Стрес и реакција на стрес

Г. Арсић Комљеновић¹, Д. Микић², Ј. Кенић³

Stress and Response to Stress

G. Arsić Komljenović, D. Mikić, J. Kenić

Сажетак: Стрес није феномен савремене цивилизације. Историја стреса може се данас идентификовати са еволуцијом човека. Шта је друго живот него процес адаптације на услове у којима живимо?

Стрес је неизбежан део живота сваког човека, откад постоји. Милиони година еволуције човека, уз помоћ адаптационих механизма, стварале су и припремале човека анатомски и физиолошки за живот на земљи. Човекова радозналост, тежња за новим, да ствара и креира, стара је колико и човек. Захваљујући човековом највећем оружју, његовом уму, данас су решени многи проблеми на путу, старом колико и цивилизација, а сваки нови корак у науци отвара читав низ накнадних питања на које треба дати одговоре.

Остаје важно питање шта је стрес учињено? Да ли је уништио и опустошио или је охрабрио и ојачао човека?

Кључне речи: стрес, одговор.

Summary: Stress is not phenomenon of modern civilization. History of stress can now be identified with the evolution of man. What else is life but a process of adaptation to the conditions in which we live?.

Stress is inevitable part of life of every man. Millions years evolution of man, with adaptations mechanisms are created and preparing human anatomical and physiological to life on earth. Man's curiosity, pursuit of news, to produce and create, is as old as man. Thanks to man's greatest weapon, his mind, are now solved many problems on the road, old as civilization, and each new step in science opens up a whole series of additional questions to answer.

It remains an important question about the stress done? Is devastated or destroyed or has encouraged and strengthened the man?

Key words: stress, response.

Увод

Човек током живота доживљава бројне и разноврсне стресне ситуације. Стрес данас нема само научни значај него и врло велики друштвено-медицински значај, па се поставља питање да ли би било могуће, ако би се боље разјаснили молекулски механизми стреса, утицати на стресом изазване процесе који воде развоју обољења и тако умањити штетно дејство стреса?

Хипократ је написао „Болест не долази одједном, као из ведре неба, него је то после-

дица дугог низа малих незнатних грешака против здравља, које се надовезују једна на другу и расту као грудва снега која се ваља, док се једног дана не свале на главу грешника.“

До данас још није дата свеобухватна и прецизна дефиниција стреса која би укључила све његове аспекте. Постоје разне дефиниције стреса које непотпуно дефинишу овај појам, али једна од бољих дефиниција је она, по којој се стрес описује, као стање посебних промена у динамичним, молекулским и метаболичким процесима ћелија и организма (Cooper, 2003).

1 Др мед. сц. Гордана Арсић Комљеновић, Висока струковна медицинска школа „Милутин Миланковић“, Београд

2 Др мед. сц. Драган Микић, Институт за инфективне и тропске болести, Војномедицинска академија, Београд

3 Мр мед. сц. Јелена Кенић, Фармацеутска компанија „Richter Gedeon“, Београд

Темеље савременог концепта о стресу, тридесетих година (1936) прошлога века поставио је Сели (Hans Selye). Ханс Сели је 1956. године записао „У медицинском смислу, стрес је у суштини брзина телесног хабања. Свако ко осећа да га исцрпљује и замара оно што ради, или ма шта што трпи.“

Да би се од самог стреса разликовала сила, односно агенс који доводи до стреса, Сели је увео појам “стресор”.

Сели, у стресном одговору разликује три фазе:

I фаза – фаза аларма или узбуне, која почиње од тренутка деловања стресора који прете да наруше или који су већ нарушили хомеостазу организма. Физиолошке промене у овој фази Сапон је назвао реакцијом „борбе и бекства”, да би нагласио адренергичке ефекте ове реакције.

II фаза – фаза отпорности или прилагођавања, у којој организм покушава да се адаптира на нове услове користећи све своје одбрамбене, тј. адаптивне механизме. У њој организм прилагођавањем хомеостатских механизма постаје отпорнији на деловање стресора (Gamulin и сар., 2002).

III фаза – фаза исцрпљења, односно слома одбрамбених снага, када је организм потрошио одбрамбене резерве и није у могућности да се адаптира на континуирано излагање стресу, што може да доведе до развоја болести, па чак и до смрти (Каличанин и сар., 2001).

Дискусија

Стрес може бити последица дејства биолошких чиниоца (опекотине, повреде, операције, глад, велика температурна колебања, насилна имобилизација, тешка метаболичка обољења), али и психофизичких (страх, бол, туга, нарушавање функција организма) (Robert и сар, 1983). Стресна стања могу бити акутна и хронична, а дужина трајања стресног стања зависи од природе стресора и од интензитета одговора организма на стрес, односно од психо-неуро-имуног стања организма (Каназир и сар., 2004).

Организам представља јединствен, специфичан, мултицелуларни, мултимолекулски, динамичан и високо организован систем који је у сталном садејству са факторима животне средине, а у исто време представља и отворен термодинамички систем кроз који се врши стални проток и промет материје и трансформације енергије. Сви ти сложени процеси и интеракције су под контролом гена и фактора животне средине. Данас је све евидентније да организм представља јединствено тројство: мозак–тело–геном, а ови ентитети интерагују између себе. У њима се одигравају врло сложени генски, интегрисани и регулисани процеси из којих резултирају све животне функције, почев од размножавања, раста, преживљавања и старења, па до адаптације организма на нагле промене у животној средини, тј. стрес. (Каназир и сар., 2004).

У објашњењу патогенезе стреса Сели је рекао да стресори делују на организм преко централног нервног система, неуроендокриним механизмима, који се огледају у појачаном излучивању АСТН и истовременом стимулацијом хипоталамуса, симпатичког нервног система и сржи надбубрежне жлезде, праћено значајном елевацијом крвних и ткивних катехоламина (Selye, 1973). Резултат деловања стресора на организм зависи како од интензитета и дужине деловања стресора, тако и од адаптивних способности јединке у моменту дејства стресора (Саркисов, 1987; Тиграниан, 1990; Шикић и сар., 1997).

Организам се од атака стреса „брани“ својим механизмима, стањем адаптације или покушаја задржавања равнотеже или хомеостазе. **Алостаза** је, према томе, стање адаптације на стрес, односно покушај поновног успостављања хомеостазе. Стање умерене алостазе има позитиван ефекат на организм (Bruce и сар., 2003). Као што смо већ напоменули, организм се брани антистресном реакцијом, продукцијом различитих супстанција: хормона, ензима и других антиоксиданса, који имају заштитну улогу, са циљем да одрже хомеостазу у организму. Основна улога ових механизма је да смање количину и неконтролисано стварање ROS-а и њихових прекурсора у ћелији. Механизми заштите се разликују, али

сви делују хармонично и синхронизовано. Екстрацелуларни извори реактивних врста кисеоника (ROS) створених током исхемије могу значајно оштетити спољну страну ендотелних ћелија крвних судова кардиоваскуларног система, а са друге стране, реперфузија, повратак на нормалну концентрацију кисеоника у крви може, због повећања инфлуksа калцијума, пореметити унутар ћелије механизме регулације оксидо-редуктивног баланса, и на тај начин довести до интрацелуларног оштећења (Niki, 2005).

Инфламација – нагомилавање полиморфно-нуклеарних леукоцита у лезији је праћено отпуштањем деривата ROS-а. Леукоцити поред генерисања ROS-а такође излучују екстрацелуларно лизозомалне ензиме који имају изразито цитотоксично дејство, на тај начин се даље поспешује ткивно оштећење и запаљенски процес (Чолић, М., и сар., 1999).

Осим добро познатог антиинфламаторног својства које се заснива на инхибицији продукције проинфламаторних цитокина, продуката разградње фосфолипида, протеаза и метаболита кисеоника, ови хормони делују и на бројне функције Т лимфоцита, укључујући индукцију апоптозе, смањење пролиферативне способности и смањење продукције IL-2 и IFN- γ . За разлику од супресије ћелијског имунитета, глукокортикоиди повећавају секрецију имуноглобулина, трансформишућег фактора раста – β (TGF- β) и макрофагног инхибиторног фактора кога продукују макрофаги и Т лимфоцити. Такође поспешују диференцијацију Th2 ћелија (Чолић М. и сар., 1999).

Поремећаји у интегрисаним функцијама ових система доводе до дубоких промена у хомеостазу организма у целини, и до испољавања штетних последица стреса на нивоу ћелија и организма. У вишећелијском организму постоји функционална међузависност ћелија, ткива и органа те патолошко догађање у једној ћелији, ткиву или органу не остаје изоловано. Оштећење ћелија и ткива и следствено нарушавање хомеостазе активира ћелијске механизме чији је крајњи ефекат неутрализација штетних молекула и опоравак захваћених функција. Природно то захтева додатни „напор“ ћелијског метаболизма и могуће преде-

финисање приоритета. што често може даље да погорша ове виталне процесе (Спужић, 1998). Према томе исход оштећења ћелије може да буде њен опоравак или њена смрт.

Ћелијске промене у току стреса могу се посматрати и са аспекта апоптозе. **Апоптоза** представља контролисан начин ћелијског умирања у коме ћелија активно учествује, спроводи прецизан генски регулисан програм аутодеструкције, тј. ћелијског „суицида“. Апоптоза такође представља механизам за елиминацију „непожељних“ ћелија, као што су оштећене ћелије, преканцерске или прекобројне ћелије (Wyllie и сар., 1980). Некрозом умирају ћелије услед наглог оштећења као код исхемије, физичке или хемијске трауме (Cohen, 1993). У некрози постоје ране промене облика и функције митохондрија, плазма мембрана губи способност регулације осмотског притиска, ћелија бубри, долази до руптуре мембране и изливања интрацелуларног садржаја у околину (Cohen, 1993).

У одговор на стресне стимулусе укључене су мултипне мождане структуре од којих је најважнија активација неуроендокрине осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда и активација система ренин-ангиотензин.

У условима стреса, као што је више пута речено, у организму долази до повећане продукције катехоламина, стероида, посебно глукокортикоида и слободних радикала, а они директно или индиректно делују на механизме регулације концентрације калцијума у ћелији. Јон калцијума, има значајну улогу, интрацелуларна концентрација калцијума постане неконтролисана и када дође до неконтролисане акумулације калцијума у ћелији, онда се покрећу механизми који могу да доведу до смрти ћелије (Кажих и сар., 1997).

Исхемија, као најважнији фактор динамичког стреса, доводи до оксидативних оштећења ћелија, која се манифестује повећаном пероксидацијом липида мембрана, порастом у концентрацији оксидисаних протеина и консеквентно, значајним променама у транспорту и путевима (Каназир и сар., 2004).

Главне соматске манифестације појачане активности симпатикуса назване су симпатички стрес одговор (Guyton и сар., 1996). Излу-

чени катехоламини испољавају комплексне ефекте на цео организам: повећава се фреквенција срчаног рада, наступа периферна вазоконстрикција, расте систолни и дијастолни крвни притисак, убрзава се дисање, зенице се дилатирају и кожа се зноји. Крв се пребацује из коже, слезине, бубрега и дигестивног тракта у скелетне мишиће и јетру, док се сфинктери дигестивног и уринарног тракта затварају (Landsberg и сар., 1998). Гликокортикоиди, тј. кортизол, повећавају ниво глукозе у крви, а утичу и на функционисање имуног система (McFee, 1997).

Поларизација имунског одговора, смањење имунског одговора, поремећај у лучењу цитокина, појава стрес улкуса су само неке од манифестација и одговор на атак стесогеног агенса на организам. Неутрофили, пак, продукују супероксид ањон радикал ($O_2^{\cdot-}$) који припада групи реактивних кисеоничних врста (ROS) (Kwiesien и сар., 2002). Поред супероксид ањон радикала, истиче се и велики значај хидроксил радикала ($OH^{\cdot}$) у развоју стрес улкуса. Наведене ROS реагују са липидима ћелијских мембрана, изазивајући липидну пероксидацију (Lpx), долази до ланчане реакције и може доћи до смрти ћелије (Das и сар., 1998; Sairam и сар., 2002). Против наведених реакција оксидативног стреса, који се сматра најодговорнијим за настанак стрес улкуса, организам се брани постојећим системом антиоксидантних ензима, и то SOD, CAT, Px, GSHPx, GSHR и XOD која је, у ствари, прооксидантни ензим у великом броју случајева, али и неензимским антиоксидантним једињењима, а пре свих GSH-ом.

Стрес улкуси су у већини случајева мултипле, суперфицијалне лезије мукозе желуца окружене мало или нимало запаљенском реакцијом (петехије или ерозије), или се ради о дубоким фокалним оштећењима слузнице (стрес улкуси) (Spirt, 2004).

При дужем деловању стресора уочавају се и други хормонски поремећаји: повећано лучење хормона раста, вазопресина, пролактина, глукагона, а лучење инсулина у почетку је смањено, а после се повећава, али се развија инсулинска резистенција (Gamulin и сар., 2002). Такође, важно је напоменути да током

стреса долази до повећане синтезе и ослобађања, тзв. стрес-лимитирајућих фактора, и то: ендогених опиоида (енкефалина и ендорфина) који су одговорни за аналгезију у стресу, затим GABA-е, серотонина, ацетилхолина, простагландина и антиоксидантних ензима (Fredholm, 1995; Biller и сар., 1998; Ingenito и сар., 1998; Waxham, 1999).

Код акутног, краткотрајног стреса наведене промене у хомеостази организма, као и промене у хомеостази ћелија временски су ограничене. Међутим, хронични или дуготрајни стрес трајно нарушава хомеостазу у ћелији, ткиву и организму, и ствара услове за настаanak бројних обољења у различитим системима живог организма: дигестивном, кардиоваскуларном, цереброваскуларном и имуном систему, а такође се стварају услови за брзо старење (Bosma и сар., 1998).

У стањима са повећаном производњом кисеоничких и других радикала (хипоксија, хипероксија, јонизујуће зрачење), или смањеним уклањањем радикала (снижена ћелијска концентрација глутатиона, мутације супероксид дисмутазе), слободни радикали могу изазвати велике патофизиолошке промене. Ефекти слободних радикала су разорни јер ланчана реакција омогућава да један слободни радикал изазове промене на хиљадама молекула и оштети ДНК, РНК, ензиме и липидне компоненте биомембрана пре него што буде инактивиран. Јонизујуће зрачење при дози ЛД 50 производи на десет милиона изложених молекула само један слободни радикал (Симић М., 1985). Радикали ступају у реакцију липидне пероксидације при чему се везују за полинезасићене масне киселине фосфолипида ћелијске мембране, а она води у макро и микрооштећење ткива (Gamulin и сар., 2002). У биолошкој средини слободни радикали се продукују у малим количинама током основних биохемијских процеса у ћелији: процес оксидативне фосфорилације у митохондријама, процес оксидативне хидроксилације у микрозомима, процес аутооксидације различитих малих молекула, продукти каталитичке реакције неких ензима, процес липидне пероксидације незасићених масних киселина, реакције оксидо-редукције у присуству метала са променљивим

вом валенцом. Слободно-радикалске реакције су саставни део свих животних процеса. Стварање радикала осим штетних ефеката може бити и веома корисно, на пример у процесу фагоцитозе. Слободни радикали као изразито реактивни интермедијери доводе до оксидативног оштећења ткива. Сваки тип молекула може бити оштећен овим процесом. Токсични ефекти присутни су увек у неадекватном билансу стварања и уклањања ових продуката. Између брзине потрошње кисеоника (продукције слободних радикала) и максималног животног потенцијала постоји реципрочна корелација.

Данс је наука доказала да се у основи многих обољења крије одговор ћелије на стрес.

Бројни аутори указују да су иницијација, прогресија, као и патогенеза разних обољења изазваних стресом, последица поремећаја у трансдукцији сигнала и експресији стресом активираних гена, који, пак, утичу на структуру и функције кључних регулаторних протеина, као што су стресом индуковане фосфопротеинске киназе (SAPK), стероидни рецептори (SR), стресом индуковани протеини („heat shock” протеини, HSP), као и ензими који одржавају оксидоредуктивну равнотежу у ћелији (Li и сар., 1999).

Према најновијим сазнањима, оксидативни стрес, тј. слободни радикали, имају значајну улогу у патогенези преко сто обољења, почев од стрес улкуса, преко реуматоидног артритиса, хеморагичног шока, стечене имунодефицијенције, па до процеса старења (Niki и сар., 2005).

Оксидативни стрес подразумева оштећење ткива које настаје због прекомерне производње слободних кисеоничних и других радикала, или њихове поремећене елиминације (Guyton A.C., 1996). Урађене су многе студије у којима је праћен оксидативни стрес и оштећење ткива јетре пацова при исхемији – реперфузији. Група истраживача је урадила студију и доказала да је после 180 минута исхемије активност XOD порасла за 26%, док се активност SOD, CAT, GSHPx нису мењали. После реперфузије уочен је значајан пораст продукције оксидрадикала и оштећења ткива. Истовре-

мено је уочена смањена активност SOD, CAT, GSHPx (Beatriz Gonzales-Flecha и сар., 2004).

Неутрофили, пак, продукују супероксид ањон радикал ($O_2^{\cdot-}$) који имају способност да неензимским путем реагују са слободним радикалима превodeћи их у стабилне молекуле мале реактивности, спречавајући тако штетне ефекте ових високореактивних честица. Једна од њих је и азот-моноксид. Улога азот-моноксида је добро објашњена у оксидативном стресу. Анализа улоге азот-моноксида указује на две могуће функције. Повећана продукција NO од стране макрофага и других ефекторних ћелија имуног система истиче пре свега његову одбрамбену улогу, односно доминантну улогу у регулацији имунолошког одговора. С друге стране, синтеза NO у ендотелијалним ћелијама и неуронима указује на улогу NO у трансдукцији сигнала. Фини физиолошки баланс између ове две супротне физиолошке функције NO (уништавање страних ћелија и провођења сигнала у ћелије) зависи од продукције других реактивних врста кисеоника (ROS).

У испитаника, кандидата за Ваздухопловну војну академију, динамички стрес позитивног Gz убрзања је у првих 45 минута довело до смањења продукције NO на основу одређивања концентрације нитрита/нитрата у серуму и повећања концентрације солубилног Р-селектина у плазми (Г. Арсић-Комљеновић, 2007). До сада у литератури нису објављени подаци о изучавању NO након акцелерацијског стреса, па је у том контексту тешко поредити ове резултате. Међутим, у литератури постоје бројни подаци о промени продукције NO у току различитих врста стреса. У стресу изазваног фиксацијом животиња, форсираним пливањем, излагањем на хладноћу или топлоту у току адаптације забележена је повишена продукција NO. Опречни резултати су добијени у току експеримената са акутном хипоксијом, емоционалним болним стресом или оксидативним стресом када су нађене повећане или смањене концентрације NO (Malyshev и сар., 1998; Manukhina и сар., 2006).

Једна од супстанци која је добро позната као антиоксиданс је и хормон мелатонин, који је најпре откривен у пинеалној жлезди, а касније је утврђено да се синтетише и у ретини

и у гастроинтестиналном тракту. Многи ефекти мелатонина одвијају се везивањем за рецепторе који су доказани и на ћелијској мембрани и у нуклеусу.

Опште је прихваћено да мелатонин делује као регулатор у неуроендокрином систему, а у новије време посебно интересовање истраживача побуђују дејства мелатонина као антиоксиданса (Reiter, 1995, 1999) и као имуномодулатора (Maestroni, 1993; Liebmann и сар., 1997). На основу способности мелатонина да директно уклања слободне радикале и да утиче на активност антиоксидативних ензима, закључено је да је мелатонин врло ефикасан антиоксиданс (Reiter, 1995; 1999).

Резултати неколико истраживања су показали да мелатонин делује протективно на оксидацију протеина и смањује пероксидацију липида. С обзиром на то да слободни радикали доводе до оксидације протеина и да су липиди главне компоненте ћелијских мембрана и да лако подлежу оксидацији, антиоксидативни ефекат мелатонина је од изузетног значаја. Данас се на бази антиоксидативног ефекта разматра улога мелатонина као онкостатика и хормона који успорава старење (Reiter, 1996; Abe и сар., 1994).

На бази резултата експерименталних истраживања, мелатонин је примењен у терапији оних онколошких болесника који су одбили или нису подносили стандардну антитуморску терапију, као и код пацијената за које није

постојала стандардна терапија. Тако је у једној од првих студија мелатонин даван интрамускуларно касно после подне у дози од 20мг прва два месеца пацијентима са карциномом плућа и метастазама резистентним на хемиотерапију. Таквим терапијским приступом постигнуто је стабилно стање обољења у 64,3% пацијената, док је у 35,7% болест прогресирала (Conti и сар., 1995).

Имуномодулаторна улога мелатонина запажена је и у експерименталним моделима аутоимунских болести *diabetes mellitusa* типа 1 и реуматоидног артритиса изазваних код мишева. Резултати тих истраживања су показали да мелатонин штити мишеве од дијабетеса, а погоршава аутоимунски артритис (Conti и сар., 1998).

Закључак

Живот без стреса не постоји. Свакодневно смо сви изложени стресу, и до одређене границе, која је индивидуална, стрес доприноси бољем прилагођавању појединца захтевима свакодневног живота и рада. На жалост, када се та граница пређе, стрес постаје штетан и у узрочно-последичној је вези са многобројним психосоматским променама код човека

Али, као што је и до сада извојевао победе, снагом знања и науке, човек ће и ову битку добити.

Литература:

1. Abe M, Reiter RJ, Orhii PH, Hara M, Poeggeler B, Barlow-Walden LR: Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: Evidence of an antioxidative role for melatonin. *J. Pineal. Res.* 1994; 17: 94–100.
2. Арсић-Комљеновић Гордана: Утицај +Gz убрзања на неуроендокрини и имунски одговор. Докторска дисертација, Војномедицинска академија, Београд, 2007.
3. Biller BMK, Daniels GH: Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: *Harrison's principles of internal medicine*. 14 Ed. McGraw-Hill, New York, 1998; 13(328): 1972–1999.
4. Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M: Two alternative job stress models and risk of coronary heart disease. *Am J Public Health.* 1998; 88: 68–74.
5. Bruce McEwen, with Elizabeth Norton Lashley: *The End of Stress as We Know It*. *Nature Medicine*, 2003; (6): 640–648.
6. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunology Today*, 1993; 14: 126–130.
7. Cooper EL: *Stress. Immunity and Aging*; Marcel Dekker, Inc. New York, 2003.
8. Čolić M, Gašić S, Vasilijić S, Pejanović V, Jandrić D, Medić-Mijačević LJ, Rakić LJ: A nucleoside analogue, 7-thia-8-oxoguanosine stimulates proliferation of thymocytes in vitro. *Immunol Lett*, 1999; 69: 293–300.

9. Das D, Bandyopadhyay D, Banerjee KR: Oxidative Inactivation of Gastric Peroxidase by Site-Specific Generation of Hydroxyl Radical and Its Role in Stress-Induced Gastric Ulceration. *Free Radical Biology and Medicine*, 1998; 240: 460–469.
10. Fredholm BB: Modulation of neurotransmitter release by heteroreceptors. In: Powis DA, Bunn SJ (eds): Neurotransmitter release and its modulation: biochemical mechanisms, physiological function and clinical relevance. Cambridge University Press, Cambridge, 1995; 104–121.
11. Гамулин С, Марушић М, Ковач З, и сар.: Патофизиологија. Медицинска наклада, Загреб, 2002.
12. Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
13. Ingenito EP, Drazen JM: Mechanical ventilatory support. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's principles of internal medicine. 14 Ed. McGraw-Hill, New York, 1998; 9(266): 1486–1490.
14. Каличанин П, Стојинић С, Палеев РН, Слијепчевић Д. Стрес здравље – болест. Обележја, Београд, 2001.
15. Каназир ДТ, Пајовић СБ, Радојчић МБ. Молекуларни механизми стресом индукованих обољења кардиоваскуларног система. Српска Академија наука и уметности, Београд, 2004; књ. 3: 2–13.
16. Кажих Т, Здравковић М: Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. Београд, 1997.
17. Landsberg L, Young JB: Physiology and pharmacology of the autonomic nervous system. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL: Harrison's principles of internal medicine. 14 Ed. McGraw-Hill, New York, 1998; 4(70): 430–442.
18. Liebmman PM, Wolfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K: Melatonin and immune system. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 112: 203–211.
19. Maestroni GJM: The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J. Pineal. Res.* 1993; 14: 1–10.
20. McFee SJ: Disorders of the adrenal medulla. In: McFee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD: Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. 2nd ed. Appleton & Lange. A Simon & Schuster Company, Stamford, Connecticut, 1997; 278–287.
21. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N: Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition and biological effects. *Biochem and Biophys Res Commun.* 2005; 338: 668–676.
22. Petrovski N: Towards a unified of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol. Cell Biol.* 2001; 79: 350–7.
23. Reiter RJ: The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage. *Neurochem. Int.* 1995; 27: 453–160.
24. Reiter RJ, Oh CS, Fujimori O: Melatonin. Its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol. Metab.* 1996; 7: 22–27.
25. Reiter RJ, Tan DH, Cabrera J, D'Arpa D, Sainz RM, Mayo JC и сар.: The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol. Signals Recept.* 1999; 8: 56–63.
26. Robert A, Szabo S: Stress ulcers. In: Seyle H, ed. Selye's guide to stress research. Van Nostrand Reinhold Company Inc, New York, 1983; 2: 22–46.
27. Sairam K, Rao ChV, Dora Babu M, Vijay Kumar K, Agrawal VK, Goel RK: Antiulcerogenic effect of Methanolic extract of *Embllica officinalis*: an experimental study. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002; 82: 1–9.
28. Саркисов ДС. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. Руководство. Медицина, Moscow, 1987.
29. Simić MG, Carel M: Autooxidation in Food and Biological Systems. Plenum Press. New York, 1980.
30. Selye H: The evolution of the stress concept. *Am. Scient.* 1973.
31. Spirt MJ: Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy. *Clinical Therapeutics.* 2004; 26: 197–213.
32. Спужић И: Молекулске основе оштећења, репарације и смрти ћелије. Српска академија наука и уметности, Београд, 1998; 1–4.
33. Шикић Б, Чупић Д: Стрес – општи адаптациони синдром. У: Белеслин Б, Јовановић БВ, и сар.: Општа патолошка физиологија. Медицинска књига/ /Медицинске комуникације, Београд, 1997.
34. Tigranian RA: Hormonal and metabolic status of organism at extreme conditions. Медицина, Moscow, 1990.
35. Waxham MN: Neurotransmitter receptors. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds): Fundamental neuroscience. Academic press, San Diego, 1999; II(9): 235–267.
36. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell Death: The significance of apoptosis. *International Review of Cytology.* 1980; 68: 251–306.