

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Ivana Jukić

**Neuro-hormonska regulacija stresnog odgovora i učinak na imunost  
domaćih životinja**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Diplomski rad izrađen je u Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnica Zavoda za patološku fiziologiju: prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas

Mentorice rada:

doc. dr. sc. Romana Turk

doc. dr. sc. Maja Belić

Članovi povjerenstva za izradu diplomskog rada:

1. izv. prof. dr. sc. Mirna Robić

2. doc. dr. sc. Romana Turk

3. doc. dr. sc. Maja Belić

4. izv. prof. dr. sc. Ljubo Barbić (zamjena)

*Zahvaljujem se svojim mentoricama doc. dr. sc. Romani Turk i doc. dr. sc. Maji Belić na iskazanom povjerenju, razumijevanju i pruženoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se i dragim prijateljima i kolegama s kojima sam dijelila studentske klupe na svim lijepim trenutcima tijekom studija.*

*Najveće hvala mojim roditeljima na razumijevanju i neizmjerne podršci tijekom studiranja.*

*Ivana*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. STRES I STRESNI ODGOVOR .....	2
3. SUDIONICI NEURO-HORMONSKOG ODGOVORA NA STRES .....	4
3.1. Autonomni živčani sustav .....	4
3.2. Nadbubrežna žlijezda .....	8
4. MEHANIZAM NEURO-HORMONSKE REGULACIJE STRESNOG ODGOVORA.....	10
5. ODGOVOR IMUNOSNOG SUSTAVA NA STRES .....	14
5.1. Utjecaj glukokortikoida na imunosni sustav .....	18
5.2. Utjecaj katekolamina na bakterijski rast i virulenciju .....	20
6. REDUCIRANJE STRESA DOMAĆIH ŽIVOTINJA GENSKOM SELEKCIJOM.....	22
7. ZAKLJUČCI.....	25
8. SAŽETAK.....	27
9. SUMMARY .....	28
10. LITERATURA.....	29
11. ŽIVOTOPIS .....	38

## 1. UVOD

*“Stress is the spice of life” (“Stres je začín života”)*

Hans Selye

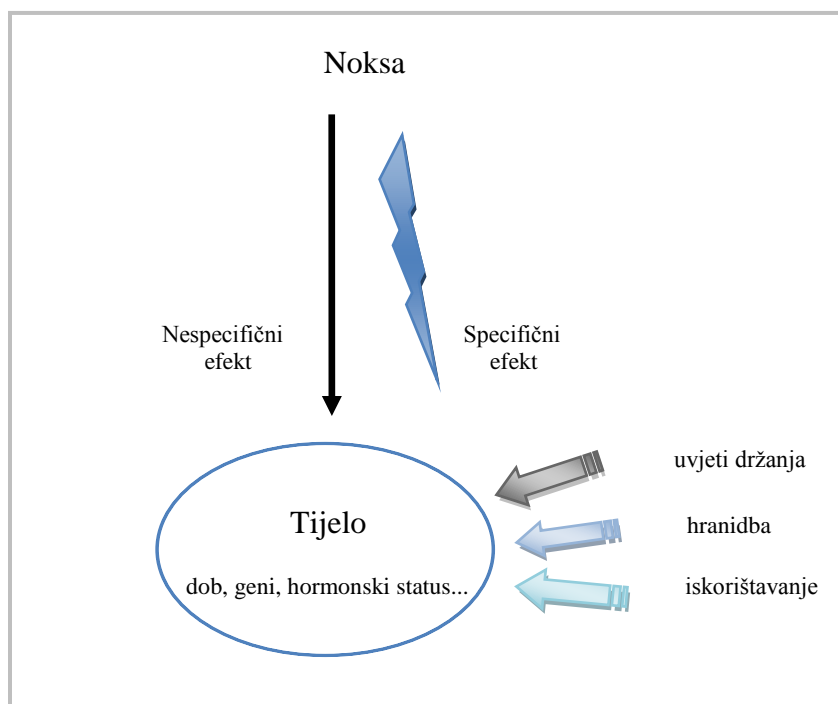
Lančanu reakciju znanstvenih radova o stresnom odgovoru pokrenuo je dr. Hans Selye 1936. godine objavivši članak u časopisu *Nature* pod nazivom “A syndrome produced by diverse noxious agents” (“Sindrom prouzrokovan različitim štetnim uzročnicima”). Tijekom istraživanja na štakorima dr. Selye je uočio da se nakon djelovanja različitih uzročnika bolesti u svim slučajevima pojavljuje isti sindrom, čiji su simptomi neovisni o patogenosti uzročnika ili kemijskom sastavu tvari koja uzrokuje bolest već su odgovor tijela na oštećenje (SELYE, 1936.). Sindrom je dobio ime “opći adaptacijski sindrom” i predstavlja kronološki tijek odgovora na stresore koji imaju produženo djelovanje, a sastoji se od tri faze: faze alarmne reakcije, faze rezistencije i faze iscrpljenost (SELYE, 1976.). Kasnije je opći adaptacijski sindrom preimenovan od strane samog autora u “stresni odgovor”. Danas, 80 godina nakon objave prvog članka na temu stresnog odgovora i nakon više od 110 000 znanstvenih publikacija, više nije upitno da li stres ima utjecaj u imunosupresiji i razvoju bolesti, ali je ostalo mnogo prostora za istraživanje kompleksne interakcije stresnog odgovora i imunosnog sustava.

U modernoj farmskoj intenzivnoj proizvodnji stres ima veliki utjecaj na reprodukciju, prirast, proizvodnost i kvalitetu životinjskih proizvoda, podložnost bolestima odnosno imunitet životinja pa stres može poslužiti i kao pokazatelj razine dobrobiti životinja. Iz istih razloga pokušava se genskom selekcijom reducirati osjetljivost životinje na stresore.

Cilj ovoga diplomskog rada je objasniti stres i njegov učinak na organizam, na koji način je stres neuro-hormonski reguliran, interakciju stresnog odgovora sa imunosnim sustavom, te razmotriti potencijal genske selekcije kao mogućeg rješenja smanjenja osjetljivosti na stresore.

## 2. STRES I STRESNI ODGOVOR

Stres je nespecifični odgovor tijela na djelovanje nokse, odnosno u biološkom smislu stres je interakcija između štete i obrane tijela. Razlikujemo negativni stres odnosno distres i pozitivni stres ili eustres (SELYE, 1974.). Eustres je isključivo kratkotrajan i djeluje kao pozitivni stimulans, primjerice izlazak životinja iz staje na pašu, dok distres može biti kratkotrajan ili dugotrajan i uvijek djeluje kao negativni stimulans na tijelo. Jedno od ključnih pitanja u početku istraživanja stresa bilo je zašto se bolesti kojima je uzrok stres različito očituju. Naime, svaka noksa djeluje kao stresor uzrokujući stres i specifičnu akciju, a odgovor leži upravo u specifičnim akcijama stresora koje se razlikuje od nokse do nokse. Specifična akcija utječe na ciljane organe na različite načine dok stres kao nespecifična akcija utječe kroz opći adaptacijski sindrom (SELYE, 1950.). Primjer specifične akcije nokse je afinitet virusa za različita tkiva. Osim o specifičnoj akciji stresora očitovanje bolesti ovisi i o endogenim (dob, spol, pasmina, prethodne bolesti) i egzogenim (hranidba i uvjeti držanja) čimbenicima jedinke.



**Slika 1.** Očitovanje bolesti ovisno je o specifičnoj akciji stresora, ali i o unutarnjim i vanjskim čimbenicima organizma.

Pri djelovanju nokse organizam se prebacuje iz stanja homeostaze u stanje alostaze. Alostaza je stanje održavanja stabilnosti kroz promjene, fundamentalni proces preko kojega se organizam prilagođava predvidljivim i nepredvidljivim događajima (McEWEN i WIGFIELD, 2003.). Stresni odgovor je alostatičko stanje pri kojem su promijenjene koncentracije hormona osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda te katekolamina i citokina. Alostaza je proces koji podržava homeostazu, a stresni odgovor je način na koji dolazi do ponovnog uspostavljanja homeostaze.

Opći adaptacijski sindrom odnosno stresni odgovor je korisna fiziološka reakcija na stres a, sastoji se od tri faze: faze alarmne reakcije, faze rezistencije i faze iscrpljenost. Faza alarmne reakcije poznata je i pod nazivom “fight or flight response”, a obilježja ove faze su lučenje adrenalina, noradrenalina i kortizola. Lučenje ovih hormona dovodi do povišenog arterijskog tlaka, povećanog dotoka krvi u aktivne mišiće, uz istodobno smanjivanje protoka krvi u organima probavnog i drugih sustava koji nisu nužni za obavljanje brze motoričke aktivnosti, povisuje se koncentracija glukoze u krvi povećanom glikolizom u jetri i mišićju, ubrzava intenzitet staničnog metabolizma u cijelom tijelu, povećava se mišićna snaga, mentalna aktivnost i ubrzano je grušanje krvi (GUYTON i HALL, 2006.). Tijekom faze rezistencije razine hormona nadbubrežne žlijezde konstantno su povišene iznad fizioloških granica nastojeći prevladati učinak stresora što na koncu dovodi do treće faze, faze iscrpljenosti. Tijekom faze iscrpljenosti dolazi do gubitka adaptacijske energije koja je ograničena i alostatički teret postaje prevelik te često dolazi do manifestacije bolesti jer je imunost sustav suprimiran dugotrajnim lučenjem kortizola. Bolesti koje su nastale zbog neodgovarajućeg adaptacijskog odgovora nazivane su u prošlosti bolesti adaptacije.

Prilikom dugotrajnog djelovanja nokse osim specifične akcije, egzogenih i endogenih čimbenika koji definiraju očitovanje bolesti uvijek se pojavljuje i trijada stresa; povećanje nadbubrežnih žlijezda, atrofija timusa i limfnih čvorova te gastroduodenalne ulceracije i erozije. Stresni odgovor je fiziološka reakcija na stres, a sve što uzrokuje stres ugrožava život ako nije došlo do odgovarajućeg stresnog odgovora. Tako je često naizgledni uzrok bolesti infekcija, intoksikacija, neurološke smetnje ili starost, ali pravi uzrok je zapravo slom hormonalnog adaptacijskog mehanizma koji je i najčešći uzrok smrti u čovjeka (SELYE, 1950.).

### 3. SUDIONICI NEURO-HORMONSKOG ODGOVORA NA STRES

#### 3.1. Autonomni živčani sustav

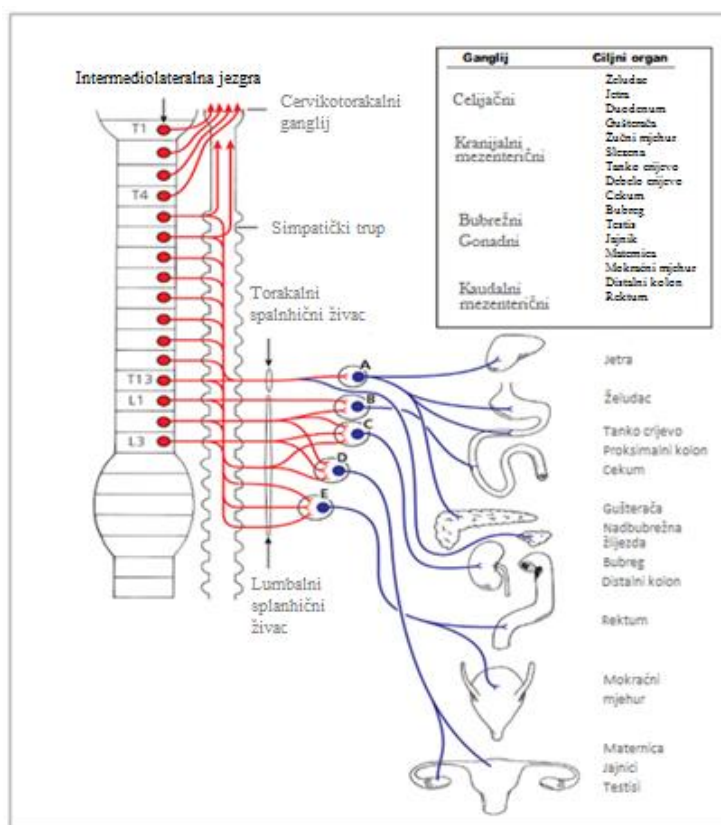
Autonomni živčani sustav dio je perifernog živčanog sustava koji regulira rad unutarnjih organa bez utjecaja volje kao što su srce, pluća, organi probavnog sustava, mokraćni mjehur, krvne žile ali i rad žlijezda. Podijeljen je na dva sustava, simpatikus i parasimpatikus koji međusobno imaju antagonističko djelovanje.

Simpatički sustav je zvan i “fight or flight” sustav (CANNON, 1929.) i aktivira se u stanju stresa. Njegovom aktivacijom dolazi do ubrzanog rada srca i disanja, midrijaze i pojačane efektivnosti mišićnog sustava dok se istovremeno smanjuje aktivnost rada u probavnom sustavu i drugim unutarnjim organima. Parasimpatički sustav naziva se i “rest and digest” sustav jer je aktivan u stanju odmora, djeluje tako da usporava rad srca i disanje, a ubrzava rad probavnih i drugih organa (DOWLING, 2001.). Aktivaciju autonomnog živčanog sustava vrše uglavnom centri smješteni u kralježničnoj moždini, moždanom deblu i hipotalamusu. Osim njih i dijelovi limbičkog sustava mogu slat signale u niže centre te tako utjecati na autonomni živčani sustav. Podsvjesni osjetni signali iz visceralnog organa mogu ući u autonomni ganglij, hipotalamus ili moždano deblo i potaknuti podsvjesni refleksni odgovor koji se onda vraća u visceralni organ koji je poslao signal.

Živci simpatikusa izlaze iz torakolumbalnog dijela kralježnične moždine i inerviraju unutarnje organe. Svaki simpatički put sastoji se od dva neurona, preganglijskog i postganglijskog. Stanično tijelo svakog preganglijskog neurona smješteno je u intermediolateralnom rogu kralježnične moždine, a njegova vlakna odlaze kroz prednji korijen moždine u odgovarajući spinalni živac. Neposredno prije nego spinalni živac napusti kralježnicu od njega se odvajaju preganglijska simpatička vlakna koja odlaze kroz bijelu granu u jedan od ganglija simpatičkog lanca (slika 2). Živčana vlakna preganglijskog simpatičkog neurona su kratka jer su gangliji smješteni u blizini kralježnične moždine, dok su postganglijska vlakna dugačka. Preganglijska simpatička vlakna komuniciraju neurotransmitorom acetilkolinom, a postganglijska vlakna većinski adrenalinom. Adrenalin je medijator prve faze stresnog odgovora odnosno “fight or flight” reakcije. Rad srca i pluća je ubrzan, mišići dobro prokrvljeni, glikolizom se oslobađa velika količina energije potrebne za iznenadne povećane zahtjeve tijela. Raspodjela simpatičkih živaca za određene organe djelomice je određena položajem organa za vrijeme



embrionalnog razvoja. Tako primjerice srce dobiva mnogo simpatičkih vlakana iz vratnog dijela simpatičkog lanca jer se tijekom embrionalnog razvoja počelo razvijati u vratu, a zatim se spustilo u toraks. Isto tako, zbog embrionalnog položaja primitivnog crijeva, trbušni organi većinu simpatičke inervacije dobivaju iz donjih torakalnih segmenata. Preganglijska simpatička živčana vlakna koja završavaju u nadbubrežnoj žlijezdi ne nadovezuju se sa postganglijskim neuronima prije dolaska u nadbubrežnu žlijezdu, nego iz stanica intermediolateralnog roga kraljeznične moždine, preko simpatičnih lanca i splanhičnih živaca završavaju u srži nadbubrežne žlijezde. Vežu se na sekrecijske stanice koje embriološki potječu od živčanog tkiva i zapravo su postganglijski neuroni sa rudimentiranim živčanim vlaknima i luče adrenalin i noradrenalin (GUYTON i HALL, 2006.).



**Slika 2.** Anatomske značajke simpatičkog sustava

(Izvor: Dukes' physiology of domestic animals, 2015.)

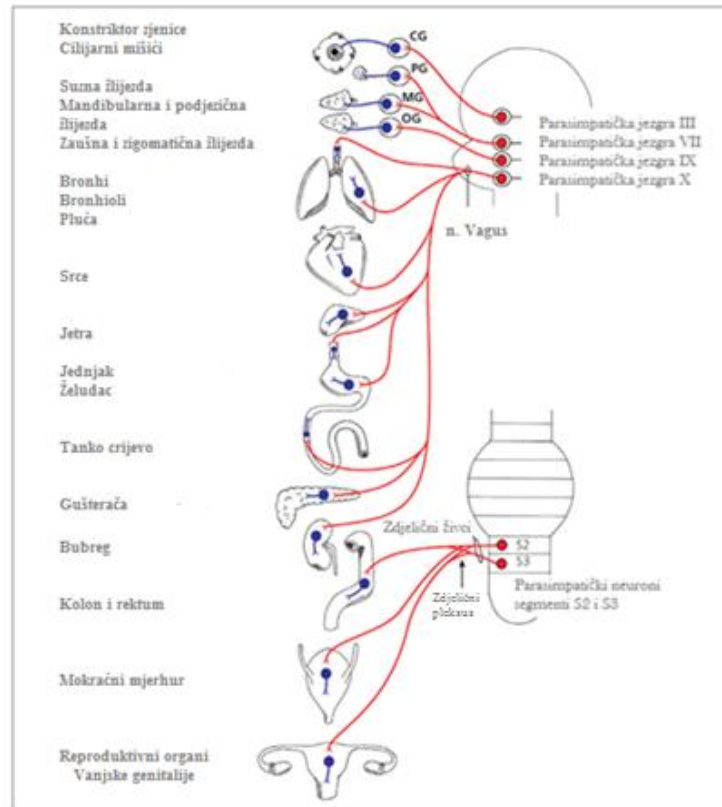
Živci parasimpatikusa izlaze iz središnjeg živčanog sustava putem okulomotornog živca (lat. *n. oculomotorius*), ličnog živca (lat. *n. facialis*), jezičnoždrijelnog živca (lat. *n. glossopharyngeus*) i lutajućeg živca (lat. *n. vagus*). Dodatna parasimpatička živčana vlakna idu iz sakralnog dijela kralježnične moždine, točnije drugim i trećim spinalnim živcem u psa, a prvim i trećim spinalnim živcem u mačke (REECE, 2015.).

Cijelo torakalno i abdominalno područje parasimpatički inervira 10. mozgovni živac - *n. vagus*. Čak 75% svih parasimpatičkih vlakana nalazi se u vagusima, tako vagus parasimpatičkim živcima opskrbljuje srce, pluća, jednjak, želudac, cijelo tanko crijevo, proksimalnu polovicu debelog crijeva, jetru, žučni mjehur, gušteraču, bubrege te gornje dijelove mokraćovoda. Parasimpatička vlakna okulomotornog živca inerviraju pupilarne sfinktere i cilijarne očne mišiće, vlakna iz ličnog živca inerviraju suzne, nosne i submandibularne žlijezde, a vlakna iz jezičnoždrijelnog živca inerviraju parotidnu žlijezdu. Parasimpatička vlakna sakralnog pleksusa inerviraju mokraćni mjehur, donji dio mokraćovoda, distalni dio debelog crijeva, rektum, te vanjske spolne organe.

Svaki parasimpatički put inervacije, kao i simpatički put sastoji se od preganglijskih i postganglijskih neurona. Za razliku od preganglijskih vlakana simpatičkog sustava koja su kratka zbog relativne blizine ganglija, presinaptička vlakna parasimpatičkog sustava su relativno duga i protežu se sve do samog ganglija koji je smješten unutar efektorskog organa, iznimka su vlakna moždanih preganglijskih neurona koja su kratka zbog blizine efektorskog organa. Postganglijski neuroni smješteni su u stijenci organa i njihova živčana vlakna koja se šire u tkivo organa su duljine od nekoliko djelića milimetra do nekoliko centimetara.

Razlika u duljini preganglijskih i postganglijskih neurona simpatičkog i parasimpatičkog sustava može se objasniti potrebom brzine reakcije u pojedinom sustavu. S obzirom da su postganglijska simpatička vlakna duga ona inerviraju relativno veliko područje i u roku nekoliko sekunda simpatikus može odreagirati na životnu opasnost odnosno djelovanje stresora. Postganglijska živčana vlakna parasimpatikusa su kratka i ograničena su na individualni organ ili žlijezdu. Parasimpatikus je aktivan kada organizam nije u neposrednoj životnoj opasnosti stoga je i brzina njegovog djelovanja sporija od brzine djelovanja simpatikusa.

Preganglijska živčana vlakna simpatikusa i parasimpatikusa su kolinergijska, odnosno glavni neurotransmiter je acetilkolin. Postganglijska simpatička živčana vlakana većinom su adrenergična, odnosno glavni im je neurotransmiter adrenalin. Izuzetak su živčana vlakna za žlijezde znojnice, piloereksijske mišiće dlaka i za vrlo mali broj krvnih žila koja su kolinergična. Za razliku od njih, postganglijska parasinaptička vlakna većinom su kolinergična.



**Slika 3.** Anatomske značajke parasimpatičkog sustava

(Izvor: Dukes' physiology of domestic animals, 2015.)

### 3.2. Nadbubrežna žlijezda

Nadbubrežna žlijezda (lat. *Glandula suprarenalis*) parna je žlijezda položena uz bubrege. Njena glavna uloga je regulacija stresnog odgovora i regulacija elektrolita u izvanstaničnoj tekućini. Građena je od kore (lat. *cortex glandulae suprarenalis*) i srži (lat. *medulla glandulae suprarenalis*). Kora nadbubrežne žlijezde luči glukokortikoide, mineralokortikoide i androgene, a histološki je podijeljena na tri zone; zona glomeruloza, zona fascikulata i zona retikularis. Zona glomeruloza ili multiformis je tanki sloj prizmatičnih stanica koje leže ispod kapsule, čini 15% kore nadbubrežne žlijezde i izlučuje mineralokortikoide od kojih je najznačajniji aldosteron. Zona fascikulata je najširi sloj i zauzima 80% kore, građena je od stanica organiziranih u duge anostomozirajuće tračke međusobno odijeljene tankim kapilarnim tračcima, a izlučuje tridesetak steroida od kojih su najznačajniji kortizol i kortikosteron, izlučuje i manje količine androgena i estrogena. Unutrašnji sloj kore, zona retikularis sastoji se od stanica organiziranih u nakupine između mreže kapilara i izlučuju spolne steroidne hormone, dehidroepiandrosteron (DHEA), androstendion i manje količine estrogena i glukokortikoida.

Hormoni nadbubrežne žlijezde koji sudjeluju u stresnom odgovoru su kortizol iz kore nadbubrežne žlijezde te adrenalin i noradrenalin iz srži nadbubrežne žlijezde. Kortizol je najznačajniji glukokortikoid za domaće životinje, a za vodozemce, gmazove, ptice i glodavce kortikosteron je taj koji preuzima ulogu regulacije stresnog odgovora. Regulaciju lučenja kortizola ima antidiuretski hormon (ADH) kojeg luči neurohipofiza i adrenokortikotropni hormon (ACTH) kojega luči adenohipofiza na podražaj kortikotropin otpuštajućeg hormona (CRH) iz hipotalamusa. ACTH se veže na receptore stanica u zoni fascikulati te stimulira aktivnost adenilat ciklaze. Povišena koncentracija cikličkog adenzin mono fosfata (cAMP) stimulira sintezu kortizola čija povišena koncentracija u krvi negativnom povratnom spregom zaustavlja daljnje lučenje ADH iz neurohipofize, ACTH iz adenohipofize i CRH iz hipotalamusa.

Srž nadbubrežne žlijezde sastoji se od kromafinskih stanica koje predstavljaju rudimentirani postganglijski neuron i izlučuju katekolamine adrenalin i noradrenalin na podražaj preganglijskih simpatičkih neurona. Katekolamini se sintetiziraju iz tirozina, a izvršavaju svoju ulogu vezanjem na adrenergične receptore. Adrenergični receptori su receptori vezani za G protein i mogu se podijeliti na  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergične receptore odnosno podtipove  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  te  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ . Zanimljivo je da je adrenalin i neurotransmitor i hormon ovisno o lokaciji na kojoj se

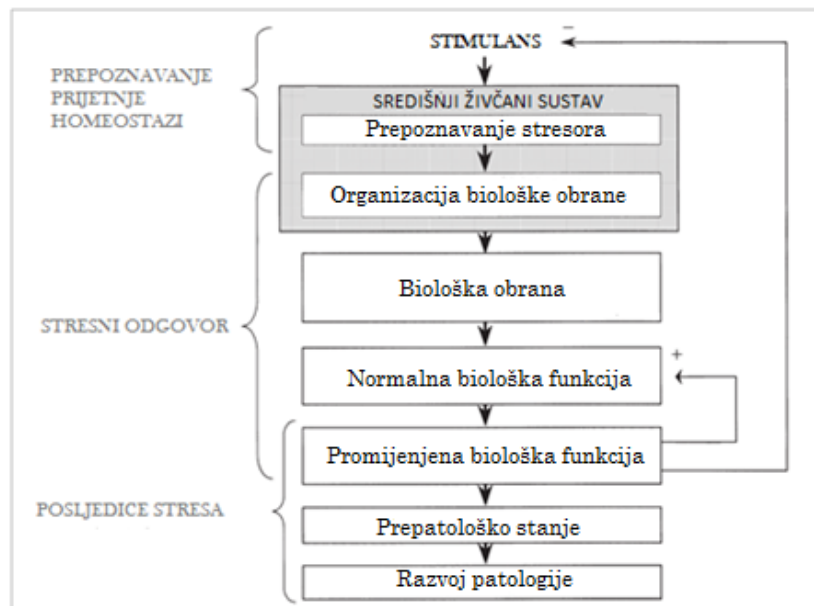
izlučuje. Ako se luči na postganglijskim živčanim završecima onda je neurotransmitor, a ako ga stanice srži nadbubrežne žlijezde luče u krv onda je hormon. Kao hormon adrenalin ima 5-10 puta dulje djelovanje nego kada je u ulozi neurotransmitora jer je potrebno nekoliko minuta da nestane iz krvotoka. Katekolamini imaju gotovo jednake učinke kao i izravno podraživanje simpatikusa, ali s obzirom da je potrebno dvije do četiri minute da se hormoni uklone iz krvi njihov učinak je pet do deset puta duži od izravnog simpatičkog podraživanja. U prosjeku se izlučuje oko 80% adrenalina, a 20% noradrenalina.

Organi se simpatički podražuju u isto vrijeme neposredno preko simpatičkih živaca i posredno hormonima srži nadbubrežne žlijezde. U slučaju zakazivanja jednog od načina podraživanja drugi omogućava daljnje simpatičko podraživanje organa, naprimjer uništenjem izravnih simpatičkih putova za neki organ neće se prekinuti i simpatičko podraživanje jer krvlju do stanica toga organa stižu hormoni srži nadbubrežne žlijezde.

Adrenalin i noradrenalin mogu podraživati i tjelesne strukture koje nemaju izravnu simpatičku inervaciju, odnosno oni djeluju tako da povećavaju metabolizam svih stanica u tijelu. Adrenalin može povećati intenzitet metabolizma za čak 100% iznad fizioloških vrijednosti s ciljem prilagodbe tijela nastalim zahtjevima (GUYTON i HALL, 2006.).

#### 4. MEHANIZAM NEURO-HORMONSKE REGULACIJE STRESNOG ODGOVORA

Stresni odgovor započinje aktivacijom središnjeg živčanog sustava koji prepoznaje neki stresor kao prijetnju homeostazi. Nije bitno da li je taj stresor stvarna prijetnja ili ne, bitno je da ga centralni živčani sustav percipira kao prijetnju nakon čega se aktivira biološki odnosno stresni odgovor. Stresni odgovor čini kombinacija promjene ponašanja, odgovora autonomnog živčanog sustava te neuroendokrinog i imunološkog odgovora, a on može rezultirati povratkom u homeostazu ili razvitkom patološkog stanja (slika 4). Najjednostavniji i često prvi način rješavanja stresora je promjena ponašanja kada se životinja svojim ponašanjem želi osloboditi stresora, npr. bijeg od predatora. Stresor može biti biološke, fizikalne, kemijske ili psihogene naravi zbog čega je u nekim slučajevima promjena ponašanja od nikakve ili male koristi (MOBERG i MENCH, 2000.).



**Slika 4.** Model biološkog odgovora životinje na stres

(Izvor: The biology of animal stress - basic principles and implication for animal welfare, 2000.)

Aktivacijom autonomnog živčanog sustava odnosno simpatikusa dolazi do promjena u kardiovaskularnom, dišnom i gastrointestinalnom sustavu, egzokrinim žlijezdama i srži nadbubrežne žlijezde. Adrenalin otpušten iz postganglijskih simpatičkih živčanih završetaka koji idu iz srednjih cervikalnih i cervikotorakalnih ganglija veže se na  $\beta_2$  adrenergične receptore u plućima što dovodi do relaksacije glatkih mišića bronhiola, većeg respiratornog volumena odnosno efikasnije oksigenacije krvi. Osim na receptore u plućima adrenalin se veže i na  $\beta_1$  receptore u srcu gdje pojačava snagu kontrakciju i ubrzava rad srca.

Kranijalni cervikalni ganglij daje živčana vlakna za inervaciju područja glave i vrata. Inervira žlijezde slinovnice i glatke mišiće krvnih žila toga područja te dilatator zjenice što uočavamo kao midrijazu. Organe trbušne i zdjelice šupljine simpatički inerviraju živčana vlakna koja idu iz kralježnične moždine od segmenta T5 do L3, a sve glatke mišiće osim onih na glavi i vratu inerviraju simpatička živčana vlakna koja potječu iz segmenata kralježnične moždine od T5 do T13. Vezanjem adrenalina na receptore glatkih mišićnih stanica krvnih žila dovodi do vazokonstrikcije i povišenja arterijskog krvnog tlaka.

Nije u potpunosti jasan mehanizam djelovanja simpatikusa na gastrointestinalni sustav ali se pretpostavlja da se adrenalin veže na  $\alpha$ -adrenergične receptore na postganglijskim parasimpatičkim stanicama mezenteričnog plexusa i inhibirajuće  $\beta$ -adrenergične receptore na glatkim mišićima i tako usporava peristaltiku crijeva (REECE, 2015.).

Srž nadbubrežne žlijezde biva inervirana putem preganglijskih živčanih vlakana koji izlaze između kralježničnog segmenta T4 (ili T5) do L1 (ili L2). Kromafinske stanice čine srž nadbubrežne žlijezde i predstavljaju rudimentirani postganglijski neuron te izlučuju katekolamine adrenalin i noradrenalin na podražaj preganglijskih simpatičkih neurona. Povezanost stresa sa korom nadbubrežne žlijezde jedno je od prvih saznanja tijekom početnih istraživanja o stresu (SELYE, 1936.). Aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda dovodi do otpuštanja steroidnih hormona iz kore nadbubrežne žlijezde. Istraživanja koja su uslijedila dovela su do saznanja da je sekrecija glukokortikoida ovisna o vezi između hipotalamusa i adenohipofize (HARRIS, 1948.). Hipotalamus luči kortikotropin oslobađajući hormon (CRH) koji putem hipotalmus-hipofiznog portalnog sustava stimulira adenohipofizu na lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) koji stimulira sintezu steroidnih hormona kore nadbubrežne žlijezde iz kolesterola.

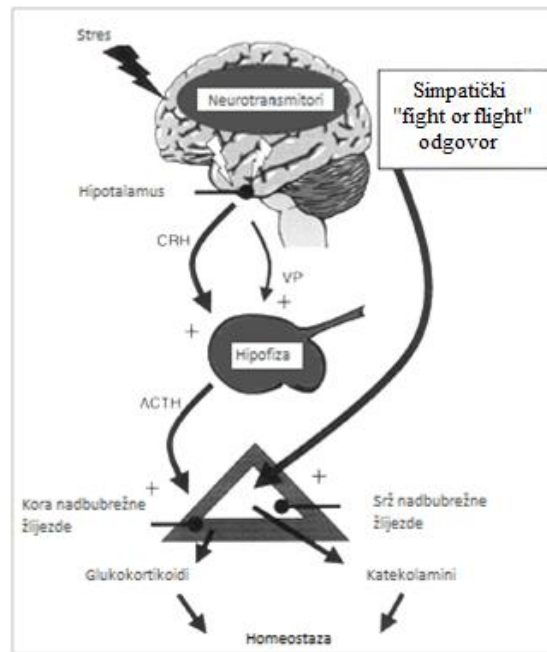
Poznato je da nije CRH jedini koji stimulira lučenje ACTH, istu ulogu imaju i vazopresin, oksitocin i katekolamini. Ovisno koji je stresor pokretač stresnog odgovora ovisi će i način pokretanja neurohormonalne regulacije (MASON, 1974.). Primarni pokretač je CRH, ali naprimjer pri velikim krvarenjima luče se i sinergistički djeluju i vazopresin, oksitocin i katekolamini dok je tijekom hipotenzije CRH jedini koji se luči kao dio stresnog odgovora (PLOTSKY i sur., 1985. a, b). Kod ovce je specifično da je vazopresin potentniji nego CRH u stimuliranju ACTH sekrecije (PRADIER i sur., 1986.).

Glukokortikoidi imaju ulogu u promoviranju glukoneogeneze tako da stimuliraju pretvorbu masti i proteina u glukozu odnosno energiju koja je potrebna za održavanje stresnog odgovora kada su energetske potrebe organizma povećane. Adrenalin također potpomaže oslobađanje energije stimulirajući glukoneogenezu i lipolizu. Održavanje konstantne koncentracije glukokortikoida u krvi neophodno je za homeostazu dok kronično povišene koncentracije dovode do katabolizma proteina, hiperglikemije, imunosupresije, podložnosti infekcijama, depresiji, ali i smanjenoj mentalnoj sposobnosti (McEWEN i SAPOLSKY, 1995.). Povišene koncentracije glukokortikoida u krvi negativnom povratnom spregom inhibiraju daljnje lučenje CRH iz hipotalamusa odnosno ACTH iz adenohipofize.

Tijekom stresnog odgovora povećana je sekrecija hormona rasta, a reducirana je sekrecija inzulina sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1) (VANCE i sur., 1992.). Povećana koncentracija hormona rasta u cirkulaciji antagonizira efekte inzulina posredstvom receptora za hormon rasta na ciljanom perifernom tkivu što rezultira očuvanjem glukoze u krvi. Ovaj endokrini odgovor rezultira preusmjerenjem energije za rast u energiju za preživljavanje. Tijekom eustresa dokazano je sniženje koncentracije hormona rasta (BERK, 1989.). Nutritivni stres će dovesti do stresnog odgovora tijekom kojeg će koncentracija hormona rasta u krvi biti povišena a, koncentracija IGF-1 biti snižena. Izuzetak su glodavci kod kojih je prilikom distresa snižena i koncentracija hormona rasta i IGF-1. Kronično povećana razina glukokortikoida inhibira GH i tako suprimira rast tijekom stresnog odgovora (DHABHAR, 2009.).

Učinak akutnog psihološkog stresa na lučenje tireostimulirajućeg hormona (TSH) razlikuje se između pojedinih vrsta, tako u ljudi dolazi do kratkotrajne povećane sekrecije TSH (RICHTER, 1996.), dok u glodavaca dolazi do snižavanja koncentracije TSH (GOYA, 1995.). Nutritivni stres također snižava koncentraciju TSH u krvi, usporavajući metabolizam čuva se energija za preživljavanje kroz duže razdoblje bez hrane.





**Slika 5.** Prikaz hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi

(Izvor: The biology of animal stress - basic principles and implication for animal welfare, 2000.)

Tijekom stresnog odgovora inhibira se normalno odvijanje spolnog ciklusa jer visoka razina kortizola suprimira lučenje gonadotropin otpuštajućeg faktora (GnRH) pa su koncentracije folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) niske. Reducirana LH sekrecija tijekom kroničnog stresa uočena je kod većine domaćih životinja (MOBERG, 1991.). Lučenje prolaktina tijekom izloženosti dugotrajnom stresu također je sniženo. Odgovor reproduktivnog sustava na stres može varirati u odnosu na duljinu trajanja stresa. Kratkotrajni stresori često ne utječu na reprodukciju ili imaju stimulirajući učinak na nju (LIPTRAP i RAESIDE, 1983.). Akutni stres izazvan transportom, novim okolišom ili miješanjem skupina svinja u prisutnosti i bez prisutnosti nerasta inducira puberte u nazimica (DUMESNIL DU BUISSON i SIGNORET, 1962; MARTINAT i sur., 1970.). Stres utječe na smanjenu plodnost tako što interferira sa mehanizmima koji kontroliraju pojavu estrusa i stvaranje zrelih jajnih stanica (DOBSON i SMITH, 2000.). U krava je uočeno da visoka temperatura okoliša kao okolišni stresor djeluje tako da reducira trajanje i intenzivnost estrusa, folikuli su manji i niže su koncentracije estrogena

i progesterona (WOLFENSON i sur., 2000.), a tihi estrusi češće se uočavaju tijekom ljetnih u odnosu na zimske mjesece, 26 naspram 6% (RODTIAN i sur., 1996.).

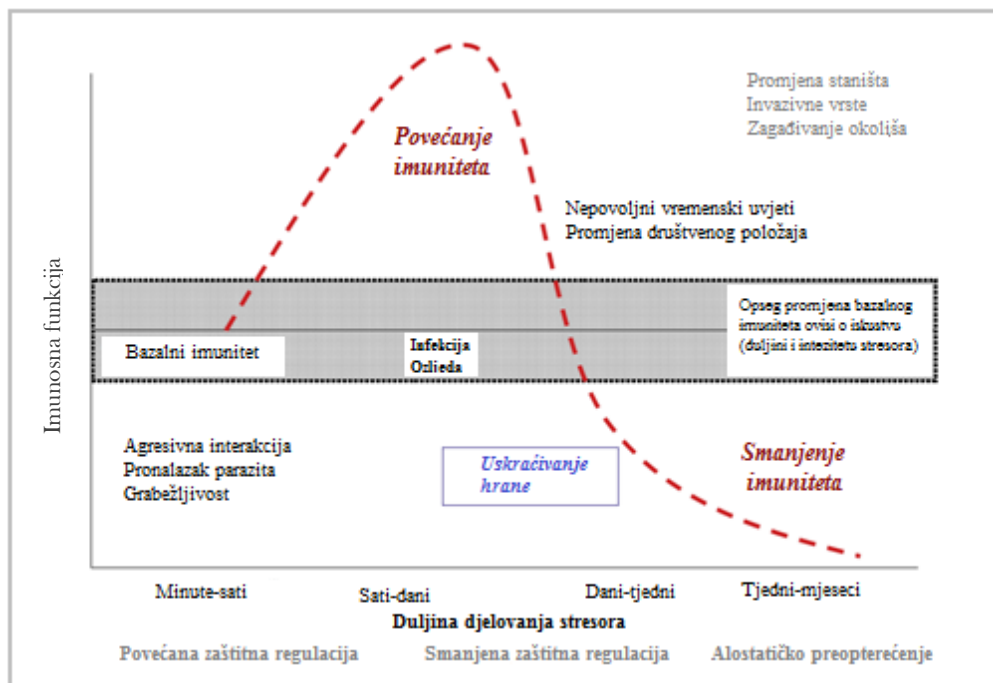
## 5. ODGOVOR IMUNOSNOG SUSTAVA NA STRES

Interakcija imunskog sustava sa stresnim odgovorom još je uvijek velikim dijelom misterij iz razloga što oboje ovisi o mnoštvo promjenjivih čimbenika što otežava istraživanja čiji su rezultati često suprotstavljeni. Prve pretpostavke da stres utječe na imunski sustav životinje potječu od opažanja povećanog broja oboljelih životinja izloženih stresnom okolišu pa je danas generalno prihvaćeno da stres suprimira imunski sustav.

Postoji nekoliko teorija o interakciji imunskog sustava sa stresnim odgovorom, među njima je i teorija da stres suprimira imunost, a imunske stanice i tkiva se kataboliziraju osiguravajući proteine i glukozu aktivnostima koje su neposredno bitne za opstanak (SAPOLSKI i sur., 2000.). Teorija o očuvanju energije bi imala smisla kada bi bilo moguće dobiti veliku količinu energije od imunskog sustava brzo, što nije moguće jer je sustav raširena mreža stanica i tkiva, a eliminacija većine leukocita zbiva se kroz apoptozu, proces koji zahtijeva više vremena i znatni utrošak energije (SAPOLSKI i sur., 2000.). Tek nakon dužih perioda, nekoliko dana ili tjedana imunski sustav pružio bi energetske resurse. Razgradnjom tkiva nastaje velika količina antigena, a načelo druge teorije je da stres djeluje imunosupresivno zato da minimalizira autoimunosnu štetu (RABERG i sur., 1998.). Ova teorija odnosi se na imunost posredovanu limfocitima dok je djelovanje urođene imunosti neobjašnjeno. Obje hipoteze navode da stres obligatorno suprimira imunost, a potom traže razlog zašto.

Stres može suprimirati, potencirati ili ne imati nikakav učinak na imunski sustav ovisno o tipu stresora (psihički, fizički, itd.), o genskim svojstvima jedinke, starosti, društvenoj hijerarhiji i da li je akutnog ili kroničnog djelovanja (SALAK-JOHNSTON i McGLONE, 2006.). Smatra se da kod domaćih životinja osim okoliša u kojem obitavaju bitnu ulogu ima društvena hijerarhija. Tako pri djelovanju istog stresora dominantnije životinje mogu potencirati aktivaciju pojedinih imunskih komponenti, dok subordinantne životinje suprimiraju te iste imunske komponente. To može objasniti zašto pojedine životinje unutar skupine različito reagiraju na stresore (SALAK-JOHNSTON i sur., 2007.). U istraživanjima na štakorima dokazano je da je

imunostni sustav amplificiran ako stresor djeluje kroz kraće razdoblje, nekoliko sati ili dana, a suprimiran ako stresor djeluje kroz duži period od nekoliko dana ili mjeseci. (slika 6).



**Slika 6.** Interakcija duljine djelovanja stresora sa imunostnim odgovorom

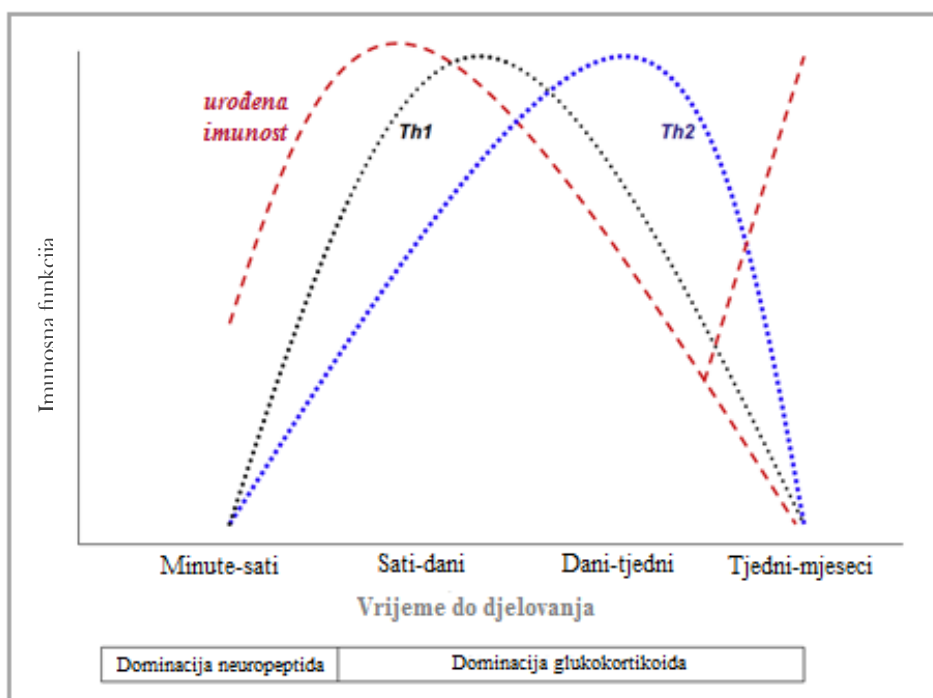
(Izvor: LYNE, 2009.)

Većina stresom potaknutih imunostnih funkcija pod nadzorom su autonomnog živčanog sustava odnosno simpatičkog sustava, glukokortikoidnih hormona i drugih komponenata hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne osi (SAPOLSKY i sur., 2000.). Osim medijatora stresa i drugi neuroendokrini čimbenici kao što su prolaktin, vazoaktivni crijevni polipeptidi, kolecistokinini, hormon rasta, substanca P, neuropeptid Y i serotonin mogu se otpuštati tijekom stresa (JOËLS i BARAM, 2009.).

Pojedine imunostne komponente su jako osjetljive na stresore, a pojedine manje. Hormoni koji se luče tijekom stresa imaju tendenciju potencirati procese uključene u ranu upalu, popratnom povećanom aktivnosti T limfocita (posebno Th2) te kasnije aktivacijom B limfocita. Konstantna stimulacija hormona uključenih u stresni odgovor dovodi do supresije sva tri procesa. Komponente urođene imunosti i pogotovo upalna reakcija prvi se pokreću u borbu

protiv stresora. Uloga upalne reakcije je ukloniti ili ograditi izvor poremetnji i omogućiti adaptaciju na abnormalne uvjete te povratiti funkcionalnost i homeostazu tkivu (MEDZHITOV, 2008.). Zato aktivacija perifernog živčanog sustava na području lokalne upale služi potenciranju komponenta urođene imunosti i stimuliranju otpuštanja vazoaktivnih medijatora koji povećavaju dotok upalnih stanica na potrebno mjesto (STERNBERG, 2006.).

Pojedini stresori pojačavaju staničnu imunost, a suprimiraju humoralnu dok pojedini djeluju obrnuto te dolazi do disbalansa komponenta imunskog sustava. Također, poticanje stanične i humoralne imunosti ovisi i o duljini djelovanja stresora. Akutni stres posredovan je staničnom imunosti dok kronični stres stimulira humoralnu imunost i inhibira staničnu djelujući na ekspresiju citokina, te tako utječe na tijek infekcije i prijemljivost za mikroorganizme (ELENKOV i sur., 1999.). Gotovo sve stanice imunskog sustava imaju receptore za jedan ili više hormona koji se otpuštaju tijekom stresnog odgovora pa se pretpostavlja da oni imaju direktan učinak na imunostne stanice. Sekundarno modulacije imunskog odgovora na stres mogu biti posredovane proizvodnjom citokina (GLASER i sur., 2005; RADEK, 2010.).



**Slika 7.** Odnos stanične i humoralne imunosti u odnosu na duljinu trajanja stresora

(Izvor: LYNE, 2009.)

Kronični stres suprimira imunski sustav i povećava prijemljivost infekciji mikroorganizmima (DHABHAR i McEWEN, 1997.). Kronična izloženost stresu rezultira metaboličkim promjenama tijekom kojih reaktivni kisikovi spojevi i oksidacijski stres imaju značajnu destruktivnu ulogu. Glukokortikoidi i adrenalin doprinose procesu oksidacijskog stresa stimulirajući povećano formiranje reaktivnih kisikovih spojeva (BEHL i sur., 1997; MAO i sur., 2006.). U slučaju da količina antioksidansa nije dostatna za neutralizaciju prevelike količine reaktivnih kisikovih spojeva može doći do oksidacijskog oštećenja makromolekula, modifikacije metaboličkih putova i promjena u integritetu stanične membrane što na koncu dovodi do ozljede stanice, smrti stanice ili nastanka bolesti (NORDBERG i ARNER, 2001.).

Povećana količina reaktivnih kisikovih spojeva može nadvladati antioksidacijski sustav i narušiti imunost farmskih životinja. Niska razina antioksidansa može umanjiti funkcionalnost limfocita i makrofaga, primjerice njihovu fagocitnu aktivnost i mikrobiološku toksičnost (SORDILLO i AITKEN, 2009.). Oksidacijski stres se smatra dijelom mnogih patoloških stanja značajnih za proizvodnju i dobrobit farmskih životinja kao što je mastitis, reprodukcijske bolesti preživača, respiratorne i crijevne bolesti goveda i svinja te parazitskih bolesti malih preživača (POLITIS i sur., 2014; TURK i sur., 2012.).

Izlaganje farmskih životinja različitim stresorima kao što je dugi transport ili promjene u hranidbi povezano je s povećanom koncentracijom proteina akutne faze u serumu (ARTHINGTON i sur., 2003; SACO i sur., 2003.). Stoga se pojedini protein akutne faze kao primjerice haptoglobin i Pig-MAP smatraju indikatorima stresa kod goveda i svinja (LOBORG i sur., 2008; PINEIRO i sur., 2007.). Objektivni laboratorijski kriteriji za procjenu stresa kod domaćih životinja još nisu otkriveni. Smatra se da proteomika može biti korisna za postizanje toga cilja, jer omogućava pregled čitavog adaptivnog odgovora organizma na stresno stanje i pruža informacije o biomarkerima koji mogu biti značajni indikatori dobrobiti životinja, a temelje se na molekularnoj analitici (BASSOLS i sur., 2014.).

## 5.1. Utjecaj glukokortikoida na imunosni sustav

Glukokortikoidi su danas u širokoj uporabi u veterinarskoj i humanoj medicini kao protuupalni lijekovi. Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida priznato je tek nakon otkrića Philipa Showalter Hencha da pomažu u liječenju reumatoidnog artritisa za što mu je dodijeljena i Nobelova nagrada. Prije 1950. godine promovirani su kao lijekovi za zaštitu od zaraznih bolesti (JEFFERIES, 1991.).

Glukokortikoidi mogu suprimirati sazrijevanje, diferencijaciju i proliferaciju svih imunosnih stanica (STERNBERG, 2006.) i potaknuti apoptozu nezrelih T i B limfocita i zrelih T limfocita (SAPOLSKY i sur., 2000.). Glukokortikoidi također suprimiraju IL-1, transkripciju i translaciju mRNA u leukocitima (DHABHAR i McEWEN, 1997.), brzo smanjuju kemotaksiju limfocita, monocita i granulocita (SAPOLSKI i sur., 2000.) i reduciraju broj cirkulirajućih limfocita, eozinofila, bazofila, makrofaga i monocita.

Kortizol djeluje tako da stabilizira lizosomske membrane i tako smanjuje količinu oslobođenih proteolitičkih enzima iz destruiranih stanica. Također, reducira formiranje protuinflamatornih leukotriena i prostaglandina iz arahidonske kiseline. Smanjuje kapilarnu permeabilnost posljedično manjoj količini oslobođenih proteolitičkih citokina pa se gubi manje plazme u tkivo. Kortizol smanjuje migraciju leukocita i fagocitozu oštećenih stanica, suprimira stvaranje T limfocita i antitijela koji promoviraju upalu, snižava tjelesnu temperaturu tako što reducira otpuštanje interleukina-1 od strane leukocita, a interleukin-1 je jedan od glavnih ekscitatora u hipotalamusnom termoregulacijskom centru. Snižavanjem temperature smanjuje se vazodilatacija krvnih žila. Osim što djeluje tako da sprječava upalu, kortizol potiče njenu rezoluciju ako je već nastala (GUYTON i HALL, 2006.).

Povišena razina kortizola u krvi dovodi do eozinopenije i limfocitopenije, kortizol djeluje atrofično na sva limfatična tkiva u organizmu pa je i količina T limfocita i antitijela koja ta limfna tkiva otpuštaju manja. Policitemija se uočava pri visokim koncentracijama kortizola u krvi zbog povećanog broja eritrocita. Nalaz limfopenije, eozinopenije, neutrofilije i monocitoze naziva se stresni leukogram, ali ne moraju uvijek sve komponente biti prisutne u svake životinje. Monocitoza je tako česta kod pasa, kod mačaka se javlja povremeno dok je kod konja i goveda rijetko viđena, a nastaje zbog preraspodjele monocita iz perifernog u centralni krvotok. Neutrofilija se javlja zbog povećanog otpuštanja neutrofila iz koštane srži i preraspodjele neutrofila iz perifernih krvnih žila u tkivima u centralni krvotok, eozinopenija zbog smanjenog

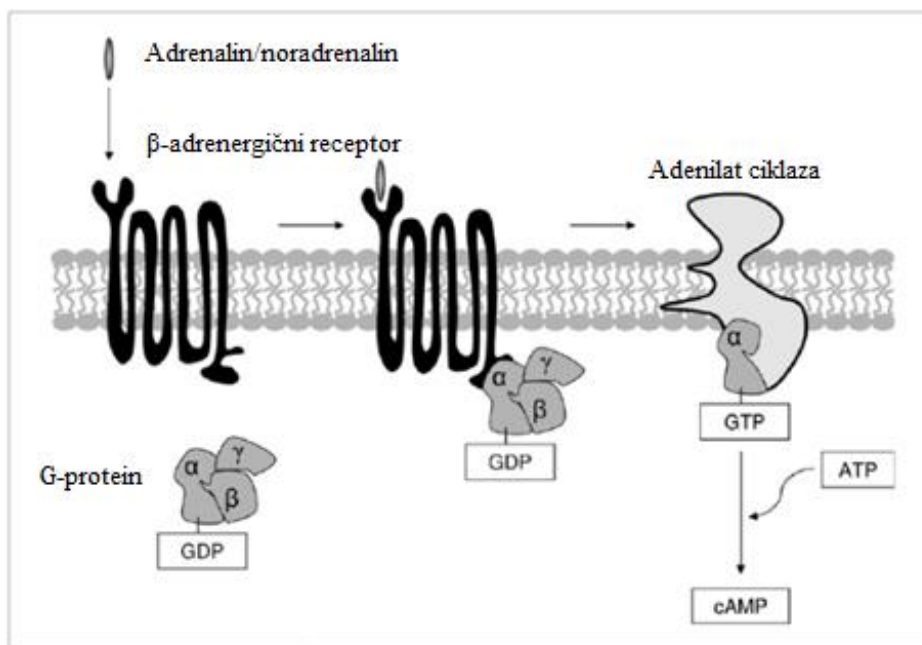
otpuštanja eozinofila iz koštane srži i povećane lize eozinofila. Osim stresnog leukograma tijekom stresnog odgovora javlja se hiperglikemija u krvi koja nastaje zbog smanjene osjetljivosti masnog i limfatičnog tkiva na inzulin te lipolitičkog i proteolitičkog učinka kortizola na tkiva. Poznato je da je stres čest pokretač uvjetovanih zaraznih bolesti na primjer, kompleks respiratornih zaraznih bolesti goveda kada je uz viruse i bakterije, stres prilikom transporta najčešće odgovoran za nastup bolesti. Neutrofilija je uobičajena kod životinja u stresu, a nastaje zbog djelovanja glukokortikoida i otpuštanja rezervi iz koštane srži (KELLEY i sur., 1981.). Tijekom istraživanja utjecaja transporta na krave nakon 700 kilometara i 10 sati vožnje kravama je ustanovljena neutrofilija i leukocitoza (BLECHA i sur., 1984.).

Hormoni uključeni u stresni odgovor modificiraju promet, sazrijevanje i diferencijaciju stanica imunskog sustava, ekspresiju adhezivnih molekula, kemoatraktanata, čimbenika stanične migracije te produkciju upalnih medijatora (YANG i sur., 2000; WEBSTER, 2002; YANG i sur., 2002.). Glukokortikoidi suprimiraju produkciju IL-12 posredstvom antigen prezentirajućih stanica te suprimiraju ekspresiju receptora za IL-12 na NK stanicama i T limfocitima. Kako je glavni pokretač aktivacije T pomoćničkih limfocita IL-12 suprimiran, sekrecija IFN- $\gamma$  koji sljedeći nadalje također promovira aktivaciju T pomoćničkih limfocita je inhibiran. (ELENKOV i sur., 1999.). Glukokortikoidi suprimiraju i IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, makrofagni čimbenik stimuliranja kolonija te reguliraju proizvodnju protuupalnih citokina IL-4 i IL-10 (WEBSTER i sur., 2002.). Tijekom stresnog odgovora povećava se stvaranje IL-10 od strane Th 2 limfocita (WEBSTER i sur., 2008.).

Veliki broj različitih istraživanja dokazao je imunosupresivno djelovanje medijatora stresnog odgovora. U istraživanju provedenim na inkubiranim goveđim i svinjskim imunskim stanicama sa kortizolom došlo je do supresije limfocitne proliferacije, produkcije IL-2 i neutrofilne funkcije (WESTLEY i sur., 1984.). U *in vivo* istraživanju na svinjama i govedima nakon aplikacije ACTH životinji, povišeni glukokortikoidi u krvi su reducirali limfocitnu proliferaciju, produkciju IL-2 i tvorbu protutijela (BLECHA i sur., 1986; WALLGREN i sur., 1994.). U svinja je ustanovljena pojačana citotoksičnost NK stanica (McGLONE i sur., 1991.). Hranjenje svinja metiraponom koji ima ulogu spriječavanja sinteze kortizola rezultiralo je očekivano niskom koncentracijom kortizola u krvi te reduciranom citotoksičnosti NK stanica (SALAK-JOHNSON i sur., 1996.).

## 5.2. Utjecaj katekolamina na bakterijski rast i virulenciju

Aktivacijom simpatičkog živčanog sustava dolazi do sekrecije acetilkolina sa preganglijskih simpatičkih vlakana u srž nadbubrežne žlijezde što inducira brzu sekreciju adrenalina u krvotok i noradrenalina sa simpatičkih živčanih završetaka u limfoidne organe. Blizina živčanih završetaka i imunskih stanica u limfoidnim organima pospješuje učinak noradrenalina (YANG i GLASER, 2002.). Gotovo sve limfoidne stanice posjeduju  $\beta$  adrenergične receptore, a podtip  $\beta_2$  adrenergični receptori su najznačajniji za regulaciju imunskog sustava (WEBSTER i sur., 2002.). Nakon što se adrenalin i noradrenalin vežu na  $\beta_2$  adrenergične receptore zbivaju se konformacijske promjene receptora, kroz pretvorbu gvanozin difosfata (GDP) u gvanozin trifosfat (GTP) aktivira se G-protein što stimulira enzime na indukciju proizvodnje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) koji može modulirati ekspresiju citokina (ELENKOV i sur., 2000.).



**Slika 8.** Vežanje adrenalina i noradrenalina na  $\beta_2$  adrenergične receptore

(Izvor: VERBRUGGHE i sur., 2012.)



Adrenalin i noradrenalin mogu poticati ili suprimirati aktivnost makrofaga ovisno o ekspresiji makrofagnih adrenergičnih receptora (BOOMERSHINE i sur., 1999.). Ako se vežu na  $\alpha_2$  adrenergične receptore stimulirati će makrofage što će rezultirati smanjenim bakterijskim rastom i povećanom produkcijom peroksinitrita (MILES i sur., 1996.). Vežanje noradrenalina na  $\beta_2$  adrenergične receptore za vrijeme bakterijske infekcije s *M. avium subsp. avium* inhibira se antibakterijska aktivnost makrofaga i smanjuje se proizvodnja dušikovog oksida (BOOMERSHINE i sur., 1999.).

Katekolamini potiču rast i utječu na virulenciju mnogih Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija. Dokazano je da noradrenalin potiče rast enterotoksične *E. coli* (ETEC) te inducira ekspresiju F5 fimbrijskih adhezija što posreduje povezivanju bakterije na receptore u epitelu tankog crijeva (LYTE i sur., 1997. a, b; NAGY i sur., 2005.). Katekolamini, a naročito noradrenalin uklanjaju željezni ion sa transferina i laktoferina čineći ga slobodnim za bakterijske stanice. Željezo je esencijalni nutritivni element za rast i preživljavanje većine bakterija pa na taj način katekolamini zapravo stimuliraju rast bakterija (LYTE i sur., 1992.).

Katekolamini stimuliraju i stvaranje biofilma ETEC povećavajući tako rezistenciju na antibiotike i adheziju na mukozu cekuma i kolona (CHEN i sur., 2003.). *In vivo* istraživanja dokazala su da se pri stresu nalaze veće količine *E. coli* u izmetu junadi (BROWNLIN i GRAU, 1967.), ovce (GRAU i sur., 1969.), mladih svinja (DOWD i sur., 2007.) i teladi (BROWN i sur., 1997.). Istraživanja su pokazala da kokoši pod stresom imaju više koncentracije noradrenalina u cirkulaciji što potencira kolonizaciju bakterije *Salmonella enteritidis* u crijevima (KNOWLES i BROOM, 1993.).

Dokazano je da noradrenalin djeluje na pokretljivost i invazivnost bakterije *Campylobacter jejuni* (EVEREST, 2007), promovira rast *Bordetella bronchiseptica* (ANDERSON i ARMSTRONG, 2006), *Pseudomonas aeruginosa* (HEGDE i sur., 2009), *Listeria monocytogenes* (COULANGES i sur., 1997.) i mnogih drugih bakterija. Kod *Mycoplasma hyopneumoniae* noradrenalin djeluje tako da usporava metabolizam bakterije i reducira njen rast (ONEAL i sur., 2008.).

## 6. REDUCIRANJE STRESA DOMAĆIH ŽIVOTINJA GENSKOM SELEKCIJOM

Prepoznavanje stresa kao ključnog negativnog čimbenika dobrobiti životinja koji često pokreće razvoj bolesti kod životinja koje su mu izložene, naveo je znanstvenike da pokušaju reducirati osjetljivost na stres. Kroz proces domestifikacije koji se odvijao kroz nekoliko tisuća godina, većina životinja koje su ekonomski značajne za gospodarstvo razvile su određenu toleranciju na okoliš i podražaje koje bi za divlje životinje predstavljao veliki stres (MOBERG i MENCH, 2000.). Kod tih životinja eliminacija ljudskog čimbenika i modificiranje životnog prostora pridonijeli bi smanjenju stresa, ali kod domestificiranih životinja u intenzivnom uzgoju toga prostora je sve manje pa znanstvenici pokušavaju djelovati na druge čimbenike koji određuju osjetljivost na stresore.

S obzirom da se zna da je gensko naslijeđe jedan od unutarnjih čimbenika koji određuju osjetljivost životinje na stres odnosno prepoznavanje stresora kao prijetnju homeostaze, na njega se nastoji utjecati selekcioniranjem životinja koje pokazuju povećanu rezistenciju na stres. Treba naglasiti da se pri tome misli na reduciranje distresa, a ne stresa općenito jer prisutnost stresa nije uvijek jednaka patnji (MOBERG, 2006.), ali izlaganje životinje stimulansima i uvjetima koji vode čestom aktivacijom stresnog odgovora često imaju štetne učinke na rast, reprodukciju i rezistenciju na bolesti (JOHNSON i sur., 1992.). Redukcija distresa je poželjna, a potpuna eliminacija stresa je nemoguća i ne bi bila spojiva sa životom. Stres je biološki odgovor jedinke na prijetnju homeostazi i neophodan je za život, a život bez stresa jednak je smrti (SELYE, 1976.).

Prednosti reduciranja osjetljivosti na stresore uključivala bi bolji rast i konverziju hrane, povećana reproduksijska svojstva, smanjenju pojavnosti bolesti te poboljšanje dobrobiti životinja. Farmakološkim pripravcima može se djelovati na regulaciju neuroendokrinog sustava, ali to ne predstavlja prikladno i dugotrajno rješenje (MOBERG i MENCH, 2000.), stoga se selekcijski uzgoj životinja nametnuo kao najbolja ideja. Čak i u znatno domestificiranih životinja kao što su krave postoji značajna genska raznolikost između populacija te između životinja iste populacije (JONES, 1996.). Rezultati nekoliko istraživanja su utvrdili da unutar jedne populacije postoje vidljive varijacije u magnitudi stresnog odgovora na identični stresni podražaj (BERGER

i sur., 1987; POTTINGERET i sur., 1992; VON BORELL i LADEWIG, 1992; CUMMINS i GEVIRTZ, 1993; MARSLAND i sur., 1995.).

Neke od varijacija mogle bi biti zbog fenotipa koji je dijelom pod utjecajem vanjskih čimbenika kao što su hranidba i uvjeti držanja životinje, a dio varijacija je zasigurno uvjetovan genskim naslijeđem. Jedan od najznačajnijih modifikatora fenotipskog utjecaja na stresnu osjetljivost je spolna zrelost. U sisavaca postoji osobiti spolni dimorfizam u odgovoru osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda na stres (VAMVAKOPOULOS i CHROUSOS, 1993.). Smanjena podražljivost mužjaka na stresor korelira sa povišenom razinom androgenih hormona (BOISSY i BOUISSOU, 1994; HANDA i sur., 1994.), a povećana podražljivost ženki povezana je sa povišenom koncentracijom estrogena (LESNIEWSKA i sur., 1990; SPINEDI i sur., 1994.). Socijalni status je također dokazan kao utjecajan faktor individualne osjetljivosti životinje na stresor (SAPOLSKI, 1988.). Prilikom odabira jedinki za selekciju treba paziti da je magnituda odgovora na stresor perzistirajuća i stabilna kroz duže vremena, da se spriječe pogreške pri odabiru zbog promjenjive varijacije ili krivog mjerenja. Magnituda odgovora na stresor je karakteristika jedinke kroz cijeli njen život. U djece starosti šest mjeseci utvrđene su trajne individualne razlike u čimbenik nadbubrežne žlijezde (LEWIS i RAMSAY, 1995.). U štakora je koncentracija katekolamina u plazmi kao odgovor na stresor individualna karakteristika jedinke kroz najmanje dvanaest mjeseci (TAYLOR i sur., 1989.). U svinja (SCHOUTEN i WIEGANT, 1997.) i riba (POTTINGER i sur., 1992.) također su utvrđene trajne razlike u osjetljivosti na stresore kao individualne karakteristike.

Individualne razlike u osjetljivosti na stres vjerojatno su razlike u pragu, odnosno količini podražaja potrebnog za odgovor, prigušenju odnosno kapacitetu da se odgovor na podražaj zaustavi i reaktivaciji tj. sposobnosti odgovora na slijedeći podražaj (LEWIS, 1992.). Razlike u osjetljivosti na podražaj mogu biti na više razina, tj. u senzornoj, kognitivnoj, neurokemijskoj i endokrinnoj kaskadi (WALKER i sur., 1992.).

Peradarska industrija jedna je od prvih koja je počela ulagati velike napore u genetsku selekciju peradi prema ukupnom smanjenju osjetljivost na stres. Još od 1959. godine počelo se raspravljati o selekcioniranju purana s ciljem smanjena osjetljivosti na stres (BROWN, 1959.), a od tada je učinjen značajan napredak u razumijevanju fiziologije i patologije stresa u domaće peradi. Spoznaja da postoji veza između visoke koncentracije kortikosterona i predispozicije za virusna i mikoplazmatska oboljenja (GROSS i SIEGEL, 1985.) dovela je do strategije

selekcijom purana prema aliteracijama u produkciji kortikosterona pri djelovanju niske temperature u ulozi stresora (BROWN i NESTOR, 1974.). Nakon devet generacija bila je uočljiva velika razlika u koncentracijama kortikosterona, životinje su bile znatno teže, proizvodile su više jaja, uočena je veća plodnost i valivost, te manja smrtnost (BROWN i NESTOR, 1973.).

Osjetljivost na stres smatra se jednim od najvećih problema i u intenzivnom uzgoju svinja (PFEIFFER i VON LENGERKEN, 1991.). Svinje koje su manje osjetljive na stres imaju bolju konverziju hrane i brže rastu od svinja osjetljivijih na stres (HENNESSY i JACKSON, 1987.). Moguće je prepoznati svinje s različitim strategijama podnošenja stresa, “aktivnog” ili “pasivnog” pomoću promjene ponašanja na kratkotrajno obuzdavanje (SCHOUTEN i WIEGANT, 1997.). Kod svinja se još uvijek ne provodi selekcijski uzgoj s ciljem reduciranja osjetljivosti na stres, ali se pokušava eliminirati PPS (porcine stress syndorme) ili tzv. halotan stres gen, povezan s visokom osjetljivošću na stres (PFEIFFER i VON LENGERKEN, 1991.). Stresno osjetljive svinje manje su sposobne podnijeti velike količine mliječne kiseline tijekom stresa, što vodi smrti zbog acidoze, vazokonstrikcije, hipotenzije, hiperkalemije i smanjenog minutnog volumena srca.

Kao i kod drugih intenzivno držanih životinja okolišni stresori mogu imati značajni štetni učinak na rast (PICKERING, 1993.), reprodukciju (CAMPBELL i sur., 1992.) i otpornost na bolesti (PICKERING i POTTINGER, 1989.) uzgojnih riba. Selektivni uzgoj riba započeo je s ciljem poboljšanja proizvodnih karakteristika (TAVE, 1993.). S obzirom na vezu između osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i imunosupresije, stresni odgovor jedinke predložen je kao indirektni selekcijski kriterij za podložnost bolesti jedinke (REFSTIE, 1982; FEVOLDEN i sur., 1991.). Kao i u drugih kralježaka tako i u riba osjetljivost na stres pod utjecajem je genskog naslijeđa. Razlike u magnitudi kortizola uočene su u pet različitih linija kalifornijske pastrve kojih su držane u identičnim uvjetima i koje su povremeno izložene jednakim stresorima (PICKERING i POTTINGER, 1989.). Rezultati su dokazali da je stresna osjetljivost u riba nasljedna i da je moguć selekcijski uzgoj riba na smanjenju stresnu osjetljivost (POTTINGER i sur., 1994.).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Stres je nespecifična reakcija organizma na djelovanje nokse (stresora). Razlikuju se dva tipa stresa, pozitivni (eustres) i negativni (distress).
2. Očitovanje bolesti ovisi o specifičnoj akciji stresora te unutarnjim i vanjskim čimbenicima koji utječu na jedinku.
3. Stresni odgovor započinje aktivacijom središnjeg živčanog sustava koji prepoznaje neki stresor kao prijetnju homeostazi, on je korisna fiziološka reakcija na stres, a sastoji se od tri faze: faze alarmne reakcije, faze rezistencije i faze iscrpljenosti.
4. Kombinacija promjene ponašanja, odgovora autonomnog živčanog sustava te neuroendokrinog i imunskog odgovora čine zajedno stresni odgovor, a on može rezultirati povratkom u homeostazu ili razvojem patološkog stanja.
5. Hormoni nadbubrežne žlijezde i simpatički živčani sustav reguliraju stresni odgovor.
6. Hormoni uključeni u stresni odgovor modificiraju promet, sazrijevanje i diferencijaciju stanica imunskog sustava, ekspresiju adhezivnih molekula, kemoatraktanata, čimbenika stanične migracije te produkciju upalnih medijatora.
7. Stres može suprimirati, potencirati ili ne imati nikakav učinak na imunski sustav ovisno o tipu stresora (psihički, fizički itd.), o genskim svojstvima jedinke, starosti, društvenoj hijerarhiji te akutnom ili kroničnom tijeku djelovanja.
8. U istraživanjima na štakorima dokazano je da je imunski sustav pobuđen ako stresor djeluje kroz kraće razdoblje, nekoliko sati ili dan, a suprimiran ako stresor djeluje kroz duži period od nekoliko dana ili mjeseci.
9. Akutni stres pobuđuje staničnu imunost dok kronični stres stimulira humoralnu imunost i inhibira staničnu djelujući na ekspresiju citokina, te tako utječe na prijemljivost za mikroorganizme i tijek infekcije.
10. Pri djelovanju istog stresora dominantnije životinje mogu potencirati aktivaciju pojedinih imunskih komponenti, dok subordinantne životinje suprimiraju te iste imunsko-komponente, što može objasniti zašto pojedine životinje unutar skupine različito reagiraju na stresore.
11. Katekolamini utječu na rast i virulenciju mnogih Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija, te mogu poticati ili suprimirati aktivnost makrofaga ovisno o ekspresiji makrofagnih adrenergičnih receptora.

12. Dugotrajno povišena razina kortizola djeluje atrofično na sva limfatična tkiva i ima imunosupresivni učinak te dovodi do eozinopenije i limfopenije.
13. Hijerarhijski status je dokazan kao utjecajan čimbenik individualne osjetljivosti životinje na stresor.
14. Akutni stres može i ne mora imati utjecaj na reproduktivnost životinje, dok kronični stres kod gotovo svih vrsta domaćih životinja djeluje supresivno.
15. U sisavaca postoji osobiti spolni dimorfizam u odgovoru osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda na stres. Smanjena podražljivost mužjaka na stresor korelira sa povišenom razinom androgenih hormona, a povećana podražljivost ženki povezana je sa povišenom koncentracijom estrogena.
16. Genskom selekcijom moguće je proizvesti životinjske linije koje će imati smanjenu osjetljivost na stres i posljedično iskoristivost hrane, te stoga bolji rast, povećana reprodukcijska svojstva i smanjenu pojavnost bolesti.

## 8. SAŽETAK

Stres je nespecifični odgovor tijela na stresor kojeg organizam doživljava kao prijetnju homeostazi. Svaki stresor uzrokuje stres i specifičnu akciju, a očitovanje bolesti osim o specifičnoj akciji stresora ovisi o unutrašnjim čimbenicima jedinke (dob, spol, pasmina, gensko naslijeđe) i vanjskim čimbenicima (hranidba, način držanja i dr.). Razlikuju se dva tipa stresa, pozitivni (eustres) i negativni stres (distres). Stresni odgovor je korisna fiziološka reakcija na stres, a sastoji se od tri faze: faze alarmne reakcije, faze rezistencije i faze iscrpljenost, a čine ga kombinacija promjene ponašanja, odgovora autonomnog živčanog sustava te neuroendokrinog i imunološkog odgovora. Krajnji rezultat stresnog odgovora može biti povratak u homeostazu ili razvoj patološkog stanja. Glavnu ulogu u regulaciji stresnog odgovora imaju hormoni nadbubrežne žlijezde i simpatički živčani sustav. Stres može suprimirati, potencirati ili ne imati nikakav učinak na imunosni sustav ovisno o tipu stresora (psihički, fizički itd.), o genskim svojstvima jedinke, starosti, društvenoj hijerarhiji i akutnom ili kroničnom tijeku djelovanja. Pri dužem djelovanju stresora imunosni sustav je suprimiran posredstvom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Utjecajem na gensko naslijeđe kao na unutarnji čimbenik, selekcijskim uzgojem se pokušava smanjiti osjetljivost životinja na stres što posljedično rezultira bržim rastom, boljom raspolodnom sposobnošću i smanjenom pojavnosti bolesti.

**Ključne riječi:** stres, stresni odgovor, nadbubrežna žlijezda, imunost, selekcijski uzgoj

## 9. SUMMARY

### **Neuro-hormonal regulation of stress response and impact on immunity of domestic animals**

Stress is a non-specific response of the body to stressor which is perceived as a threat to homeostasis. Each stressor causes stress and a specific action. Manifestation of the disease depends on the stressors specific action, individuals internal factors (age, gender, breed, genetic inheritance) and external factors (nutrition, housing conditions, ect.). There are two types of stress, positive (eustress) and negative stress (distress). The stress response is a useful physiological response to stress and consists of three phases: alarm reaction, resistance phase and exhaustion phase. It is a combination of behavioral responses, responses of the autonomic nervous system, neuroendocrine and immune response. The result of stress response can be return to homeostasis or development of pathological conditions. Adrenal hormones and the sympathetic nervous system regulate stress response. Stress can suppress, potentiate or not have any effect on the immune system depending on the type of stressor (psychic, physical, etc.), on the genetic properties of the individual, age, social hierarchy and whether the effects are acute or chronic. If stress is prolonged, the immune system is suppressed through the hypothalamic-pituitary-adrenal gland axis. The influence of the genetic heritage as the intrinsic factor is used to reduce the sensitivity of animals to stress which consequently, results in faster growth, better reproductive capability and a reduced incidence of diseases.

**Keywords:** stress, stress response, adrenal glands, immunity, selective breeding.



## 10. LITERATURA

1. ANDERSON, M. T., S. K. ARMSTRONG (2006): The Bordetella bfe system: growth and transcriptional response to siderophores, catechols and neuroendocrine catecholamines. *J. Bacteriol.* 188, 5731-5740.
2. ARTHINGTON, J. D., S. D. EICHER, W. E. KUNKLE, F. G. MARTIN (2003): Effect of transportation and commingling on the acute-phase protein response, growth, and feed intake of newly weaned beef calves. *J. Anim. Sci.* 81, 1120-1125.
3. BASSOLS, A., R. TURK, P. RONCADA (2014): A proteomics perspective: From animal welfare to food safety. *Curr. Protein Pept. Sci.* 15, 156-168.
4. BEHL, C., F. LEZOUALC'H, T. TRAPP, M. WIDMANN, T. SKUTELLA, F. HOLSBOER (1997): Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrin.* 138, 101-106.
5. BERGER, M., BOSSERT, S. KRIEG, J.- C. DIRLICH, G. ETTMEIER, W. SCHREIBER, W., D. VON ZERSSEN (1987): Interindividual differences in the susceptibility of the cortisol system: an important factor for the degree of hypercortisolism in stress situations. *Biol. Psych.* 22, 1327–1339.
6. BERK, L. S. (1989): Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am. J. Med. Sci.* 298, 390-96.
7. BLECHA, F., S. L. BOYLES, J. G. RILEY (1984): Shipping supresses lymphocyte blastogenic responses in Angus and Brahma x Angus feeder calves. *J. Anim. Sci.* 59, 576-583.
8. BLECHA, F., P. E. BAKER (1986): Effect of cortisol in vitro and in vivo on production of bovine interleukin 2. *Am. J. Vet. Res.* 47, 841-845.
9. BOISSY, A. AND BOUISSOU, M. F. (1994): Effects of androgen treatment on behavioural and physiological responses of heifers to fear-eliciting situations. *Horm. Beh.* 28, 66–83.
10. BOOMERSHINE, C. S., W. P. LAFUSE, B. S. ZWILLING (1999): Beta 2 adrenergic receptor stimulation inhibits nitrix oxide generation by Mycobacterium avium infected macrophages. *J. Neuroimmunol.* 101, 68-75.
11. BROWN, C. A., B. G. HARMON, T. ZHAO, M. P. DOYLE (1997): Experimental Escherichia coli O157:H7 carriage in calves. *Appl. Environ. Microbiol.* 63, 27-32.

12. BROWN, K. I. (1959): Stress and its implications in poultry production. *World's Poultry Sci. J.* 15, 255–263.
13. BROWN, K. I., K. E. NESTOR (1973): Some physiological responses of turkeys selected for high and low adrenal response to cold stress. *Poult. Sci.* 52, 1948–1954.
14. BROWN, K. I., K. E. NESOR (1974): Implications of selection for high and low adrenal response to stress. *Poult. Sci.* 53, 1297–1306.
15. BROWNLIE, L. E., F. H. GRAU (1967): Effect of food intake on growth and survival of salmonellas and *Escherichia coli* in the bovine rumen. *J. Gen. Microbiol.* 46, 125-134.
16. CAMPBELL, P. M., T. G. POTTINGER, J. P. SUMPTER (1992): Stress reduces the quality of gametes produced by rainbow trout. *Biol. Reprod.* 47, 1140–1150.
17. CANNON, W. B. (1929): Organization for physiological homeostasis, *Physiol. Rev.* 3, 399-431
18. CHEN, C., D. R. BROWN, Y. XIE, B. T. GREEN, M. LYTE (2003): Catecholamines modulate *Escherichia coli* O157:H7 adherence to murine cecal mucosa. *Shock* 20, 183-188.
19. CUMMINS, S. E. R. N. GEVIRTZ (1993): The relationship between daily stress and urinary cortisol in a normal population: an emphasis on individual differences. *Beh. Med.* 19, 129–134.
20. CUOLANGES, V., P. ANDRE, O. ZIEGLER, L. BUCHHEIT, D. VIDON (1997): Utilization of iron-catecholamine complexes involving ferric reductase activity in *Listeria monocytogenes*. *Infect. Immun.* 65, 2778-85.
21. DHABHAR, F. S., B. S. McEWEN (1997): Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav. Immun.* 11, 286-306.
22. DHABHAR, F. S. (2009): Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomod.* 16, 300-317.
23. DOBSON, H., R. F. SMITH (2000): What is stress, and how does it affect reproduction? *Anim. Reprod. Sci.* 60, 743-752.
24. DOWD, S. E., T. R. CALLAWAY, J. MOROW-TESSCH (2007): Handling may cause increased shedding of *Escherichia coli* and total coliforms in pigs. *Foodborne Pathog. Dis.* 4, 99-102.

25. DOWLING, J. E. (2001): *Neurons and networks*, 2nd ed., The Belknap press of Harvard University press. Cambridge, pp. 585.
26. DUMESNIL DU BUISSON, F., J. P. SIGNORET (1962): Influences des facteurs externes sur le déclenchement de la puberté chez la truie. *Ann. Zoot.* 11, 53-59.
27. ELENKOV, I. J., G. P. CHROUSOS (1999): Stress, cytokine patterns and susceptibility to disease. *Balilieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 583-593.
28. EVEREST, P. (2007): Stress and bacteria: microbial endocrinology. *Gut.* 56, 1037-1038.
29. FEVOLDEN, S. E., T. REFSTIE, K. H. RØED (1991): Selection for high and low cortisol stress response in atlantic salmon (*salmo salar*) and rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture* 95, 53-65.
30. GLASER, R., J. K. KIECOLT-GLASER (2005): Stress induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 243-251.
31. GOYA, R. G., Y. E. SOSA, G. M. CONSOLE, M. DARDENNE (1995): Altered thyrotropic and somatotropic responses to environmental challenges in congenitally athymic mice. *Brain, Beh. Immun.* 9, 79-86.
32. GRAU, F. H., L. E. BROWNLIE, M. G. SMITH (1969): Effects of food intake on number of salmonellas and *Escherichia coli* in rumen and faeces of sheep. *J. Appl. Bacteriol.* 32, 122-117.
33. GROSS, W. B., P. B. SIEGEL (1985): Selective breeding of chickens for corticosterone response to social stress. *Poult. Sci.* 64, 2230-2233.
34. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2006): *Textbook of medical physiology*. 11<sup>th</sup> ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 19103-2899.35.
35. HANDA, R. J., K. M. NUNLEY, S. A. LORENS, J. P. LOUIE, R. F. MCGIVERN, M. R. BOLLNOW (1994): Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. *Physiol. Beh.* 55, 117-124.
36. HARRIS, G. W. (1948): Electrical stimulation of the hypothalamus and the mechanism of neural control of the adenohipophysis. *J. Physiol.* 107, 418-429.
37. HEDGE, M., T. K. WOOD, A. JAYARAMAN (2009): The neuroendocrine hormone norepinephrine increases *Pseudomonas aeruginosa* PA14 virulence through the las quorum-sensing pathway. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 84, 763-776.
38. HENNESSY, D. P. P. N. JACKSON, (1987): Relationship between adrenal responsiveness and growth rate. *Aust. pig Sci. Assoc.* pp.23.

39. JEFFERIES, W. M. (1991): Cortisol and Immunity. *Med. Hypotheses* 34, 198–208.
40. JOELS, M., T. Z. BARAM (2009): The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 459-466.
41. JOHNSON, E. O., T. C. KAMILARIS, G. P. CHROUSOS, P. W. GOLD (1992): Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioural homeostasis. *Neurosci. Biobeh. Rev.* 16, 115–130.
42. JONES, R. B. (1996): Fear and adaptability in poultry: insights, implications and imperatives. *World's poultry Sci. J.* 52, 131–174.
43. KELLEY, K. W., C. A. OSBORNE, J. F. EVERMANN, S. M. PARISH, D. J. HINRICHS (1981): Whole blood leukocyte vs. separated mononuclear cell blastogenesis in calves: time dependent changes after shipping. *Can. J. Comp. Med.* 45, 259-258.
44. KNOWLES, T., D. BROOM (1993): Effect of catching method on the concentration of plasma-corticosterone in end-of-lay battery hens. *Vet. Rec.* 21, 527-528.
45. LEWIS, M. (1992): Individual differences in response to stress. *Pediatrics* 90, 487–490.
46. LEWIS, M., D. S. RAMSAY (1995): Stability and change in cortisol and behavioural response to stress during the first 18 months of life. *Develop. Psychobio.* 28, 419–428.
47. LIPTRAP, R. M., J. I. RAESIDE (1983): Effect of cortisol on the response to gonadotrophin releasing hormone in the boar. *J. Endocrinol.* 97, 75-81.
48. LOMBORG, S. R., L. R. NIELSEN, P. M. HEEGAARD, S. JACOBSEN (2008): Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Vet. Res. Commun.*, 32, 576-582.
49. LYTE, M., S. ERNST (1992): Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* 50, 203-212.
50. LYTE, M., B. ARULANANDAM, K. NGUYEN, C. FRANK, A. ERICKSON, D. FRANCIS (1997a): Norepinephrine-induced growth and expression of virulence associated factors in enterotoxigenic and enterohemorrhagic strains of *Escherichia coli*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 412, 331-339.
51. LYTE, M., A. K. ERICKSON, B. P. ARULANANDAM, C. D. FRANK, M. A. CRAWFORD, D. H. FRANCIS (1997 b): Norepinephrine-induced expression of the K99 pilus adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232, 682-686.
52. MAO W., C. IWAI, P. C. KENG, R. VULAPALLI, C. S. LIANG (2006): Norepinephrine-induced oxidative stress causes PC-12 cell apoptosis by both endoplasmic reticulum stress and

mitochondrial intrinsic pathway: inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase survival pathway. *Am. J. Physiol. Sel. Physiol.* 290, 1373-1384.

53. MARSLAND, A. L., S. B. MANUCK, T. V. FAZZARI, C. J. STEWART, B. S. RABIN, (1995) : Stability of individual differences in cellular immune responses to acute psychological stress. *Psychosom. Med.* 57, 295–298.

54. MASON, J. W. (1974): Specificity in the organization of neuroendocrine response profiles. *Frontiers in neurology and neuro-science Research*. University of Toronto press, pp. 68-80.

55. McEWEN, B. S., R. M. SAPOLSKY (1995): Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiology.* 5, 205-216.

56. McEWEN, B. S., J. C. WIGFIELD (2003): The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm. Beh.* 43, 2-15.

57. McGLONE, J. J., E. A. LUMPKIN, R. L. NORMAN (1991): Adrenocorticotropin stimulates natural killer cell activity. *Endocrinology* 129, 1653-1658.

58. MEDZHITOV, R. (2008): Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454, 428–435.

59. MILES, B. A., W. P. LAFUSE, B. S., ZWILLING (1996): Binding of alpha-adrenergic receptors stimulates the anti-mycobacterial activity of murine peritoneal macrophages. *J. Neuroimmunol.* 71, 19-24.

60. MINTON, J. E. (1994): Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in model of acute stress in domestic farm animals. *J. Anim. Sci.* 72, 1891-1898.

61. MOBERG, G. P. (1991): How behavioral stress disrupts the endocrine control of reproduction of domestic animals. *J. Dairy Sci.* 74, 304-311.

62. MOBERG, G. P. (1996): Suffering from stress: an approach for evaluating the welfare of an animal. *acta agriculturae scandinavica, section a, animal science supplement* 27, 46–49.

63. MOBERG, G. P., J. A. MENCH (2000): The biology of animal stress - basic principles and implication for animal welfare, CAB International, New York, pp. 85199-359

64. NORDBERG, J., E. S. ARNER (2001): Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol. Med.* 31, 1287-1312.

65. ONEAL, M. J., E. R. SCHAFER, M. I. MADSEN, F. C. MINION (2008): Global transcriptional analysis of *Mycoplasma hyopneumoniae* following exposure to norepinephrine. *Microbiology* 154, 2581-2588.
66. PFEIFFER, H., G. VON LENGERKEN (1991): Reduction of stress and stress susceptibility in pigs as prerequisite for high results. 1. stress reduction serves effective exploitation of the genetic merit in pigs. *Arch. Tierz.* 2, 141–150.
67. PICKERING, A. D. (1993): Growth and stress in fish production. *Aquaculture* 111, 51–63.
68. PICKERING, A. D., T.G. POTTINGER (1989): Stress responses and disease resistance in salmonid fish: effects of chronic elevation of plasma cortisol. *Fish physiol. Biochem.* 7, 253–258.
69. PINEIRO, M., C. PINEIRO, R. CARPINTERO, J. MORALES, F. M. CAMPBELL, P. D. ECKERSALL, M. J. TOUSSAINT, F. LAMPREAVE (2007): Characterisation of the pig acute phase protein response to road transport. *Vet. J.* 173, 669-674.
70. PLOTSKY, P., T. BRUH, W. WALE (1985a): Evidence for multifactor regulation of the adrenocorticotropin secretory response to hemodynamic stimuli. *Endocrinol.* 116, 633-639.
71. PLOTSKY, P., T. BRUH, W. WALE (1985b): Hypophysiotropic regulation of ACTH secretion in response to insulin-reduce hypoglycemia. *Endocrinol.* 117, 323-329.
72. POLITIS, I., I. BIZELIS, A. TSIARAS, A. BALDI (2004): Effect of vitamin E supplementation on neutrophil function, milk composition and plasmin activity in dairy cows in a commercial herd. *J. Dairy Res.* 71, 273-278.
73. POTTINGER, T. G., A. D. PICKERING, M. A. HURLEY (1992): Consistency in the stress response of individuals of two strains of rainbow trout, *oncorhynchus mykiss*. *Aquacul.* 103, 275–289.
74. POTTINGER, T. G., T.A. MORAN, J. A. W. MORGAN (1994): Primary and secondary indices of stress in the progeny of rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) selected for high and low responsiveness to stress. *J. fish Biol.* 44, 149–163.
75. PRADIER, P., M. J. DAVICCO, A. SAFWATE, C. TOURNAIRE, M. DALLE, J. P. BARLET, P. DELOST (1986): Plasma adrenocorticotrophin, cortisol and aldosteron responses to ovine corticotrophin-releasing factor and vasopressin in sheep. *Endocrinol.* 111, 93-100.
76. RÅBERG, L., M. GRAHN, D. HASSELQUIST, E. SVENSSON (1998): On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. *Biol. Sci.* 265, 1637–1641.

77. RADEK, K. A. (2010): Antimicrobial anxiety: the impact of stress on anti-microbial immunity. *J. Leukoc. Biol.* 88, 263-277.
78. REECE, W. O. (2015): *Dukes' physiology of domestic animals*, 13th ed., Wiley-Blackwell, Danvers, pp. 1185-0139.
79. REFSTIE, T. (1982): Preliminary results: Differences between rainbow trout families in resistance against vibriosis and stress. *Devel. Comp. Immunol.* 2, 205–209.
80. RICHTER, S. D., T. H. SCHÜRMEYER, M. SCHEDLOWSKI, A. HÄDICKE, U. TEWES, R. E. SCHMIDT, T. O. WAGNER (1996): Time kinetics of the endocrine response to acute psychological stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 1956-60.
81. RODTIAN, P., G. KING, S. SUBROD, P. PMNGPIACHAN (1996): Oestrus behaviour of Holstein cows during cooler and hotter tropical season. *Anim. Reprod. Sci.* 45, 47-58.
82. SACO, Y., M. J. DOCAMPO, E. BREGA, X. MANTECA, A. DIESTRE, F. LAMPREAVE, A. BASSOLS (2003): Effect of transport stress on serum haptoglobin and pig-MAP in pigs. *Anim. Welf.* 12, 403-409.
83. SALAK-JOHNSON, J. L., J. J. McGLONE, R. L. NORMAN (1996): In vivo glucocorticoid effects on porcine natural killer cell activity and circulating leukocytes. *J. Anim. Sci.* 74, 584-592.
84. SALAK-JOHNSON, J. L., J. J. McGLONE (2007): Making sense of apparently conflicting data: Stress and immunity in swine and cattle. *J. Ani. Sci.* 85, 81-E88.
85. SAPOLSKY, R. M. (1988): Individual differences and the stress response: studies of a wild primate. *Adv. Exp. Med. Biol.* 245, 399–411.
86. SAPOLSKY, R. M., L. M. ROMERO, A. U. MUNCK (2000): How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrin. Rev.* 21, 55–89.
87. SCHOUTEN, W. G. P., V. M. WIEGANT (1997): Individual responses to acute and chronic stress in pigs. *Physiol. Scandin.* 640, 88–91.
88. SELYE, H. (1936): A Syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 138, 3479-32.
89. SELYE, H. (1950): Stress and the general adaptation syndrome. *Br. Med. J.* 1, 1383–1392.
90. SELYE, H. (1976): Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can. Med. Assoc. J.* 115, 53-56.

91. SORDILLO, L. M., S. L. AITKEN (2009): Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 104-109.
92. STERNBERG, E. M. (2006): Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 318–328.
93. SZABO, S., Y. TACHE, A. SOMOGYI (2012): The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief “Letter” to the Editor of *Nature*. *Stress.* 15, 472-478.
94. TAVE, D. (1993.): *Genetics for fish hatchery managers*. 2nd ed., Avi publishing company, Westport, Connecticut, pp.415.
95. TAYLOR, J., P. WEYERS, N. HARRIS, W. H. VOGEL (1989): The plasma catecholamine stress response is characteristic for a given animal over a one-year period. *Physiol. Beh.* 46, 853–856.
96. TURK, R., C. PIRAS, M. KOVAČIĆ, M. SAMARDŽIJA, H. AHMED, M. DE CANIO, A. URBANI, Z. F. MEŠTRIĆ, A. SOGGIU, L. BONIZZI, P. RONCADA (2012): Proteomics of inflammatory and oxidative stress response in cows with subclinical and clinical mastitis. *J. Proteomics*, 75, 4412-4428.
97. VAMVAKOPOULOS, N. C., G. P. CHROUSOS (1993): Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *J. Clin. Invest.* 92, 1896–1902.
98. VERBRUGGHE, E., F. BOYEN, W. GAASTRA, L. BEKHUIS, B. LAYMAN, A. VAN PARYS, F. HAESBROUCK, F. PASMEN (2012): The complex interplay between stress and bacterial infections in animals. *Vet. Microbiol.* 155, 115-127.
99. VON BORELL, E., J. LADEWIG (1992): Relationship between behaviour and adrenocortical response pattern in domestic pigs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 34, 195–206.
100. WALKER, C.-D., M. L. AUBERT, M. J. MEANEY, P. DRISCOLL (1992): Individual differences in the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical system after stressors: use of psychogenetically selected rat lines as a model. In: *Genetically Defined Animal Models of Neurobehavioural Dysfunctions* (Driscoll, P.), Birkhauser, Boston, pp. 276–296.



101. WALLGREN, P., I. L. WILEN, C. FOSSUM (1994): Influence of experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42, 301-316.
102. WEBSTER, J. I., L. TONELLI, E. M. STERNBERG (2002): Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 20, 125-163.
103. WEBSTER MARKETON, I. J., R. GLASER (2008): Stress hormones and immune function. *Cell. Immunol.* 252, 16-26.
104. WESTLEY, H. J., K. W. KELLEY (1984): Physiologic concentrations of cortisol suppress cell-mediated immune events in the domestic pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 177, 156-164.
105. WOLFENSON, D., Z. ROTH, R. MEIDAN (2000): Impaired reproduction in heat-stressed cattle: basic and applied aspect. *Anim. Reprod. Sci.* 61, 535-547.
106. YANG, E. V., R. GLASER (2000): Stress-induced immunomodulation: impact on immune defences against infectious diseases. *Biomed. Pharmac.* 54, 245-250.
107. YANG, E. V., R. GLASER (2002): Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *Int. Immunopharmacol.* 2, 315-324.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 19.11.1991. godine u Splitu. Pohađala sam osnovnu školu “Marko Marulić” u Sinju. Završetkom srednjoškolskog obrazovanja 2010. godine u srednjoj školi “Braća Radić” u Kaštel Štafiliću - Nehaj stekla sam zvanje veterinarski tehničar. Veterinarski fakultet u Zagrebu sam upisala 2010. godine, a apsolvirala sam 2016. godine. Dvanaesti semestar fakultetske nastave pohađala sam u Wrocławu, Poljska na “Wrocław University of Environmental and Life Sciences” u sklopu Erasmus + studijskog boravka. Služim se engleskim jezikom u govoru i pismu.