

Милкица Нешић
Универзитет у Нишу
Медицински факултет, Ниш
Светлана Чичевић
Универзитет у Београду
Саобраћајни факултет, Београд
Владимир Нешић
Универзитет у Нишу
Филозофски факултет, Ниш

УДК 159.944.4

ИНТЕГРАТИВНИ ПРИСТУП У ИСТРАЖИВАЊУ СТРЕСА¹

Сажетак: Већ из саме дефиниције стреса као целовитог биопсихосоцијалног (или психосоциобиолошког) одговора организма на деловање различитих стресора, који угрожавају и ремете његову хомеостазу, очигледно је да је за проучавање овог феномена неопходан интердисциплинарни приступ. Биолошки одговор на деловање физичких, менталних и психосоцијалних стресора подразумева комплексну међузависност нервног, ендокриног и имуног система. Међудејство префронталног кортекса и лимбичког система формира одговоре психолошког стреса, а активација хипоталамусно-хипофизно-адреналне осовине током хроничног стреса може супримовати неспецифичне и специфичне делове хелијског имуног одговора и стимулирати специфичне делове хуморалног имуног одговора. Неуроендокрине и неуропластичне промене покренуте стресорима могу довести до стања повишеног физиолошког одговора на акутни стрес, а изложеност хроничним стресорима може довести до нарушавања адаптивних снага организма. Такође, различити средински фактори могу модификовати експресију гена осетљивих особа. Генетски и средински ефекти на епигенетику могу утицати на развој различитих болести. Познавање ових сложених механизма неопходно је за превенцију многих последица стреса.

Кључне речи: Стрес, интегративни приступ, неурофизиологија, психологија

1. Увод

Психологија као наука има различите способности интегрисања са другим научним дисциплинама. Циљ овог рада је један покушај анализе ефеката повезивања психологије са граничним дисциплинама. Модел интердисциплинарног приступа који обухвата психолошке, физиолошке, психоакустичке, не-

¹ Rad je finansiran sredstvima ministarstva za nauku i tehnološki razvoj republike Srbije u okviru rada na projektima 179002d, 36006 i 36002.

уропсихолошке, неурофизиолошке, ендокрине и имунске аспекте примењује се на примеру истраживања стреса. Једна од најатрактивнијих грана модерних мултидисциплинарних истраживања у неуробиолошким наукама је у области откривања везе између менталних и соматских процеса (Taylor et al., 2010). Хијерархијски приступ истраживању односа између мисли и мозга креће кроз три фазе: од молекуларне организације ћелија и њихових органела, преко нивоа мозга као органа, до нивоа личности. Ум/мозак реагује на биолошке и социјалне векторе, као што оба утичу на њихову морфологију и функцију. Стресом изазвани синдроми су класичан пример интеракције између два „не-биолошка“ аспеката менталне болести: „животне средине“ преко поларитета „гена насупрот средини“ и „психе“ преко поларитета „психа насупрот телу“ (Eisenberg, 1995). Проблем стреса, како акутног и хроничног, тема је многих истраживања у различитим гранама медицине и психологије. Истраживање неурофизиолошких и психофизиолошких перформанси под утицајем стреса је посебно интересантан аспект истраживања. Истраживање стреса је интердисциплинарно, па захтева тимове који ће овај проблем координисано сагледати.

2. Биопсихосоцијални модел стреса

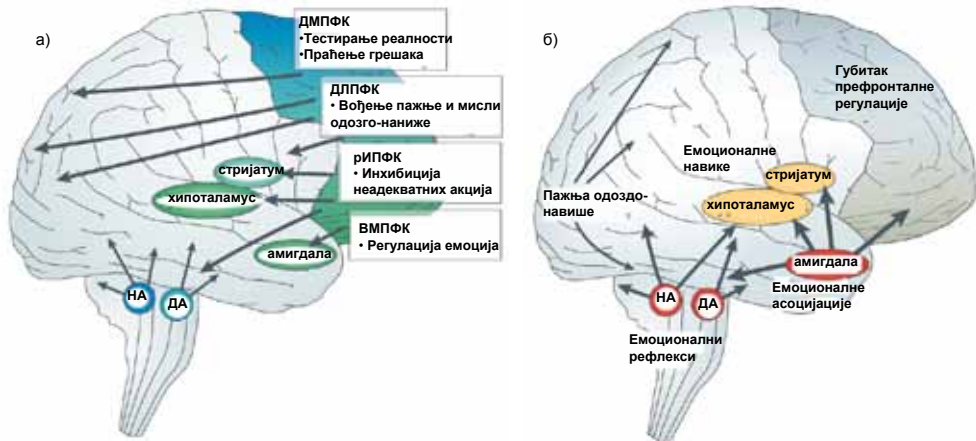
Стрес је целовит биопсихосоцијални (или психосоциобиолошки) одговор организма на деловање било којих стресора који угрожавају и ремете његову хомеостазу (Kaličanin, Lečić Toševski, 1994). Стрес, као општи адаптациони синдром (ГАС), први пут, тридесетих година овог века, дефинише Ханс Сеље, преузимајући овај термин, дотада коришћен само у физици, на живе организме. Чиниоце који изазивају стрес, Сеље назива стресорима. Они могу бити биолошке, психолошке и социјалне природе и могу представљати озбиљну претњу физичком, психичком и социјалном интегритету особе. Истраживачи у динамичном, крос-дисциплинарном пољу психонеуроимунологије откривају да су психолошки процеси, неуроендокрини и имунски систем у интеракцији (Nešić, 2005). Према дефиницији Лазаруса под условима стресора подразумевају се услови дизајнирани од експериментатора као стресогени, али на које субјект не мора одговорити или их перципирати као такве (Selye, 1976). Зато ови аутори сматрају да се стрес односи на стање организма, пре него на услове којима је индивидуа изложена. Биопсихосоцијални модел стреса укључује психолошке факторе, као што је когнитивна процена, као и физиолошке механизме реаговања на стрес. Сузан Фолкман и Ричард Лазарус (Folkman и Lazarus, 1980) су предложили модел начина међудејства фактора личности, стресних околности и здравља.

2. 1. Централне и периферне компоненте стреса

Стресори покрећу централне и периферне одговоре са циљем одржања хомеостазе. Централне промене настају активирањем нервних путева који

подстичу будност, хитрину, опрезност, разумевање и усредсређену пажњу са истовременим кочењем путева који помажу вегетативне функције, као што су хранење и размножавање. Периферне промене, настају како би се унапредило поновно прилагођавање путева енергије. Кисеоник и хранљиве материје се усмеравају ка централном нервном систему (ЦНС) и деловима тела који су у стресу. Повећање кардиоваскуларног тонууса води повећању крвног притиска и убрзању срчаног рада, док убрзано дисање, гликонеогенеза и липолиза повећавају количине супстрата важних по живот.

Неурофизиолошка хипотеза понашања под стресом, коју је поставио Schaffer, 1954. г. (према Seley, 1976) на основу сличности генералне активације декортикованих животиња под стресом, истиче померање углавном са кортикалних на субкортикалне центре, па је консеквентно понашање под стресом примарно у вези са субкортикалним процесима (Слика 1).



Слика 1. Префронтални кортикални кругови наспрот круговима амигдала: прелазак из нестресног услова у будном стању (а) ка услову стреса (б) (модификовано према Arnsten, 2009).

Префронтални кортекс (ПФК) има опсежне везе са другим кортикалним и субкортикалним регионима који су организовани на топографски начин, тако да се региони који регулишу емоцију налазе вентрално и медијално, а региони који регулишу мисли и акције дорзално и латерално. Десни доњи префронтални кортекс (риПФК) изгледа да инхибише неадекватне одговоре. Вентромедијални префронтални кортекс (ВМПФК) има опсежне везе са субкортикалним структурама (амигдала, нуклеус акумбенс, хипоталамус) које генеришу емоционалне одговоре и навике, па може регулисати емоционалне одговоре. Дорзолатерални префронтални кортекс (ДЛПФК) регулише пажњу, мисли и акције, а дорзомедијални префронтални кортекс (ДМПФК) прати грешке тестирајући реалност (Слика 1а). Под утицајем психолошког стреса амигдала активира путеве стреса хипоталамуса и можданог стабла што условава ослобађање високих нивоа норадреналина (НА) и допамина (ДА). Ово

оштећује регулацију ПФК-а, а јача функцију амигдале. Стрес оштећује способности ПФК вишег реда као што су радна меморија и регулација пажње. Тако се одговор мозга премешта са споре, мисаоне регулације префронталним кортексом ка рефлексивним и емоционалним брзим одговорима амигдале и других субкортикалних структура (Слика 16) (Arnsten, 2009).

Организам човека расподељује своје енергијске изворе у очекивању долазеће претње. Системи потребни за реакције „борбе или бекства“ (локомоторни и сензорни) активишу се у свом пуном обиму, док сензорни системи (дигестивни, имунски, репродуктивни, итд.) привремено смањују своју активност. Стресни одговор је функција целог организма. Према Сељеу постоје три фазе у реаговању на стресор: фаза аларма са брзим одговором телесних ресурса; фаза отпора у којој постоји одржавано коришћење ресурса и фаза исцрпљености, у којој су телесни ресурси исцрпљени.

Два најважнија саставна дела општег одговора прилагођавања су кортикотропин ослобађајући хормон (КРХ) аргинин-вазопресин (АВП) неурони хипоталамуса и локус церулеус – норадреналин (ЛЦ – НА) – аутономни нервни системи. Постоје многобројна места међудејства различитих компонената система стреса. КРХ и НА стимулишу један другог. КРХ дат у ЦНС у умереним дозама повећава пажњу. Дат у већим дозама КРХ изазива анксиогена дејства, повећано реаговање чула на дражи, заузимање укоченог положаја и смањено истраживање непознате околине, а повећање одговора условљеним страхом за време дејства непријатних дражи. Активација ЛЦ води ослобађању НА, што доводи до повећане пажње и будности, као и повећане узнемирености. КРХ и ЛЦ – НА / симпатикус изгледа да су у позитивној повратној спрези, тј. примена КРХ на ЛЦ неуроне изразито повећава брзину пражњења ЛЦ, док је НА снажна драж за ослобађање КРХ. Неурони из латералног паравентрикуларног једра (ПВЈ) луче КРХ у системе опрезности и симпатикуса у задњем мозгу, као што и катехоламинергична влакна из ЛЦ – НА путем усходног норадренергичног снопа имају свог удела у ПВЈ хипоталамуса. ПВЈ – КРХ и ЛЦ – НА симпатикус системи реагују слично на већину медијатора: серотонин и ацетилхолин делују надражајно, док ГАБА, опиоиди и гликокортикоиди делују инхибицијски. Супстанца П има реципрочна дејства у односу на неуропептид ипсилон (НПИ). Мождани системи који се активишу под утицајем стреса, а имају повратни утицај на активност су месокортисни и месолимбички допаминергички системи, који су важни за ишчекивање и мотивацију; *locus coeruleus* (ЛК) повећава пажњу и активацију, а амигдала је важна за анализу ускладиштених информација о стресору. Активација централног језгра амигдале доводи до анксиозности, страха и стимулације система стреса (Chrousos и Gold, 1992; Chrousos, 1998).

У излучивању КРХ присутни су цитокинергијски нервни путеви, локално учешће еикосаноида и активишућег чиниоца тромбоцита. Цитокини и медијатори запаљења, интерлеукини 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), чиниоци некрозе тумора (ТНФ), серотонин, већи број еикосаноида и активишући чинилац тромбоцита имају непосредна дејства на излучивање хипофизног кортикотропина,

а исто тако, имају и непосредна дејства на излучивање глукокортикоида надбубрежних жлезда. Глукокортикоиди су потентни антиинфламатори хормона који имају кључну улогу у стресном одговору. Они су моћни супресори експресије ИНОС, инхибицијским дејством на производњу посредничких цитокина ТНФ, ИЛ-1 β , интерферон гама (ИНФ γ), као и активирајућег фактора тромбоцита (ТАФ). Супресија експресије инхибиторне цинтетазе азот оксида (ИНОС) важан је чинилац антиинфламаторног дејства глукокортикоида (Szabo, 1998). И хуморални и целуларни системи погођени су стресом. Имуњске компоненте утичу на ЦНС, а ЦНС компоненте утичу на имуњски систем. Главни медијатори су стероиди. Стрес је сада повезан са великим бројем различитих болести, укључујући и различите врсте херпес вирус инфекција (као што су овчије богиње, мононуклеозе и гениталне лезије).

Цитокини и други хуморални медијатори инфламације су моћни активатори централних неуротрансмитерских система који одговарају на стрес, и они представљају аферентни крак повратне петље од имуњског / инфламаторног система ка централном нервном систему. На овај начин, периферни имуњски апарат сигнализира мозгу да учествује у одржавању „имуњске хомеостазе“. ТНФ- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 као „инфламацијски цитокини“ стимулишу ХХА осу. Утицај ЦНС-а на имуњски систем је такође посредован директном нервном контролом, а посебно посредством симпатичког дела АНС-а, као што је нпр. регулисање протока крви и модулација производње цитокина. Примарни (тимус, коштан срж) и секундарни лимфоидни органи (слезина, тонзиле и лимфни чворови) и многи други који су укључени у имуњски одговор ткива **обилно су** инервисани, а њихове функције су под утицајем хемијских сигнала симпатичког дела АНС-а. Имуњске и помоћне имуњске ћелије садрже рецепторе и одговарају на неуротрансмитере, неуропептиде и неурохормоне које секретују постганглијски неурони симпатикуса **и/или** сржи надбубрежне жлезде. Имуњски одговор може бити модулисан норадренергичним улазом на нивоу: 1) хипоталамуса и хипофизе (ослобађање КРХ и адренкортикотропног хормона (АКТХ)), 2) имуњским ћелијама (продукција цитокина) и 3) коре надбубрежне жлезде (продукција глукокортикоида) (Vizi, 1998). Производи постганглијских неурона симпатикуса активирају маст ћелију. Астма, екцем и функционалне васкуларне болести, као што **је** мигрена, изазване су акутним стресом.

Аутономни систем има хуморалне системске ефекте на имуњске органе, индукујући секрецију ИЛ-6 у системску циркулацију. Комбинација виших нивоа кортизола и катехоламина током стреса може утицати на Т-хелпер (Тх) фенотип инхибицијом секреције ИЛ-12 и стимулацијом секреције ИЛ-10 макрофага. Пролазни помак од целуларног ка хуморалном имуњском одговору био би адаптиван у акутној ситуацији, али маладаптиван хронично.

2. 2. Начини суочавања са стресом

Суочавање са потенцијално стресном ситуацијом изазива двостепени процес процене, а затим дводимензионална процес суочавања, а оба проце-

са зависе од карактеристика личности и ситуације. Обе процене, примарна и секундарна, обављају се на когнитивном нивоу. У примарној процени, особа анализира колико удела има за исход поступања у одређеној ситуацији. Ако особа нема удела у исходу, цео процес се ту зауставља. У секундарној процени, особа процењује шта може учинити како би се повећала вероватноћа потенцијално корисних резултата, а минимизирала вероватноћа потенцијално штетних исхода ситуације. Када су примарна и секундарна процена завршене, особа почиње суочавање са ситуацијом, заправо покушава да управља унутрашњим и спољашњим изазовима које поседује. Две димензије суочавања имају различите функције. Суочавање фокусирано на проблем бави се самим проблемом и укључује стратегије да га реши. Суочавање фокусирано на емоције (или палијативно) укључује емоције у проблем. У околностима са више контроле (нпр. полагање испита) повољнији исход ће имати стратегије фокусиране на проблем. У условима са мање контроле (нпр., шта ће вас питати на испиту), повољнији исход ће имати суочавање фокусирано на емоцију. Узајамне интеракције су могуће, у зависности од примарне процене појединца о томе шта је у питању, као и секундарне процене особе о томе које су могућности на располагању, као и примене ових могућности суочавања. Нето интеракције одређују степен стреса које појединац доживљава.

Према трансакционом моделу превладавања стреса неуроендокрини, аутономни и имуни одговори настају због неравнотеже између захтева или стресора, и социјалних и психолошких ресурса суочавања са стресом којима појединац располаже. Две главне димензије превладавања су потрага за неопходним информацијама (будност) и когнитивно избегавање. Потрага за информацијама је тенденција да се покуша да сазна све о потенцијално претјим догађајима и да се прати окружење у вези са сигналимa за акцију, док когнитивно избегавање описује преференције за избегавање информација, скретање пажње и превладавање ометањем пажње. Избегавање је повезано са повољним реакцијама на акутне догађаје од потраге за информацијама у смислу афективних и психофизиолошких одговора. Међутим, потрага за информацијама може довести до бољег дугорочног прилагођавања од избегавања (Cohen и Lazarus, 1973). Конфронтација са акутним претњама, пажња и будност доводе до одржаване физиолошке активације и забринутости, док превладавање избегавањем брже смањује одговоре особа које је примењују. Тражења информација на крају може довести до одлучивања на основу више информација, ефективниог превентивног понашања и одговарајуће емотивне обраде, што резултује супериорнијом дугорочном адаптацијом (Stephoe, 1998).

2. 2. 1. Когнитивно-релациона теорија

Когнитивно-релациона теорија дефинише стрес као особити однос особе и околине који особа процењује као превазилажење сопствених ресурса који угрожавају благостање. Процене су детерминисане истовременим перципирањем захтева околине и личних ресурса. Ова теорија наглашава кон-

стантну и реципрочну природу интеракције особе и околине. Појединци који су здрави, способни и оптимистични сматрају се мање осетљивим на животни стрес (Schwarzer, 1998). Унутрашњи и спољашњи захтеви и притисци одређују перцепцију стресора. Стресори могу бити породични, индивидуални, друштвени, средински, финансијски, стрес посла/школе. Унутрашњи захтеви и притисци, као одговорност, обавеза, и самокритика доводе до физиолошких и психолошких напора. Искуства из прошлости, веровања и вредности одређују процену стресора. Фактори угрожености су генетске предиспозиције, вештине превладавања и животни стил. Хронични стрес може довести до: поремећаја одлучивања, смањене продуктивности, несреће, скупих грешака, одсуствовања са посла, боловања, пораста трошкова здравствене заштите запослених, сукоба на послу, пораста захтева за надокнаду.

Средински догађаји сами по себи не доводе до стреса, већ појединац мора перципирати стресор и мора да одговори на стресор на неки начин. Суочавање зависи од социјалних потпора – друштвених веза које су инверзно повезане са морталитетом, искуства са стресором и социјалним искуством и темпераментом (очекивањима и ставовима). Ставови контроле, наде и вере су важни. Мајер Фридман и Реј Росенман (Friedman и Rosenman, 1974) формулисали су тип А образац понашања, који има три основне карактеристике: (1) конкурентну оријентацију ка постигнућу, (2) осећање хитности и (3) повишен ниво осећања љутње и непријатељства. Особе А типа обично реагују брзо и енергично и имају тенденцију да виде изворе стреса као претњу њиховој личној самоконтроли. Особе А типа понашају се на начине који повећавају вероватноћу да ће наићи на стрес. Другим речима, они стварају стрес у својим животима тражећи захтевне, конкурентске ситуације, и стварањем рокова за обављање одређених послова.

3. Стрес животне средине и здравље

Средина врши директан утицај на здравље, који се не може, у великој мери, мењати психолошким и друштвеним процесима. Први начин којим средина може утицати на здравље јесте излагање људи хроничном стресу, а други начин којим средина може имати штетне последице по здравље је преко утицаја на ментално здравље или ментални дистрес (Melamed, 1995; Steptoe et al., 2004). Депресија, депресивни симптоми, историја депресије и анксиозност повећавају вероватноћу настанка срчаних оболења, а депресија је фактор ризика за смртност после инфаркта миокарда, независно од тежине срчане болести (Frasure-Smith et al., 1995). Трећи начин утицаја нездраве средине на здравље су стратегије превладавања. Здравствене навике утичу на развој болести, нарочито хроничне болести (Adler & Matthews, 1994; Rosmond, 2005), а затим лоше навике као што је пушење, алкохол и дрога, начин исхране, седентарни начин живота, и недовољно коришћење превен-

тивних и секундарних здравствених служби и непридржавање препорука за лечење. Излагање хроничној социјалној претњи, као што је дискриминација, омаловажавање или одбацивање, креира неуралну сензитивност на искуство акутне социјалне претње као и на двосмислени социјални контекст, тако да неурохормонски путеви – хипоталамохипофизна осовина (ХХА), симпатикус – постају лакше активисани, резултујући гликокортикоидном резистенцијом, повећаном продукцијом проинфламацијских цитокина током времена и повећаним ризиком за инфламацијску активност и болест (Кемпу, 2009). Старије особе могу бити посебно осетљиве на психосоцијалне утицаје због узрасних промена имунске матурације и старења, које повећавају одговор и продужују трајање имунских ефеката (Сое и Laudenslager, 2007). Ови путеви нису независни – чак нездрава средина различитим путевима утиче на здравље, па представљају потенцијално повезане карике које укључују два или више процеса. Тако, на пример, хронично стресно породично окружење може спречити развој ефикасних стратегија превладавања, угрозити учење здравствених навика и довести до хроничне анксиозности и/или депресије, и сви повећавају ризик за развој болести. Овај редослед одговора представља потенцијални ток догађаја, пре него утврђени ток, којим штетно окружење има негативне ефекте по здравље.

Каскадни односи између фактора средине и генетских предиспозиција, од самог почетка живота, доводе до великих индивидуалних разлика осетљивости на стрес и, у неким случајевима, на болест. Стрес доводи до кумулативног оштећења које, **опет**, доводи до патофизиолошких промена. Физиолошки системи унутар тела варирају да би испунили захтеве спољних сила, стање названо **алостаза**. Временом, алостатско оптерећење се повећава, што је дефинисано као физиолошка цена хроничне изложености променљивим или повећаним нервним или неуроендокриним одговорима који су резултат поновљених или хроничних изазова средине које су стресне за појединца. На пример, хипотеза повратне везе између промена у аутономној реактивности као последице стреса и каснијег развоја хроничне хипертензије (Anderson et al., 1991) може се посматрати као модел алостатског оптерећења. Алостатско оптерећење доводи до кумулативног оштећења које води у патологију (Seeman et al., 1996).

Посттрауматски стресни поремећај (ПТСП) је психолошка реакција на тешке животне стресоре. Акутно повишење кортизола у одговору на стрес доводи до неке врсте дуготрајног „ресетинга“, „стресног термостата“ тела када је стрес хроничан.

4. Процена стреса

Питање је који су критеријуми за процену потенцијалних физиолошких маркера хроничног стреса. Одговори на упитнике омогућују процену перци-

пираног психосоцијалног окружења, али биолошка мерења ће мерити статус путева психонeuroимунологије / психонeuroендокринологије (ПНИ / ПНЕ) и могу омогућити идентификацију људи који су се „прилагодили“ стресу због искуства, очекивања, стоицизма итд. Различите методе мере Тип А понашања. Ове мере укључују и структурисане интервјуе, са више или мање фиксним сетом питања и „папир-и-оловка“ упитницима (Holmes & Rahe, 1967). Различити стресори активишу катехоламинергичне системе (НА, А, ДА) у мозгу и на периферији веома брзо. Нађене су смањење концентрације катехоламина (КА) у разним ткивима, повећано излучивање КА у крви, повећана уринарна екскреција КА и повишено ослобађање КА у микродиализату из различитих области мозга. У условима стреса различити ензими који учествују у биосинтези катехоламина мењају своју активност.

Различити стресори могу специфично утицати на основне процесе као што су експресије гена, које кодирају ензиме у вези са неуротрансмитерима. Ови налази (Kvetnansky и Sabban, 1998) могу објаснити различите централне и периферне механизме карактеристичне за индивидуалне стресоре. Истраживања здравља становништва подразумева велики број узорака, па се посебна пажња мора посветити начину лабораторијске анализе и времену транспорта изабраних маркера. У те сврхе могу се користити следеће методе: гликолизовани протеини, имунски систем, хемостаза, рецептори периферних бензодиазепина и однос струк-кук (Kelly et al., 1997).

Гликозилација је најважнија посттранслациона модификација. Гликозилација је везивање угљикохидратних структура за протеин. Готово 97% једноставних мембранских протеина су гликопротеини или су повезани са гликопротеинима. Гликопротеини играју виталне улоге у многим физиолошким процесима, од оплодње и развоја до имуног одговора и консолидације памћења. Стресом индукована промена у људском серуму може бити гликопротеин Стресин-1 (Lauc, 1998).

Кортизол се може поуздано утврдити у пљувачки, а методологија је практична за истраживање здравља становништва. Ипак, ове чињенице нису довољне да се кортизол пљувачке означи као важећи маркер хроничног одговора стреса, нити мерење кортизола идентификује како стрес који мења биолошке путеве. Три групе биолошких маркера могу да се користе за процену потенцијалних физиолошких маркера хроничног стреса, и то за истраживање биолошких путева: гликозилисани протеини, маркери коагулације/фибринолизе и имунски маркери.

Повећана концентрација глукозе у крви убрзава старење, па дијабетичари показују знаке убрзаног старења. Атеросклероза, инфаркт миокарда (ИМ) и мождани инфаркт (шлог) чешћи су код млађих дијабетичара, него код недијабетичара исте старости, а еластичност артерија, зглобова и плућа се смањује; катаракта се догађа 10–15 година раније него код недијабетичара, а такође, дијабетичари имају повећану осетљивост на инфекције. Гликозилисани хемоглобин је практичан за истраживања. Изгледа да је маркер за

повећани ризик развоја артериосклерозе, инфаркта миокарда, шлога, катаракте и губитка еластичности артерија, зглобова и плућа. Крајњи продукти гликозилације (АГЕ) су у истој породици као и гликозилисани хемоглобин. Термин АГЕ је сада усвојен за супстанце које су резултат даље модификације хемијске везе између глукозе и њеног протеина. Свака особа носи одређене вирусе у латентном стању. Неки истраживачи су претпоставили да стрес умањује контролу над вирусима, а то се може приказати повишеним титром антитела.

Литература показује константно смањење стимулације лимфоцита под утицајем хроничног стреса. Многи фактори хемостазе су у корелацији са социоекономским статусом или дијабетесом. Ово укључује фактор II, фактор VII, фактор VIII, фактор X, Вилебрандов фактор, антитхромбин III, активатор ткивног плазминогена, инхибитор активатора плазминогена, бета-тромбоглобулин, фактор 4 тромбоцита и Д-димер (производ деградације фибриногена) периферних бензодиазепинских рецептора (ПБР-а) су идентификовани, а мисли се да се јављају у свим ткивима. Они се могу наћи на две групе крвних ћелија: лимфоцитима и тромбоцитима. ПБР-и **се могу** разликовати у односу на централне рецепторе посебним аналитичким техникама. Одмах после испита, стресирани испитаници показали су статистички значајно повећање густине ПБР од 52% одсто. Десет дана после стреса нађен је пад густине ПБР од 15% код стресираних испитаника, али њихове вредности су остале за 29% више него у контролној групи. Ниво кортизола, хормона раста и пролактина у плазми није се разликовао између стресираних испитаника и контроле (Karp, 1989).

Гликозилисани хемоглобин, тестови стимулације лимфоцита, ИгГ нивои и ПБР-и значајно су повезани са хроничним стресом. Међу овим маркерима хемостазе фибриноген има највећу валидност као фактор ризика и главни узрок морбидитета и морталитета и као неспецифични маркер **одбрамбене мобилизације** домаћина. Користећи анти-АГЕ антитела истраживачи су показали да, у артеријском зиду, АГЕ модификовани протеини могу бити присутни код васкуларних компликација дијабетеса.

Правилно дизајниране лонгитудиналне студије би показале како варијабле у раном животу корелирају са њиховим нивоима касније у животу, када су болести које их укључују заправо њихов одраз. Истовремено, истраживања би помогла да се утврди да ли путеви ПНИ / ПНЕ функционишу другачије код људи који имају више приходе, боље почетке, боља радна места, више социјалне подршке итд., него код оних који имају мање ових предности. Ниједна техника која користи живе ћелије (нпр. тестови стимулације лимфоцита и ПБР-и) није практична за истраживање здравственог стања становништва. Постојећа литература сугерише да ће разлике бити суптилне и да субјекти који су под стресом или су растеређени само представљају две крајности нормалне расподеле аналитичких резултата за маркер. Због тога, аналитичка варијабилност мора бити добро контролисана и стандарди контроле квалитета строго спроведени.

Хиперфункција амигдала, хипофункција хипокампуса **и/или** хипофункција мезокортиколимбичног система (МКЛС) могле би бити предиспозиција појединца за меланхоличну депресију. Активација цитокина у централном нервном систему може довести до дубоких промена нервне функције, од благих поремећаја у понашању до анорексије, поспаности, повећања спороталасног спавања, деменције, **а у неким случајевима** и деструкције неурона (Reichlin, 1993).

Већина извештаја указује на нисходну регулацију имунског система под утицајем стреса, посебно у случају акутних лабораторијских стресора, као што је ментална аритметика, говор пред публиком и социјално изазовне ситуације (Gruzelier, 1998). Нађен је инверзан однос између имуноглобулина А (сИгА) и нивоа стреса (Evans, 1995). СИгА показује пролазни раст при одговору на акутни изазов при полагању испита и јавни наступ, непосредно пред задатком. Одређивање СИгА је једноставан, нестресоген метод. Висок степен физичког и психичког напора који траје краће од једног сата утиче на ниво АКТХ и дехидроепиандростерон-сулфата (ДХЕА-С), ИгА, пролактин и тестостерон, док дуготрајна изложеност (месеци или година) раду не утичу су биомаркере (Garde et al., 1998). Не само стрес, већ и ишчекивање стреса, може довести до супресије функционисања имунског система.

Однос обима струка и кукова (СКО) је једноставна антропометријска мера погодна за укључивање у истраживање здравља становништва, са биолошки могућим везама са хроничним стресом. СКО је најчешће коришћена мера дистрибуције масног ткива, која показује абдоминалну (или централну) гојазност у односу на глутеално-феморалну гојазност.

Резултати истраживања когнитивних функција компјутеризованом базијом тестова за процену флексибилности пажње, инцидентног памћења и невербалним знацима (екстралингвистичким параметрима говора, фацијална експресија) под условом стреса значи мерење важних области људског функционисања. Утицај акутног стреса је испитиван код студената у ситуацији која непосредно претходи испиту. Ови резултати могу дати одговор на питање погодних и ефикасних путева превладавања стреса, односно начина на који је стрес повезан за успех на испиту. Истраживање карактеристичних покрета тела програмима који прате карактеристике покрета **и** фацијалне експресије под утицајем стреса може бити корисна база за развој нових и конкурентних технологија истраживања стреса, **што важи и за** истраживање комплексних неурофизиолошких функција.

5. Закључак

Наш рад има два могућа циља:

1. Развој интерактивног модела фактора који утичу на људско здравље;
2. Рад и практична примена постојећег знања за пружање адекватне

помоћи делу становништва које је угрожено. Имамо у виду здравствено образовање, укључујући све области свакодневног живота, навике итд., које се могу ставити у функцију подизања индивидуалних одбрамбених механизма и унапређења здравља.

Биолошки, психолошки и социјални ресурси понекад нису довољни да се очува психофизиолошка равнотежа и здравствено стање, па је неопходно укључивање додатних спољних механизма и моћних институција, како домаћих, тако и међународних за адекватно решавање проблема здравствене заштите.

Литература

- Adler NE and KA. Matthews. 1994. Health and psychology: Why do some people get sick and some stay well? *Annu. Rev. Psychol.* 45: 229–59.
- Anderson NB, M. McNeilly, H. Myers. 1991. Autonomic reactivity and hypertension in blacks: a review and proposed model. *Ethn. Dis.* 1: 163–70.
- Arnsten. A. 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 410–422. www.nature.com/reviews/neuro
- Chrousos, G. P. 1998. Stressors, stress and Neuroendocrine Integration of Adaptive response, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 311–335.
- Chrousos, G. P. and P. W. Gold 1992. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis, *JAMA*, 267, 9, 1244–1252.
- Coe CL. and ML. Laudenslager. 2007. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21: 1000–1008.
- Cohen, F. and R. S. Lazarus, 1973. Active coping processes, coping dispositions, and recovery from surgery. *Psychosom. Med.* 35: 375–389.
- Eisenberg, L. 1995. The social construction of the human brain, *American Journal of Psychiatry*, 11, 1563–1575.
- Evans, P. 1995. Secretory immunoglobulin A as a convenient biomarker in health survey work, in *Health psychology and Quality of life research*, Vol 2, Rodriques-Marin, Ed.: 541–549, University of Alicante Press, Alicante, Spain.
- Folkman, S. and R. S. Lazarus. 1980. An analysis of coping in a middle-aged community sample, *Journal of Health and Social Behavior*, 21, 219–239.
- Frasure-Smith N, F. Lesperance, M. Talajic. 1995. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol.* 14: 388–98.
- Friedman, M. and R. Rosenman. 1974. Type A behaviour and your heart, New York, Knopf.
- Garde, A. H. et al. 1998. Biomarkers and prolonged repetitive physical work, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 513–516.

- Gruzelier, J. *et al.* 1998. Mind-body influences on immunity: lateralized control, stress, individual difference predictors and prophylaxis, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 487–494.
- Holmes, T. H. and R. H. Rahe. 1967. *Schedule of recent experiences*, Seattle: School of Medicine, University of Washington.
- Kaličanin P. and D. Lečić-Toševski. 1994. *Knjiga o stresu*, Beograd: Medicinska knjiga.
- Karp L. *et al.* 1989. Examination stress, platelet peripheral benzodiazepine binding sites, and plasma hormone levels. *Life Sci.* 44: 1077–82.
- Kelly, S., C. Hertzman, M. Daniels. 1997. Searching for the biological pathways between stress and health, *Annu. Rev. Public Health.* 18: 437–462.
- Kemeny ME. 2009. Psychobiological responses to social threat: Evolution of a psychological model in psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior, and Immunity* 23: 1–9.
- Kvetnansky, R. and E. L. Sabban 1998. Stress and Molecular Biology of Neurotransmitter-Related Enzymes, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 342–356.
- Lauc, G. *et al.* 1998. Glycobiology of stress, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 397 - 403.
- Melamed BG, ed.1995. Special section: the interface of mental and physical health. *Health Psychol.* 14:371–426
- Nešić M, urednik. 2005. *Psihoneuroendokrino-imunologija stresa*. Niš: Medicinski fakultet.
- Reichlin S. 1993. Neuroendocrine-immune interactions. *N. Engl. J. Med.* 329:1246–53
- Rosmond R. 2005. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30: 1–10.
- Schwarzer, R. 1998. Stress and coping from a social-cognitive perspective, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 531–537.
- Seeman TE, ML. Bruce, G. McAvay. 1996. Social network characteristics and onset of ADL disability. *J. Gerontol. Soc. Sci.* 51B, S191–S200.
- Selye H. 1976. *Stress in health and disease*, Butterworths, London.
- Stepptoe A. *et al.* 2004. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology*; 29 (5): 593–611.
- Stepptoe, A. 1998. Copingcontrol, and health risk, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 336–341.
- Szabo, C. 1998. Regulation of the Expression of the Inducible Isoform of Nitric Oxide Synthase by Glucocorticoids, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 336–341.
- Taylor AG. *et al.* 2010. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore*; 6: 29–41.
- Vizi, E. S. 1998. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems, in *Stress of life from molecules to man, Annals of the New York Academy of Sciences*, 851, 342–356.

Milkica Nešić, Svetlana Čičević, Vladimir Nešić

INTEGRATIVE APPROACH IN STRESS RESEARCH

Summary: Already in the definition of stress as a global psychosociobiological (or biopsychosocial) response of an organism to the action of different stressors, disturbing its homeostasis, it is obvious that interdisciplinary approach is required in the research of this phenomenon. Interaction of prefrontal cortex and limbic system forms the responses of psychological stress, and activation of hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis during chronic stress may suppress nonspecific and specific parts of cellular immune response and stimulate specific parts of humoral immune response. Biological response to physical, mental and psycho social stressors depends of complex interplay of nervous, endocrine and immune systems. Neuroendocrine and neuroplastic changes initiated by stressors may cause the states of higher physiological response to acute stress, and prolonged chronic stress may cause destruction of adaptive capacities of an organism. Also, different environmental factors may modify gene expression in sensitive individuals. Genetic and environmental effects on epigenetics can have an impact on the progression of different diseases. The understanding of these complex mechanisms is necessary for the prevention of many effects of stress.

Key words: Stress, Integrative approach, Neurophysiology, Psychology.