

ЕНДОГЕННИ СЪЕДИНЕНИЯ И РЕЦЕПТОРНИ СИСТЕМИ, СВЪРЗАНИ С БИОЛОГИЧНИЯ ФЕНОМЕН СЪНЯ

ДАНИЕЛ МЛАДЕНОВ, ЯНИСЛАВ ИЛИЕВ

Лесотехнически университет, Факултет по ветеринарна медицина - София

Сънят като биологичен феномен, през който преминава много голяма част от живота ни остава един от най-неизяснените до момента области в съвременната наука. В последните 15 години с напредването на технологиите и методиките се появяват интересни взаимовръзки между най-различни ендогенни съединения и рецептори, както и определени центрове, неврони, ядра и полета от ЦНС. Сънят е пластичен феномен, при който има стъпаловидна фазова подтиснатост на определени нервни центрове и структури, които в будно състояние няма как да бъдат реализирани. Благодарение на ендогенни съединения тази стъпаловидна структура има как да бъде осъществена, като дори малки отклонения от тези механизми могат да доведат до първоначално незабележими прояви, които в последствие да се задълбочат. Това може да доведе до най-разнообразни физически, поведенчески или биохимични промени, които в дълъг период от време могат да доведат до най-разнообразни последици. Изучаването и разгадаването на процеса сън-будно състояние е в основата на фундаментални открития в съвременната наука. Посредством различни технологични прийоми в последните години хората се доближаваме все по-близо до разкриването на този процес. (Младенов, 2010; Младенов, 2011; Jones, 2005).

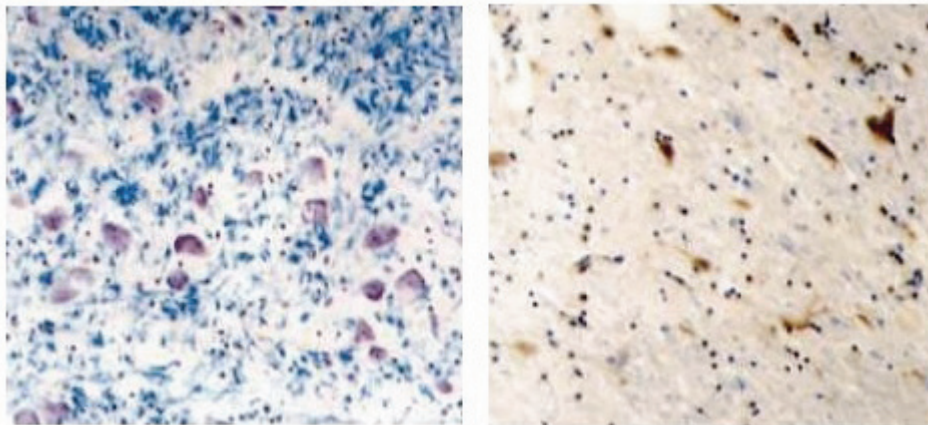
Ние хората, както и животните, не използваме пълния потенциал на нервната си система. Понастоящем е известно, че по време на алфа, тета и делта ритмични зависимости могат да бъдат реализирани биоелектрични потенциали в неокортекса, невъзможни при завишена бета вълна в QEEG mapping устройството. Психоемоционалното състояние на пациентите е много важно при тези записи. При възможен стрес, шум, тревога, неприятен звук или друг тип дразнене, няма как да бъде реализирана тази фазова активация на различните нервни структури, свързани с този биологичен феномен.

Правилното регулиране на циркадните ритми е в основата на покачването на виталните енергийни нива на всички индивиди, населяващи планетата ни. Разучаването на корените на това явление и регулирането му по различен начин е ключ за създаването на формулата, която може да разгадае неизяснени до сега невронни механизми, както и да доведе до разкриването на дълбоките дебри на съзнанието в зависимост под каква форма то ще бъде индуцирано, отчетено и контролирано, като това е начинът за разбирането на основите на това подсъзнателно невробиологично явление (Младенов и Илиев, 2010).

Роля на нервни структури, свързани с REM, NREM сън, pedunclopontine tegmental nucleus и протеин киназа A:

Различни експериментални проучвания при хора и животни в последните години показват ролята на pedunclopontine tegmental nucleus (PPT) на мозъчния ствол в фазите на SWS (slow wave sleep) и REM съня (Pace-Schott and Hobson, 2002; Garcia et al., 2001, 2003, 2008, Datta and Maclean, 2007; Lydic and Badhoyan, 2008). PPT се намира в дорзолатералния тегментум и съдържа голяма група холинергични и нехолинергични неврони, разпростиращи се в мозъчния ствол и предния мозък (Jones 2004, Wang and Morales, 2009). Изследванията доказват, че невроните от PPT изпълняват съществена роля в REM фазите и SWS (бавновълновия сън) (Thakkar et al., 1998, Datta and Siwek, 2002). PPT невроните показват свързана с REM съня асоциирана иму-

нореактивност между фосфолирирания цикличен аденозин монофосфат (сАМР), елемент свързващия протеин рСРЕВ-ИР и с-Fos протеина (с-Fos-ИР). От REM асоциираните рСРЕВ-ИР клетки 95% са холинергични (Datta et al., 2009). (фиг. 1)



Медиален срез на активни ацетилтрансферазни неврони в PPT ядро свързани с REM фазите и SWS (бавновълновия сън). Myung Sik Lee, et. al.

Изследванията на Datta and Siwek (1997), Data et al. (2002) показват, че стимулиращият невротрансмитер глутамата активира йонотропни глутаматени (kainite) рецептори върху PPT невроните, които индуцират REM съня. Интересно е, че в този момент се активират GABA_B рецептори готови в определен момент да подтиснат REM съня, както и PPT невронната активност (Ulloor et al., 2004). Други изследвания показват, че kainite рецепторите, както и GABA_B рецепторите в PPT са свързани с сАМР зависимия протеин киназа А (сАМР-РКА), сигнален път, регулиращ SWS REM съня (Datta and Prutzman, 2005; Bandyopadhyaya et al., 2006), както и това, че аплицирането на excitotoxin в PPT води до разрушаване на холинергичните неврони и повлиява хомеостазата на REM съня. Datta and Frank (2010) доизясняват ролята на тези механизми, холинергичните неврони и значението на елемент свързващия протеин рСРЕВ-ИР, като депривация в REM съня е получена при подтискане на нивата на протеинкиназната активност. Те демонстрират, че рpСAMPs в PPT супресират РКА активност и повишават REM съня, породен от REM депривация, като изследването доказва, че увеличената активация на сАМР-РКА в PPT холинергичните клетки е с огромно значение за хомеостазната активация на REM съня.

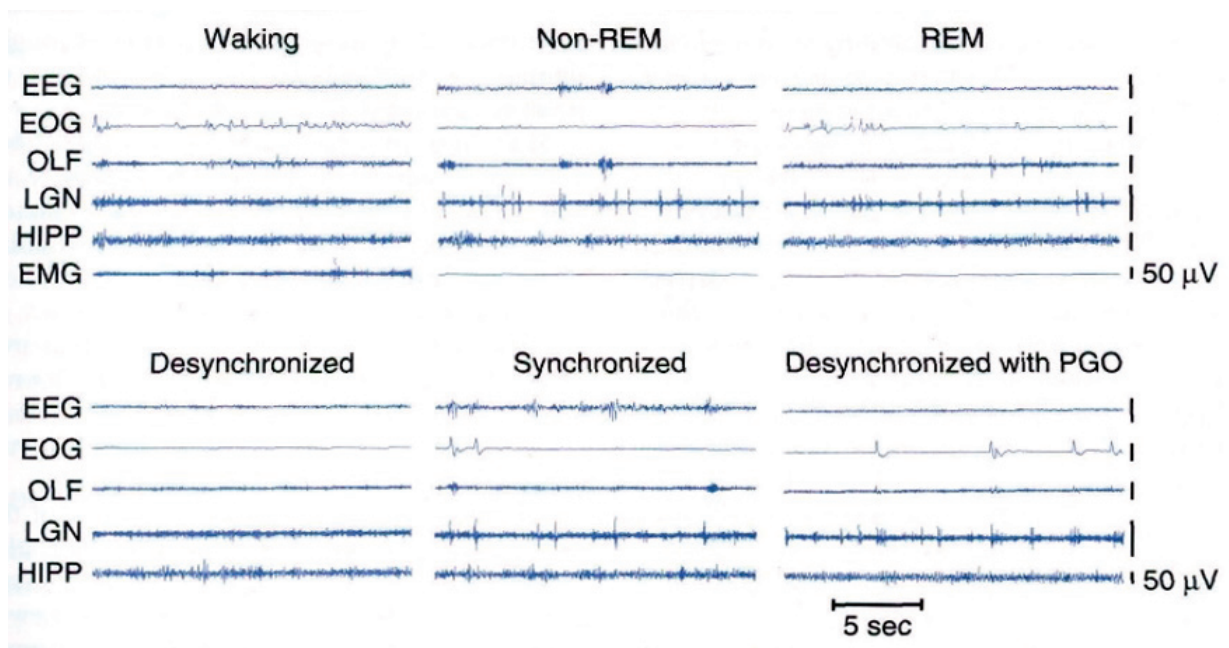
Активиращи и деактивиращи REM-ON и REM-OFF неврони в мозъчния ствол са отговорни за регулацията на REM съня, но цялостният процес на активация е неясен. Първите са продължително активни като се изключва REM фазата и инхибиторния невротрансмитер GABA, отговорен за навлизането в REM сън. REM-ON невроните от своя страна са активни през цялото време и по слабо по времето на REM сън. Апликацията с GABA_A антагониста пикротоксин чрез канюли в педунколопонтиниовите зони на мозъчния ствол където броя на REM-ON невроните е най-голям доказва, че тези холинергични неврони са отговорни за REM съня. REM съня е редуциран за 6 h по време на проведената манипулация (Mallick and Pal, 2005).

PGA вълни, REM фаза, NREM фаза:

За да могат да бъдат изяснени и установени множеството взаимовръзки между различни нервни структури посредством различните вълнови биоелектрични колебания, REM и NREM фазите показват точно как определени мозъчни структури биват активирани. Характерни са определени

биохимични промени в зависимост от това дали определения вид бозайник изпада в бавновълнов сън или парадоксален сън. REM фазата има значение за консолидирането на паметовите следи, а NREM за бързото възстановяване на организма по време на покой, като това е потвърдено чрез неврофизиологични и етологични изследвания. (Младенов и Илиев, 2009).

За новооткритите понто-геникуло-окципитални неврони (PGO) се смята, че може би те имат роля в събирането на информация и предаването ѝ от мозъчния ствол до предния мозък, както и за някои поведенчески и свързани с растежа прояви (Nelson et al., 1983), като отчитането на PGO (ponto-geniculo-occipital) вълните по време на REM и NREM фазата показва активирането на структури свързани с тях. При хора фазови потенциали са отчетени в кората по време на REM съня, както и в моста (Salzarulo et al. 1975; Lim et al., 2007). До момента вълни в LGB (lateral geniculate body) при хора по време на сън не е отчетено, но при котката резултатите са добри (Siegel et al., 1984). (фиг. 2).



Полиграфски записи при котка. Отчетени са чрез сензоромоторна електроенцефалограма (ЕЕГ) състояния в преден мозък 4 дни след поставяне на електроди в понтомедуларната област. EOG (електроокулограма), OLF (обонятелна луковича), LGN (латерално геникулатно ядро). HIPP (хипоталамус) EMG (електромиограма в дорзалната част на врата).

При тях вълновата амплитуда и честотните характеристики на PGO вълните са записани в областта, като моста и окципиталния кортекс, където те са най-силно изразени (Datta, 1997). Вълните са двуфазни с продължителност от 60-120 милисекунди и амплитуда от 200-300 миливолта. PGO вълните при плъховете показват същите резултати (Datta et al., 1998,1999). PGO вълни могат да се появят и по време на REM фаза (Datta and Hobson, 2000). Самостоятелните тип 1 вълни са отчетени по време на NREM сън, при който няма очни движения, а множествените тип 2 вълни са отговорни за REM съня (Morrison and Pompeiano, 1966). Те присъстват на 55-65% от всички записи по време на REM сън (Datta et al., 1992; Datta and Hobson, 2000).

Мелатонин, серотонин и МТ и 5HTрецептори, свързани с биологичния феномен съня:

Централната нервна система, чрез своите активиращи и задръжни процеси, е като релейна подстанция, осъществяваща контрол на различни нейни структури. Тази фазова, променяща се

акционна и потискаща се дейност, се е усъвършенствала и променяла в процеса на еволюцията по различни и разнообразни неврофизиологични и биохимични начини, независимо от съответствието на дадените тъкани, рецептори и хормони, свързани със съня при различните индивиди. Наблюдавайки това явление при животни и хора, се показва еволюционната пластичност на този биологичен феномен. Това се дължи на по-големия брой възможни комбинации на свързване на биологично активните вещества серотонин (5-Hydroxytryptamine) и мелатонин (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine), отделяни от епифизата, при агонизъм и антагонизъм с голям брой рецептори (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, 5-HT₇, MT₁, MT₂). Интересно е, че рецепторите на тези биологично активни вещества са разпространени в цялото тяло на бозайниците (**Sari et al.**, 1999; **Makarenko et al.**, 2002; **Naji et al.**, 2004). Отделянето на мелатонина, отговорен за циркадните ритми се регулира от супрахиазматичното ядро (SCN) чрез активирането на MT1 и MT2 рецепторите, както и два свързани G протеина (**Dubocovich**, 2007). Те инхибират невронната активност и прехода между циркадните ритми в SCN. Последни публикации представят зависимости между рецепторите и SCN на бозайниците, като показват ролята на физиологичните и хистологични нива в човешкия мозък и мозъка на гризачите, чрез засилване или забавяне на тези механизми (**Edgar et al.**, 1993). Освен връзката със съня, SCN има огромна роля и в хомеостазата и развитието на индивидите, като играе огромна роля и при половото развитие, сенилната деменция и възрастта (**Swaab et al.**, 1985). Връзката между серотонина и мелатонина не е докрай изяснена, но основните биохимични пътища, биологични ефекти и рецептори са идентифицирани. Мелатонинът има основно ML1 и ML2 рецептори (наричани още ML3 рецептори) и съответните им субтипове Mel1a, Mel1b, Mel1c (Reppert 1997). За ML1 се смята, че играе роля в регулацията на супрахиазматичното ядро (SCN) и циркадните ритми (**Hunt et al.**, 2001). Ендогенно той се получава от 5-хидрокситриптамина известен още като серотонин, като процесът се катализира от ензима N-ацетилтрансфераза (NAT). В последната стъпка на биосинтезния път на мелатонина е катализирането на реакцията с ензима хидроксииндол-О-метилтрансфераза (HIOMT), при което N-ацетил серотонинът се превръща в N-ацетил-5метокситриптамин. Образуван в пинеалоцитите хормонът, бива излъчен в периферното кръвообращение, като по този начин достига до тъканите и органите (**Кънчев и Байчев**, 2008).

Серотонинът (5-хидрокситриптамина), както и неговите агонисти, влияещи на 5-HT в почти всички случаи, водят до потискане на REM съня (**Bjorvatn et al.**, 1997; **Gillin et al.**, 1994). Интересно е действието на шаманската билкова комбинация Ayahuasca. Тя, както и билката *Calea Zacatechichi* (**Mayagoitia et al.**, 1986), не споделят ефектите върху ЦНС, както и повечето психофармакологични ефекти спрямо REM съня. Ayahuasca съдържа индола N,N-dimethyltryptamine (DMT) и бета-карболини с MAO инхибиращ ефект. Без MAOI (моноаминооксидазен инхибитор) действието DMT не би се проявило, поради наличието на моноаминооксидаза в стомаха и ЦНС, която го разгражда преди да достигне кръвния ток. Сравнение на два топографски QEEG изследвания при хора показват значението на емоционалното състояние на пациентите и пластичността на нервните центрове, както и интересни засилвания в алфа и тета ритмите на мозъка (**Младенов**, 2011). Ayahuasca, сравнена с частичния индолов агонист d-amphetamine показва повишаване на средната продължителност на периодите на REM съня (Manel et al. 2008), което доказва значението на 5HT_{2A} и 5-HT_{2C} рецепторите, на които тя влияе (**Fitzgerald et al.**, 1999, **Grella et al.**, 2003, **Smith et al.**, 1998).

Орексин (Hypocretin), и Orexin рецептори, свързани с биологичния феномен съня:

Orexin A и B известен още като хипокретин 1 и 2 представлява малки невропептиди продуцирани от невроните в хипоталамуса (**Sakurai et al.**, 1998; **De Lecea et al.**, 1998). Невроните, съдържащи орексин инервират региони, свързани с контрола на цикъла сън-будно състояние, апетита,

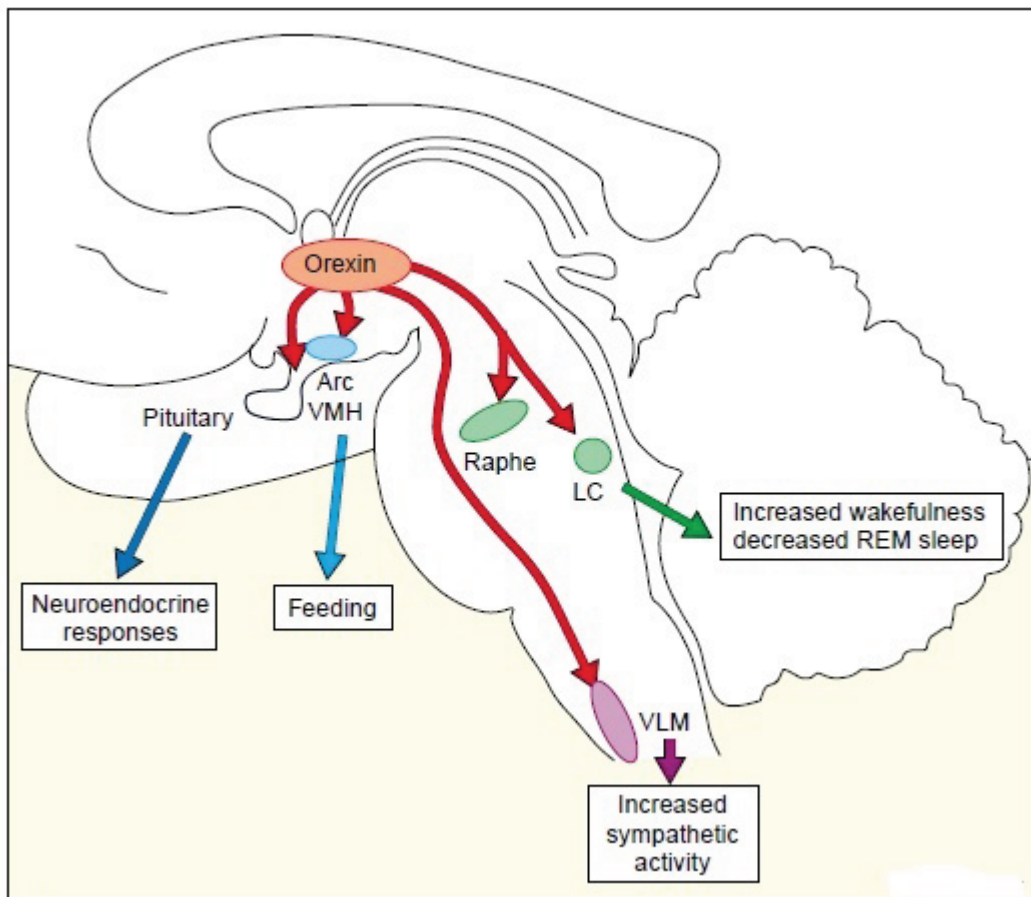


Схема на орексинови неврони с различна поведенческа активност

терморегулацията и автономния контрол на ЦНС (Peyron et al., 1998; Chemelli et al., 1999), като орексинът влияе на възбуждането на пост-синаптичните неврони (De Lecea et al., 1998; Peyron et al., 1998). Орексиновите неврони са основно активни в будно състояние (Estabrook et al., 2001), като инфузия с орексин А в латералния вентрикул повишава бодърстването, приема на храна, телесната температура и симпатиковата нервна система. (Hagan et al., 1999; Yoshimichi et al., 2001; Matsumura et al., 2001). (фиг. 3)

Независимо от многото функции, които орексинът контролира, нарколепсията при животните е от най-изявените патологични прояви вследствие сигнална орексинова дисфункция. Опити с кучета и мишки с орексинова блокада и мутации на орексиновите рецептори показват симптоми на нарколепсия, характерна за тази при хората (Chemelli et al., 1999; Lin et al., 1999). Хората с нарколепсия имат хронични или постоянни прояви на сън през деня, като това най-често започва в млада детска възраст и често се съчетава с епизодични смущения в REM съня по времето на този

подобен на сън феномен, когато са будни. Мускулна парализа, както и интензивни сънища могат да възникнат по времето на REM съня, като при някои пациенти могат да бъдат наблюдавани подобни на сън халюцинации или внезапни прояви на мускулна парализа или каталепсия. Редукцията в хипоталамусовите орексинови неврони по време на нарколепсията се наблюдава при хората, когато концентрацията на орексин в тяхната цереброспинална течност е намалена (**Nishino et al., 2000; Peyron et al., 2000; Thannickal et al., 2000**). Важно е да се спомене, че нарколепсията при кучетата и мишките много по-често е вследствие на мутация в гените, кодиращи орексина или неговите рецептори, като при хора това явление е много рядко срещано (**Peyron et al., 2000**).

Интересен модел за нарколепсия при хора, направен с животни е публикуван от **Hara et al.** (2001), които създават мишка с придобита загуба на орексинови неврони. Тази мишка съдържа трансген, който при хора е орексинов промотор, кодиращ експресията на мутирала форма на ataxin-3 протеина, отговорен за индуцирана апоптоза на невроните. На 8-седмична възраст мишката губи 90% от орексиновите си неврони, а достигайки 15-та седмица почти всички липсват. Тази невронна смъртност е характерна само за орексиновите неврони, като съседните, продуциращи невропептид Y и меланин са незасегнати. Интересно е, че мишката има малки дневни вариации в REM съня, резки изпадания в REM сън, както и внезапни задържни поведенчески промени, като тя изпада в колапс или има внезапни трептения, подобни на каталепсията при хората. Това изследване, както и проведеното с орексиново лишени мишки (**Chemelli et al., 1999**), показват по-слаби дневни вариации в REM съня и те често бързо навлизат в REM сън. Понякога се наблюдава и рязко преминаване от будно състояние в REM сън, което е характерно за хората с нарколепсия. Невроните в моста се повлияват от тези промени и са силно повлияни от циркадните ритми цикъла сън-будно състояние (**Dijk et al., 1995**). Освен отклоненията в поведението orexin/ataxin-3 мишката показва, че орексиновите неврони са отговорни и за храненето и хомеостазата. Мишките, при които липсват орексиновите пептиди, се хранят нормално, като тези, получаващи дажба с високо съдържание на мазнини повишават по бързо телесното си тегло в сравнение с контролите (**Willie et al., 2001**). На 20-седмична възраст те тежат 40% повече от масата на контролите, като ядат по-малко през нощта, когато нормално тяхното хранително поведение трябва да е завишено.

В тази обзорна статия е показана ролята на множеството функционални взаимовръзки между различни ендогенни съединения, рецептори, нервни структури, както и определени нервни центрове, неврони и полета от ЦНС, свързани с протичането и повлияването на хомеостазата, REM, SWS, както и регулирането на циркадните ритми. Разкриването, модулирането и отчитането им, е ключ за създаването на формулата за разгадаване на неизяснени до сега невронни механизми в ЦНС.

Представени са някои възможни комбинации на взаимодействие между серотонина и мелатонина при наличие на агонизъм и антагонизъм с голям брой рецептори.

Нервопептидът орексин и неговите изоформи са свързани с фазовопроменящата се акционна и подтискаща дейност в неокортекса, като влияят върху протичането на REM съня и нарколепсията при животните и човека.

Сънят е неизяснен до край природен феномен, независимо от развитието на съвременната наука, като процесите по времето на WILD (wake induced lucid dream, DILD (dream induced lucid dream), REM и NREM са разгадани, известни и интересни, колкото тези, отчитани в големия адронен колайдер на частици.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Кънчев, Л. и Ж. Байчев, 2008.** Репродуктивна ендокринология. София, ISBN: 978-954-8319-45-4, 135-139.
2. **Младенов, Д., 2010.** Екзотични растения и гъби и тяхното приложение във ветеринарната

медицина. Годишник за студентски научни изследвания “Управление и устойчиво използване на биологичните ресурси“, том 2, брой 1, ISSN:1314-5266, 106-113.

3. Младенов, Д., Я. Илиев, 2010. Сънят-ключ към основите на подсъзнателната невробиология. Сборник доклади от научна конференция Традиции и съвременност във ветеринарната медицина ISSN:1313-4337, 64-74.

4. Младенов, Д., 2011. Науката за съня и медицината. Трета национална студентска научна конференция, Годишник за студентски научни изследвания: „Управление и устойчиво използване на биологичните ресурси“, т.1 (под печат).

5. Bandyopadhyaya, R. S, Datta S., Saha S., 2006. Activation of pedunculopontine tegmental protein kinase A: a mechanism for rapid eye movement sleep generation in the freely moving rat. *Neurosci* 26:8931-8942.

6. Barbanoj, M. J., J. Riba, S. Clos, S. Gimenez, E. Grasa, S. Romero, 2008. Daytime Ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 196,315-326.

7. Bjorvatn, B., Snorre Fagerland, Tore Eid, Reidun Ursin, 1997. Sleep/waking effects of a selective 5-HT_{1A} receptor agonist given systemically as well as perfused in the dorsal raphe nucleus in rats. *Brain Research*. Volume 770, Issues 1-2, 3 October 1997, p. 81-88.

8. Chemelli R M, Willie J. T, Sinton C. M., Elmquist J. K., Scammell T, Lee C., Richardson J. A, Williams S. C., Xiong Y., Kisanuki Y. et al., 1999. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98:437-451

9. Datta, S., Siwek D. F., Stack E. C., 2009. Identification of cholinergic and non- cholinergic neurons in the pons expressing phosphorylated cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein as a function of rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 163:397-414.

10. Datta, S., Siwek D. F., 2002. Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *Neurosci Res* 70:611-621.

11. Datta S., Spoley E. E, Mavanji V. K, Patterson E. H., 2002. A novel role of pedunculopontine tegmental kainate receptors: a mechanism of rapid eye movement sleep generation in the rat. *Neuroscience*, 114:157-164.

12. Datta, S. , Siwek D. F., 1997. Excitation of the brainstem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *J. Neurophysiol* 77:2975-2988.

13. Datta, S., Siwek, D. F., Patterson, E. H., & Cipolloni, 1998. Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse* 1998, .409-423.

14. Datta, S., Patterson, E. H., & Siwek, D. F., 1999. Brainstem afferents of the cholinceptive pontine wave generation sites in the rat *Sleep Research Online* 2, 79-82.

15. Datta, S., & Hobson J. A., 2000. The rat as an experimental model for sleep neurophysiology. *Behavioral Neuroscience*, 114,1239-1244.

16. Datta, S, Maclean R. R., 2007. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neurosci Biobehav Rev.*, 31:775-824.

17. Datta, S., Prutzman S. L., 2005. Novel role of brain stem pedunculopontine tegmental adenylyl cyclase in the regulation of spontaneous REM sleep in the freely moving rat. *J. Neurophysiol*, 94:1928-1937.

18. Datta, S. and F. Desarnaud, 2010. Protein Kinase A in the Pedunculopontine Tegmental Nucleus of Rat Contributes to Regulation of Rapid Eye Movement Sleep . *The Journal of Neuroscience*, September 15, 30 (37):12263-12273.

19. Dijk D. J., Czeisler C. A., 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J. Neurosci*, 15:3526-3538.

20. Dubocovich, M. L., 2007. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*, 8 Suppl 3:34-42.

21. De Lecea L, Kilduff T. S., Peyron C., Gao X. , Foye P. E. , Danielson P. E. , Fukuhara C., Battenberg E. L. , Gautvik V. T. , Bartlett F. Sn., 1998. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:322-327.

22. Edgar, D. M. , W. C. Dement, and C. A. Fuller, 1993. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *The Journal of Neuroscience*. 1 March 13 (3): 1065-1079.

23. Estabrooke, I., McCarthy M., Ko E., Chou T, Chemelli R., Yanagisawa M., Saper C., Scammell T., 2001. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J. Neurosci* 21:1656-1662.

24. Fitzgerald, L. W., Conklin, D. S., Krause, C. M., Marshall, A. P., Patterson, J. P., Tran, D. P., Iyer, G., Kostich, W. A., Largent, B. L. and Hartig, P. R., 1999. High-affinity agonist binding correlates with efficacy (intrinsic activity) at the human serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors: evidence favoring the ternary complex and two-state models of agonist action. *J. Neurochem*, 72:2127-2134.

25. Garcia-Rill, E., Skinner R. D., Miyazato H., Homma Y., 2001. Pedunculopontine stimulation induces prolonged activation of pontine reticular neurons. *Neuroscience*, 104:455-465.

26. Garcia-Rill, E., Kobayashi T., Good C., 2003. The developmental decrease in REM sleep. *Thalamus Relat Sys.*, 2:115-131.

27. Garcia-Rill, E., Charlesworth A., Heister D., Ye M., Hayar A., 2008. The developmental decrease in REM sleep: the role of transmitters and electrical coupling. *Sleep* 31:673-690.

28. Gillin, J., Christian Wojciech Jernajczyk, Dirceu de C. Valladares-Neto, Shahrokh Golshan, Michael Lardon, 1994. Stephen M. Stahl. Inhibition of REM sleep by ipsapirone, A 5HT_{1A} agonist, in normal volunteers. *Psychopharmacology*, December 1994, Volume 116, Issue 4, pp 433-436.

29. Grella B., M. Teitler, C. Smith, K. Herrick-Davis, R. A. Glennona, 2003. Binding of beta-carbolines at 5-HT₂ serotonin receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13 pp.4421-4425.

30. Hagan, J., Leslie R, Patel S., Evans M, Wattam T., Holmes S., Benham C., Taylor S., Routledge C., Hemmati P., Munton R., 1999. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10911-10916.

31. Hara, J., Beuckmann C. T., Nambu T., Willie J. T., Chemelli R. M., Sinton C. M., Sugiyama F., Yagami K., Goto K., Yanagisawa M., Sakurai T., 2001. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 30:345-354.

32. Hunt Amanda, E., Walid M. Al-Ghoul, Martha U. Gillette and Margarita L. Dubocovich, 2001. Activation of MT₂ melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Physiol Cell Physiol* January 1. 2001 vol. 280 no. 1,10-18.

33. Jones, B. E., 2004. Paradoxical REM sleep promoting and permitting neuronal networks. *Arch Ital Biol.*,142:379-396.

34. Jones, B. E., 2005. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol. Sci.*,2005,26:578-586.

35. Kozlowski, G. P., Wilson S., Arch J. R. , Buckingham R. E. , Haynes A. C., Carr S. A., Annan R. S. , McNulty D. E., Liu W. S. , Terrett J. A. , Elshourbagy N. A. , Bergsma D. J., Yanagisawa M., 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. 92:573-585.

36. Lim Andrew, S., Andres M. Lozano, Elena Moro, Clement Hamani, William D. Hutchison, Jonathan O. Dostrovsky, Anthony E. Lano, Richard A. Wennbero and Brian J. Murray, 2001. Characterization of REM-Sleep Associated Ponto-Geniculo-Occipital Waves in the Human Pons. *Sleep*. 2001 July 1; 30 (7): 823-827.

37. Lin, L, Faraco J., Li R., Kadotani H., Rogers W., Lin X., Qiu X., de Jong P. J., Nishino S.,

Mignot E., 1999. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. 98:365-376.

38. Lydic, R., Baghdoyan H. A., Monti J. M., Pandi-Perumal S. R., Sinton C. M., 2008. Acetylcholine modulates sleep and wakefulness: a synaptic perspective. *Neurochemistry of sleep and wakefulness* 109-143.

39. Mallick, N. Birendra, Sangeeta Singh, Dinesh Pal, 2005. Role of alpha and beta adrenoceptors in locus coeruleus stimulation-induced reduction in rapid eye movement sleep in freely moving rats. *Behavioural Brain Research* Volume 158, Issue 1, 7 March 2005, Pages 9-21.

40. Matsumura, K, Tsuchihashi T., Abe I., 2001. Central orexin-A augments sympathoadrenal outflow in conscious rabbits. *Hypertension*, 37:1382-1387.

41. Mayagoitia, Lilian., Jose-Luis Diaz and Carlos M. Contreras, 1986. Psychopharmacologic Analysis of an Alleged Oneirogenic Plant: *Calea zacatechichi*. *Journal of Ethnopharmacology* 18. 229-243.

42. Makarenko I. G. , Meguid M. M. , Ugrumov M. V., 2002. Distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine 1B (5-HT (1B)) receptors in the normal rat hypothalamus. *Neurosci Lett.*; 328 (2):155-9.

43. Morrison, A.R., O. Pompeiano, 1966. Depolarization of Central Terminals of Group Ia Muscle Afferent Fibres during Desynchronized Sleep. *Nature*, 210, 201-202.

44. Naji, L, Carrillo-Vico A, Guerrero J. M., Calvo J. R., 2004. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs. *Life Sci. Mar 19;74 (18):2227-2236*.

45. Nelson, J. P., R. W. McCarley, and J. A. Hobson, 1983. REM sleep burst neurons, PCO waves, and eye movement information. *AJP -JN Physiol* October 1. vol. 50 no. 4 784- 797.

46. Nishino, S., Ripley B., Overeem S., Lammers G. J., Mignot E., 2000. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 355:39-40.

47. Pace-Schott, E. F. , Hobson J. A., 2002. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 3:591-605.

48. Peyron, C, Tighe D. K., van den Pol A. N., de Lecea L., Heller H. C., Sutcliffe J. G., Kilduff T. S., 1998. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci*, 18:9996-10015.

49. Peyron, C., Faraco J., Rogers W., Ripley B., Overeem S., Charnay Y., Nevsimalova S., Aldrich M., Reynolds D., Albin R. et al., 2000. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Medicine*, 6:991-997.

50. Reppert Steven, M., 1997. Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. *J. Biol. Rhythms* December 1997 vol. 12 no. 6, 528-531.

51. Sakurai, T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R. M., Tanaka H., Williams S. C., Richardson J. A., Kozlowski G. P., Wilson S. et al., 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 92:573-585.

52. Salzarulo, P, G. C. Lairy, J. Bancaud, C. Munari, 1975. Direct depth recording of the striate cortex during REM sleep in man: are there PGO potentials? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* Volume 38, Issue 2, February 1975, Pages 199-202.

53. Sari, Y, Miquel M. C. , Brisorgueil M. J. , Ruiz G. , Doucet E. , Hamon M. , Vergé D., 1999. Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine 1B receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience*. 88 (3):899-915.

54. Siegel, J. M. , Nienhuis R., Tomaszewski K. S., 1984. REM sleep sings rostral to chronic transections at the pontomedullary junction. *Neurosci Lett*, 45:241-246.

55. Smith, R. L., H. Canton, R. J. Barret, E. Sanders-Bush, 1998. Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 61, pp. 323-330.

56. Swaab, D. F., E. Fliers and T. S. Partiman, 1985. The Suprachiasmatic Nucleus of the Human Brain in Relation to Sex, Age and Senile Dementia. *Brain Research* 342, 37-44.

57. Thakkar, M. M. , Strecker R. E. , McCarley R. W., 1998. Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *Neurosci.* 18:5490-5497.

58. Thannickal, T., Moore R.Y., Nienhuis R, Ramanathan L., Gulyani S., Aldrich M., Cornford M, Siegel J. M., 2000. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27:469-474.

59. Ulloor, J., Mavanji V., Saha S., Siwek D. F., Datta S., 2004. Spontaneous REM sleep is modulated by the activation of the pedunculopontine Tegmental GABA-B receptors in the freely moving rat. *J. Neurophysiol.*, 91:1822-1831.

60. Wang, H. L. , Morales, 2009. Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei contain distinct populations of cholinergic, glutamatergic and GABAergic neurons in the rat. *Eur J Neurosci*, 29:340-358.

61. Willie, J. T. , Chemelli R. M. , Sinton C. M., Yanagisawa M., 2001. To eat or to sleep? orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*, 24:429-458.

62. Yoshimichi, G., Yoshimatsu H., Masaki T., Sakata T., 2001. Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp. Biol. Med.*, 226: 468-476.

ENDOGENOUS COMPOUNDS AND RECEPTOR SYSTEMS RELATED TO THE BIOLOGICAL PHENOMENON SLEEP

D. Mladenov, Y. Iliev

Forestry University, Faculty of Veterinary Medicine - Sofia

SUMMARY

This review article, presents data from modern scientific research publications, about this biological phenomena, that shows different and various mechanisms, changes, differences and receptor relationship interactions in biochemical, bioelectrical and neurophysiological field. Described are endogenous compounds and receptor systems in which the research results are most important and impressive. The main focus is on the specific nerve centers and fields in brain related to this biological phenomenon, circadian rhythms, REM and NREM stages, melatonin, serotonin, orexine, gamma-aminobutyric acid, the specific receptors associated with them, and information about pathological sleep states associated with these plastic mechanisms. The depths of the interneuron relationships and processes are not fully understood, as well as the endogenous receptor changes during different cyclical phases of sleep. Explaining and solving these problems is a basis for fundamental discoveries in modern science.

Ke ywords: *endogenous compounds, receptor systems, sleep, neurophysiological effects, bioelectric potentials, nerve centers.*

y_iliev@yahoo.com