

# Epigenetika i kronični društveni stres

---

**Batinica, Rosanda**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:442808>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Rosanda Batinica**

# **Epigenetika i kronični društveni stres**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

**UNIVERSITY OF ZAGREB  
FACULTY OF MEDICINE**

**Rosanda Batinica**

# **Epigenetics and chronic social stress**

**Graduation thesis**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. Prof. dr. sc. Nina Sinčića. Predan je na ocjenu akademske godine 2022./2023.

## **Popis kratica**

5-HT- 5-hidroksitriptaminom  
ACTH - Adrenokortikotropni hormon  
AF - atrijska fibrilacija  
AVP - vazopresin  
Ca<sup>2+</sup> - kalcijev ion  
CpG - citozin gvanin  
CRH - Kortikotropin-oslobađajući hormon  
dB - decibel  
DNA - Deoksiribonukleinska kiselina  
FD - funkcionalna dispepsija  
G, A, T i C - gvanin, adenin, timin i citozin  
GC - glukokortikoidni hormon  
H2A, H2B, H3, H4 - histon jezgre  
HPA - Hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežna osovina  
IBD - upalne bolesti crijeva  
IBS - sindrom iritabilnog crijeva  
IL - interleukin  
KVB - kardiovaskularne bolesti  
MI - infarkt miokarda  
MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti  
NA - noradrenalinom  
NUCB2 - Nukleobindin-2  
PVN - paraventrikularnoj jezgri  
RNA - Ribonukleinska kiselina  
ROS - reaktivne kisikove vrste  
SNS - Simpatički živčani sustav  
T2DM – šećerna bolest tip II.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. EPIGENETIČKI MEHANIZMI .....	3
2.1. Metilacija DNA i transkripcija gena .....	3
2.2. Posttranslacijske modifikacije histona.....	3
2.3. RNA interferencija.....	3
3. DEFINICIJA STRESA.....	4
3.1. Psihologija stresa .....	5
3.2. Biologija stresa .....	6
4. ODGOVOR ORGANIZMA NA STRES .....	10
4.1. Opći adaptacijski sindrom.....	11
4.2. Učinci na zdravlje.....	12
4.3. Mjerenje psihološkog stresa.....	13
4.4. Suočavanje sa stresom .....	14
5. KRONIČNI DRUŠTVENI STRES KAO ČIMBENIK RIZIKA ZA KRONIČNE NEZARAZNE BOLESTI.....	16
5.1. Šećerna bolest tip II. ....	16
5.2. Kardiovaskularne bolesti.....	17
5.3. Atrijska fibrilacija.....	18
5.4. Depresija .....	20
5.5. Psorijaza .....	21
5.6. Onkološke bolesti .....	23
5.7. Bolesti gastrointestinalnog sustava.....	24
5.8. Astma .....	24
5.9. Bolesti skeletnog mišićja .....	26
6. ZAKLJUČAK .....	27
7. LITERATURA .....	28

## SAŽETAK

Tek smo nedavno postali svjesni važnosti epigenetičkih struktura u razvoju i pojavi bolesti. Sama riječ znači „iznad genetike“. Epigenetika je područje proučavanja koje istražuje kako dolazi do određenih promjena u ekspresiji gena bez mijenjanja temeljne sekvence DNA. Na te promjene mogu utjecati razni čimbenici iz okoline, uključujući kronični stres. Razumijevanje odnosa između epigenetike i kroničnog stresa stvorilo je nove spoznaje o tome kako naša iskustva mogu utjecati na naše zdravlje i dobrobit. Kada doživimo stres, naše tijelo reagira otpuštanjem hormona poput kortizola i adrenalina. Ovo je dio prirodnog odgovora tijela "bori se ili bježi", koji je neophodan za preživljavanje u akutnim situacijama. Međutim, kada stres postane kroničan, uz stalnu aktivaciju odgovora na stres, može imati negativne učinke na naše zdravlje. Epigenetske promjene mogu biti potaknute kroničnim stresom, utječući na način na koji se geni izražavaju i reguliraju. Jedna od najistaknutijih epigenetičkih modifikacija je metilacija DNA, gdje se metilna skupina veže za specifične regije DNA. Metilacija može povećati ili smanjiti ekspresiju gena, utječući na različite biološke procese. Kronični stres može potaknuti epigenetičke promjene koje utječu na ekspresiju gena i mijenjaju fiziološke procese, potencijalno dovodeći do raznih zdravstvenih posljedica. Daljnja istraživanja u ovom polju produbit će naše razumijevanje ovih mehanizama i na kraju mogu dovesti do ciljanijih i personaliziranih pristupa liječenju poremećaja povezanih sa stresom te promicanju općeg zdravlja.

Ključne riječi: epigenetika, kronični stres, bolesti

## **SUMMARY**

Only recently have we become aware of the importance of epigenetic structures in the development and occurrence of diseases. The word itself means "above genetics". Epigenetics is a field of study that investigates how certain changes in gene expression occur without changing the underlying DNA sequence. These changes can be influenced by various environmental factors, including chronic stress. Understanding the relationship between epigenetics and chronic stress has created new insights into how our experiences can affect our health and well-being. When we experience stress, our body reacts by releasing hormones such as cortisol and adrenaline. This is part of the body's natural "fight or flight" response, which is necessary for survival in acute situations. However, when stress becomes chronic, with constant activation of the stress response, it can have negative effects on our health. Epigenetic changes can be induced by chronic stress, affecting the way genes are expressed and regulated. One of the primary mechanisms involved in epigenetic modifications is DNA methylation, where a methyl group attaches to specific regions of DNA. DNA methylation can increase or decrease gene expression, affecting various biological processes. Chronic stress can induce epigenetic changes that affect gene expression and alter physiological processes, potentially leading to a variety of health consequences. Further research in this field will deepen our understanding of these mechanisms and may ultimately lead to more targeted and personalized approaches to managing stress-related disorders and promoting general health.

Key words: epigenetics, chronic stress, diseases



## 1. UVOD

Još je donedavno većina nas bila uvjerena da sklonost nastanku bolesti ovisi isključivo o nasljednim informacijama pohranjenim u molekuli DNA (1). Puno je učinjeno kako bi se istražila funkcionalna veza između promjena u strukturi molekula DNA (npr. mutacije), a samim tim do nastanka određenih bolesti (1). No, unatoč očiglednom napretku, još uvijek nemamo odgovore na sva pitanja. Je li uistinu isključivo raspored dušičnih baza (G, A, T i C) u molekuli DNA stvarni ključ koji će, s vremenom, otvoriti nove ključanice (1)?

Tek smo nedavno postali svjesni važnosti epigenetičkih modifikacija u razvoju i pojavi bolesti. Sama riječ znači „iznad genetike“, a njezin tvorac je razvojni biolog Conrad Waddington (2). Rođen u Engleskoj 1905., već je 1947. godine pokrenuo osnivanje Odjela za genetiku u Institutu Edinburgh. U samo deset godina, genetička istraživanja u ovom Institutu postala su prepoznatljiva po iznimnoj kvaliteti, a sam Odjel bio je više nego uspješan i postao jedan od najvećih odjela genetike u svijetu (2). Tijekom tih godina, Waddington je planirao stvaranje laboratorija za epigenetiku. U svojoj namjeri uspio je tek 1965., kada je službeno osnovana Skupina za epigenetička istraživanja (2). Waddington je postavio hipotezu o mogućoj nadopunjenosti epigeneze, tvrdeći da „... su sve osobitosti odraslog organizma prisutne u oplođenoj jajnoj stanici, ali se trebaju „odmotati“ i razviti...“(3). Na temelju toga je razvoj smatrao epigenetičkim događajem (3).

Danas epigenetiku definiramo kao „nasljednu i reverzibilnu promjenu funkcije gena“, neovisno o slijedu baza u molekuli DNA (4). Za razliku od epigenomike, koja proučava globalnu sliku epigenetičkih modifikacija u određenoj stanici odnosno tkivu, epigenetika ima suženi fokus i proučava specifične epi-promjene vezane uz točno određen gen od interesa (4). Postali smo svjesni nasljeđivanja epigenetičkih biljeaga na razini stanice i na razini organizma. Ovi biljezi reguliraju aktivnost gena, kritički obilježavaju molekularne signale koji nastaju zbog utjecaja egzogenih i endogenih čimbenika (5). Odnosno, epigenetička modifikacija od gena „zahtijeva“ da svoju aktivnost prilagodi novonastalom stanju i potrebama stanice odnosno organizma. U fiziološkim uvjetima stanica mora modelirati svoj epigenom trenutno, ponekad u sekundi. To joj omogućuje prilagodba na signale zbog kojih neki geni trebaju biti utišani, a drugi potaknuti na izražaj u fenotip. Suprotno tome, nemogućnost modeliranja ili krivo modeliranje dovodi do pojave bolesti (6). Studije su pokazale da pojedinci koji su doživjeli kronični stres, poput onih koji su pretrpjeli traumatske događaje ili živjeli u dugotrajnom stresnom okruženju, pokazuju specifične epigenetičke promjene. Te promjene mogu

perzistirati tijekom vremena, čak i nakon što je stresor uklonjen, potencijalno pridonoseći dugoročnim zdravstvenim posljedicama (6).

## 2. EPIGENETIČKI MEHANIZMI

Najvažniji epigenetički mehanizmi su metilacija DNA, uspostavljanje kovalentnih, posttranslacijskih promjena histona i utišavanje gena ovisno o malim molekulama RNA. Ova tri najvažnija epigenetička mehanizma usko su povezana u uspostavljanju vlastite mreže signala unutar koje se međusobno nadopunjuju i upravljaju važnim procesima u stanici. Vrlo su važni i u odgovoru stanice na djelovanje mutagena iz okoline.

### 2.1. Metilacija DNA i transkripcija gena

U funkcionalnome smislu metilacija DNA svoj učinak primarno ostvaruje na razini regulacije transkripcije gena. Pri tome metilirani promotor uvjetuje utišan gen dok nemetilirani promotor potiče transkripcijsku aktivnost gena (6). Svi posjedujemo 46 kromosoma koji na sebi imaju sve naše gene, ali nisu svi naši geni stalno aktivni u svim tkivima. Ovaj biološki proces nije samo važan u razvojnoj biologiji, već i za patofiziologiju bolesti (6).

### 2.2. Posttranslacijske modifikacije histona

Molekula DNA u stanicama eukariota organizirana je u obliku kromatina. Građevne jedinice kromatina su nukleosomi koji sadrže 147 parova baza DNA omotanih oko osmodijelnog kompleksa sastavljenog od po dvije molekule histona H2A, H2B, H3 i H4. Posttranslacijske modifikacije u amino-terminalnim dijelovima histona određuju dostupnost kromatina, a time i aktivnost gena (6).

### 2.3. RNA interferencija

Konačno, regulacija ekspresije gena ovisna o malim molekulama RNA naziva se RNA interferencijom (RNAi). Ovaj mehanizam dovodi do utišavanja aktivnosti gena na posttranskripcijskoj razini, poticanjem/usmjeravanjem cijepanja transkripta, inhibicijom procesa translacije ili neizravnim djelovanjem na strukturu kromatina (poticanje stvaranja heterokromatina) (6).

### 3. DEFINICIJA STRESA

Stres je definiran na mnogo načina. To je tema od interesa za medicinske stručnjake, društvene znanstvenike, antropologe, psihologe, pa čak i zoologe. Svaka rasprava o stresu sigurno bi bila nepotpuna bez spominjanja rada doktora medicine Hansa Selyea. Mnogi ga smatraju ocem istraživanja stresa. Selye je počeo proučavati fenomen stresa prije više od 50 godina. Njegovo klasično i još uvijek cijenjeno djelo, *“The Stress of Life“*, prvi je put objavljeno 1946. U njemu je stres definiran kao „Nespecifičan odgovor tijela na zahtjev“. I danas se smatra najjednostavnijom i najboljom fiziološkom definicijom onoga što se događa u našim tijelima kada smo izbačeni iz svoje ugodne ravnoteže (7).

Gledajući malo dublje u mehanizam ovog fenomena, otkrivamo da je fiziološka reakcija na stres odgovor našeg tijela na bilo koju promjenu, prijetnju ili pritisak koji se vrši na njega iz okoliša (egzogeno) ali i iznutra (endogeno). Naše tijelo tada pokušava povratiti homeostazu i zaštititi se od potencijalne štete. Danas je velik dio stresa koji doživljavamo proizveden u našim umovima. Opažamo prijetnju (gubitak posla, ljutnja supružnika, nepoštivanje roka) i počinjemo se brinuti (7).

Dva su središnja koncepta teorije psihološkog stresa: procjena, tj. procjena pojedinca o značaju onoga što se događa za njihovu dobrobit, i suočavanje, tj. napori pojedinca u mišljenju i djelovanju da se upravlja određenim zahtjevima. Ponekad nam mala količina stresa može pomoći da završimo zadatke i osjećamo se energičnije. Ali stres može postati problem ako traje dugo ili je vrlo intenzivan. U nekim slučajevima stres može utjecati na naše fizičko i mentalno zdravlje. Postoje dvije vrste stresa, akutni i kronični stres. Akutni stres događa se unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon događaja. Traje kratko, obično kraće od nekoliko tjedana, i vrlo je intenzivno. Može se dogoditi nakon uznemirujućeg ili neočekivanog događaja. Na primjer, to može biti iznenadna žalost, napad ili prirodna katastrofa. Kronični stres traje dugo ili se stalno vraća. Također možemo osjećati kronični stres ako je svakodnevni život izazovan, na primjer ako nemamo zadovoljeni ekonomski status (7).

Kako bi se nosili sa stvarnim ili percipiranim stresorima, ljudi su razvili složen neuroendokrini sustav, "sustav stresa", koji se sastoji od osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i autonomnog živčanog sustava. Gotovo istodobnim otpuštanjem kateholamina, norepinefrina i epinefrina te glukokortikoida, stresni sustav pridonosi vremenskom odvijanju fizioloških promjena i promjena u ponašanju, što omogućuje organizmima da se učinkovito nose sa stresorima i ponovno uspostave homeostazu (7). Ako je odgovor na stres nepravilan, u smislu kvalitete, kvantitete i trajanja, može nastati nekoliko patoloških stanja obilježenih povećanim

morbiditetom i/ili mortalitetom. Ovaj stalno rastući broj entiteta povezanih sa stresom uključuje sve “kronične nezarazne bolesti”, i ne samo njih.

### 3.1. Psihologija stresa

Akutne stresne situacije uzrok su psihološke promjene na štetu dobrobiti pojedinca. Dolazi do simptomatske derealizacije i depersonalizacije, te tjeskobe i hiperuzbuđenja (7). Međunarodna klasifikacija bolesti uključuje skupinu mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja čija je etiologija reakcija na jak stres i posljedični adaptivni odgovor (7). Kronični stres i nedostatak dostupnih resursa za suočavanje često mogu dovesti do razvoja psiholoških problema kao što su iluzije, depresija i tjeskoba. Kronični stres također uzrokuje atrofiju mozga, što je gubitak neurona i veza između njih. Stres ponajviše negativno utječe na dio mozga koji je važan za učenje, reagiranje na stresore i kognitivnu fleksibilnost (7).

Kronični uzroci stresa često nisu tako intenzivni kao akutni uzroci stresa poput prirodne katastrofe ili velike nesreće, ali traju dulje vrijeme i imaju tendenciju negativnijeg učinka na zdravlje. To iscrpljuje psihološku sposobnost nošenja s kroničnim stresom posebice kada se mikro stresovi ne mogu izbjeći (tj. stres zbog života u opasnom susjedstvu). Na primjer, studije su otkrile da njegovatelji, osobito onih pacijenata s demencijom, imaju višu razinu depresije i lošije fizičko zdravlje od onih koji ne skrbe o istim (7).

Kada su ljudi pod kroničnim stresom, mogu se pojaviti trajne promjene u njihovim fiziološkim i emocionalnim reakcijama. Kronični stres može biti posljedica događaja kao što su briga za suprugu s karcinomom ili može proizaći iz kratkih žarišnih događaja koji imaju dugotrajne učinke, kao što je iskustvo seksualnog napada. Studije su također pokazale da psihološki stres može izravno pridonijeti neproporcionalno visokim stopama morbiditeta i smrtnosti od koronarne bolesti srca. Točnije, pokazalo se da akutni i kronični stres povisuju lipide u serumu i povezani su s kliničkim koronarnim događajima (8).

Međutim, moguće je da pojedinci pokažu otpornost na stres. Otpornost se odnosi na sposobnost da budu pod kroničnim stresom koji ne utječe značajno na njihovo zdravlje (8). Iako je psihološki stres često povezan s bolešću, većina zdravih osoba još uvijek može ostati u domeni zdravlja nakon što se suoče s kroničnim stresnim događajima. Ovo sugerira da postoje individualne razlike u ranjivosti na potencijalne patogene učinke stresa. Individualne razlike u ranjivosti nastaju zbog genetičkih i psiholoških čimbenika. Osim toga, dob u kojoj se stres doživljava može diktirati njegov učinak i intenzitet na zdravlje.

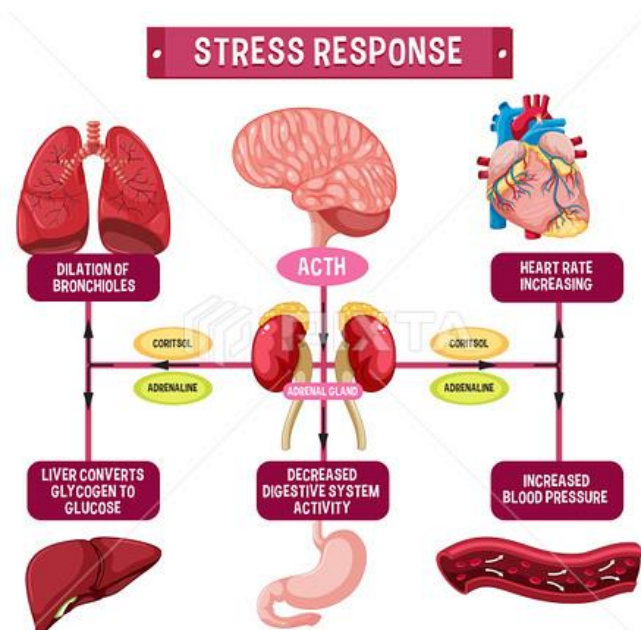
Istraživanja upozoravaju da kronični stres u mladosti može imati cjeloživotne učinke na biološke, psihološke i bihevioralne reakcije na stres kasnije u životu (8).

### 3.2. Biologija stresa

Stres, bilo fiziološki, biološki ili psihološki, odgovor je organizma na stresor (8). Stres je način na koji tijelo reagira na stanje kao što je prijetnja, izazov ili fizička i psihička barijera. Postoje mnoštvo hormona koje pojedinac proizvodi tijekom stresne situacije, ali su najistaknutiji adrenalin i kortizol (8). Medicina poznaje dvije razine hormona kortizola. Razina kortizola u mirovanju (bazalna) normalna je svakodnevna količina koja je neophodna za normalno funkcioniranje pojedinca. Reaktivne razine kortizola su povećanja kortizola kao odgovor na stresore. Na podražaje koji mijenjaju okolinu organizma reagira više sustava u tijelu (8). U ljudi i većine sisavaca, autonomni živčani sustav (ANS) i hipotalamus-hipofizalno-nadbubrežna (HPA) osovina dva su glavna sustava koji reagiraju na stres.

ANS se sastoji od parasimpatičkog živčanog sustava i simpatičkog živčanog sustava, dvije grane koje su obje tonički aktivne sa suprotnim aktivnostima. ANS izravno inervira tkivo preko postganglijskih živaca, koje kontroliraju preganglijski neuroni koji potječu iz intermediolateralnog staničnog stupca. ANS prima ulazne podatke iz medule, hipotalamusa, limbičkog sustava, prefrontalnog korteksa, srednjeg mozga i monoaminskih jezgri (9).

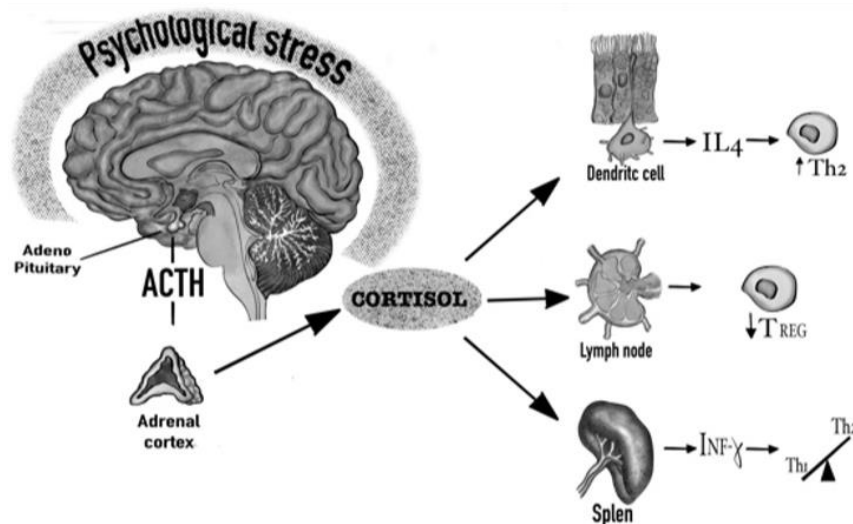
Aktivnost simpatičkog živčanog sustava pokreće ono što se naziva odgovorom "bori se ili bježi". Ovaj obrazac odgovora na hitne slučajeve ili stres uključuje midrijazu, povećan broj otkucaja srca i snagu kontrakcije, vazokonstrikciju, bronhodilataciju, glikogenolizu, glukoneogenezu, lipolizu, znojenje, smanjenu pokretljivost probavnog sustava, lučenje epinefrina i kortizola iz srži nadbubrežne žlijezde i opuštanje stijenke mjehura. Parasimpatički pak živčani obrazac odgovora "odmori se i probavi" uključuje povratak na održavanje homeostaze i uključuje miozu, bronhokonstrikciju, povećanu aktivnost probavnog sustava i kontrakciju stijenke mjehura (9). Uočeni su složeni odnosi između zaštitnih čimbenika i čimbenika ranjivosti na učinak kućnog stresa u djetinjstvu na psihičke bolesti, kardiovaskularne bolesti i prilagodbu pojedinca na stresore općenito (9). Smatra se da mehanizmi povezani s ANS-om doprinose povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti nakon velikih stresnih događaja (9).



**Slika 1.** *Biologija stresa – odgovor organizma na stres; Preuzeto*

<https://www.simplypsychology.org/stress-biology.html> (06.07.2023. u 13:50)

HPA os je neuroendokrini sustav koji posreduje u odgovoru na stres. Neuronu u hipotalamusu, posebno paraventricularna jezgra, otpuštaju vazopresin i hormon koji otpušta kortikotropin, koji putuju kroz hipofiznu portalnu žilu gdje putuju do receptora hormona koji otpušta kortikotropin na prednjoj hipofizi i vežu se za njega. Identificirano je više CRH peptida, a identificirani su i receptori na više područja mozga, uključujući amigdalnu. CRH je glavna regulatorna molekula oslobađanja ACTH (9).



**Slika 2.** Stimulacija HPA osi s otpuštanjem adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize i otpuštanjem kortizola kroz koru nadbubrežne žlijezde; Preuzeto <https://europepmc.org/article/MED/35257549> (07.07.2023. u 15:32).

Aktivnost hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine regulirana je lučenjem kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRH) i vazopresina (AVP) iz paraventricularne jezgre hipotalamusa, koji zauzvrat aktiviraju lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize, koji zatim potiče sintezu i izlučivanje glukokortikoida (kortizol kod ljudi i drugih primata, te kortikosteron kod glodavaca) iz kore nadbubrežne žlijezde. Kortizol ili kortikosteron vežu se i aktiviraju i glukokortikoidne (GR) i mineralokortikoidne (MR) receptore u višestrukim ciljnim tkivima uključujući regije mozga koje utječu na hipotalamičku sintezu CRH-a i vazopresina, čime se regulira aktivnost HPA. Aktivacija GR posebno dovodi do negativne povratne sprege hipotalamičkog CRH i AVP iz hipotalamusa i izravno na izlučivanje ACTH iz hipofiznih kortikotropa (10). Fiziološki, razina kortizola raste u tijekom noći, s daljnjim porastom koji se javlja oko 30 minuta nakon buđenja. Nakon toga slijedi postupni pad razine kortizola tijekom dana koji doseže najnižu razinu do večeri (10). Izlučivanje ACTH u sistemsku cirkulaciju omogućuje mu da aktivira receptor melanokortina, čime stimulira otpuštanje steroidnih hormona. Steroidni hormoni vežu se za glukokortikoidne receptore u mozgu, dajući negativnu povratnu spregu smanjenjem oslobađanja ACTH (10).

Imunološki sustav može biti pod jakim utjecajem stresa. Simpatički živčani sustav inervira različite imunološke strukture, poput koštane srži i slezene, što mu omogućuje reguliranje imunološke funkcije. Adrenergički hormoni koje otpušta simpatički živčani sustav također se mogu vezati i utjecati na različite imunološke stanice, dodatno osiguravajući vezu između sustava. HPA os u konačnici rezultira otpuštanjem kortizola, koji općenito ima



imunopresivne učinke. Međutim, osporava se učinak stresa na imunološki sustav i predloženi su različiti modeli u pokušaju da se objasne i bolesti koje su navodno povezane s imunodeficijencijom i bolesti koje uključuju hiperaktivaciju imunološkog sustava (10).

#### 4. ODGOVOR ORGANIZMA NA STRES

Prilagodba na stres glavni je prioritet za sve biološke sustave. Kao rezultat toga, prirodna selekcija favorizira učinkovit i visoko očuvan skup međusobno povezanih sustava koji održavaju fiziološki integritet čak i u najzahtjevnijim okolnostima. Adaptivna strategija sadrži sustave koji djeluju kao brzi i odgođeni efektori, te ponašanja dizajnirana da ograniče ili izbjegnu izloženost stresoru (10).

Fiziološki odgovori na stres pokreću se brzo i dizajnirani su da optimiziraju mobilizaciju resursa i obnovu homeostaze. Aktivacija simpato-adrenomedularnog sustava događa se unutar nekoliko sekundi nakon percipiranog stresa. Uzbuđenje simpatičkog živčanog sustava (SNS) potiče promjene izazvane noradrenalinom u brojnim tjelesnim sustavima, uključujući povećanje brzine otkucaja srca i krvnog tlaka, te uzrokuje adrenomedularno oslobađanje epinefrina, potičući hepatsku glikogenolizu. Odgovor hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalne (HPA) osovine pokreće se na malo duljoj vremenskoj skali (zbog njegovih neuroendokrinih komponenti) (10). HPA os uvodi glukokortikoidne (GC) hormone u cirkulaciju kako bi osigurala daljnju preraspodjelu energetske resursa (npr. jetrena glukoneogeneza), dok također služi za ograničavanje trajanja i utjecaja početnog odgovora na stres. Oba ova hitna odgovora su od trenutne koristi, ali su potencijalno štetna ako se produže ili ograniče, zahtijevajući povratne mehanizme usmjerene na ograničavanje trajanja neuralnih odgovora i lučenja hormona (10).

Stresori izazivaju kognitivne reakcije koje su važne u cjelokupnoj interpretaciji podražaja. Kognitivna tumačenja vjerojatno se temelje na urođenim predispozicijama odgovora, prethodnom iskustvu s nizom podražaja koji čine stresor, i intenzitetu samog stresora, te će utjecati na prirodu i intenzitet fiziološkog odgovora. Na kognitivne i fiziološke reakcije na stresore uvelike utječu genetika, okruženje u ranoj životnoj dobi i traume (11).

Reakcije na stres u konačnici se temelje na predispozicijama organizma. Veličina, trajanje i patološke posljedice fizioloških odgovora na stres znatno se razlikuju među pojedincima, na temelju povijesti stresa, genetičke pozadine i programa ranog života. Dakle, otpornost i osjetljivost na stres diktiraju različiti čimbenici koji u konačnici određuju mogu li neuroplastične prilagodbe učinkovito promicati suočavanje ili dovesti do gubitka odgovarajuće kontrole stresa i možda patologije (11).

#### 4.1. Opći adaptacijski sindrom

Fiziolozi definiraju stres kao način na koji tijelo reagira na stresor odnosno podražaj, neovisno je li stresor realan ili irealan. Sindrom opće adaptacije (GAS), koji je definirao Hans Selye, opisuje specifičnu reakciju organizma na stres. GAS karakteriziraju tri faze. Faza nespecifične mobilizacije potiče aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Faza otpora obilježena je vremenom u kojem se organizam nastoji nositi s prijetnjom. Naposljetku, faza iscrpljenosti nastupa ako organizam ne uspije prevladati prijetnju i iscrpi svoje fiziološke resurse (11).

Faza nespecifične mobilizacije, još i zvana faza uzbune, obilježena je trenutkom šoka i reakcijom odbijanja šoka. U trenutku šoka tijelo može podnijeti promjene kao što su hipovolemija, hipoosmolarnost, hiponatrijemija, hipokloremija, hipoglikemija kao posredan učinak stresora. Ovaj trenutak nalikuje Addisonovoj bolesti. Otpornost organizma na stresor privremeno pada ispod normalnog raspona i može se doživjeti određena razina šoka (npr. cirkulatorni šok). Slijedi reakcija odbijanja šoka. Kada prijetnja ili stresor jednom budu percipirani u trenutku šoka, tijelo počinje reagirati i nalazi se u stanju alarma. Tijekom ove reakcije, locus coeruleus i simpatički živčani sustav aktiviraju proizvodnju kateholamina uključujući adrenalin, aktivirajući popularno poznatu reakciju borbe ili bijega. Adrenalin privremeno osigurava povećanje mišićnog tonusa, povećanje krvnog tlaka zbog periferne vazokonstrukcije i tahikardije te povećanje glukoze u krvi. Također postoji određena aktivacija HPA osi, koja proizvodi glukokortikoide (kortizol, poznat i kao S-hormon ili hormon stresa) (11).

Slijedi faza otpora tijekom koje se pojačano izlučuju glukokortikoidi te ukupno pojačava sistemski odgovor organizma. Glukokortikoidi mogu povećati koncentraciju glukoze, masti i aminokiselina u krvi. Tijelo pokušava odgovoriti na stresne podražaje, ali nakon produljene aktivacije, tjelesni kemijski resursi postupno će se iscrpljivati, što dovodi do završne faze (11).

Treća faza može biti ili iscrpljenost ili oporavak. Faza oporavka slijedi kada su kompenzacijski mehanizmi sustava uspješno prevladali učinak stresora (ili potpuno eliminirali faktor koji je uzrokovao stres). Visoka razina glukoze, masti i aminokiselina u krvi pokazala se korisnom za anaboličke reakcije, obnovu homeostaze i regeneraciju stanica (11). Iscrpljivanje je alternativni treći stupanj u GAS modelu. U ovoj su točki svi tjelesni resursi na kraju iscrpljeni i tijelo nije u stanju održavati normalnu funkciju. Početni simptomi autonomnog živčanog sustava mogu se ponovno pojaviti (napadi panike, bolovi u mišićima, upale očiju, otežano disanje, umor, žgaravica, visoki krvni tlak i teško spavanje itd.). Ako se treća faza produlji,

može doći do dugotrajnog oštećenja zdravlja pojedinca (dugotrajna vazokonstrikcija rezultira ishemijom koja zauzvrat dovodi do nekroze stanica). Generalno, tjelesne fiziološke funkcije postaju oštećene što rezultira dekompenzacijom (11).

#### 4.2. Učinci na zdravlje

U medicini se dijagnoza stresa može postaviti sukladno MKB-10 klasifikaciji pod šifrom Z73. Unutar te kategorije izdvaja se burn-out sindrom (Z73.0) i stres općenito kao psihički i tjelesni napor (Z73.3). Tu se navodi i posebna kategorija „stresa uzrokovanog socioekonomskim i psihosocijalnim okolnostima“ (Z55-56) (11).

Proživljavanje stresa, te odgovor pojedinca na sam stres, te njegovo nošenje sa događanjima određuju učinke na zdravlje. Postoje mnoga istraživanja koja pokazuju povećavanje doze stresa kod pojedinca zbog nemogućnosti nošenja sa stresorima koji ga okružuju, a među vodećim su socioekonomski status te socijalne interakcije s drugim ljudima (11).

Vjeruje se da psihološki stres dovodi do nastanka bolesti pod utjecajem triju mehanizama (11). Prvi od mehanizama je ponašanje pojedinca. Stres povećava konzumiranje nezdravih navika, kao što su konzumacija alkohola, duhanskih proizvoda, sjedilački način života odnosno smanjena tjelesna aktivnost, unošenje hrane koja povećava zadovoljstvo (npr. slatkiši), a samim time dovodi do debljanja. Drugi mehanizam odnosi se na osi hipotalamus-hipofiza- nadbubrežna žlijezda (HPA). Njegova aktivnost dovodi do lučenja kortizola koji regulira brojne fiziološke procese, kao što su metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina. Također se javljaju poremećaji glukoneogeneze te promovira imunosupresija (12). Treći mehanizam je aktivacija simpatikusa. Djelovanje simpatikusa posredovano je opuštanjem adrenalina i noradrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde. Djeluju na vazokonstrikciju u organizmu čime dovode do povećavanja srčane frekvencije, dilatacije bronhiola, inhibicije gastrointestinalnog sustava i proširenja zjenica (12).

Ukratko, stres je odavno prepoznat kao važan čimbenik rizika nastanka bolesti ali i razine težine bolesti. Kroz povijest, biološki i neuroendokrini mehanizmi koji leže u pozadini, malo su proučavani. Suvremena znanost relativno nedavno je identificirala dvosmjernu interakciju između mozga i imunološkog sustava te prikupila značajne eksperimentalne dokaze o učincima hormona, neuropeptida i neurotransmitera koji se oslobađaju kao odgovor na stresore na imunološke funkcije. To je navelo istraživače da se usredotoče na stres i

neuroendokrine puteve koji posreduju stres kao sastavne komponente samog procesa razvoja bolesti (12).

Proteklih desetljeća studije su pokazale da je rad u noćnim smjenama povezan sa štetnim učincima na zdravlje. Međutim, molekularni mehanizmi koji leže u pozadini tih učinaka slabo su shvaćeni (13). Istraživanja biologije starenja primjerice kod radnika u noćnoj smjeni provedena su na temelju četiri prethodno razvijena epigenetička kalkulatora dobi. Kod žena uočene su najsnažnije razlike u metilaciji DNA na pojedinim CpG točkama između skupine radnica u noćnim smjenama i onih koje ne rade u noćnim smjenama. Povećano ubrzanje starenja primijećeno je već kod kratkoročnog rada u noćnim smjenama i to kod muškaraca i žena. Navedeno ubrzanje starenja tumači se kao svojstven mehanizam prilagodbe na rad u noćnoj smjeni. Zaključno, ovi rezultati pokazuju da su promjene metilacije DNA povezane s radom u noćnim smjenama, posebno kod žena (13).

Čini se da je odnos između kvalitete ranog socijalnog okruženja i zdravlja u odrasloj dobi djelomično posredovan razvojem individualnih razlika u neuralnim sustavima koji su u osnovi izražavanja bihevioralnih i endokrinih odgovora na stres (14).

Stoga fizičko i seksualno zlostavljanje u ranom životu povećava endokrine i autonomne odgovore na stres u odrasloj dobi. Isto tako, varijacije u roditeljskoj skrbi povezuju se s individualnim razlikama u neuroendokrinim i autonomnim odgovorima na stres kod ljudi, kao i emocionalnom reaktivnošću. Konačno, postoje značajni dokazi u korist hipoteze da individualne razlike u reaktivnosti na stres predviđaju rizik od depresije. Dakle, utjecaj obiteljske depresivne bolesti je, barem djelomično, posredovan povećanom reaktivnošću na stres, pojačavajući odgovor pojedinca na blage, redovite stresore (tj. gnjavaže). Čini se da su pojedinci s ranim negativnim iskustvom osjetljivi na depresivne učinke akutnog stresa u odrasloj dobi (14).

#### 4.3. Mjerenje psihološkog stresa

Način mjerenje psihološkog stresa koriste se ponajviše u znanstvenim istraživanjima kada je potrebno istražiti i dokazati što ponajviše dovodi do disbalansa tijekom našeg izlaganju društvenim normama. Najčešći pristup mjerenja stresa su mjerenje fiziološkog odgovora, procjena životnih događaja te procjena problema svakodnevice (14).

Pod fiziološke odgovore ubrajamo praćenje krvnog tlaka, frekvenciju srca, respiracijske frekvencije te GSR (galvanski odgovor kože). Navedene vrijednosti možemo mjeriti i bilježiti pojedinačno ili zajedno poligrafskim uređajem. Fiziološke odgovore također

možemo pratiti biokemijskom analizom uzorka krvi ili urina kako bi utvrdili razine kortizola i katekolamina. Prednost praćenja fizioloških odgovora je ta što je metoda direktna i objektivna. Dok mane uključuju skupoću i složenost postupaka, te moguće teškoće interpretacije zbog dobi, spola, te mogućih konzumacije namirnica i supstanci koje mijenjaju realne odgovore (14).

Pod procjenu životnih događanja ne možemo jasno odrediti zbog različitog nivoa nošenja sa stresom, odnosno svaki pojedinac ne proživljava stres na isti način. Također za nekog prometna gužva ili svađe mogu biti štetnije od drugog pojedinca. Izloženost kroničnom stresu smatra se štetnijim od akutnog stresa, jer je veća vjerojatnost da će kronični stres dovesti do trajnih promjena u fiziološkim smislu, emotivnom, te promjenom ponašanja, a svi ovi faktori dovode do mijene stanja koje dovode do bolesti (14).

#### 4.4. Suočavanje sa stresom

Odgovori na stres uključuju prilagodbu, psihološko suočavanje kao što je upravljanje stresom, anksioznost i depresija. Dugoročno, nevolja može dovesti do smanjenog zdravlja i/ili povećane sklonosti bolesti. Da bi se to izbjeglo, stresom se mora aktivno upravljati. Upravljanje stresom obuhvaća tehnike učinkovitog suočavanja s psihološkim stresom pri čemu se stres definira kao fiziološki odgovor osobe na unutarnji ili vanjski podražaj koji pokreće reakciju borbe ili bijega. Upravljanje stresom je učinkovito kada osoba koristi strategije za suočavanje sa stresnim situacijama ili njihovu promjenu. Postoji nekoliko načina suočavanja sa stresom kao što je kontroliranje izvora stresa ili učenje postavljanja granica te korištenje riječi "ne" u situacijama stresnih zahtjeva (15). Sposobnost osobe da tolerira izvor stresa može se povećati razmišljanjem o nekoj drugoj temi kao što je hobi, slušanje glazbe ili provođenje vremena u divljini. Način kontroliranja stresa je prvo rješavanje onoga što uzrokuje stres ako je to nešto nad čime pojedinac ima kontrolu. Druge metode za kontrolu stresa i njegovo smanjenje mogu biti ne odgađati i ostavljati zadatke za posljednji trenutak, raditi stvari koje volite, vježbati, provoditi rutine disanja, izlaziti s prijateljima i uzeti pauzu. Potpora voljene osobe također puno pomaže u smanjenju stresa (16). Jedna je studija pokazala da moć potpore voljene osobe ili samo društvene potpore smanjuje stres kod pojedinih ispitanika. U nekim pokusima žene su mogle držati muža za ruku, u drugim pokusima držale su za ruku stranca, a zatim nisu držale ničiju ruku. Kad su žene držale supruga za ruku, reakcija je bila smanjenje razine stresne aktivnosti u mnogim područjima mozga. Kad su držali stranca za ruku, odgovor je bio slabije izražen. Društvena podrška pomaže u smanjenju stresa, a još više ako potporu pruža voljena osoba (16).

Studije tvrde da, kako bi psihosocijalna situacija bila stresna, ona mora biti procijenjena kao takva. Kognitivni procesi procjene ključni su u određivanju je li situacija potencijalno prijeteća, predstavlja li štetu/gubitak ili izazov, ili je benigna (17). I osobni i okolišni čimbenici utječu na ovu primarnu procjenu, koja zatim pokreće odabir procesa suočavanja. Suočavanje usmjereno na problem usmjereno je na upravljanje problemom, dok su procesi suočavanja usmjereni na emocije usmjereni na upravljanje negativnim emocijama. Sekundarna procjena odnosi se na procjenu raspoloživih resursa za rješavanje problema i može promijeniti primarnu procjenu. Drugim riječima, primarna procjena uključuje percepciju koliko je problem stresan i sekundarnu procjenu procjene ima li netko više od ili manje od odgovarajućih resursa za suočavanje s problemom koji utječe na ukupnu procjenu stresnosti. Nadalje, suočavanje je fleksibilno u smislu da, općenito, pojedinac ispituje učinkovitost suočavanja sa situacijom; ako nema željeni učinak, on/ona će općenito pokušati različite strategije (17).

## 5. KRONIČNI DRUŠTVENI STRES KAO ČIMBENIK RIZIKA ZA KRONIČNE NEZARAZNE BOLESTI

### 5.1. Šećerna bolest tip II.

Šećerna bolest (*Diabetes mellitus*) tipa II. (T2DM) je globalno jedna od najraširenijih kroničnih bolesti. Upravljanje T2DM veliki je izazov koji sada utječe na živote oko 200 milijuna ljudi. Čak i kada se pridržavate režima lijekova, dijete i tjelesne aktivnosti, razine šećera u krvi možda neće biti učinkovito kontrolirane, jer stres potiče otpuštanje šećera u krv. Zbog toga je upravljanje stresom važan dodatak liječenju T2DM. Stres uključuje i životni stres, glavne probleme s kojima se ljudi susreću u životu, poput gubitka posla, razvoda ili smrti voljene osobe, i svakodnevne gnjavaže, manje svakodnevne probleme, poput rokova na poslu, zastoja u prometu ili obiteljske nesuglasice (18).

Stres potiče oslobađanje raznih hormona, što može rezultirati povišenom razinom glukoze u krvi. Iako je to od prilagodbene važnosti u zdravom organizmu, kod dijabetesa, kao rezultat relativnog ili apsolutnog nedostatka inzulina, porast glukoze izazvan stresom ne može se pravilno metabolizirati. Nadalje, regulacija ovih hormona stresa može biti abnormalna kod dijabetesa. Studije na ljudima pokazale su da stres može potaknuti hiperglikemiju, hipoglikemiju ili uopće ne utjecati na glikemijski status kod utvrđenog dijabetesa. Velik dio ove zabune može se pripisati prisutnosti autonomne neuropatije, uobičajene kod dijabetesa tipa I. Nasuprot tome, dosljedniji dokazi podupiru ulogu stresa u dijabetesu tipa II. Iako je malo studija na ljudima o ulozi stresa u nastanku i tijeku dijabetesa tipa II., veliki broj studija na životinjama podupire ideju da stres pouzdano uzrokuje hiperglikemiju u ovom obliku bolesti. Nadalje, postoji sve više dokaza o autonomnom doprinosu patofiziologiji ovog stanja i kod životinja i kod ljudi (19.)

Stresni podražaji mogu aktivirati nekoliko drugih neuroendokrinih odgovora koji mogu rezultirati povišenim razinama glukoze u krvi. Aktivacija hipotalamo-hipofizno-adrenokortikalne osovine uzrokuje oslobađanje povećanih količina glukokortikoida, pojačava glukoneogenezu u jetri i smanjuje stanični unos glukoze (19).

Također se sumnja da stres igra ulogu u nastanku dijabetesa tipa I kod ljudi. Studije su pokazale da je veća vjerojatnost da će pacijenti s dijabetesom pretrpjeti veliki gubitak u obitelji prije pojave simptoma (19). Međutim, te su studije obično slabo kontrolirane i/ili se oslanjaju na prisjećanje određenih životnih događaja. Robinson i Fuller uspoređivali su dijabetičare s braćom i sestrama slične dobi bez dijabetesa i odgovarajućom kontrolnom skupinom iz



susjedstva. Dijabetičari su imali značajno više stresnih životnih događaja unutar 3 godine prije dijagnoze od bilo koje kontrolne skupine (20).

Neke studije koje istražuju utjecaj psihološkog stresa na glukozu u krvi kod dijabetesa pokazuju da stres ima hiperglikemijski učinak, dok druge otkrivaju da je odgovor individualan, pri čemu neki pacijenti pokazuju hiperglikemiju, a neki hipoglikemiju kao odgovor na stresne podražaje. Studija Stablera i sur. značajna je po tome što sugerira da bi se te razlike u odgovoru na stres mogle povezati s nekom varijablom osobnosti odnosno individualizma, možebitno epigenetičkim statusom pojedinca. Pitanje kako se pojedinci razlikuju u epigenetici metaboličkog odgovora na stres ima značajne kliničke implikacije i treba ga dalje proučavati (21).

Primjerice, studije upozoravaju da je psihološki stres izravno povezan s patološkim čimbenicima poput oksidativnog stresa, stvaranja upalnih medijatora i hiperglikemije, a vezanih za razvoj šećerne bolesti. Svi ti čimbenici rezultiraju epigenetički izazvanim promjenama ekspresije gena važnih upravo u razvoju šećerne bolesti. Pored toga, nedavne studije su pokazale da bi epigenetika mogla uključivati pojavu 'metaboličkog pamćenja' otkrivenog u studijama na životinjama.

Zaključno, daljnje proučavanje epigenetičkih promjena izazvanih psihičkim stresom a koje dovode do razvoja šećerne bolesti moglo bi nam dati novu viziju patogeneze ove bolesti i vezanih komplikacija. To bi svakako dovelo do otkrića novih preventivskih intervencija i programa ali potencijalno i epigenetičkih terapija u liječenju šećerne bolesti (22).

## 5.2. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) glavni su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u cijelom svijetu. Epidemiološko istraživanje u posljednjih pola stoljeća jasno je pokazalo da psihosocijalni čimbenici povezani s društvenim okruženjem, karakteristikama osobnosti i negativnim učinkom povećavaju rizik od KVB-a, te također utječu na prognozu srčanih bolesnika. Nekoliko mehanizama može objasniti ovu vezu, uključujući genetičku predispoziciju, loš izbor stila života, slabo pridržavanje zdravstvenih preporuka i izravne patofiziološke smetnje. Također imamo i učinak djelovanja hipotalamusa-hipofize i bubrežne žlijezde i autonomnu disfunkciju koja rezultira endotelnom disfunkcijom, upalom i protrombinskim promjenama (23).

Pokazalo se da selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina poboljšavaju kardiovaskularni ishod. Najučinkovitije psihosocijalno liječenje je višekomponentna terapija

koja kombinira elemente kognitivne bihevioralne terapije ("upravljanje stresom") i promjene u zdravstvenom ponašanju, uključujući opciju redovitog režima vježbanja. Područje bihevioralne kardiologije sakupilo je obilje epidemioloških, mehaničkih i kliničkih spoznaja koje su nedvojbeno produbile razumijevanje važnosti uloge psihosocijalnih čimbenika kod rizika za srčanom bolešću (23).

Studije koje su provedene na populacijama raznih zemalja diljem svijeta navode kako jedna trećina populacije može prepisati nastanak infarkta miokarda (MI) najvažnijim psihosocijalnim čimbenicima, uključujući velike događaje u život kao što su kroničan stres, nedostatak kontrole nad životom, depresija, posao, problemi u obitelji te financijski problemi (23).

Nekoliko studija bavilo se vezom između izloženosti prometnoj buci i ishemijske bolesti srca. Godine 2014. Babisch je istraživao odnos između izloženosti buci cestovnog prometa i koronarne bolesti srca i pronašao njihovu povezanost (24). Sličan rezultat dobili su Vienneau i sur. 2015. koji je uključio studije cestovnog prometa i buke zrakoplova (25). Nedavne studije su otkrile da buka prometa povećava rizik od još jedne ozbiljne kardiovaskularne bolesti, moždanog udara. Provedena su tri velika istraživanja. Dva o buci cestovnog prometa i jedno o buci zrakoplova. Prva studija iz 2011. u Danskoj otkrila je da izloženost buci cestovnog prometa kod kuće povećava rizik od moždanog udara za 14% po porastu buke od 10 dB. Ovi su rezultati 2015. godine potvrđeni u Londonu, gdje se pokazao relativni rizik za moždani udar u starijoj populaciji, kada se uspoređuju ljudi koji su izloženi više od 60 dB od oni koji su izloženi <55 dB (26).

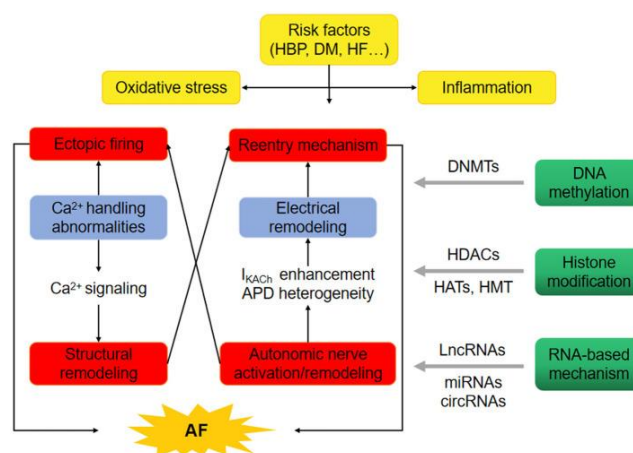
Više studija sugerira da je kronični psihološki stres, posebice PTSP, povezan s ubrzanim starenjem u epigenomu koji se može odraziti na preuranjeni početak kardiometaboličkih i kardiovaskularnih bolesti. Trenutne znanstvene spoznaje iz područja utiru put budućem radu usmjerenom na identifikaciju perifernih i središnjih epigenetičkih mehanizama koji povezuju kronični stres s ubrzanim biološkim starenjem i medicinskim morbiditetom, s naglaskom upravo na pojavu kardiovaskularnih bolesti. U konačnici, takav bi rad mogao pomoći u smanjenju tempa biološkog starenja i poboljšati zdravlje opće populacije (27).

### 5.3. Atrijska fibrilacija

Najčešća aritmija je fibrilacija atrijska (AF). Procijenjena je svjetska prevalencija od 1,5-2,0% u općoj populaciji (28). Trenutno više od 33 milijuna osoba diljem svijeta boluje od AF-a, a očekuje se da će se prevalencija više nego udvostručiti u sljedećih 40 godina (28). AF je

značajno povećao stope hospitalizacija, pojavu moždanog udara, socijalno medicinsko opterećenje i narušenu kvalitetu života.

Postoji sve veće razumijevanje mehanizama koji leže u pozadini nastanka i održavanja AF. Patofiziologija fibrilacije atriya usredotočena je na poticanje ektopičnog aktiviranja i mehanizme ponovnog ulaska, uključujući disfunkciju ionskih kanala, abnormalnosti  $\text{Ca}^{2+}$  signala, strukturalno preoblikovanje i autonomnu neuralnu disregulaciju (29). Potencijalne implikacije patofiziologije AF za njezino liječenje su poboljšana farmakoterapija kontrole ritma, terapija kontrole frekvencije, ablacija AF i prevencija tromboembolijskih događaja (30). No ti su tretmani pokazali ograničeno poboljšanje kod pacijenata s AF-om.



**Slika 3.** Epigenetika daje osnovu za otkrivanje patofiziologije fibrilacije atriya (AF); Preuzeto <https://europepmc.org/articles/PMC8815458/figure/F1/> ( 09.07.2023. u 20:52).

Visoki krvni tlak (HBP), dijabetes melitus (DM) i zatajenje srca (HF) uobičajeni su čimbenici rizika za AF. Oksidativni stres i upala kod HBP-a, DM-a ili HF-a vjerojatno pridonose inicijaciji AF-a preko strukturalnog preoblikovanja povezanog sa signalizacijom kalcija, mehanizma električnog ponovnog ulaska i aktivacije autonomnog živca. Nedavno su uočeni mogući mehanizmi koji povezuju epigenetiku i razine reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). Jedna je studija otkrila da razine ROS-a potiču AF putem povećanog intracelularnog oslobađanja  $\text{Ca}^{2+}$  (30). Promjene u epigenetičkom stanju izazvane razinama ROS-a mogle bi pružiti osnovu za otkrivanje patofiziologije i liječenja AF-a. Funkcionalna karakterizacija regulatornih mehanizama, uključujući biomarkera metilacije DNA, modifikacija histona ili

nekodirajućih RNA, svakako bi doprinijeli daljnjem razumijevanju utjecaja epigenetike u razvoju AF-a (30).

#### 5.4. Depresija

Depresija je rastući problem u cijelom svijetu koji ima različite simptome i odgovor na liječenje. Ovaj problem je posebno akutan ne samo zato što se toliko pojedinaca ne dijagnosticira i stoga ne liječi, već i zato što su temeljni mehanizmi otpornosti na antidepresive još uvijek nejasni. Klinički dokazi pokazuju da se osobine ličnosti mogu koristiti za predviđanje ranjivosti na poremećaje raspoloženja kao što je depresija (31). Budući da depresivnoj epizodi često prethodi stres, moguće je da individualne razlike u odgovoru na stres mogu pridonijeti takvim uočenim individualnim varijacijama u ponašanju i patologiji depresije.

Pokazalo se da depresivni ljudi su u stanjima visokog i kroničnog stresa te da doživljavaju pojačano aktivnost prirodnih obrambenih odgovora koji su zaustavljeni ili neučinkoviti. Kronično uzbuđenje ovih obrambenih sustava povezano je s depresijom (32). Postoje dobro dokumentirani dokazi da je depresija obično povezana sa stresnim životnim događajima, posebno onima koji predstavljaju kronične životne poteškoće. Štoviše, stres koji nastaje u obiteljima s visokim izražajem emocija ima negativan učinak na mentalne bolesti, stope recidiva i depresiju (33).

Pokazatelji kroničnog fiziološkog stresa, kao što pokazuju hiperkortizolemija i autonomni živčani sustav, parasimpatički pretjerano uzbuđenje, čest je u depresiji.

Ljudi su evoluirali u visoko socijalno inteligentnu vrstu, ali kojoj je potrebno dugo i važno razdoblje ovisnosti djeteta o roditelju da razvije tu inteligenciju. Pokazalo se da je ova ovisnost mač s dvije oštrice koji nosi velike potencijalne koristi, ali i potencijalno visoke štetnost (34). To je zato što rani odnosi igraju snažnu ulogu u sazrijevanju sustava stresa i kortikalnih područja koja moduliraju limbičko-emocionalne sustave. Na primjer, tjelesna nježnost, u obliku dodira, držanja i maženja smanjuje HPA aktivnost na stres. Negativna iskustva (npr. nereagiranje roditelja, hladnoća, zlostavljanje) povezana su s različitim negativnim učincima na zdravlje.

Velika epidemiološka studija Kessler & Magee (1993.) otkrila je da su nedaće u djetinjstvu povezane i s pojavom i ponovnim pojavljivanjem depresije. U praćenju 121 studentice, Hammen et al. (2000.) otkrili su da je ženama s poteškoćama u djetinjstvu potrebno manje stresa da izazovu depresiju od onih koje nisu imale poteškoća u djetinjstvu (34).

Utvrđeno je da stresori iz okoline povezanih s kroničnim psihološkim stresom, poput zlostavljanja u djetinjstvu, doprinose razvoju depresije. Sve više dokaza sugerira da su epigenetičke promjene ključni mehanizam pomoću kojeg stresori stupaju u interakciju s genomom što dovodi do stabilnih promjena u strukturi DNA, ekspresiji gena i ponašanju depresivnog karaktera. Uistinu, epigenetičke promjene gena *NRC31*, *SLCA4*, *BDNF*, *FKBP5*, *SKA2*, *OXR*, *LINGO3*, *POU3F1* i *ITGB1* dokazano su uzrokovane kroničnim psihološkim stresom i direktno povezane s pojavom depresije. Čini se da su epigenetičke promjene u genima glukokortikoidnog puta (npr. NR3C1, FKBP5), serotonergičkog puta (npr. SLC6A4) i neurotrofina (npr. BDNF), potencijalno terapijski ciljevi koji najviše obećavaju za buduća istraživanja novih inovativnih terapija depresije. Ipak, daljnja istraživanja povezanosti stresa, epigenetike i depresije su neophodna i zbog kontroverznih rezultata pojedinih istraživanja i njihovih zaključaka. Dodatno, buduće bi studije trebale imati za cilj i kontrolu upotrebe psihotropnih sredstava zbog njihove raširene upotrebe u depresivnoj populaciji i utvrđenih učinaka na metilaciju DNA bez jasnog zaključka dugoročnog učinka ove epigenetičke intervencije na ukupno zdravlje pojedinca (35).

### 5.5. Psorijaza

Psorijaza je fizički, emocionalno i socijalno invalidirajući multifaktorski poremećaj, sa značajnim utjecajem na kvalitetu života pacijenata. Stres je jedan od vodećih okidača za psorijazu i povezivan je s nastankom bolesti i posljedičnim pogoršanjima, dok upale same po sebi često dovode do psihičke nelagode. Liječenje psorijaze je individualizirano, ovisno o mjerljivoj težini bolesti bolesnika (36).

Psorijaza ne mora biti ograničena samo na kožu. Mogu biti uključeni i zglobovi u slučaju psorijatičnog artritisa koji pogađa 5–30% bolesnika s kožnom slikom bolesti. Mogu biti zahvaćeni i aksijalni i periferni zglobovi. U većini slučajeva psorijatični artritis se javlja nakon pojave kožnog oblika bolesti, dok se u manjem broju slučajeva dva oblika javljaju istovremeno (37).

Mehanizmi putem kojih psihološki stres utječe na pojavu psorijaze nisu u potpunosti shvaćeni. Psihoneuroimunološke studije pokazale su da stresori mogu utjecati na imunološku funkciju. Stoga stres određuje lučenje kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) u hipotalamusu. CRH određuje visoke razine adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u serumu koji potiče otpuštanje glukokortikoida. CRH je također uključen u lučenje noradrenalina u perifernom simpatičkom živčanom sustavu te noradrenalina i adrenalina u srži nadbubrežne žlijezde. Stres stoga povećava periferne razine neurohormona. Stanice imunološkog sustava,

uključujući T limfocite, B limfocite i monocite, otpuštaju receptore za te hormone. Kronični stres povezan je s kroničnim povišenjem protuupalnih citokina, osobito interleukina- (IL-) 6 (38). Kroz sve ove promjene, CRH učinkovito pomiče keratinocite u imunoreaktivno stanje i tako može doprinijeti upalnim stanjima kože, kao što je psorijaza.

Stres ima značajnu, dvosmjernu vezu s psorijazom i utječe na kvalitetu života. Biokemijske reakcije na stres tipično uključuju povećanu aktivaciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine i izlučivanje proupalnih citokina, što zauzvrat može pogoršati psorijazu. U bolesnika s psorijazom je utvrđeno da su razine kortizola znatno niže u stresnim situacijama. Nedavna istraživanja sugeriraju da su pacijenti s trajno visokim razinama stresa također pokazali značajno niže razine kortizola u slini. Stoga se čini da kronični stres negativno utječe na razine kortizola, što stvara predispoziciju za napade psorijaze (38).

Ipak, unatoč značajnom napretku u dijagnostici i liječenju psorijaze, mnoga pitanja o patogenezi i prevenciji bolesti povezanih sa psihičkim stresom i epigenetičkim promjenama ostaju neodgovorena. Posljednjih godina otkriveno je više od 60 lokusa povezanih s rizikom za psorijazu. Međutim, identificirani geni objašnjavaju samo 28% nasljednosti psorijaze, što ukazuje na postojanje dodatnih, još neidentificiranih, izvora nasljednosti i razvoja bolesti. Epigenetičke modifikacije mogle bi biti djelomično odgovorne za ovu razliku. Naime poznato je da različita izloženost okoliša može izazvati somatske epigenetičke promjene, mijenjajući osjetljivost pojedinca na bolest, uključujući psorijazu. Uz infekcije, određenih lijekova, pušenja duhana, alkohola i pretilosti, u faktore okoliša koji potiču epigenetičke promjene koje predstavljaju rizik za razvoj psorijaze svakako se izdvaja i kronični psihološki stres. Ta je činjenica neizmjerljivo važna budući da su epigenetičke promjene uvjetovane stresom i dalje reverzibilne te predstavljaju nove terapijske ciljeve i potencijalne biomarkere za dijagnozu i praćenje liječenja psorijaze. Međutim, to zahtijeva bolje razumijevanje epigenetičkih promjena povezanih sa stresom i psorijazom. Još uvijek nedostaju studije temeljene na višestaničnim modelima, *in vivo* studije i kombinirane terapije koje koriste epigenetičko profiliranje u populaciji pacijenata s razvijenom psorijazom a izloženih kroničnim stresom. Bolje razumijevanje epigenetičkih mehanizama koji leže u osnovi patogeneze psorijaze uzrokovane psihološkim stresom ubrzat će i olakšati buduću upotrebu epigenetičkih modifikatora u liječenju psorijaze, a također može pridonijeti razvoju učinkovitih metoda za prevenciju ove bolesti (39).

## 5.6. Onkološke bolesti

Stres je sastavni dio života. Kronična izloženost prijetećim podražajima ima štetne učinke i može pridonijeti ili pogoršati mnoge kronične bolesti uključujući rak. Kronični psihološki stres identificiran je kao značajan čimbenik koji pridonosi razvoju i napredovanju raka, ali mehanizmi koji povezuju kronični stres s rakom i dalje su nerazjašnjeni (40). Psihološki stresori pokreću višestruke fiziološke reakcije koje rezultiraju aktivacijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA), simpatičkog živčanog sustava i naknadnim promjenama u imunološkoj funkciji. Kronična izloženost stresu remeti homeostatsku komunikaciju između neuroendokrinog i imunološkog sustava, pomičući imunološku signalizaciju prema protuupalnom stanju. Kronična upala niskog stupnja izazvana stresom i pad imunološkog nadzora upleteni su u razvoj i napredovanje raka. Suprotno tome, upalni citokini inducirani tumorom, osim što pokreću upalnu mikrookolinu koja podržava tumor, također mogu vršiti svoje biološke radnje udaljeno putem cirkulacije i stoga nepovoljno utjecati na odgovor na stres (40).

Izlučivanje citokina obično je neregulirano tijekom kroničnog stresa i sve više dokaza ukazuje da je neregulirano otpuštanje citokina ključna značajka staničnim mehanizmima koji dovode do invazivnosti tumora i rezistencije na lijekove (40). Budući da je IL-1 $\beta$  jedan od ključnih citokina izazvanih stresom koji potiču rast i metastaze raka, njegovi blokatori trenutno se procjenjuju u kliničkim ispitivanjima za terapiju raka. Nedavno kliničko ispitivanje testiralo je upotrebu terapije protiv interleukina-1 $\beta$  kod kardiovaskularnih bolesti i neočekivano je otkrilo da blokada IL-1 $\beta$  dovodi do značajno manje incidencije raka pluća. Međutim, sepsa se mnogo češće javlja u bolesnika liječenih blokadom IL-1 $\beta$  nego placebo, što ukazuje na potrebu za daljnjim kliničkim istraživanjem (40).

Uistinu postoji čitav niz studija koje dokazuju kako kronični psihološki stres uvjetuje epigenetičke promjene koje dovode do povećanja rizika za razvoj ili sam razvoj raka. Ovdje valja naglasiti činjenicu da sve više dokaza ukazuje na središnju ulogu fenotipske plastičnosti izazvane kroničnim psihološkim stresom u progresiji raka i otpornosti na lijekove. Fenotipska plastičnost izazvana onkološkom terapijom ali i psihološkim stresom kojemu je pacijent izložen dovode do epigenetičkih pomaka i posljedične promjene fenotipa stanica raka. Navedeno dodatno potiče akumulaciju genetičkih i epigenetičkih promjena koje dalje potiču proces razvoja rezistencije na lijekove. Ovaj bi proces mogao biti kritičan za otpornost na lijekove ne samo na kemoterapiju, već i na ciljane inhibitore imunoloških kontrolnih točaka. Fenotipska i epigenetička plastičnost usko je povezana s metaboličkim remodeliranjem, što ukazuje na blisko međudjelovanje između epigenetičkih i metaboličkih putova te kroničnog

psihološkog stresa. Nadalje, epigenetičke promjene su progresivne, a ne stohastičke, što ukazuje na strogo reguliran vremenski ograničen mehanizam, koji određuje prolazne ili trajne epigenetičke oznake koje doprinose dotičnom fenotipu određenog raka. Daljnjem razumijevanju ovog fenomena svakako bi koristila istraživanja raznih omika kako bi se bolje razumjeli heterogenost i prijelazni fenotipi stanica raka povezanih s epigenetičkim promjenama induciranih psihološkim stresom. Dublje razumijevanje mehanizama koji pridonose ovoj plastičnosti potaknutoj stresom izazvanih epigenetičkih i metaboličkih promjena otvorilo bi mnoštvo terapijskih mogućnosti liječenja raka posebice nakon pojave rezistencije na konvencionalnu onkološku terapiju (40).

### 5.7. Bolesti gastrointestinalnog sustava

Probavni sustav vrlo je osjetljiv na stres. Istraživanja su pokazala da akutni ili kronični psihološki stres koji se javlja u ranom djetinjstvu ili odrasloj dobi može utjecati na pokretljivost i propusnost gastrointestinalnog trakta. Stres također uključuje regulaciju regenerativne sposobnosti sluznice, krvotoka sluznice, crijevne flore i gastrointestinalnih upalnih čimbenika kroz HPA os, autonomni živčani sustav i endogeni sustav modulacije boli. Stoga se stres može uvelike povezati s patogenezom gastrointestinalnih poremećaja kao što su sindrom iritabilnog crijeva (IBS), funkcionalna dispepsija (FD) i upalne bolesti crijeva (IBD), dok je specifični mehanizam još uvijek nejasan (41). Kao moždani i intestinalni peptid, NUCB2/nesfatin-1 ne samo da izravno regulira unos hrane, energetski metabolizam i odgovor na stres u središnjem živčanom sustavu, već također igra ključnu ulogu kao funkcionalni regulator u regulaciji motiliteta, sekrecije i osjetljivosti gastrointestinalnog trakta. NUCB2/nesfatin-1 je lokaliziran u paraventricularnoj jezgri (PVN), s kortikotropin-oslobađajućim hormonom (CRH), ključnim pokretačkim hormonom odgovoran na stres, i s noradrenalinom (NA) i 5-hidroksitriptaminom (5-HT) u moždanom deblu, koji zajedno reguliraju osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) i simpatičku aktivnost. Svi navedeni putovi pod direktnom su regulacijom epigenetičkih procesa, čime je jasna povezanost kroničnog stresa, epigenetike i navedene skupine bolesti (41).

### 5.8. Astma

Zanimljivo je da je uočeno da učinci psihološkog stresa na ljudsko tijelo potiču promjene ne samo u imunološkim odgovorima, već i u epigenetici i genetici te u odgovoru na bronhodilatatore i kortikosteroide koji se koriste u liječenju astme. Postoje studije da akutni, pozitivni ili podnošljivi stres ne proizvodi dugoročne posljedice u tijelu, ali kada je stres



kroničan, može štetiti tijelu. Kronični psihološki stres može uzrokovati protu regulacijski odgovor na stimulaciju limfocita s posljedičnom negativnom regulacijom ekspresije i/ili funkcije GR-a, što dovodi do funkcionalne otpornosti na steroide (42).

Nestabilni obiteljski odnosi mogu izazvati kronični psihološki stres u djece, te s tim u vezi postoje rezultati nedavnih studija koje pokazuju da stres u obitelji povezan s pojavom wheezinga ili piskanja u djetetovim plućima, te postoji veća vjerojatnost pojave astme (43). Meta -analiza koju su objavili Flanigan et al. ispitivali su utjecaj vrste stresora i vremena izloženosti tijekom trudnoće. Analiza je otkrila povezanost između bilo kakvog psihološkog stresa koji se dogodio tijekom prenatalne skrbi i pojačanog dugotrajnog piskanja i trenutne astme u djece (44). Stresni događaji u životima djece s astmom, osobito u kombinaciji s pojavom školskih poteškoća, alkoholizma i mentalnih bolesti u obitelji, povećavaju vjerojatnost novih egzacerbacija astme. Ljudi koji doživljavaju kronični stres često su izloženi čimbenici rizika koji dovode do lošije kontrole astme, uključujući siromaštvo, pušenje, pasivno pušenje, unutarnje i vanjske zagađivače, ograničen pristup zdravstvenoj skrbi ili lijekovima, smanjeno pridržavanje uputa za lijekove i nedostatak brige za tjelesnu dobrobit, što utječe na funkciju pluća i upale (44).

Identificiranje čimbenika rizika povezanih s razvojem astme te razumijevanje psihološkog stresa i njegovih posljedica na upalni proces astme omogućuje drugačiji pogled na ovu biopsihosocijalnu bolest. Psihološki stres, kao čimbenik rizika za nastanak i nekontroliranje astme, sve se više povezuje s podražajima hipotalamo-hipofizne osovine i nadbubrežne žlijezde, s otpuštanjem kortizola i djelovanjem imunološkog sustava. Ti procesi pokreću promjene u T pomoćnim stanicama 2, koje polariziraju alergijske procese, te poremećaje u mehanizmima imunološke tolerancije, uz smanjenje regulatornih T stanica. Epigenetičke promjene u  $\beta$ 2-adrenergičkim i glukokortikoidnim receptorima, sa smanjenim odgovorom na lijekove, također su identificirane u studijama, uz promjene u obrascima respiratorne funkcije, s pogoršanjem opstrukcije i upale identificirane kroz smanjeni forsirani ekspiracijski volumen u jednoj sekundi i povećani izdahnuti upalni plinovi kod alergijske astme (45).

Nadalje, epigenetičke studije govore nam da izloženost promijenjenom odgovoru glukokortikoidnih receptora kroz rani razvoj, čak i *in utero*, programira velike promjene u endogenim neuroendokrinim i imunološkim mehanizmima koji mogu dovesti do povećane osjetljivosti na astmu. Jesu li promjene u metilaciji DNA u podlozi fenotipske plastičnosti izazvane stresom povezane sa strukturom i funkcijom pluća ili rizikom od astme ostaje uglavnom neistraženo. Mnogo se očekuje u budućnosti od istraživanja čimbenika povezanih s

epigenetičkim programiranjem osjetljivosti na glukokortikoide tijekom kritičnih razdoblja razvoja koji mogu igrati ulogu u etiologiji ove bolesti, kao i u naknadnom morbiditetu (45).

### 5.9. Bolesti skeletnog mišićja

Skeletni mišići su tijekom svojih aktivnosti kontinuirano izloženi mehaničkim/oksidativnim oštećenjima. Normalna aktivnost izaziva fiziološke prilagodbe koje omogućuju mišićima da se suprotstave oksidativnom stresu, ali intenzivna aktivnost može imati negativne posljedice na staničnoj i funkcionalnoj razini. Često su te promjene posljedica upravo epigenetičkog reprogramiranja. Pretjerano istezanje i intenzivna vježba mogu uzrokovati rupturu filamenata miofibrila, što dovodi do gubitka funkcije skeletnih mišića zbog kvara sustava sprege ekscitacije i kontrakcije. Ovi događaji dalje stvaraju upalni odgovor i veću proizvodnju reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). Veće koncentracije ROS-a mogu dovesti do modifikacija DNA, lipida, proteina i ugljikohidrata, što može uzrokovati oštećenje stanične funkcije i smanjenu proizvodnju sile, pridonoseći tako umoru mišića što pak dovodi do ne nužno pozitivnog epigenetičkog reprogramiranja odnosno prilagodbe mišićnog tkiva (46). Skeletni mišići imaju učinkovitu sposobnost popravka i regeneracije kao odgovor na mehaničku/oksidacijsku ozljedu. Međutim, ovaj proces može biti ugrožen u nekoliko patoloških stanja kao što su miopatije, mišićna distrofija i sarkopenija, stanja u kojima je sposobnost procesa regeneracije mišića oštećena oksidativnim stresom (47).

## 6. ZAKLJUČAK

Jasno je da mnoštvo stresora s kojima ćemo se vjerojatno suočiti u modernom društvu ima direktan utjecaj na epigenetički status pojedinca i epigenetičko reprogramiranje njegovih stanica. Te epigenetičke prilagodbe često postaju molekularna poveznica između kroničnog stresa i rizika odnosno razvoja čitavog niza bolesti u čovjeka. Daljnja istraživanja epigenetičkog odgovora na stres i disfunkcionalnih prilagodbi na stresore koji mogu biti povezani s predispozicijom za bolesti mogu dovesti do cjelovitijeg razumijevanja bolesti u kojima se stres može smatrati sastavnom komponentom koja se može liječiti, a ne jednostavno faktor doprinosa.

## 7. LITERATURA

1. Esteller M. The necessity of a human epigenome project. *Carcinogenesis* 2006;27:1121-5.
2. Waddington C. The epigenotype. *Endeavour* 1942;1:18-20.
3. Van Speybroeck L. From epigenesis to epigenetics. *Ann NY Acad Sci* 2002; 981: 61-81.
4. Perez-Polo JR. Epigenetics: Stress and disease. *Int J Dev Neurosci.* 2017 Nov;62:54-55
5. Rakayan VK, Chong S, Champ ME, Cuthbert PC, Morgan HD, Luu KV et al. Transgenerational inheritance of epigenetics states at the murine Axin (Fu). USA 2003.
6. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983;301: 89-92.
7. Conrad CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci.* 2008;19:395–411.
8. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol.* 2004;60:236–48.
9. Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. Stressor categorization: Acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci.* 2001;14:1143–52.
10. Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. *Medicinska naklada*; 2010. 1-4, 41-45, 78-79, 113, 250-54.
11. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ i sur. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science.* 2006;311:864-68.
12. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science.* 2010;330:612-16.
13. Chen ZX, Mann JR, Hsieh CL, Riggs AD, Chedin F. Physical and functional interactions between the human DNMT3L protein and members of the de novo methyltransferase family. *J. Cell. Biochem.* 2005;95:902–17.
14. Holz-Schietinger C, Reich NO. The inherent processivity of the human de novo DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) is enhanced by DNMT3L. *J Biol Chem.* 2010;285:29091–100.

15. Fellingner K, Rothbauer U, Felle M, Längst G, Leonhardt H. Dimerization of DNA methyltransferase 1 is mediated by its regulatory domain. *J Cell Biochem.* 2009;106:521–28.
16. Morris T, Moore M, Morris F. Stress and Chronic Illness: the Case of Diabetes. *J Adult Dev.* 2011;18:70–8.
17. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods.* 2021 Mar;187:104-113.
18. Leahy JL. Natural history of P-cell dysfunction in NIDDM. *DiabetesCare.* 1990;13:992-1010.
19. Capponi R, Kawada ME, Varela C, Vargas L. Diabetes mellitus by repeated stress in rats bearing chemical diabetes. *Horm Metab Res.* 1980;12:411-12.
20. Lawson PF, Flynn WR, Kollar EJ. Psychological factors associated with the onset of diabetes mellitus. *JAMA.* 1963;185:166-70.
21. Stein SP, Charles E. Emotional factors in juvenile diabetes mellitus: a study of early life experience of adolescent diabetics. *Psych.* 1970;128:700-04.
22. Paneni F, Costantino S, Battista R, Castello L, Capretti G, Chiandotto S, et al. Adverse epigenetic signatures by histone methyltransferase Set7 contribute to vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015;8:150–8.
23. Halonen JI, Hansell AL, Gulliver J, Morley D, Blangiardo M, Fecht D, et al. Road traffic noise is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and all-cause mortality in London. *Eur Heart J.* 2015;36:2653-61.
24. Vienneau D, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, and Roosli M. The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Res.* 2015;38:372-80.
25. Foraster M, Kunzli N, Aguilera I, Rivera M, Agis D, Vila J, et al. High blood pressure and long-term exposure to indoor noise and air pollution from road traffic. *Environ Health Perspect.* 2014;122:1193-200.
26. van Kempen E and Babitsch W. The quantitative relationship between road traffic noise and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2012;30:1075-86.
27. Wolf EJ, Morrison FG. Traumatic Stress and Accelerated Cellular Aging: From Epigenetics to Cardiometabolic Disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19:75.

28. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1453-68.
29. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation.* 2011 Nov 15;124(20):2264-74.
30. Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, Daimi H. Genetics and Epigenetics of Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 10;21(16):5717.
31. Sheppard LC, Teasdale JD. Dysfunctional thinking in major depressive disorder: a deficit in metacognitive monitoring? *J Abnorm Psychol.* 2000 Nov;109(4):768-76.
32. How the involuntary defeat strategy relates to depression. U Sloman, L. and Gilbert, P. (ur.), *Subordination and Defeat: An Evolutionary Approach to Mood Disorders and Their Therapy* (Mahwah: Lawrence Erlbaum Ass.), str. 47-66, 2000.
33. Sonuga-Barke, E.J.S. Mistry, M. and Qureshi, S. The effect of extended family living on the mental health of three generations within two Asian communities. *Clin. Psychol.* 1998;39:129-41.
34. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, i sur.. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139-52.
35. Ahmad MH, Rizvi MA, Fatima M, Mondal AC. Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 Jan 15;520:111093.
36. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, i sur..The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1527-1534.
37. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med.* 2020 Sep 11;27(3):335-342.
38. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9294.
39. Colyn L, Venzala E, Marco S, Perez-Otaño I, Tordera RM. Chronic social defeat stress induces sustained synaptic structural changes in the prefrontal cortex and amygdala. *Behav Brain Res.* 2019 Nov 5;373:112079.
40. Ravindran Menon D, Hammerlindl H, Torrano J, Schaidler H, Fujita M. Epigenetics and metabolism at the crossroads of stress-induced plasticity, stemness and therapeutic resistance in cancer. *Theranostics.* 2020;10:6261-77.

41. Zheng J, Han J, Wang Y, Tian Z. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in stress and stress-related gastrointestinal disorders. *Peptides*. 2023 Sep;167:171043.
42. Barnthouse M, Jones BL. The Impact of Environmental Chronic and Toxic Stress on Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Dec;57(3):427-438.
43. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2018 Apr;48(4):403-414.
44. Lira GVAG, da Silva GAP, Wandalsen GF, Sarinho ESC. Psychological stress in asthma: repercussions on epigenetics-genetics, immune responses, and pulmonary function in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50:78-88.
45. Wright RJ. Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:19-39.
46. Seaborne RA, Sharples AP. The Interplay Between Exercise Metabolism, Epigenetics, and Skeletal Muscle Remodeling. *Exerc Sport Sci Rev*. 2020 Oct;48(4):188-200.
47. Tanabe Y, Fujii N, Suzuki K. Dietary Supplementation for Attenuating Exercise-Induced Muscle Damage and Delayed-Onset Muscle Soreness in Humans. *Nutrients*. 2021;14:70.

## **SLIKE**

1. Biologija stresa – odgovor organizma na stres ; Preuzeto <https://www.simplypsychology.org/stress-biology.html> (06.07.2023. u 13:50)
2. Stimulacija HPA osi s otpuštanjem adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize i otpuštanjem kortizola kroz koru nadbubrežne žlijezde ; Preuzeto <https://europepmc.org/article/MED/35257549> (07.07.2023. u 15:32).
3. Epigenetika daje osnovu za otkrivanje patofiziologije fibrilacije atrijske (AF) ; Preuzeto <https://europepmc.org/articles/PMC8815458/figure/F1/> ( 09.07.2023. u 20:52).

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj obitelji, bliskim prijateljima, što su mi pružili nadu i utjehu kad mi je trebalo. Posebno hvala Niko.

Zahvaljujem se mentoru, što mi je olakšao izradu rada sa svojim pozitivnim i opuštenim stavom.



## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.04.1997. godine u Šibeniku. Datuma 14.09.1997. korigirana mi je Transpozicija velikih krvnih žila i od tada sam bez težih zdravstvenih problema. Godine 2004. upisujem prvi razred Osnovne škole "Jurja Šižgorića" u Šibeniku . Osnovnoškolsko obrazovanje završavam školske godine 2012., te iste godine upisujem petogodišnju srednju školu u " Medicinska škola" Šibenik, smjer "Medicinska sestra/tehničar opće njege". Srednjoškolsko obrazovanje završavam 2017. godine, te odmah po završetku škole, dobivam posao medicinske sestre u Zavodu za hitnu medicinu Šibensko - kninske županije. Tijekom rada u hitnoj službi, mijenjala bih kolegice iz drugih područja, ako što su: Centar za odgoj i obrazovanje Šubićevac ; Pedijatrijska ambulanta ; Privatna turistička ambulanta. Nakon godinu dana radnog iskustva, upisujem redovni studij "Sestrinstvo" pri Fakultetu zdravstvenih studija u Rijeci. Tijekom studentskog razdoblja, imala sam priliku raditi u sljedećim područjima struke : turistička ambulanta; dentalna asistentica; COVID – 19 testiranja i cijepljenja. Odmah po završetku preddiplomskog studija upisujem „Sveučilišni diplomski studij Sestrinstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom dvije godine školovanja imala sam priliku raditi u KBC Rebro, Klinika pedijatrija – odjel pedijatrijska intenzivna jedinica , te odjel neonatologija intenzivna jedinica. Također volontiram na KBC Rebro u dječjoj kardiokirurgiji, te sam izravno uključena u rad udruge Veliko srce malom srcu - rad s djecom sa srčanim greškama; kao član upravnog odbora od 2018. godine. Zadnju godinu studija provela sam radeći u Klici Magdalena -odjel kardiovaskularna kirurgija.

Sva ova znanja, te iskustva, odlučila sam proći sama kroz sve različite županije kao student, te upoznat se sa radom hrvatskog zdravstva u različitim poljima. Isto tako pomoglo mi je da odlučim što želim, te kojim putem dalje krenuti u privatnom i poslovnom smjeru.