

Arh.farm 2010;60: 123 – 138

Stručni rad/Professional paper

Kateholamini, adrenalni hormoni i stres

Miroslav M. Savić

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u
Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Različiti fizički, fiziološki i psihološki faktori, poznati kao stresori, utiču na homeostazu organizma. Stresni sistem, smešten u centralnom nervnom sistemu kao i u perifernim organima, posreduje zaštitni stresni odgovor. U tri osnovna efektorna elementa stresnog sistema spadaju hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalni, adrenomedularni hormonski i simpatikusni nervni sistem. Glavni medijatori ova tri sistema su, redom, kortizol, adrenalin i noradrenalin. Stresni odgovor nije stereotipan, već zavisi od prirode stresora. Analiza podataka iz eksperimenata sa ljudima i životinjama pokazala je mnogo bližu korelaciju između adrenalina u plazmi i promena ACTH (kao mere aktivnosti hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalnog sistema), nego između odgovora adrenalina i noradrenalina. Dok je odbrana od stresora od životnog značaja, neadekvatni stresni odgovori, bilo u smeru nedovoljnosti bilo prekomernosti, povezivani su sa znatnim brojem psihijatrijskih i somatskih tegoba. Postoji nada da bi makar neki od ovih poremećaja mogli biti bolje tretirani sa očekivanom novom generacijom lekova koji centralnim mehanizmom modifikuju stres, kao što su antagonisti kortikotropin (ACTH) oslobađajućeg hormona (CRH) hipotalamusa.

Ključne reči: stres, stresni odgovor, nadbubrežna žlezda, kortizol, noradrenalin, adrenalin

Termin *stres* predstavlja verovatno jedinstveni primer stručnog izraza koji se našao u vokabularima većine svetskih jezika, a istovremeno se široko koristi u svakodnevnom govoru. Zaista, šta znači biti „pod stresom” (na engleskom, *under stress*, na nemačkom, *unter Stress*, na francuskom, *sous le stress...*)? Iako je u većinu jezika dospelo preko literature na engleskom jeziku, termin stres ima jedinstveni indo-evropski koren „*str*” koji upućuje na primenu pritiska. Otuda, neretko će se čuti da je neko (dete, roditelj, student, sportista...) „pod pritiskom” (*under pressure; unter Druck; sous la tension*). „Pritisak” na organizam implicira dejstvo određenih faktora (*stresora*), koji izazivaju **stresni odgovor**. Stresor može da bude fizičke (poput traume, operacije, imobilizacije, fizičkog naprezanja, buke, hladnoće) ili patofiziološke prirode (hipoglikemija, groznica), ili psihološko iskustvo (poput interpersonalnog konflikta, izolacije, vremenskog „tesnaca” – izrazitog ograničenja vremena za sprovođenje određene aktivnosti). Ovi uticaji narušavaju homeostazu – dinamičku ravnotežu unutrašnje sredine organizma, ili ih pojedinac doživljava na taj način (1-4).

Stresni odgovor posreduje **stresni sistem**, koji je lociran kako u centralnom nervnom sistemu, tako i u perifernim organima. Fiziološki odgovori (povećanje krvnog pritiska, ubrzanje rada srca, metaboličke promene koje treba da obezbede energiju) i promene u ponašanju (povećanje pažnje, pobuđenost, izbegavanje) posledica su promena u brojnim medijatorima koji se oslobađaju iz nervnih i endokrinih ćelija. Ipak, u biomedicini se stres obično povezuje sa situacijama u kojima usled određenog iskustva (dejstva stresora) u organizmu dolazi do povećanja koncentracije kateholamina i hormona kore nadbubrežne žlezde, posebno glukokortikoida (5,6). Dejstvom stresora pokrenute promene imaju adaptivni karakter i od esencijalnog su značaja za preživljavanje, ali se s druge strane povezuju i sa brojnim oboljenjima savremenog čoveka, kod kojih stresni odgovor nije proporcionalan realnoj opasnosti, bilo sa aspekta intenziteta, bilo sa aspekta trajanja reakcije (Tabela I).

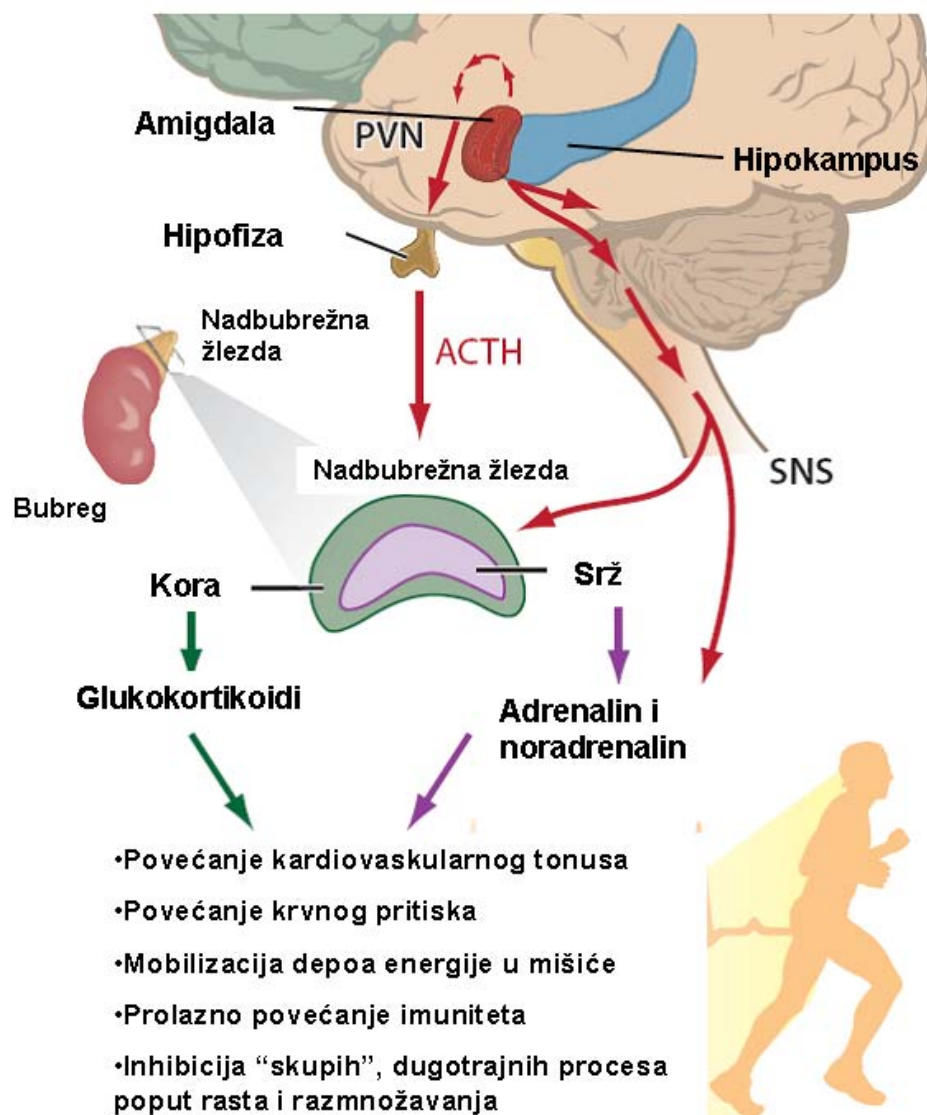
Tabela I Adaptivni odgovori na dejstvo stresora i povezane bolesti savremenog društva (prilagođeno prema referenci 1)

Table I Adaptive responses to stressor action and related diseases in modern society (adapted from reference 1)

<i>Odgovor na opasnost</i>	<i>Selektivna prednost</i>	<i>Savremena bolest</i>
Borba sa glađu	Očuvanje energije	Gojaznost Metabolički sindrom
Borba sa dehidracijom	Očuvanje vode i elektrolita	Hipertenzija
Borba sa oštećujućim agensima	Potentna imunološka reakcija	Autoimunost Alergija
Predviđanje opasnosti	Pobuđenost i strah	Anksioznost Insomnija
Minimizovanje izlaganja opasnosti	Socijalna rezervisanost	Depresija
Prevenција naprežanja i oštećenja tkiva	Očuvanje integriteta tkiva	Bolni sindromi Sindrom umora

Stresni sistem

Odgovor organizma na različite stresore obuhvata tri međusobno povezane komponente: hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalni (HHA) sistem, adrenomedularni hormonski sistem (AHS) i simpatikusni nervni sistem (SNS). Na Slici 1 se vidi da je regulacija sva tri podsistema stresnog sistema direktno povezana sa aktivacijom sistema straha, čija je ključna struktura amigdaloidni kompleks. Signali iz ovog dubokog jedra velikog mozga aktiviraju sekreciju kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) iz periventrikularnog jedra (PVN) hipotalamusa. CRH izaziva oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize, koji stimuliše sekreciju hormona, na prvom mestu glukokortikoida, iz kore nadbubrežne žlezde. Projekcije iz amigdaloidnog kompleksa u moždano stablo dovode do centralne aktivacije SNS-a, koji preko splahnikusnog nerva pojačava oslobađanje kateholamina, adrenalina i noradrenalina, iz srži nadbubrežne žlezde (1, 6).



Slika 1. Elementi stresnog sistema i osnovni efekti njegove akutne aktivacije. Preuzeto iz reference 6. Za skraćenice, videti tekst.
 Figure 1. The elements of stress system and the main effects of its activation. Redrawn from the reference 6. For abbreviations, see the text.

Kateholamini

Humana plazma sadrži tri biološki aktivna kateholamina, noradrenalin, adrenalin i dopamin, kao i njihov prekursor L-3,4-dihidroksifenilalanin (L -DOPA). Biosintetski put kateholamina prikazan je u Tabeli II, a koji će kateholamin biti sintetisan u određenoj ćeliji zavisi od ekspresije gena koji kodiraju odgovarajuće enzime (5, 7).

Tabela II Biosinteza kateholamina. Generalno, aktivnost tirozin hidroksilaze predstavlja korak koji određuje brzinu celog biosintetskog puta (limitirajući enzim)

Table II Biosynthesis of catecholamines. Generally, the tyrosine hydroxylase activity is the step which determines the rate of the whole biosynthetic pathway of catecholamines (the rate-limiting enzyme)

Adrenalin

↑ Feniletanolamin-N-metiltransferaza (PNMT)

Noradrenalin

↑ Dopamin β-hidroksilaza (DBH)

Dopamin

↑ Dekarboksilaza aromatičnih aminokiselina (AADC)

Dihidroksifenilalanin

↑ Tirozin hidroksilaza (TH)

Tirozin

Postganglijski simpatikusni neuroni ne ekspimiraju gen za PNMT, i zato je isključivo noradrenalin medijator SNS-a. U srži nadbubrežne žlezde, postoje dva tipa hromafinih ćelija – one koje sintetišu, deponuju i sekretuju adrenalin i one koje sintetišu, deponuju i sekretuju noradrenalin. Razlika između ove dve grupe ćelija je u prisustvu, odnosno odsustvu PNMT. U bazalnim uslovima, mala količina adrenalina i veoma mala količina noradrenalina dospevaju u krv iz srži nadbubrežne žlezde. U okolnostima izražene stimulacije stresorom, količina noradrenalina koja se oslobađa iz srži nadbubrežne žlezde dostiže 35% ukupnog noradrenalina u cirkulaciji. Preostalih 65% potiče od noradrenalina koji se oslobodio sa simpatikusnih nervnih terminala i izbegao preuzimanje u okolne ćelije ili razgradnju pre dospevanja u cirkulaciju (7,8).

Poluvreme eliminacije adrenalina iz plazme je 1-2 min. i odraz je aktivnosti medule u prethodnih par minuta; dodatno, kada se mere kateholamini, neophodno je imati već plasiran venski kateter, jer venopunkcija po sebi izaziva stresni odgovor i povećava koncentraciju adrenalina. Ukoliko je cilj procena aktivnosti srži nadbubrežne žlezde u dužem periodu, potrebno je određivanje adrenalina iz 24-časovnog urina. Iako je u pitanju stresni hormon, oslobađanje adrenalina nije jednostavno objektivno merilo stresa. Postoje velike interindividualne razlike u adrenalinskom odgovoru i premenopauzalne žene su generalno manje reaktivne od muškaraca ili postmenopauzalnih žena, što se delom pripisuje dejstvu estrogena. S druge strane, srž nadbubrežne žlezde se aktivira u odgovoru na mentalno pobuđivanje ili fizički napor bez obzira na emocionalni sadržaj, odnosno bilo pozitivnu bilo negativnu konotaciju. Konačno, eksperimentalno je utvrđeno da nadbubrežna žlezda životinja izloženih hroničnom intermitentnom stresu smanjuje sekreciju adrenalina, ali da se kod istih životinja izloženih novom stresoru sekrecija adrenalina, u poređenju sa kontrolnim jedinkama, povećava. Drugim rečima, regulacija rada srži nadbubrežne žlezde uključuje i fenomene habituacije, odnosno senzitivacije (7,8).

Treći kateholamin, dopamin, koji u mozgu ima značajne neuromodulatorne uloge, na periferiji ima moguću hormonsku (oslobađa se u maloj količini iz srži nadbubrežne žlezde) i neurotransmittersku ulogu (zapaženo je oslobađanje, zajedno sa noradrenalinom, iz pojedinih simpatikusnih nerava). Koncentracije dopamina u plazmi slične su onima adrenalina, ali afiniteti dopamina za receptore su mnogo niži, tako da hormonska uloga dopamina nije verovatna. Međutim, u nekim organima, a najbolje ispitano u bubrežima, dopamin ispoljava autokrine i parakrine efekte. Naime, ćelije proksimalnog tubula preuzimaju prekursor, DOPA, iz cirkulacije, i aktivnošću AADC prevode u dopamin, koji promovise natriurezu lokalnom inhibicijom Na^+K^+ -ATP-aze, koja je neophodna za održavanje procesa reapsorpcije u bubrežnim tubulima. Dodatno, egzogeno primenjeni dopamin dilatira krvne sudove bubrega i povećava brzinu glomerularne filtracije; prisustvo ovih efekata pri fiziološkim koncentracijama dopamina nije izvesno (7,8).

Receptori za kateholamine

Kateholamini mogu da aktiviraju tri funkcionalno različite klase adrenergičkih receptora: α_1 , α_2 i β , kao i dve klase dopaminskih receptora: D_1 i D_2 . Svi receptori za kateholamine pripadaju superfamiliji receptora vezanih za G-proteine i stoga njihova aktivacija ne može da dovede do vrlo brzih efekata (na milisekundnoj skali), već nešto sporijih efekata, na sekundnoj skali. Adrenergički α_1 receptori su povezani sa Gq proteinom, čija aktivacija dovodi

do hidrolize fosfatidilinozitol difosfata i stvaranja inozitol trifosfata i diacilglicerola kao drugih glasnika; ključni treći glasnik koji se nakuplja u ćeliji prilikom aktivacije α_1 receptora jeste Ca^{2+} . Adrenergički α_2 receptori su povezani sa Gi proteinom, čija aktivacija dovodi do inhibicije adenilat ciklaze kao efekturnog molekula i smanjenja cAMP-a kao drugog glasnika. Oba tipa α receptora imaju po tri podtipa: α_{1A} , α_{1B} i α_{1D} , odnosno α_{2A} , α_{2B} i α_{2C} . Adrenergički β receptori su povezani sa Gs proteinom, posledičnom aktivacijom adenilat ciklaze i povećanjem cAMP-a. Postoje tri podtipa β receptora: β_1 , β_2 i β_3 . U dopaminske receptore tipa D_1 spadaju D_1 i D_5 receptori, koji su povezani sa Gs proteinom i povećanjem cAMP-a, dok u receptore tipa D_2 spadaju D_2 , D_3 i D_4 receptori, povezani sa Gi proteinom, inhibicijom adenilat ciklaze i smanjenjem cAMP-a kao drugog glasnika (9).

Zdrava osoba oslobađa noradrenalin u arterijsku cirkulaciju („bežanje“ iz sinapse) brzinom od 1,7 do 3,0 nmol/min, što obezbeđuje koncentracije (oko 1 nmol/l) koje su nedovoljne za ispoljavanje hormonskih efekata ovog medijatora, na nivou ekstrasinaptičkih receptora. Prema tome, pri fiziološkim koncentracijama, noradrenalin može da aktivira sve adrenergičke receptore osim ekstrasinaptičkih β_2 podtipa, čiji je endogeni aktivator adrenalina. Bazalne koncentracije adrenalina kod čoveka i laboratorijskih pacova kreću se oko 0,2 nmol/l. Čak i na blage stresore, odgovor adrenalina je izražen, tako da je pri sprovođenju uobičajenih radnih aktivnosti nivo 50-100% veći od bazalnog. U maksimumu (težak mentalni stres sa intenzivnim kognitivnim i emocionalnim zahtevima), koncentracije adrenalina mogu da budu 8-10 puta veće od bazalnih. Populacija β_2 receptora je neinervisana, tako da adrenalina iz cirkulacije, u uslovima aktivacije AHS-a, obezbeđuje efekte bronhodilatacije i vazodilatacije krvnih sudova u skeletnim mišićima koji su značajni za *bori se ili beži* (eng. fight or flight) reakciju organizma. Istovremeno, srce se aktivira na brži i snažniji rad (najviše preko sinaptičkih β_1 receptora koje stimuliše noradrenalin oslobođen sa završetaka simpatikusnih nerava, ali efektu doprinosi i aktivacija α_1 i β_2 receptora), dok preko sinaptičkih α_1 receptora dolazi do vazokonstrikcije i povećanja perifernog otpora, najviše u regijama kože, sluznica i unutrašnjih organa. Aktivacijom α_1 i β_2 receptora u jetri dolazi do glikogenolize i glukoneogeneze, a β_3 receptora u masnom tkivu do lipolize. Endogeni dopamin se u plazmi nalazi u koncentraciji od oko 0,1 nmol/l i smatra se da u uslovima stresnog odgovora ostvaruje značajne efekte preko dopaminskih receptora u bubrezima, dok je aktivacija adrenergičkih receptora, prvo β a zatim i α , moguća tek pri suprafiziološkim, odnosno farmakološkim koncentracijama ovog kateholamina (5,7,8).

U uslovima dejstva suprafizioloških koncentracija aktivatora adrenergičkih receptora, moguće je da relativni značaj pojedinih populacija

receptora bude izmenjen u odnosu na bazalno stanje. Tako, histopatološko ispitivanje receptorskog supstrata dobro dokumentovanog stresom-izazvanog oštećenja srca pokazalo je da su nekrotička oštećenja srca miša posledica aktivacije α_1 , a ne β receptora, što se može povezati sa prekomernim dejstvom kako na krvne sudove, tako i na srce (10).

Adrenokortikalni hormoni

Anatomski i funkcionalno, kora nadbubrežne žlezde se sastoji iz tri dela. *Zona glomerulosa* sekretuje mineralokortikoide, prvenstveno aldosteron, *zona fasciculata* sekretuje glukokortikoide, kod čoveka većinom kortizol, a *zona reticularis* sekretuje androgene dehidroepiandrosteron i androstendion. Iz Tabele III se može videti da je među hormonima kore nadbubrežne žlezde kvantitativno najzastupljeniji dehidroepiandrosteron, a najmanje se sekretuje aldosteron. Vrednosti mogu da ispolje značajnu varijabilnost usled diurnalnosti sekrecije, na koju utiču i uzrast, nutritivni status i stadijum menstrualnog ciklusa. Ipak, sa aspekta stresnog sistema, od krucijalnog je značaja kortizol, čija se bazalna sekrecija od oko 15 mg za 24 h može udesetostručiti u uslovima intenzivnog dejstva fizičkih i emocionalnih stresora (3,11).

Tabela III Koncentracije hormona kore nadbubrežne žlezde u plazmi zdravih osoba. Preuzeto iz reference 11

Table III Plasma concentrations of adrenal cortex hormones in normal subjects. Redrawn from the reference 11

Steroid	Koncentracija
Aldosteron (pmol/l)	100-400
Androstendion (nmol/l)	
Odrasli	2-13
Deca	< 2
Kortizol (nmol/l)	
07.00-09.00 h	280-720
21.00-24.00 h	60-340
Dehidroepiandrosteron sulfat (μ mol/l)	
Odrasli	2-11
Deca	< 2

Važno je uočiti da kortizol ima afinitet za dva tipa intracelularnih receptora, koji modifikuju transkripciju gena: glukokortikoidni receptor (GR) i mineralokortikoidni receptor (MR), dok aldosteron ima veliki afinitet samo za MR. Međutim, zbog tzv. pre-receptorskog metabolizma (dejstvo enzima 11β -hidroksisteroid dehidrogenaza koji prevodi aktivni kortizol u inaktivni kortizon), fiziološki aktivator MR u epitelnim ćelijama (distalni tubul bubrega, debelo crevo, znojne i pljuvačne žlezde) jeste aldosteron. S druge strane, aktivacija MR u pojedinim regijama koje ne eksprimiraju ovaj enzim, posebno limbičkom sistemu u mozgu, kao i srčanom mišiću, primarno je posledica dejstva kortizola. Otuda, podela adrenalnih steroidnih hormona na mineralokortikoide i glukokortikoide, koja podrazumeva odvojene receptorske sisteme, ima arbitrarni karakter. Kortizol ima vitalni značaj u okolnostima dejstva snažnih stresora: stresni odgovor uključuje aktivaciju sinteze i sekrecije kortizola na minutnoj skali, a izostanak ove reakcije kod pacijenata sa deficijencijom endogene sinteze kortizola ima za posledicu razvoj hipotenzije, šoka i čak smrtni ishod. Precizno objašnjenje kako povišene koncentracije kortizola štite organizam u stresu nije za sada moguće dati, ali je jasno da su pored metaboličkih efekata u smislu mobilizacije zaliha energije značajna i antiinflamatorna i imunospresivna dejstva, koja održavaju ravnotežu u odnosu na pro-inflamatorni uticaj stresa, kao i direktni i indirektni efekti koji obezbeđuju očuvanje tonusa krvnih sudova i perifernog otpora (3,11).

Dodatno, otkriveno je da kortizol ostvaruje značajne *brze* ekscitatorne efekte u pojedinim strukturama mozga, kao što je hipokampus, vezivanjem za *membranske* MR za koje ima manji afinitet nego za intracelularne MR i aktivira ih tek pri intenzivnom oslobađanju iz nadbubrežnih žlezda. Posledica je brza aktivacija limbičkog sistema („emocionalnog mozga”), sa povećanom ekscitabilnošću, pažnjom i uzbuđenjem. Ovim ne-genomskim mehanizmom, kortizol pojačava dejstva inicijalnih medijatora stresa u centralnom nervnom sistemu, od kojih je najznačajniji noradrenalin oslobođen iz moždanog stabla (jedro *locus coeruleus*). S druge strane, postavljena je hipoteza da odloženi genomski efekti kortizola u neuronima, koji su posledica akutne aktivacije MR i GR, delom ublažavaju inicijalnu stresnu reakciju i promovišu oporavak i konsolidaciju memorije za stresni događaj, što treba da obezbedi adaptaciju ponašanja i pripremljenost za eventualno ponovno suočavanje sa stresorom (2,3).

Regulacija stresnog odgovora

Zavisnost efekta na homeostazu od intenziteta aktivacije stresnog sistema ima oblik obrnutog slova U. Suboptimalna aktivnost stresnog sistema (deficijencija) ima za posledicu suboptimalan odgovor na dejstvo stresora i

mogućnost da njegovo dejstvo naruši homeostazu, dok ekscesivna aktivacija može da bude štetna po organizam, nezavisno od daljeg prisustva stresora koji je pokrenuo reakciju. Ključni, ali svakako ne i jedini, element ovakvog narušavanja sistema jeste gubitak negativne povratne sprege kortizola na sekreciju kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRF) iz hipotalamusa i ACTH iz hipofize. Za primere patoloških stanja koja se, direktno ili indirektno, mogu povezati sa aktivnošću stresnog sistema koja izlazi iz okvira optimalnog raspona, videti Tabelu I (1).

S druge strane, intenzitet odgovora, u smislu promene koncentracije ključnih medijatora stresa, adrenalina, ACTH i noradrenalina, zavisi od prirode stresora. Rezultati meta-analize ukupno 60 istraživanja na ljudima i životinjama, koja su pratila promene pojedinih medijatora stresa pod dejstvom 15 stresora, prikazani su u Tabeli IV. Utvrđena je jako pozitivna korelacija između srednjeg odgovora adrenalina i ACTH ($r=0,93$), dok je korelacija između promena adrenalina i noradrenalina bila mnogo manje izražena ($r=0,40$). Ovi rezultati ukazuju na značajnu funkcionalnu povezanost dva embriološki različita endokrina organa, kore i srži nadbubrežne žlezde, koja se delom može objasniti karakterističnom cirkulacijom, koja omogućuje endokrinu kontrolu srži nadbubrežne žlezde od strane hormona kore (na nivou transkripcije gena, kortizol reguliše ekspresiju enzima PNMT i time sintezu adrenalina), koji su sa svoje strane pod dominantnom regulacijom ACTH. Osim toga, ovi rezultati daju prednost konceptu unitarnog adrenalnog sistema u odnosu na koncept unitarnog simpatoadrenalnog sistema (12).

Tabela IV Intenzitet odgovora na stresor, od izostanka odgovora (0) do ekstremno snažnog odgovora (4). Modifikovano prema referenci 12.

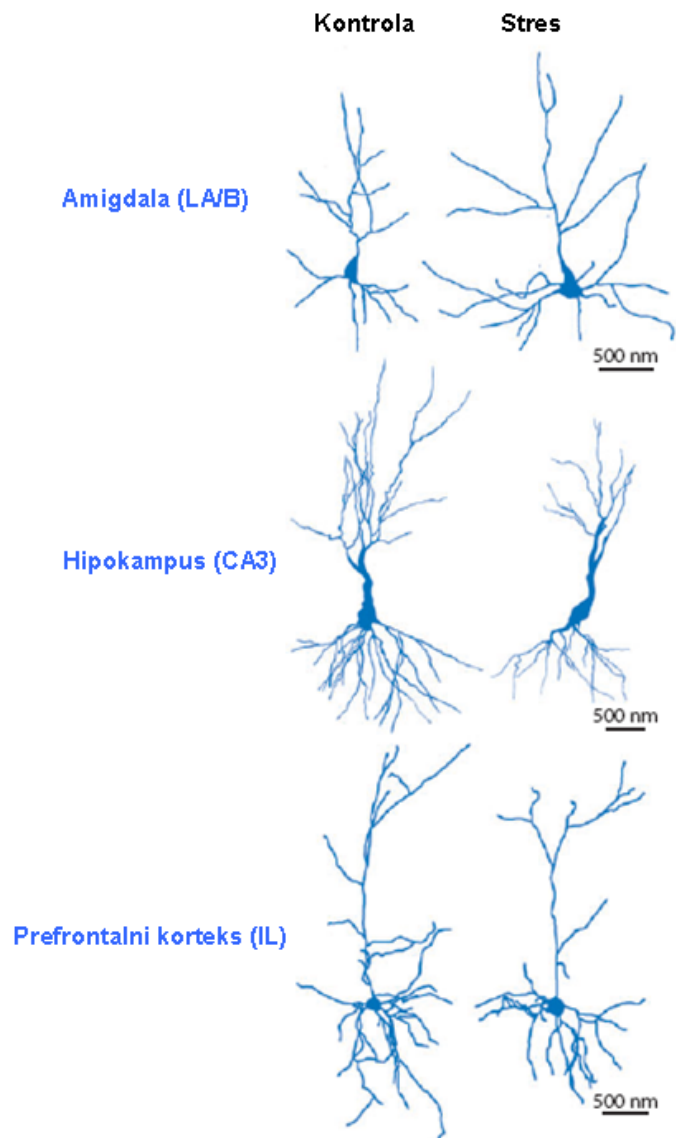
Table IV Magnitude of responses to stressors, from no response (0) to extremely large response (4). Modified after the reference 12.

Stresor	Adrenalin	ACTH	Noradrenalin
Hipoglikemija (čovjek, pacov, pas)	3,9	2,6	1,0
Imobilizacija (pacov)	3,8	3,3	2,8
Hemoragijska hipotenzija (pacov, mačka, svinja)	3,5	3,3	2,5
Iscrpljujuće vežbanje (čovjek, konj)	3,3	3,5	3,5
Električni šok (pacov, čovek)	3,3	3,3	3,0
Socijalni stres (majmun)	3,0	2,0	2,5
Nesvestica (čovjek)	2,7	2,7	1,7
Rukovanje (pacov)	2,0	1,5	1,5
Strah (pacov)	1,8	1,5	1,5
Hirurgija (čovjek)	1,4	1,4	1,4
Blaga hipotermija (čovjek)	1,0	2,0	1,0
Mentalni zadatak (čovjek)	1,0	0,8	0,8
Aktivno izbegavanje (pacov)	1,0	1,0	2,0
Ortostaza (čovjek)	0,4	0,4	1,4
Hladnoća bez hipotermije (čovjek, pacov)	0,0	0,0	2,6

Poseban značaj analize prikazanih rezultata jeste potvrda da odgovor na dejstvo stresora nije stereotipan, već se javljaju relativno specifični neuroendokrini obrasci. Tako su, na primer, odgovori adrenalina i ACTH na hipoglikemiju disproporcionalno izraženiji nego odgovor noradrenalina, dok obrnuto vredi za izlaganje hladnoći bez hipotermije. Analiza fizioloških efekata ovih medijatora može da obrazloži opisane obrasce odgovora. Kao ilustracija, za punu aktivaciju glikogenolize i glukoneogeneze u jetri neophodna je stimulacija β_2 receptora koju može da obezbedi samo adrenalin, dok pri

izlaganju hladnoći noradrenalin omogućuje punu vazokonstrikciju perifernih krvnih sudova i time smanjeno odavanje toplote (12).

Ponavljano/dugotrajno izlaganje stresoru menja plastičnost neurona. Na Slici 2 su prikazane upečatljive posledice izlaganja pacova hroničnoj imobilizaciji. Neuron hipokampusa (regija CA3), strukture koja treba da obezbedi negativnu povratnu spregu u regulaciji stresnog odgovora, podležu atrofiji dendrita i time smanjenju funkcije, dok neuroni lateralnog/bazalnog jedra amigdaloidnog kompleksa povećavaju razgranatost dendrita, i time senzitivizuju stresni sistem. Atrofijske promene se zapažaju i u piramidalnim ćelijama prefrontalnog korteksa (infralimbički region), što otežava gašenje stresnog odgovora. Zajedno, ove promene mogu da se manifestuju kroz povećanu emocionalnu reaktivnost i podložnost razvoju afektivnih poremećaja. Iako su u pitanju posledice dejstava većeg broja medijatora, smatra se da su ključni medijatori glukokortikoidi, jer su slične promene zapažane pri hroničnoj primeni kortikosterona u pacova. Utvrđena je reverzibilnost stresom izazvanih plastičnih promena, s time da su se promene na nivou amigdale oporavljale najsporije (6).



Slika 2. Uticaj dugotrajnog stresa na morfologiju neurona. Preuzeto iz reference 6.

Figure 2. Influence of long-term stress on the morphology of neurons. Redrawn from the reference 6.

Farmakološka modulacija stresnog odgovora

Osnovni medijatori stresnog odgovora, kateholamini i glukokortikoidi, imaju dugu tradiciju terapijske primene, dok analog ACTH, **tetrakosaktid**, ima usku prihvaćenu indikaciju, testiranje adrenokortikalne funkcije (primena ACTH i analoga kao alternative glukokortikodima nije se polazala uspešnom). Od lekova koji smanjuju dejstva pojedinih medijatora stresnog odgovora, antagonisti α i β adrenergičkih receptora imaju značajnu kliničku ulogu, a indikacija direktno povezana sa stresnim sistemom jeste terapija tumora srži nadbubrežne žlezde, feohromocitoma. **Metirapon** i **aminoglutetimid**, inhibitori steroidogeneze, i **mifepriston**, antagonist GR, nemaju veću terapijsku primenu, dobrim delom usled nadvladavanja blokade pojačanom sintezom ACTH i/ili CRH (13).

Velika očekivanja su se polagala u razvoj lekova koji bi centralnim mehanizmom suzbijali razvoj kaskade stresnog odgovora i publikovan je veliki broj ispitivanja sa antagonistima receptora za CRH. Iako su preklinička i klinička ispitivanja **antalarmina**, antagoniste receptora tipa I za CRH, pokazala potencijal primene kod većeg broja neuropsihijatrijskih i somatskih oboljenja, lekovi ovakvog mehanizma još uvek nisu uvedeni u terapiju i predstavljaju izazov za dalja istraživanja (14).

Literatura

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 374-81.
2. de Kloet ER. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul* 2003; 37: 51-68.
3. de Kloet ER. About stress hormones and resilience to psychopathology. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 885-92.
4. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 397-409.
5. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr Regul* 2003; 37: 69-80.
6. Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 289-313.
7. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 800-11.

8. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 331-49.
9. Hoffman BB. Adrenoceptor-activating & other sympathomimetic drugs. In: Katzung BG (ed.) *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed. McGraw Hill, New York, 2007. pp. 121-140.
10. Navarro-Sobrinho M, Lorita J, Soley M, Ramírez I. Catecholamine-induced heart injury in mice: differential effects of isoproterenol and phenylephrine. *Histol Histopathol* 2010; 25: 589-97.
11. Vinson GP, Whitehouse BJ, Hinson JP. Adrenal cortex. In: Fink G (ed.) *Encyclopedia of Stress*. Academic Press, San Diego, 2000. pp. 42-52.
12. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul* 2008; 42: 111-9.
13. Pearson Murphy BE. Glucocorticoids, overview. In: Fink G (ed.) *Encyclopedia of Stress*. Academic Press, San Diego, 2000. pp. 244-61.
14. Zoumakis E, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone receptor antagonists: An update. *Endocr Dev* 2010; 17: 36-43.

Catecholamines, adrenal hormones and stress

Miroslav M. Savić

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Different physical, physiological and psychological factors, known as stressors, affect the homeostasis of an organism. The stress system, located in the central nervous system as well as in peripheral organs, mediates the protective stress response. The three principal effector parts of the stress system are hypothalamic-pituitary-adrenocortical, adrenomedullary hormonal system and sympathetic nervous system. Their main respective mediators are cortisol, adrenaline and noradrenaline. The stress response is not the stereotyped one, but depends on the nature of the stressor. The analysis of data from human and animal experiments has shown much closer correlation between the plasma adrenaline and ACTH changes (as a measure of activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system) than between adrenaline and noradrenaline responses. While the defense against stressors is of vital importance, inappropriate stress responses, in the direction of deficiency or excess, have been related to a significant number of psychiatric and somatic complaints. It is hoped that at least some of these disorders may be better treated with the anticipated new generation of stress-modifying medications with a central mode of action, such are antagonists of corticotropin (ACTH) releasing hormone (CRH) from hypothalamus.

Key words: stress, stress response, adrenal gland, cortisol, noradrenaline, adrenaline
