

Neuroendokrini odgovor na stres

Grgurin, Anastazija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:168089>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Anastazija Grgurin

Neuroendokrini odgovor na stres

Završni rad

Zagreb, 2022.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Anastazija Grgurin

Neuroendocrine response to stress

Bachelor thesis

Zagreb, 2022.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Biologija na Zavodu za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Dubravke Hranilović.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Neuroendokrini odgovor na stres

Anastazija Grgurin

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

U ovom radu predstavljena su dosadašnja saznanja o neuroendokrinim fiziološkim mehanizmima koji se aktiviraju unutar organizma prilikom susreta sa stresorom, odnosno poremećaji u homeostazi te načini na koje se tijelo pokušava vratiti u istu nakon što je u pokrenuta kaskada odgovora na stres. Opisane su primarno hipotalamično-hipofizna-adrenalna os (HHA os) i simpatički živčani sustav (SŽS), ali i ostale pojedine neuralne, neuroendokrine i endokrine osi te njihove značajke. Rad daje pregled mehanizama odgovora na stres kod različitih razreda kralježnjaka, točnije riba, vodozemaca, gmazova, ptica i sisavaca. Značajan dio rada posvećen je opisu fizioloških i metaboličkih promjena koje se događaju kada je čovjek suočen s negativnim psihosocijalnim stimulansom te potencijalnih zdravstvenih posljedica kroničnog stresa. Na kraju su razrađena saznanja recentnih znanstvenih istraživanja o tome što predstavlja koncept otpornosti na stres, koje su posljedice niske ili visoke otpornosti te što osoba može učiniti po tom pitanju.

Ključne riječi: stresor, HHA os, kralježnjaci, hormoni, zdravstvene posljedice, otpornost
(22 stranice, 0 slika, 1 tablica, 47 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski jezik)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Neuroendocrine response to stress

Anastazija Grgurin

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

This paper presents the current knowledge about the neuroendocrine physiological mechanisms which are activated within the body when encountering stress, i.e. disturbances in homeostasis, and the ways in which the body tries to return to the previous state after the stress response cascade has been initiated. Primarily the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) and the sympathetic nervous system (SNS) are described, but also other individual neural, neuroendocrine and endocrine axes and their features. The paper provides an overview of the aspects that make up the response to stress in different classes of vertebrates, specifically fish, amphibians, reptiles, birds and mammals. A significant part of the thesis is devoted to the description of the physiological and metabolic changes that occur when a person is faced with a negative psychosocial stimulus and the potential health consequences of chronic stress. At the end, the findings of recent scientific research on the concept of stress resilience, the consequences of low or high resilience, and the potential actions that a person can take are elaborated.

Keywords: stressor, HPA axis, vertebrates, health consequences, hormones, resilience
(22 pages, 0 figures, 1 table, 47 references, original in: Croatian)
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Odgovor na stres u različitim skupina/razreda kralježnjaka	1
2.1 Osnovni pojmovi i procesi.....	2
2.2 Ribe.....	2
2.3 Vodozemci.....	3
2.4 Gmazovi.....	4
2.5 Ptice	5
2.6 Sisavci.....	5
3. Odgovor na stres u ljudi	7
3.1 Neuralne osi.....	7
3.2 Neuroendokrina os.....	9
3.3 Endokrine osi.....	9
3.3.1 Os kore nadbubrežne žlijezde	10
3.3.2 Somatotropna os.....	10
3.3.3 Tiroidna os	11
3.3.4 Os neurohipofize.....	11
3.4 Utjecaj izloženosti perinatalnom stresu na funkcioniranje HHA osi u odrasloj dobi	12
3.5 Posljedice stresa na ljudski organizam	12
3.5.1 Visceralna mast.....	13
3.5.2 Arteroskleroza.....	13
3.5.3 Imunosni sustav	14
3.5.4 Psorijaza.....	14
3.5.5 Depresija	15
4. Otpornost na stres	15

5. Zaključak	16
6. Literatura	17
7. Životopis	21

Popis kratica

ACTH - adenokortikotropni hormon (*Adrenocorticotropic Hormone*)

ADH - antidiuretski hormon

ADHD – poremećaj nedostatka pažnje i hiperaktivnosti (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*)

CRH - hormon otpuštanja kortikotropina (*Corticotropin-Releasing Hormone*)

CŽS - centralni živčani sustav

DHEA - hormon dehidroepiandrosteron

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

GH - hormon rasta (*growth hormone*)

GHRH - hormon koji oslobađa hormon rasta (*Growth-Hormone-Releasing Hormone*)

HHA os - hipotalamično-hipofizna-adrenalna os

HPA axis - *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* (hrv. hipotalamično-hipofizna-adrenalna os)

K⁺ - ion kalija

Na⁺ - ion natrija

PŽS - periferni živčani sustav

SNS - *sympathetic nervous system* (hrv. simpatički živčani sustav)

SŽS - simpatički živčani sustav

TBG - globulin koji veže tiroksin (*Thyroxine-Binding Globulin*)

TRH - hormon otpuštanja tiotropina (*Thyrotropin-Releasing Hormone*)

TSH - tiroidno stimulirajući hormona (*Thyroid-Stimulating Hormone*)

T3 - trijodtironin

T4 - tiroksin

α-MSH - α-melanocitno stimulirajući hormon (*α-Melanocyte-Stimulating Hormone*)

1. Uvod

Pojam „stres“ u kontekstu zdravlja ima specifičan povijesni razvoj, počevši od njegovog uvođenja u prvoj polovici 20. stoljeća, sve do njegove upotrebe danas koja je sve raširenija i polivalentnija, ali nažalost pritom podliježe neodređenosti i nepreciznosti. Stoga je prije ikakvog korištenja tog pojma u akademske svrhe ne samo korisno, već i nužno jasno i nedvosmisleno ga definirati.

Prema nekoliko izvora, prva zapaženija upotreba pojma „stres“ u biologiji dolazi od mađarsko-kanadskog endokrinologa Hansa Selyea, točnije njegove sintagme „*stress response*“, skovane sredinom 20. stoljeća (Szabo i sur. 2017; Jackson 2014; Lu i sur. 2021). On je prvi opisao kaskadu aktivacije hormona koja se događa uslijed stresne reakcije, te neke druge elemente biološkog stresa koji su i danas sastavni dio shvaćanja tog fenomena. Također je uveo i pojam „stresor“ koji označava agens koji inducira stres kao biološku reakciju.

Jedan od pojmova na koje se Selyeov rad naslanjao jest ponešto ranije uvedeni fenomen „homeostaze“ koji označava stanje tijela ili stanice u kojem vladaju idealni fiziološki uvjeti, odnosno težnju ka tome stanju ili izostanak svih devijacija od tog stanja. Nastavno na to, jedna od najjednostavnijih definicija stresa je poremećaj homeostaze.

U ovom radu obradit će se opća neuroendokrina fiziologija stresa, kao i specifična s osvrtom na pojedinu skupinu/razred kralježnjaka. Zatim će se posebna pažnja obratiti na neuroendokrinološke aspekte stresa kod čovjeka, njihove implikacije na zdravstveno stanje, te na recentna saznanja o otpornosti na stres.

2. Odgovor na stres u različitim skupina/razreda kralježnjaka

Prilikom suočavanja sa stresorom, neuroendokrini odgovori kralježnjaka međusobno su slični što će se moći primijetiti iz narednog poglavlja. Mehanizmi i neurofiziologija stresa kojeg identificira centralni živčani sustav i senzorni organi te kaskada koju pokreće neuroaktivacija potaknuta stresom, ne razlikuju se značajno između različitih skupina/razreda kralježnjaka.

2.1 Osnovni pojmovi i procesi

Životinje koriste živčani sustav za primanje i obradu podražaja iz vanjskog svijeta, ali i za prijenos informacija unutar vlastitog tijela. Živčana stanica, tj. neuron, je osnovna građevna jedinica živčanog sustava. Od njenih osnovnih dijelova jedan je soma, tj. tijelo, u kojoj se nalazi jezgra i iz koje se granaju nastavci zvani dendriti. Nadalje, iz some izlazi dugi krak akson djelomično obavijen mijelinom, odnosno Schwannovim stanicama. Akson na kraju udaljenom od some završava vlastitim izdancima telodendronima. Membrana neurona propusna je za električno nabijene ione natrija (Na^+) i kalija (K^+) što je ključno za prijenos signala duž stanice. Između stanica signal se prenosi pomoću neurotransmitera (primarno noradrenalina, acetilkolina, dopamina, serotonina i gama-aminomaslačne kiseline (GABA)) u prostoru između dvaju neurona, tzv. sinapsi (Raghavan i sur. 2019).

Živčani sustav dijeli se na centralni (CŽS) i periferni (PŽS). CŽS čine mozak, koji obavlja veliku većinu procesiranja informacija, i kralježnična moždina zadužena za ostale funkcije CŽS-a. PŽS uglavnom čine živci koji proizlaze iz CŽS-a (Catala i Kubis 2013). Autonomni živčani sustav regulira procese u organizmu koji nisu pod izravnom kontrolom svijesti, kao što su kontrahiranje glatkih mišića i lučenje hormona. On se dijeli na parasimpatički i simpatički. Parasimpatički živčani sustav svojom aktivacijom potiče generalno stanje smirenosti. Simpatički potiče generalno stanje pobuđenosti i ima iznimno bitnu ulogu u odgovoru organizma na stres jer je povezan s lučenjem jednog od najznačajnijih hormona stresa, kortizola (Scott-Solomon i sur. 2021).

2.2 Ribe

Nadbubrežna žlijezda riba je difuzni organ na prednjem dijelu bubrega i vezan je uz mnoge funkcije kao što su hematopoeza, fagocitoza te sinteza hormona. Kod riba su adrenokortikalno i kromafinsko tkivo u bliskoj vezi uz izuzetak podrazreda prečnouste (Elasmobranchii) (iz razreda hrskavičnjača) kod kojih su ova tkiva potpuno odvojena. Smatra se da su kromafinske stanice (feokromoblasti) promijenjene postganglijske stanice simpatičkog živčanog sustava. Raspored kromafinskih stanica varira ovisno o filogeniji promatrane skupine od interesa ali obično se kod svih nalaze ili pojedinačno ili u malim grupama. Proizvode katekolamine procesom

katekolaminogeneze (Reid i sur. 1998), primarno adrenalin (epinefrin) i noradrenalin (norepinefrin), čiji je biosintetski put visoko očuvan u carstvu Animalia (Perry i Capaldo 2010). Katekolamini imaju mnoge uloge u organizmu. Neke od njih su smanjivanje štetnih posljedica povezanih s odgovorom na stres te preinake funkcioniranja dišnog i krvožilnog sustava kako bi sva tkiva mogla imati dovoljno kisika za mobilizaciju energetskih zaliha.

Suočavanje sa stresorom prvo se procesira u središnjem živčanom sustavu, a zatim se aktiviraju fiziološki procesi neuroendokrine osi. Neuropeptid hormon otpuštanja kortikotropina (*Corticotropin-Releasing Hormone*, CRH) izlučuje se iz hipotalamusa te se spušta do hipofize gdje potiče kortikotropne stanice na ekspresiju peptida adenokortikotropnog hormona (*Adrenocorticotropic Hormone*, ACTH) te melanotropne stanice na ekspresiju β -endorfina i α -melanocitno stimulirajućeg hormona (*α -Melanocyte-Stimulating Hormone*, α -MSH). ACTH krvožilnim sustavom dolazi do nadbubrežne žlijezde te potiče otpuštanje kortizola uz potencijalno međudjelovanje s primjerice urotenzinom i angiotenzinom (Tort 2010). α -MSH i β -endorfin također mogu regulirati kortikosteroidogenezu i posljedično lučenje kortizola. Kortizol utječe na metabolizam ugljikohidrata tako da potiče glukoneogenezu u tkivima, povećava lipolizu i obrtaj (tj. sintezu i razgradnju) proteina (Mommsen i sur. 1999). Također regulira i metabolizam aminokiselina, glutamin sintetazu, aktivnost aminotransferaza i imunosti sustav na razne načine (primjerice modulacijom upalnog odgovora) te izbacivanje amonijaka (Aluru i Vijayan 2009). Uz to, kortikosteroidi među ostalim utječu na osmoregulaciju i hidromineralnu ravnotežu. Osim kortizola, ribe imaju značajne koncentracije kortikosteroida 11-deoksikortizol i 11-deoksikortikosteron. 11-deoksikortizol je jedan od evolucijski najstarijih kortikosteroidnih hormona te je pronađen kod paklara (nadrazred Agnatha – beščeljusti) koje su stare više od 500 milijuna godina što ukazuje na starost samog signalnog puta ovakvog odgovora na stres (Thornton i Carroll 2011).

2.3 Vodozemci

Iako lokacija nadbubrežnih žlijezda vodozemaca varira, kod svih vrsta se nalaze u blizini bubrega te proizvode i kortikosteroide i katekolamine (Wright 2001). Sastoje se od međusobno pomiješanih elemenata kore (*cortex*) i moždine (*medulla*) te su stoga steroidogene i kromafinske stanice u bliskoj vezi (Chimenti i Accordi 2008).

Kromafinske stanice reguliraju neurotransmiteri, neuropeptidi te humoralni agensi, a jedan od glavnih regulatora steroidogenih stanica je ACTH (Norris 2007). Koncentracija glavnog kortikosteroida vodozemaca, kortikosterona, povećava se kada se organizam suoči sa stresorom. Stresna situacija kao što je primjerice hipoksija, također izaziva povećanje koncentracije katekolamina plazme što dovodi do hiperglikemije (tj. povišenja razine glukoze u krvi) pošto katekolamini potaknu glikogenolizu u mišićima i jetri (Norris 2007).

Tijekom iznimno stresnih situacija moguće su značajne hormonske promjene. Primjer takve situacije je prilagodba pustinjskih punoglavaca. Njihova se metamorfoza može ubrzati ako im se jezero isušuje uz uvjet da se ti nepovoljni uvjeti nisu javili prerano ili preintenzivno (Amiel-Tison i sur. 2004).

2.4 Gmazovi

Nadbubrežne žlijezde gmazova nalaze se s leđne strane tijela i blisko su povezane s gonadama, a odvojene od bubrega. Stupanj izmiješanosti kromafinskih i steroidogenih stanica varira ovisno o promatranoj grupi gmazova, ali kod svih grupa su povezane (Perry i Capaldo 2010). Također varira i raspodjela tih tkiva što korelira s evolucijskom poviješću promatranih vrsta. Općenito govoreći, što je manji stupanj odvojenosti kromafinskog i steroidogenog tkiva, to je vrsta evolucijski mlađa (Laforgia i sur. 1991). Analogno tome, značajka evolucijski starijih vrsta je veći stupanj odvojenosti tkiva.

Za gmazove je karakteristično da, ovisno o vrsti stimulansa, proizvode različite uzorke otpuštanja katekolamina čija koncentracija može opasti ili porasti. Jedna od najbitnijih uloga katekolamina u regulaciji metabolizma tijekom stresa je uzrokovanje hiperglikemije i poticanje procesa glikogenolize u zalihama glikogena (Norris 2007). Glavni kortikosteroid u gmazova je kortikosteron. Njegova razina u plazmi poraste kao dio odgovora na stres, ali se bazalna razina značajno razlikuje u pojedinim gmazova (Tyrrel i Cree 1998).

Na adrenokortikalnu modulaciju kod gmazova mogu utjecati mnogi endogeni čimbenici kao što su spol, dob, genotip, zdravstveno stanje te posljedični društveni status jedinke (Dunlap i Schall 1995). Čimbenici vanjskog okoliša kao što su dostupnost hrane, temperatura i padaline imaju veliki utjecaj na modulacije između pojedinih populacija jedinki određene vrste (Moore i sur. 2001).

2.5 Ptice

Nadbubrežna žlijezda ptica je mali ovoidni organ žute ili narančaste boje. Može biti jedinstvena struktura ili podijeljena na dva organa te se nalazi kranijalno od gonada i bubrega. Vanjski dio, tj. kora, nadbubrežne žlijezde okružena je vezivnom kapsulom i ne može se dobro razlikovati od unutarnjeg dijela, tj. moždine. Steroidogeno tkivo nalazi se u unutarnjem dijelu žlijezde te je radijalno raspoređeno u subkapsularnom području, a krvne žile se isprepliću s klasterima kromafinskih stanica čiji razmještaj i lokacije variraju (Ghosh i sur. 2001). Također varira i omjer stanica koje proizvode adrenalin i noradrenalin što je povezano s filogenijom (Varano 1980). U prosjeku ptice imaju otprilike jednak omjer adrenalina i noradrenalina, ali evolucijski starije skupine imaju manje adrenalina te, analogno tome, mlađe skupine imaju više adrenalina.

Adrenalin i noradrenalin izlučuje središnji dio nadbubrežne žlijezde, dok kora izlučuje glukokortikoide. Kortikosteron je glavni glukokortikoid kod ptica te ima i glukokortikoidno i mineralokortikoidno djelovanje. Steroidogeno tkivo utječe na kromafinsko što je potvrđeno time da glukokortikoidi povećavaju koncentraciju adrenalina kod odraslih golubova te noradrenalina kod mladih ptica. Jedna od uloga katekolamina je uzrokovanje hiperglikemije poticanjem glikogenolize u mišićima i jetri (Ghosh i sur. 2001).

Odgovor na stres kod ptica aktivira simpatički živčani sustav koji potiče otpuštanje katekolamina iz kromafinskog tkiva u krvožilni sustav. Simpatikus također potiče i otpuštanje CRH primarno iz hipotalamusa koji zatim inducira otpuštanje ACTH iz adenohipofize te posljedično dolazi do sekrecije kortikosterona u krv. Općenito, kada ptice nisu izložene stresoru imaju nisku bazalnu koncentraciju kortikosteroida u krvožilnom sustavu, ali prilikom susreta sa stresorom koncentracija znatno naraste u par minuta (Boonstra i sur. 2004).

2.6 Sisavci

Nadbubrežna žlijezda sisavaca je iznimno bitna komponenta mehanizma odgovora na stresne situacije. Trokutasta je, narančasto ili žuto obojena te se nalazi iznad svakog od dva bubrega. Obavijena je kapsulom i ima vanjski i unutarnji dio, tj. koru i moždinu, koji su histološki

i funkcionalno jasno razdvojeni te pod regulacijom živčanog sustava (Binkley 1995). Kora se dijeli na tri sloja: vanjski sloj *zona glomerulosa*, središnji sloj *zona fasciculata* i unutarnji sloj *zona reticularis*. Zajednička značajka sva tri sloja je što sintetiziraju hormon kortikosteron. Glavni hormon koji izlučuje *zona glomerulosa* je aldosteron, a *zona fasciculata* i *reticularis* izlučuju androgene i kortizol te ih stimulira ACTH. U moždini nadbubrežne žlijezde nalaze se kromafinske stanice koje sintetiziraju katekolamine adrenalin i noradrenalin te u manjoj mjeri dopamin. Nakon što se ispuste u krvožilni sustav, adrenalin i noradrenalin imaju vrijeme poluživota od samo tri do četiri minute te mogu biti ili slobodni ili vezani na proteine. Efekti koje navedeni katekolamini imaju na organizam su brojni i većina doprinosi simpatičkom „*Fight-or-Flight*“ odgovoru na stresor. Neki od njih su poticanje glikogenolize u mišićima što dovodi do povećanja dostupnosti glukoze u kardiovaskularnom sustavu koja je prijeko potrebna organizmu za fiziološke funkcije u razdoblju povećanih energetske potrebe ili za smanjenje štetnih posljedica na fiziološke procese. Adrenalin i noradrenalin također imaju i značajni utjecaj na funkcioniranje krvožilnog sustava prilikom suočavanja sa stresorom. Kao odgovor na signal hipotalamično-hipofizne-adrenalne osi (HHA osi) da se organizam suočava sa stresorom, stanice kore proizvode i seceniraju steroidne hormone, konkretno mineralokortikoide i glukokortikoide.

Aktivacija fiziološkog mehanizma kojim sisavci odgovaraju na stres započinje u neuronima hipotalamusa. HHA os je odgovorna za otpuštanje CRH i antidiuretskog hormona (ADH) iz neurona hipotalamusa koji onda stimuliraju adenohipofizu na sekreciju ACTH. ACTH putuje sistemskom cirkulacijom do ciljnog tkiva kore nadbubrežne žlijezde te potiče produkciju i otpuštanje glukokortikoida. Nemaju sve skupine sisavaca isti glavni glukokortikoid. Kortizol se pretežno izlučuje kod primjerice majmuna, mačaka i ovaca, dok je kod npr. glodavaca to kortikosteron. Postoje i skupine sisavaca koji izlučuju mješavinu kortizola i kortikosterona u određenom omjeru (Boonstra 2004). Primjer su psi koji te hormone izlučuju u sličnom omjeru. Jedan od pozitivnih učinaka glukokortikoida u tijelu je pokušaj održavanja homeostaze tijekom akutnog izlaganja stresoru jer bi inače stresna situacija mogla imati štetne utjecaje na organizam. Kako ne bi došlo do kroničnog izlaganja glukokortikoidima, kortizol mehanizmom negativne povratne sprege zaustavlja daljnju sekreciju CRH iz stanica hipotalamusa. Jedna od posljedica utjecaja kortizola na metabolizam sisavaca je hiperglikemija koja mišićnim i živčanim stanicama omogućuje dostupnost veće količine energije u situaciji kada je to potrebno. Hiperglikemija se postiže poticanjem glukoneogeneze u jetri i povećanjem formiranja glikogena te dostupnosti

supstrata dobivenih iz masti i proteina. Efekti nabrojanih procesa su kratkotrajni ako je tijelo akutno izloženo stresnoj situaciji jer u tom slučaju mehanizmi negativne povratne sprege uspješno vraćaju tijelo u normalan *modus operandi*. U suprotnom, kada je organizam dugotrajno izložen stresoru, signali negativne povratne sprege nisu jaki i dovoljno učinkoviti (Boonstra i sur. 2004). Kronični stres može imati štetne i dugotrajne posljedice na organizam kao što su smanjenje sposobnosti razmnožavanja i rasta te supresija imunosnog sustava (Tort 2010).

3. Odgovor na stres u ljudi

S obzirom na antropocentričnost velikog broja znanstvenih istraživanja, poznato je značajno više detalja o fiziološkim mehanizmima čovjeka nego o drugim organizmima. Odgovor na stres u ljudi može se odviti putem neuralnih, neuroendokrinih i endokrinih osi.

3.1 Neuralne osi

Neuralne osi se prve aktiviraju kao odgovor na stres jer se sastoje od isključivo živčanih stanica te je stoga prijenos signala od izvora do ciljnog organa najbrži. Dijele se na:

- 1) simpatički živčani sustav,
- 2) parasimpatički živčani sustav,
- 3) neuromuskularni živčani sustav.

Neuralni impulsi kreću od neokortikalnog i limbičkog dijela mozga do hipotalamusa ako osoba određeni stimulans procijeni kao ugrožavajući. Nadalje, simpatički putevi spuštaju se kroz kranijalnu regiju i regiju sakralne kralježnične moždine a parasimpatički živci inerviraju ciljne organe. U Tablici 1. navedeni su učinci stimulacije pojedinih organa simpatičkim i parasimpatičkim sustavom. Kontraintuitivno, moguće je istovremeno djelovanje segmenata oba sustava (Williams 1986). U većini slučajeva, neurotransmiter noradrenalin otpušten iz simpatičkih telodendria odgovoran je za poticanje promjene aktivnosti ciljnog organ. U preostalim slučajevima

za to je odgovoran neurotransmitter acetilkolin. Acetilkolin je također zadužen za parasimpatičke postganglijske prijenose signala (McCorry 2007).

Treća neuralna os, neuromuskularna, inervira mišiće skeleta. Ako osoba ima određenu bolest ili sindrom, moguće je da inervacija mišića neuromuskularnom osi traje praktički neprestano do smrti. Ipak, u velikoj većini slučajeva spomenuta inervacija prestane nakon određenog vremena. Stoga, kako bi se odgovor na stres nastavio kroz duži period, aktivira se neuroendokrina os.

Tablica 1. Učinak stimulacije pojedinih organa autonomnim živčanim sustavom (Low 2012).

<u>Organ</u>	<u>Simpatički živčani sustav</u>	<u>Parasimpatički živčani sustav</u>
Oči		
Zjenica	Dilatacija	Konstrikcija
Cilijarni mišić	Opuštanje (vid na daljinu)	Konstrikcija (vid na blizinu)
Suzna žlijezda	Blaga sekrecija	Sekrecija
Parotidna žlijezda	Blaga sekrecija	Sekrecija
Submandibularna žlijezda	Blaga sekrecija	Sekrecija
Srce	Povećani puls Pozitivan inotropizam	Usporen puls Negativan inotropizam
Pluća	Bronhodilatacija	Bronhodilatacija
Gastrointestinalni trakt	Smanjena aktivnost	Povećana aktivnost
Bubreg	Smanjena proizvodnja	Nijedan efekt
Mjehur	Opušten detruzor Kontrahirani sfinkter	Kontrahirani detruzor Opušteni sfinkter
Penis	Ejakulacija	Erekcija
Žlijezde znojnice	Sekrecija	Znojenje dlana
Piloerektalni mišići	Kontraktacija	Nijedan efekt
Krvne žile		
Arteriole	Konstrikcija	Nijedan efekt
Mišić		
Arteriole	Konstrikcija ili dilatacija	Nijedan efekt
Metabolizam	Glikogenoliza	Nijedan efekt

3.2 Neuroendokrini os

Odgovor na stres koji ova os proizvede je tzv. *“Fight-or-Flight”* odgovor. Ukratko bi ga se moglo opisati kao mehanizam kojim se tijelo priprema na intenzivnu mišićnu aktivnost kako bi organizam mogao pobjeći ili boriti se s nekom percipiranom opasnošću (Dolphin i Kadurin 2020). Vrlo različiti i brojni psihosocijalni i psihološki stresori mogu potaknuti ovakav odgovor.

Najviše organizacijsko mjesto ove psihofiziološke osi je amigdala (Canbolat i sur. 2021). Neuralni signali dalje teku do hipotalamusa te nastavljaju kroz torakalnu kralježničnu moždinu. Nakon konvergencije u celijačnom gangliju, inerviraju moždinu nadbubrežne žlijezde. Prilikom živčane stimulacije, potiče se sekrecija dvaju hormona katekolamina: adrenalina i noradrenalina. Kod ljudi, adrenalin je odgovoran za otprilike 80% katekolaminske aktivnosti (Mazeh i sur. 2012). Efekt navedenih hormona je funkcionalno isti kao kod direktne simpatičke inervacije izuzev što se efekti katekolamina primijete 20-30 sekundi kasnije te traju 10 puta duže (Usdin i sur. 1976).

3.3 Endokrine osi

Nakon neuroendokrine osi slijede endokrine osi koje imaju najduže, često kronične somatske odgovore na stres, a to su:

- 1) Os kore nadbubrežne žlijezde
- 2) Somatotropna os
- 3) Os štitne žlijezde
- 4) Os neurohipofize

Kako bi se aktivirala neka od endokrinih osi, potreban je veći intenzitet stimulacije nego kod ranije opisanih osi. Mnoštvo raznolikih stresora mogu aktivirati ove osi kao što su primjerice razne infekcije, negativni društveni stimulansi, emocionalna bol te manjak sna (Foley i Kirschbaum 2010).

3.3.1 Os kore nadbubrežne žlijezde

Fiziološki mehanizam osi kore nadbubrežne žlijezde započinje u septo-hipokampalnom kompleksu odakle se živčani signali, inicirani vanjskim ili unutarnjim stimulansom, spuštaju u hipotalamus (Aloisi 1997). Tim signalom se potiče sinteza i otpuštanje CRH u portalni sustav između hipotalamusa i hipofize. Na plazmatskoj membrani adenohipofize nalaze se specifični receptori za CRH te njegovim vezanjem dolazi do sekrecije ACTH u sistemsku cirkulaciju. Primarni ciljni organ adenokortikotropnog hormona je kora nadbubrežne žlijezde. ACTH djeluje na sva tri sloja kore nadbubrežne žlijezde. *Zonu glomerulosu* potiče na otpuštanje mineralokortikoida deoksicortikosterona i aldosterona. *Zonu fasciculatu* i *zonu reticularis* potiče na otpuštanje glukokortikoida specifičnih za određenu vrstu, konkretno kod ljudi kortikosterona i kortizola. I mineralokortikoidi i glukokortikoidi luče se prvenstveno u krvožilni sustav, ali se glukokortikoidi, točnije kortikosteroidi, luče i u moždinu nadbubrežne žlijezde. Svrha lučenja kortikosteroida u središnji dio žlijezde je hormonska kontrola pretvorbe noradrenalina u adrenalin. Povišenje glukoze u krvi je jedna od najbitnijih posljedica sekrecije glukokortikoida jer omogućuje tkivima čovjeka dodatno prijeko potrebno gorivo za povećane metaboličke potrebe tijekom stresne situacije. Jedan od ciljnih organa aldosterona je bubreg kojeg potiče na povećanje apsorpcije natrija i klora. Analogno tome, gastrointestinalni trakt te žlijezde slinovnice i znojnice potiče na smanjenje ekskrecije natrija i klora. Navedeni procesi posljedično dovode do zadržavanja tekućine u tijelu čovjeka. Aldosteron također može utjecati na smanjenje eozinofila u cirkulaciji te povećanje zaliha glikogena u jetri. Osim prethodno opisanih utjecaja, hormon hipofize ACTH potiče koru nadbubrežne žlijezde i na otpuštanje adrenalnog androgena, testosterona.

Kortizol koji je krajnji produkt osi kore nadbubrežne žlijezde, klasičnim mehanizmom negativne povratne sprege sprječava sekreciju CRH. Ovom vrstom mehanizma i ACTH suprimira daljnju sekreciju CRH, a samim time i vlastitu. Osim kortizola i ACTH, noradrenalin te GABA sprječavaju daljnju sintezu i lučenje CRH.

3.3.2 Somatotropna os

Osnovni fiziološki mehanizmi od septalno-hipokampalnog kompleksa kroz portalni sistem hipotalamus-hipofiza isti su kao i kod prethodno opisane osi. No, postoji razlika a to je da hormon koji oslobađa hormon rasta (*Growth-Hormone-Releasing Hormone*, GHRH) stimulira adenohipofizu (Schally i sur. 2015). GHRH potakne adenohipofizu na otpuštanje peptida hormona

rasta (*growth hormone*, GH) u sistemsku cirkulaciju. Hormon rasta regulira fiziologiju brojnih funkcija među kojima su neuroendokrine promjene i metabolizam. U situacijama metaboličkog stresa potiče fiziološke prilagodbe koje tijelo vraćaju u homeostazu. Metabolički efekti hormona rasta su povećanje lipolize i koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvožilnom sustavu te poticanje hiperglikemije stimulacijom glukoneogeneze u jetri ili poticanjem inzulinske rezistencije. GH mehanizmom negativne povratne sprege regulira vlastitu daljnju sekreciju iz hipofize (Wasinski i sur. 2019).

GH također ima i neuroprotektivne efekte. Kronični stres uzrokuje smanjenje razine hormona rasta u hipokampusu. To posljedično narušava pravilno funkcioniranje procesa u koje je uključen hipokampus, primjerice učenja i pamćenja (Wasinski i sur. 2019).

3.3.3 Tiroidna os

Aktivacijom mehanizma odgovora na stres tiroidnom osi eksprimira se hormon otpuštanja tirotropina (*Thyrotropin-Releasing Hormone*, TRH) iz hipotalamusa te dolazi do adenohipofize. Zatim dolazi do otpuštanja tiroidno stimulirajućeg hormona (*Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) u sistemsku cirkulaciju kojom dolazi do štitne žlijezde koju potiče na otpuštanje dvaju hormona: trijodtironina (T3) i tiroksina (T4). Navedeni hormoni štitnjače vezani su za specifične plazmatske proteine (primarno globulin koji veže tiroksin (*Thyroxine-Binding Globulin*, TBG)) dok se nalaze u sistemske cirkulaciji a samo je vrlo mala količina nevezana. Slobodno je oko 0,4% T4 i T3 te su jedino oni metabolički aktivni na razini stanica ciljnih tkiva.

Hormoni štitnjače mehanizmom negativne povratne sprege potiskuju vlastitu sekreciju. Neke od njihovih uloga su ubrzanje metabolizma, pulsa i kontraktilnosti srca, te povećanje osjetljivosti nekih tkiva na katekolamine (Mason i sur. 1995). Općenito govoreći, povećava se aktivnost štitnjače prilikom suočavanja s ugrožavajućim psihosocijalnim stimulansom, tj. stresorom (Chatzitomaris i sur. 2017).

3.3.4 Os neurohipofize

Živčani signali iz hipotalamusa stimuliraju neurohipofizu na otpuštanje antidiuretskog hormona i oksitocina. Oba hormona otpuštaju se u sistemsku cirkulaciju. ADH uzrokuje da se više vode reapsorbira u bubrezima što rezultira zadržavanjem vode u tijelu (van der Voort i sur. 2021).

Dokazano je da oksitocin regulira odgovor na stres tako da smanjuje aktivnost HHA osi. Ima anksiolitičke efekte, snižava kortizol i negativne emocije, povećava otpornost na stres i umanjuje upale (Takayanagi i Onaka 2021).

3.4 Utjecaj izloženosti perinatalnom stresu na funkcioniranje HHA osi u odrasloj dobi

Istraživanja na životinjama i ljudima pokazala su da majčin prenatalni stres utječe na mnoge poremećaje u razvoju mozga djeteta te mu povećavaju šanse za razvoj kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih poteškoća poput anksioznosti, depresije, nedostatka pažnje i hiperaktivnosti (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), poremećaja u ponašanju, poremećaja osobnosti (Winsper i sur. 2015), i autizma (Kinney i sur. 2008). Također su povećane šanse za promjene u raznim aspektima razvoja kao što su preuranjeni porod, raniji ulazak u pubertet (Duchesne i sur. 2017), kraće telomere kromosoma (Entringer i sur. 2018), promjene u mikrobiomu (Hu i sur. 2019), i imunosnim funkcijama (Hahn i sur. 2019). Ta istraživanja sugeriraju da HHA os utječe na posljedice koje prenatalni stres ostavlja na djetetovom mozgu. Tim zaključcima idu u prilog *in vivo* snimanja mozga po kojima je majčin stres povezan s promjenama u frontotemporalnim i limbičkim neuronskim mrežama te mikrostrukturnim i funkcionalnim vezama između njih (Jenkinson i Chappell 2018).

Posljedice koje prenatalni stres ostavlja na djetetu ovise primjerice o spolu djeteta, vrsti stresa i periodu u kojem se događao. Primjerice, rizik za shizofreniju povezan je sa značajnim stresom tijekom prvog tromjesečja gestacije (Guo i sur. 2019).

3.5 Posljedice stresa na ljudski organizam

HHA os je od iznimne važnosti u fiziologiji endokrinog odgovora na stres, pa tako i u patofiziologiji poremećaja koji iz nje proizlaze. Mnoge bolesti i disfunkcije su povezane sa stresom, a samo neke os njih će biti spomenute u nastavku.

3.5.1 Visceralna mast

Sama korelacija između kortizola i povećane količine visceralnog masnog tkiva je najočitija na primjeru Cushingovog sindroma. Cushingov sindrom nastaje uslijed dugotrajno povećane razine kortizola. Dijeli se na egzogeni (lijekovi) ili endogeni (poremećaj u samom organizmu). Ovaj sindrom karakterizira izrazito povećana količina kortizola, a jedan od najistaknutijih simptoma je povećani visceralni adipozitet (Lonser i sur. 2016).

Prema jednoj hipotezi, masne stanice kataboliziraju glukokortikoide, jedan od kojih je i kortizol. Masno tkivo abdomena ima više stanica po jedinici mase, veći protok krvi i veću osjetljivost na glukokortikoide. Iz tih spoznaja proizlazi pretpostavka o mehanizmu povezanosti stresa i nakupljanja visceralne masti. Dakle, količina masnog tkiva u području abdomena se povećava kako bi se uspješno katabolizirao sav kortizol pojačano izlučen prilikom odgovora organizma na stres (Cabanac i Richard 1996).

Druga hipoteza nalaže da kortizol aktivira lipazu, enzim odgovoran za nakupljanje lipida u masnim stanicama, kao i za njihovu imobilizaciju u prisustvu inzulina. Nastavak ove teoriji se također temelji na tome da masne stanice u području abdomena imaju više receptora za glukokortikoide (Bjorntorp 2001).

K tome, inhibicija sekrecije spolnih hormona i hormona rasta aktivacijom HHA osi bi imala isti učinak, jer normalna sekrecija ovi hormona djeluje antagonistički u odnosu na kortizol.

3.5.2 Arterioskleroza

Arterioskleroza je bolest koju karakterizira otvrdnjavanje i sužavanje krvnih žila zbog nakupljanja masti, kolesterola i drugih tvari na zidove arterija. Te nakupine nazivaju se plak. On može ozbiljno opstruirati protok krvi, ili rupturirati što vodi do ugruška. Arterioskleroza je čest uzrok kardiovaskularnih bolesti poput srčanog ili moždanog udara, a samim time i smrti (Dihlmann i sur. 2019).

Kronični stres je dokazani faktor rizika za razvoj arterioskleroze. Kronični stres uzrokuje da hormoni stresa poput kortizola i katekolamina reguliraju protok krvi i krvni tlak, što posljedično dovodi do ozljede endotela, aktivacije trombocita i proliferacije hematopoetskih matičnih stanica. Otpuštanje katekolamina kao rezultat simpatičke pobuđenosti ne samo da vodi do kontrakcije koronarne arterije, već također može uzrokovati rupturu osjetljivog plaka. Povećana količina

upalnih citokina i ekspresija adhezijskih molekula može potaknuti nakupljanje monocita i adheziju limfocita. Uz to, kronični stres uzrokuje pojačanu diferencijaciju monocita iz subendotelijalnog prostora u makrofage, koji se zatim upijajući lipoproteine pretvaraju u pjenaste stanice. One su bogate LDL kolesterolom, koji je jedan od glavnih čimbenika nastanka endotelnog plaka (Yao i sur. 2019).

3.5.3 Imunosni sustav

Iako je međudjelovanje neuroendokrinog odgovora na stres i imunskog sustava kompleksno, u njemu se mogu prepoznati dva osnovna pravca međusobnih utjecaja. Jedan od njih se odnosi na već spominjane hormone hipofize i nadbubrežne žlijezde. Naime, leukociti i druge stanice imunskog sustava imaju receptore za mnoge od njih, te povećana količina tih hormona utječe na kvalitetu imunskog odgovora (Glaser 2005). Drugi pravac je disregulacija u proizvodnji citokina koji imaju različite uloge tijelu. Jedna od njih je i modulacija lučenja CRH iz hipotalamusa. Povećano lučenje CRH zatim rezultira povećanim lučenjem hormona stresa, čime se stvara svojevrsna pozitivna povratna sprega.

3.5.4 Psorijaza

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest uzrokovana poremećajem u radu imunskog sustava. Očituje se crvenilom, ljuskanjem, svrbežom i sličnim simptomima. Zahvaćeni dijelovi kože ovisno o podtipu bolesti mogu biti jako veliki. Neizlječiva je bolest, i često ozbiljno narušava kvalitetu života (Mayo Clinic 2022).

Dugotrajni stres suprimira negativnu povratnu spregu kojom izlučeni glukokortikoidi smanjuju aktivnost HHA osi i posljedično samo lučenje glukokortikoida i drugih hormona. To za rezultat ima povišene razine CRH i glukokortikoida u organizmu. CRH u koži prilikom stresa rezultira aktivacijom mastocita i povećanom permeabilnošću krvnih žila, zbog čega ima značajnu ulogu u etiopatogenezi kožne upale.

Prema jednoj teoriji, aktivacija CRH uzrokuje degranulaciju mastocita pri čemu se otpuštaju proupalni citokini koji onda uzrokuju egzacerbaciju psorijaze (Rousset i Halioua 2018). Iako sami etiopatogenetski mehanizmi još nisu razjašnjeni, brojne studije pokazuju jaku i neospornu povezanost stresa i ove bolesti.

3.5.5 Depresija

Stres u fiziološkom smislu praktički uvijek podrazumijeva povišenu razinu kortizola, a jedna od izraženijih značajki nekih oblika depresije jest upravo povišena razina kortizola, uključujući i smanjenje ili potpuni nestanak njegovog prirodnog pada u noćnom periodu (Van Praag 2004). Hiperkolesterolemija može uzrokovati ekscitotoksičnost piramidnih neurona u hipokampusu i atrofiju dendrita, kao i inhibiciju neurogeneze u hipokampusu. Glukokortikoidi također mogu smanjiti volumen hipokampusu, i tako negativno utjecati na funkciju područja mozga povezanih s emocijama i osjećajem nagrađivanja (Yang i sur. 2015).

Povišeni kortizol remeti normalno funkcioniranje serotoninskog sustava u mozgu, odnosno međudjelovanje same molekule i njenih receptora, što predstavlja disfunkciju usko povezanu s različitim aspektima depresije (Van Praag 2004).

4. Otpornost na stres

Otpornost na stres je relativno novi koncept. To je pozitivna adaptacija, odn. neprestani proces stjecanja veće spremnosti za reakciju na stresor, zbog koje je moguće izbjeći pojavu brojnih teških fizičkih i mentalnih disfunkcija (Babić i sur. 2020). Predstavlja sposobnost vraćanja u zdravo stanje organizma nakon suočavanja s primjerice bolešću, tragedijom ili traumom. Nije nepromjenjiva varijabla te se stoga može ojačati (Jakovljević 2019). Otpornost je jedna od stavki koje su bitne kako bi se odgovor na stres brzo aktivirao i učinkovito završio.

Smatra se da se sastoji od sedam stupova - optimizam, opraštanje, prihvaćanje, odgovornost, usredotočenost na rješavanje problema, obrambeni mehanizmi te poznavanje i planiranje budućnosti. Otpornost predstavlja mogućnost osobe da se uspješno prilagodi nakon stresnih situacija i izbjegne potencijalne negativne utjecaje stresora. Otporne ljude karakteriziraju primjerice dobro razvijene društvene vještine, usredotočenost na vlastite kvalitete, osviještenost osjećaja i sve događaje gledaju kao korisno iskustvo.

Tijekom stresne situacije, ljudi često imaju manjak energije, loše su raspoloženi, previše konzumiraju alkohol, imaju glavobolje i nesanicu te unose premalo ili previše hrane. Navedeni poremećaji u uobičajenom ponašanju mogu se povezati s fluktuacijama razina neurohormona i

neurotransmitera. Ako je osoba ranjiva jer ima nisku otpornost bit će sklonija takvom ponašanju te ima veći rizik za razvoj mentalnih poremećaja prilikom suočavanja s blagim stresorom i *vice versa*. Također je moguće da se učinak blagih stresova svakodnevno nakuplja što može rezultirati bolešću ili pogoršanjem postojeće bolesti (Jakovljević 2019). Kronični stres može uzrokovati trajne i jake promjene u reaktivnosti zbog čega čak i nakon što prestane izloženost stresoru ne dolazi do spontanog povratka u homeostazu (Kovač 2019).

Neuropsihološka istraživanja pokazala su da hormon dehidroepiandrosteron (DHEA) koji je jedan je od hormona koji se otpuštaju kao odgovor na stres, ima antiglukokortikoidno djelovanje na mozak i značajno doprinosi da se osoba dobro osjeća (Jakovljević 2019).

Na otpornost se može gledati kao na količinu stresa koje organizam može podnijeti bez iscrpljenja i pokazivanja negativnih kliničkih ishoda. Može se povećati različitim tehnikama kao što je izlaganje sportskim aktivnostima te obrazovanjem. U formiranje otpornosti uključene su brojne komponente neurobiološke reaktivnosti kao što su genotip, DHEA sustav, os CRH-ACTH-kortizol te dopaminergični, serotonergični, gonadotropni i oksitocinski sustavi (Kovač 2019).

Otpornost se može opisati kao kompleksni set zaštitnih i salutogenih procesa te bioloških, psiholoških, duhovnih i društvenih faktora i mehanizama koji tijekom cijelog života modificiraju utjecaj stresa na čovjeka. Mnogobrojna znanstvena istraživanja ukazuju da je za održavanje dobrog zdravlja i prevenciju bolesti među ostalim bitno, osim razvoja otpornosti, pravilno se hraniti, dovoljno spavati, meditirati i vježbati (Babić i sur. 2018; Babić i sur. 2019; Katić i sur. 2018).

5. Zaključak

U ovom završnom radu rezimirana su dosadašnja saznanja o mehanizmima neuroendokrinog odgovora na stres kod riba, vodozemaca, gmazova, ptica i sisavaca s naglaskom na čovjeka. S obzirom na to da je navedeno područje iznimno kompleksno jer uključuje sve organske sustave te interakcije s vanjskim okolišem, potrebna su daljnja interdisciplinarna istraživanja na svim nivoima, od molekularne do ekološke razine. Temeljem dosadašnjih saznanja, poznate su potencijalne intervencije kojima bi se moglo ublažiti negativne posljedice kroničnog stresa na čovjeka. Jedan od postupaka koje bi ljudi trebali raditi kako ne bi došlo do primjerice

razvoja bolesti i disfunkcija je jačanje otpornosti na stres. Unaprjeđenjem ovog pozitivnog adaptivnog mehanizma moguće je održavanje ili vraćanje dobrog zdravstvenog stanja.

6. Literatura

Aloisi, AM. (1997): Sex differences in pain-induced effects on the septo-hippocampal system. *Brain Research Reviews*.

Babić M., Čerkez Zovko I., Martinac M., Babić R., Katić S., Lukanović B. (2018): Connection of exercise and mental health of students. *Zdravstveni glasnik* 4(2):33–43.

Babić M., Čerkez Zovko I., Tomić V., Perić O. (2019): Exercise during and after pregnancy. *Zdravstveni glasnik* 5(2):53–65.

Babić R., Babić M., Rastović P., Ćurlin M., Šimić J., Mandić K., Pavlović K. (2020): Resilience in Health and Illness. *Psychiatria Danubina* 32 (2):226-232.

Binkley, S.A. (1995): *Endocrinology*. HarperCollins College Publishers. New York, pp. 283-327.

Boonstra, R. (2004): Coping with Changing Northern Environments: The Role of the Stress Axis in Birds and Mammals. *Integrative and Comparative Biology* 44:95-108.

Catala M., Kubis N. (2013): Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*. 115:29-41.

Canbolat M., Erbay M. F., Şenol D., Uçar C., Yıldız S. (2021): Is amygdala size correlated with stress? *Folia Morphologica (Warsz)* 80(3):514-519.

Chatzitomatis A., Hoermann R., Midgley J. E., Hering S., Urban A., Dietrich B., Abood A., Klein H. H., Dietrich J. W. (2017): Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* (8):163.

Dolphin A. C., Kadurin I. (2020): Fight or flight. The culprit is lurking in the neighbourhood. *Cell Calcium* (87):102180.

Dihlmann S., Peters A. S., Hakimi M. (2019): Entstehung der Arteriosklerose [Development of arteriosclerosis]. *Pathologie* 40(5):559-572.

Duchesne A., Liu A., Jones S. L., Laplante D. P., King, S. (2017): Childhood body mass index at 5.5 years mediates the effect of prenatal maternal stress on daughters' age at menarche: Project ice storm—ERRATUM. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(3), 382.

Entringer S., de Punder K., Buss C., Wadhwa P. D. (2018): The fetal programming of telomere biology hypothesis: An update. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 373, 20170151.

Foley P., Kirschbaum C. (2010): Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35:91–96.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K. (2005): Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*. 5(3):243-51.

Guo C., He P., Song X., Zheng X. (2019): Long-term effects of prenatal exposure to earthquake on adult schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 215(6):1–6.

Hahn J., Gold D. R., Coull B. A., McCormick M. C., Finn P. W., Perkins D. L., Rich-Edwards J. W., Rifas Shiman S. L., Oken E., Kubzansky L. D. (2019): Prenatal maternal depression and neonatal immune responses. *Psychosomatic Medicine*, 81(4):320–327.

Hassett J. (1978): *A primer of psychophysiology*. San Francisco, CA: W. H. Freeman.

Hu J., Ly J., Zhang W., Huang Y., Glover V., Peter I., Hurd Y. L., Nomura Y. (2019): Microbiota of newborn meconium is associated with maternal anxiety experienced during pregnancy. *Developmental Psychobiology*, 61(5):640–649.

Jackson M. (2014): Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress. In: Cantor D., Ramsden E., editors. *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century*. Rochester (NY): University of Rochester Press, Rochester.

Jakovljevic M. (2019): Comorbidity, epigenetics and resilience in psychiatry and medicine from a transdisciplinary integrative perspective. *Pro mente*, Zagreb.

Jenkinson M., Chappell M. (2018): *Introduction to neuroimaging analysis*. Oxford University Press, Oxford.

Katić S., Kvesić M., Lukanović B., Babić M. (2018): The effect of exercise on the quality of life of middle-aged women. *Zdravstveni glasnik* 2:25–32.

Kinney D. K., Miller A. M., Crowley D. J., Huang, E., Gerber E. (2008): Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3):481–488.

Kovač Z. (2019): Networking of Ethio-pathogenetic Pathways in Comorbidity, Resilience and Epigenetics. U: Jakovljević M. *Comorbidity, Resilience and Epigenetics from the Perspective of Predictive and Personalized Medicine*. Pro mente, Zagreb.

Laforgia V., A. Capaldo A., Varano L., Cavagnuolo A., Putti R. (1991): Comparative morphology of the adrenal gland in selected species of the genus *Podarcis*. *Amphibia-Reptilia* 12: 153-160.

Lonser R. R., Nieman L., Oldfield E. H. (2017): Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *Journal of Neurosurgery*. 126(2):404-417.

Lu S., Wei F., Li G. (2021): The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*. 26;5(6):76-85.

Mason, J. W., Wang, S., Yehuda, R., Bremner, J. D., Riney, S., Lubin, H., Charney, D. (1995): Some approaches to the study of clinical implications of thyroid alterations in post-traumatic stress disorder. U: Friedman M. J., Charney D., Deutch A. (Eds.), *Neurobiological, and clinical consequences of stress*, (pp. 367–380). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Mazeh H., Paldor I., Chen H. (2012): The endocrine system: Pituitary and adrenal glands. *ACS Surgery: Principles and Practice* 1–13

McCorry L. K., PhD. (2007): Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education* 71 (4):1–78.

Perry S. F., Capaldo A. (2010): The autonomic nervous system and chromaffin tissue: Neuroendocrine regulation of catecholamine secretion in non-mammalian vertebrates. *Autonomic Neuroscience*. Published by Elsevier Inc., Amsterdam.

Raghavan M., Fee D., Barkhaus P. E. (2019): Generation and propagation of the action potential. *Handbook of Clinical Neurology*. 160:3-22.

Rousset L., Halioua B. (2018): Stress and psoriasis. *International journal of dermatology* 57(10): 1165–1172.

Schally A. V., Perez R., Block N. L., Rick F. G. (2015): Potentiating effects of GHRH analogs on the response to chemotherapy. *Cell Cycle*. 14(5):699-704.

Scott-Solomon E., Boehm E., Kuruvilla R. (2021): The sympathetic nervous system in development and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 22(11):685-702.

Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J., Juhasz G. (2017): "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Current Pharmaceutical Design*. 23(27):4029-4041.

Low P.A. (2012): *The Primer on the Autonomic Nervous System*.

Tort L. (2010): Stress in farmed fish. Its consequences in health and performance. In: *Recent advances in Aquaculture Research*. Ed: G. Koumoundouros. Transworld Research Network. Trivandrum, Kerala, India pp. 55-74.

Usdin E., Kretnansky R., Kopin, L. (1976): *Catecholamines and stress*. Pergamon Press, Oxford.

van der Voort S., de Graaf J., de Blok K., Sekkat M. (2020): Persevering syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after traumatic brain injury. *The Netherlands Journal of Medicine*. 78(5):290-293.

Van Praag H. M. (2004): Can stress cause depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(5): 891–907.

Wasinski F., Frazão R., Donato J. Jr. (2019): Effects of growth hormone in the central nervous system. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 63(6):549-556.

Williams R. B. (1986): *Patterns of reactivity and stress*. U: K. Matthews, R. R. Williams, S. B. Manuck, B. Faulkner, T. Dembroski, T. Detre, & S. M. Weiss (Eds.), *Handbook of stress, reactivity, and cardiovascular disease* (pp. 109–125). New York: Wiley.

Winsper C., Wolke D., Lereya T. (2015): Prospective associations between prenatal adversities and borderline personality disorder at 11–12 years. *Psychological Medicine*, 45(5):1025–1037.

Yang L., Zhao Y., Wang Y., Liu L., Zhang X., Li B., Cui R. (2015): The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current neuropharmacology*, 13(4): 494–504.

Yao B. C., Meng L. B., Hao M. L., Zhang Y. M., Gong T., Guo Z. G. (2019): Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *Journal of International Medical Research*. 47(4):1429-1440.

(2022) *Psoriasis*. Mayo clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriasis/symptoms-causes/syc-20355840#:~:text=Psoriasis%20is%20a%20skin%20disease,make%20it%20hard%20to%20concentrate> (pristupljeno 25.8.2022.).

7. Životopis

Anastazija Grgurin rođena je 05.04.2000. godine u Splitu. Pohađala je Osnovnu školu kneza Trpimira u Kaštel Gomilici. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja bavila se baletom (HNK Split) i jahanjem te pohađala školu stranih jezika (engleski jezik i talijanski jezik).

Završila je Gimnazijski kolegij „Kraljica Jelena“ (eksperimentalni program – smjer: prirodoslovlje) u Splitu s odličnim uspjehom (prosjek: 4.94) te položila Cambridge ispit iz engleskog jezika (*Certificate in Advanced English (C1 Advanced)*).

2018. godine započela je akademsko obrazovanje na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu u Zagrebu, a zatim 2020. godine upisala Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu (smjer: Biologija). Tijekom akademskog obrazovanja sudjelovala je na simpozijima (Simpozij studenata bioloških usmjerenja i Studentski kongres neuroznanosti na Medicinskom fakultetu u Rijeci i u Psihijatrijskoj bolnici Rab) te redovito pohađala predavanja u organizaciji PROBION-a (Udruga studenata Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta), BIUS-a (Udruga studenata biologije) i CPSA-e (Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske).