

CƠ CHẾ SINH LÝ CỦA PHẢN ỨNG STRESS Ở NGƯỜI

Nguyễn Thị Thu Hiền⁽¹⁾, Nguyễn Bình Phương⁽¹⁾

(1) Trường Đại học Thủ Dầu Một

Ngày nhận 6/01/2023; Ngày gửi phản biện 10/01/2023; Chấp nhận đăng 30/01/2023

Liên hệ email: hiennntt@tdmu.edu.vn

<https://doi.org/10.37550/tdmu.VJS/2023.01.376>

Tóm tắt

Trong bài tổng quan này, chúng tôi báo cáo về các nghiên cứu đánh giá tác động của sự gia tăng nội sinh và ngoại sinh của hormone căng thẳng đối với hoạt động nhận thức của con người, cơ chế phản ứng căng thẳng của con người để duy trì cân bằng nội môi trong điều kiện căng thẳng thực sự hoặc cảm nhận. Mục tiêu này đạt được thông qua cơ chế tự điều hòa liên quan chặt chẽ với đồng hồ trung tâm và ngoại vi bằng hệ thống thần kinh và nội tiết. Trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận (trục HPA) là một con đường điều tiết quan trọng trong việc duy trì các quá trình cân bằng nội môi này. Cortisol là sản phẩm cuối cùng của con đường này được tiết ra theo mô hình động, với những thay đổi về biên độ xung tạo ra mô hình sinh học. Trong giai đoạn căng thẳng cấp tính, nồng độ cortisol tăng lên và tính ổn định được duy trì. Trong tình trạng căng thẳng mãn tính, sự hoạt hóa của tuyến yên ở vùng dưới đồi thay đổi từ hormone giải phóng corticotropin chiếm ưu thế sang arginine vasopressin và nồng độ cortisol tăng lên do giảm chuyển hóa cortisol. Mức độ cortisol tăng cấp tính có lợi cho việc thúc đẩy sự sống sót của những người khỏe mạnh như một phần phản ứng trả lời của cơ thể. Tuy nhiên, tiếp xúc mãn tính với căng thẳng dẫn đến đảo ngược các tác động có lợi, với việc tiếp xúc với cortisol lâu dài có thể dẫn đến các vấn đề bao gồm hội chứng chuyển hóa, béo phì, ung thư, rối loạn sức khỏe tâm thần, bệnh tim mạch và tăng tính nhạy cảm nhiễm trùng. Bài báo này cũng thảo luận về điều chỉnh nội tiết thần kinh trong các trạng thái bệnh lý và liệu pháp điều trị dựa trên glucocorticoid.

Từ khóa: cơ chế, người, phản ứng, sinh lý, stress

Abstract

THE PHYSIOLOGICAL MECHANISM OF STRESS RESPONSE IN HUMAN

In this review, we report on studies evaluating the effects of endogenous and exogenous increases in stress hormones on human cognitive performance, human stress response mechanisms to maintain homeostasis under conditions of real or perceived stress. This goal is achieved through a mechanism of autoregulation closely related to the central and peripheral clocks by the nervous and endocrine systems. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) is an important regulatory pathway in the maintenance of these homeostatic processes. Cortisol as the end product of this pathway is secreted in a dynamic

pattern, with changes in pulse amplitude producing a biological pattern. During periods of acute stress, cortisol levels rise and stability is maintained. During chronic stress, hypothalamic pituitary activation changes from the predominant corticotropin-releasing hormone to arginine vasopressin, and cortisol levels are increased by decreased cortisol metabolism. Acutely elevated cortisol levels are beneficial for promoting survival in healthy individuals as part of the body's response. However, chronic exposure to stress reverses beneficial effects, with long-term exposure to cortisol possibly leading to problems including metabolic syndrome, obesity, cancer, disorders mental health, cardiovascular disease and increased susceptibility to infection. This article also discusses neuroendocrine regulation in pathological states and glucocorticoid-based therapies.

1. Đặt vấn đề

Xã hội hiện đại đã đặt ra những thách thức chưa từng có đối với trải nghiệm căng thẳng của con người. Trong cuộc sống, có rất nhiều sự kiện hoặc biến cố vượt quá khả năng giải quyết của cá nhân. Khi đó xuất hiện stress, cụ thể đó là những trạng thái tiêu cực về cảm xúc, nhận thức. Stress làm thay đổi hoạt động của hệ thống miễn dịch và hệ quả là làm thay đổi khả năng nhiễm bệnh theo hướng cá nhân dễ bị nhiễm bệnh hơn (Szabo và nnk., 2012). Căng thẳng mãn tính dẫn đến rối loạn nội tiết tố cơ thể thông qua hệ thống thần kinh, nội tiết. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các hệ thống thần kinh, nội tiết được điều chỉnh bởi căng thẳng mãn tính tiết ra các hormone để kích hoạt nhiều con đường truyền tín hiệu (Takahashi, 2017).

Căng thẳng bắt đầu trong não và ảnh hưởng đến não, cũng như các phần còn lại của cơ thể. Phản ứng căng thẳng cấp tính thúc đẩy sự thích nghi và tồn tại thông qua các phản ứng của hệ thống thần kinh, tim mạch, nội tiết, miễn dịch và trao đổi chất. Căng thẳng mãn tính có thể thúc đẩy và làm trầm trọng thêm sinh lý bệnh thông qua sự rối loạn điều hòa. Gánh nặng của căng thẳng mãn tính và những thay đổi đi kèm trong hành vi cá nhân như hút thuốc, ăn quá nhiều, uống rượu, ngủ kém chất lượng. Các vùng não như hồi hải mã, vỏ não trước trán và hạch hạnh nhân phản ứng với căng thẳng cấp tính và mãn tính, đồng thời cho thấy những thay đổi về hình thái và hóa học mà phần lớn có thể đảo ngược nếu căng thẳng mãn tính kéo dài hàng tuần. Tuy nhiên, không rõ liệu căng thẳng kéo dài trong nhiều tháng hoặc nhiều năm có thể gây ra những tác động không thể đảo ngược lên não hay không. Tính mềm dẻo thích ứng của căng thẳng mãn tính liên quan đến nhiều chất trung gian, bao gồm glucocorticoid, axit amin, các yếu tố nội sinh như yếu tố dinh dưỡng thần kinh não (BDNF), phân tử kết dính tế bào thần kinh đa nhân (PSA-NCAM) và chất kích hoạt plasminogen mô (tPA) (Elenkov & Chrousos, 2006).

Để đối phó với tác nhân gây căng thẳng, cơ thể sẽ kích hoạt nhiều quá trình động và phân cực để khôi phục cân bằng nội môi, duy trì sự sống và cuối cùng đạt được thành công về mặt tiến hóa cho các loài. Tầm quan trọng của hệ thống nội tiết trong điều hòa nội môi này đã được biết đến kể từ những nghiên cứu ban đầu của Hans Selye¹ vào những

năm 1930, khi sự hoạt hóa của trục giao cảm - tuyến thượng thận (SAM) và trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) được mô tả để đáp ứng với chấn thương thể chất và các hoạt động gắng sức cũng như các mối đe dọa tâm lý nhận thức được (Roenneberg & Mellow, 2016). Các quá trình cân bằng nội môi cũng tương tác với các Zeitgebers bên trong và bên ngoài như chu trình sáng - tối và đồng hồ sinh học bên trong cơ thể (Brown & Azzi, 2013; Roenneberg & Mellow, 2016). Những đồng hồ bên trong này cho phép cơ thể dự đoán những thay đổi thường xuyên của môi trường để đảm bảo thể lực tối ưu trong suốt 24 giờ và do đó là cơ hội tốt nhất để sống sót (Bass & Lazar, 2016). Phản ứng căng thẳng của con người là một cơ chế cân bằng nội môi bổ sung cung cấp cơ hội sống sót tốt hơn khi cơ thể bị đe dọa và huy động mạng lưới thần kinh và nội tiết hoạt động để tối ưu hóa chức năng nhận thức, tim mạch, miễn dịch và trao đổi chất. Trong bài tổng quan này, chúng tôi thảo luận về cách trục HPA giúp đạt được và duy trì cân bằng nội môi, nhịp điệu ultradian để tối ưu hóa tín hiệu glucocorticoid đặc hiệu của mô và duy trì phản ứng nhanh cần thiết cho hệ thống phản ứng với căng thẳng cấp tính và mãn tính, cuối cùng là mối liên quan giữa căng thẳng và bệnh tật.

2. Nội dung

Cơ chế điều khiển trục HPA và nhịp sinh học

Trục HPA (trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận) rất quan trọng đối với sự sống và là một phần chính trong hệ thống điều chỉnh nội môi (Gardner và nnk., 2019). Đầu ra của hệ thống này là glucocorticoid corticosterone nội sinh (ở loài gặm nhấm) hoặc cortisol (ở người), được gọi chung là CORT. Glucocorticoid có những tác dụng đa dạng và sâu rộng. Glucocorticoid thể hiện các chức năng chống viêm mạnh mẽ cả ở cấp độ nguyên bào và ở cấp độ phiên mã. Chúng có thể gây ra quá trình apoptosis của tế bào lympho T, bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa bazơ và bạch cầu ái toan (Sorrells & Sapolsky, 2007). Chúng cũng điều chỉnh nhiều gen tiền viêm mã hóa cytokine, chemokine và các enzym gây viêm có liên quan đến việc ức chế phiên mã AP1 và yếu tố nhân κB (NF κB) (Busillo & Cidlowski, 2013). Glucocorticoid cũng ức chế sự trình diện của kháng nguyên (Elenkov & Chrousos, 2006), biểu hiện phức tạp lớn của mô phân loại II 21 và kháng thể, có lợi cho đáp ứng của T helper 1 so với T helper (Abraham và nnk., 2006). Chúng ảnh hưởng đến tác động gây độc tế bào thông qua quá trình chết tế bào và stress oxy hóa, có vai trò trong điều hòa trao đổi chất thông qua việc sử dụng glucose và sản xuất ATP và tương tác với các chất dẫn truyền thần kinh chính và nhiều hệ thống peptidergic thần kinh thứ cấp (Belanoff và nnk., 2001). Như vậy, glucocorticoid điều chỉnh cảm xúc, nhận thức cảm xúc và tâm trạng (Roozendaal, 2002).

CORT là một hormone nội môi được tiết ra bởi tuyến thượng thận. Do đó, trong các điều kiện cơ bản, nó được tiết ra với một mô hình tiết đặc trưng theo đồng hồ sinh học với mức độ cao ngay trước khi thức dậy (bắt đầu chu kỳ hoạt động), sau đó là sự suy giảm ổn định xuống mức thấp trong giai đoạn ngủ hoặc không hoạt động. Nhịp điệu hàng

ngày của CORT được điều chỉnh thông qua sự giải phóng gián tiếp từ SCN đến nhân tâm thất (PVN) của vùng dưới đồi. Cơ thể chỉ có thể hoạt động tối ưu khi tất cả ức chế sự giải phóng hormone corticotropinreleasing (CRH) và arginine vasopressin (AVP) trong giai đoạn không hoạt động của chu kỳ (Jacobson, 2005). Hơn nữa, để tạo ra phản ứng thích hợp với các yếu tố gây căng thẳng về sinh lý, nhận thức và biểu hiện cảm xúc, thân não và hệ thống limbic cũng điều chỉnh hoạt động của HPA thông qua các dự báo tới PVN (Herman và nnk., 2005).

CRH và AVP được vận chuyển đến tuyến yên và kích thích các corticotrophs tuyến yên giải phóng hormone vỏ thượng thận (ACTH). ACTH được giải phóng vào hệ tuần hoàn và khi ở vỏ thượng thận sẽ kích thích sản xuất CORT. CORT trải qua quá trình tổng hợp và giải phóng trở lại hệ tuần hoàn, cho phép nó di chuyển đến các mô đích và tạo ra các hiệu ứng chuyển hóa, tim mạch, miễn dịch và nhận thức đặc trưng (Jacobson, 2005). CORT cũng hoạt động thông qua một vòng phản hồi tiêu cực tiềm ẩn và ức chế hoạt động của HPA thông qua các tác động ở cấp độ của tuyến yên, PVN dưới đồi và hồi hải mã (Herman và nnk., 2005).

Các cấp độ kiểm soát sinh học khác còn tồn tại, bao gồm cả sự phát triển thần kinh thể mi của tuyến thượng thận. Các tuyến thượng thận nhận được kích thích của hệ giao cảm thông qua các phóng xạ thần kinh của phần tự trị của PVN, làm thay đổi độ nhạy cảm của vỏ thượng thận đối với ACTH với việc giảm phản ứng trong chu kỳ sinh học (Buijs, 1999). Tổng hợp CORT và hoạt động của gen đồng hồ tuyến thượng thận cũng bị ảnh hưởng bởi cơ chế nhạy sáng xảy ra trong khoảng thời gian 24 giờ, với sự thay đổi ngưỡng chiếu xạ theo thời gian trong ngày. Do đó, phản ứng của tuyến thượng thận phụ thuộc vào cả độ chiếu xạ và giai đoạn sinh học (Kiessling và nnk., 2014; Husse và nnk., 2014). Bản thân tuyến thượng thận cũng có đồng hồ tự động điều chỉnh độ nhạy ACTH và nguồn gốc steroid, cho phép nó điều chỉnh khả năng kiểm soát nội môi của chính mình (Ishida và nnk., 2005).

Những biến động sinh học này trong việc kích hoạt các thụ thể glucocorticoid cũng có những tương tác quan trọng với nhiều quá trình cân bằng nội môi quan trọng khác, bao gồm hoạt động phiên mã của các gen khác đáp ứng với glucocorticoid và các phản ứng sinh lý tương ứng của chúng, chẳng hạn như hoạt động thể chất và nhiệt độ cơ thể (Bailey và Heitkemper, 2001).

Cơ chế phản ứng của trục HPA với căng thẳng

Căng thẳng cấp tính

Phản ứng cấp tính với căng thẳng là một quá trình năng động thay đổi theo thời gian, bắt đầu bằng các hành vi khuôn mẫu và sau đó thay đổi thành các hành vi hướng đến mục tiêu cụ thể đối với tác nhân gây căng thẳng, tiếp theo là kích hoạt SAM trong vòng vài giây và cuối cùng là trục HPA, với mức cao nhất của cortisol xuất hiện từ 15 đến 20 phút sau khi bắt đầu căng thẳng (Lightman, 2008). Những phản ứng sớm này cung cấp nguồn năng lượng tăng lên và bắt đầu lâu hơn, các hiệu ứng di truyền chậm hơn hạn

chế sự phát triển của vi khuẩn viêm nhiễm và các phản ứng nguy hiểm tiềm tàng khác (Nicolaidis và nnk., 2015).

Căng thẳng mãn tính

Đề đối phó với căng thẳng mãn tính, sự thay đổi năng động trong tỷ lệ AVP so với CRH trong PVN ở vùng dưới đồi xảy ra, cũng như sự giảm nhạy cảm của người với phản hồi glucocorticoid (Spiga và nnk., 2017). Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn là một ví dụ điển hình của căng thẳng mãn tính. Trong chứng ngưng thở khi ngủ, có sự gia tăng rõ rệt lượng cortisol được giải phóng trong mỗi nhịp bài tiết, sẽ bình thường hóa sau khi điều trị áp lực đường thở dương liên tục (Henley và nnk., 2009). Trong trường hợp bệnh nặng, tình hình có phần khác với mức độ cortisol tăng lên do căng thẳng kéo dài xuất hiện trong vài ngày đầu thứ phát do tăng nhạy cảm của tuyến thượng thận với ACTH và tăng tổng hợp cortisol (Boonen và nnk., 2013). Trong thời gian bị bệnh nguy kịch lâu dài, sự thay đổi hơn nữa trong quy định trục HPA xảy ra với việc giảm chuyển hóa cortisol trở thành một yếu tố vô cùng quan trọng trong việc duy trì mức cortisol huyết tương tăng (Peeters và nnk., 2018).

Cơ chế truyền tín hiệu glucocorticoid

Các thụ thể glucocorticoid (GR) và thụ thể mineralocorticoid (MR) là các thụ thể nhân nội bào cho CORT (Dallman, 2005). Ái lực của CORT đối với MR cao hơn gấp xấp xỉ năm lần đến mười lần so với ái lực của GR55. Sự liên kết của CORT với các thụ thể của nó dẫn đến chuyển đổi hoặc kìm hãm sự phiên mã bộ gen cũng như các tác động lên hệ gen nhanh hơn (Russell và nnk., 2010). Các biến thể liên kết màng có ái lực corticoid thấp hơn so với các đối tác hạt nhân cổ điển của chúng. MR hạt nhân nói chung thường xuyên bị chiếm đóng vào ban ngày và chỉ trở nên trống rỗng ở mức CORT rất thấp được tìm thấy vào ban đêm ở người hoặc vào ban ngày ở loài gặm nhấm. Khi mức CORT tăng đến ngưỡng tới hạn (trong thời kỳ đỉnh sinh học hoặc sau căng thẳng cấp tính hoặc mãn tính), GR nhân và MR, GR được liên kết màng xảy ra (Peeters và nnk., 2018). Một ngoại lệ đối với hiệu ứng này là SCN vùng dưới đồi, dường như không được điều chỉnh bằng cách tạo mạch CORT (Walker và nnk., 2012). Do đó, SCN là nơi mà CORT nội sinh không thể thay đổi chức năng của đồng hồ. Đặc điểm này là do thiếu thụ thể corticosteroid hay cấu trúc nhiễm sắc bị thay đổi vẫn chưa rõ ràng.

Một mức độ kiểm soát quy định khác là tính đặc hiệu của mô phân bố GR và MR. GR hiện diện khắp não và các mô ngoại vi trong khi MR khu trú hạn chế hơn, chủ yếu được tìm thấy trong mô tim mạch, gan và thận, cũng như các vùng corticolimbic của não (Dallman, 2005). Mặc dù GR hiện diện khắp não, chỉ có hồi hải mã, hạch nền, vách ngăn bên và hạch hạnh nhân trung gian có tỷ lệ MR: GR cao (Patel và nnk., 2000). Phản ứng này giúp chuẩn bị cho một phản ứng với tác nhân gây căng thẳng thông qua việc tăng cường tính dẻo của khớp thần kinh ở cấp độ tế bào, dẫn đến thay đổi hành vi dưới dạng thay đổi ra quyết định, thiên vị giảm dần và đánh giá rủi ro (Groeneweg và nnk., 2011). Mặc dù não khác các khu vực vẫn có thể phản ứng với những thay đổi trong CORT, điều này sẽ chỉ thông qua GR bộ gen và hệ gen của chúng. Do đó, tính đặc hiệu của vùng này

trong sự phát triển của thụ thể sẽ điều chỉnh tín hiệu corticosteroid, bao gồm cả việc kích hoạt và chấm dứt các phản ứng căng thẳng, và có khả năng quan trọng để thúc đẩy các cơ chế bảo vệ thích nghi lâu dài như lập kế hoạch chiến lược, lưu trữ và củng cố bộ nhớ (Russell và nnk., 2015). Mô hình tiết ACTH và cortisol bị ảnh hưởng bởi vô số yếu tố, bao gồm di truyền, hormone giới tính, ảnh hưởng biểu sinh, các yếu tố môi trường và tuổi tác, dẫn đến sự đa dạng của cá nhân (Kyrou và nnk., 2006). Do đó cần có nhiều nghiên cứu hơn để xác định tỷ lệ cortisol và cortisone trong mô có thể thay đổi như thế nào khi căng thẳng và liệu điều này có thể cung cấp thêm một cơ chế nào để bảo vệ trạng thái cân bằng nội môi của cơ thể hay không.

Mối liên quan giữa phản ứng stress và bệnh tật

Căng thẳng (stress) là bất kỳ tác nhân kích thích nào phá vỡ hoặc đe dọa sự cân bằng tĩnh tại. Phản ứng căng thẳng là một cơ chế có thể khôi phục quá trình cân bằng nội môi và thúc đẩy quá trình tự bảo tồn thông qua sự tương tác phức tạp giữa trục HPA, hệ thống thần kinh tự trị trung ương và ngoại vi và hệ thống miễn dịch (Gardner và nnk., 2019). Trục HPA phản ứng với căng thẳng bằng cách nhanh chóng giải phóng CORT. Vì CORT rất ưa mỡ, nó không được tích trữ sẵn mà được tổng hợp để đáp ứng với ACTH. Trong thời gian căng thẳng kéo dài, sự phân ly giữa bài tiết ACTH và CORT giảm, chủ yếu do tăng nhạy cảm của tuyến thượng thận với ACTH hoặc các cơ chế không qua trung gian của ACTH (Gjerstad và nnk., 2018). Các nghiên cứu ở động vật cho thấy sự thay đổi này phát sinh thứ phát sau những thay đổi trong việc điều hòa cả các con đường truyền tín hiệu nội thượng thận gây kích thích và ức chế (Gibbison và nnk., 2015).

Sự gia tăng nhanh chóng mức CORT được thấy trong điều kiện căng thẳng làm tăng khả năng dự trữ năng lượng bằng cách thúc đẩy quá trình tạo gluconeogenesis và ức chế sản xuất insulin kết hợp với sự co thắt mạch máu, hỗ trợ đưa máu đến các cơ và não (Viblanco và nnk., 2018). CORT thúc đẩy sự tỉnh táo và kích thích chức năng nhận thức. CORT cũng có tác dụng tiền viêm, dẫn đến tăng phản ứng với nhiễm trùng (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015). Tình trạng căng thẳng mãn tính chắc chắn dẫn đến việc đảo ngược các tác dụng có lợi khi phơi nhiễm cortisol lâu dài trở nên không thích hợp, dẫn đến một loạt các triệu chứng và trạng thái bệnh, bao gồm hội chứng chuyển hóa, béo phì, rối loạn sức khỏe tâm thần, bệnh tim mạch và tăng tính nhạy cảm nhiễm trùng (Biddie và nnk., 2012).

Liên quan đến chức năng miễn dịch, các thành phần của cả hệ thống miễn dịch thích nghi và bẩm sinh đều trải qua các biến thể về mức độ và chức năng để tối ưu hóa phản ứng và phục hồi đối với mầm bệnh (Oster và nnk., 2017). Đồng hồ sinh học tự chủ cũng được tìm thấy trong các tập hợp khác nhau của các tế bào miễn dịch, bao gồm đại thực bào và tế bào lympho (Keller và nnk., 2009). CORT cũng có vô số tác dụng đối với hệ thống miễn dịch. CORT tăng miễn dịch, do tác dụng của steroid hoặc sự phát triển của kháng glucocorticoid, làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng. Căng thẳng mãn tính có thể làm suy giảm chức năng GR do tiếp xúc lâu dài với việc giải phóng các cytokine tiền viêm (Miller và nnk., 2002).

Tiếp xúc lâu dài với CORT cũng làm tăng nồng độ glucose trong máu và kích thích sự trưởng thành của tiền tế bào mỡ, thúc đẩy sự gia tăng mỡ (Spiegel và nnk., 1999). Béo phì cũng có liên quan đến bệnh viêm tuyến thấp miễn tính bằng yếu tố hoại tử khối u (TNF) và IL6. TNF ức chế các con đường truyền tín hiệu insulin nội bào và IL6 thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch và chuyển hóa glucose và lipid (Dallman và nnk., 2006), tất cả đều tương tác với trục HPA. Các nghiên cứu về một vấn đề liên quan đến căng thẳng ngày càng phổ biến là thiếu ngủ, xác nhận nồng độ CORT tăng cao, sau đó đóng vai trò như một yếu tố nguy cơ khác đối với tình trạng kháng insulin (McEwen, 2006). Về mặt hành vi, tình trạng thiếu ngủ miễn tính có liên quan đến việc gia tăng sự thèm ăn và tiêu hao năng lượng (Zhu và nnk., 2019). Tiếp xúc với CORT miễn tính cũng kích thích các con đường tưởng thưởng mesolimbic trong não, dẫn đến tăng lượng thức ăn ngon miệng như dung dịch đường sucrose. Ngoài ra, việc tăng cường thèm ăn thể được kích thích bởi mức leptin và ghrelin. Trong thời kỳ căng thẳng miễn tính, người ta cho rằng hai loại hormone này không còn có thể báo hiệu chính xác nhu cầu calo. Hệ quả trong tình huống này là cơ thể có nhận thức sai lầm về việc không có đủ năng lượng (Knutson & Van, 2008). Hiệu ứng này được thấy khi kết hợp với sự gia tăng nồng độ cytokine tiền viêm, khi căng thẳng miễn tính và gián đoạn có liên quan đến sự phát triển của các biến chứng chuyển hóa.

3. Kết luận

Khi xã hội thay đổi cùng với sự phát triển mọi mặt của thế giới và việc sử dụng phương tiện truyền thông xã hội cũng như những thay đổi trong giao tiếp giữa các cá nhân, nhiều quá trình thích ứng về mặt tiến hóa của chúng ta có nguy cơ trở nên không phù hợp và trở thành yếu tố gây stress. Muốn hiểu được nguyên nhân ngày càng tăng của các bệnh liên quan đến stress ở người, chúng ta cần phải quay lại các nguyên tắc đầu tiên và hiểu các cơ chế cơ bản điều chỉnh các mô hình hoạt động sinh lý và bài tiết hormone của cơ thể. Nếu muốn đạt được mục tiêu của y học cá nhân hóa, chúng ta cần phải đưa ra các phương pháp để đo lường các mô hình cơ bản của hoạt động trao đổi chất và miễn dịch của tế bào, nghiên cứu những can thiệp điều trị mới để chống lại các nguyên nhân liên quan đến môi trường và các bệnh căng thẳng liên quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Abraham, I. M., Meerlo, P. & Luiten, P. G. (2006). Concentration dependent actions of glucocorticoids on neuronal viability and survival. *Dose Response*, 4, 38-54.
- [2] Bailey, S. L. & Heitkemper, M. M. (2001). Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness- eveningness effects. *Chronobiol. Int*, 18, 249-261.
- [3] Buijs, R. M. et al. (1999). Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur. J. Neurosci*, 11, 1535-1544.
- [4] Busillo, J. M. & Cidlowski, J. A. (2013). The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol. Metab*, 24, 109-119.

- [5] Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. & Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *J. Psychiatr. Res.* 35, 127-145.
- [6] Biddie, S. C., Conway-Campbell, B. L. & Lightman, S. L. (2012). Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology*, 51, 403-412.
- [7] Brown, S. A. & Azzi, A. (2013). Peripheral circadian oscillators in mammals. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 45-66.
- [8] Boonen, E. et al. (2013). Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N. Engl. J. Med.*, 368, 1477-1488.
- [9] Dallman, M. F. (2005). Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. *Front. Neuroendocrinol.*, 26, 103-108.
- [10] Dallman, M. F. et al. (2006). Glucocorticoids, chronic stress, and obesity. *Prog. Brain Res.*, 153, 75-105.
- [11] Elenkov, I. J. & Chrousos, G. P. (2006). Stress system — organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 13, 257-267.
- [12] Gardner, M. et al. (2019). Dysregulation of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and cognitive capability at older ages: individual participant meta-analysis of five cohorts. *Sci. Rep.*, 9, 4555.
- [13] Gibbison, B. et al. (2015). Dynamic pituitary-adrenal interactions in response to cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 43, 791-800.
- [14] Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R. & Joels, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J. Endocrinol.*, 209, 153-167.
- [15] Gjerstad, J. K., Lightman, S. L. & Spiga, F. (2018). Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 21, 403-416.
- [16] Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K. & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29, 1201-1213.
- [17] Husse, J., Leliavski, A., Tsang, A. H., Oster, H. & Eichele, G. (2014). The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *FASEB J.*, 28, 4950-4960.
- [18] Henley, D. E. et al. (2009). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 4234-4242.
- [19] Ishida, A. et al. (2005). Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab.* 2, 297-307.
- [20] Jacobson, L. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 34, 271-292.
- [21] Kiessling, S., Sollars, P. J. & Pickard, G. E. (2014). Light stimulates the mouse adrenal through a retinohypothalamic pathway independent of an effect on the clock in the suprachiasmatic nucleus. *PLOS ONE* 9, e92959.
- [22] Kyrou, I., Chrousos, G. P. & Tsigos, C. (2006). Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1083, 77-110.
- [23] Knutson, K. L. & Van Cauter, E. (2008). Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1129, 287-304.

- [24] Lightman, S. L. (2008). The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J. Neuroendocrinol*, 20, 880-884.
- [25] McEwen, B. S. (2006). Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism* 55, S20-S23.
- [26] Miller, G. E., Cohen, S. & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro- inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol*, 21, 531-541.
- [27] Nicolaidis, N. C., Kyratzi, E., (2015). Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P. & Charmandari, E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22, 6-19.
- [28] Oster, H. et al. (2017). The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr. Rev*, 38, 3-45.
- [29] Peeters, B. et al. (2018). Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 44, 1720-1729.
- [30] Patel, P. D. et al. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J. Psychiatr. Res*, 34, 383-392.
- [31] Roozendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem*, 78, 578-595.
- [32] Roenneberg, T. & Merrow, M. (2016). The circadian clock and human health. *Curr. Biol*, 26, R432-R443.
- [33] Russell, G. M. et al. (2010). Rapid glucocorticoid receptor- mediated inhibition of hypothalamic-pituitary-adrenal ultradian activity in healthy males. *J. Neurosci*, 30, 6106-6115.
- [34] Russell, G. M., Kalafatakis, K. & Lightman, S. L. (2015). The importance of biological oscillators for HPA activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation. *J. Neuroendocrinol*, 27, 378-388.
- [35] Sorrells, S. F. & Sapolsky, R. M. (2007). An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav. Immun*, 21, 259-272.
- [36] Spiga, F. et al. (2017). Dynamic responses of the adrenal steroidogenic regulatory network. *Proc. Natl Acad. Sci, USA* 114, E6466-E6474.
- [37] Szabo, S., Tache, Y. & Somogyi, A. (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.
- [38] Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354, 1435-1439.
- [39] Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat. Rev. Genet*. 18, 164-179.
- [40] Viblanc, V. A. et al. (2018). An integrative appraisal of the hormonal and metabolic changes induced by acute stress using king penguins as a model. *Gen. Comp. Endocrinol*, 269, 1-10.
- [41] Walker, J. J. et al. (2012). The origin of glucocorticoid hormone oscillations. *PLOS Biol*, 10, e1001341
- [42] Zhu, B., Shi, C., Park, C. G., Zhao, X. & Reutrakul, S. (2019). Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: a comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev*, 45, 18-30.