski and A. P. Sokolov. Dynamics of hydration water in sugars and peptides solutions. *J. Phys. Chem. B* 117 (25), 7729 (2013), <https://doi.org/10.1021/jp403665w>.
163. C. Bonechi, A. Foletti and C. Rossi, Water-protein interactions: the secret of protein dynamics, *Scientific World J.* Article ID 138916 (2013). <https://doi.org/10.1155/2013/138916>.
164. K. Shiraga, Y. Ogawa and N. Kondo, Hydrogen bond network of water around protein investigated with terahertz and infrared spectroscopy, *Biophys. J.* 111, 2629 (2016). [0.1016/j.bpj.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.11.011).
165. Paolantoni M, Sassi P, Morresi A, Santini S.J [Hydrogen bond dynamics and water structure in glucose-water solutions by depolarized Rayleigh scattering and low-frequency Raman spectroscopy](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.11.011). *Chem Phys.* 2007 Jul 14;127(2):024504. [10.1063/1.2748405](https://doi.org/10.1063/1.2748405)
166. A.S. Kholmanskiy, Chirality physiological fluids, *J. Asymmetry*, 10(1) 38 (2016). [10.18454/ASY.2015.34.732](https://doi.org/10.18454/ASY.2015.34.732).
167. A.G. Zavadovsky, Temperature dependence of the specific rotation of sugar solution. *Proceed. Cybernetics.* 3 (47): 109 (2022). <https://doi.org/10.34822/1999-7604-2022-3-109-113>
168. S. Corezzi et al., Hydration and rotational diffusion of levoglucosan in aqueous solutions, *J. Chem. Phys.* 140, 184505 (2014); [http://dx.doi.org/10.1063/1.4873575](https://doi.org/10.1063/1.4873575).
169. A.V. Orlova and L.O. Kononov, Polarimetry as a method for studying the structure of aqueous carbohydrate solutions: correlation with other methods, *RENSIT*, 12(1):95 (2020), [10.17725/rensit.2020.12.095](https://doi.org/10.17725/rensit.2020.12.095).
170. E. Persson and B. Halle, Cell water dynamics on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 6266 (2008).
171. M. Rezaei-Ttavirani et al., Conformational study of human serum albumin in pre-denaturation temperatures by differential scanning calorimetry, Circular Dichroism and UV Spectroscopy, *J. Biochem. Mol. Biol.* 39(5):530 (2006): [10.5483/BMBRep.2006.39.5.530](https://doi.org/10.5483/BMBRep.2006.39.5.530).
172. B.S. Marques et al., Protein conformational entropy is not slaved to water. *Sci Rep.* 10, 17587 (2020).
173. G.M. Artmann, Circular dichroism spectra of human hemoglobin reveal a reversible structural transition at body temperature, *Eur Biophys. J.* 33: 490 (2004), [10.1007/s00249-004-0401-8](https://doi.org/10.1007/s00249-004-0401-8).
174. A.M. Stadler et al., Thermal fluctuations of haemoglobin from different species: adaptation to temperature via conformational dynamics, *J. Royal Soc. Interface.* 9(76):2845(2012).
175. A.S. Kholmansky and A.A. Smirnov, The dependence of the physiology and anatomy of birds on external conditions, *VESTNIK VIESH*, 2(27) 141 (2017).
176. G. Artmann et al, Temperature transitions of protein properties in human red blood cells. *Biophys. J.* 75(6), 3179 (1998). [10.1016/S0006-3495\(98\)77759-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(98)77759-8).
177. K. Adachi and T. Asakura, Aggregation and crystallization of hemoglobins A, S, and C probable formation of different nuclei for gelation and crystallization, *J. Bio. Chem.* 256(4) 1824 (1981). [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)69882-0/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)69882-0/pdf).
178. В.А. Левтов, С.А. Регирер and Н.Х. Шадрина, Реология крови М. 1982. 270.
179. R. L. Levin, E. G. Cravalho and C. E. Huggins, Effect of hydration on the water content of human erythrocytes. *Biophys J.* 16(12):1411 (1976). [10.1016/S0006-3495\(76\)85784-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(76)85784-0).
180. Y.-B. Yan, Q. Wang, H.-W. He and H.-M. Zhou, Protein thermal aggregation involves distinct regions: sequential events in the heat-induced unfolding and aggregation of hemoglobin, *Biophys J.* 86(3):1682 (2004).
181. A.M. Stadler et al., Hemoglobin dynamics in red blood cells: correlation to body temperature, *Biophys. J.* 95(11) P5449 (2008), [10.1529/biophysj.108.138040](https://doi.org/10.1529/biophysj.108.138040).
182. P.G. Vekilov, The two-step mechanism of nucleation of crystals in solution, *Nanoscale* 2(11): 2346 (2010)/
183. R. Sabaté, M. Gallardo and J. Estelrich, Temperature dependence of the nucleation constant rate in beta amyloid fibrillogenesis, *Int J Biol Macromol.* 35(1-2):9 (2005). [10.1016/j.ijbiomac.2004.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2004.11.001).
184. A.S. Kholmansky, Optical activity of sugar and cosmophysics, Physico-chemical analysis of the properties of multicomponent systems. 3. (2005). <http://fh.kubstu.ru/fams/issues/issue03/st0302.pdf>.
185. Video of CSF pulsation in the brain, [https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal\\_fluid](https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid).
186. D. Orešković and M. Klarica, A new look at cerebrospinal fluid movement, *Fluids and Barriers of the CNS.* 11(1) Art. 16 (2014). <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>.
187. V. Kiviniemi et al., Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity - Glymphatic pulsation mechanisms? *J. Cerebr. Blood Flow. Metabol.* 36, 1033 (2016). [10.1177/0271678X15622047](https://doi.org/10.1177/0271678X15622047)

188. [Y. Tong, L. Hocke and B. Frederick](#), Low frequency systemic hemodynamic “Noise” in resting state BOLD fMRI: characteristics, causes, implications, mitigation strategies, and applications, *Front. Neurosci.* (2019).
189. [C. Strik, U. Klose, C. Kiefer and W. Grodd](#), Slow rhythmic oscillations in intracranial CSF and blood flow: registered by MRI, *Acta Neurochir. Suppl.* 81:139 (2002). [10.1007/978-3-7091-6738-0\\_36](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_36).
190. C-J. Tsai et al., Cerebral capillary blood flow upsurge during REM sleep is mediated by A2a receptors. *Cell Reports.* (2021). [doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109558](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109558).
191. [D.W. Newell, M. Nedergaard and R. Aaslid](#), Physiological Mechanisms and Significance of Intracranial B Waves, *Front. Neurol.* 16;13:872701 (2022). [10.3389/fneur.2022.872701](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.872701).
192. S. Grubb et al., Precapillary sphincters maintain perfusion in the cerebral cortex. *Nat. Commun.* 11, 395 (2020).
193. [L.P. Munting](#) et al., Spontaneous vasomotion propagates along pial arterioles in the awake mouse brain like stimulus-evoked vascular reactivity, *J. Cerebral Blood Flow Metabolism.* [10.1177/0271678X231152550](https://doi.org/10.1177/0271678X231152550)
194. M. Bulat, and M. Klarica, Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res. Rev.* 65:99 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.08.002>.
195. N.J. Abbott et al., Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology, *Neurochem. Int.*, 45 (4) 545 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2003.11.006>.
196. N.J. Abbott et al., The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a ‘glymphatic’ system? *Acta Neuropathol.* 135:387 (2018). <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1812-4>
197. [T. Bohr](#) et al., The glymphatic system: Current understanding and modeling, *iScience.* 20;25(9):104987 (2022).
198. C. Nicholson and S. Hrabetova, Brain extracellular space: The final frontier of neuroscience. *Biophys. J.* 113:2133 (2017). [10.1016/j.bpj.2017.06.052](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.06.052).
199. A. [Bacynski, M. Xu Wei and W. J. Hu](#), The paravascular pathway for brain waste clearance: current understanding, significance and controversy, *Front. Neuroanat.* 11 (2017). [10.3389/fnana.2017.00101](https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00101).
200. [J. M. Klostranec](#) et al., Current concepts in intracranial interstitial fluid transport and the glymphatic system: Part I – Anatomy and Physiology, *Radiology* 301(263) (2021). [10.1148/radiol.2021202043](https://doi.org/10.1148/radiol.2021202043).
201. [L. Anatyshuk](#), Prospects of temperature management in vitreoretinal surgery, *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 11(2) (2020). [10.1089/ther.2020.0019](https://doi.org/10.1089/ther.2020.0019).
202. [F. Aptel](#) et al., Hourly awakening vs continuous contact lens sensor measurements of 24-hour intraocular pressure, *Jama Ophthalmol.* 2014;132(10):1232 (2014). [10.1001/jamaophthalmol.2014.1761](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1761).
203. [C. Noël](#) et al., Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: relation to sleep patterns, *Ophthalmol.* 108(1):139 (2001). [10.1016/S0161-6420\(00\)00411-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00411-5).
204. [A. Bill](#) and [S. F. Nilsson](#), Control of ocular blood flow, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7(3) S96 (1985). [10.1097/00005344-198500073-00011](https://doi.org/10.1097/00005344-198500073-00011).
205. [A. Martínez-Águila](#) et al., Influence of circadian rhythm in the eye: significance of melatonin in glaucoma, *Biomolec. II*(3), 340 (2021), <https://doi.org/10.3390/biom11030340>.
206. J.J. Gooley et al., Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat. Neurosci.* 4 (12): 1165. (2001). [10.1038/nn768](https://doi.org/10.1038/nn768).
207. M.T. H. Do and K.-W. Yau, Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Physiol. Rev.* 90(4):1547 (2010), [10.1152/physrev.00013.2010](https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2010).
208. D.M. Berson, Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci.* 26 (6): 314 (2003).
209. A.N. Starnes and J.R. Jones, Inputs and Outputs of the Mammalian Circadian Clock. *Biology*, 12, 508 (2023).
210. M. H. Hastings, E. S. Maywood and M. Brancaccio, The mammalian circadian timing system and the suprachiasmatic nucleus as its pacemaker. *Biology*, 8 (1). (2019). [10.3390/biology801001](https://doi.org/10.3390/biology801001)
211. [C. Belmonte and J. Gallar](#), Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations, *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 3888 (2011). <https://doi.org/10.1167/iovs.09-5119>
212. R. Madrid et al., Contribution of TRPM8 channels to cold transduction in primary sensory neurons and peripheral nerve terminals. *J. Neurosci.* 26:12512 (2006). [10.1523/JNEUROSCI.3752-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3752-06.2006)
213. L. Xu et al., Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat Commun* 11, 3790 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17582-x>
214. J. He and H.E.P. Bazan, Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas, *Ophthalmol.* 119(5): 956 (2012). [10.1016/j.ophtha.2011.10.036](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.10.036).
215. A.J. Rózsa and [R.W. Beuerman](#), Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit, *Pain*, 14 (2) 105 (1982). [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90092-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90092-6).
216. C.F. Marfurt, J. Cox, S. Deek and L. Dvorscak, Anatomy of the human corneal innervation, *Exp. Eye Res.* 90(4):478 (2010). [10.1016/j.exer.2009.12.010](https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.12.010).
217. E.C. Harding, N.P. Franks and W. Wisden, The temperature dependence of sleep. *Front. Neurosci.* 13:336. (2019). [10.3389/fnins.2019.00336](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00336).

218. M. Csernai et al. Dynamics of sleep oscillations is coupled to brain temperature on multiple scales. *J. Physiol.* 597, 4069–4086 (2019).
219. M. Manivannan and P.K. Suresh, On the somatosensation of vision. *Ann. Neurosci.* 19, 31 (2012).
220. [R.J. Reiter](#) et al., Melatonin in ventricular and subarachnoid cerebrospinal fluid: Its function in the neural glymphatic network and biological significance for neurocognitive health, *Biochem. Biophys. Res. Com.* 605, (2022). [10.1016/j.bbrc.2022.03.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.03.025).
221. [S. Grubb](#) and [M. Lauritzen](#), Deep sleep drives brain fluid oscillations, *Science*, 366(6465):572 (2019).
222. [C. Cajochen](#), [K. Kräuchi](#) and [A. Wirz-Justice](#), Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep, *J. Neuroendocrin.* 15(4):432 (2003). [10.1046/j.1365-2826.2003.00989.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.00989.x).
223. I.N. Pigarev, The visceral theory of sleep, *Neurosci. Behav. Physiol.* 44(4):421 (2014).
224. Y. M. Selin, Blood vessels of the pineal gland in a comparative anatomical aspect, *Anat. Archive.*, 72(5), 90 (1977).
225. S. Herculano-Houzel et al., The elephant brain in numbers, *Front. Neuroanat.* 8(46), 1 (2014),
226. [O.I. Lyamin](#), Fur seals suppress REM sleep for very long periods without subsequent rebound, *Cur. Biol. CB* 28(12) (2018). [10.1016/j.cub.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.022).
227. [K.L. Turner](#), [K.W. Gheres](#), [E.A. Proctor](#) and [P.J. Drew](#), Neurovascular coupling and bilateral connectivity during NREM and REM sleep. *eLife Sci.* 9:e62071 (2018). [10.7554/elife.62071](https://doi.org/10.7554/elife.62071).
228. G. Ungurean et al., Comparative Perspectives that Challenge Brain Warming as the Primary Function of REM Sleep, *iScience*, 23, 11, (101696), (2020). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101696>.
229. [M.B. Dash](#), [M. Bellesi](#), [G. Tononi](#) and [C. Cirelli](#), Sleep/wake dependent changes in cortical glucose concentrations, *J. Neurochem.* 124(1):79 (2013). [10.1111/jnc.12063](https://doi.org/10.1111/jnc.12063).
230. A. Silvani et al., Sleep-related brain activation does not increase the permeability of the blood-brain barrier to glucose, *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 25(8): 990 (2005). [10.1038/sj.jcbfm.9600100](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600100).
231. A. L. Sukstanskii and D. A. Yablonskiy, Theoretical model of temperature regulation in the brain during changes in functional activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 12144 (2006). <https://doi.org/10.1073/pnas.060437610>.
232. G. Hajak et al., Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep. *Sleep*, 17:11-19. 208 (1994).
233. [L. Hablitz](#) et al., Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow, *Nature Comm.* 11(1):4411 (2020). [10.1038/s41467-020-18115-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2).
234. [N. Fultz](#) et al., Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*, 366(6465):628 (2019). [10.1126/science.aax5440](https://doi.org/10.1126/science.aax5440).
235. E.M. Hubbard D. Brang and V.S. Ramachandran, The cross-activation theory at 10. *J. Neuropsychol.* 5(2), 152 (2011). [10.1111/j.1748-6653.2011.02014.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02014.x).
236. P. Lalwani and D. Brang, Stochastic resonance model of synesthesia. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 374(1787): (2019). 20190029. [10.1098/rstb.2019.0029](https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0029).
237. L. Li, R. Hasan and X. Zhang, The basal thermal sensitivity of the TRPV1 ion channel is determined by PKC $\beta$ II, *J. Neurosci.* 34(24):8246 (2014). [10.1523/JNEUROSCI.0278-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0278-14.2014).
238. [M.I. Maturana](#) et al., The effects of temperature changes on retinal ganglion cell responses to electrical stimulation, Conference: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). [10.1109/EMBC.2015.7320128](https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7320128)
239. [D. Horiuchi](#) et al., Brain temperature remains stable during the day: a study of diffusion-weighted imaging thermometry in healthy individuals, *Neuroradiology* 65(8):1 (2023). [10.1007/s00234-023-03142-9](https://doi.org/10.1007/s00234-023-03142-9).
240. [J.H. Stehle](#) et al., A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases, *J. Pineal Res.* 51(1):17 (2011): [10.1111/j.1600-079X.2011.00856](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00856).
241. M.B. Landers, J. S. Watson, J. N. Ulrich and H. Quiroz-Mercado, Determination of retinal and vitreous temperature in vitrectomy. *Retina*, 32(1), 172 (2012). [10.1097/IAE.0b013e31821c3ee0](https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31821c3ee0).
242. [F. Bezanilla](#), Voltage-gated ion channels, *IEEE transactions on nanobioscience*, 4(1):34 (2005).
243. E. de la Peña et al., The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones. *J. Physiol.* 567:415 (2005). [10.1113/jphysiol.2005.086546](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.086546).
244. T. Voets et al., The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430:748 (2004). <https://doi.org/10.1038/nature02732>.
245. F. Li et al., TRPV1 activity and substance P release are required for corneal cold nociception. *Nat Commun.* 10, 5678 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13536-0>.
246. [S.C. Lee](#) and [C. Deutsch](#), Temperature dependence of K(+)-channel properties in human T lymphocytes, *Biophys. J.* 57(1): 49 (1990). [10.1016/S0006-3495\(90\)82506-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82506-6).

247. [M. Rasminsky](#), The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers, [Arch. Neurology](#) 28(5):287 (1973). [10.1001/archneur.1973.00490230023001](https://doi.org/10.1001/archneur.1973.00490230023001).
248. V.H. Perry and R.D. Lund, Evidence that the lamina cribrosa prevents intraretinal myelination of retinal ganglion cell axons. *J. Neurocytol*, 19, 265 (1990). <https://doi.org/10.1007/BF01217304>.
249. [L.R. Kozák](#) et al., Using diffusion MRI for measuring the temperature of cerebrospinal fluid within the lateral ventricles, *Acta Paediatrica*, 99(2):237 (2009). [10.1111/j.1651-2227.2009.01528.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01528.x)
250. T. Nakada, Neuroscience of water molecules: a salute to professor Linus Carl Pauling. *Cytotechnology*, **59**, 145 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10616-009-9216-x> .
251. [R. Pearson](#), [Consciousness as a Sub-Quantum Phenomenon](#) , J. *Front. Perspect.* 6(2) (1997). <http://www.survivalafterdeath.info/articles/pearson/consciousness.htm>