

ASPECTS REGARDING THE INFLUENCE OF PSYCHOSOCIAL FACTORS ON IMMUNITY

Alexandra BATALU, Nicoleta IANOVICI

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: alexandra.batalu96@e-uvt.ro

Received 13 December 2018; accepted 28 December 2018

ABSTRACT

Stress is a common phenomenon in everyday life. The effects of stress are felt by the body through a series of physiological changes: increased heart rate, a blood pressure, a cortisol secretion, which have a strong impact on health. Chronic stress degrades in time the central nervous system (CNS), the autonomic nervous system (ANS) and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA), disrupting their functions. Cortisol called stress hormone, secreted in too large a quantity can affect CNS function, emotional, cognitive function, but also the metabolic and immune system. Over time, saliva has gained a great interest, being used as a non-invasive diagnostic tool for examining systemic diseases. The level of salivary cortisol is recognized as a measure of active cortisol and a biomarker of stress. Using TSST a stress-inducing test has been demonstrated to increase cortisol and proinflammatory cytokines. In this brief review we wanted to present as many studies as possible to demonstrate the change in salivary parameters, blood pressure or heart rate after exposure to TSST.

KEY WORDS: stress, cortisol, salivary biomarker, heart rate, IgA, CRP

INTRODUCERE

Stresul este un fenomen omniprezent în viețile noastre. În consecință, apar diferite adaptări fiziologice (de exemplu, creșterea activității cardiovasculare, secreția de cortizol sau modificările sistemului imunitar), care au un impact puternic asupra stării de sănătate (Chrousos, 2009, Foley & Kirschbaum, 2010, Ménard et al., 2017; Bernadette et al., 2019), mai ales atunci când se referă la stări cronice de stres sau la situații stresante, repetate și intense, care implică puține opțiuni de recuperare (Karatsoreos & McEwen, 2011, McEwen et al., 2015; Bernadette et al., 2019). Cu toate acestea, stresul acut influențează cunoașterea și comportamentul (Schwabe & Wolf, 2010; Bernadette et al., 2019). Deoarece răspunsul la stres schimbă sistemul fiziologic într-o stare de vigilență și capacitate fizică superioară, această stare și posibilele consecințe comportamentale au fost interpretate dintr-o perspectivă evolutivă: termenul 'fight-or-flight response' descrie cele două căi

comportamentale pe care le poate adopta o persoană stresată (care se confruntă cu o amenințare) (Cannon, 1939).

Stresul poate fi definit ca o amenințare reală sau interpretată în felul acesta, la integritatea fiziologică sau psihologică a unui individ, care are ca rezultat o cascadă de răspunsuri fiziologice și comportamentale ale corpului pentru menținerea homeostaziei (McEwen, 2000; McEwen & Gianaros, 2011; Tikhonova et al., 2018). Sub expunerea cronică la stres, se acumulează o "uzură" a sistemelor alostatice (sistemul nervos central (SNC), sistemul nervos autonom (SNA), axa hipotalamo-hipofizară (HPA) (McEwen & Gianaros, 2011). În timp, SNA și HPA devin disregulate. Excesul de secreție a cortizolului va suprastimula receptorii glucocorticoizi din organism și va modifica funcția anumitor neurotransmițători (adrenalină, noradrenalină, serotonină), care pot afecta funcția SNC, emoțională și cognitivă, precum și sistemul metabolic și imunitar (McEwen, 2006; McEwen & Gianaros, 2011; Tikhonova et al., 2018).

Saliva menține homeostazia cavității orale prin diverse funcții, cum ar fi lubrifierea, acțiunea de tamponare, menținerea integrității dinților și activitatea antimicrobiană (Humphrey & Williamson, 2001). Mai mult, proteinele /peptidele salivare joacă un rol important în aderența microorganismelor orale la suprafața dinților (Bosch et al. 2003) și în menținerea echilibrului între procesele de remineralizare și demineralizare (Martins et al., 2013). Inervația și secreția glandelor salivare sunt reglate de SNA, care, la rândul său, afectează concentrația proteinelor salivare și debitul salivar (Proctor & Carpenter, 2007).

În condițiile repetate de stres cronic, funcționează SNA și prin urmare, funcția glandelor salivare poate fi modificată, ceea ce poate crește riscul cariilor dentare (Bosch et al., 1996; Lupien et al., 2009; Tikhonova et al., 2018).

Pe de altă parte, durerea cronică asociată cu cariile poate fi, la rândul ei, asociată cu creșterea sarcinii cronice de stres (Milsom et al., 2003; Gomes et al., 2016; Tikhonova et al., 2018).

Cauze frecvente ale stresului sunt examenele școlare, susținerea examenelor de licență sau a disertațiilor, dar și interviurile de angajare. Mai multe studii demonstrează că un interviu fals pentru obținerea unui loc de muncă conduce la activarea indusă de stres a axei HPA, a sistemului nervos simpatic (SSS), și producerea de citokine proinflamatorii (Birkett, 2011; Campisi et al., 2012). Deși este clar că activarea răspunsului la stres poate avea efecte semnificative asupra funcțiilor de memorie, atenție și execuție (Lupien et al., 2007; Schwabe et al., 2010; Hidalgo et al., 2012), este mai puțin clar cum acest răspuns al stresului acut ar putea influența sănătatea fizică. Stresul acut prezent în momentul activării imune induce o redistribuire a

celulelor imune circulante la organe precum pielea, țesuturile subcutanate și ganglionii limfatici (Dhabhar et al., 1997; Fleshner et al., 2002), crește traficul de leucocite în locurile cu răni sau infecții (Dhabhar et al., 1998; Viswanathan & Dhabhar, 2005) și îmbunătățește răspunsurile imune înnăscute și adaptive (Fleshner et al., 2004; Dhabhar, 2009; Campisi et al., 2012). Cu toate acestea, în absența unei necesități pentru un răspuns imun (adică absența unui agent patogen) sau atunci când răspunsul la stres nu poate fi dezactivat în mod adecvat, stresul psihosocial poate avea efecte dăunătoare. De exemplu, numeroase studii indică faptul că expunerea la stres cronic poate suprima funcția imună și poate crește susceptibilitatea la unele forme de infecție (Cohen et al., 1991; Cohen, 2005), cancer (Ben-Eliyahu et al., 2007) și boală cardiovasculară (Gu et al., 2012). Cele mai multe studii care examinează stresul psiho-social și funcționarea imunității s-au concentrat asupra markerilor sanguini de activare imună și endocrină (Dhabhar, 2009). Studiile care utilizează TSST, un test de stres psiho-social, au demonstrat în repetate rânduri că acest factor de stres crește citokinele pro-inflamatorii serice și cortizolul (Birkett, 2011; Campisi et al., 2012).

Biomoleculele găsite în salivă servesc, de asemenea, la apărarea gazdei. De exemplu, imunoglobulina salivară A (S-IgA) reduce aderența bacteriană la suprafața cavității bucale (aderența la dinți, limbă, peretele cavității bucale, este unul dintre primii pași care poate duce la infecție) (Trueba et al., 2012). În plus, S-IgA susține agregarea bacteriană (Bosch et al., 2003), care împiedică propagarea și aderența bacteriilor la suprafețele cavității bucale, crescând astfel eliminarea agenților infecțioși (Vats & Lee, 2000; Bosch et al., 2003; Trueba et al., 2012). Mai mult decât atât, saliva a dobândit un interes semnificativ ca un instrument de diagnostic eficient și neinvaziv, pentru a examina o serie de boli sistemice (Trueba et al., 2012). Nivelul cortizolului salivar a fost recunoscut ca o măsură valabilă a cortizolului activ și ca potențial biomarker de stres (Allen et al., 2014). Multe studii au arătat o asocieră pozitivă a nivelurilor de cortizol cu boli cronice, cum ar fi bolile parodontale, diabetul, bolile cardiovasculare (Chiodini et al., 2007; Pereg et al., 2011), precum și cu cariile dentare (Boyce et al., 2010; Barbosa et al., 2012). Proteina C reactivă (CRP) în salivă, poate să reflecte inflamația de grad scăzut și are potențialul de a servi drept ecran pentru starea de risc a BCV (Manace & Babyatsky, 2012). Pe baza studiilor anterioare care au examinat modificările pe bază de sânge în aceste molecule, am presupus că stresul psiho-social acut ar determina o creștere a concentrațiilor salivare ale cortizolului, IgA și CRP (Campisi et al., 2012).

Unele studii experimentale au arătat o creștere a concentrației de cortizol, a proteinei totale salivare și a IgA după expunerea la stres

experimental (Naumova et al., 2012, 2014). În plus, schimbările în compoziția salivară și aderența microbiană au fost evidențiate după condițiile experimentale de stres (Bosch et al., 2003; Tikhonova et al., 2018).

Unele studii s-au bazat pe determinarea Trier Social Stress Test (TSST), a cortizolului salivar, a IgA și CRP. Criteriile de includere în astfel de experimente au vizat pacienți sănătoși cu vârste cuprinse între 18-65 ani care aveau un stil de viață sănătos. Au fost excluși pacienți cu boli cronice sau psihice care ar fi putut afecta calitatea salivei, sau care erau ținuți sub tratament medicamentos (Liu et al., 2017). Un alt criteriu de excludere a fost fumatul, consumul de alcool, participanți care lucrau în schimburi sau participanți absolvenți de studii de psihologie (Bae et al., 2019; Dawans et al., 2019) Nu au fost excluși participanții care erau pe perioada sarcinii. Numărul, respectiv sexul participanților la studii a fost diferit: participanții de sex masculin (n = 67, intervalul de vârstă: 18-35 ani) (Bae et al., 2019), 120 de femei sănătoase cu IMC > 18 și < 30 (Dawans et al., 2019), studenți de licență (n = 15, 4 bărbați și 11 femei) cu vârste cuprinse între 18 și 22 de ani (Campisi et al., 2012).

Testul de stres social (TSST) este o metodă bine validată pentru a induce stresul (Liu et al., 2017). Modalitățile de expunere la stres sunt diferite. Experimentul poate începe cu o perioadă de odihnă, când este prelevată prima probă de salivă și se înregistrează diverși parametri: ritmul cardiac și tensiunea arterială (Campisi et al., 2012), EHG și probe de sânge (Bae et al., 2019). Participanților li se prelevează probe de sânge, respectiv saliva, și li se înregistrează parametri hemodinamici la un interval de 120 de minute înainte de expunerea la TSST sau placebo TSST. Se pot lua probe suplimentare la 45 min, 30 min, respectiv 15 min înainte de debutul stresului (Bae et al., 2019). Experimentatorul le spune participanților că urmează un interviu pentru ocuparea unui loc de muncă (Campisi et al., 2012) sau să-și imagineze că vor aplica pentru locul de muncă mult dorit (Bae et al., 2019). Experimentatorul informează participanții că urmează să țină un discurs în fața unei comisii alcătuite din 2 membri, fără să beneficieze de notițe pe tot parcursul prezentării. Participanții intră pe rând (Campisi et al., 2012), sau în grupuri (Bae et al., 2019) în sala de interviu. Participanților nu li se permite să comunice între ei. În studiile care utilizează placebo TSST, „stresul” poate fi provocat prin citirea cu voce scăzută a unui text în loc de vorbitul în public fără notițe, sau numărătoarea consecutivă față de aritmetica mentală folosită la grupul TSST (de stres). Experimentatorul anunță că o cameră video va fi utilizată pentru analiza video a performanțelor. La debutul stresului se prelevează un eșantion de salivă și de sânge și se măsoară frecvența cardiacă, presiunea arterială, EKG. După terminarea discursului, subiectul este

rugat să efectueze aritmetica mentală prin scăderea numărului 13 din 2083 (Campisi et al., 2012) sau numărului 17 din 2043 (Bae et al., 2019) cât mai repede posibil. După 5, respectiv 15 minute de la debutul stresului, se mai prelevează o probă de salivă (Bae et al., 2019). Subiectul rămâne în fața camerei video pe tot parcursul experimentului. După finalizarea sarcinii, subiectului i se prelevează din nou probe de salivă și se măsoară frecvența cardiacă și presiunea arterială. Apoi, subiectul primește o pauză de 30 de minute urmată de măsurătoarea finală a frecvenței cardiace și a presiunii arteriale dar și a colectării ultimului eșantion de salivă (Campisi et al., 2012). Eșantioanele de salivă sunt congelate la -20°C (Campisi et al., 2012).

TSST a evidențiat creșteri ale frecvenței cardiace (fig.1A) și tensiunii arteriale sistolice (figura 1B) (nici o schimbare în tensiunea arterială diastolică). Expunerea la TSST a determinat o creștere semnificativă a ritmului cardiac în timp (Fig.1A). Analizele post hoc au demonstrat că rata cardiacă a crescut imediat după TSST, comparativ cu valorile inițiale ($p = 0,002$) și a revenit la valorile de repaus în 30 de minute de la terminarea acțiunii stresorului. În mod similar, TSST a determinat o creștere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice în timp (Fig.1B). Tensiunea arterială sistolică a fost crescută imediat după TSST, comparativ cu perioada de repaus ($p = 0,01$). Restul tensiunii arteriale sistolice a revenit, de asemenea, la valorile inițiale în 30 de minute de la terminarea stresorului (Campisi et al., 2012).

Similar cu observațiile anterioare care analizează cortizolul din sânge (Birkett, 2011), TSST a determinat creșterea nivelului de cortizol salivar. ANOVA a evidențiat diferențe semnificative între valorile cortizolului salivar în timp (figura 2). Analizele post hoc au evidențiat diferențe semnificative în valorile cortizolului salivar atunci când s-au comparat valorile la momentul inițial și imediat după TSST ($p=0,02$), precum și cortizolul salivar inițial comparativ cu valorile după perioada de recuperare de 30 de minute ($p=0,04$). Cu toate acestea, nu au existat diferențe în nivelurile cortizolului salivar imediat după TSST ($1,348 \mu\text{g} / \text{dl}$) comparativ cu nivelul cortizolului salivar după sesiunea de recuperare ($1,306 \mu\text{g} / \text{dl}$), sugerând că acest tip de stres psihosocial are ca rezultat prezența de durată a cortizolului salivar (Campisi et al., 2012).

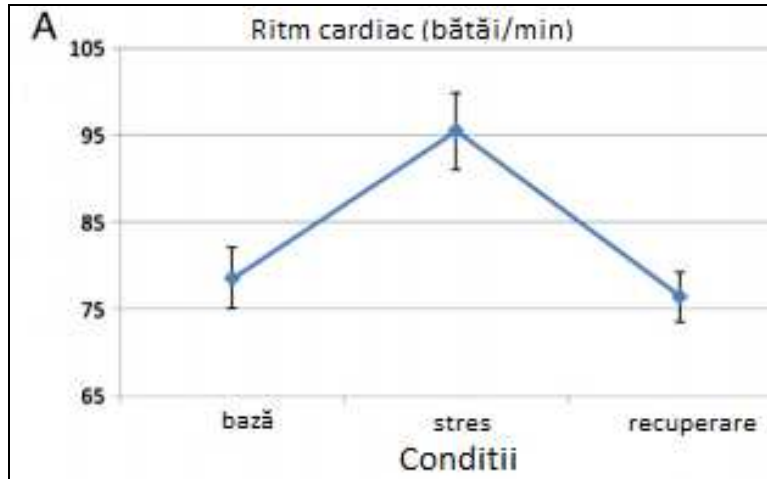


FIG. 1 A (Campisi et al., 2012)

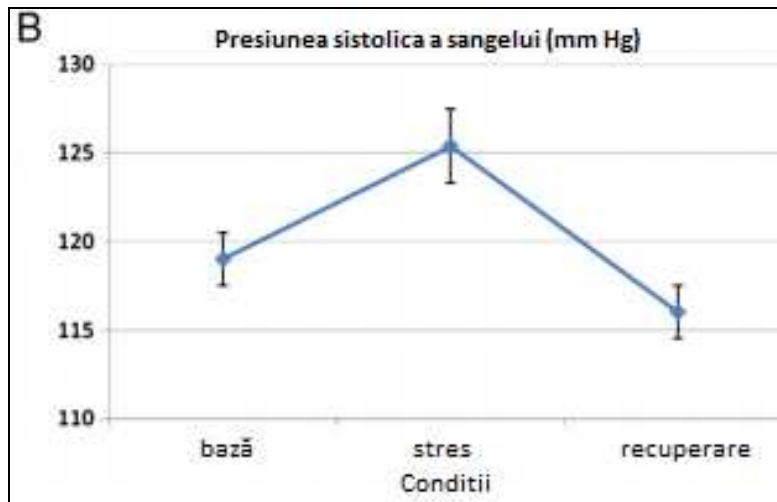


FIG. 1 B (Campisi et al., 2012)

TSST a determinat o tendință de creștere a S-IgA în timp, totuși ANOVA a arătat că ușoară creștere observată în S-IgA după TSST (454 $\mu\text{g} / \text{ml}$) comparativ cu valoarea inițială (435 $\mu\text{g} / \text{ml}$) nu a fost semnificativă statistic (Figura 3A, $p=0,1$). O scădere semnificativă statistic a S-IgA a fost observată la examinarea nivelurilor perioadei de recuperare a subiecților S-IgA ($p=0,05$). Nu s-au observat diferențe semnificative în CRP-ul salivar în timp (Figura.3B, $p=0,9$) (Campisi et al., 2012).

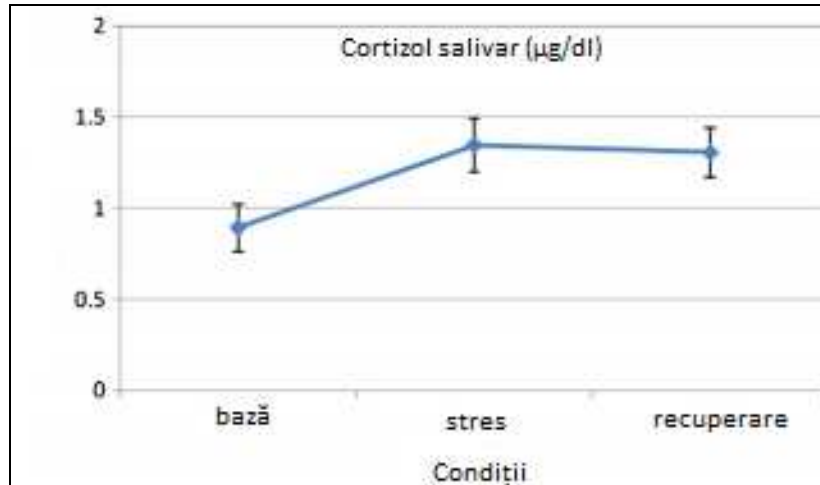


FIG. 2 (Campisi et al., 2012)

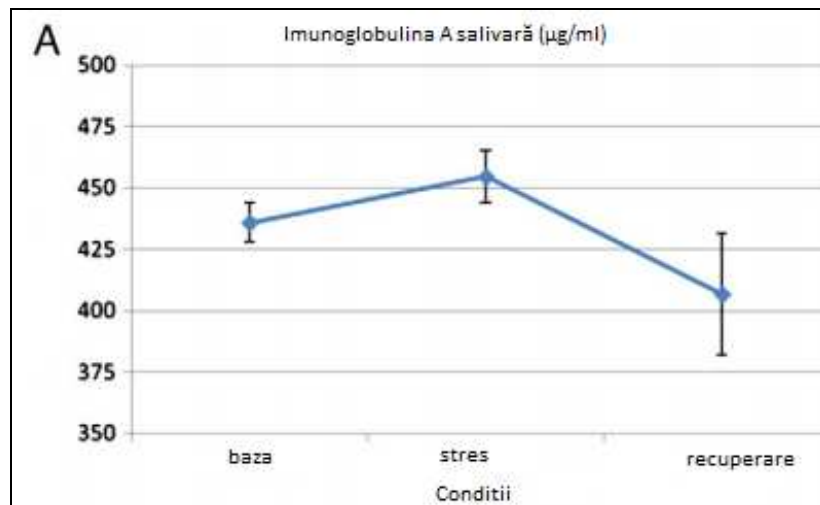


FIG. 3 A (Campisi et al., 2012)

Interviurile pentru ocuparea unui loc de muncă efectuate într-un cadru de laborator (folosind TSST) demonstrează că actul de interviu activează răspunsul stresului fiziologic (Birkett et al., 2011). Având în vedere că interviurile activează răspunsul la stresul acut și că răspunsul la stres modulează multe aspecte ale imunității și poate influența în cele din urmă

sănătatea, este important să se investigheze efectul stresului interviului asupra funcției imune și endocrine.

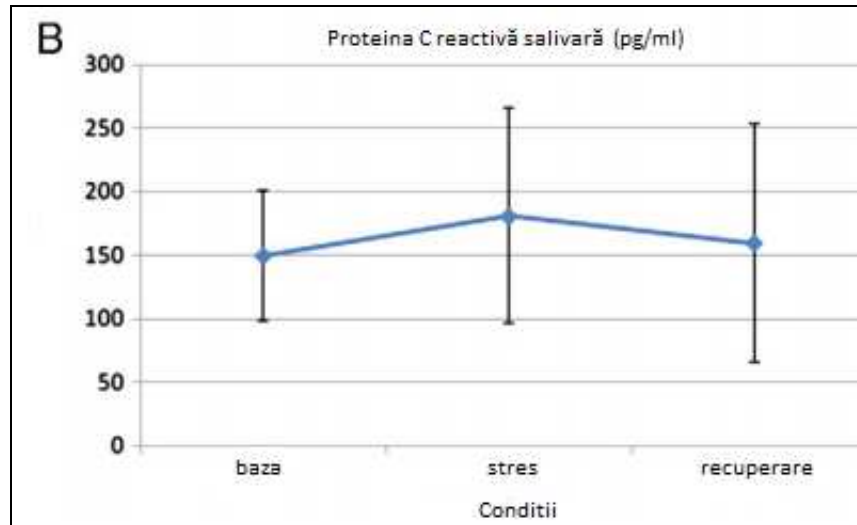


FIG. 3 B (Campisi et al., 2012)

În concordanță cu cercetările anterioare, expunerea la TSST a determinat creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale sistolice. În 30 de minute de la terminarea stresorului, ritmul cardiac și tensiunea arterială sistolică s-au întors la valorile lor inițiale. Expunerea la TSST a determinat creșteri semnificative ale cortizolului salivar. Interesant este faptul că, deși ritmul cardiac și tensiunea arterială au revenit la valorile de odihnă după o perioadă de recuperare de 30 de minute, nivelurile de cortizol salivar au rămas ridicate.

Imunoglobulina salivară A poate fi utilizată ca un indice al imunității și diverse studii au raportat că S-IgA este sensibil la expunerea la stres. Se pare că, în timp ce stresul cronic determină scăderea S-IgA, stresul acut provoacă creșterea S-IgA (Hucklebridge et al., 2000, Deinzer et al., 2000). Studiile au demonstrat o tendință pentru creșterea S-IgA după expunerea la TSST, deși semnificația statistică nu a fost atinsă. Este posibil ca prin creșterea numărului de subiecți să fie dezvăluită o diferență semnificativă în nivelurile S-IgA. Dat fiind faptul că cortizolul a fost crescut și S-IgA au fost mai mari imediat după expunerea la TSST, sunt necesare studii viitoare pentru a clarifica relația dintre aceste (și alte) proteine.

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește valorile CRP. Aceste rezultate sugerează că, deși CRP ar putea fi util ca măsură pentru stresul

cronic, CRP salivar ar putea să nu fie un indice eficient pentru stresul acut. Rezultatele pot fi semnificative prin creșterea numărului de subiecți și a numărului de probe prelevate în timp (Campisi et al., 2012).

CONCLUZII

Rezultatele studiilor actuale indică faptul că expunerea la stresul psihosocial acut sub forma unui interviu activează răspunsul stresului fiziologic. Răspunsul la stres implică creșteri ale activării axei simpatice și HPA. Observarea modificărilor biomoleculelor salivare induse de stres confirmă utilizarea acestor molecule atunci când se examinează efectele stresului asupra funcționării endocrine și a sistemului imunitar. Analiza biomarkerilor salivari s-a dovedit a fi o procedură neinvazivă și mai accesibilă pentru controlul stresului. S-a identificat cortizolul salivar ca un marker de stres care a demonstrat o mare putere discriminatorie și asocieri semnificative cu alte manifestări de stres (subiective și autonome).

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. 2014. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev.* 38:94–124.
- Bae Y.J., Reineltb J., Nettoa J., Uhlig M., Willenberg A., Ceglareka U., Villringer A., Thierya J., Gaebler M., Kratzscha J. 2019. Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate, *Psychoneuroendocrinology* 35–41.
- Barbosa T, Castelo P, Leme M, Gaviao M. 2012. Associations between oral healthrelated quality of life and emotional statuses in children and preadolescents. *Oral Dis.* 18(7):639–647.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Schleifer SJ. 2007. Stress, NK cells, and cancer: still a promissory note. *Brain Behav Immun* 21:881-887.
- Birkett MA. 2011. The Trier Social Stress Test protocol for inducing psychological stress. *J Vis Exp Oct 19;(56)pii: 3238.*
- Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJ, Bermond B, Hoogstraten J, Amerongen AVN. 1996. Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosom Med.* 58(4):374–382.
- Bosch JA, de Geus EJ, Veerman EC, Hoogstraten J, Nieuw Amerongen AV. 2003. Innate secretory immunity in response to laboratory stressors that evoke distinct patterns of cardiac autonomic activity. *Psychosom Med* 2003;65:245-58.
- Bosch JA, Ring C, de Geus EJ, Veerman EC, Amerongen AV. 2002. Stress and secretory immunity. *Int Rev Neurobiol* 52:213-53.
- Bosch JA, Turkenburg M, Nazmi K, Veerman EC, de Geus EJ, Amerongen AVN. 2003. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med.* 65(4):604–12.
- Boyce WT, Den Besten PK, Stamperdahl J, Zhan L, Jiang Y, Adler NE, Featherstone JD. 2010. Social inequalities in childhood dental caries: the convergent roles of stress, bacteria and disadvantage. *Soc Sci Med.* 71(9):1644–52.

BATALU & IANOVICI: Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity

- Campisi J, Sharkey C, Johnson JD, Asea A, Maslanik T, Bernstein-Hanley I, et al. 2012. Stress-induced facilitation of host response to bacterial challenge in F344 rats is dependent on extracellular heat shock protein 72 and independent of alpha beta T cells. *Stress*.
- Campisi J., Bravo Y., Cole J., Gobeil K. 2012. Acute psychosocial stress differentially influences salivary endocrine and immune measures in undergraduate students, *Physiology & Behavior*, 107: 317–321.
- Cannon W.B. 1939. *The Wisdom of the Body*, 2nd ed. Norton & Co., Oxford, England.
- Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, Epaminonda P, Masserini B, Beck-Peccoz P, Orsi E, et al. 2007. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care*. 30(1):83–88.
- Chrousos G.P. 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 374–381.
- Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. 1991. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 325:606-612.
- Cohen S. Keynote. 2005. Presentation at the Eight International Congress of Behavioral Medicine: the Pittsburgh common cold studies: psychosocial predictors of susceptibility to respiratory infectious illness. *Int J Behav Med* 12:123-131.
- Deinzer R, Kleineidam C, Stiller-Winkler R, Idel H, Bachg D. 2000. Prolonged reduction of salivary immunoglobulin A (sIgA) after a major academic exam. *Int J Psychophysiol* 37:219-232.
- Dhabhar FS, McEwen BS. 1997. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun* 11:286-306.
- Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. 1995. Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol* 154:5511-5527.
- Dhabhar FS. 1998. Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. *Ann N Y Acad Sci* 840:359-372.
- Dhabhar FS. 2009. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16:300-317.
- Evans P, Bristow M, Hucklebridge F, Clow A, Walters N. 1993. The relationship between secretory immunity, mood and life-events. *Br J Clin Psychol* 32(Pt 2): 227-236.
- Fleshner M, Campisi J, Deak T, Greenwood BN, Kintzel JA, Leem TH, et al. 2002. Acute stressor exposure facilitates innate immunity more in physically active than in sedentary rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1680-6.
- Fleshner M, Laudenslager ML. 2004. Psychoneuroimmunology: then and now. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3:114-130.
- Foley P., Kirschbaum C. 2010. Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 91–96
- Gomes HS, Vieira LA, Costa PS, Batista AC, Costa LR. 2016. Professional dental prophylaxis increases salivary cortisol in children with dental behavioural management problems: a longitudinal study. *BMC Oral Health*. 16(1):74.
- Gu HF, Tang CK, Yang YZ. 2012. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1:69-77.
- Hidalgo V, Villada C, Almela M, Espin L, Gomez-Amor J, Salvador A. 2012. Enhancing effects of acute psychosocial stress on priming of non-declarative memory in healthy young adults. *Stress* 15:329-338.
- Hucklebridge F, Lambert S, Clow A, Warburton DM, Evans PD, Sherwood N. 2000. Modulation of secretory immunoglobulin A in saliva; response to manipulation of mood. *Biol Psychol* 53:25-35.
- Humphrey SP, Williamson RT. 2001. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 85(2):162–169.

- Karatsoreos I.N., McEwen B.S. 2011. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn. Sci.* 15, 576–584.
- Kemeny M.E., Schedlowski M. 2007. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav. Immun.* 21, 1009–1018.
- Liua J. J.W., Eina N., Pecka K., Huang V., Pruessner J.C., Vickers K. 2017. Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 82: 26–37.
- Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. 2007. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 65:209-37.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10(6):434–445.
- Manace LC, Babyatsky MW. 2012. Putting genome analysis to good use: lessons from C-reactive protein and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 79:182-191.
- Martins C, Buczynski AK, Maia LC, Siqueira WL, de Araujo Castro GFB. 2013. Salivary proteins as a biomarker for dental caries—a systematic review. *J Dent.* 41(1):2–8.
- McEwen B.S., Gray J.D., Nasca C. 2015. 60 years of neuroendocrinology: redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *J. Endocrinol.* 226, T67–T83.
- McEwen BS, Gianaros PJ. 2011. Stress-and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med.* 62:431–45.
- McEwen BS. 2006. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 8(4):367–81.
- Ménard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Russo S.J. 2017. Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*
- Milsom K, Tickle M, Humphris G, Blinkhorn A. 2003. The relationship between anxiety and dental treatment experience in 5-year-old children. *Br Dent J.* 194(9):503.
- Naumova EA, Sandulescu T, Al Khatib P, Thie M, Lee W-K, Zimmer S, Arnold WH. 2012. Acute short-term mental stress does not influence salivary flow rate dynamics. *PLoS One.* 7(12):e51323.
- Naumova EA, Sandulescu T, Bochnig C, Al Khatib P, Lee WK, Zimmer S, Arnold WH. 2014. Dynamic changes in saliva after acute mental stress. *Sci Rep.* 4:4884
- Pereg D, Gow R, Mosseri M, Lishner M, Rieder M, Van Uum S, Koren G. 2011. Hair cortisol and the risk for acute myocardial infarction in adult men. *Stress.* 14(1):73–81.
- Proctor GB, Carpenter GH. 2007. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Auton Neurosci.* 133(1):3–18.
- Schwabe L, Wolf OT, Oitzl MS. 2010. Memory formation under stress: quantity and quality. *Neurosci Biobehav Rev* 34:584-591.
- Schwabe L., Wolf O.T. 2009. Stress prompts habit behavior in humans. *J. Neurosci.* 29, 7191–7198.
- Shors TJ. 2006. Stressful experience and learning across the lifespan. *Annu Rev Psychol* 57:55-85.
- Somer E, Ben-Aryeh H, Laufer D. 1993. Salivary composition, gender and psychosocial stress. *Int J Psychosom* 40:17-21.
- Tikhonova S., Booj L., D'Souza V., Crosara K.T. B., Siqueira W.L., Emami E. 2018. Investigating the association between stress, saliva and dental caries: a scoping review, *BMC Oral Health* 18:41.
- Trueba AF, Mizrachi D, Auchus RJ, Vogel PD, Ritz T. 2012. Effects of psychosocial stress on the pattern of salivary protein release. *Physiol Behav* 105:841-849.
- Vats N, Lee SF. 2000. Active detachment of *Streptococcus mutans* cells adhered to epon-hydroxylapatite surfaces coated with salivary proteins in vitro. *Arch Oral Biol* 45:305-14.

BATALU & IANOVICI: Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity

- Viswanathan K, Dhabhar FS. 2005. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 5808-5813.
- von Dawansa B., Ditzenc B., Truega A., Fischbacherd U., Heinrichsa M. 2019. Effects of acute stress on social behavior in women, *Psychoneuroendocrinology* 99 137–144.