

„Stare” i „nowe” neuropeptydy jako modulatory czynności osi stresu (podwzgórze–przysadka–nadnercza)

An „old” and „new” neuropeptides as modulators of the stress axis (hypothalamus–pituitary–adrenal)

Miłosz Gołyszny

Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Permanetne utrzymywanie się stresu lub częste epizody narażenia na bodźce stresowe prowadzą do nadreaktywności układów neurohormonalnych. Wysoki poziom stresu skutkuje próbą przywrócenia homeostazy poprzez zmiany adaptacyjne w układach neurohormonalnych, neurotransmisji i neuromodulacji.

Głównym układem neurohormonalnym stresu jest oś HPA, której funkcję moduluje działanie neurotransmitterów, ale również neuromodulatorów peptydowych (neuropeptydów) – dawno poznanych, takich jak arginino-wazopresyna (AVP), oksytocyna (OXT) oraz poznanych relatywnie niedawno, takich jak oreksyny (OX), nesfatyna-1, feniksyna (PNX), speksyna (SPX), neuropeptyd S (NPS), relaksyna-3 (RLN-3). Okazuje się, że rola neuropeptydów w tej regulacji jest znacząca i może się stać w przyszłości celem terapeutycznym, z punktu widzenia neuropsychofarmakologii.

Analiza prac ukazujących się w ostatnich latach wyraźnie potwierdza, że substancje, określane obecnie jako neuropeptydy uczestniczą w regulacji osi stresu (HPA). Są zaangażowane nie tylko w prostą modulację osi neurohormonalnej, ale również wiele z nich wykazuje potencjały anksjogenne bądź anksjolityczne. Obecnie poszukuje się nowych „targetów” w neuropsychofarmakologii zaburzeń afektywnych, a coraz szersza wiedza na temat neuropeptydów powinna naprowadzić fokus nowych badań na modulację transmisji neuropeptydowej w celu unowocześnienia, ulepszenia terapii chorób afektywnych. Neuropeptydy mogą w przyszłości stać się głównym celem leków tymoleptycznych i anksjolitycznych, jednak wiedza na temat regulacji osi stresu musi być stale pogłębiana o mechanizmy modulacji neuropeptydowej (neuropeptydów już dawno poznanych), ale także o nowe białka OUN (takie jak te przytoczone w treści artykułu).

Słowa kluczowe: neuropeptydy, stres, HPA

Przedrukowano za zgodą z: *Psychiatria* 2018; 15 (3): 135–147

Wstęp

Zmiana środowisk zewnętrznego i wewnętrznego wywołująca reakcję stresową jest stresorem. Stresory dzieli się natomiast na fizyczne oraz psychiczne, w zależności od drogi przepływu informacji do organizmu. Stres to nadmierna reakcja organizmu na obciążenia, obejmująca zmiany neurohormonalne. Czynniki stresogenne mogą być różnorodnej natury (głód, pragnienie, zimno, gorąco, hipowolemia, uraz

mechaniczny, zabieg chirurgiczny, ciężki wysiłek fizyczny itp.), ale także emocjonalne, na przykład strach, poczucie zagrożenia. Czynniki stresogenne zasadniczo nie zagrażają homeostazie organizmu, a odpowiedź fizjologiczna na nie ma charakter adaptacyjny – celem staje się utrzymanie bądź przywrócenie homeostazy [1–3]. Adaptacja do stresu jest uznawana za proces dynamiczny, koordynowany przez strukturę układu nerwowego [4]. W przypadku ludzi adaptacja jest rozumiana jako dostosowywanie się jednostki

do zmian psychospołecznych, zwłaszcza tych, które mają znaczące implikacje emocjonalne.

Permanetne utrzymywanie się tego typu pobudzenia lub kumulowanie skutków kolejno po sobie następujących epizodów stresowych może jednak prowadzić do nadreaktywności układów neurohormonalnych odpowiadających za reakcję na stres [5]. Według Selye [6] organizm pozostający w równowadze posiada zdolności adaptacyjne, gdy poziom stresu jest albo relatywnie niski, uciążliwy dla osobnika, lecz w pełni możliwy do adaptacji, albo średni – wtedy jest już szkodliwy dla organizmu. Wysoki poziom stresu, szkodliwy dla osobnika i powodujący jego cierpienie, trudny do adaptacji, Selye określa jako dystres.

Oś stresu (podwzgórze–przysadka–nadnercza) pozostaje pod kontrolą neurotransmitterów oraz, co dowiedziono niedawno, neuromodulatorów peptydowych (neuropeptydów) [7, 8]. Okazuje się, że rola neuropeptydów w tej regulacji jest znacząca i może stać się ona w przyszłości celem terapeutycznym, z punktu widzenia neuropsychofarmakologii.

Neurobiologia reakcji stresowej

Aby organizm mógł percypować i właściwie zareagować, każdy bodziec stresogenny (zewnętrzny czy wewnętrzny) musi zostać zarejestrowany przez układ nerwowy, a następnie dotrzeć do struktur limbicznych. Układ limbiczny, obejmujący korę mózgową, struktury podkorowe (w tym jądra migdałowe) oraz zakręt hipokampalny, komunikuje się za pomocą kaskady zdarzeń neurochemicznych z wieloma strukturami mózgu i ma szczególne znaczenie w wyzwalaniu reakcji stresowych [9]. Informacje o bodźcach docierające ze środowiska zewnętrznego, na drodze do kory mózgowej, są przekazywane do odpowiednich pól czuciowych wzgórza. Stąd sygnały transmitowane są do ciał migdałowych poprzez połączenie neuronalne *explicit* lub poprzez połączenie wzgórze–kora mózgowia–ciała migdałowe – *implicit*. Pierwsze z tych połączeń jest krótszą i szybszą drogą neuronalną, ale ponieważ omija korę mózgową, stanowi tylko wejście pierwotne, a informacje płynące tą drogą nie docierają do świadomości. W połączeniu ze stymulacją noradrenergiczną z miejsca sinawego impulsy te są jednak niezbędne do wywołania pobudzenia emocjonalnego i alarmowego w pierwotnej reakcji na stres. Obie drogi przekazują impulsy do jąder bocznych ciał migdałowych, skąd informacje płyną do innych struktur, takich jak jądra podstawy przodomózgowia [10]. Hipokamp, inaczej niż ciało migdałowe, nie otrzymuje informacji dotyczących pojedynczych sygnałów sensorycznych, lecz informacje ogólne, osadzone w konkretnym kontekście. Systemy sensoryczne neocortex (kory nowej – najmłodszej filogenetycznie) otrzymują informacje o bodźcach zewnętrznych, tworząc ich czuciowe reprezentacje. Układ ten przekazuje następnie impulsy do ośrodków

kojarzeniowych, takich jak kora przedczołowa i potyliczno-skroniowo-ciemieniowa, a stąd do ośrodków, w których odbywa się integracja czuciowej reprezentacji bodźców. Stamtąd impulsy płyną do hipokampa, gdzie postępuje ich analiza. Hipokamp wysyła następnie informację zwrotną do neocortex, a także informację pierwotną do ciał migdałowych i jądra przykomorowego (PVN, *paraventricular nucleus*). Wydaje się, że w tych ostatnich strukturach pełni ona funkcję spowalniczą lub wygaszaczą reakcji. Ciała migdałowe otrzymują podstawowe informacje czuciowe ze wzgórza, bardziej przetworzone docierają szlakiem prowadzącym przez wzgórze i korę, a kompleksowe i zintegrowane, przeanalizowane w konkretnym kontekście – z hipokampa [9, 10]. Hipokamp i związane z nim pola korowe odpowiadają za procesy tworzenia i odzyskiwania informacji z ośrodków korowych i podkorowych. Dzięki temu mechanizmowi impulsy, które docierają z tych swoistego rodzaju „magazynów wspomnień” do hipokampa, działając jako wewnętrzne stresory, mogą prowadzić do wystąpienia reakcji stresowej, której źródłem nie jest bieżąca sytuacja, lecz tylko wspomnienie o bodźcu awersyjnym z przeszłości. Każdy organizm przechowuje w strukturach pamięciowych wspomnienia o nieprzyjemnych wydarzeniach, które przywołane sprawiają, że wyzwalane są reakcje emocjonalne i wegetatywne charakterystyczne dla stanu stresu [11, 12]. Ciała migdałowe są włączone w analizę emocjonalnego znaczenia stresorów zewnętrznych, rozumianych zarówno jako pojedyncze bodźce, jak i rozbudowane sytuacje stresogenne, a także uczestniczą w emocjonalnej ocenie bodźców endogennych. Należy podkreślić, że różne wyjścia neuronalne z ciał migdałowych mogą aktywować odmienne reakcje behawioralne, autonomiczne oraz neurohormonalne. Projekcje podążające do bocznego podwzgórza (LHA, *lateral hypothalamic area*) pośredniczą w aktywacji współczulnej składowej układu współczulno-nadnerczowego, projekcje do grzbietowych jąder motorycznych nerwu błędnego aktywują część przywspółczulną układu autonomicznego, projekcje do struktur pnia mózgu aktywują szlaki noradrenergiczne, dopaminergiczne i neuropeptydowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), projekcje wysyłane do części pnia mózgu – śródmózgowia odpowiadają za wystąpienie odpowiednich reakcji behawioralnych, a najważniejsze w omawianym kontekście drogi projekcyjne bezpośrednie (do PVN) i pośrednie (do jąder podstawy) uczestniczą w aktywacji reakcji neurohormonalnych charakterystycznych dla danego rodzaju stresu [13]. W 1958 roku amerykański neurobiolog Nauta przedstawił morfologiczno-funkcjonalną koncepcję powstawania emocji [14]. Naukowiec zauważył, że śródmózgowie jest silnie powiązane zarówno eferentnie, jak i aferentnie z ciałem migdałowym oraz podwzgórzem. Koncepcja kręgu limbiczno-śródmózgowiowego opiera się na wzajemnym oddziaływaniu struktur pnia mózgu z podwzgórzem i ciałami migdałowatymi. Wysyłane są projekcje do jądra środkowego ciała migdałowego, a następnie

tworzy się trakt podążający do skupisk monoaminergicznych oraz cholinergicznym w pniu mózgu. Dzięki temu połączeniu ciało migdałowe jest w stanie uruchomić natychmiastowe reakcje autonomiczne oraz neuroendokryne, które są według Nauty podstawą zachowań impulsywnych w sytuacjach obronnych.

Serotonina (5-HT) uczestniczy w stresowej aktywacji osi stresu. Komórki należące do układu serotonergicznego są położone głównie w jądrach szwu w obrębie pnia mózgu i wysyłają aksony do układu limbicznego i neocortex. Szlak nerwowy łączący grzbietowe jądro szwu z przodomózgiem unerwia ciała migdałowe i jądro łukowate rdzenia przedłużonego. Jak wskazują Tafet i Bernardini [13] układ ten uczestniczy w wywoływaniu lęku antycypacyjnego. W sytuacji alarmowej tego typu pobudzenie ma duże znaczenie adaptacyjne i stanowi informację dla układu limbicznego, że zaistniała sytuacja lub działający bodziec jest związany z nieprzyjemnymi doświadczeniami. Wzrost aktywności w obrębie opisanych struktur może także kontrolować emocjonalną reakcję na sytuację stresogenną. Nadmierna aktywacja traktu łączącego grzbietowe jądro szwu z przodomózgiem jest związana z występowaniem fobii i ogólnymi zaburzeniami lękowymi [15]. Trakt, który łączy środkowe jądro szwu z przodomózgiem unerwia komplementarne struktury, przede wszystkim hipokampy. Aktywacja tej drogi może odpowiadać za wystąpienie tolerancji na bodźce, których nie można uniknąć. W konsekwencji, ostre reakcje unikania mogą być w końcu zniwelowane częstym powtarzaniem stymulacji, która je wywołuje [16]. Jest to związane ze sprawowaniem neutralizującej kontroli nad negatywnymi doświadczeniami emocjonalnymi przez wywoływanie relaksacji, satysfakcji i beczynności. Nadmierne pobudzenie tego układu skutkuje wyuczoną bezradnością, a jej konsekwencją może być stan depresyjny. Dodatkowo, nie mniej istotny jest fakt, że włókna serotonergiczne unerwiają neurony syntetyzujące czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF, *corticotropin-releasing factor*) w PVN. Neurony serotonergiczne sprawują kontrolę nad osią stresu i układem współczulno-nadnerczowym, a glikokortykosteroidy i aminy katecholowe wydzielane w stanie stresu mogą zwrótnie kontrolować ich aktywność [15]. Również dopamina (DA), która jest produkowana w polu brzusznej nakrywki pnia mózgu uczestniczy w regulacji aktywności osi stresu. Wykazano, że układ dopaminergiczny sprawuje pozytywną kontrolę nad osią stresu i układem sympatyczno-nadnerczowym, a glikokortykosteroidy i aminy katecholowe mogą zwrótnie kontrolować jego funkcjonowanie. Układ dopaminergiczny jest podzielony na podsystemy, takie jak układ mezolimbiczny i układ meзокortyczny – włączone w regulację procesów adaptacyjnych. W stanie stresu oba systemy są aktywowane przez jądro miejsca sinawego i neurony katecholaminergiczne. Układ mezolimbiczny jest włączony w analizowanie i wzmacnianie bodźców nagradzających, a także w motywowanie reakcji behawioralnych. Wydaje

się, że uczestniczy także w aktywacji zachowań ukierunkowanych na osiągnięcie celu, a jego zahamowanie prowadzi do emocjonalnego zubożenia i utraty inicjatywy. Układ ten jest bardzo wrażliwy na stres. Neurony układu meзокortycznego wysyłają aksony do kory czołowej, która odpowiada między innymi za funkcjonowanie kognitywne, takie jak osądzenie sytuacji i planowanie reakcji behawioralnej, a także do kory przedczołowej odpowiedzialnej za przewidywanie i ogniskowanie uwagi. Sugeruje się, że doświadczanie sytuacji stresogennych zmienia ekspresję neuronów dopaminergicznych i uwalnianie DA w układzie mezolimbicznym [17]. Co więcej, powtarzająca się ekspozycja na stres może zmieniać zdolność do reagowania na kolejne bodźce stresowe, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania układu mezolimbicznego. Ekspozycja na pojedynczy, nieoczekiwany i niekontrolowany bodziec awersyjny prowadzi do zahamowania uwalniania DA i zakłócenia reakcji na bodźce nagradzające i awersyjne [18]. Wpływ stresu na układ mezolimbiczny może się różnić w zależności od stopnia kontroli, jaką sprawujemy nad sytuacją, predyspozycji genetycznych i wcześniej zgromadzonych doświadczeń. Również miejsce sinawe, z jego licznymi projekcjami do innych części układu nerwowego, stanowi ważny i stały element reakcji stresowej. Ulega aktywacji zarówno przez stresory fizyczne, jak i psychologiczne. Aktywacja neuronów miejsca sinawego uruchamia różne mechanizmy stresu [19, 20]. Poprzez projekcje do podwzgórze aktywizuje oś stresu oraz pośrednio (LHA) obwodowy układ sympatyczny. Połączenia z osią stresu (komórki jądra okołokomorowego) mają charakter dwukierunkowy, oba układy stresu wzajemnie się bowiem aktywizują i w ten sposób wzniesają reakcję stresową. Pobudzające drogi do ciała migdałowatych wzmacniają zachowania lękowe. Nasilają te zachowania hamujące projekcje do kory przedczołowej, co promuje przebieg reakcji stresowej na poziomie podkorowym. Trzeba jednak pamiętać, że umiarkowana aktywacja pewnych wstępnych szlaków noradrenergicznych poprawia czujność, zwiększa selektywność uwagi, eliminując ingerencję bodźców rozpraszających. To, który z powyższych mechanizmów przeważa, zależy od aktywności innych układów neuronalnych, rodzaju stresora i fazy reakcji stresowej.

Silnie powiązany z reakcją stresową jest dodatkowo najszerzej dystrybuowany w OUN aminokwas pobudzający Glutaminian (Glu). Wiadomo, że pobudzenie receptorów jonotropowych (NMDA, N-metylo-D-asparaginowy) zwiększa stężenie tak zwanych hormonów stresu. Potwierdza to pośrednio, hipotezę wpływu Glu na aktywność neuronalną PVN [21]. Ponadto, analiza roli receptorów jonotropowych (NMDA, N-metylo-D-asparaginowy; AMPA, α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy) wykazała, że skład podjednostek jest regulowany przez mineralokortykosteroidy i glikokortykosteroidy. Długotrwała ekspozycja na stres wpływa zatem na skład podjednostek receptorów AMPA (GluR-1, R-2, R-3, R-4) i NMDA (R-1, R-2A, R-2B, R-2C),

zwiększając napływ jonów wapnia do komórki. Elewacja poziomu wapnia wraz ze zwiększonym stężeniem hormonów stresu może natomiast prowadzić do degeneracji neuronów w obszarze CA1 hipokampa [22].

Istnieje również wiele danych wskazujących na rolę układu GABA-ergicznego w reakcji stresowej. Prace morfologiczne i anatomiczne wskazują, że 47% połączeń synaptycznych w PVN stanowią synapsy GABA-ergiczne. Dodatkowo, badania wskazują na obecność GABA wewnątrz neuronów CRF w podwzgórzu. Co fascynujące, substancje będące agonistami receptorów GABA-A hamują uwalnianie CRF wywołane przez 5-HT, zarówno w hodowlach komórkowych, jak i w badaniach *in vivo* [21].

Dodatkowo dowiedziono, że w warunkach chronicznego stresu zmienia się skład podjednostek receptora GABA. Zaobserwowano spadek syntezy mRNA dla podjednostek ~1 i ~2 receptora GABA-A w PVN [23].

Dwa zasadnicze układy neurohormonalne

Aktywacja dwóch podstawowych układów stanowi istotną i zasadniczą część reakcji stresowej [24]. Są to układ sympatyczno-nadnerczowy (SAM, *sympathetic-adrenomedullary*) i układ podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis*). Pierwszy z nich tworzą sympatyczny układ autonomiczny oraz rdzeń nadnerczy, drugi natomiast hierarchiczna oś neuroendokrynną, rozpoczynającą się kortykoliberyną (CRH, *corticotropin-releasing hormone/CRF, corticotropin-releasing factor*), wydzielaną przez komórki PVN, a kończąca się na glikokortykosteroidach (u ludzi i naczelnych głównie kortyzolu, u gryzoni natomiast kortykosteronu), wydzielanych przez korę nadnerczy. Ośrodkiem integrującym i regulującym czynność dwóch omawianych powyżej układów jest podwzgórze. Otrzymując bezpośrednio sygnały ze środowiska wewnętrznego (stresory fizyczne) bądź pośrednio poprzez wyższe piętra układu nerwowego, w przypadku stresorów psychicznych podwzgórze aktywuje autonomiczne i endokrynnie składowe reakcji stresowej, adekwatne do pojawiających się zmian zachowania [25].

Oś sympatyczno-nadnerczowa

Aktywacja układu SAM prowadzi do wzmożonego wydzielania amin katecholowych do krwioobiegu przez komórki chromafinowe rdzenia nadnerczy. Równocześnie w wyniku wzrostu aktywności układu sympatycznego duże stężenia noradrenaliny (NA) zostają uwolnione z zakończeń nerwowych komórek pozazwojowych układu sympatycznego. Zarówno adrenalina (A), jak i NA, działając poprzez receptory adrenergiczne, wpływają na funkcje narządów wewnętrznych, przygotowując organizm do podjęcia aktywności, która często przyjmuje charakter Cannonowskiej „walki lub ucieczki” – *fight or flight* [26]. Pobudzenie receptorów adrenergicznych powoduje przyspieszenie akcji

serca, zwiększenie frakcji wyrzutowej prawej komory serca oraz rozszerzenie naczyń mięśni szkieletowych, zwężenie naczyń skóry i przewodu pokarmowego, co prowadzi do lepszego ukrwienia dwóch najważniejszych organów pozwalających przetrwać w sytuacji zagrożenia – mózgu i mięśni szkieletowych. Dodatkowo, aktywizując glikogenolizę w wątrobie zwiększa stężenie glukozy we krwi, która może być wykorzystana szybko jako źródło energii w działaniach obronnych [27]. U ludzi w czasie ostrego stresu, wywołanego doświadczalnym stresem psychicznym, obserwowano wzrost stężenia A i NA we krwi z towarzyszącymi objawami wzmożonej aktywności układu sympatycznego [28]. Układ sympatyczno-nadnerczowy zostaje uruchomiony już w pierwszej minucie reakcji stresowej. Celem jego działania jest natychmiastowe i szybkie rozwiązanie sytuacji stresowej [29]. Nadrzędnym ośrodkiem nerwowym kontrolującym aktywność ośrodkowego układu noradrenergicznego jest jądro miejsca sinawego znajdujące się w obrębie pnia mózgu. Neurony tej struktury wysyłają drogi projekcyjne do ciała migdałowatego, hipokampa, podwzgórzowego jądra przykomorowego [30].

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

Układ HPA, zwany osią stresu, działa z pewnym opóźnieniem – po około 30 minutach. Jednak efekty aktywacji szlaku podwzgórze-przysadka-nadnercza utrzymują się przez dłuższy czas. Poza przygotowaniem organizmu do lepszego funkcjonowania w sytuacji trudnej, układ ten kontroluje przebieg reakcji stresowej, reguluje jej aktywność oraz daje sygnał do jej zakończenia. Określenie to rozciąga się na wyższe piętra układu nerwowego (układ limbiczny), które we współdziałaniu z osią HPA wspólnie regulują przebieg stresu i stanowią pod tym względem syncytium czynnościowe. Mówi się wówczas o osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (LHPA). Kaskadę zmian hormonalnych [31] wzdłuż osi HPA rozpoczyna kortykoliberyna (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) wydzielana przez komórki PVN do krążenia wrotnego przysadki, które dostają się do przedniej części przysadki, której komórki stymulują do produkcji i sekrecji hormonu korykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropin-releasing hormone*), który drogą krwioobiegu dochodzi do komórek kory nadnerczy i pobudza je do wydzielania glikokortykosteroidów. Aktywność osi HPA wykazuje wahania dobowe, kontrolowane przez centralny zegar jądra nadskrzyżowaniowego (SC, *nucleus supra-chiasmaticus*), wysyłając projekcje bezpośrednie i pośrednie do PVN [32]. Ostatnim ogniwem osi jest kortyzol wydzielany u ludzi przez korę nadnerczy (kortykosteron u gryzoni). Krążące we krwi glikokortykosteroidy z kolei synchronizują wtórne, lokalne zegary komórek z aktywnością centralnego zegara biologicznego, regulują poza tym wiele innych procesów w komórkach tkanek organizmu. Regulacja ta odbywa się poprzez wiązanie z odpowiednimi receptorami. Glikokortykosteroidy po przetrans-

portowaniu poprzez błonę komórkową wiążą się z receptorami w cytoplazmie [33]. Zaktywowany receptor przechodzi do jąderka, gdzie działa na inne czynniki transkrypcyjne bądź bezpośrednio wiąże się z odpowiednim miejscem na genie (GRE, *glucocorticoid-response element*). Tłumaczy to opóźniony (po minutach lub godzinach) i utrzymujący się dłużej efekt działania glikokortykosteroidów [29]. Niektóre efekty występują natychmiast – są wynikiem bezpośredniej interakcji allosterycznej z receptorami błonowymi, np. gabaergicznymi (GABA-A/GABA-B), glutaminergicznymi (NMDA), kanałami wapniowymi. Istnieją 2 typy receptorów glikokortykosteroidowych: I (MR, mineralokortykoidowy) i II (GR, glukokortykoidowy), różniące się powinowactwem i lokalizacją [33]. Glikokortykosteroidy wykazują wysokie powinowactwo do receptora MR, znacznie niższe zaś do GR. W warunkach fizjologicznych (podstawowych) wiążą się z MR (80–90%), natomiast w niewielkim stopniu z GR i to jedynie w okresach, gdy osiągają najwyższe stężenia. Właściwa aktywacja GR następuje dopiero przy wysokich stężeniach glikokortykosteroidów, na przykład w stresie. Pod pewnymi względami aktywacja każdego z tych dwóch receptorów prowadzi do odmiennych, niekiedy przeciwstawnych efektów [34]. Wynika to z różnic w ich lokalizacji, ale także odrębności specyficznego efektu receptorowego wewnątrz określonych typów komórek [29]. W czasie reakcji stresowej, w jej pierwszej fazie, działanie odbywa się poprzez stymulację MR i prowadzi do uaktywnienia i podtrzymania działania innych mechanizmów stresowych (np. reakcji walki lub ucieczki), dopiero potem aktywacja GR powoduje stłumienie nieistotnych w okresie stresu funkcji organizmu oraz – co jest bardzo istotne – utrzymanie aktywności mechanizmów stresu na odpowiednim poziomie, a w końcowym etapie – ich wygaszenie [24, 29].

Kontrola aktywności osi HPA odbywa się na zasadzie sprzężenia zwrotnego, w którym końcowy produkt tej osi – glikokortykosteroidy, poprzez receptory GR – hamują aktywność na poziomie wyższych pięt – przysadki, podwzgórza, czy pośrednio poprzez receptory zlokalizowane w strukturach takich jak hipokampy [35]. Mechanizm regulacyjny osi HPA odgrywa niebagatelną rolę w prawidłowym przebiegu reakcji stresowej. Zatem, odpowiednia wrażliwość receptorów oraz właściwa proporcja MR/GR warunkują w istotny sposób biologiczne podłoże radzenia sobie ze stresem. Aberracje w tym zakresie prowadzić mogą do peyoratywnego przedłużania się stresu; wydają się również odgrywać rolę w patogenezie niektórych schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych [36, 37].

Należy podkreślić, że w fazie początkowej wzrost stężenia glikokortykosteroidów działa korzystnie – uruchomienie procesów lipolizy. Jednak chroniczne działanie stresu, powodujące utrzymujący się wysoki poziom tych hormonów, staje się w późniejszym czasie wyraźnie szkodliwe dla organizmu. Zaobserwowano, występowanie upośledzenia i inhibicję wielu procesów fizjologicznych. Przewlekłe działa-

nie kortyzolu może powodować zmniejszenie masy grasicy, śledziony czy węzłów chłonnych [38, 39].

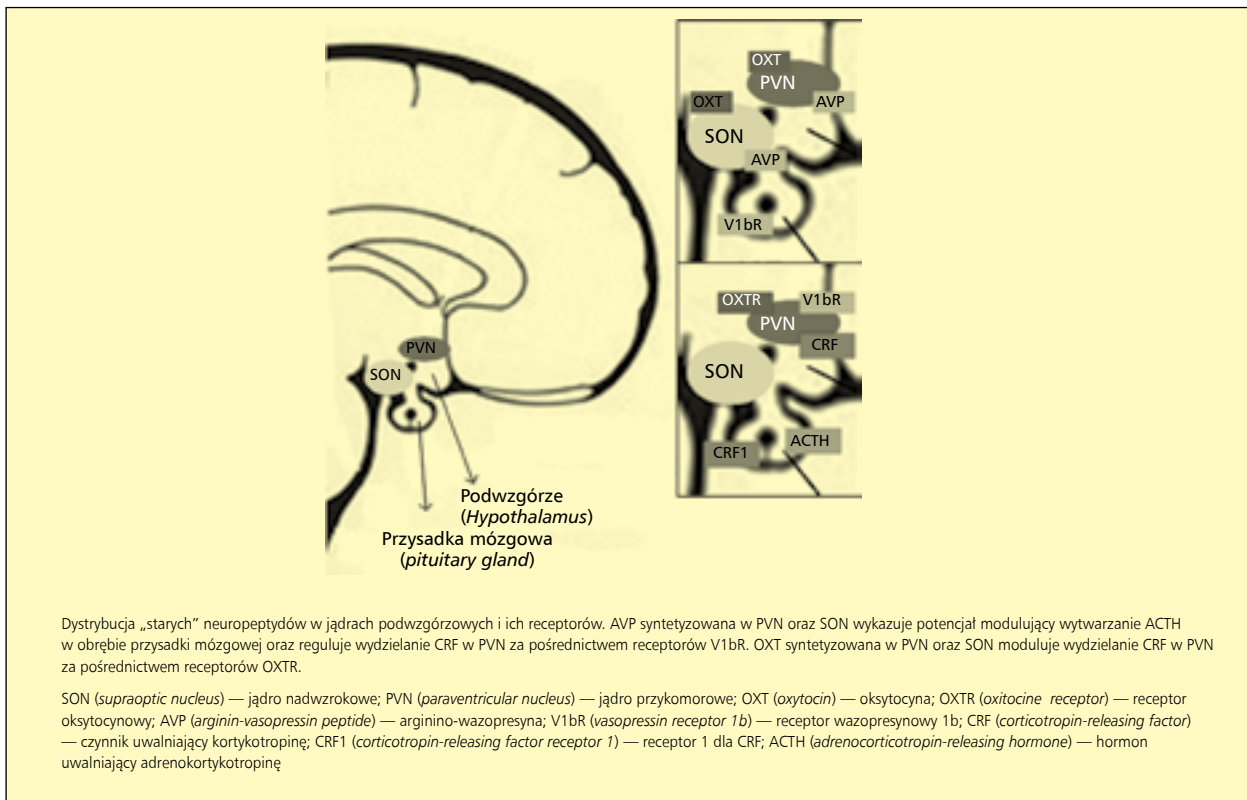
Neuropeptydy w reakcji stresowej i modulacji funkcji osi HPA

Mózg ssaków jest nie tylko niezwykle skomplikowaną siecią szlaków neuronalny, ale również organem syntetyzującym wiele różnorodnych substancji chemicznych (nie tylko klasycznych neurotransmitterów). Początkowo, większość badaczy opisywała peptydy OUN na podstawie charakterystyki wiązania z receptorami. Molekuły obecnie, zwane neuropeptydami przez lata opisywano jako nieistotne artefakty. W latach 60. ubiegłego wieku, holenderski farmakolog De Wied [40] doszedł jednak do wniosku, że niektóre peptydy posiadają zdolność modulacji zachowania. Jako pierwszy wprowadził on pojęcie „neuropeptyd” dla podkreślenia odrębności funkcjonalnej tych substancji.

Obecnie znana jest bardzo duża grupa neuropeptydów, których ekspresja zachodzi w OUN. Substancje te są krótkimi łańcuchami aminokwasowymi, a ich działanie często bywa zbliżone do biochemicznej funkcji klasycznych neurohormonów. Co ważne, różnią się one a priori w zakresie syntezy, przechowywania, ale również mechanizmie uwalniania [41]. Dowiedziono, że neuropeptydy są syntetyzowane w pierwszej kolejności jako prepropeptydy i później w procesach zagęszczania substancji, dokonywanych w Aparacie Golgiego upakowywane i transportowane wzdłuż aksonu. Dodatkowo, jak wskazują Ludwig i Leng [42] istnieje unikalna droga uwalniania neuropeptydów poprzez drzewo dendrytyczne neuronu. Ostatnie lata przyniosły dane, które pokazują że neuropeptydy zaangażowane są w szereg procesów zachodzących w organizmie, których finał odzwierciedla prawidłowo utrzymana homeostaza.

Arginino-wazopresyna

Arginino-wazopresyna (AVP, *arginine-vasopressin peptide*), zwana również hormonem antydiuretycznym (ADH) jest syntetyzowana w wielkokomórkowych neuronach SON oraz w PVN. Zalicza się ją do nonapeptydów, składa się z 9 reszt aminokwasowych, podobnie jak oksytocyna. Arginino-wazopresyna wykazuje powinowactwo do dwóch receptorów: V1aR (Avpr1a) oraz V1bR (Avpr1b). Co ciekawe, stymulacja drugiego z wymienionych receptorów, podobnie jak w relacji CRF-CRF₁, powoduje uwolnienie ACTH z płata przedniego przysadki mózgowej [43] za pośrednictwem receptorów V1bR. Pełni zatem rolę wspomagającą w kontrolę sekrecji ACTH i tym samym moduluje aktywność osi HPA [44]. Obserwowany synergizm działania AVP i CRF w regulacji osi stresu zdaniem wielu autorów, potwierdza rolę AVP również w regulacji nastroju i zachowań lękowych [45, 46]. Dowiedziono, że antagoniści receptora V1bR, dają czysty efekt antydepresyjny w teście wymuszonego pływania (FST,



Rycina 1. Modulacja aktywności funkcji składowych osi HPA poprzez nonapeptydy AVP oraz OXT

Figure 1. Modulation of HPA axis parts' functions via ACP and OXT nonapeptides

forced swim test) [47]. Co ciekawe, zarówno administracja AVP, jak i antagonistów V1bR dają efekt anksjolityczny w testach behawioralnych. Zauważono ponadto, że podawanie antagonistów receptora V1aR skutkuje spadkiem poziomu zachowań lękowych i depresyjnych u szczurów [48].

Arginino-wazopresyna odgrywa również istotną rolę w regulacji zachowań socjalnych. Raport Landgrafa i wsp. [49] sugeruje, że myszy z mutacją (zerową) genu kodującego receptor V1aR demonstrują zmiany behawioralne w sferze socjalnej.

Oksytocyna

Oksytocyna (OXT, *oxytocine*) jest nonapeptydem (9 reszt aminokwasowych) syntetyzowanym w jądrach SON i PVN, skąd aksony podążają do przysadki mózgowej [50]. Dowiedziono, że oprócz działań neurohormonalnych peptyd ten bierze udział w regulacji transmisji neuroprzekaźnikowej w obrębie OUN. Obecnie podkreśla się rolę oksytocyny w regulacji zachowań socjalnych [51]. Receptor dla OXT-OXTR jest typowym receptorem metabotropowym z rodziny GPCR [52].

Jak wskazują dane, OXT, przyłączając się do swoistych receptorów OXTR, zlokalizowanych na neuronach CRF może hamować wyrzut CRF, pełniąc rolę modulacyjną w obrębie osi HPA [53]. W ostatnich latach wykazano wzrost ekspresji mRNA OXT w PVN oraz SON, podczas chronicznego stresu

[54]. Ponadto odnotowano, że OXT obniża istotnie stężenie kortyzolu oraz kortykosteronu [55]. Antystresowy efekt OXT odbywa się zatem bez wątpienia poprzez modulację czynności osi HPA.

Parker i wsp. [56] badali wpływ chronicznego podawania (donosowego) oksytocyny na poziom ACTH u stresowanych małp. Zaobserwowano wzrost stężenia ACTH, ale nie kortyzolu, co autorzy pracy tłumaczą zbyt krótkim okresem podawania neuropeptydu. Co ciekawe, ci sami autorzy wskazują, że jednorazowe podanie OXT nie powoduje zmian stężenia ACTH, sugerując dalej, że OXT większą rolę spełnia w modulacji osi stresu u gryzoni, aniżeli u wyższych ssaków [56]. W badaniach na gryzoniach dowiedziono, że peryferyjna administracja OXT w dużych dawkach może hamować również zachowania lękowe [57] (ryc. 1).

Neuropeptyd Y

Neuropeptyd Y (NPY, *neuropeptide Y*) jest 36-aminokwasową molekułą [58] należącą strukturalnie do grupy peptydów trzustkowych. W OUN NPY jest zlokalizowany w obrębie kory mózgowej i układu limbicznego (m.in. jąder podwzgórzowych, takich jak PVN) [59], ponadto neurony NPY znajdują się w obrębie pnia mózgu [60]. Receptory NPY są białkami metabotropowymi, związanymi z białkami G. Wyróżnia się receptory Y1, Y2, Y4 i Y6 [61].

Zaobserwowano wzrost ekspresji mRNA NPY w przypadku stymulacji osi HPA poprzez stresory. Wydaje się, że prawdopodobnie wzrost ten ma związek z podwyższeniem stężenia glikokortykosteroidów w osoczu krwi.

Dodatkowo, administracja NPY skutkuje wzrost aktywności neuronalnej, komórek CRF w PVN, czego następstwem jest podwyższenie sekrecji ACTH oraz wzrost stężenia glikokortykosteroidów w osoczu krwi [62].

Niewątpliwie systemy CRF oraz NPY są połączone. Część autorów wskazuje, że gdy stężenie CRF ulega elewacji, stężenie NPY obniża się w płynie mózgowo-rdzeniowym [63, 64]. W pracy Westrin i wsp. [65] poczyniono uwagę, że pacjenci z depresją charakteryzują się jednak spadkiem stężeń zarówno CRF, jak i NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Zaobserwowano antydepresyjny efekt administracji NPY zarówno u szczurów, jak i myszy w FST [66]. Co ciekawe, efekt ten znosi podawanie antagonistów receptora dla NPY – Y1, ale nie Y2 [67]. Ponadto, w teście uniesione-go labiryntu krzyżowego (EPM, *elevated plus-maze test*), administracja dokomorowa NPY powoduje efekt przeciwlękowy u gryzoni. Podobną zależność obserwowano w przypadku infuzji neuropeptydu w strukturę ciała migdałowatego [68, 69].

Niezwykle ciekawy jest wynik pracy Britton i wsp. [70], w której dowiedziono, że NPY antagonizuje efekt anksjogeny podawania CRF, w teście EPM.

Oreksyny

Oreksyna-1 (OXs, *orexins*) jest zbudowana z 33 reszt aminokwasowych i charakteryzuje się większą stabilnością, aniżeli oreksyna-2 – zbudowana jest z 28 aminokwasów [71, 72].

Obecnie wiadomo, że głównym miejscem ekspresji oreksyny jest boczne podwzgórze (LHA). Ponadto, część autorów wskazuje na szeroką dystrybucję komórek oreksynowych w innych jądrach podwzgórzowych [73].

W obrębie OUN wyróżnia się dwa typy receptorów oreksynowych: OX₁R i OX₂R. Receptory oreksynowe są receptorami metabotropowymi, co jest cechą charakterystyczną rodziny neuropeptydów [74].

Receptor OX₁R jest uważany za bardziej selektywny, względem afinicji z OX-1, w porównaniu z receptorem OX₂R, do którego przyłączają się z równą siłą neuropeptydy OX-1 i OX-2 [75, 76]. Smart i wsp. [77] sugerują natomiast, że OX-1 jest endogennym ligandem receptorów OX₁R i OX₂R. Jednak OX-2 wykazuje 10-krotnie większą afinicję do receptora OX₂R.

Ekspresję receptora OX₁R obserwuje się w obrębie kory przedczołowej, ciała migdałowatego, hipokampa oraz jąder wzgórzowych i struktur pnia mózgu, podczas gdy OX₂R występuje w jądrach podwzgórza, bocznym podwzgórzem i hipokampie [74].

Niektórzy autorzy wskazują, że wyrzut CRF podczas reakcji stresowej może być mediowany poprzez system oreksynergiczny [78, 79]. Wiadomo że neurony oreksynergiczne posiadają na swojej powierzchni białka receptorowe dla CRF [78]. Samson i wsp. [80] wykazali, że dokomorowe iniekcje OX-1 skutkują finalnie wzrostem osoczowego poziomu ACTH. Mazzocchi i wsp. [81] udowodnili w badaniach *in vitro*, że OX-1 stymuluje sekrecję glikokortykosteroidów z izolowanych ludzkich komórek nadnerczy. Co ciekawe, nie zauważono takiej zależności w przypadku OX-2. Jeden ze współautorów pracy już w 1999 roku wraz ze współpracownikami wykazał, że w izolowanych korach nadnerczy szczurów natomiast, zarówno OX-1, jak i OX-2 posiadają potencjał stymulujący sekrecję glikokortykosteroidów [82]. Z kolei Kuru i wsp. [83] zaobserwowali, że administracja OX-1 powoduje wzrost stężenia ACTH w osoczu krwi szczurów po 30 minutach od podania dokomorowego. Poziom kortykosteronu w osoczu krwi również był podwyższony. Co ciekawe w tym drugim przypadku również pod wpływem administracji OX-2.

Wiadomo obecnie, że stężenie OX-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znacznie mniejsze u pacjentów z ciężką depresją (MDD, *major depressive disorder*) [84], co może być następstwem wpływu na funkcję osi HPA, która jest zaburzona w stanach depresyjnych.

Nesfatyna-1

Nesfatyna-1 (*nesfatin-1*) jest neuropeptydem powstającym poprzez obróbkę nukleobindyny (NUCB, *nucleobindin*) [85]. Jest ona peptydem składającym się z 82 reszt aminokwasowych. Ekspresję NUCB2, bo to z niej powstaje finalnie nesfatyna-1 wykazano w komórkach pnia mózgu, szczególnie w neuronach serotonergicznym i cholinergicznym oraz w jądrach grzbietowych nerwu błędnego [86, 87]. Ponadto obserwuje się obecność tego neuropeptydu w obrębie wzgórza, podwzgórza, korze wyspy, ciałach migdałowatych [87–89]. Wciąż brakuje danych dotyczących białek receptorowych, dla ligandu nesfatyny-1. Dowiedziono jedynie, że podawanie nesfatyny-1 powoduje wzrost stężenia Ca²⁺ w neuronach podwzgórza [90], co sugeruje występowanie tam białek receptorowych, nie wyjaśniono ani nie zbadano jednak, na jakie konkretnie receptory może ona oddziaływać.

Jak wskazują dane, nesfatyna-1 odgrywa rolę w odpowiedzi na czynniki stresowe. Zauważono, że synteza nesfatyny-1 zwiększa się u szczurów, u których zaindukowano reakcję stresową. Wnioski te wysnuto na podstawie podobnych reakcji systemu nesfatynowego pod wpływem stresu, jak w przypadku systemu CRF. Ponadto centralne podawanie nesfatyny-1 stymuluje neurony PVN do wydzielania CRF [91, 92]. Dowiedziono, że nesfatyna-1 cechuje się kolokalizacją z CRF w PVN [93]. Zauważono, że nesfatyna-1 wpływa na pobudliwość neuronów CRF w warunkach

in vitro [94] oraz zwiększa stężenie CRF w PVN, tak jak w pracach między innymi Gotoha w PVN. Iniekcje dokomrowe nesfastyny-1 powodują zwiększenie zarówno stężenia ACTH, jak i kortykosteronu w osoczu krwi u szczurów [92, 95], co sugeruje rolę nesfastyny-1 w regulacji funkcjonowania osi HPA. Ponadto, usunięcie nadnerczy powodowało wzrost ekspresji mRNA NUCB2 w PVN [95]. Co ciekawe, ekspozycja na stres z unieruchomienia powoduje elewację poziomu kortykosteronu w osoczu krwi [96] oraz wzmacnia ekspresję c-fos neuronów nesfastynowych w PVN, SON, jądrze łukowatym (ARC, *arcuate nucleus of hypothalamus*), miejscu sinawym (LC, *locus coeruleus*), czy w gałce bladej (GP, *globus pallidus*) [87, 92].

Feniksyna

Feniksyna (PNX, *phoenixin*) jest niedawno zidentyfikowanym neuropeptydem, który występuje w dwóch izoformach: PNX-14 oraz PNX-20 [97]; PNX-14 jest molekułą składającą się z 14 reszt aminokwasowych [98], z kolei PNX-20 z 20 aminokwasów. Feniksyna jest szeroko dystrybuowana w OUN, a przede wszystkim występuje w podwzgórzu [97], gdzie charakteryzuje się kolokalizacją z nesfastyną-1 [99]. Co ciekawe, przez długi okres czasu nie zidentyfikowano receptorów dla PNX, dowiedziono jednak, że peptyd ten wzmacnia ekspresję receptorów dla których endogennym ligandem jest gonadotropina (GnRH) [97]. Obecnie jednak wiadomo, że receptor określany jako GPR173 to prawdopodobnie główne miejsce docelowe dla tego peptydu [100]. Zauważono ponadto, że PNX-14 stymuluje sekrecję GnRH [101]. Na podstawie wielu danych dotyczących wpływu PNX-14 na funkcje osi podwzgórze-przysadka-gonady (HPG axis, *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*) można wysnuć konkluzję, że feniksyna jest modulatorem osi HPG. Spekuluje się ponadto, że może mieć pozytywny wpływ na funkcje kognitywne, podobnie jak inne neurohormony osi HPG. W ostatnim czasie zaobserwowano potencjał anksjolityczny PNX u myszy [101], co sugeruje wpływ modulujący na oś HPA, podobnie jak w przypadku innych neuropeptydów podwzgórzowych.

Speksyna

Speksyna (SPX, *spexin*) to nowo odkryty neuropeptyd składający się z 14 reszt aminokwasowych. Ekspresję tego białka obserwuje się głównie w obrębie PVN oraz SON [102, 103]. Jak wskazują najnowsze dane, receptorami, do których afinicje ma SPX, są receptory galaninergetyczne (GalR2/3) [104]. Wyniki badań wykazały, że administracja SPX zmniejsza stężenie hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), a ponadto może hamować efekt oreksygeniczny NPY oraz OX [105]. Co niezwykle ciekawe, wyniki innych badań wskazują, że centralna infuzja SPX powoduje nie tylko spadek podwzgórzowego poziomu OX, ale również wzrost ekspresji mRNA POMC [106], co sugeruje interakcje

z osią HPA, poprzez wpływ na syntezę ACTH. Należy jednak zaznaczyć, że większość badań dotyczących SPX, pochodzi z prac na rybach, a nie ssakach. Rucinski i wsp. [107] wykazali, że w izolowanych komórkach nadnerczy (*in vitro*) SPX powoduje wzrost sekrecji kortykosteronu, co można traktować jako kolejną przesłankę dotyczącą potencjału modulującego speksyny na oś HPA.

Neuropeptyd S

Neuropeptyd S (NPS, *neuropeptide S*) to stosunkowo niedawno odkryty neuropeptyd ekspresyjowany w OUN [108]. Jest zbudowany z 20 reszt aminokwasowych [109]. Ekspresję NPS obserwuje się w jądrach pnia mózgu, tj. wcześniej niewyróżnianej części LC, w jądrach Barringtona oraz w okolicy jądra okołoramiennego [108, 110]. Miejscem docelowym dla tego białka jest receptor NPSR [111], umiejscowiony głównie na neuronach struktur limbicznych [110, 112].

Obecnie wiadomo, że NPS charakteryzuje się kolokalizacją z CRF w obrębie jąder okołoramiennych [113]. Ionescu i wsp. [114] sugerują związek NPS z aktywnością osi HPA, podobnie jak w przypadku innych białek syntetyzowanych w okolicach LC [115, 116]. Wykazano, że administracja NPS do PVN skutkuje stymulacją osi HPA, wyrażoną we wzroście osoczowego stężenia ACTH oraz kortykosteronu [114]. Dodatkowo również w badaniach *in vitro* Ionescu i in. [114] obserwowano wzrost wyrzutu CRF i AVP z komórek podwzgórza. Wydaje się logiczne, że w związku z tymi odkryciami NPS może być traktowany jako modulator osi HPA, za pośrednictwem CRF oraz AVP.

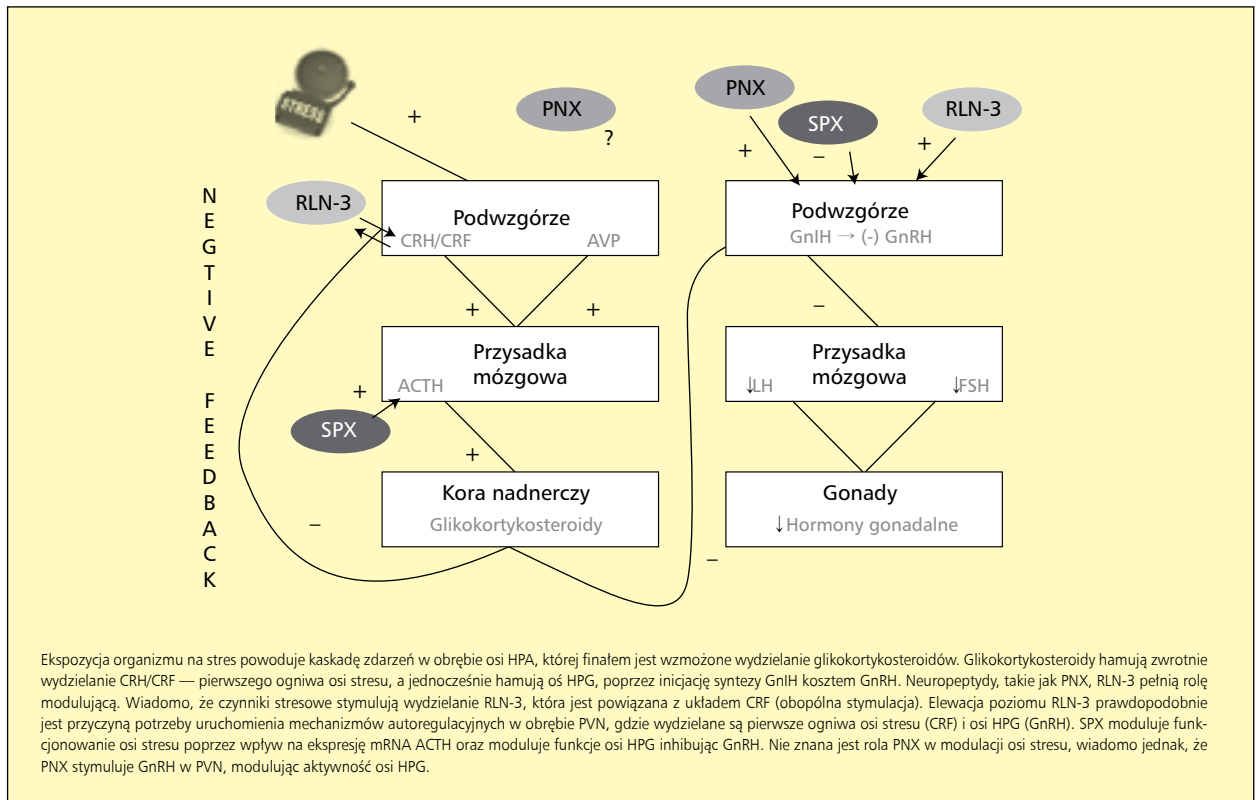
Co ciekawe, już w 2004 roku Xu i wsp. [108] raportowali, że iniekcje NPS wzmagają lokomocję, z jednoczesnym obniżeniem poziomu lęku u gryzoni [108].

Relaksyna-3

Relaksyna-3 (RLN-3, *relaxin-3*) to białko składające się z 51 reszt aminokwasowych. Głównymi miejscem jej ekspresji jest OUN, a właściwie warstwa niepewna (jądro niepewne – NI [*nucleus incertus*]) [117].

Swoistym receptorem RLN-3 jest białko receptorowe RXFP-3. Znajdują się one w dużej ilości w obrębie PVN oraz SON, LHA oraz hipokampów [118].

Jeszcze przed odkryciem RLN-3 zauważono, że neurony NI ulegają aktywacji pod wpływem bodźców stresowych. Jak obecnie wiadomo, neurony syntetyzujące RLN-3 wykazują ekspresję receptorów CRF₁, a ekspozycja na stres aktywizuje komórki relaksynowe do wzmożonej syntezy peptydu [119–121]. Badając wpływ CRF na aktywność komórek NI, dowiedziono, że podawanie CRF do komory bocznej mózgu powoduje wzrost ekspresji c-fos w ponad połowie neuronów relaksynergetycznych [119]. Udział układu relaksyny-3 w fizjologii reakcji stresowej okazuje się złożony. Udowodniono bowiem, że nie tylko CRF pobudza wytwarzanie relaksyny-3,



Rycina 2. Dwuosiowa modulacja neuropeptydowa w reakcji stresowej — regulacja osi HPA oraz HPG
Figure 2. *Biaxial neuropeptides modulation in stress reaction — regulation of the HPA and HPG axes*

ale także, że ta ostatnia powoduje uwolnienie CRF przez neurony PVN [122]. Zaobserwowano ponadto zwiększenie stężenia ACTH w osoczu krwi szczurów. Co ciekawe, wykazano, że myszy pozbawione genu *RLN-3* charakteryzują się obniżonym poziomem lęku [123]. Sugeruje to, że neuropeptyd ten w warunkach fizjologicznych wywołuje zachowania lękowe. Wyniki badań farmakologicznych (z wykorzystaniem agonistów RFXP-3) na samcach szczurów wskazują jednak, że *RLN-3* działa przeciwlękowo [124]. Neuropeptyd ten podobnie jak PNX jest zaangażowany w regulację osi HPG [125] (ryc. 2).

Podsumowanie

Analiza prac ukazujących się w ostatnich latach wyraźnie potwierdza, że substancje określane obecnie jako

neuropeptydy uczestniczą w regulacji osi stresu (HPA). Zaangażowane są one nie tylko w prostą modulację osi neurohormonalnej, ale również wiele z nich wykazuje potencjały anksjogenne bądź anksjolityczne. Obecnie poszukuje się nowych „targetów” w neuropsychofarmakologii zaburzeń afektywnych, a coraz szersza wiedza na temat neuropeptydów powinna naprowadzić fokus nowych badań na modulację transmisji neuropeptydowej w celu unowocześnienia, ulepszenia terapii chorób afektywnych. Neuropeptydy mogą w przyszłości stać się głównym celem leków tymoleptycznych i anksjolitycznych, jednakże wiedza na temat regulacji osi stresu musi być stale pogłębiana o mechanizmy modulacji neuropeptydowej (neuropeptydów już dawno poznanych), ale także o nowe białka OUN (takie jak te przytoczone w treści artykułu).

Abstract

Chronic stress or frequent episodes of exposure to stressors lead to overactivity of neurohormonal systems. A high level of stress results in an attempt to homeostasis normalization via adaptive changes in neurohormonal systems, neurotransmission and neuromodulation.

The main neurohormonal stress system is the HPA axis. This axis function is modulated by the action of the neurotransmitters and also peptide neuromodulators (neuropeptides) – well-known, such as arginine-vasopressin peptide (AVP), oxytocin (OXT) and relatively recently known, such as orexins (OXs), nesfatin-1, phoenixin (PNX), spexin (SPX), neuropeptide S (NPS), relaxin-3 (RLN-3). The role of neuropeptides in this modulation is important and may become a therapeutic target in the future, in neuropsychopharmacology point of view.

The analysis of the works published in recent years clearly confirms, that substances, currently known as neuropeptides are involved in regulation of the stress axis (HPA). Neuropeptides are involved not only in simply modulation of the neurohormonal axis, but also many of them characterized anxiogenic or anxiolytic potential.

Currently, new therapeutic targets are researching in affective disturbances neuropsychopharmacology. An increasing knowledge about neuropeptides should focus the new researches on the modulation of neuropeptide transmission in order to modernize and improve the therapy of affective disorders.

In the future, neuropeptides may become the main target for the thymoleptic and anxiolytic drugs, however knowledge about regulation of the HPA axis must be permanent increase about mechanisms of the neuropeptide modulation (well-known neuropeptides) and also about new peptides in the OUN (such as cited in the article).

Key words: neuropeptides, stress, HPA

Piśmiennictwo

- Kozłowski S, Nazar K. Stres. In: Wprowadzenie do fizjologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999: 611–630.
- Longstaff A. Neurobiologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002.
- Sapolsky RM. Pokonać stres. Świat Nauki. 2003(10): 69–77.
- Seta KA, Jansen HT, Kreitel KD, et al. Cold water swim stress increases the expression of neurotensin mRNA in the lateral hypothalamus and medial preoptic regions of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001; 86(1-2): 145–152, indexed in Pubmed: 11165381.
- Tamashiro KLK, Nguyen MMN, Sakai RR. Social stress: from rodents to primates. *Front Neuroendocrinol.* 2005; 26(1): 27–40, doi: 10.1016/j.yfrne.2005.03.001, indexed in Pubmed: 15862183.
- Selye H. Stress, cancer, and the mind. In: Selye H. ed. *Cancer, stress, and death.* Springer, Boston 1978: 11–19.
- Landowski J. Neurobiology of stress. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia/Neuropsychiatria and Neuropsychology.* 2007; 2(1): 26–36.
- Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: Review of Recent Research Strategies in Depression. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2009; 1(2): 105–111, doi: 10.3109/15622970009150573.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29(8): 1201–1213, doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006, indexed in Pubmed: 16271821.
- Madarasz TJ, Diaz-Mataix L, Akhand O, et al. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol.* 1992; 2(2): 191–197, indexed in Pubmed: 1638153.
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, et al. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci.* 1999; 2(3): 289–293, doi: 10.1038/6404, indexed in Pubmed: 10195224.
- Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14(2): 198–202, doi: 10.1016/j.conb.2004.03.015, indexed in Pubmed: 15082325.
- Tafet GE, Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(6): 893–903, doi: 10.1016/S0278-5846(03)00162-3, indexed in Pubmed: 14499305.
- Zagrodzka J. Neurofizjologiczne mechanizmy zachowania emocjonalnego. In: Górska T, Grabowska A, Zagrodzka J. ed. *Mózg a zachowanie.* Wydanie III. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012: 396–415.
- Deakin JFW. Distinct roles of 5HT subsystems in panic, anxiety and depression. In: Racagni G, Brunello N, Fokuda T. ed. *Biological psychiatry.* Elsevier, Amsterdam 1991: 305–307.
- Kennett G, Dickinson S, Curzon G. Enhancement of some 5-HT-dependent behavioural responses following repeated immobilization in rats. *Brain Research.* 1985; 330(2): 253–263, doi: 10.1016/0006-8993(85)90684-5.
- Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol.* 2001; 63(3): 241–320, indexed in Pubmed: 11115727.
- Cabib S, Puglisi-Allegra S. Different effects of repeated stressful experiences on mesocortical and mesolimbic dopamine metabolism. *Neuroscience.* 1996; 73(2): 375–380, indexed in Pubmed: 8783255.
- Charney D. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *FOCUS.* 2004; 2(3): 368–391, doi: 10.1176/foc.2.3.368.
- Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, et al. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29(8): 1214–1224, doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.007, indexed in Pubmed: 16226365.

21. Herman JP, Tasker JG, Ziegler DR, et al. Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 71(3): 457–468, indexed in Pubmed: 11830180.
22. Nair SM, Werkman TR, Craig J, et al. Corticosteroid regulation of ion channel conductances and mRNA levels in individual hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci.* 1998; 18(7): 2685–2696, indexed in Pubmed: 9502826.
23. Cullinan WE, Wolfe TJ. Chronic stress regulates levels of mRNA transcripts encoding beta subunits of the GABA(A) receptor in the rat stress axis. *Brain Res.* 2000; 887(1): 118–124, indexed in Pubmed: 11134596.
24. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol.* 2007; 58: 145–173, doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085605, indexed in Pubmed: 16903808.
25. Palkovits M. Organization of the stress response at the anatomical level. *Prog Brain Res.* 1987; 72: 47–55, indexed in Pubmed: 3615905.
26. Bracha HS, Ralston TC, Matsukawa JM, et al. Does “fight or flight” need updating? *Psychosomatics.* 2004; 45(5): 448–449, doi: 10.1176/appi.psy.45.5.448, indexed in Pubmed: 15345792.
27. Stuchlíková E, Hrusková J, Hřůza Z, et al. [Lipid metabolism and aging. I. Effect of adrenaline on lipolysis and glycogenolysis in relation to age and stress]. *Sb Lek.* 1966; 68(7): 207–215, indexed in Pubmed: 5912992.
28. Haddy R, Clover R. The biological processes in psychological stress. *Families, Systems, & Health.* 2001; 19(3): 291–302, doi: 10.1037/h0089453.
29. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(10): 925–935, indexed in Pubmed: 11015810.
30. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 697: 173–188, indexed in Pubmed: 7903030.
31. Gunnar MR, Vazquez DM, Cicchetti D, et al. Developmental psychopathology. *Developmental Neuroscience.* 2006, doi: 10.1002/9780470939390.
32. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(6): 397–409, doi: 10.1038/nrn2647, indexed in Pubmed: 19469025.
33. De KI. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol.* 1991; 12: 95–164.
34. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19(3): 269–301, doi: 10.1210/edrv.19.3.0331, indexed in Pubmed: 9626555.
35. Jensen P, Toates FM. Stress as a state of motivational systems. *Applied Animal Behaviour Science.* 1997; 53(1-2): 145–156, doi: 10.1016/s0168-1591(96)01156-2.
36. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol.* 2001; 57(1-3): 141–152, indexed in Pubmed: 11454437.
37. Porter RJ, Gallagher P. Abnormalities of the HPA axis in affective disorders: clinical subtypes and potential treatments. *Acta Neuropsychiatr.* 2006; 18(5): 193–209, doi: 10.1111/j.1601-5215.2006.00152.x, indexed in Pubmed: 26989919.
38. Tarcic N, Ovadia H, Weiss DW, et al. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are dependent on endogenous glucocorticoids. *J Neuroimmunol.* 1998; 82(1): 40–46, indexed in Pubmed: 9526844.
39. Tuli JS, Smith JA, Morton DB. Corticosterone, adrenal and spleen weight in mice after tail bleeding, and its effect on nearby animals. *Lab Anim.* 1995; 29(1): 90–95, doi: 10.1258/002367795780740339, indexed in Pubmed: 7707684.
40. De Wied D, Jolles J. Neuropeptides derived from pro-opiocortin: behavioral, physiological, and neurochemical effects. *Physiol Rev.* 1982; 62(3): 976–1059, doi: 10.1152/physrev.1982.62.3.976, indexed in Pubmed: 6124016.
41. Reiner A. A comparison of neurotransmitter-specific and neuropeptide-specific neuronal cell types present in the dorsal cortex in turtles with those present in the isocortex in mammals: implications for the evolution of isocortex. *Brain Behav Evol.* 1991; 38(2-3): 53–91, doi: 10.1159/000114379, indexed in Pubmed: 1683805.
42. Ludwig M, Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(2): 126–136, doi: 10.1038/nrn1845, indexed in Pubmed: 16429122.
43. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Frontiers in neuroendocrinology.* 1994; 15(4): 321–350.
44. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetic programming of the HPA axis: early life decides. *Stress.* 2011; 14(6): 581–589, doi: 10.3109/10253890.2011.602146, indexed in Pubmed: 21854166.
45. Frank E, Landgraf R. The vasopressin system—from antidiuresis to psychopathology. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3): 226–242, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.063, indexed in Pubmed: 18275951.
46. Wigger A, Sánchez MM, Mathys KC, et al. Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressin. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(1): 1–14, doi: 10.1038/sj.npp.1300290, indexed in Pubmed: 12942143.
47. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(9): 6370–6375, doi: 10.1073/pnas.092012099, indexed in Pubmed: 11959912.
48. Zelena D, Jain SK. Another side of the antidiuretic hormone, vasopressin: its role in stress regulation. *Journal of Experimental Sciences.* 2011; 1(9).
49. Landgraf R, Gerstberger R, Montkowski A, et al. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats. *J Neurosci.* 1995; 15(6): 4250–4258, indexed in Pubmed: 7790909.
50. Rinaman L, Sherman TG, Stricker EM. Vasopressin and oxytocin in the central nervous system. In: Kupfer F, Sherman TG, Stricker EM, ed. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* Raven, New York 1995: 531–542.
51. Churchland PS, Winkielman P. Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm Behav.* 2012; 61(3): 392–399, doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.12.003, indexed in Pubmed: 22197271.
52. Soloff MS. Regulation of oxytocin action at the receptor level. *Life Sci.* 1979; 25(17): 1453–1460, indexed in Pubmed: 229376.
53. Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, et al. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J Neurosci.* 2004; 24(12): 2974–2982, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3432-03.2004, indexed in Pubmed: 15044536.

54. Zheng J, Babygirija R, Bülbül M, et al. Hypothalamic oxytocin mediates adaptation mechanism against chronic stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299(4): G946–G953, doi: 10.1152/ajpgi.00483.2009, indexed in Pubmed: 20689056.
55. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, et al. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology.* 1997; 138(7): 2829–2834, doi: 10.1210/endo.138.7.5255, indexed in Pubmed: 9202224.
56. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, et al. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(9): 924–929, doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.04.002, indexed in Pubmed: 15946803.
57. Uvnäs-Moberg K, Ahlenius S, Hillegaard V, et al. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49(1): 101–106, indexed in Pubmed: 7816858.
58. Larhammar D. Evolution of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regulatory Peptides.* 1996; 62(1): 1–11, doi: 10.1016/0167-0115(95)00169-7.
59. Liposits Z, Sievers L, Paull WK. Neuropeptide-Y and ACTH-immunoreactive innervation of corticotropin releasing factor (CRF)-synthesizing neurons in the hypothalamus of the rat. An immunocytochemical analysis at the light and electron microscopic levels. *Histochemistry.* 1988; 88(3-6): 227–234, indexed in Pubmed: 2835333.
60. Sawchenko PE, Swanson LW, Grzanna R, et al. Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Comp Neurol.* 1985; 241(2): 138–153, doi: 10.1002/cne.902410203, indexed in Pubmed: 3840810.
61. Blomqvist AG, Herzog H. Y-receptor subtypes—how many more? *Trends Neurosci.* 1997; 20(7): 294–298, indexed in Pubmed: 9223221.
62. Suda T, Tozawa F, Iwai I, et al. Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res.* 1993; 18(4): 311–315, indexed in Pubmed: 8392133.
63. Husum H, Termeer E, Mathé AA, et al. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology.* 2002; 42(6): 798–806, indexed in Pubmed: 12015206.
64. Widerlov E, Wahlestedt C, Hakanson R, et al. Altered brain neuropeptide function in psychiatric illnesses—with special emphasis on NPY and CRF in major depression. *Clinical Neuropharmacology.* 1986; 9: 572–574.
65. Westrin A. Stress system alterations and mood disorders in suicidal patients. A review. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54(3): 142–145, doi: 10.1016/S0753-3322(00)89047-2, indexed in Pubmed: 10840591.
66. Redrobe JP, Dumont Y, Fournier A, et al. The neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor subtype mediates NPY-induced antidepressant-like activity in the mouse forced swimming test. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26(5): 615–624, doi: 10.1016/S0893-133X(01)00403-1, indexed in Pubmed: 11927186.
67. Ishida H, Shirayama Y, Iwata M, et al. Infusion of neuropeptide Y into CA3 region of hippocampus produces antidepressant-like effect via Y1 receptor. *Hippocampus.* 2007; 17(4): 271–280, doi: 10.1002/hipo.20264, indexed in Pubmed: 17265460.
68. Kokare DM, Dandekar MP, Chopde CT, et al. Interaction between neuropeptide Y and alpha-melanocyte stimulating hormone in amygdala regulates anxiety in rats. *Brain Res.* 2005; 1043(1-2): 107–114, doi: 10.1016/j.brainres.2005.02.038, indexed in Pubmed: 15862523.
69. Karlsson RM, Holmes A, Heilig M, et al. Anxiolytic-like actions of centrally-administered neuropeptide Y, but not galanin, in C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 80(3): 427–436, doi: 10.1016/j.pbb.2004.12.009, indexed in Pubmed: 15740785.
70. Britton KT, Akwa Y, Spina MG, et al. Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. *Peptides.* 2000; 21(1): 37–44, indexed in Pubmed: 10704717.
71. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 289(1): 219–223, indexed in Pubmed: 10087007.
72. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(2): 748–753, indexed in Pubmed: 9892705.
73. Ciriello J, Rosas-Arellano MP, Solano-Flores LP, et al. Identification of neurons containing orexin-B (hypocretin-2) immunoreactivity in limbic structures. *Brain Res.* 2003; 967(1-2): 123–131, indexed in Pubmed: 12650973.
74. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998; 92(4): 573–585, indexed in Pubmed: 9491897.
75. Taheri S, Bloom S. Orexins/hypocretins: waking up the scientific world. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54(4): 421–429, indexed in Pubmed: 11318775.
76. Zhu Y, Miwa Y, Yamanaka A, et al. Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J Pharmacol Sci.* 2003; 92(3): 259–266, indexed in Pubmed: 12890892.
77. Smart D, Jerman JC, Brough SJ, et al. Characterization of recombinant human orexin receptor pharmacology in a Chinese hamster ovary cell-line using FLIPR. *Br J Pharmacol.* 1999; 128(1): 1–3, doi: 10.1038/sj.bjp.0702780, indexed in Pubmed: 10498827.
78. Winsky-Sommerer R, Yamanaka A, Diano S, et al. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. *J Neurosci.* 2004; 24(50): 11439–11448, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3459-04.2004, indexed in Pubmed: 15601950.
79. Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y. Centrally administered orexin-A activates corticotropin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul Pept.* 2004; 118(3): 183–191, doi: 10.1016/j.regpep.2003.12.014, indexed in Pubmed: 15003835.
80. Samson WK, Taylor MM, Follwell M, et al. Orexin actions in hypothalamic paraventricular nucleus: physiological consequences and cellular correlates. *Regul Pept.* 2002; 104(1-3): 97–103, indexed in Pubmed: 11830283.
81. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Gottardo L, et al. Orexin A stimulates cortisol secretion from human adrenocortical cells through activation of the adenylate cyclase-dependent signaling cascade. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 778–782, doi: 10.1210/jcem.86.2.7233, indexed in Pubmed: 11158046.
82. Malendowicz LK, Tortorella C, Nussdorfer GG. Orexins stimulate corticosterone secretion of rat adrenocortical cells, through the activation of the adenylate cyclase-dependent signaling cascade. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999; 70(4-6): 185–188, indexed in Pubmed: 10622406.

83. Kuru M, Ueta Y, Serino R, et al. Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rats. *Neuroreport*. 2000; 11(9): 1977–1980, indexed in Pubmed: 10884055.
84. Brundin L, Björkqvist M, Petersén A, et al. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(9): 573–579, doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.01.005, indexed in Pubmed: 17346943.
85. Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, et al. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides*. 2009; 30(5): 995–998, indexed in Pubmed: 19452636.
86. Gaigé S, Bonnet MS, Tardivel C, et al. c-Fos immunoreactivity in the pig brain following deoxynivalenol intoxication: focus on NUCB2/nesfatin-1 expressing neurons. *Neurotoxicology*. 2013; 34: 135–149, doi: 10.1016/j.neuro.2012.10.020, indexed in Pubmed: 23164930.
87. Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett*. 2009; 452(3): 241–246, doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.064, indexed in Pubmed: 19348732.
88. Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, et al. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res*. 2011; 1396: 20–34, doi: 10.1016/j.brainres.2011.04.031, indexed in Pubmed: 21555116.
89. Goebel-Stengel M, Wang L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(39): 6935–6940, indexed in Pubmed: 23537079.
90. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab*. 2009; 10(5): 355–365, doi: 10.1016/j.cmet.2009.09.002, indexed in Pubmed: 19883614.
91. Merali Z, Cayer C, Kent P, et al. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 201(1): 115–123, doi: 10.1007/s00213-008-1252-2, indexed in Pubmed: 18670764.
92. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(11): 775–784, doi: 10.18632/aging.100207, indexed in Pubmed: 20966530.
93. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*. 2008; 156(3): 563–579, doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.054, indexed in Pubmed: 18761059.
94. Price CJ, Hoyda TD, Samson WK, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20(2): 245–250, doi: 10.1111/j.1365-2826.2007.01641.x, indexed in Pubmed: 18088358.
95. Kőnczöl K, Bodnár I, Zelena D, et al. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int*. 2010; 57(3): 189–197, doi: 10.1016/j.neuint.2010.04.012, indexed in Pubmed: 20435076.
96. Okere B, Xu Lu, Roubos EW, et al. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res*. 2010; 1317: 92–99, doi: 10.1016/j.brainres.2009.12.053, indexed in Pubmed: 20043894.
97. Yosten GLC, Lyu RM, Hsueh AJW, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol*. 2013; 25(2): 206–215, doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02381.x, indexed in Pubmed: 22963497.
98. Lyu RM, Huang XF, Zhang Y, et al. Phoenixin: a novel peptide in rodent sensory ganglia. *Neuroscience*. 2013; 250: 622–631, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.057, indexed in Pubmed: 23912037.
99. Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, et al. Phoenixin is negatively associated with anxiety in obese men. *Peptides*. 2017; 88: 32–36, doi: 10.1016/j.peptides.2016.12.011, indexed in Pubmed: 27989611.
100. Gasparini S, Stein LM, Loewen SP, et al. Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 314(4): R623–R628, doi: 10.1152/ajpregu.00426.2017, indexed in Pubmed: 29364701.
101. Jiang JH, He Z, Peng YL, et al. Effects of Phoenixin-14 on anxiolytic-like behavior in mice. *Behav Brain Res*. 2015; 286: 39–48, doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.011, indexed in Pubmed: 25687846.
102. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem*. 2010; 58(9): 825–837, doi: 10.1369/jhc.2010.956300, indexed in Pubmed: 20530460.
103. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin is expressed in the carotid body and is upregulated by postnatal hyperoxia exposure. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 758: 207–213, doi: 10.1007/978-94-007-4584-1_29, indexed in Pubmed: 23080164.
104. Kim DK, Yun S, Son GH, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*. 2014; 155(5): 1864–1873, doi: 10.1210/en.2013-2106, indexed in Pubmed: 24517231.
105. Wong MKH, Sze KH, Chen T, et al. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 305(3): E348–E366, doi: 10.1152/ajpendo.00141.2013, indexed in Pubmed: 23715729.
106. Li S, Liu Q, Xiao L, et al. Molecular cloning and functional characterization of spexin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2016; 196:197: 85–91, doi: 10.1016/j.cbpb.2016.02.009, indexed in Pubmed: 26944307.
107. Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, et al. Expression of the spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that spexin inhibits adrenocortical cell proliferation. *Peptides*. 2010; 31(4): 676–682, doi: 10.1016/j.peptides.2009.12.025, indexed in Pubmed: 20045034.
108. Xu YL, Reinscheid RK, Huitron-Resendiz S, et al. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*. 2004; 43(4): 487–497, doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.005, indexed in Pubmed: 15312648.
109. Reinscheid RK, Xu YL, Okamura N, et al. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptide S receptor variants. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315(3): 1338–1345, doi: 10.1124/jpet.105.093427, indexed in Pubmed: 16144971.
110. Xu YL, Gall CM, Jackson VR, et al. Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2007; 500(1): 84–102, doi: 10.1002/cne.21159, indexed in Pubmed: 17099900.
111. Pape HC, Jüngling K, Seidenbecher T, et al. Neuropeptide S: a transmitter system in the brain regulating fear and anxiety. *Neuropharmacology*. 2010; 58(1): 29–34, doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.001, indexed in Pubmed: 19523478.
112. Gupte J, Cutler G, Chen JL, et al. Elucidation of signaling properties of vasopressin receptor-related receptor 1 by using the chimeric receptor approach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(6): 1508–1513, doi: 10.1073/pnas.0308250100, indexed in Pubmed: 14757815.

113. Pañeda C, Huitron-Resendiz S, Frago LM, et al. Neuropeptide S reinstates cocaine-seeking behavior and increases locomotor activity through corticotropin-releasing factor receptor 1 in mice. *J Neurosci.* 2009; 29(13): 4155–4161, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5256-08.2009, indexed in Pubmed: 19339610.
114. Ionescu IA, Dine J, Yen YC, et al. Intranasally administered neuropeptide S (NPS) exerts anxiolytic effects following internalization into NPS receptor-expressing neurons. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(6): 1323–1337, doi: 10.1038/npp.2011.317, indexed in Pubmed: 22278093.
115. Shan J, Krukoff TL. Distribution of preproadrenomedullin mRNA in the rat central nervous system and its modulation by physiological stressors. *J Comp Neurol.* 2001; 432(1): 88–100, indexed in Pubmed: 11241379.
116. Holets VR, Hökfelt T, Rökaeus A, et al. Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal cord, cerebral cortex and hypothalamus. *Neuroscience.* 1988; 24(3): 893–906, indexed in Pubmed: 2454419.
117. Bathgate RAD, Samuel CS, Burazin TCD, et al. Human relaxin gene 3 (H3) and the equivalent mouse relaxin (M3) gene. Novel members of the relaxin peptide family. *J Biol Chem.* 2002; 277(2): 1148–1157, doi: 10.1074/jbc.M107882200, indexed in Pubmed: 11689565.
118. Liu C, Eriste E, Sutton S, et al. Identification of relaxin-3/INSL7 as an endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPCR135. *J Biol Chem.* 2003; 278(50): 50754–50764, doi: 10.1074/jbc.M308995200, indexed in Pubmed: 14522968.
119. Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, et al. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. *Eur J Neurosci.* 2005; 21(6): 1659–1670, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03980.x, indexed in Pubmed: 15845093.
120. Banerjee A, Shen PJ, Ma S, et al. Swim stress excitation of nucleus incertus and rapid induction of relaxin-3 expression via CRF1 activation. *Neuropharmacology.* 2010; 58(1): 145–155, doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.019, indexed in Pubmed: 19560474.
121. Ryan PJ, Ma S, Olucha-Bordonau FE, et al. Nucleus incertus—an emerging modulatory role in arousal, stress and memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(6): 1326–1341, doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.004, indexed in Pubmed: 21329721.
122. Watanabe Y, Miyamoto Y, Matsuda T, et al. Relaxin-3/INSL7 regulates the stress-response system in the rat hypothalamus. *J Mol Neurosci.* 2011; 43(2): 169–174, doi: 10.1007/s12031-010-9468-0, indexed in Pubmed: 21072619.
123. Watanabe Y, Tsujimura A, Takao K, et al. Relaxin-3-deficient mice showed slight alteration in anxiety-related behavior. *Front Behav Neurosci.* 2011; 5: 50, doi: 10.3389/fnbeh.2011.00050, indexed in Pubmed: 21887138.
124. Ryan PJ, Büchler E, Shabanpoor F, et al. Central relaxin-3 receptor (RXFP3) activation decreases anxiety- and depressive-like behaviours in the rat. *Behav Brain Res.* 2013; 244: 142–151, doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.034, indexed in Pubmed: 23380674.
125. McGowan BM, Stanley SA, Donovan J, et al. Relaxin-3 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295(2): E278–E286, doi: 10.1152/ajpendo.00028.2008, indexed in Pubmed: 18492777.