

ПСИХОНЕУРОИМУНОЛОГИЈА НЕУРОДЕГЕНЕРАЦИЈЕ
ИЗАЗВАНЕ СТРЕСОМ КОД АЛЦХАЈМЕРОВЕ БОЛЕСТИ

Марија Крина Исак

Универзитет Александру Јоан Куза, Јаши, Румунија

PSYCHONEUROIMMUNOLOGY OF STRESS-INDUCED
NEURODEGENERATION IN ALZHEIMER'S DISEASE

Maria Crina Isac

"Alexandru Ioan Cuza" University, Iași, Romania

Сажетак

Хронични стрес је главни фактор који утиче на неуроимуно здравље и може допринети развоју неуродегенеративних болести, укључујући Алцхајмерову болест. Продужено излагање стресорима активира хипоталамус-хипофизно-надбубрежну осу и симпатички нервни систем, стварајући хормонску и инфламаторну дисрегулацију која утиче на когнитивну функцију и неуронску структуру. Недавне студије су истакле улогу проинфламаторних цитокина, као што су IL-6 и TNF- α , у посредовању дендритске атрофије и когнитивног пада. Показано је да мултимодалне интервенције, укључујући психобихејвиоралне терапије засноване на пажњи и когнитивно-бихејвиоралну терапију, као и редовну физичку активност, модулирају инфламаторни одговор и обнављају хомеостатску равнотежу. Комбиновањем бихејвиоралних приступа са праћењем инфламаторних биомаркера и, где је потребно, фармаколошке подршке, могу се смањити клиничке последице хроничног стреса и ризик од неуродегенерације. Циљ овог чланка је да анализира механизме којима хронични стрес узрокује неуроимунолошку дисфункцију и доприноси патогенези Алцхајмерове болести, пружајући интегративну перспективу на превентивне и терапијске интервенције.

Кључне речи: хронични стрес, неуроимунитет, упала, Алцхајмерова болест, мултимодалне интервенције

Abstract

Chronic stress is a major factor influencing neuroimmune health and may contribute to the development of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. Prolonged exposure to stressors activates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the sympathetic nervous system, generating hormonal and inflammatory dysregulation that affects cognitive function and neuronal structure. Recent studies have highlighted the role of proinflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , in mediating dendritic atrophy and cognitive decline. Multimodal interventions, including mindfulness-based psychobehavioral therapies and cognitive-behavioral therapy, as well as regular physical activity, have been shown to modulate the inflammatory response and restore homeostatic balance. By combining behavioral approaches with monitoring of inflammatory biomarkers and, where necessary, pharmacological support, the clinical consequences of chronic stress and the risk of neurodegeneration can be reduced. The objective of this article is to analyze the mechanisms by which chronic stress causes neuroimmune dysfunction and contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease, providing an integrative perspective on preventive and therapeutic interventions.

Keywords: chronic stress, neuroimmunity, inflammation, Alzheimer's, multimodal interventions.

Увод

Алцхајмерова болест (АБ) је прогресивни неуродегенеративни поремећај на који утичу генетички фактори и фактори окружења [1]. Међу факторима окружења, хронични стрес је једно од најчешћих психосоцијалних стања у модерном друштву и има значајне импликације за когнитивну функцију и неуродегенерацију. Продужено излагање стресорима перзистентно активира хипоталамусно-хипофизно-надбубрежну (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) осовину и симпатетички нервни систем, доводећи до претеране секреције глукортикоида, поремећаја неуроимунске равнотеже, те повећане осетљивости према неуродегенеративним процесима [2, 3].

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder influenced by both genetic and environmental factors [1]. Among environmental factors, chronic stress is one of the most common psychosocial conditions in modern society and has major implications for cognitive function and neurodegeneration. Prolonged exposure to stressors persistently activates the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system, leading to excessive glucocorticoid secretion, disruption of neuroimmune balance, and increased susceptibility to neurodegenerative processes [2, 3].

Psychoneuroimmunology (PNI), as an interdisciplinary field, has confirmed that the nervous, endocrine, and im-

Као интердисциплинарна област, психонеуроимунологија (ПНИ) је потврдила да су нервни, ендокрини и имунски систем блиско повезани, те да промене у овој мрежи могу да појачају осетљивост на хроничне болести, укључујући неуродегенеративне поремећаје као што је АБ [4, 5]. Недавни докази указују да системско запаљење, у коме посредују прозапаљенски цитокини као што су интерлеукин 6 (IL-6) и фактор некрозе тумора алфа (TNF- α), игра важну улогу у покретању и прогресији патолошких процеса у мозгу [6].

Такође, популационе и експерименталне студије су показале да хронични стрес доприноси атрофији дендрита хипокампусних неурона и смањеној неурогенези, променама које се доводе у везу са когнитивном дисфункцијом и повећаној осетљивости на патологију АБ [7, 8]. Стога је разумевање механизма којима хронични стрес модулише неуроимунски одговор кључно за разлучивање везе између психосоцијалних фактора и ризика од неуродегенерације.

Циљ овог рада јесте да се анализира како хронични стрес доприноси неуроимунској дисфункцији и да се нагласе везе између ових процеса и патогенезе АБ, стављајући у центар пажње импликације запаљенских механизма и поремећаје HPA осе.

Психонеуроимунологија: концепт и механизми

Психонеуроимунологија: порекло, еволуција и концептуални оквир

Психонеуроимунологија (ПНИ) вуче порекло од кључних експеримената спровођених од 1970-их година, који су показали комуникацију између два система, нервног и имунског. Роберт Адер и Николас Коен су, 1975. године, у класичном експерименту условљавања показали да понављана асоцијација слатког укуса (сахарин) са имуносупресивним средством (циклофосфамидом) накнадно доводи до имуносупресивног одговора чак и без присуства фармаколошког средства. Ова студија, објављена у часопису *Psychosomatic Medicine* (Психосоматска медицина), поставила је основе психонеуроимунологије као научне дисциплине [9]. Хуго Беседовски и његов тим су такође били пионири у разрешавању механизма двосмерне комуникације између централног нервног система и имунског система. Њихова студија из 1977. године је показала да антигенска стимулација генерише неуронску активацију вентромедијалног нуклеуса хипоталамуса, потврђујући да имунолошки сигнали могу да се пренесу директно у мозак [10]. Резултати указују да постоји имунско-неуроендокрина повратна спрега, у којој активација имунског система

муне systems are closely interconnected, and alterations in this network may facilitate vulnerability to chronic diseases, including neurodegenerative disorders such as AD [4, 5]. Recent evidence suggests that systemic inflammation, mediated by proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), plays an important role in the initiation and progression of pathological processes in the brain [6].

Also, population and experimental studies have shown that chronic stress contributes to dendritic atrophy of hippocampal neurons and reduced neurogenesis, changes correlated with cognitive dysfunction and increased vulnerability to AD pathology [7, 8]. Therefore, understanding the mechanisms by which chronic stress modulates the neuroimmune response is essential for elucidating the relationship between psychosocial factors and the risk of neurodegeneration.

The objective of this article is to analyze how chronic stress contributes to neuroimmune dysfunction and to emphasize the connections between these processes and the pathogenesis of AD, with a focus on the implications of inflammatory mechanisms and HPA axis disorders.

Psychoneuroimmunology: concept and mechanisms

Psychoneuroimmunology: origins, evolution, and conceptual framework

Psychoneuroimmunology (PNI) has its origins in key experiments conducted since the 1970s, which demonstrated bidirectional communication between the two systems – nervous and immune. In 1975, Robert Ader and Nicholas Cohen demonstrated through a classical conditioning experiment that the repeated association of a sweet taste (saccharin) with an immunosuppressive agent (cyclophosphamide) would subsequently trigger an immunosuppressive response even without the pharmacological agent. The study published in *Psychosomatic Medicine* laid the foundations of psychoneuroimmunology as a scientific discipline [9]. Hugo Besedovsky and his team were also pioneers in elucidating the mechanisms of bidirectional communication between the central nervous system and the immune system. In 1977, their studies demonstrated that antigenic stimulation generates neuronal activation of the ventromedial nucleus of the hypothalamus, confirming that immunological signals can be transmitted directly to the brain [10]. This result suggests an immune–neuroendocrine feedback loop, whereby immune system activation can influence neuroendocrine functions, including cortisol secretion via the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis [11].

може да утиче на неуроендокрине функције, укључујући лучење кортизола путем хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне (HPA) осовине [11].

Претходне студије из осамдесетих година двадесетог века су се бавиле молекулским механизмима који у томе учествују. Показано је да прозапаљенски цитокини, као што су IL-1, IL-6 и TNF- α , који се производе у периферним имунским ћелијама, могу да делују на хипофизу и хипоталамус и тако стимулишу ослобађање хормона стреса. У овом контексту може се објаснити како периферно запаљење може да утиче на понашање, емоционална стања и когнитивну функцију, обезбеђујући механистички оквир за везу између имунског одговора, неуроендокрине дисфункције и хроничног стреса [11].

Беседовски је поставио интегративни модел у коме HPA осовина и два система, нервни и имунски, граде комплексну сигналну мрежу са двосмерним повратним спрегама, задужену за одговор на екстерне и интерне нападе и за одржавање хомеостазе организма. Овај модел је од виталног значаја за разумевање како хронични стрес може да допринесе неуродегенеративним болестима [11].

С друге стране, Дејвид Л. Фелтен и колеге су изнели фундаменталне анатомске доказе којима се ојачавају темељи неуроимунологије. Кроз њихове студије, идентификовани су норадренаргички симпатетички нервни завршеци у непосредној близини макрофага и лимфоцита у белој пулпи слезине, што указује да нервни систем може да има директан утицај на активност имунских ћелија [12].

Уз то, њихово истраживање је показало да ослобађање неуротрансмитера ацетилхолина и норадреналина у лимфним чворовима може да модулише секрецију цитокина, миграцију имунских ћелија и пролиферацију лимфоцита, наглашавајући комплексни образац структурно-функционалних интеракција између ова два система. Ова анатомска основа је била од кључног значаја за напредак терапија усмерених ка модулисању имунског одговора кроз неуроендокрине путеве, који је уследио [13].

Психонеуроимунологија: мреже, механизми и клиничке импликације

1. Структурне везе између нервног и имунског система

Доказ о директним анатомским везама између нервног система и имунских ткива представља вредан допри-

Previous studies in the 1980s have delved into the molecular mechanisms involved. It has been shown that proinflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , which are produced by peripheral immune cells, can act on the pituitary gland and hypothalamus and thus stimulate the release of stress hormones. In this context, it can be explained how peripheral inflammation can influence behavior, emotional state, and cognitive function, providing a mechanistic framework for the link between the immune response, neuroendocrine dysfunction, and chronic stress [11].

Besedovsky postulated an integrative model in which the HPA axis and the two systems – nervous and immune – form a complex signaling network with bidirectional feedback, responsible for responding to external and internal aggressions and maintaining the body's homeostasis. This model has been vital in understanding how chronic stress can contribute to neurodegenerative diseases [11].

On the other hand, David L. Felten and colleagues have provided fundamental anatomical evidence strengthening the foundations of neuroimmunology. Through their studies, noradrenergic sympathetic nerve endings have been identified in close proximity to macrophages and lymphocytes in the white pulp of the spleen, suggesting that the nervous system may have a direct influence on immune cellular activity [12].

In addition, their research demonstrated that the release of the neurotransmitters acetylcholine and noradrenaline at lymph nodes can modulate cytokine secretion, immune cell migration, and lymphocyte proliferation, highlighting a complex pattern of structure-function interactions between the two systems. This anatomical basis has been essential for the subsequent progression of therapies aimed at modulating the immune response through neuroendocrine pathways [13].

Psychoneuroimmunology: networks, mechanisms and clinical implications

1. Structural connections between the nervous and immune systems

A valuable contribution to the development of psychoneuroimmunology is the demonstration of direct anatomical connections between the nervous system and immune tissues. Studies have shown that noradrenergic sympathetic innervation penetrates secondary lymphoid organs, such as the spleen and lymph nodes, where nerve fibers are located near lymphocytes and macrophages. According to this approach, norepinephrine and other neurotransmitters

нос развоју психонеуроимунологије. Студије су показале да норадренаргичка симпатетичка инервација продире у секундарне лимфоидне органе, као што су слезина и лимфни чворови, где се нервна влакна налазе у близини лимфоцита и макрофага. Према овом приступу, норепинефрин и други неуротрансмитери могу директно да утичу на имунске реакције [12, 14]. Штавише, уз морфолошке доказе, и функционални подаци су потврдили да симпатетичка нервна стимулација утиче на пролиферацију лимфоцита и стварање антитела. Као последица овога, имунски систем се не може проучавати изоловано, већ пре као део комплексне неуроимунске мреже.

2. Хипоталамусно-хипофизно-надбубрежна (HPA) осовина и улога стреса

Психолошки стрес активира HPA осовину, покрећући ослобађање адренотропичког кортикопона (ACTH), кортикопона (CRH) и касније кортизола из надбубрежних жлезда. У акутним контекстима, ова каскада представља адаптивни механизам, јер повећава будност и регулише запаљенски одговор.

Насупрот томе, продужена изложеност глукокортикоидима нарушава имунску равнотежу. Вишак кортизола смањује активност ћелија природних убица (NK ћелија), смањује пролиферацију Т-лимфоцита и мења производњу цитокина, што доводи и до перзистентног запаљења у вези са хроничним стресом и до имуносупресије [15, 16].

Даље, дисфункција HPA осовине се доводи у везу са убрзаном неуродегенерацијом, што указује на механизам којим хронични стрес може да повеже имунски и ендокрини одговор са смањењем мождане функције.

3. Цитокинска сигнализација и двосмерна комуникација

Прозапаљенски цитокини као што су IL-1 β , IL-6, TNF- α представљају кључне медијаторе у комуникацији између два система, имунског и нервног. Ови молекули могу да утичу на нервни систем преко три главна пута, као што су хуморални пут, неуронални пут и ћелијски пут. Хуморални пут је представљен дифузијом цитокина кроз селективно пропустљиве регије крвно-мождане баријере. Неуронски пут се односи на активацију вагуса и пренос сигнала до можданог стабла. Ћелијски пут се фокусира на стимулацију микроглија и астроцита, што доводи до локалних и системских неурофизиолошких промена.

Сви ови процеси доводе до појаве понашања која се

can directly influence immune reactions [12, 14]. Moreover, functional data have confirmed, in addition to morphological evidence, that sympathetic nervous stimulation affects lymphocyte proliferation and antibody generation. Consequently, the immune system cannot be studied in isolation, but rather as part of a complex neuro-immune network.

2. Hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and the role of stress

Psychological stress activates the HPA axis, thereby triggering adrenocorticotropin (ACTH), corticotropin (CRH), and later cortisol release from the adrenal glands. In acute contexts, this cascade is an adaptive mechanism, increasing alertness and regulating the inflammatory response.

Conversely, prolonged exposure to glucocorticoids disrupts the immune balance. Excess cortisol reduces Natural Killer (NK) cell activity, decreases T-lymphocyte proliferation, and alters cytokine production, resulting in both chronic stress-related persistent inflammation and immunosuppression [15, 16].

Furthermore, HPA axis dysfunction has been linked to accelerated neurodegeneration, suggesting a mechanism by which chronic stress may link immune and endocrine responses to impaired brain function.

3. Cytokine signaling and two-way communication

Proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α are essential mediators of communication between the two systems, immune and nervous. These molecules can influence the nervous system through three main pathways, such as the humoral pathway, the neuronal pathway, and the cellular pathway. The humoral pathway is represented by the diffusion of cytokines through the selectively permeable regions of the blood-brain barrier. The neuronal pathway refers to the activation of the vagus nerve and the transmission of signals to the brainstem. The cellular pathway focuses on the stimulation of microglia and astrocytes, causing local and systemic neurophysiological changes.

All these processes lead to the appearance of behaviors associated with the disease state, characterized by anhedonia, fatigue, and cognitive and affective disorders [17]. Prolonged exposure to systemic inflammation has been correlated, in the long term, with increased susceptibility to treatment-resistant depression and with marked cognitive decline [18].

4. The impact of psychosocial stress on immune func-

доводи у везу са стањем болести, а која се карактерише анхедонијом, замором и когнитивним и афективним поремећајима [17]. На дужи рок, продужено излагање системском запаљењу је доведено у корелацију са повећаном подложношћу депресији која је резистентна на лечење и са значајним когнитивним падом [18].

4. Утицај психосоцијалног стреса на имунску функцију

Доступне мета-анализе наглашавају значајне разлике између ефеката акутног и хроничног стреса на имунски систем. У контексту акутног стреса, уочава се пролазна активација имунитета, коју представља брза мобилизација имунских ћелија и привремено повећање синтезе цитокина.

Насупрот томе, хронични стрес се доводи у везу са перзистентним имунолошким дисфункцијама, заједно са повећаном активношћу NK ћелија и Т лимфоцита, као и са нарушавањем равнотеже цитокина, што подржава продужена запаљенска стања [19].

Ови ефекти су такође документовани у клиничким контекстима, као што је случај код оних који негују пацијенте са деменцијом, код којих је пронађено значајно смањење имунског одговора и висока инциденција запаљенских стања и инфекција [20].

5. Клиничке импликације: хронични стрес и Алцхајмерова болест

Конвергентни докази из литературе показују да продужено излагање психолошком стресу доприноси патогенези неуродегенеративних болести путем перзистентне активације хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне осовине и стимулације системског запаљеног одговора.

У контексту АБ, повишене концентрације прозапаљених цитокина IL-1 β , IL-6 и TNF- α доведене су у корелацију са хиперфосфорилацијом тау протеина и повећаном акумулацијом β -амилоидних наслага, што су процеси од централног значаја за неуродегенеративну патологију [21]. Хронично повишене концентрације кортизола такође доводе до атрофије хипокампуса и негативно утичу на неурогенезу, што појачава когнитивни пад [22].

Сходно томе, психоневроимунолошка перспектива доноси интегративни оквир за разрешавање комплексних интеракција између системског запаљења, стреса и молекулских механизма који учествују у неуродегенерацији, наглашавајући значај интердисциплинарних

tion

Available meta-analyses highlight significant differences between the effects of acute and chronic stress on the immune system. In the context of acute stress, a transient activation of immunity is observed, represented by the rapid mobilization of immune cells and a temporary increase in cytokine synthesis.

In contrast, chronic stress is correlated with persistent immunological dysfunctions, together with decreased NK cell and T lymphocyte activity, as well as disruptions in the cytokine balance, supporting prolonged inflammatory states [19].

These effects have also been documented in clinical contexts, such as in the case of caregivers of patients with dementia, who were found to have a significant reduction in the immune response and a high incidence of inflammatory conditions and infections [20].

5. Clinical implications: Chronic stress and Alzheimer's disease

Converging evidence from the literature indicates that prolonged exposure to psychological stress contributes to the pathogenesis of neurodegenerative diseases by persistent activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and by stimulating systemic inflammatory processes.

In the context of AD, elevated levels of the proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α have been correlated with hyperphosphorylation of tau protein and accelerated β -amyloid deposition, processes central to neurodegenerative pathology [21]. Chronically elevated cortisol levels also cause hippocampal atrophy and negatively influence neurogenesis, thus intensifying cognitive decline [22].

Consequently, the psychoneuroimmunological perspective provides an integrative framework for elucidating the complex interactions between systemic inflammation, stress, and molecular mechanisms involved in neurodegeneration, highlighting the importance of interdisciplinary approaches in the management and prevention of AD.

Chronic stress and neuroimmune dysregulation

1. Systemic consequences of prolonged exposure to stress

Chronic psychological stress exerts extensive effects on the body's homeostasis, causing persistent changes in immunological, metabolic and neuroendocrine regulation. Longitudinal studies have shown that individuals exposed

приступа у управљању и превенцији АБ.

Хронични стрес и неуроимуна дисрегулација

1. Системске последице продуженог излагања стресу

Хронички психолошки стрес има снажне ефекте на хомеостазу организма, и доводи до перзистентних промена у имунолошкој, метаболичкој и неуроендокриној регулацији. Лонгитудиналне студије су показале да особе изложене хроничном стресу имају системски запаљенски профил умереног интензитета али перзистентан, који се карактерише повећаним концентрацијама С реактивног протеина (CRP), интерлеукина-6 (IL-6) и фактора некрозе тумора алфа (TNF- α) [19, 23]. Хронично запаљенско стање се манифестује маладаптивним ефектима, смањујући способност организма да регулише имунске одговоре и самим тим повећавајући подложност хроничним болестима, укључујући аутоимуне поремећаје, метаболички синдром и кардиоваскуларне патологије.

2. Неурокогнитивне и афективне импликације

Неуроимунска дисрегулација индукована хроничним стресом доводи се у везу са мерљивим когнитивним и афективним дефицитима. Клинички подаци и подаци добијени радиолошким методама показују да је продужено излагање стресу у вези са суптилним когнитивним оштећењима, која обухватају и оштећења и радне и епизодне меморије. Продужено излагање стресу је такође доведено у везу са повећаном инциденцијом афективних поремећаја, посебно генерализоване анксиозности и клиничке депресије, као и структурних и функционалних промена у можданим регионима који учествују у извршним функцијама и памћењу, посебно префронталном кортексу и хипокампусу [18, 23]. Све ове опсервације наглашавају системску природу дисфункције изазване стресом, и показују да хроничне имунолошке сметње утичу на функцију централног нервног система чак и у одсуству активног патолошког процеса.

3. Хронични стрес је вишесистемски фактор ризика

Хронична неуроимунска дерегулација изазвана стресом понаша се као централни медијатор вишесистемске осетљивости, интегришући запаљенске, аутоимуне и метаболичке процесе у заједнички оквир дерегулације хомеостазе организма. Кардиоваскуларне болести као што је хронично запаљење доприносе ендотелијалној дисфункцији, прогресији артеросклерозе и хипертензији. Метаболички поремећаји као што су

to chronic stress present a systemic inflammatory profile of moderate intensity but persistent, characterized by increased levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) [19, 23]. This chronic inflammatory state manifests a maladaptive effect, decreasing the body's ability to regulate immunological responses and thus increasing susceptibility to chronic diseases, including autoimmune disorders, metabolic syndrome and cardiovascular pathologies.

2. Neurocognitive and affective implications

Chronic stress-induced neuroimmune dysregulation is associated with measurable cognitive and affective deficits. Clinical and imaging data suggest that prolonged exposure to stress is associated with subtle cognitive impairments, including impairments in both working and episodic memory. Prolonged exposure to stress has also been associated with increased incidence of affective disorders, particularly generalized anxiety and major depression, as well as structural and functional changes in brain regions involved in executive functions and memory, particularly the prefrontal cortex and hippocampus [18, 23]. All these observations highlight the systemic nature of stress-induced dysfunction, demonstrating that chronic immunological disturbances influence central nervous system function even in the absence of an acute pathological insult.

3. Chronic stress as a multisystem risk factor

Chronic stress-induced neuroimmune dysregulation acts as a central mediator of multisystem vulnerability, integrating inflammatory, autoimmune, and metabolic processes into a common framework of dysregulation of body homeostasis. Cardiovascular diseases such as chronic inflammation contribute to endothelial dysfunction, atherosclerosis progression, and hypertension. Metabolic disorders such as prolonged immune activation and neuroendocrine imbalances favor insulin resistance and dyslipidemia. Inflammatory and autoimmune diseases also contribute to the loss of fine-tuning of immune regulatory mechanisms, leading to increased susceptibility to systemic autoimmune disorders such as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus, illustrating how chronic stress acts as a trigger or amplifier of disease [24]. These data highlight the systemic and integrated consequences of chronic stress, beyond the simple effects on specific neuroendocrine or immune pathways.

4. Therapeutic strategies and preventive directions

Managing neuroimmune dysregulation associated with chronic stress requires the implementation of multimodal, integrated strategies capable of restoring the body's ho-

продужена активација имунског система и неуроендокрини дисбаланс фаворизују инсулинску резистенцију и дислипидемију. Запаљенске и аутоимуне болести такође доприносе губитку финог подешавања имунских регулаторних механизма, што доводи до повећане подложности системским аутоимуним поремећајима као што су реуматоидни артритис или системски лупус еритематозус, што илуструје како хронични стрес делује попут окидача или појачивача болести [24]. Ови подаци наглашавају системске и интегрисане последице хроничног стреса, даље од простих дејстава на конкретне неуроендокрине или имунске путеве.

4. Терапеутске стратегије и превентивни правци

Управљање неуроимунском дисрегулацијом која се доводи у везу са хроничним стресом захтева имплементацију мултимодалних, интегрисаних стратегија које су у стању да врате хомеостатску равнотежу организму и спрече прогресију ка патолошким фенотиповима.

Показано је да психобихејвиористичке интервенције које су представљене програмима за смањење стреса, заснованим на присутности/свесности (енгл. *mindfulness*), концентративној медитацији и когнитивно-бихејвиоралној терапији модулишу експресију системских маркера запаљења (IL-6, TNF- α , CRP) и ублажавају афективне симптоме, делујући како на когнитивну тако и на психолошку компоненту одговора на стрес [25].

Одржавана физичка активност има имуномодулаторну улогу и доприноси нормализацији цитокиноског профила, повећавајући функционалност ћелија природних убица и оптимизујући енергетски метаболизам, што оснажује неуроимунску резилијенцију [26].

Уз ове приступе, експерименталне студије су показале да природна једињења могу такође да донесу неуропротективне добробити. На пример, примена манзори-на, фитохемијског једињења, довела је до унапређења процеса меморије у моделу патологије налик на Алцхајмерову болест код рибе зебрице (*Danio rerio*), што говори у прилог потенцијалу фитохемијских једињења за поништавање неуродегенерације изазване стресом [27].

Тakoђе, мултимодални приступи који комбинују бихејвиоралне терапије са праћењем запаљенских биомаркера и, тамо где је то неопходно, фармаколошком поддршком, као што су селективна противупална средства или антидепресиви са имуномодуларним својствима, нуде перспективан оквир за враћање системске равнотеже [28].

meostatic balance and preventing progression to manifest pathological phenotypes.

Psychobehavioral interventions represented by stress reduction programs based on mindfulness, concentrative meditation and cognitive-behavioral therapy have been shown to modulate the expression of systemic inflammatory markers (IL-6, TNF- α , CRP) and alleviate affective symptoms, acting on both the cognitive and physiological components of the stress response [25].

Sustained physical activity exerts an immunomodulatory role, contributing to the normalization of the cytokine profile, increasing the functionality of natural killer cells and optimizing energy metabolism, thus strengthening neuro-immune resilience [26].

In addition to these approaches, experimental studies suggest that natural compounds may also provide neuroprotective benefits. For example, administration of mansorin, a phytochemical compound, improved memory processes in a zebrafish (*Danio rerio*) model of Alzheimer's-like pathology, supporting the potential of phytochemicals in counteracting stress-induced neurodegeneration [27].

Also, multimodal approaches, combining behavioral therapies with monitoring of inflammatory biomarkers and, where necessary, pharmacological support such as selective anti-inflammatory agents or antidepressants with immunomodulatory properties, offer a promising framework for restoring systemic balance [28].

These data support the need for an interdisciplinary perspective that transcends the analysis of isolated molecular mechanisms and focuses on restoring functional systemic dynamics, with the potential to reduce the incidence and severity of clinical consequences associated with chronic stress in the long term [25, 28].

Chronic stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease: experimental and epidemiology

1. Tau protein hyperphosphorylation, dendritic atrophy and cognitive decline

Prolonged exposure to stress causes structural and functional changes in the hippocampus, with a direct impact on learning and memory processes. Experimental studies on animal models have shown that Tau protein represents a critical element in mediating the effects of chronic stress, as Tau knockout animals were protected against dendritic atrophy and synaptic alterations, while wild-type subjects showed marked degeneration and diminished cognitive performance. These effects were correlated with increased

Ови подаци говоре у прилог потреби за интердисциплинарном перспективом која превазилази анализу изолованих молекулских механизма и фокусира се на враћање функционалне системске динамике, са потенцијалом да смањи инциденцију и тежину клиничких последица које се доводе у везу са хроничним стресом у дужем року [25, 28].

Хронични стрес и патогенеза Алцхајмерове болести: експерименти и епидемиологија

1. Хиперфосфорилација тау протеина, дендритска атрофија и когнитивни пад

Продужено излагање стресу доводи до структурних и функционалних промена у хипокампусу, са директним утицајем на процесе учења и памћења. Експерименталне студије на животињским моделима су показале да тау протеин представља критичан елемент у посредовању у ефектима хроничног стреса, јер су животиње са избаченим геном за тау протеин биле заштићене од дендритске атрофије и синаптичких промена, док су животиње дивљег типа показивале изражену дегенерацију и смањен когнитивни учинак. Ови ефекти се доводе у везу са повећаном експресијом киназа GSK3 β и cdk5, које су укључене у хиперфосфорилацију тау протеина [29].

2. Хронични стрес, акумулација А β и погоршање таупатије

Бројни подаци из трансгених модела АБ, као што су Tg2576 и PS19, указали су да хронични стрес убрзава акумулацију β -амилоида и погоршава тау патологију, што доводи до тешких когнитивних дефицита. Конкретније, у PS19 моделу, стрес је погоршавао хиперфосфорилацију тау протеина и неуродегенерацију зависну од CRF1, што су ефекти који су значајно ублажени применом антагониста CRF1 рецептора. Тако је сугерисано да рецептори за фактор ослобађања кортикотропина (CRF рецептори) посредују у значајном делу ефеката стреса на патологију АБ, независно од глукокортикоида [30].

3. Микроглије као медијатори неуроинфламације и синаптичке дисфункције

Микроглије играју амбивалентну улогу у контексту хроничног стреса: са једне стране оне фагоцитирају А β агрегате, а са друге стране, када су хиперактивирани, оне покрећу секрецију проинфламаторних цитокина (IL-1 β , TNF- α) и реактивних кисеоничних врста, што доприноси неуродегенерацији и губитку синапси. Недавни прегледни радови наглашавају да прозапаљенски

expression of the kinases GSK3 β and cdk5, involved in Tau protein hyperphosphorylation [29].

2. Chronic stress, A β accumulation and aggravation of tauopathy

Numerous data from transgenic models of AD, such as Tg2576 and PS19, have indicated that chronic stress accelerated β -amyloid accumulation and exacerbated tau pathology, resulting in severe cognitive deficits. In particular, in the PS19 model, stress exacerbated tau hyperphosphorylation and CRF1-dependent neurodegeneration, effects that were significantly attenuated by administration of a CRF1 receptor antagonist. Thus, it is suggested that corticotropin releasing factor (CRF) receptors mediate a substantial part of the effects of stress on AD pathology, independent of glucocorticoids [30].

3. Microglia as mediators of neuroinflammation and synaptic dysfunction

Microglia play an ambivalent role in the context of chronic stress: on the one hand, they phagocytose A β aggregates, and on the other hand, when hyperactivated, they induce the secretion of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) and reactive oxygen species, contributing to neurodegeneration and synaptic loss. Recent reviews highlight that the stress-induced proinflammatory microglial phenotype constitutes a central mediator of the link between chronic stress and AD disease progression [31].

4. Epidemiological evidence: chronic stress as a risk factor for AD

At the population level, chronic stress has been correlated with a significant increase in the incidence of cognitive impairment and dementia. In a cohort analysis including over 1.36 million individuals, the risk of AD was approximately 2.5 times higher among individuals diagnosed with chronic stress and 4 times higher among those with chronic stress and depression. Thus, the data suggest an additive relationship between stress and affective vulnerability, strengthening the hypothesis that chronic stress is a major and modifiable etiological factor of AD [8].

Conclusions

Current evidence from psychoneuroimmunology and neuroscience demonstrates that chronic stress is a significant risk factor for AD. By hyperactivating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and by involving CRF1 receptors, stress supports pathological processes such as tau protein hyperphosphorylation, β -amyloid accumulation and dendritic atrophy. In parallel, dysfunctional activation of

фенотип микроглија који је индукован стресом делује као кључни медијатор у вези између хроничног стреса и напредовања АБ [31].

4. Епидемиолошки докази: хронични стрес као фактор ризика за АБ

На нивоу популације, хронични стрес се доводи у везу са значајним повећањем инциденције когнитивног оштећења и деменције. У анализи кохорте која је обухватила 1,36 милиона особа, ризик од АБ био је приближно 2,5 пута виши међу људима којима је дијагностикован хронични стрес и 4 пута већи међу онима са хроничним стресом и депресијом. Тако подаци указују да постоји адитивна веза између стреса и афективне осетљивости, што говори у прилог хипотези да је хронични стрес главни етиолошки фактор АБ, и то фактор који се може модификовати [8].

Закључци

Актуелни докази из области психонеуроимунологије и неуронауке показују да је хронични стрес значајан фактор ризика за АБ. Хиперактивацијом хипоталамусно-хипофизно-надбубрежне осовине и укључивањем CRF1 рецептора, стрес подржава патолошке процесе као што су хиперфосфорилација тау протеина, акумулација β -амилоида и атрофија дендрита. Паралелно томе, дисфункционална активација микроглија фаворизује неурозапаљенско окружење, са повећањем лучења прозапаљенских цитокина и оксидативног стреса, што убрзава неуроналну дегенерацију и губитак синапси.

Уз експерименталне доказе, епидемиолошке студије на великим кохортама потврђују да постоји веза између хроничног стреса и значајно повећаног ризика од когнитивног пада, благих неурокогнитивних поремећаја и деменције налик на АБ, што је ризик који се погоршава у присуству афективних коморбидитета као што је депресија. Ови подаци подржавају хипотезу да хронични стрес није само психолошки фактор, већ и етиопатогенска детерминанта са предиктивном и интервенционим вредношћу.

Стога би интеграција стратегија за смањење стреса и психонеуроимунолошких интервенција у протоколе за превенцију и лечење АБ могла да представља терапеутски правац који обећава. Циљана испитивања неуроимунских механизма и развој персонализованих приступа могао би да допринесе одлагању појаве болести и побољшању њене клиничке прогресије.

microglia favors a neuroinflammatory environment, with increased secretion of proinflammatory cytokines and oxidative stress, which accelerates neuronal degeneration and synaptic loss.

In addition to experimental evidence, epidemiological studies on large cohorts confirm the association between chronic stress and a significantly increased risk of cognitive decline, mild neurocognitive disorders and AD-like dementia, a risk that is accentuated in the presence of affective comorbidities such as depression. These data strengthen the hypothesis that chronic stress is not only a psychological factor, but also an etiopathogenic determinant with predictive and interventional value.

Therefore, the integration of stress reduction strategies and psychoneuroimmunological interventions into AD prevention and treatment protocols may represent a promising therapeutic direction. Targeted investigation of neuroimmune mechanisms and the development of personalized approaches could contribute to delaying the onset of the disease and ameliorating its clinical progression.

Литература / References

1. Isac MC. Genomic analysis of APP, PSEN1 and MAPT genes involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cunoașterea Științifică*. 2025; 4(2). <https://doi.org/10.58679/CS35521>
2. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998; 338(3):171–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
3. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(7):374–81. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
4. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol*. 1993; 44(1):53–85. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000413>
5. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1):46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
6. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4):388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
7. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6):434–45. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
8. Wallensten J, Ljunggren G, Nager A, Wachtler C, Bogdanovic N, Petrovic P et al. Stress, depression, and risk of dementia—a cohort study in the total population between 18 and 65 years old in Region Stockholm. *Alzheimers Res Ther*. 2023; 15(1):161. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01308-4>
9. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Biopsychosoc Med*. 1975; 37(4):333–40. <https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007>
10. Besedovsky H, Sorkin E, Felix D, Haas H. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol*. 1977; 7(5):323–5. <https://doi.org/10.1002/eji.1830070503>
11. Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, Da Prada M, Burri R, Honegger C. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science*. 1983; 221(4610):564–6. <https://doi.org/10.1126/science.6863714>
12. Felten DL, Ackerman KD, Wiegand SJ, Felten SY. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: I. Nerve fibers associate with lymphocytes and macrophages in specific compartments of the splenic white pulp. *J Neurosci Res*. 1987; 18(1):28–36. <https://doi.org/10.1002/jnr.490180105>
13. Felten DL, Livnat S, Felten SY, Carlson SL, Bellinger DL, Yeh P. Sympathetic innervation of lymph nodes in mice. *Brain Res Bull*. 1984; 13(6):693–9. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90088-6](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90088-6)
14. Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, et al. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunol Rev*. 1987; 100(1):225–60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1987.tb00815.x>
15. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(9):625–32. <https://doi.org/10.1038/nri3042>
16. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000; 21(1):55–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
17. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1):46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
18. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(1):22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
19. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004; 130(4):601–30. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>

20. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53(1):83–107. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135217>
21. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4):388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
22. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007; 87(3):873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
23. Marsland AL, Gianaros PJ, Abramowitch SM, Manuck SB, Hariri AR. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(6):484–90. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.016>
24. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1373(1):13–24. <https://doi.org/10.1111/nyas.12998>
25. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2018; 35(11):1081–94. <https://doi.org/10.1002/da.22895>
26. Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009; 30(3):284–99. PMID:1957842
27. Isac MC. An Investigation of the Effects of Mansorin on Memory Processes in a Zebrafish (*Danio rerio*) Animal Model. Poster session presented at: The 1st International Online Conference on Diseases MDPI; 2025. Available from: <https://sciforum.net/paper/view/23557>
28. Penedo FJ, Fox RS, Walsh EA, Yanez B, Miller GE, Oswald LB, et al. Effects of web-based cognitive behavioral stress management and health promotion interventions on neuroendocrine and inflammatory markers in men with advanced prostate cancer: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2021; 95:168–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.06.012>
29. Yuan P, Grutzendler J, Attner MA, Lowe SR, Helton R, Grabinski TM, et al. Tau protein mediates stress-induced dendritic atrophy in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(26):E3773–E3781. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601074113>
30. Carroll JC, Iba M, Bangasser DA, Valentino RJ, James MJ, Brunden KR, et al. Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neurosci.* 2011; 31(40):14436–49. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3836-11.2011>
31. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016; 17(8):497–511. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>



Примљено / Received
28. 8. 2025.

Ревидирано / Revised
11. 9. 2025.

Прихваћено / Accepted
12. 9. 2025.

Кореспонденција / Correspondence

Марија Крина Исак – Maria Crina Isac
crina.isac@student.uaic.ro

ORCID

Maria Crina Isac
<https://orcid.org/0009-0003-0009-2494>