

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 °C и мозга человека во сне при 36.5 °C. 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 ~ 35 до ~ 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 ~ 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 (~ 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 (τ_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 (γ). Например, значения γ 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 γ изотонического раствора (0,9% NaCl) – 0.03 S/cm, а химически чистой воды – 5.5 μ S/cm [38]. Однако дипольный момент (μ) 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].

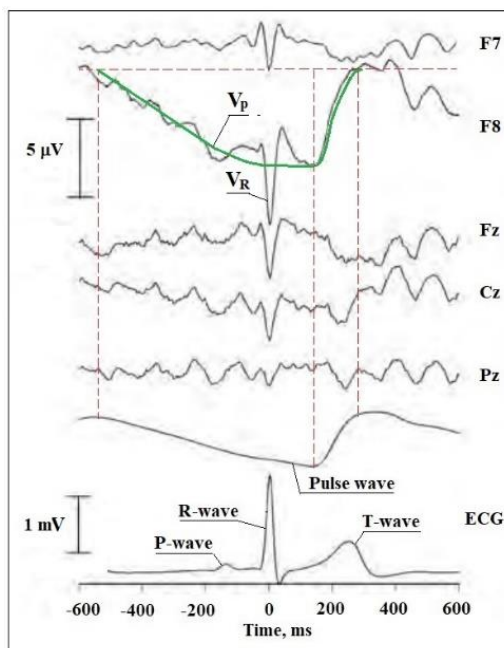


Рис. 1. Синхронные спектры ЭКГ и ЭЭГ. P-, R- and T-wave – потенциалы зубцов кардиограммы, Pulse wave – потенциал пульсовой волны крови; F7, F8, Fz, Cz, Pz – точки отведения потенциалов ЭЭГ с фоновым альфа-ритмом; V_R and V_{pw} – потенциалы ЭЭГ, отвечающие R-зубцу кардиоцикла и пульсовой волне в плазме 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 (γ). Например, значения γ 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 γ изотонического раствора (0,9% NaCl) – 0.03 S/cm, а химически чистой воды – 5.5 μ S/cm [38]. Однако дипольный момент (μ) 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 (Ca^{2+} , 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 τ и обратная величина $1/\tau$ будет соответствовать частоте (ν) потенциала электрического поля, связанного с токовым диполем. Величина τ имеет порядок $\sim 10^{-2}$ с и, соответственно, частота осцилляций поля диполя порядка 100 Гц.

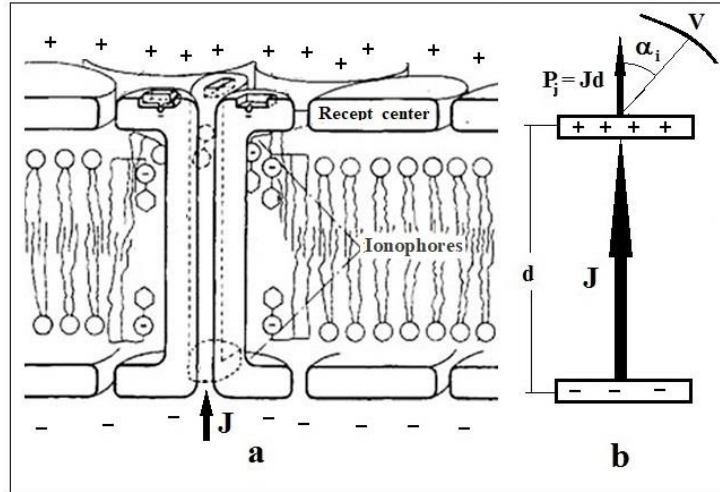


Рис. 2. Схема участка постсинаптической мембраны тормозного синапса – а), (+) и (-) обозначают ионы K^+, Na^+, Cl^- ; б) – Модель токового диполя (P_j) синапса (J – ионный ток, d – толщина мембраны, α_i – угол между вектором P_j и направлением к точке съема потенциала V ЭЭГ на скальпе. Рисунок адаптирован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

Потенциал токового диполя синапса (φ_i) на расстоянии r представляет формула [48]:

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

ϵ – диэлектрическая постоянная паренхимы коры мозга, равная 85 [48] и близка к ϵ воды; γ – удельная электропроводность мембраны. Величина φ_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 φ_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/τ – 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 Ψ_{EEG} будет зависеть не только от угла α_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 Ψ_{EEG} имеют близкие значения по всему скальпу. Это подтверждает близость значений νV во всех стандартных точках скальпа в синхронных частотном и амплитудном спектрах ЭЭГ [57], а также наблюдение того, как в процессе засыпания высокие ν и низкие V (~ 10 Hz, ~ 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 ~ 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 (~ 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].

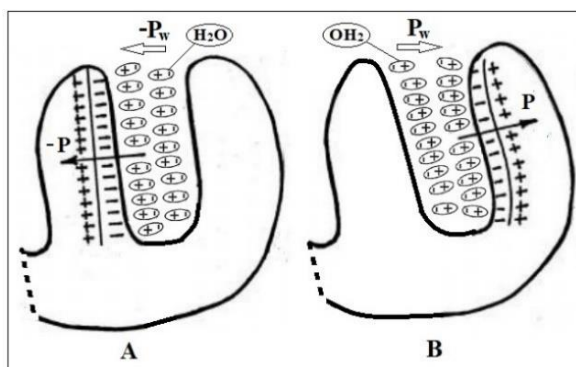


Рис. 3. Схема деполяризации кардиомиоцитов в левом желудочке. Величины V ЭКГ регистрируются в грудных отведениях. **А)** – деполяризация левой половины межжелудочковой перегородки (P -волна). **В)** - деполяризация левого желудочка (R -волна). P_w – поляризационный потенциал слоя; P – дипольный момент 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 μ 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 μ 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 (φ_w), аналогично токовым диполям синапсов φ_i (1.2) [47, 63]. Величину φ_w на расстоянии r от внешней поверхности слоя плазмы с учетом выражения (1.3) можно выразить формулой:

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

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

Максимальное значение φ_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 γ [38] ослабляет V_R практически на порядок. С учетом этого из Рис. 1 следует оценка φ_w для поверхностной артерии ~ 50 μV . Принимая величину d в (1.3) пропорциональной радиусу

сосуда, для типичных параметров артерии (~1.5 мм) и капилляра (~6 μm) [50] получим из (1.4) для капилляров $\varphi_w \sim 0.2 \mu V$. Данная величина оказывается одного порядка с рассчитанным φ_i токового диполя синапса $0.1 \mu V$ [6]. Плотность капилляров в коре мозга составляет 600-800 в мм³ [65], а синапсов $5 \cdot 10^8$ в мм³ [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 β 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 (φ_i) и P_w капилляров (φ_w). Вследствие изотропности распределения капилляров в коре амплитудные и частотные спектры φ_w в состоянии покоя при закрытых глазах будут везде приблизительно одинаковы, а в спектрах φ_i будут выделяться области с повышенной альфа-активностью [69] (Рис 1). При умственной работе нейроваскулярная связь должна проявиться синхронизацией изменений частотно-амплитудных спектров φ_i и φ_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 γ -Аминомасляной кислоты (GABA), глицина и глутамата в локальных полях ϕ_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 μ [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 ~ 25 °C до ~ 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 β 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 β для основных параметров воды – коэффициента диффузии (D_w), динамической вязкости (η), τ_D , ε , изобарной теплоемкости (C_p), амплитуды флуктуаций угла HB (δ), 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 γ и pH по аналогии с D_w и η значения β приняли 1 и 0, соответственно. При $\beta=0$ считали $E_T=0$ и $E_A=E_R$. Оценку E_R для γ 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 (γ_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, γ_H and γ_{OH} – удельные проводимости.

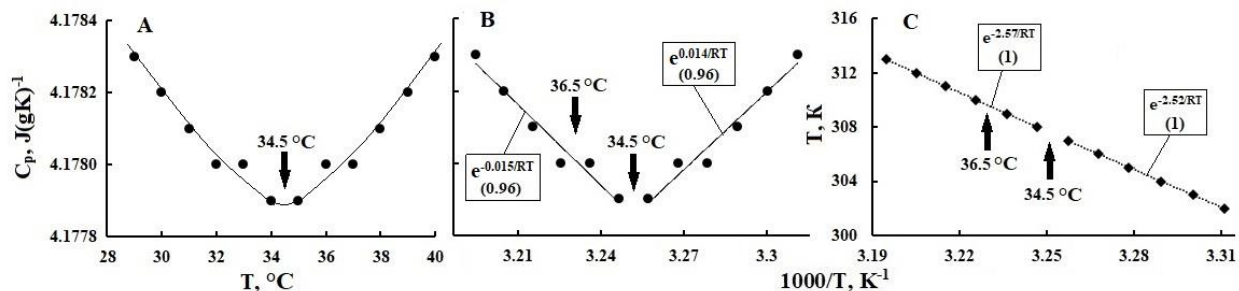


Рис. 4. Зависимости изобарной теплоемкости воды (C_p) от T в $^{\circ}\text{C}$, линия - огибающая (A). Зависимости от $1/T$ в K^{-1} C_p (B) и T (C); линии – F_A -approximations. Const в экспонентах – E_A (kJ/mol), в скобках – R^2 . Модификация рисунка из [23].

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

Параметр	β	ΔT ($^{\circ}\text{C}$)	E_T	E_R	$E_A = E_T + E_R$	Ссылка
D_w	1	30-50	-2.6	-13.6	-16.2	[86]
η	0	26-50	0	14	14	[86]
τ_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]
δ	1	13-60	-2.6	-0.1	-2.7	[86, 87]
ε		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 γ_{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 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 ~ 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 $^{\circ}\text{C}$, pH_{38} равно ~ 7.4 для крови и плазмы, 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 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$ (Рис. 5В), который отсутствует в экстраполяциях (2.3) (Рис. 5С).

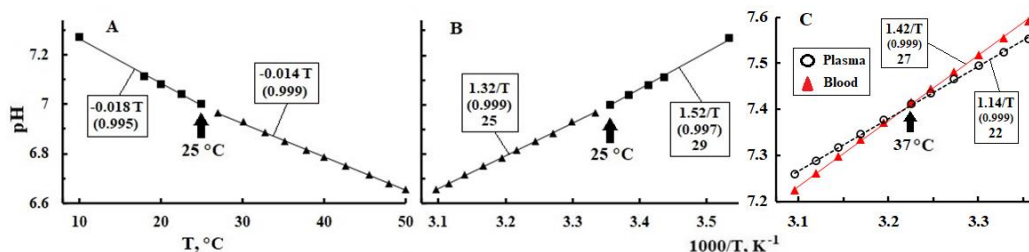


Рис. 5. А. Зависимость pH чистой воды от T $^{\circ}\text{C}$ (точки) и ее линейные аппроксимации (линии). В. Зависимость pH от обратной T К (точки) и ее аппроксимации функцией (2.2) – линии. В рамках приведены значения E_A в kJ/mol . С. Зависимости от $1/T$ pH крови, плазмы, (точки) и их линейные аппроксимации 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 (θ) 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 θ , R_H и u^2 различных модельных растворов пытались в основном выявить качественные корреляции между значениями E_A . Для θ и R_H принимали $\beta=0$.

Проанализировали также известные TDs следующих параметров воды и FFs:

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

- γ 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 (α_{og}) и двуокиси углерода (α_{cd}) в воде, изотоническом растворе (0.9% NaCl) и плазме;

- γ 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 η 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 η CSF лежат в диапазоне 0,7–1 мПа·с, а величины η 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 γ CSF получили, используя γ при 25 °C (1.45 S/m) и два значения γ при T тела 37 °C, полученные прямым измерением тока – 1.79 S/m [95] и среднее γ 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 (η), проводимости (γ , 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	ΔT (°C)	E_A (kJ/mol)	Reference, Fig. N
Blood	Ht 20%	γ	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	γ	γ	30-35 36-40	-17 -11	[96]
	pH	pH	20-50	22	[90]
	η	η	15-45	16	[94]
CSF	γ	γ	25-37	-15	[95]
Water	γ_w	γ_H (γ_{OH}) $K^{1/2}$	5-35 40-60	-40 -33	[88]
	γ_H (γ_{OH})			-10.8 (-13) -8 (-10)	
	$K^{1/2}$			-29 -25	
	pH	pH	10-25 27-50	29 25	Справочники
	Water+NaCl	T^1	0-25 25-75	-20 -16 -19.2 -16.3	[23]
Sea water			-19.2 -16.3		
Water+Na ⁺ Water+ KCl	γ	γ	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 H₂O [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 , η , τ_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 ϵ 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 δ 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 NBs, 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 NBs, 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 δ [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 ~ 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: γ крови и плазмы (Рис 6А), α_{og} плазмы (Рис 7А), $\phi, [\alpha]_D, R_H$ и θ 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 рН артериальной крови и плазмы пересекаются в точке T_b при нормальной величине рН (~ 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, CO₂ и потенциалов ϕ_i и ϕ_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⁺ внутри клетки и за ее пределы. В ячейке тетраэдрической сети HBs перескок H⁺ на вакантную sp³-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⁺ 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_h величины E_A сдвига молекулы и разрыва HB равны 7.8 kJ/mol [86] и близки к E_A=8.4 kJ/mol, следующей из TD разницы в рамановском спектре, характеризующей перестройку HBs в интервале 5-80 °С [110, 111]. В окрестности T_h времена жизни HB (τ_n) и самой ячейки сравниваются [22, 86]. Динамика H⁺ 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 γ_w и pH воды E_R суммирует эндотермическую реакцию выхода H⁺ из клетки и экзотермическую реакцию гидратации H⁺ и OH⁻. Поэтому E_A для γ_w равна сумме E_A для γ_n и K^{1/2} в соответствующих T-интервалах (Таблица 2). Из-за низкой вероятности выхода H⁺ из клетки и обратимости реакции диссоциации воды равновесные концентрации H⁺ и OH⁻ равны 10⁻⁷ mol/L. При такой концентрации среднее расстояние между H⁺ составляет ~0.25 мкм, а E_A для pH воды и плазмы 25 и 22 kJ/mol. В электрическом поле E_A для γ_n уменьшается вдвое (Таблица 2) из-за возрастания вероятности выхода H⁺ из клетки и последующих туннельных перескоков по цепочкам HBs воды и альфа-спиралей белков по механизму Гроттуса [123]. Поскольку вклад γ_n в проводимость растворов электролитов ничтожен, величины E_A для γ плазмы и CSF близки к E_A динамических характеристик воды и η плазмы (Таблицы 1 и 2). Отсюда следует, что кинетику ионного гомеостаза в паренхиме коры лимитирует в основном молекулярная динамика воды в ISF.

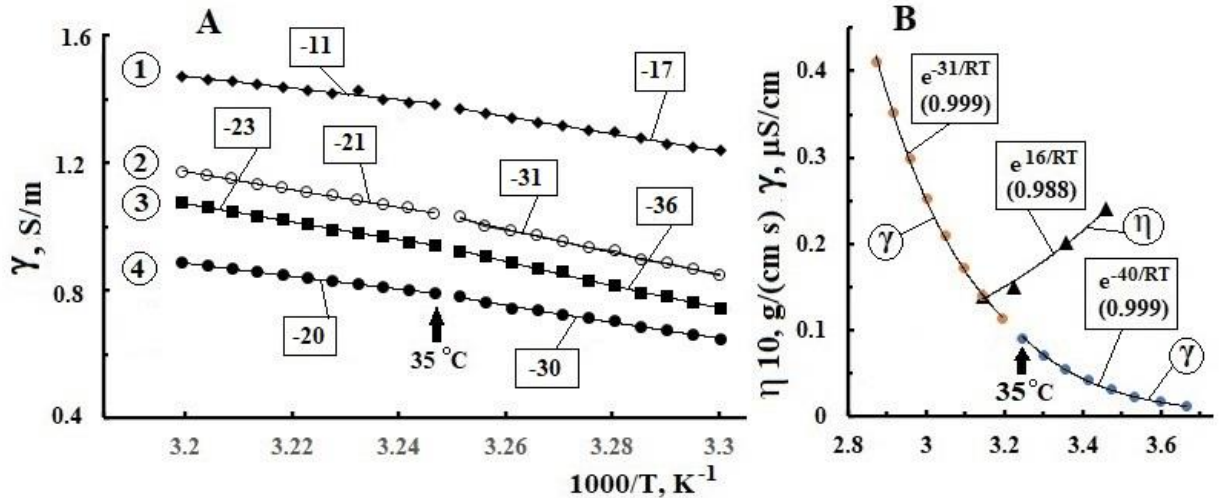


Рис. 6. Зависимости от обратной T ($1/T$) удельной электропроводности (γ) и вязкости (η) жидкостей (точки) и их F_A -аппроксимации (линии). **А**, 1 – плазма, 2, 3, 4 – консервированная кровь с гематокритом 20%, 40%, 60%, соответственно, в рамках E_A в kJ/mol, $R^2 > 0.99$ для всех F_A . **В**, вода (γ) и плазма крови (η). 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 ~ 1.2 раза из-за увеличения H_2CO_3 вследствие перехода CO_2 из паренхимы в кровь капилляров [91]. Среднее значение E_A для γ крови в диапазоне 30-40 °C имеет максимум при Ht40% и вдвое больше E_A для γ 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 (α_{og}) и CO_2 (α_{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 α_{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 γ_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 α_{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 α_{og} в плазме и воде на отрезках 0-25 и 25-36 °C практически совпадают в пределах точности измерений в плазме (Рис 7А).

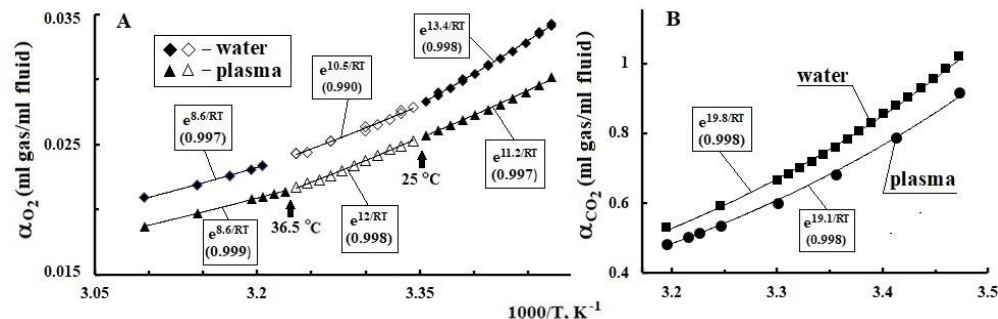


Рис. 7. Точки – зависимости от $1/T$ растворимости в воде и плазме: **A**, кислорода α_{og} в интервале 15-50 °С; **B**, углекислого газа α_{cd} в интервале 15-40 °С. Линии – FА-аппроксимации. Зависимости растворимостей от T °С взяты из [124]

В случае углекислого газа (α_{cd}) E_A для воды и плазмы в диапазоне 15-40 °С незначительно различаются и близки к E_A для T_1 воды в интервале 0-25 °С, а также для рН плазмы в интервале 20-50 °С (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 рН, 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 α_{cd} .

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 ϕ_w в водном гомеостазе мозга [132]. P_w и ϕ_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 ϕ_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 оболочка 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 ϕ_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 (θ). 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 силы 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 φ 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 , ϵ). Значения E_A для чистой воды определяются вандерваальсовскими (до ~ 1 kJ/mol) и диполь-дипольными взаимодействиями (до ~ 5 kJ/mol) [100].

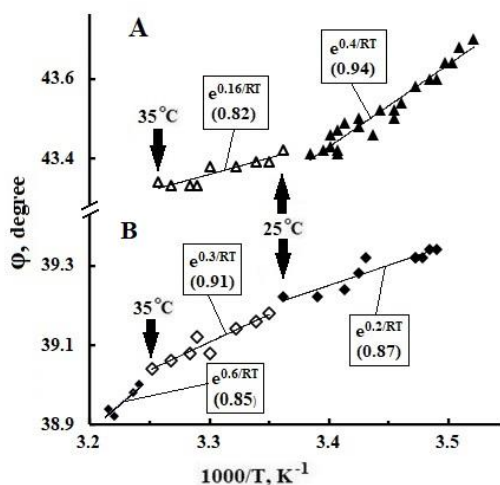


Рис. 8. Зависимости от обратной T ($1/T$) вращения (φ) света 589 нм физрастворов (точки) и их F_A -аппроксимации (линии). **А** – глюкоза (40%), **В** – декстран (10%). Кюветы 20 см. Исходные данные из [166].

При растворении глюкозы в воде падает интенсивность полосы при 170 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 ~ 27 ps, а время обмена HS с водой цитоплазмы ~ 4 -7 ps, тогда как время жизни HB в свободной воде ~ 0.5 -2 ps [165, 170].

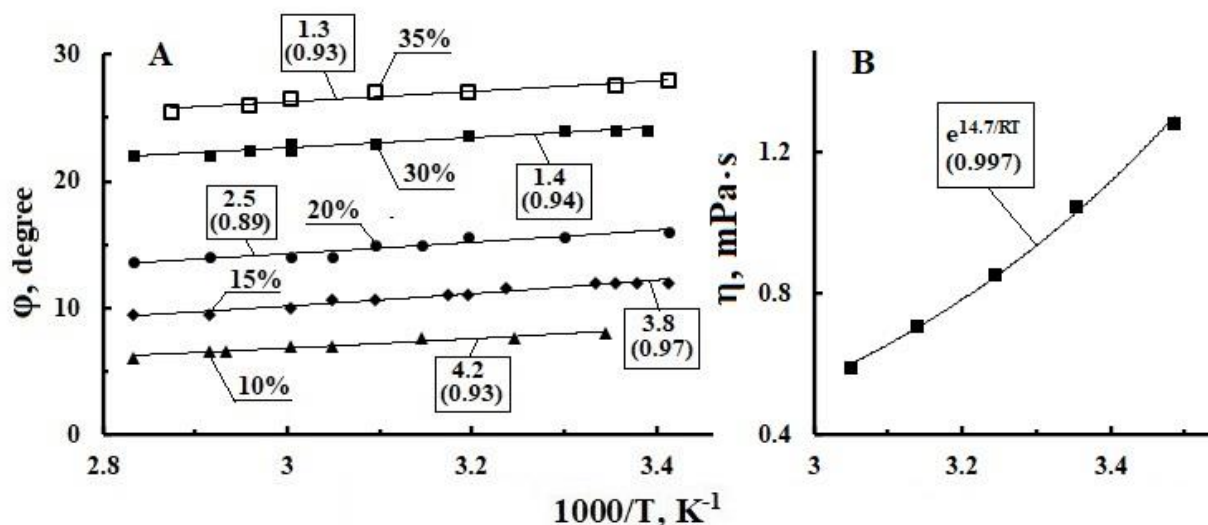


Рис. 9. А – Зависимости от $1/T$ угла вращения (ϕ) света 632.8 нм водных растворов сахара различной концентрации (точки) и их F_A -аппроксимации (линии). Исходные данные из [167]. В – Зависимость от $1/T$ вязкости (η) водного раствора левоглюкозана (100 g/L). Исходные данные [168]

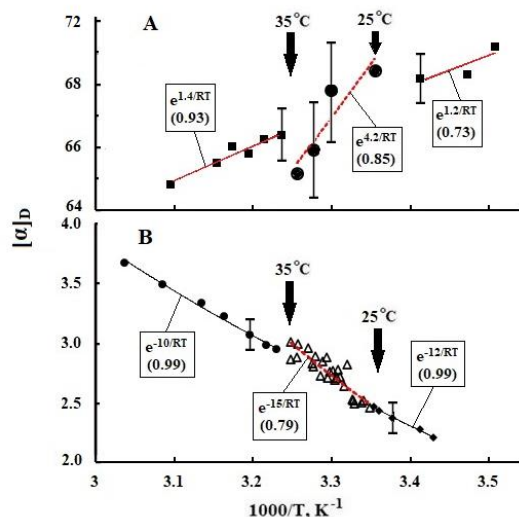


Рис. 10. Зависимости от $1/T$ удельного угла вращения $[\alpha]_D$ ($\text{deg}\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$) (точки) водных растворов. А, аллил лактозида (0.2 mol/l) В, левоглюкозана (0.1 mol/l). Линии – F_A -аппроксимации. Исходные данные из [169].

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 ~ 15 kJ/mol в диапазоне 25-37 °С E_A для $[\alpha]_D$ и η левоглюкозана (Рис 10В, [168]) к значениям E_A для η и τ_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 ϕ и $[\alpha]_D$ сахаридов (Рис. 8, Рис. 9 и Рис. 10А) с E_A характерных параметров перестроек доменов диполей и структуры HBs воды (n , ϵ , 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 θ 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 θ -параметра альбумина обусловлена вариациями вкладов в поглощение света двух его альфа-спиралей (Рис. 11А) [171]. Величины E_A для θ и u^2 фрагментов альфа-спиралей Hb млекопитающих и амилоидных белков A β варьируются в разных T-интервалах от ~ 6 до 14 kJ/mol (Рис. 11, 12D и 13В) и соотносятся с диапазоном E_A для T_1 в HS белков (~ 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 (η , D , τ_D), а значения E_A при

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

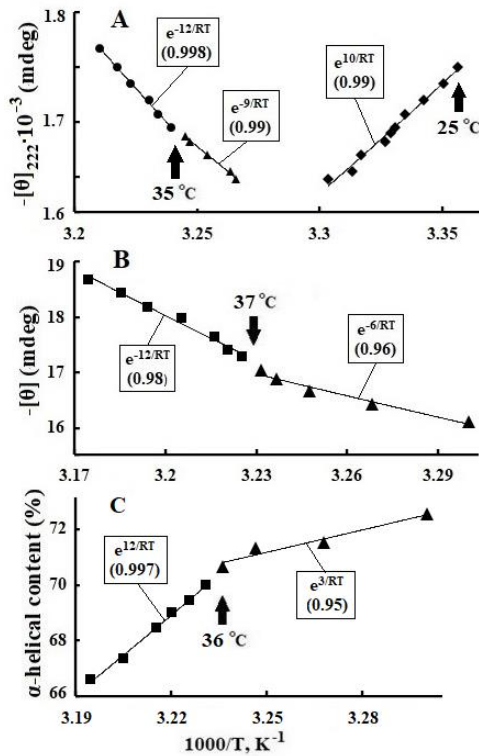


Рис. 11. Точки – зависимости от $1/T$ угла эллиптичности ($[\theta]$) водных растворов: **A**, альбумина (0,5 g/l); **B**, оксигемоглобина человека; **C**, содержание (%) альфа-спиралей в оксигемоглобине. Линии – F_A -аппроксимации. Исходные данные **A** из [172], **B** и **C** из [173].

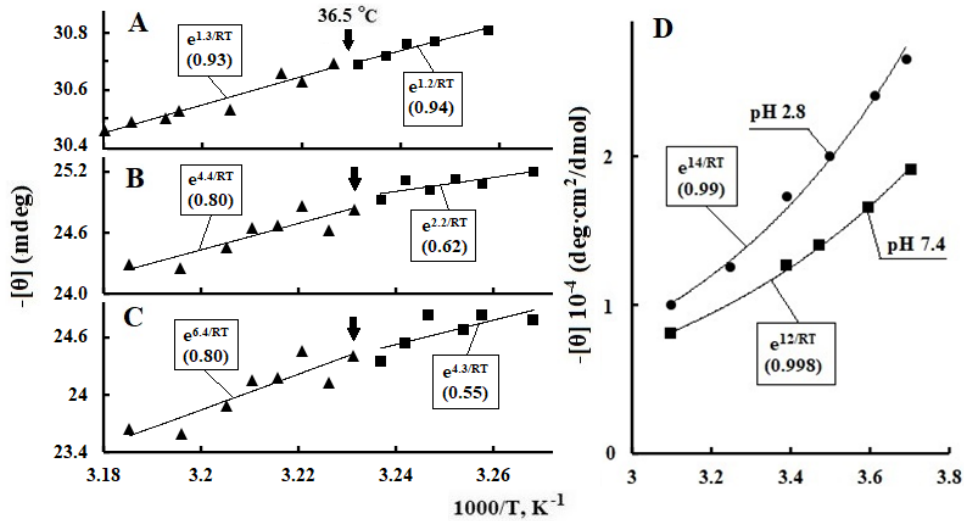


Рис. 12. Точки – зависимости от $1/T$ угла эллиптичности ($[\theta]$) водных растворов гемоглобина (0.1 g/l): **A**, цапли; **B**, свиньи; **C**, верблюда. Линии – F_A -аппроксимации. Исходные

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].

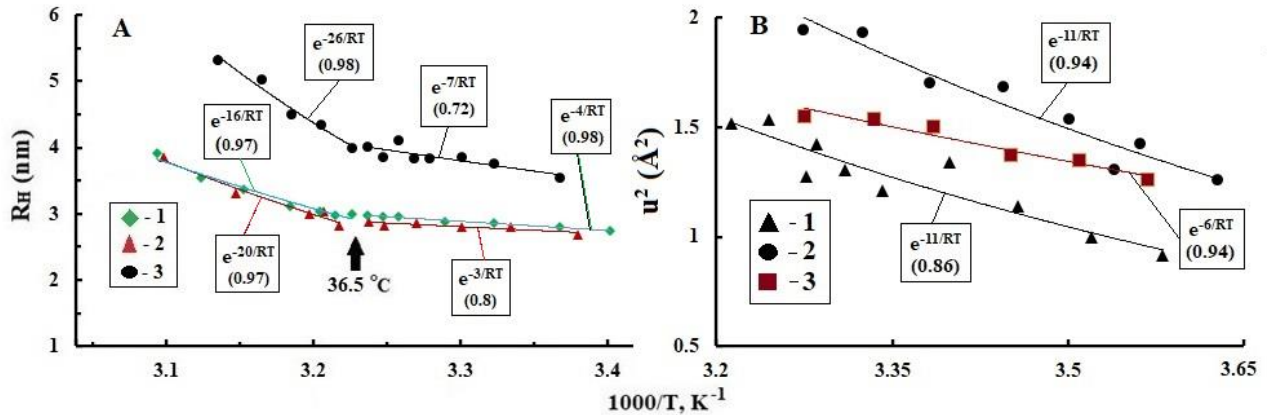


Рис. 13. Точки – зависимости от $1/T$ значений R_H водных растворов гемоглобинов (0.1 g/l): **A**, человека (1), быка (2) и утконоса (3). **B**, квадрата среднего смещения (u^2) в альфа спиралах растворов гемоглобинов (1 g/ml): человека (1), быка (2), курицы (3). Линии – F_A -аппроксимации. Исходные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

У птиц средние по T -интервалам значения E_A для u^2 и θ 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].

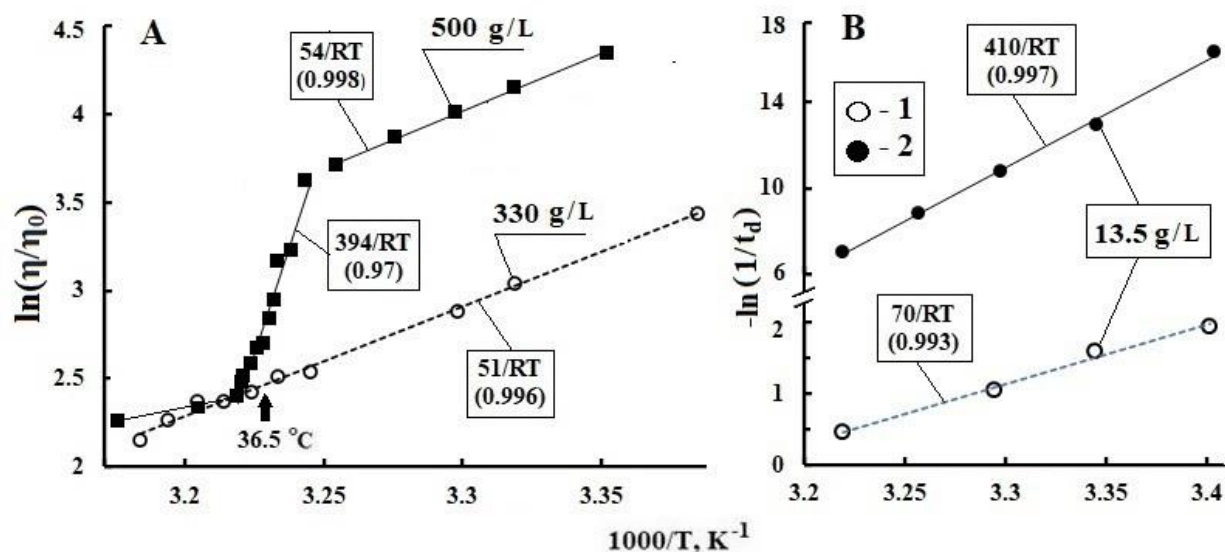


Рис. 14. **А**, зависимость от $1/T$ относительной сдвиговой вязкости η/η_0 модельного раствора гемоглобина при разных концентрациях (η_0 – вязкость растворителя). Линии – F_A -аппроксимации. Модификация рисунка из [176]. **В**, зависимость от $1/T$ скорости агрегации (1) и кристаллизации (2) оксигемоглобина С в водном растворе при pH 7.4. Модификация рисунка из [177].

В окрестности T_S выявляются слабые изломы F_A на TDs θ и R_H модельных растворов Hb (0.1 g/L) человека и млекопитающих (Рис. 12А, Рис. 13А). На TDs η модельных растворах Hb человека с концентрацией 450 и 510 g/L при нагревании от 35 до ~38 °С наблюдается резкое падение сдвиговой η с $E_A \sim 200$ и 394 kJ/mol на фоне плавного снижения η с $E_A \sim 54$ kJ/mol при $T < 35$ °С. Такого спада величины η нет при нагревании физраствора с нормальной концентрацией Hb (330 g/L) и η при этом плавно снижается в диапазоне 22-41 °С 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 °С величины E_A TDs η 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.

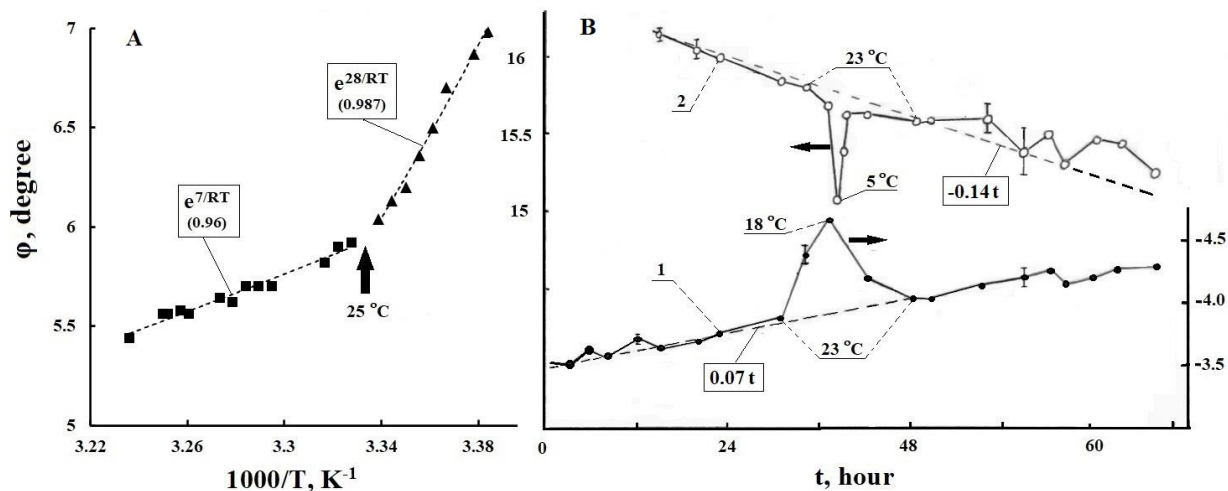


Рис. 15. Точки – зависимость от $1/T$ угла вращения (ϕ) света 589 нм физраствором желатина (4%) (A, B) и физраствором желатина (2%) + сахар (10%). Пунктирными линиями обозначены F_A -аппроксимации (A) и наклоны кривых (B). В точке ~ 36 часов оба раствора на B обратимо охлаждались от 23 до $18^\circ C$ 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 ϕ студнеобразного желатина (4%) при $T < T_h$ (Рис. 15A) близка к E_A для D_w и τ_D переохлажденной воды в диапазоне от 0 до $-20^\circ C$ [86]. При $T > T_h$ величина E_A для ϕ раствора желатина соответствует E_A для θ 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 ϕ 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 ϕ раствора сахара. Отсюда следует, что хиральность ISF можно представлять алгебраической суммой хиральностей D и L метаболитов.

4.2. Циркуляция CSF в паренхиме при бодрствовании

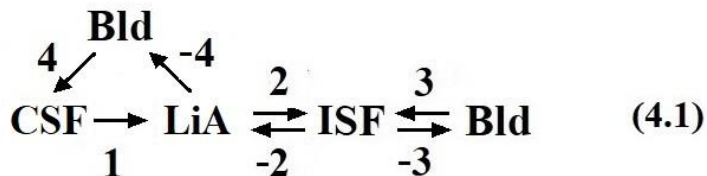
Благодаря анатомии черепа и несжимаемости водной среды мозга колебания ВЧД, вызванные пульсовыми волнами в артериях, фокусируются на CSF боковых и третьего

желудочков. Ответные волны давления CSF в желудочках с частотой ~ 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 околовоенозных 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 электрофизикой нейроваскулярной связи [190]. Частотам этих потенциалов будут соответствовать изменения в динамике микроциркуляции ISF и гиперемии локальных зон паренхимы, синхронные с модуляциями пульсовых колебаний φ_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 холодových 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 мм^3): $6 \div 12$ (хищники); $60 \div 300$ (копытные); ~ 180 (обезьяна); ~ 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 ~ 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].

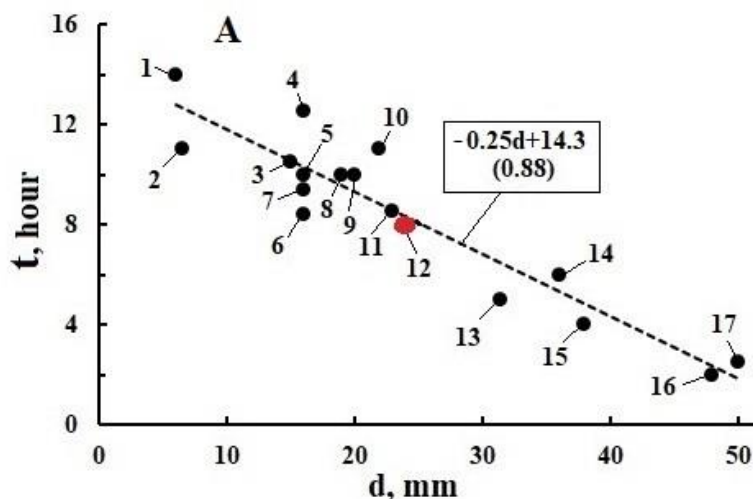


Рис. 16. Зависимость продолжительности сна в сутки млекопитающих от диаметра их глазного яблока: 1 – утконос, 2 – крыса, 3 – **adult squirrel**, 4 – кошка, 5 – лиса, 6 – кролик, 7 – **lemur mouse**, 8 – **rhesus monkey**, 9 – собака, 10 – орангутан, 11 – свинья, 12 – человек, 13 – **goat**, 14 – **sea 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 CO₂ 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 ϕ_w пристеночного слоя плазмы в электрофизике синаптической пластичности. Длительность GS2, по-видимому, определяется временем истощения в глазодвигательных мышцах запаса глюкозы и достижением в них порогового значения лактата [161].

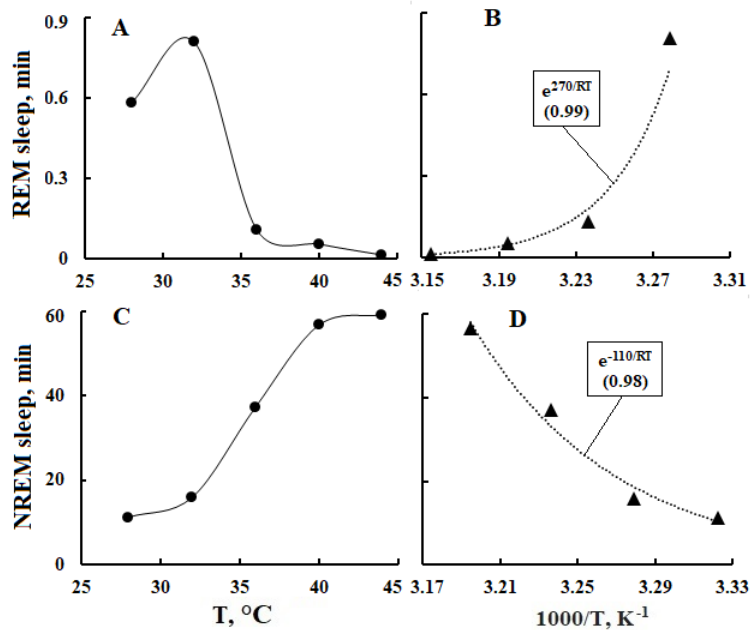


Рис. 17. Точки - зависимости длительности фаз сна REM (A, B) and NREM (C, D) мышей от T (A, C) и 1/T (B, D) в период 23.00 -01.00 часов; линии – огибающие (A, B) и FA-аппроксимации (B, D). Исходные данные из [237].

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 μ A, 29.8 °C – 101 μ A, 33.8 °C – 60 μ 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 ± 0.5 °C [201]. На поверхности роговицы

из-за теплообмена с внешней средой устанавливается $T=34.7\pm 1,1$ °С, которая совпадает с T_w и с пороговой T срабатывания холодного канала TRPM8 [212]. В объеме VB $T=33.9\pm 0,4$ °С [201, 241], а в ганглиозном слое сетчатки – $34.8\div 35.2$ °С [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 $T\sim 40$ °С [245] близкую к болевому порогу 42 °С [32, 57, 219]. В диапазоне от T_h до ~ 40 °С 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 (τ_D , D_w , Таблица 1) и электролитов (T_1 , Таблица 2) в соответствующих диапазонах T . Возрастание E_A ионного тока в TRPV1 при $T>40$ °С 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).

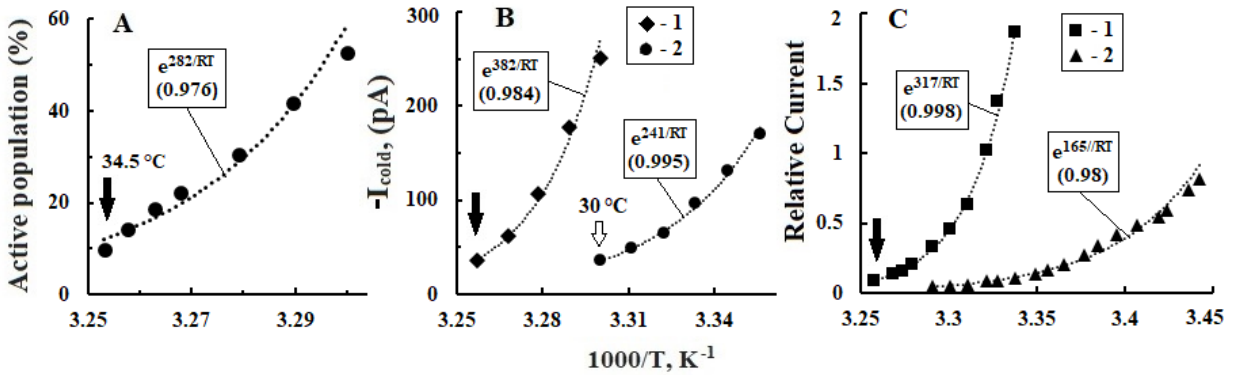


Рис. 18. Точки – зависимости от $1/T$ ванны. **А**, кумулятивное распределение активных нейронов тройничного нерва с каналами TRPM8. **В**, ток в каналах TRPM8 тройничного нерва (1) и влияние на него добавки 1 μM ВСТС (2). **С**, относительный ток в каналах TRPM8 (2) при -60 mV и влияние на него 30 μM 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 α_D, θ и R_H модельных растворов плазмы и CSF человека и млекопитающих (Рис. 11, Рис. 12, Рис. 13).

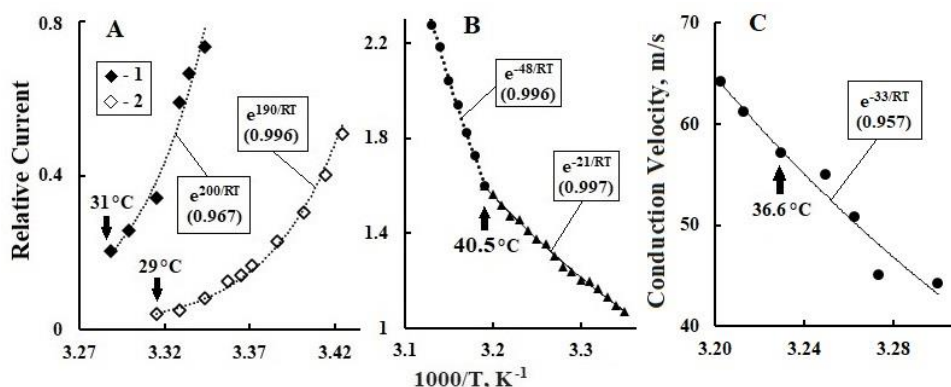


Рис. 19. Зависимости от $1/T$ относительных токов в различных ионных каналах (точки). Линии – F_A -аппроксимации. **А**, канал TRPM8 цельных клеток при трансмембранном потенциале +100 (1) и -80 (2) mV, стрелками отмечены пороговые холодовые T . **В**, канал TRPV1, стрелкой отмечена T максимальной чувствительности 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 ~ 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.
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. Neurophysiol.*, 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.
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 γ -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 H₃-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.
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. Bassingthwaite, Equations for O₂ and CO₂ 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.2013.00101), *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 Ca²⁺ 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 Ca²⁺ 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 Ca²⁺ 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](#), Ca²⁺ 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 β (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. Zavodovsky, 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.
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.
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 β 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>