

CZU: 616.89-008.45:616.89.15

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.47>

VARIAȚIILE CIRCADIENE A NEUROTRANSMIȚĂTORILOR ȘI TULBURĂRILE COGNITIVE

Irina IURCU¹,Adrian LUPUȘOR^{1,2},Mădălina CEBUC¹,Lilia ROTARU², dr. în șt. med., conf. cercet.,Stela ODOBESCU², dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,Oxana GROSU² dr. în șt. med.,Svetlana LOZOVANU¹, dr. în șt. med., conf. univer.,Ion MOLDOVANU^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univer.,Victor VOVC^{1,2}, dr. hab. în șt. med., prof. univer.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „D. Gherman”, Chișinău, Republica Moldova*e-mail: iurchenkoirina47@gmail.com*

Rezumat.

Pentru a anticipa și a se adapta la evenimentele zilnice recurente determinate de rotația pământului, organismele prezintă mecanisme de reglare menite să controleze homeostazia în diferite condiții de iluminare, numite ritm circadian (RC).

RC reprezintă o rețea biologică endogenă responsabilă de coordonarea ciclurilor timp de 24 de ore la nivel genetic, biochimic, fiziologic și comportamental. Sistemele de control ale RC transmit semnale ale timpului în întregul organism, toate procesele interne prezentând un nivel de activitate diurn maxim și minim gestionat prin intermediul modului de reglare a neurotransmisiei în structurile neuronale cheie.

Cunoașterea variațiilor cotidiene ale activității neurotransmițătorilor în sistemul nervos central este esențială în stabilirea mecanismelor eficiente de neuroprotecție. Acest studiu sintetizează cunoștințele actuale privind interacțiunea dintre ritm circadian, fluctuații ale neurotransmițătorilor, precum și impactul acestora asupra neuroprotecției și sănătății mintale.

Cuvinte cheie: ritm circadian, neurotransmițători, funcții cognitive, boli neurodegenerative.

Summary. Circadian variations of neurotransmitters and cognitive dysfunctions.

To anticipate and adapt to recurring daily events driven by the earth's rotation, organisms exhibit regulatory mechanisms designed to control homeostasis under different lighting conditions, called circadian rhythm (CR).

The CR represents an endogenous biological network that coordinates 24-hour cycles at the genetic, biochemical, physiological, and behavioral levels. CR control systems transmit timing signals throughout the organism, with all internal processes exhibiting a daily maximum and minimum activity level managed through modulation of neurotransmission in critical neural structures.

Knowing the daily variations of neurotransmitter activity in the central nervous system is essential in establishing effective neuroprotection mechanisms. This study summarizes current knowledge on the interplay between circadian rhythm, neurotransmitter fluctuations, and their impact on neuroprotection and mental health.

Keywords: circadian rhythm, neurotransmitters, cognitive functions, neurodegenerative diseases.

Резюме. Циркадные вариации нейромедиаторов и когнитивные расстройства.

Чтобы предвидеть и адаптироваться к повторяющимся ежедневным событиям, определяемым вращением Земли, организмы проявляют регуляторные механизмы, предназначенные для контроля гомеостаза в различных условиях освещения, называемые циркадными ритмами (ЦР).

ЦР представляет собой эндогенную биологическую сеть, ответственную за координацию 24-часовых циклов на генетическом, биохимическом, физиологическом и поведенческом уровнях. Системы управления ЦР передают сигналы синхронизации по всему организму, при этом все внутренние процессы, демонстрирующие суточный максимальный и минимальный уровень активности, управляются посредством модуляции нейротрансмиссии в ключевых нервных структурах.

Знание циркадных вариаций активности нейротрансмиттеров в центральной нервной системе необходимо для понимания механизмов нейропротекции. В этом исследовании обобщаются современные знания о взаимодействии циркадных ритмов, вариаций нейротрансмиттеров и их влиянии на нейропротекцию и психическое здоровье.

Ключевые слова: циркадный ритм, нейротрансмиттеры, когнитивные функции, нейродегенеративные заболевания.

Introducere.

Neurotransmițătorii (NeT) sunt o componentă esențială a funcționării sistemului nervos central. Aceștia, sunt substanțe biochimice endogene care sunt ambalate în vezicule din terminalele nervoase presinaptice și sunt eliberați prin exocitoza veziculelor sinaptice cu ajutorul Ca^{2+} . Veziculele sunt asociate cu locul activ al membranei celulare presinaptice, implică o serie de procese de eliberare de NeT și fuzionează cu membrana celulară atunci când influxul de Ca^{2+} declanșează un potențial de acțiune. Eliberarea este controlată de diferite procese de plasticitate presinaptică pe termen lung care modifică probabilitatea eliberării veziculelor, influențând astfel proprietățile rețelelor neuronale și diversele forme de procesare a informațiilor subiacente în creier [1].

NeT sunt esențiali pentru viața de zi cu zi și ei sunt implicați în procesele dezvoltării umane timpurii, în neurotransmisie, diferențierea, creșterea neuronilor și dezvoltarea circuitelor neuronale. Din punct de vedere funcțional, apar trei aspecte cheie ale NeT: (1) sunt implicați în mai multe procese având, funcții complexe senzoriale, cognitive, motorii și afective; (2) fac parte din rețele neuronale care au un grad de plasticitate înalt și tind să se modifice și adapteze frecvent în dependență de necesitățile sistemului nervos central; (3) prezintă oscilații diurne care determină intensitatea și calitatea proceselor sus-menționate. Totodată tulburările în homeostazia NeT corelează cu deficitul cognitiv și afectarea țesutului neuronal, fiind unul din mecanismele fiziopatologice care determină dezvoltarea tulburărilor cognitive. Scopul acestui articol este de a studia importanța variațiilor circadiene ale NeT pentru funcția cognitivă normală, precum și relația dintre tulburările variațiilor circadiene ale NeT și tulburările cognitive.

Scop.

Cercetarea variației secreției neurotransmițătorilor în schimbarea ritmică a zilei și nopții, înțelegerea proceselor biologice și moleculare ce influențează funcțiile cognitive și emoționale.

Material și metode.

Acest studiu reprezintă o sinteză de literatură bazată pe analiza a 31 de articole publicate în perioada 2001-2023 selectate din bazele de date PubMed, Springer Link, UpToDate, excepție face sursa din 1995 (Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms?).

Rezultate și discuții.

1. Ritmul circadian: scurt istoric, mecanismele de bază

Au fost documentate numeroase studii ce descriu mecanismele care controlează ritmurile diurne la ni-

vel molecular. Începând cu anul 1729 au fost efectuate publicații de Jacques d'Ortois de Mairan despre mișcările frunzelor de Mimosă în întunericul constant, iar apoi au urmat publicații privind ceasul de flori în filosofia botanică, pentru a estima ora din zi în funcție de sincronizarea florilor deschise și închise pe câmp și studii ce au demonstrat mișcarea frunzelor într-o perioadă de 22 de ore, ce sunt dependente de fluctuațiile de lumină și temperatură. Evoluția studiilor au continuat cu lucrări despre descrierea ritmului circadian endogen la șobolan și ca urmare descoperirea bazei celulare și fiziologice a fotorecepției non-vizuale la mamifere, descrierea ceasurilor circadiene periferice.

Ritmul circadian (RC) reprezintă fluctuațiile regulate, pe parcursul a 24 de ore, ale intensității proceselor și reacțiilor fiziologice, ca urmare a influenței factorilor interni și externi [2].

La baza menținerii bunei funcționări al acestor bioritmuri este un sistem de rețele neuronale interconectate și bine sincronizate printr-un peacemaker principal - nucleul suprachiasmatic (NSC). Acesta asigură la nivel central simbioza proceselor homeostatice prin integrarea eficientă a indicatorilor de timp endogeni, cât și exogeni. NSC este format din doi nuclei situați în jurul celui de-al treilea ventricul deasupra chiasmei optice. Acesta se împarte în subregiuni, ce gestionează expresia și locația neuronilor ce conțin peptida intestinală vasoactivă (VIP) și peptida de eliberarea a gastrinei (GRP), precum și arginina vasopresina (AVP).

NSC, numit și peacemaker-ul sistemului de reglare circadiană, sincronizează ciclurile endogene cu cele ale mediului, prin intermediul căilor aferente și eferente.

Căile aferente sunt: calea retinohipotalamic (TRH), calea geniculohipotalamică (TGH) și unele căi de la nucleul rafe, nucleul pedunculopontin, parabrigheminal și laterodorsal. Principalele sunt TRH și TGH. TRH primește aferențe de la celulele ganglionare fotosensibile din retină și mediază reglarea fotică a ritmicității circadiene prin secreția de glutamat și VIP. TGH din foița intergeniculată furnizează o aferență fotică secundară, indirectă, fiind mediata de stimuli foci și non-foci, cum ar fi o activitate motorie sau comportamentală. NeT implicați în acest tract includeuropeptida Y, GABA, encefalina.

Proiecțiile eferente din NSC se termină în nucleii hipotalamici: fie nucleul preoptic medial, zona subparaventriculară, nucleii ventromedial, dorsomedial, geniculat lateral ventral, nucleul septal lateral. Proiecțiile către nucleul preoptic mediază somnul și starea de veghe. În timpul întunericului, aceste fibre nervoase eliberează norepinefrina și stimulează receptorii beta-1 și alfa-1 care vor stimula sinteza de melatonină[3].

Mecanismul de bază molecular care controlează ritmurile circadiene este format dintr-o buclă de feedback autonom care acționează la nivelul transcripției-translației genice și la degradarea proteinelor de ceas [4, 5].

Genele ceas de bază, care modulează procesul molecular al ritmului circadian, sunt CLOCK și BMAL1. Acestea conțin un domeniu de bază helix-loop-helix care activează transcripția altor gene ceas, cum ar fi PER și CRY și sinteza acestor proteine [4].

Creșterea concentrației de proteine PER și CRY va determina genele PER și CRY să inhibe transcripția proteinelor PER și CRY. Ca urmare concentrația acestor proteine va scădea, iar acest fapt va duce la reactivarea transcripției genelor CLOCK/BMAL1 [5, 6].

Pe lângă genele PER și CRY, modulate de activarea CLOCK/BMAL1, mai există și gena REV-ERB alfa. Aceasta este transcrisă și produce receptorul nuclear orfan REV-ERB alfa care activează un element de răspuns ROR în promotorul BMAL1 pentru a inhiba transcripția acestuia [4]. Pe măsură ce PER și CRY interacționează cu CLOCK/BMAL1 pentru a inhiba transcripția, REV-ERB alfa scade și el, dezinhibând transcripția a BMAL1, permit ca nivelele să crească din nou. CLOCK/BMAL1 conduc, de asemenea, transcripția unui număr mare de alte gene care conțin amplificatori ai boxei E în regiunea lor promotoare, denumite gene controlate de ceas (CCG), permițând astfel ceasului să influențeze o gamă largă de funcții celulare [4, 6].

O parte considerabilă din biologia umană este organizată, sincron, într-un ciclu zi-noapte. Exercițiile fizice, alimentația, digestia și somnul apar în anumite perioade ale zilei, necesitând o fiziologie foarte ordonată. Pentru ca acestea să se realizeze, ceasurile, din tot corpul se sincronizează cu ciclul de 24 de ore în lumină, activitate și alți indici pentru a permite funcționarea fiziologică adaptabilă și corespunzătoare. Majoritatea speciilor, atât organisme unicelulare cât și oamenii, au un ritm circadian individual intern ce reglează majoritatea funcțiilor zilnice. Aceste funcții sunt direct proporționale cu metabolismele organismului, nivelurile hormonale, temperatura centrală a corpului, somnul [7].

Oscilațiile în timpul ritmului circadian au o varietate multiplă de perioade care au capacitatea de a acoperi fracțiuni de secundă, cum ar fi declanșarea unui neuron, sau cicluri cuprinse de la una sau mai multe zile până la un an, cum ar fi hibernarea sau reproducerea sezonieră a mamiferelor [8].

2. Alterarea ritmului circadian

Cunoașterea detaliată a proiecțiilor aferente și eferente ale NSC, mecanismul molecular al ceasului circadian, dar și secreția circadiană de neurotransmi-

țatori sunt esențiali pentru a înțelege abordarea tulburărilor de ritm circadian.

Atunci când ritmurile sunt pierdute sau alterate, funcțiile interne ale organismului și reacțiile la mediu sunt perturbate sau modificate, făcându-l mai susceptibil la o serie de boli și afecțiuni cronice. Cu toate acestea, noțiunea de „tulburare circadiană” este un termen care include atât factori endogeni, cât și cei exogeni și care poartă, de asemenea, numele de dezalinie circadiană, asincronie circadiană sau cronodisrupție [9].

Această dezalinie circadiană poate fi tranzitorie, de scurtă durată sau cu evoluție cronică, în ambele cazuri având impacturi negative. Renumitul fiziolog Michael Foster în lucrările sale a remarcat faptul că tulburare circadiană și impactul său este „o trăsătură prezentă în unele dintre cele mai provocatoare boli ale vremurilor”, inclusiv tulburări mentale precum depresia, tulburarea bipolară și schizofrenia, boala Alzheimer, tulburări de dezvoltare, cum ar fi autismul, tulburări oculare grave [9].

Dacă modificările cronobiologice sunt corectate, afecțiunea sau gravitatea bolii se pot reduce. Experimental [8], s-a observat că răspunsul șoarecilor expuși la agenți patogeni (infecție) este influențat de perioada diurnă care aceștia au fost expuși, ceea ce sugerează că atât vulnerabilitatea infecțioasă a microorganismului, cât și răspunsul imunitar al gazdei au ritmuri circadiene. De exemplu, în timpul somnului cu unde lente, sistemul imunitar este activat mai eficient pentru a contracara infecțiile bacteriene și rezistența la agenții patogeni este sporită. Se crede că citokinele inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa și interleukina 2, care induc acest tip de somn, sunt produse în cantități mai mari în această perioadă [8].

Există dovezi experimentale [8] care sugerează că reglarea circadiană a sistemului antioxidant afectează răspunsul la stresul oxidativ, cu instalarea a deteriorării ADN-ului, oxidarea lipidelor și oxidarea proteinelor. Se știe că superoxid dismutaza este exprimată ritmic. În mod similar, alterările ritmurilor circadiene pot crește starea de stres oxidativ și pot afecta starea de sănătate și de boală. Reieșind din cele expuse mai sus, tulburările de ritm circadian la nivelul sistemelor antioxidante pot fi utilizate ca modele de cercetare a țintelor terapeutice de modulare a speciilor reactive de oxigen, cu scopul de protecție celulară. Un alt exemplu clar al importanței ritmurilor circadiene este atunci când se ia în considerare timpul de apariție a accidentului vascular cerebral, care are un ritm diurn la fel de pronunțat ca și cel al infarctului miocardic. O serie de studii au arătat că, la fel ca și în cazul atacurilor ischemice tranzitorii, debutul accidentului vascular cerebral apare mai frecvent între orele 6 și 12 dimineața, adică

în momentul în care subiecții își încep activitățile și corespunde cu activarea simpatică (creșterea tensiunii arteriale și factorilor procoagulanți [8].

S-a efectuat examinarea gravității leziunilor cerebrale traumatice (TCC) în funcție de momentul zilei într-un model de șobolan și s-a constatat că există o variație diurnă în recuperarea după TCC, cu o recuperare mai bună atunci când traumatismul are loc în timpul orelor de întineric decât în timpul zilei. Aceste constatări se pot explica prin faptul că în cazul leziunilor cerebrale dobândite, ca și în cazul TCC, se observă două tipuri de răspuns: cele care produc leziuni și cele care produc neuroprotecție. În primul caz, excitotoxicitatea produsă de eliberarea excesivă de glutamat penetrant de calciu activează caspele și promovează apoptoza. În timpul răspunsurilor neuroprotectoare, eliberarea de acid gamma-aminobutiric (GABA) inhibă excitabilitatea, activând astfel calea apoptotică și minimizând moartea celulară și leziunile cerebrale. Acest lucru indică faptul că atât glutamatul, cât și GABA au un potențial ridicat de interferență în procesul de leziune. Echilibrul dintre răspunsurile de leziune și cele neuroprotectoare depinde de puterea și eficiența neurotransmisiei sinaptice, respectiv, în dependență de perioada circadiană, va predomina răspunsul neuroprotectiv prin neurotransmisia GABAergică în cazul când e noapte, iar în cazul când e zi și va prevala neurotransmisia glutamatergică va predomina răspunsul citotoxic.

3. Importanța fiziologică a ritmului circadian pentru cogniție

Nu doar funcțiile fiziologice, dar și funcțiile cognitive ale creierului sunt reglate de ritmul circadian. RC are o influență semnificativă asupra performanței cognitive, care atinge vârfuri în timpul zilei și scade noaptea. Perturbarea circadiană poate să nu fie singura cauză a tulburărilor cognitive, cu toate că, poate provoca sau exacerba simptomele la indivizii cu predispoziție la tulburări mintale [10].

Cu toate acestea, diferențele individuale al fiecărui ca subiect, cum ar fi vârsta, sexul, mediul ambiant și educațional, ar putea afecta conexiunea dintre ritm circadian și funcții cognitive, având ca substrat dereglarea sintezei și secreției neurotransmițătorilor.

Poziția strategică a NSC în hipotalamus conturează accesibilitatea lui asupra unei game variate de structuri determinante al funcției cognitive.

Cogniția reprezintă abilitatea sistemului nervos central de a obține, prelucra, stoca și reutiliza informațiile acumulate. Funcția respectivă este modelată la nivelul cortexului prefrontal în strânsă asociere cu nucleii medio-dorsali talamici. În mod individual, fiecare persoană manifestă o rezervă cognitivă (cât și ne-

uronală) proprie care explică o susceptibilitate diferită la factori disruptivi. Similar altor procese fiziologice, procesele cognitive manifestă variabilitate circadiană. Corespunzător, optimizarea activităților intelectuale în raport cu timpul zilei este cheia pentru eficientizarea performanțelor. În acest sens, sunt studiate și elaborate orare biocompatibile pentru asigurarea randamentului de lucru de la nivelul instituțiilor școlare până la cel al organizațiilor/ întreprinderilor mari.

Performanța cognitivă variază pe parcursul zilei și se caracterizează printr-o scădere progresivă a performanței în timpul nopții și creșterea în timpul zilei. Lumina are efecte de sincronizare și defazare asupra ceasului circadian, precum și efecte de activare directă a cogniției. Expunerea la lumină, (atât ziua cât și noaptea), îmbunătățește performanța cognitivă, diminuează undele cerebrale asociate cu somnolența și reduce frecvența mișcărilor lente ale ochilor, care sunt semne ale neatenției și apar ca răspuns la o stare de veghe continuă și oboseală.

Totuși, majoritatea efectelor benefice ale luminii asupra performanței cognitive sunt determinate preponderent de implicarea acesteia în menținerea stabilă a ritmurilor somn-veghe, ceea ce duce la o bună funcționare a creierului. Astfel, ritmurile circadiene stabile și consolidate sunt o cerință esențială pentru funcționarea cognitivă adecvată, iar lumina este o sursă intermediară pentru acest scop [6].

4. Rolul neurotransmițătorilor în geneza/întreținerea ritmului circadian și rolul său în cogniție

Cortexul reprezintă cea mai voluminoasă porțiune a sistemului nervos. Porțiunea sa funcțională este reprezentată de un strat subțire de neuroni, ce formează învelișul circumvoluțiunilor emisferelor cerebrale. Neuronii cortexului sunt divizați în: (1) granulari responsabili de transmiterea impulsurilor la distanțe scurte, (2) fusiformi și (3) piramidali de la care pornesc aproape toate fibrele eferente din cortex. Aceștia, aranjați în straturi corticale, caracterizați prin fibre nervoase verticale și orizontale, fac un traiect bidirecțional între cortex și regiunile cerebrale inferioare. Unele din fibre ajung până la măduva spinării sau în arii corticale aflate la distanță, prin intermediul cailor de asociație lungi. Toate ariile cortexului prezintă multiple conexiuni, eferente și aferente, cu structurile mai profunde ale creierului. O relație importantă din acestea este conexiunea dintre cortexul cerebral și talamusul. Lezarea lor concomitentă favorizează un prognostic mult mai grav decât dacă ar fi afectat doar cortexul, deoarece aproape întreaga activitate corticală este necesară stimularea talamică a cortexului. Diferite arii corticale cerebrale prezintă funcții distincte: arii senzoriale principale, premo-

torii principale, principale și secundare pentru sensibilitatea somatică, vedere, auz. În ceea ce privește aspectul senzorial al ariilor, începe analiza semnificației semnalelor senzoriale specifice, cum ar fi interpretarea formei unui obiect, intensitatea luminii, interpretarea tonurilor sonore, etc. Pe lângă ariile motorii sau senzoriale primare și secundare, sunt prezente și ariile extinse ale cortexului cerebral. Aceste zone sunt numite arii de asociație deoarece recepționează și analizează simultan impulsuri provenite de la multiple regiuni corticale, atât motorii cât și senzoriale, precum și de la structuri subcorticale. Fiecare arie este specializată, și posedă o funcție distinctă. Cele mai importante arii de asociație sunt: (1) parieto-occipito-temporală, ce este responsabilă de coordonarea corpului în spațiu, înțelegerea limbajului și prelucrarea lui vizuală, (2) aria prefrontală esențială pentru desfășurarea proceselor de gândire și (3) limbică ce se ocupă în principal de comportament, emoții și motivație. Atunci când are loc distrucția a unei porțiuni însemnate din aceste arii ale cortexului cerebral, nu se înlătură funcția completă, de exemplu gândirea, dar se reduce profunzimea gândurilor și gradul de conștientizare a mediului înconjurător. Iar controlul comportamentului este o funcție a întregului sistem nervos. Ciclul somn-veghe reprezintă unul din cele mai importante exemple de comportament la om. Această funcție a comportamentului este realizată de aria sistemului limbic.

În lipsa transmiterii continue a impulsurilor nervoase de la regiunile corticale către emisferile cerebrale aceasta din urmă devin inutile. Impulsurile nervoase declanșate de la trunchiul cerebral activează emisferile prin două căi: (1) ascendentă și (2) descendentă. Prima cale este directă în care are loc stimularea unui nivel de activitate neuronală într-o arie ale creierului. A doua cale prin activarea sistemelor neuro-hormonale care eliberează NeT, fie excitatori sau inhibitori, în anumite arii ale creierului. Calea ascendentă formează un sistem general de control caracterizată printr-o arie excitatorie și una inhibitorie. Aria excitatorie este localizată în substanța reticulată din punte și mezencefal. Aria inhibitorie este localizată între partea medială și ventrală a bulbului, și poate inhiba aria excitatorie și reduce activitatea regiunilor superioare ale creierului. Calea descendentă pentru controlul activității cerebrale este secreția de NeT excitatori sau inhibitori în substanța cerebrală.

Sistemele de excitație situate în trunchiul cerebral promovează starea de veghe, iar cele inhibitorii favorizează somnul. Aceste sisteme sunt importante pentru activarea neuronilor corticali și promovarea funcției cognitive. Funcția cognitivă preia activitate maximă doar în timpul stării de veghe, prin inter-

acțiunea a două procese: proces circadian și proces homeostatic. Homeostazia somnului se caracterizează printr-o creștere a perioadei somnului, pe măsură ce starea de veghe se extinde sau, respectiv, somnul progresaază și este aproape exclusiv dependentă de comportamentul somn-veghe.

Din punct de vedere comportamental, presiunea crescută a somnului este asociată cu o deteriorare a performanței cognitive, o scădere a vigilenței și o creștere a somnolenței. Cu toate acestea, performanța cognitivă și activitatea creierului asociată acesteia nu scad odată cu creșterea timpului petrecut treaz. Acest lucru arată că procesul de reglare circadiană afectează cogniția. Semnalul circadian favorizează din ce în ce mai mult starea de veghe în timpul zilei, opunându-se acumulării progresive a presiunii în somn. Odată trecut în noaptea biologică, semnalul circadian se transformă într-un semnal care favorizează somnul, care se opune din ce în ce mai mult disipării presiunii homeostatice a somnului în timpul somnului, permițând un episod de somn consolidat de 8 ore

La om, profilul circadian al temperaturii corporale bazale (TCB) este probabil cel mai apropiat de dinamica semnalului circadian care promovează ciclul trezire/somn. TCB crește progresiv în timpul zilei până la vârf seara, înainte de a iniția o scădere progresivă până la sfârșitul nopții. Alți markeri standard ai procesului circadian sunt nivelurile de melatonina și cortizol. Debutul secreției de melatonină, un hormon care semnalează noaptea circadiană, coincide cu sfârșitul zonei de menținere a vegheii și cu maximul TCB. Secreția de melatonină crește până la 2-3 ore înainte de minim TCB. Creșterea binecunoscută a cortizolului la trezire este considerată ca un marker al sfârșitului presupusei zone de promovare a somnului și, fiind activată, s-a sugerat că oferă o poartă pentru tranziția între somn și stare de veghe.

Rezumând, procesele cognitive variază în funcție de momentul zilei. Mecanismele creierului și comportamentale care stau la baza acestei variații includ cantitatea anterioară de veghe, istoricul anterior de somn și sincronizarea circadiană internă. Înțelegerea modularii cogniției prin aceste mecanisme oferă o perspectivă asupra reglării neurofiziologice complexe a cogniției la oameni, inclusiv modul în care sistemele circadian și veghe-som interacționează.

Interacțiunea dintre somn-veghe și sincronizarea circadiană poate ajuta la înțelegerea diferențelor de funcție cognitivă între fenotipurile matinal și nocturn. Persoanele cu regim matinal pleacă la culcare și se trezesc la o oră circadiană internă mai târziu. Astfel, ritmul lor circadian în excitarea creierului apare mai devreme, ajutând la explicarea de ce sunt mai atenți și au performanțe mai bune dimineața și sunt mai som-

noroi seara în comparație cu persoanele ce au regim nocturn. În schimb, cei cu regim nocturn merg la culcare și se trezesc la o oră circadiană mai devreme. Astfel, un regim predominant nocturn duce la trezirea mai aproape de maximum circadian al excitării creierului, ceea ce face mai dificil de a fi treaz dimineața și sunt mai alerti și au performanțe mai bune seara, deoarece vârful lor circadian în excitarea creierului are loc mai târziu în cursul zilei, în comparație cu regimul matinal. Preferințele comportamentale de dimineață-seară și relația dintre momentul circadian intern și ora obișnuită de culcare sunt determinate în marea parte de perioada circadiană al persoanelor. Persoanele cu perioade mai scurte sau mai rapide sunt mai probabil cu cronotip matinal, iar cei cu perioade circadiene mai lungi sau mai lente sunt mai probabil cu cronotip visperal.

NeT implicați în sistemul de promovarea a stării de veghe includ orexina (ORX), acetilcolina (ACh), dopamina (DA), glutamatul (GLU), histamina (HIS), norepinefrina (NE) și serotonina (5-HT). Componentele inhibitorii a sistemelor de veghe și de promovarea a somnului sunt NeT adenoza și acidul gamma-aminobutiric.

Rolul primordial a OREXINEI (ORX) este menținerea stării de veghe. Corpurile celulare ale neuronilor producători de ORX sunt localizate în hipotalamusul dorsolateral și trimit impulsuri către toate regiunile majore ale creierului care reglează excitarea. Neuronii ORX se secretă activ în timpul stării de veghe și nu prezintă aproape nicio activitate de secreție în timpul somnului. Cercetările ulterioare au descoperit că deficiențele de orexină cauzează narcolepsia, demonstrând implicarea lor în reglarea ciclului de somn/veghe. Pacienții care prezintă narcolepsie au niveluri reduse de ORX în lichidul cefalorahidian. Orexinele își exercită funcțiile prin intermediul a receptorilor OX1R și OX2R, care sunt exprimate regional diferit în SNC, unele regiuni exprimă funcțiile ambilor receptori, iar altele doar unul din ei [29]. Ca urmare, acestea reprezintă distribuție diferită care susțin diferite roluri fiziologice. Principalele proiecții a neuronilor orexigeni legate de reglarea stării de excitare și a somnului sunt inervația intrahipotalamică, sistemele de excitare monoaminergică și talamusul medial. Din neuroni orexigenici, cele mai dense proiecții sunt trimise către locul coeruleus, unde eliberarea de orexine, precum și glutamatul, stimulează neuronii NE. Neuronii orexigenici se proiectează, de asemenea, către neuronii colinergici și serotoninergici pentru a stimula starea de veghe și modularea somnului [25].

Se cunoaște că NeT ACETILCOLINA (ACh) a fost primul neurotransmițător identificat. Teoria inițială neurochimică a somnului a postulat că acetil-

colina joacă un rol principal în generarea stărilor de veghe și somn REM activate de creier. Odată ajunsă în fantă sinaptică, acetilcolina se leagă fie de receptorii nicotiniici, fie de receptori muscarinici. Există două tipuri de receptori nicotiniici de tip muscular și de tip neuronal, precum există și cinci tipuri de receptori muscarinici M1, M2, M3, M4, M5.

O mare parte din cercetările privind reglarea somnului de către acetilcolină s-au concentrat pe transmiterea mediată de receptorii colinergici muscarinici, și în special pe subtipul M2, care joacă un rol cheie în generarea somnului REM. Neuronii cu semnalizare colinergică pot fi împărțiți în două populații. O populație se descarcă maxim în timpul stării de veghe și a somnului REM și o altă populație se declanșează numai în timpul veghei.

Neuronii ACh sunt distribuiți pe scară largă și sunt responsabili de multe procese fiziologice, inclusiv răspunsul la stres, memoria, învățarea și memorizarea evenimentelor în timp [22]. Atât studiile pe oameni, cât și pe animale au arătat că sistemul colinergic, în special receptorii muscarinici la acetilcolină, au rol în memorie. Mai mult, studiile de imagistică funcțională au arătat că colinergicele cresc și anticolinergicele scad măsurile de activitate în regiunile subcorticale, cum ar fi talamusul, care sunt responsabile pentru menținerea excitării și a atenției. A fost indicată o relație între starea neuronilor colinergici și severitatea deteriorării legate de vârstă, având un declin dependent de vârstă în diferite aspecte ale învățării și memoriei.

Cel mai studiat neurotransmițător în ceea ce privește reglarea circadiană este DOPAMINA (DA), care are un rol primordial în reglarea ritmului somn-veghe și în comportamentul motivat de recompensă [12]. DA neuromodulatoare provine din grupuri mici de neuroni din mezencefal și diencefal. În general, proiecțiile dopaminergice sunt foarte difuze și ajung în porțiunile mari ale creierului [13]. În retină, bulbul olfactiv, ganglionii bazali, mezencefal și hipotalamus, DA s-a dovedit a fi implicată în reglarea ritmului circadian, concentrațiile acesteia fiind determinate de genele ceas din aceste zone. Astfel, este probabil ca dopamina să fie esențială pentru mecanismele care mențin ritmicitatea adecvată a celor cinci zone ale creierului.

Stimulante precum amfetamina, cocaina și metilfenidatul cresc starea de veghe și contracarează hipersomnia prin creșterea nivelului de dopamină endogenă. Studiile imagistice in vivo sugerează că privarea de somn crește nivelul de dopamină în creierul uman. Corpurile celulare ale neuronilor dopaminergici care reglează excitarea rezidă în zona tegmentală ventrală și substanța neagră. Acești neuroni dopaminergici se proiectează către nucleul rafe dorsal, locus coeruleus,

talamus. Există, de asemenea, neuroni dopaminergici care sunt activi în timpul stării de veghe și au conexiuni reciproce cu zonele creierului care reglează somnul [13].

DA este sugerat ca un substrat potențial pentru plasticitatea sinaptică și mecanisme de memorie. Manipularea farmacologică a activității DA prin administrarea de agoniști ai DA oferă dovezi a rolului DA în învățare și memorie. Însă nu este clar dacă stimularea DA facilitează sau afectează învățarea și memoria. Aceste idei controversate se datorează activării diferitor tipuri de receptori dopaminergici, care prezintă două familii: familia receptorilor D1 care includ receptorii D1 și D5, familia receptorilor D2 care includ receptorii D2, D3 și D4. Stimularea receptorilor D1 duce la creșterea formării AMPc, acesta fiind un mesager pentru transducția semnalului la nivel celular. Însă receptorul D2, duce la scăderea nivelului de AMPc.

SEROTONINA sau 5-hidroxitriptamina (5-HT) este un neurotransmițător cu rol fiziologic integral în corpul uman, implicat în reglarea comportamentului și dispoziției. Sinteza 5-HT începe cu aminoacidul esențial triptofan, care este apoi procesat prin L-aminoacid aromatic decarboxilaza formând 5-HT. Se află în principal în nucleii rafeului dorsal ale sistemului nervos central menținând funcțiile corticale. Eliberarea serotoninei în nucleul rafeului dorsal este cea mai mare în timpul stării de veghe. În plus, stimularea electrică a nucleului rafe dorsal crește starea de veghe. Receptorii serotoninei sunt împărțiți în șapte familii (5HT 1 – 5HT 7). Administrarea sistemică a agoniștilor pentru receptorii 5HT 1A, 5HT 1B, 5HT 2A/2C sau 5HT 3 determină o creștere a stării de veghe [16].

5-HT își are rolul său în producerea schimbărilor de fază non-fotică și se opune acțiunii luminei în sistemul nervos central fiind sub control circadian. Dereglarea circadiană crește susceptibilitatea la numeroase stări patologice induse de dinamica redusă a serotoninei, cum ar fi tulburarea depresivă majoră, care la rândul său perturbă starea psiho-afectivă și ritmul circadian. Stresul reprezintă un factor etiologic comun în dezvoltarea depresiei, iar sistemul circadian are o conexiune puternică cu sistemele ce sunt sensibile la stres, cum ar fi sistemul serotoninei [16]. Sistemul serotoninei poate servi ca legătură comună între stres, ritm circadian și starea psiho-afectivă. Oamenii de știință dezbate amploarea implicării serotoninei în dezvoltarea depresiei, majoritatea sunt de acord că neurotransmițătorul joacă în mod clar un anumit rol în tulburarea psihologică, deși unul mai complex decât se presupunea inițial. Depresia nu este singura tulburare legată de serotonină – studii recente au identificat o relație între serotonină și tulburările de somn precum insomnia și apneea în somn [17].

Serotonina, ca orice alt neurotransmițător, gestionează funcțiile sale prin diferite căi, ea nu se limitează la o singură cale și la un set de neuroni - diferite zone ale creierului utilizează neurotransmițătorul pentru a trimite mesaje diferite prin sistemul nervos prin intermediul receptorilor săi. În 2000, Revista Americană de Genetică Medicală a publicat un articol care leagă o anumită genă de tendințele de suicidare, demonstrând rezultatul unei căi serotoninergice eșuate. Această genă codifică un receptor pentru serotonina (5HT2). Receptorul serotoninei defectat nu permite trecerea serotoninei în neuron așa cum ar trebui, iar persoanele care secretă acest receptor tind să aibă depresie cu idei suicidare. Cu toate acestea, dereglarea transmisiei unui receptor poate duce la dereglarea unei căi, iar „asocierea semnificativă” dintre gena receptorului serotoninei și tendințele de suicidare sugerează că calea serotoninei permisă de acest receptor afectează stabilitatea emoțională și fericirea [17]. Pe lângă efectele menționate, induse de dereglarea transmisiei și epuizarea de 5-HT, aceasta posedă și efect asupra memoriei. Nu epuizarea, dar eliberarea excesivă a 5-HT poate duce la tulburări de memorie explicate prin ideea că receptorii 5-HT joacă rol important în interacțiunea sistemelor colinergice-serotoninergice, iar sistemul colinergic este implicat în baza proceselor de memorie. Cele din urmă pot fi ținte farmacoterapiei pentru boala Alzheimer (BA). BA este explicată prin degenerarea combinată a sistemelor colinergic-serotoninergic.

GLUTAMATUL este principalul neurotransmițător excitator și este important pentru metabolismul celular al creierului. Acționează atât asupra receptorilor ionotropici, cât și asupra receptorilor metabotropici, inclusiv asupra receptorilor NMDA și AMPA.

În calitate de intermediar important în metabolismul celulelor cerebrale, glutamatul are o influență extinsă asupra sistemelor de reglare a somnului și a stării de veghe. Transportatorii de glutamat includ transportatorii veziculari de glutamat și transportatorii de aminoacizi excitatori. Transportatorii aminoacizilor excitatori reprezintă o forță majoră în reglarea concentrațiilor de glutamat extracelular în creier. Totodată reprezintă instrumente importante în reglarea ciclurilor somn-veghe fiind o parte componentă a mecanismelor ritmului circadian. Majoritatea pacienților cu boli neurodegenerative prezintă disfuncții glutamatergice și tulburări de somn, care se agravează odată cu evoluția neurodegenerației [30].

În neostriatul unui om treaz, semnalizarea glutamatergică contribuie la reglarea somnului și a stării de veghe. În numeroase regiuni ale creierului, nivelurile de glutamat sunt cele mai ridicate în timpul stării de veghe sau în REM. O excepție este talamusul, unde

nivelurile de glutamat sunt cele mai ridicate în timpul somnului non-REM (NREM). Acesta are legătura directă cu secreția de melatonină. Modificarea diurnă a secreției endogene de melatonină poate influența variațiile zi-noapte ale glutamatului. Astfel, melatonina ar putea influența direct activitatea electrică și metabolică a nucleului suprachiasmatic și ar putea afecta semnalizarea glutamatergică în ritmul circadian, însă există ipoteze în care este exprimată ideea că glutamatul totuși modulează secreția melatoninei în glanda pinală [30].

Glanda pineală produce melatonină din serotonina prin enzima serotonina N-acetiltransferaza. Acest proces de sinteză este inhibat de glutamat prin intermediul interacțiunii paracrine între pinealocite și astrocite. Receptorii NMDA și AMPA prezenți pe astrocite sunt activați prin legarea glutamatului care este eliberat și crește calciul intracelular care eliberează factorul de necroză tumorală TNF din astrocite. Sunt efectuate studii [18] ce afirmă că TNF reduce conținutul de serotonina și expresia ARNm N-acetiltransferazei, ceea ce duce la epuizarea N-acetilserotoninei, un precursor al melatoninei. TNF eliberat singur sau în asociere cu AMPA continuă cu conexiunea cu receptorii de pe pinealocite prin intermediul glutamatului. Activarea acestor receptori determină reducerea adenozin monofosfatului ciclic care inhibă serotonina N-acetiltransferaza, enzima responsabilă de producerea melatoninei. În cele din urmă, există o epuizare în sinteza melatoninei. Cele din urmă ne afirmă prezența insomniei indusă de epuizarea a sintezei melatoninei în urma dereglării a sintezei de glutamat [19].

Mai mulți antagoniști ai receptorilor glutamatului afectează funcțiile cognitive și pot provoca halucinații. În schimb, excesul de glutamat poate provoca moarte neuronală excitotoxică și neurodegenerare [20]. Excitotoxicitatea mediată de glutamat este un mecanism posibil al declanșării bolii Alzheimer și poate contribui la patogenia degenerescenței lobară fronto-temporală [20].

Neurotransmițătorul NOREPINEFRINĂ(NE) reglează în mai multe moduri activitatea celulelor neuronale și non-neuronale. Sursa exclusivă de (NE) este în cortex, locus coeruleus.

Norepinefrina este implicată în reglarea atenției și a cogniției, precum și în funcțiile excitatorii. Concentrațiile plasmatiche de norepinefrină ating vârful la începutul după-amiezii și scad la cele mai scăzute niveluri noaptea. Această variație diurnă se datorează reglării endogene a neuronilor norepinefrinici. Se presupune că ceasul biologic reglează activitatea neuronală a norepinefrinei. Cu toate acestea, acest neurotransmițător fluctuează în funcție de activitatea subiectului.

NE este sintetizată din dopamină. Ambele sunt derivate din precursorul comun de aminoacidul tirozină, ce suferă transformarea în dopa, care este apoi transformată în epinefrină, eliberată în citoplasmă și transformată în noradrenalină. Acest lucru are ca rezultat o eliberare presinaptică care interacționează cu receptorii alfa și beta adrenergici.

Ritmurile circadiene sunt reglementate de gene circadiene cheie care reprezintă bucle de control cu feedback negativ și sunt procesate de semnale precum producția de hormoni ciclici, influențate și de schimbările de mediu, cum ar fi expunerea la lumină. Norepinefrina este parțial responsabilă de activitatea metabolică a glandei pineale și de stimularea nocturnă a melatoninei [12].

Este cunoscut faptul, că norepinefrina reglează o gamă largă de funcții cognitive superioare, inclusiv memoria de lucru, învățarea, atenția, consolidarea și recuperarea memoriei, vigilența și starea de veghe. Scăderea asociată a concentrațiilor de norepinefrină, fie cauzate de o tulburare a ritmului circadian, fie de leziuni cerebrale secundare, sau chiar îmbătrânirea este asociată cu abilități cognitive reduse care pot fi legate de memoria episodică și rezerva cognitivă redusă. Cunoșcând faptul, că locus coeruleus reprezintă sursa majoră de norepinefrină, este foarte vulnerabil pentru factorii din exterior, fie toxine sau chiar infecții, care afectează nivelurile de norepinefrină, acestea fiind în asociere cu o dereglare de ritm circadian și procesul de îmbătrânire. Ca și DA, NE este un neurotransmițător catecolaminic, iar sănătatea căii catecolaminice depinde de reglarea corectă a ritmului circadian, respectarea orelor de somn, precum și aportul optim de nutrienți și capacitatea excelentă de metilare. Orice leziune a locus coeruleus, el fiind vulnerabil, modifică impulsurile circadiene și are loc pierderea neuronilor ce răspund de norepinefrină[12].

Primul lucru cu care se asociază când auzim denumirea de HISTAMINĂ, este rolul său în acțiune inflamatorie, alergie. Totuși o funcție de bază ale histaminei este de a regla comunicarea dintre neuroni, prin activarea sau inhibarea producerii altor neurotransmițători, care ne ajută să ne modelăm ceasul intern. Histamina este produsă în nucleul tuberomamilar al hipotalamusului posterior, iar nucleul tuberomamilar promovează starea de veghe și are proiecții difuze în tot creierul.

Receptorii histaminici H1 au rolul de a regla ciclul somn-veghe, ca exemplu fiind efectele secundare induse de medicamentele antihistaminice precum somnolență. Antihistaminicele acționează la nivelul receptorilor de histamină H1 și inhibă acțiunea acestei molecule, care menține vigilența[24].

Histamina inhibă propria eliberare și pe cea a altor neurotransmițători cum ar fi acetilcolina, dopamina, serotonina și norepinefrina, prin intermediul altor receptori (H3). În acest sens, s-a demonstrat că celulele histaminergice se activează rapid în timpul stării de veghe, în timp ce se activează mai lent în timpul relaxării și oboselii [24]. Concentrațiile ridicate de histamină pot provoca disfuncții ale axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, ceea ce duce la modificarea tiparelor ciclului de somn. Acest lucru are ca rezultat o oboseală crescută în timpul zilei și o activare considerabilă pe timp de noapte.

Histamina, fiind neurotransmițător ce favorizează trezirea, prezintă variații diurne în hipotalamus cu niveluri mai mari în timpul perioadei de veghe și niveluri mai scăzute în timpul somnului [8]. Scăderea nivelului de histamină din creier prin inhibarea sintezei scade semnificativ starea de veghe și crește somnul NREM.

ADENOZINA este un produs de degradare al epuizării ATP din creier și exercită numeroase funcții în SNC, cum ar fi: modularea activității neuronale și acțiunile neuroprotectoare ca răspuns la o acțiune exogenă (hipoxia), mediază reglarea ciclului somn/veghe, modulează eferențele prin tractul retinohipotalamic spre NSC și respectiv producția de melatonină [26].

Semnalizarea adenozei este mediată prin intermediul receptorilor săi A1, A2a și A2b, A3, cu distribuție predominantă a receptorilor A1 și A2a, cuplați cu proteina G. Acești receptori sunt expimați și în retină, ce își exercită funcție asupra celulelor retiniene, în special conuri. La nivel de conuri, adenzina inhibă afluxul de calciu în terminalele sinaptice conice, suprimă exocitoza de la terminalele conice și îmbunătățește fosforilarea proteinelor joncțiunii fotoreceptoare noaptea și alungirea conului în timpul zilei. Nivelul de adenzină este controlat de adaptarea la ciclul lumină/întuneric, prin urmare este controlat de un ceas circadian, având o secreție predominant nocturnă [26, 31], aceasta acționând în asociere cu melatonina, pentru a determina ritmuri în expresia genei ceasului.

Receptorii adenzinici A1 și A2a, cu afinitate mare, sunt exprimați diferit în diverse zone ale creierului și pot juca roluri distincte în reglarea și controlul somnului, caracterizat prin somn insuficient și respectiv somnolență crescută. Aceasta ar putea evolua către contribuția unei legături neurobiologice dintre somn și reglarea dispoziției și arată că depresia și implicarea farmacologică a antidepresivelor pot modifica semnalizarea adenzinică [3].

ACIDUL GAMMA-AMINOBUTIRIC (GABA) este neurotransmițătorul inhibitor major din creier, iar momentul sintezei, conducerii și eliberării GABA sunt

importante pentru modularea ritmurilor circadiene în SNC. GABA este sintetizat în citoplasma neuronului presinaptic din precursorul glutamat de către enzima glutamat decarboxilază, o enzimă care utilizează pirodoxina ca co-factor. GABA se leagă de doi receptori post-sinaptici, GABA-A și GABA-B. GABA A este un receptor ionotrop care crește conductanța ionului de clor în celulă, iar GABA-B funcționează prin intermediul unui receptor metabotrop cuplat cu proteina G care crește conductanța post-sinaptică de potasiu și scade conductanța presinaptică de calciu. Datorită efectelor lor inhibitoare puternice, receptorii GABA A sunt ținta celor mai multe medicamente sedative/hipnotice și anestezice generale.

Disfuncția sistemului GABAergic duce la o procesare slabă a informațiilor, disfuncție motorie, comportament agresiv-defensiv și modificări ale memoriei de lucru [20].

Majoritatea studiilor raportate despre efectele GABA asupra activității celulare în sistemul nervos central sunt controversate [21]. Având efecte nu doar inhibitorii în timpul perioadei nocturne dar și excitatorii în timpul zilei [8], cu toate că este acceptată ideea că efectul său excitator și inhibitor nu depinde de variația circadiană. În sistemul nervos, o distribuție majoră din toți neuronii inhibitori sunt GABAergici. Unele subunități a receptorilor GABA sunt reglate în scădere de unele gene ale ritmului circadian, pe când altele prezintă oscilații diurne în unele regiuni ale creierului, și totuși nu se cunoaște suficientă informație despre modul în care GABA în sine sau semnalizarea sa sunt reglate circadian [2, 12].

Concluzii

Modularea circadiană a neurotransmițătorilor, tulburările de somn și de ritm circadian sunt strâns legate cu fiziopatologia tulburărilor cognitive, neurodegenerative și psihiatrice. Conform studiilor menționate, în ultimele decenii s-au făcut progrese în înțelegerea bazei moleculare a mecanismelor circadiene și a percepției circadiene a luminii în creierul uman. Ritmul circadian per se și variația circadiană a neurotransmițătorilor sunt într-o strânsă corelație cu modularea și dirijarea funcțiilor cognitive. Aceste descoperiri fundamentează mecanismele implicate în răspunsurile cognitive dependente de cantitatea și calitatea expunerii la lumină. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a dezvălui interrelațiile dintre funcțiile cognitive și durata expunerii la lumină, perioada zilei, răspunsurile regionale ale creierului, variația circadiană a neurotransmițătorilor. În același timp, aceste date vor permite o înțelegere mai bună a rolului tulburărilor de ritm circadian în fiziopatologia tulburărilor cognitive

Cercetarea a fost efectuată în cadrul proiectului 20.80009.8007.39, Program de Stat 2020-2023.

Bibliografie

- Rizo J. *Mechanism of neurotransmitter release coming into focus*, Protein Sci. 2018; 27(8): 1364–1391.
- Albrecht U. and Ripperger J. A. *Circadian Clocks and Sleep: Impact of Rhythmic Metabolism and Waste Clearance on the Brain*, Trends Neurosci. 2018, 41(10): 677–688.
- Morrison E. H. *Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic*, Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic, 2022.
- Taillard J., Sagaspe P., Philip P., and Bioulac S. *Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders*, Biochem. Pharmacol. 2021, 191.
- Huang R. C. *The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine*, Biomed. J. 2018; 41(1): 5–8.
- Fisk A. S., Tam S. K. E., Brown L. A., Vyazovskiy V. V., Bannerman D. M., and Peirson S. N. *Light and cognition: Roles for circadian rhythms, sleep, and arousal*, Front. Neurol. 2018; 9: 1–18.
- Wolff M. and Vann S. D. *The cognitive thalamus as a gateway to mental representations*. J. Neurosci. 2019; 39(1): 3–14.
- Estrada-Rojo F., Escobar C., and Navarro L. *Circadian variations of neurotransmitters in the brain – Its importance for neuroprotection*. Rev. Mex. Neurocienc. 2020; 21(1): 31–38.
- Williams S. J., Meadows R., and Coveney C. M. *Desynchronised times? Chronobiology, (bio)medicalisation and the rhythms of life itself*. Sociol. Heal. Illn. 2021; 43(6): 1501–1517.
- Xu S., Akioma M., and Yuan Z. *Relationship between circadian rhythm and brain cognitive functions*. Front. Optoelectron. 2021; 14(3): 278–287.
- Jiménez-Zárate B. S., Piña-Leyva C., Rodríguez-Sánchez M., Florán-Garduño B., Jiménez-Zamudio L. A., and Jiménez-Estrada I. *Day-night variations in the concentration of neurotransmitters in the rat lumbar spinal cord*. J. Circadian Rhythms. 2021; 9(1): 1–8.
- Kiehn J. T., Faltraco F., Palm D., Thome J., and Oster H. *Circadian Clocks in the Regulation of Neurotransmitter Systems*. Pharmacopsychiatry. 2018; 56(3): 108–117.
- Kant R., Meena M. K., and Pathania M. *Dopamine: a modulator of circadian rhythms/biological clock*. Int. J. Adv. Med. 2021; 8(2): 316.
- Błaszczuk J. W. *Energy metabolism decline in the aging brain—pathogenesis of neurodegenerative disorders*. Metabolites. 2020; 10(11):1–20.
- Ashton A. and Jagannath A. *Disrupted Sleep and Circadian Rhythms in Schizophrenia and Their Interaction With Dopamine Signaling*. Front. Neurosci. 2020; 14:1–14.
- Daut R. A. and Fonken L. K. *Circadian regulation of depression: A role for serotonin*. Front. Neuroendocrinol. 2019; 54.
- Mcclenathan J. *Serotonin Keeps You Sad and Sleep*. 2013: 93–102.
- Tsai S. Y., O'Brien T. E., and McNulty J. A. A. *Microglia play a role in mediating the effects of cytokines on the structure and function of the rat pineal gland*. Cell Tissue Res. 2001; 303(3): 423–431.
- Dhangar R. R., Kale P. P., Kadu P. K., and Prabhavalkar K. *Possible Benefits of Considering Glutamate with Melatonin or Orexin or Oxytocin as a Combination Approach in the Treatment of Anxiety*. Curr. Pharmacol. Reports. 2020; 6(1).
- Huber N. et al. *Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar degeneration—Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches*. Mol. Psychiatry. 2022; 27(3):1300–1309.
- Ono D., Honma K., Yanagawa Y., Yamanaka A., and Honma S. *Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus*. J. Physiol. Sci. 2018; 68(4): 333–343.
- Roy J., Tsui K. C., Ng J., Fung M. L., and Lim L. W. *Regulation of melatonin and neurotransmission in Alzheimer's disease*. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(13).
- Palm D., Uzoni A., Simon F., Tucha O., Thome J., and Faltraco F. *Norepinephrine influences the circadian clock in human dermal fibroblasts from study participants with a diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder*. J. Neural Transm. 2021; 128(7):1147–1157.
- Pham L. et al. *The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators*. 2021; 70(2).
- Villano I. et al. *Physiological Role of Orexiner-gic System for Health*. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022; 19(14).
- Cao J., Ribelayga C. P., and Mangel S. C. *A Circadian Clock in the Retina Regulates Rod-Cone Gap Junction Coupling and Neuronal Light Responses via Activation of Adenosine A2A Receptors*. Front. Cell. Neurosci. 2021; 14: 1–18.
- Sánchez S., Paredes S. D., Sánchez C. L., Barriga C., Reiter R. J., and Rodríguez A. B. *Tryptophan administration in rats enhances phagocytic function and reduces oxidative metabolism*, Neuroendocrinol. Lett. 2008; 29(6): 1026–103.
- Tuomisto L., Lozeva V., Valjakka A., and Lecklin A. *Modifying effects of histamine on circadian rhythms and neuronal excitability*. Behav. Brain Res. 2001; 124(2): 129–135.
- Marston O. J., Williams R. H., Canal M. M., Samuels R. E., Upton N., and Piggins H. D. *Circadian and dark-pulse activation of orexin/hypocretin neurons*. Mol. Brain. 2008; 1:19.
- Volk C., Jaramillo V., Merki R., O'Gorman Tuura R., and Huber R. *Diurnal changes in glutamate + glutamine levels of healthy young adults assessed by proton magnetic resonance spectroscopy*. Hum. Brain Mapp. 2018; 39(10): 3984–3992.
- Chagoya De Sanchez V. *Circadian variations of adenosine and of its metabolism. Could adenosine be a molecular oscillator for circadian rhythms?* Can. J. Physiol. Pharmacol. 1995; 73(3): 339–355.