

Stres a možnosti jeho farmakologického ovplyvnenia – vieme merať stresovú záťaž?

Mgr. Barbora Prokopová, prof. PharmDr. Daniela Ježová, DrSc.

Laboratórium farmakologickej neuroendokrinológie, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied a Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Uniformná terapia stresu nie je možná, pretože stres je vysoko špecifická odpoveď organizmu na záťaž a je variabilná u každého jedinca. Chronické pôsobenie intenzívnych stresových situácií indukuje a urýchľuje rozvoj psychických ochorení. Pozitívne zvládanie stresových situácií dokáže minimalizovať alebo úplne odvrátiť škodlivé vplyvy, zatiaľ čo negatívne zvládanie stresových situácií môže prispieť k rozvoju depresie, úzkostných porúch či iných ochorení. Jedna z novších teórií, alostatická teória stresu, definuje alostázu ako udržiavanie stability (alebo homeostázy) prostredníctvom zmeny. Pokiaľ sa organizmus nedokáže so zmenami vnútornej stability efektívne vyrovnáť, dochádza k stavu nazývanom nadmerná alostatická záťaž. Alostatickú záťaž možno merať pomocou indexu vypočítaného z niekoľkých neuroendokrinných, metabolických, kardiovaskulárnych a antropometrických parametrov. Meranie parametrov zahrnutých v alostatickom indexe je však v bežnej praxi často zložitá a odporúčaný charakter meraných veličín ako aj ich počet je u rôznych autorov rôzny. Doterajšie poznatky jednoznačne dokazujú, že stres ako odpoveď organizmu na záťaž nie je potrebné liečiť, je treba predchádzať jeho negatívnym dôsledkom.

Kľúčové slová: stres, zvládanie stresu, alostáza.

Stress and possibilities of its pharmacological modulation – do we know to measure the stress load?

A general treatment of stress is not possible because stress is a highly specific response to different stimuli and it is variable in each individual. It is well known that chronic exposure to intensive stress situations may induce or speed up the development of psychiatric disorders. Positive stress coping can reduce or prevent negative consequences, while inadequate stress coping contributes to the development of disease states, such as affective and anxiety disorders. One of the latest concepts of stress is the allostatic theory. It defines allostasis as a process achieving stability (homeostasis) through change. When the individual is challenged repeatedly or when the allostatic systems remain turned on when no longer needed, it can produce a wear and tear on the body that has been termed „allostatic load“. Allostatic load can be evaluated by an index which is calculated from several neuroendocrine, metabolic, cardiovascular and anthropometric parameters. However, there is no unequivocal recommendation as to the nature and the number of parameters to be considered in the allostatic load index and measurement of these parameters is often complicated under clinical conditions. Current research provide evidence suggesting that the pharmacological treatment of the stress response, which is an unequivocal requirement for dealing with demanding situations, is not desirable. Instead, we should focus on the prevention of its negative consequences.

Key words: stress, stress coping, allostasis.

Psychiatr. praxi 2013; 14(4): 150–154

Úvod

Pôvodnú koncepciu stresovej reakcie predložil v roku 1936 Hans Selye (1936) na základe odpovede organizmu na rôzne podnety. Túto koncepciu definoval ako nešpecifickú reakciu organizmu na akékoľvek požiadavky naň kladené a vypracoval teóriu všeobecného adaptačného syndrómu (41). Dnes už však existuje dostatok dôkazov o **variabilite stresovej reakcie**. Stres predstavuje komplexnú odpoveď organizmu na stresor (= záťažový podnet) z vonkajšieho alebo vnútorného prostredia organizmu (51). Stres je významný biologický faktor, ktorý ovplyvňuje prakticky všetky orgány a tkanivá organizmu. Jeho úlohou je aktivovať a pripraviť organizmus na náročnú situáciu.

Existuje viacero liečiv, ktoré dokážu znížiť sekréciu stresových hormónov, a teda aj znížiť stresovú odpoveď. Ako príklad možno spome-

núť látky tolazolín a fentolamín, ktoré znižujú plazmatické hladiny kortizolu počas stresu (23). Tiež etomidát, silné hypnotikum, blokuje syntézu kortizolu v nadobličkách a po jednorazovej dávke trvá supresia kortizolu až 6–8 hodín (8). Látok, ktoré ovplyvňujú sekréciu alebo hladiny stresových hormónov je podstatne viac, avšak všeobecne možno zhrnúť, že **stres, ako odpoveď organizmu na záťaž, nie je potrebné liečiť**, je to priam nežiaduce.

Krátkodobý stres v primeranej intenzite stimuluje človeka k vyššiemu alebo lepšiemu výkonu, podporuje látkovú výmenu, hormonálne zabezpečenie, ako aj duševné schopnosti či tvorivosť. Z toho prirodzene vyplýva, že aj nedostatočná stresová odpoveď môže mať negatívne dôsledky. Napríklad sme dokázali, že osoby, u ktorých sme namerali nedostatočné zvýšenie systolického a diastolického tlaku počas

mentálneho stresu, ako aj nízke koncentrácie kortizolu, podávali nízky kognitívny výkon (9). Znížená neuroendokrinná odpoveď počas stresu bola pozorovaná aj u pacientov s panickou poruchou a u vysoko úzkostných jedincov (21, 22). Nie je však známe, či nedostatočná sekrécia stresových hormónov je skutočne príčinou rozvoja zvýšenej úzkostnosti. Uniformná terapia stresu nie je možná aj preto, že stres je vysoko špecifická odpoveď organizmu na záťaž a je variabilná u každého jedinca.

Nekontrolovateľný a opakovaný stres však pôsobí na organizmus škodlivo a môže ho vážne poškodiť (20). Stres hrá významnú úlohu pri vzniku kardiovaskulárnych ochorení ako je hypertenzia, infarkt či stresom indukované kardiomyopatie. Tiež **indukuje a urýchľuje rozvoj psychických ochorení**, napríklad depresie a úzkostných porúch a svoju úlohu zohráva aj vo vývoji

imunitných a onkologických ochorení. Mnohé z chorôb diagnostikovaných v ambulanciách lekárov sú buď priamo vyvolané stresom alebo majú úzku súvislosť so stresovými situáciami.

Neuroendokrinná reakcia v strese

Neuroendokrinná odpoveď na stresové podnety závisí od charakteru a intenzity podnetu, je ovplyvňovaná genetickou výbavou, osobnostnými črtami, prostredím, pohlavím, vekom, a inými faktormi. Vo všeobecnosti ale každý záťažový podnet vyvoláva spektrum zmien týkajúcich sa stimulácie alebo inhibície uvoľnenia rôznych látok v mozgu, v periférnych orgánoch a v endokrinných žľazách (obrázok 1) (20).

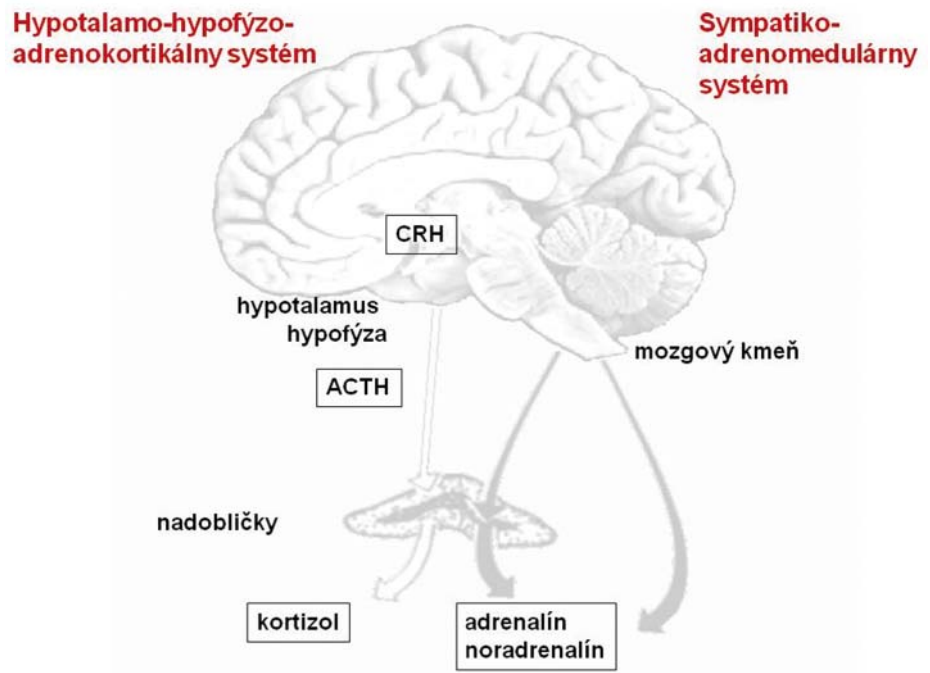
Aktivácia neuroendokrinného systému patrí medzi základné charakteristiky stresovej odpovede. Naladí metabolizmus organizmu na optimálne zvládnutie záťažovej situácie a návrat k homeostáze (14). Celkovo ide o zachovanie dostatku živín, tekutín a pozornosti, k čomu prispievajú svojimi účinkami všetky vyplavené hormóny.

Centrálnou zložkou stresového systému je hypotalamus, konkrétne jeho paraventriculárne jadro produkujúce kortikoliberín (CRH), ktorý má kľúčovú úlohu v stresovej odpovedi. Kortikoliberín uvoľnený do hypotalamo-hypofýzového portálneho obehu stimuluje sekréciu ACTH z adenohipofýzy, ktorá spolu s nadobličkou tvorí jednu z dvoch hlavných periférnych častí stresového systému, konkrétne **hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovú (HPA) os** (obrázok 1). Druhou časťou je periférny **sympatiko-adrenomedulárny systém** (16).

Výkonnými zložkami HPA osi a sympatiko-adrenomedulárneho systému sú glukokortikoidy (kortizol) a katecholamíny (adrenalin) (20) vylučované z kôry a drene nadobličiek. Glukokortikoidy vyvolávajú široké spektrum účinkov, pôsobia v organizme na rôznych miestach, regulujú metabolickú aktivitu, imunitné funkcie a majú vplyv aj na správanie (15). Počas stresu sa okrem sekrécie adrenalinu z nadobličiek aktivuje aj sympatický autonómny nervový systém. Adrenalin sa vylučuje najmä počas pôsobenia psychických stresorov. Hlavnou úlohou katecholamínov vylučovaných počas stresu je rýchla mobilizácia energetických zásob, zvýšené prekrvenie kľúčových orgánových systémov, ako aj zvýšenie pozornosti (16).

V stresovej reakcii zohrávajú dôležitú úlohu mnohé ďalšie hormóny, z ktorých mnohé sa podieľajú na patofyziológii úzkostných porúch či depresie (50). Napríklad údaje o zmene koncentrácií pohlavných hormónov po vysta-

Obrázok 1. Hlavné neuroendokrinné zložky stresového systému



vením rôznym stresovým podnetom naznačujú ich úlohu v stresovej reakcii. Pohlavné rozdiely boli pozorované nielen v neuroendokrinnéj reakcii počas stresu, ale aj v účinku antidepresívnych liečiv (17). Medzi známe endokrinné faktory, ktoré sa často zvažujú v súvislosti s nežiaducimi účinkami psychofarmák patrí **prolaktín**. Prolaktín má za normálnych okolností vplyv najmä na tvorbu mlieka u tehotných žien (52). Ak je produkovaný v nadmernom množstve, môže naopak spôsobovať problémy s menštruačným cyklom u žien a poruchy plodnosti u mužov. Prolaktín považujeme aj za stresový hormón a vieme, že jeho koncentrácia sa významne zvyšuje v závislosti od intenzity stresového podnetu (25). Predpokladá sa, že úlohou prolaktínu vylučovaného počas stresu je ovplyvnenie imunitných funkcií. Bolo dokázané, že prolaktín ako hypofýzový hormón stimuluje sekréciu testosterónu u dospelých mužov (38). Hladina **testosterónu** sa zvyšuje počas krátkeho intenzívneho stresového podnetu ako je napríklad cvičenie na bicyklovom ergometri (24), avšak po dlhom namáhaní strese jeho hladina významne klesá (37).

Medzi látky zúčastňujúce sa stresovej odpovede patrí agonista opioidných receptorov **beta-endorfin** (4), ktorý pôsobí ako prirodzené endogénne analgetikum. Štúdie dokazujú jeho úlohu v ovplyvňovaní správania organizmu po pôsobení stresora (13). Existujú práce, ktoré opisujú súvislosť geneticky oslabenej schopnosti zvládania stresu u myši so zníženou hladinou

beta-endorfinu. V súlade s tým je poznatok, že znížené hladiny beta-endorfinu predlžujú čas potrebný na obnovenie homeostázy po pôsobení stresora (1). Hladiny beta-endorfinu v krvi sa zvyšujú po dlhšie trvajúcej fyzickej záťaži, ale aj vtedy, keď sme vystavení psychickému stresu. Opakovaný stres vyvolaný fyzickou aktivitou spôsobí vzostup endorfínov, v dôsledku čoho si väčšina športovcov vybuduje často spomínanú závislosť od tréningu. Viaceré štúdie dokazujú, že hypertermia v saune je silným stresovým podnetom, a to najmä pre nadobličky (49). Hladiny plazmatického endorfínu boli významne zvýšené po pätnástich minútach hypertermie v saune (18).

Oxytocín je známy hlavne v súvislosti s pôrodom a laktáciou. Centrálny oxytocín patrí k regulátorom úzkosti, zvládania stresu a sociálneho správania. Ovplyvňuje materské a sexuálne správanie, má anxiolytický a antidepresívny účinok (35). **Oxytocín** jednoznačne patrí aj medzi stresové hormóny. Fyziologické funkcie oxytocínu počas stresu nie sú celkom objasnené, avšak je možné, že oxytocín uvoľňovaný počas stresu ovplyvňuje funkciu HPA osi a kardiovaskulárne funkcie (36). Jeho hladiny sa zvyšujú najmä počas akútnych stresových podnetov, kam zaraďujeme fyzické, emočné, metabolické či osmotické stresory (19). Plazmatické hladiny oxytocínu sa významne zvyšujú aj počas opakovaného stresu (7, 36).

Uvedené, menej známe stresové hormóny a ich význam pre vysporiadanie sa so stresom zatiaľ nenašli praktické využitie. Ďalšie výskumy

možno odkryjú ich význam pre hodnotenie stresovej záťaže.

Zvládanie stresových situácií

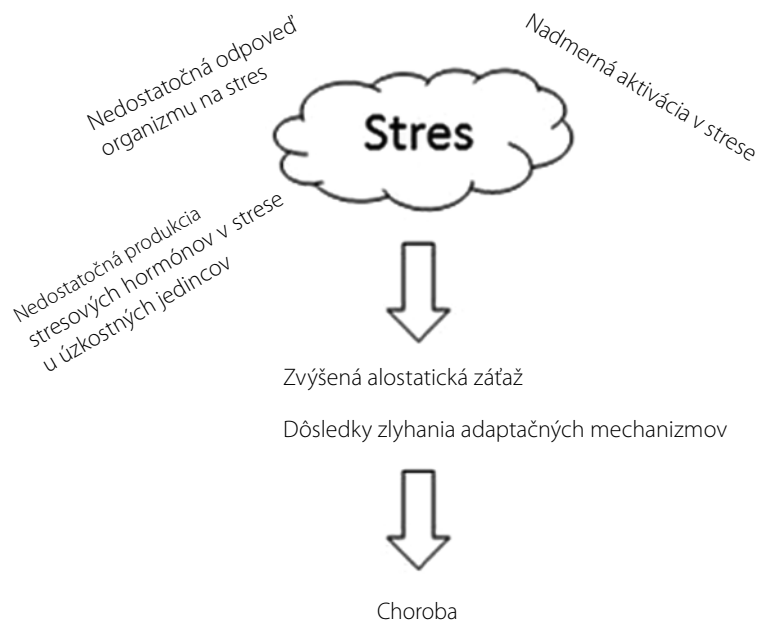
Proces vyrovnávania sa s externými aj internými stresovými podnetmi označujeme pojmom „**zvládanie stresu**“ (*stress coping*). Možno ho definovať ako behaviorálne a fyziologické zmeny organizmu o zvládanie a redukcii stresogénnych požiadaviek z prostredia (45). Pozitívne zvládanie stresových situácií dokáže minimalizovať alebo úplne odvrátiť škodlivé vplyvy. Negatívne zvládanie stresových situácií môže naopak prispieť k rozvoju depresie, úzkostných porúch či iných ochorení (51). Napríklad sa dokázalo, že nadmerný stres v ranom detstve predstavuje faktor zvyšujúci riziko rozvoja psychiatrických ochorení v dospelosti (34). Zvládanie stresu teda predstavuje neustále vyrovnávanie sa organizmu s faktormi prostredia a hľadanie spôsobov na znižovanie, tolerovanie alebo prekonanie stresových situácií.

Ako sme už spomenuli, stres je vysoko špecifická odpoveď, preto vysporiadanie sa organizmu so stresormi nie je uniformné a tiež nie každý jedinec zažívajúci stresogénne situácie je náchylný na rozvoj psychických ochorení (5). Spomedzi mnohých faktorov vplyvujúcich na zvládanie stresových situácií možno spomenúť genetické predispozície, **osobnostné charakteristiky človeka**, typ stresových podnetov, a iné. V krátkodobom ponímaní má opakované aktivovanie neuroendokrinného systému protektívny účinok a je nevyhnutné pre život, avšak nadmerná aktivácia neurálnych, endokrinných a imunitných stresových mediátorov môže mať opačný efekt na rôzne orgánové systémy, a v konečnom dôsledku viesť k chorobe (33). Preto včasné odhalenie potenciálneho rizika v dôsledku nedostatočnej odpovede organizmu na záťaž môže predchádzať negatívnym dôsledkom stresu.

V súčasnosti však nemáme dostatok vedomostí o optimálnom postupe, ktorým by bolo možné negatívnym dôsledkom stresu zabrániť. Nevieime dostatočne zhodnotiť ani rizikovosť stresových situácií. Je preto dôležité rozpoznať a optimalizovať postupy na meranie stresovej záťaže. Komplikáciou je skutočnosťou, že aj nadmerná, aj nedostatočná stresová odpoveď môže mať negatívny vplyv na vysporiadanie sa so stresom (obrázok 2).

Existujú viaceré spôsoby na sledovanie zvládania stresových situácií, jedným z nich je dotazník CISS (Coping inventory for Stressful Situations). Ide o 48 otázokový dotazník zaoberajúci sa manažmentom zvládania stresových situácií (10), ktorý je široko využívaný v klinickej psychológii, ale aj v experimentálnych klinických podmienkach. Odhaľuje individuálny spôsob zvládania záťaže, a tým napomáha porozumieť vzťahu medzi **osobnosťou pacienta a jeho spôsobom zvládania záťaže**. Analyzuje tri základné stratégie zvládania záťaže (11), ktorými sú:

Obrázok 2. Schéma narušeného zvládania stresových situácií



1) snaha o riešenie a zmenu situácie, zameranie na problém;

2) snaha zmierniť stres, zameranie na emócie;

3) snaha o únik, vyhýbanie, sústredenie sa na iné úlohy, alebo formou odreagovania sa.

Stresová odpoveď v koncepte rozvinutia alostatickej záťaže

Proces vysporiadania sa organizmu so stresovými podnetmi zahŕňa okrem behaviorálnych zmien organizmu tiež aktiváciu neurálnych, neuroendokrinných a imunitných mechanizmov. Jednou z teórií vysporiadania sa organizmu s fyziologickými zmenami vnútornej stability v dôsledku stresových podnetov z okolia je alostatická teória stresu. Alostáza je proces na dosiahnutie stability vnútorného prostredia (homeostázy) pomocou fyziologických zmien (31). Koncept alostázy bol prvýkrát opísaný v roku 1988 Sterlingom a Eyerom, ktorí tento pojem zaviedli na opísanie procesu, ktorým sa kardiovaskulárny systém prispôbuje pokojovým a záťažovým podmienkam organizmu. Alostázu definovali ako **udržiavanie stability (alebo homeostázy) prostredníctvom zmeny**. Podľa nich sú homeostáza aj alostáza vnútorné systémy, zodpovedné za udrža-

nie vnútornej stability organizmu (48). Kým homeostáza sa definuje ako stav, v ktorom všetky fyziologické parametre spolupracujú vo svojich normálnych, teda fyziologických hodnotách, alostáza (gréč. „allo“ = nestály, premenlivý) znamená adaptívny proces organizmu na stresové podnety, ktorým je organizmus denne vystavený a udržiava svoju homeostázu pomocou rôznych efektorových mechanizmov (12). Alostáza je teda nevyhnutná zložka pre zachovanie homeostázy. Pokiaľ sú tieto dva systémy aktivované a deaktivované efektívne a nie príliš často, organizmus je schopný sa so zmenami vnútornej stability efektívne vyrovnáť. V prípade, ak sú tieto kompenzačné systémy nadmerne zaťažované (napr. veľa stresových podnetov) alebo nepracujú správne, dochádza k stavu, ktorý bol nazvaný **nadmerná alostatická záťaž** (39).

Alostatická záťaž

Termín alostatická záťaž (32) je definovaný ako dôsledok chronického pôsobenia stresu v podobe opakovaných neurálnych alebo humorálnych odpovedí (obrázok 3). Je to teda **dlhodobé zlyhanie adaptačného mechanizmu** na stresové podnety.

Podľa Sterlinga a Eyera sú podmienky, ktoré narúšajú alostázu nasledovné:

- opakované aktivovanie stresovej odpovede,
- neschopnosť organizmu reagovať na stresový podnet,
- neadekvátne odpovede na stresový podnet, ktoré vedú ku kompenzovanej hyperaktivite iných mechanizmov.

Meranie alostatickej záťaže napomáha k odhaleniu potenciálneho nebezpečenstva hroziaceho v dôsledku stresom navodenej zmeny stability vnútorného prostredia (2).

Alostatický index

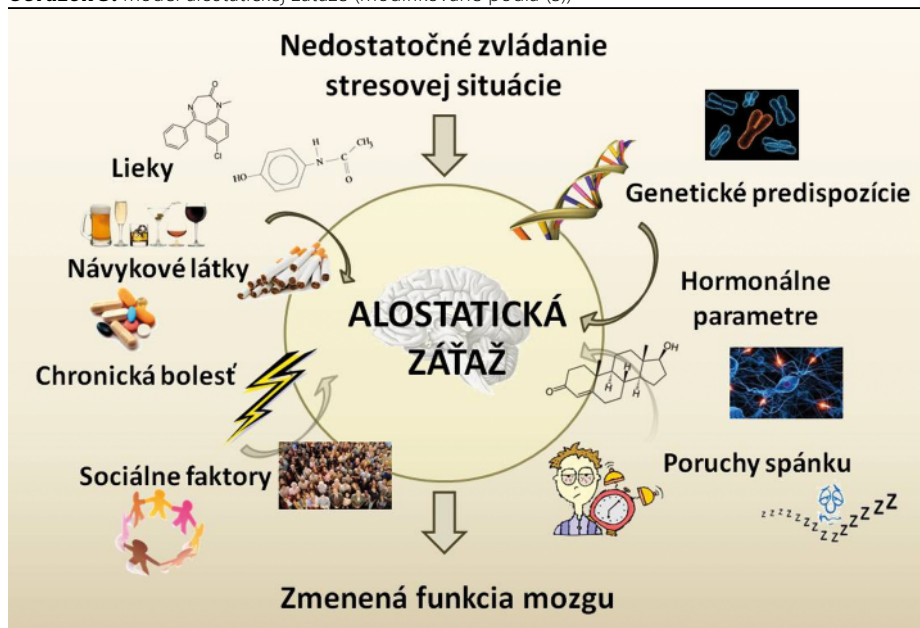
Koncept alostázy môže byť cenným článkom v hodnotení stresom navodeného rozvoja patologických zmien organizmu. Teória alostázy a alostatickej záťaže preto predstavuje cennú ideu, pomocou ktorej je možné merať dôsledky externých aj interných vplyvov pôsobenia chronického stresu na organizmus (31). Keďže alostáza zahŕňa aktiváciu neuroendokrinných, imunitných a neurálnych mechanizmov, môže byť alostatická záťaž meraná a hodnotená pomocou indexu zloženého z niekoľkých **neuroendokrinných, metabolických, kardiovaskulárnych a antropometrických parametrov** (26).

Pôvodná teória merania alostatického indexu (39) zahŕňa hodnotenie nasledujúcich biologických parametrov – urinárny kortizol, sérový dehydroepiandrosterón-sulfát (DHEA-S), urinárny adrenalín, urinárny noradrenalín, systolický tlak krvi, diastolický tlak krvi, pomer pásu a bokov, pomer celkového cholesterolu k HDL cholesterolu, HDL cholesterol, plazmatický glykozylovaný hemoglobín. Spomenuté parametre odrážajú funkciu HPA osi, sympatikového a kardiometabolického systému.

Existujú tri spôsoby merania alostatického indexu: a) sumácia hodnôt spomenutých biomarkerov nad a pod fyziologické rozmedzie; b) vážená hodnota štandardizovaných hodnôt biomarkerov z hodnôt získaných pomocou korelačnej analýzy; c) rozdelenie pacientov do kategórií nízkej, strednej a vysokej alostatickej záťaže (47). Je užitočné rozpoznať distribúciu jednotlivých biomarkerov v populácii a identifikovať zóny zvýšeného rizika s použitím kvartilov. Príklad rizikových rozmedzí pre vybrané parametre podľa Singera a spol. (47) je uvedený v tabuľke 1.

Vyšší index je spojený s horšou činnosťou fyzických aj psychických funkcií, napríklad kardiovaskulárne ochorenia, poruchy pamäte či celková slabosť (39). Vyšší alostatický index súvisí so subjektívnym pocitom horšieho zdravotného stavu, zníženou aktivitou počas dňa, depresívnymi symptómami a kognitívnymi dysfunkciami (42, 43, 44, 39). Spomedzi mnohých faktorov ovplyvňujúcich vnímanie stresových podnetov, a tým aj alostatickú záťaž možno spomenúť vek, pohlavie či subjektívny pocit percepcie zdravia. Z niekoľkých štúdií vyplýva, že pohlavie a psychologické faktory vplývajú na stresovú odpo-

Obrázok 3. Model alostatickej záťaže (modifikované podľa (3))



Tabuľka 1. Biomarkery s uvedením hraničných hodnôt alostatickej záťaže podľa kvartilov distribúcie meraných hodnôt (podľa (47))

Horný kvartil	
Systolický tlak	> 148 mmHg
Diastolický tlak (DT)	> 83 mmHg
Pomer pásu a bokov	> 0,94
Pomer celkového cholesterolu k HDL cholesterolu	> 5,9
Plazmatický glykozylovaný hemoglobín	> 7,1 %
Urinárny kortizol	> 25,7 µg/g kreatinínu
Urinárny noradrenalín	> 48 µg/g kreatinínu
Urinárny adrenalín	> 5 µg/g kreatinínu
Dolný kvartil	
HDL cholesterol	< 37 mg/dl
DHEA-S	< 350 ng/ml

ved' významnejšie ako biologické faktory (30)). Vyššie hladiny kortizolu u žien súvisia s rozvojom porúch pamäti (39), zatiaľ čo u mužov s poklesom kognitívnych funkcií (28). Z tohto vyplýva, že jednotlivé biomarkery tvoriace alostatický index prispievajú rozdielne k rozvoju sekundárnych dôsledkov zlyhania adaptačných mechanizmov a líšia sa medzi pohlaviami. Výsledky štúdií dokazujú, že u mužov sú kardiovaskulárne biomarkery zmenené výraznejšie ako u žien, zatiaľ čo u žien sa viac menia neuroendokrinné biomarkery (40). U žien bola opísaná aj intenzívnejšia percepcia stresových podnetov, psychosociálna nepohoda a somatické potiaže (27). Poznatky o prípadných pohlavných rozdieloch v alostatickom indexe nie sú dosiaľ dostatočné (27, 53). Zdá sa, že alostatická záťaž sa s vekom zvyšuje a ustáli sa vo veku okolo 60 rokov (6). Ďalším faktorom, ktorý sa zdá byť významným sú **psychosociálne vzťahy**. Osoby s dlhodobou narušenými vzťahmi mali zvýšený alostatický index (47).

Pôvodná teória hodnotenia tohto indexu podľa Seeman a kol., 1997 (39) bola inými au-

tormi rôzne obmenená a existuje viacero prác používajúcich alternatívne spôsoby merania indexu (26). Napríklad Kubzansky a kol., 1999 (29) ju obohatili o meranie glukózy, zatiaľ čo nemerali hemoglobín, dehydroepiandrosterón a kortizol. Schnorpfel a kol., 2003 (46) k pôvodnej teórii pridali hodnotenie indexu telesnej hmotnosti (BMI), C-reaktívneho proteínu (CRP) a faktora nekrotizujúceho tumor alfa (TNF-α).

Údaje v literatúre týkajúce sa alostatického indexu nie sú jednotné. Neexistuje jasný prístup k získaniu jednoznačných spôsobov jeho merania. Meranie parametrov zahrnutých v alostatickom indexe je v bežnej praxi často zložitá a odporúčaný charakter meraných veličín ako aj ich počet je u rôznych autorov rôzny. Napriek tomu je koncepcia alostatickej záťaže cenným prostriedkom na hodnotenie multisystémových interakcií medzi primárnymi mediátormi alostázy (adrenálne steroidy, catecholamíny) a sekundárnymi dôsledkami zlyhania adaptačného mechanizmu (kardiovaskulárne a metabolické ochorenia, kognitívne poruchy). Hodnotenie alostatickej záťaže v podobe alostatického indexu,

ktorý odráža funkciu neuroendokrinného, imunitného, metabolického systému, predpokladá možný spôsob predikcie morbiditu a mortality v biomedicínskej praxi (26). Koncepcia alostázy nie je dosiaľ spoľahlivou a priamou metódou na hodnotenie záťaže v dôsledku stresogénnych podnetov, avšak je pravdepodobné, že ďalší výskum prinesie také poznatky, ktoré pomôžu hlbšie preniknúť do podstaty alostatickej záťaže a umožnia jej presnejšie meranie.

Práca autoriek bola podporená projektom APVV-0028-10 a projektom Centra excelentnosti CEMAN.

Literatúra

- Barfield E, Moser V, Hand A, Grisel JE. β -endorphin modulates the effect of stress on novelty-suppressed feeding. *Behav Neurosci*. 2013 (v tlači).
- Beckie TM. A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. *Biol Res Nurs*. 2012; 14: 311–346.
- Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding Migraine through the Lens of Maladaptive Stress Responses: A Model Disease of Allostatic Load. 2012; 73: 21–234.
- Buckingham JC. Stimulation and inhibition of corticotrophin releasing factor secretion by endorphin. *Neuroendocrinology*. 1986; 42: 148–152.
- Castro JE, Diessler S, Varea E, Márquez C, Larsen MH, Cordero MI. Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress induced depression-like behaviors, HPA axis hyper-reactivity and brain changes in pERK1/2 activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37: 120–1223.
- Crimmins E, Johnston M, Hayward B, Seeman T. Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation. *Experimental Gerontology* 2003; 38: 731–734.
- Danevova V, Kvetnansky R, Jezova D. Kinetics of oxytocin response to repeated restraint stress and/or chronic cold exposure. *Horm Metab Res*. 2013 (zaslané do tlače).
- Doenicke A, Kugler J, Penzel G, Laub M, Kalmar L, Killian I, Bezecky H. Cerebral function under etomidate, a new non-barbiturate i.v. hypnotic, Anaesthetist. 1973; 22: 357–366.
- Duncko R, Novakova L, Notova P, Stepankova O, Jezova D. Behavioral and neuroendocrine changes during mental stress and repeated treatment with antidepressants in healthy men. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1018: 524–532.
- Endler NS, Parker J. *Coping Inventory for Stressful situations (CISS): Manual*. Toronto, Canada: Multi-health systems. 1990.
- Ficková E. Determinaty zvládania stresu: I. Teoretické prístupy. *Československá psychologie*. 1993; 37: 37–46.
- Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr. Regul.* 2003; 37: 6–9–80.
- Grisel JE, Bartels JL, Allen SA, Turgeon VL. Influence of β endorphin on anxious behavior in mice: interaction with EtOH. *Psychopharmacology*. 2008; 200: 105–115.
- Charvát J. Život, adapace a stres. *Avicenum, Praha*. 1970; 13.
- Izáková L, Ježová D. Alodsterón – Nový biologický marker alebo ďalšia možnosť v liečbe depresie? *Psychiatrie*. 2013; 17(1).
- Jezova D. Suprahypotalamové mechanizmy regulácie endokrinných funkcií. In: *Všeobecná a klinická endokrinológia* (A. Kreze, P. Langer, I. Klimeš, L. Stárka, J. Payer, J. Michálek, eds.) AEP, Bratislava. 2004; 127–136.
- Jezova D. Pohlavné rozdiely v stresovej reakcii a v účinku antidepresív. *Psychiatria pre prax*. 2004; 3: 126–128.
- Jezova D, Vigas M, Tatar P, Jurcovicova J, Palát M. Rise in plasma beta-endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm Metab Res*. 1985; 17: 6–93–6–94.
- Jezova D, Skultetyova I, Tokarev DI, Bakos P, Vigas M. Vasopressin and oxytocin in stress. *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 771: 1–92–203.
- Jezova D, Jurankova E, Mosnarova A, Kriska M, Skultetyova I. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*. 1996; 56: 77–9–785.
- Jezova D, Makatsori A, Duncko R, Moncek F, Jakubek M. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1331–1336.
- Jezova D, Vigas M, Hlavacova N, Kukumberg P. Attenuated neuroendocrine response to hypoglycemic stress in patients with panic disorder. *Neuroendocrinology* 2010; 92: 112–11–9.
- Jezová-Repečková D, Klimes I, Jurcovicová J, Vigas M. Effect of adrenergic receptor blockade on cortisol and GH response to insulin-induced hypoglycemia in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1979; 2: 64–67.
- Jezová-Repečková D, Vigas M, Mikulaj L, Jurcovicová J. Plasma testosterone during bicycle ergometer exercise without and after L-dopa pretreatment. *Endocrinol Exp*. 1982; 16: 3–8.
- Jurcovicová J, Dobráková M, Jezová D, Oprsalová Z, Kvetnanský R, Vigas M. Different pattern of prolactin release under various acute stress stimuli in rats. *Endocrinol Exp*. 1988; 4: 235–242.
- Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 35: 2–16.
- Juster RP, Lupien S. A Sex-and Gender-Based Analysis of Allostatic Load and Physical Complaints. *Gender Medicine*. 2012; 9(6): 511–523.
- Karlamangla AS, Singer BH, Chodosh J, McEwen BS, Seeman TE. Urinary cortisol excretion as a predictor of incident cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 80–84.
- Kubzansky LD, Kawachi I, Sparrow D. Socioeconomic status, hostility, and risk factor clustering in the Normative Aging Study: any help from the concept of allostatic load? *Ann Behav Med*. 1999; 21: 330–338.
- Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and tender *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30: 1017–1021.
- McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840: 33–44.
- McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 20–93–2101.
- McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 105–122.
- McEwen BS. Early life influences on life-long patterns of behavior and health. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Rev.* 2003; 9: 14–9–154.
- Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*. 2012; 35: 64–9–65–9.
- Ondrejčáková M, Bakos J, Garafova A, Kovacs L, Kvetnansky R, Jezova D. Neuroendocrine and cardiovascular parameters during simulation of stress-induced rise in circulating oxytocin in the rat. *Stress*. 2010; 13: 314–322.
- Repečková D, Mikulaj L. Plasma testosterone of rats subjected to immobilization stress and/or HCG administration. *Horm Res*. 1977; 8: 51–57.
- Rubin RT, Poland RE, Tower BB. Prolactin-related testosterone secretion in normal adult men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42: 112–116.
- Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation-allostatic load and its health consequences. *MacArthur studies of successful aging. Arch Intern Med*. 1997; 157: 225–9–2268.
- Seeman TE, Singer BH, Ryff CD, Dienberg Love G, Levy-Storms L. Social relationships, gender, and allostatic load across two age cohorts. *Psychosom Med*. 2002; 64(3): 3–95–406.
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936; 32: 138.
- Seplaki CL, Goldman N, Weinstein M, Lin YH. How are biomarkers related to physical and mental well-being? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59(3): 201–217.
- Seplaki CL, Goldman N, Gleit D, Weinstein M. A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. *Exp Gerontol*. 2005; 40(5): 438–44–9.
- Seplaki CL, Goldman N, Weinstein M, Lin YH. Measurement of cumulative physiological dysregulation in an older population. *Demography*. 2006; 43(1): 165–183.
- Schmidt DR, Dantas RA, Marziale MH. Anxiety and depression among nursing professionals who work in surgical units. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45: 487–4–93.
- Schnorpfel P, Noll A, Schulze R, Ehler U, Frey K, Fischer JE. Allostatic load and work conditions. *Soc Sci Med*. 2003; 57: 647–656.
- Singer B, Ryff CD, Seeman T. Operationalizing allostatic load. In: *Allostasis, Homeostasis and the cost of physiological adaption*. (Schulkin J, eds) Press syndicate of the university of Cambridge, UK. 2004; 113–14–9.
- Sterling P, Eyer J. Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. In: *Handbook of life stress, cognition, and health*. 1988; ISBN 0471 9126 97.
- Tatár P, Kvetnanský R, Štrec V, Vigaš J, Jurčovičová J, Jezová D. Plasma catecholamines and adenopituitary hormones during hyperthermia in sauna in man. In: *Stress: The Role of Catecholamines and other neurotransmitters*. (Usdin E, Kvetnanský R, Axelrod J, eds) Gordon and Breach Science Publishers. 1984; 2: 91–9–928.
- Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. I. Preclinical studies. *Depress Anxiety*. 2002; 15: 126–147.
- Vigaš M. Neuroendokrinné mechanizmy stresovej odpovede In: *Praktická endokrinológia*, (Kreze A, Langer P, Klimeš I, Lichardus B, eds) Slovak academic Press, Bratislava. 1993: 60–65.
- Vigaš M, Koška J. Patofyziológia hypotalamo-hypofýzového systému. In: *Všeobecná a klinická endokrinológia* (Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J, eds) AEP, Bratislava. 2004; 137–151.
- Yang Y, Kozloski M. Sex Differences in Age Trajectories of Physiological Dysregulation: Inflammation, Metabolic Syndrome, and Allostatic Load. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66A(5): 4–93–500.

Článek doručen redakci: 3. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 5. 8. 2013

prof. PharmDr. Daniela Ježová, DrSc.

Ústav experimentálnej endokrinológie SAV
Vlárska 3, 833 06 Bratislava
ueenjezo@savba.sk