

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie se zaměřením na vzdělávání
Studijní obor (existuje-li): UB-BCH



Michala Reiserová

Vliv stresu na kardiovaskulární systém
The effect of stress on cardiovascular system

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: doc. RNDr. Jitka Žurmanová, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce doc. RNDr. Jitce Žurmanové, Ph.D. za veškeré podnětné konzultace, připomínky a za její celkové odborné vedení.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 30.07.2024

Podpis

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá vlivem stresu na kardiovaskulární systém, přičemž se zaměřuje na fyziologické a psychologické mechanismy. Cílem práce je analyzovat současný stav poznání a shrnout poznatky o tom, jak stresové hormony jako kortizol, adrenalin a noradrenalin ovlivňují srdeční frekvenci, krevní tlak a cévní tonus, a jak chronická aktivace těchto systémů může vést k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Endotelová dysfunkce je v rámci bakalářské práce identifikována jako hlavní mechanismus, kterým stres přispívá k těmto onemocněním. Práce také zkoumá rizikové faktory jako jsou hypertenze, dyslipidemie, kouření a diabetes, které přispívají k endotelové dysfunkci, a poskytuje hlubší porozumění mechanismům, které spojují stres s kardiovaskulárními problémy.

Klíčová slova

Stres, srdce, kardiovaskulární systém

Abstract

This bachelor's thesis examines the impact of stress on the cardiovascular system, focusing on physiological and psychological mechanisms. The aim of the thesis is to analyze current state of knowledge and summarise the view how stress hormones such as cortisol, adrenaline, and noradrenaline affect heart rate, blood pressure, and vascular tone, and how chronic activation of these systems can lead to the development of cardiovascular diseases. Endothelial dysfunction is part of the bachelor's thesis identified as the primary mechanism by which stress contributes to these diseases. The thesis also explores risk factors such as hypertension, dyslipidemia, smoking, and diabetes that contribute to endothelial dysfunction, providing a deeper understanding of the mechanisms linking stress to cardiovascular issues.

Keywords

Stress, heart, cardiovascular system

Seznam použitých zkratk (v abecedním pořadí)

ACE	Angiotenzin-konvertující enzym
ACTH	Adrenokortikotropní hormon (z anglického adrenocorticotrophic hormone)
ANS	Autonomní nervový systém
CO	Oxid uhelnatý
CRH	Kortikotropin uvolňující hormon (z anglického corticotropin-releasing hormone)
GAS	Všeobecný adaptační syndrom
HDL cholesterol	Cholesterol s vysokou hustotou (z anglického high-density lipoprotein)
HPA osa	Hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IL-6	Interleukin-6
LDL cholesterol	Cholesterol s nízkou hustotou (z anglického low-density lipoprotein)
NF- κ B	Jaderný faktor kappa B
NK buňky	Lymfocyty (z anglického natural killer cells)
NO	Oxid dusnatý
OPA	Onemocnění periferních artérií
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (z anglického renin-angiotensin-aldosterone system)
ROS	Reaktivní formy kyslíku (z anglického Reactive Oxygen Species)
SIC	Stresem indukovaná kardiomyopatie (z anglického Stress-induced cardiomyopathy)
SNS	Sympatický nervový systém
TNF- α	Tumor nekrotizující faktor alfa

Osnova

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
Seznam použitých zkratk	6
1. Úvod	8
1.1. Cíle práce	8
2. Stres	10
2.1. Stres a jeho definice	10
2.2. Dělení stresu.....	11
2.3. Stresory	15
3. Fyziologické a psychologické aspekty stresu.....	15
3.1. Fyziologické mechanismy chronického stresu – reakce organismu na stres	15
3.1.1. HPA osa jako primární efektor stresu	15
3.1.2. Autonomní nervový systém jako primární efektor stresu.....	20
3.1.3. Stresové hormony a jejich účinky na kardiovaskulární systém (adrenalin, nonadrenalin, aldosteron)	21
3.2. Psychologické aspekty stresu	22
4. Funkce endotelu v negativních dopadech stresu na kardiovaskulární systém...	23
4.1. Endotel a jeho základní funkce a charakteristiky	23
4.1.1. Dopad glukokortikoidů a katecholaminů na endotel.....	23
4.2. Endotelová dysfunkce	24
4.2.1. Stresem indukovaná endoteliální dysfunkce	24
4.2.2. Rizikové faktory endotelové dysfunkce	25
4.2.3. Klinický význam endotelové dysfunkce	26
5. Nežádoucí vliv stresu na srdce	28
5.1. Stresem indukovaná kardiomyopatie	28
5.2. Srdeční ischemie a arytmie vyvolané stresem.....	29
6. Závěr	31
7. Seznam použité literatury	32

..

1. Úvod

Stres je v dnešní moderní době neodmyslitelnou součástí lidského života, která může mít jak pozitivní, tak negativní dopady na zdraví jedince. Ačkoli krátkodobý stres může mít stimulační efekt, zvyšovat výkonnost včetně stimulace adaptivních funkcí, chronický stres může vést naopak ke snížení výkonnosti a kognitivních funkcí a následně vyvolat zdravotní problémy.

Kardiovaskulární systém je jeden z nejcitlivějších orgánových soustav na stres a možná to není náhoda, že kardiovaskulární onemocnění jsou jednou z hlavních příčin úmrtí v celosvětovém měřítku. Vliv stresu na kardiovaskulární choroby se, proto stal předmětem intenzivního vědeckého zkoumání, neboť porozumění mechanismům, kterými stres ovlivňuje kardiovaskulární systém, je klíčové pro prevenci a léčbu těchto onemocnění.

Vliv stresu na kardiovaskulární systém zahrnuje komplexní interakce mezi fyziologickými a psychologickými mechanismy. Stres aktivuje hypotalamo-hypofyzárně-nadledvinovou osu (HPA osu) a sympatický autonomní nervový systém, což vede k uvolňování hormonů jako kortizol, adrenalin a noradrenalin. Tyto hormony mají významný dopad na srdeční frekvenci, krevní tlak a cévní tonus. Chronická aktivace těchto systémů může způsobit dlouhodobé přetížení a poškození srdce i cév, což vede k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění.

Endotelová dysfunkce je jedním z klíčových mechanismů, kterým stres přispívá k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Endotelové buňky, které vystylají vnitřní povrch cév, hrají zásadní roli v regulaci cévního tonusu, krevního tlaku a zánětlivých procesů. Stresové hormony mohou narušit produkci oxidu dusnatého, klíčové molekuly pro vazodilataci, což vede k vazokonstrikci a zvýšenému krevnímu tlaku. Navíc stres podporuje zánětlivé procesy a oxidační stres, které dále poškozují endotelové buňky a přispívají k rozvoji aterosklerózy, ischemické choroby srdeční a dalších kardiovaskulárních onemocnění.

1.1. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je analyzovat vliv stresu na kardiovaskulární systém se zaměřením na fyzické a psychologické mechanismy. Práce je rozdělena do několika kapitol, které postupně rozebírají definici a dělení stresu, fyziologické reakce organismu na stres, roli HPA osy a autonomního nervového systému, účinky stresových hormonů na kardiovaskulární systém, a funkci endotelu v negativních dopadech stresu. Dále jsou diskutovány klinické důsledky stresu, včetně aterosklerózy, ischemické choroby srdeční, preeklampsie a stresem indukované kardiomyopatie.

Tato práce se také věnuje rizikovým faktorům, které přispívají k endotelové dysfunkci, jako jsou hypertenze, dyslipidemie, kouření a diabetes.

2. Stres

2.1. Stres a jeho definice

Existuje mnoho různých způsobů, jak lze definovat stres. Podle Claude Bernarda je pro zachování života zásadní, aby se vnitřní prostředí organismu udržovalo stabilní i přesto, že se vnější prostředí mění (Bernard & Bernard, 1957).

Přibližně o padesát let později zavedl Walter Bradford Cannon, který působil na Harvardu, termín homeostáze, odvozený z řeckého slova „homoios“ (podobný) a „stasis“ (poloha), který popisuje koordinované fyziologické procesy udržující stabilitu v organismu. Cannon tento koncept popularizoval ve své knize „Moudrost těla“ vydané v roce 1967. Rovněž jako první vyslovil termín „boj nebo útěk“ k popisu reakce zvířat na hrozby. Tento koncept, známý také jako akutní stresová reakce, naznačuje, že zvířata na nebezpečí reagují aktivací sympatického nervového systému, čímž se připravují na boj nebo útěk. Tato reakce byla později uznána jako první fáze obecného adaptačního syndromu (GAS) (Cannon & Cannon, 1967).

Hans Selye, nejvýznamnější osobnost v oblasti problematiky stresu, v roce 1956 tento koncept dále rozšířil, když definoval „stres“ jako reakci na jakýkoliv faktor, který narušuje homeostázu organismu. Faktory způsobující stres nazval jako „stresory“ a reakci na tyto faktory jako „stresovou reakci“. Selye také pozoroval, že i když jsou stresové reakce často adaptačním mechanismem, jejich dlouhodobé a intenzivní projevy mohou vést k poškození tkání a vzniku nemocí (Selye, 1978).

Selye také zjistil, že pacienti s různými nemocemi vykazovali řadu podobných „nespecifických“ příznaků, které byly běžnou reakcí těla na stresové podněty. Tato pozorování, podpořená experimenty na laboratorních krysách, vedla k vytvoření Selyeho konceptu GAS. Tvrdil, že dlouhodobé vystavení stresu vede k tzv. „nemocem adaptace“. To znamená, že chronický stres způsobuje nadprodukcii chemických látek a hormonů, což vede ke gastro-duodenálním vředům a vysokému krevnímu tlaku. Ačkoliv byla hypotéza GAS později shledána jako nepřesná, upozornila na důležitost stresu a jeho významné účinky na imunitní systém a nadledviny (Selye, 1978).

Selye nejenže jako první jednoznačně definoval stres, ale také jako první pochopil, že samotná homeostáze nedokáže udržet stabilitu tělesných systémů během stresových situací. Z tohoto důvodu navrhl termín heterostáze (z řeckého *heteros*, což znamená jiný) jako mechanismus, kterým se dosahuje nového rovnovážného stavu prostřednictvím látek, jež aktivují fyziologické adaptační procesy. Heterostáze může být vnímána jako předchůdce

konceptu allostáze, který poprvé představili Peter Sterling a Joseph Eyer v 80. letech 20. století. Homeostáze, dominantní myšlenka ve fyziologii a medicíně od 19. století, je definována jako „stabilita skrze neměnnost“. Allostáze, naopak, poskytuje „stabilitu skrze změnu prostřednictvím regulace set-pointů, které přizpůsobují fyziologické parametry tak, aby umožnily udržet homeostázu i za stresové situace (Selye, 1978).

2.2. Dělení stresu

Stres můžeme rozdělit podle jeho původu. Fyzický stres je způsoben fyzikálními podněty, které působí i na fyzické tělo, jako jsou změny vnějších podmínek, nemoci nebo fyzická zátěž. Psychický stres je spojený s emocemi a myšlenkami. Často fyzický stres vyvolává i stres psychický – v tomto směru jsou tyto dvě oblasti propojeny. Méně častěji je propojení v opačném směru, tedy kdy psychický stres vyvolává potíže na fyzické úrovni, avšak i k tomu může docházet u psychických onemocnění (Stephenson, M. L., Ostrander, A. G., Norasi, H., & Dorneich, M. C., 2020). Důležitým kritériem pro dělení stresu je také jeho trvání, které může být akutní (krátkodobé) nebo chronické (dlouhodobé). Podle intenzity stresu rozlišujeme eustres, který může být pozitivní a motivující, a distres, který má škodlivé účinky na zdraví. Nyní se podrobněji podíváme na jednotlivé typy stresu.

Fyzický stres vzniká v důsledku změny vnějších podmínek (teplota, vlhkost, tlak vzduchu, či nadměrné fyzické zátěže, nedostatek odpočinku) a je charakterizován zvýšenou aktivací sympatického nervového systému a následnému uvolňování stresových hormonů, jako je kortizol a adrenalin. Tyto hormony připravují tělo na zvládnutí zvýšené zátěže, avšak při dlouhodobém působení mohou způsobit zdravotní problémy, například kardiovaskulární onemocnění a oslabení imunitního systému (Hannibal & Bishop, 2014).

Při intenzivním fyzickém cvičení se vyčerpávají energetické zásoby, zejména svalový glykogen, což způsobuje únavu a snížení výkonu. Pro minimalizaci negativních dopadů fyzické námahy a podporu regenerace jsou zásadní správná strava, hydratace, dostatek spánku a regenerační přestávky v zátěži (Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B., 1967). Fyzická zátěž také zvyšuje produkci zánětlivých cytokinů, které v přiměřené míře podporují růst svalů (hypertrofii) a v nadměrné míře mohou poškozovat tkáně a zhoršovat svalovou funkci. Proto pravidelná mírná fyzická aktivita může pomoci tělu zvýšit odolnost a lépe zvládat fyzický stres a snížit riziko chronických zánětlivých onemocnění. Nadměrný fyzický stres a fyzické vyčerpání má i psychologické dopady, zahrnující zvýšené riziko úzkosti a deprese (Hannibal & Bishop, 2014).

Psychický stres je spojen s emocemi a myšlenkami jednotlivce. Tento typ stresu může být vyvolán náročnými mentálními úkoly, osobními problémy nebo emocionálními konflikty, ať vnějšími nebo vnitřními. Například studenti často zažívají psychický stres vyvolaný vysokými nároky na výkon v období zkoušek a různých termínů, což může vést k úzkosti, depresím a dalším psychickým obtížím (Li et al., 2022). Tolerance k tomuto typu stresu je individuální, závisí na vnitřním nastavení každého jedince a jeho psychické odolnosti (Bönke, L., Aust, S., Fan, Y., Wirth, K., Khawli, E., Stevense, A., Herrera, A., Loayza, A., Bajbouj, M., & Grimm, S., 2018). V této souvislosti by byly přínosné programy pro výuku studentů, které by žáky/studenty naučili základním návykům psychohygieny již na základních školách (McEwen, B. S., & Stellar, E., 1993).

Psychický stres může být méně viditelný než fyzický stres, ale jeho dopady mohou být stejně závažné ne-li horší.

V době pandemie COVID-19 se ukázalo, že psychický stres mezi studenty významně vzrostl, zejména kvůli všeobecné nejistotě ve společnosti a změnám ve vzdělávacím procesu, a to například přechod na online výuku, ztráta sociálních kontaktů se spolužáky atd. (Li et al., 2022). Výzkumy ukázaly, že studenti čelili zvýšenému stresu nejen kvůli náročnosti adaptace na nové technologie a formy výuky, ale také kvůli obavám z budoucnosti a finanční nejistotě (Xiao, H., Zhang, Y., Kong, D., Li, S., & Yang, N., b.r.). Další studie odhalila, že mnoho studentů mělo problémy s udržením rutiny a motivace, což vedlo ke zhoršení jejich duševního zdraví (Smith, L., Jacob, L., Trott, M., Yakkundi, A., Butler, L., Barnett, Y., Armstrong, N. C., McDermott, D., Schuch, F., Meyer, J., López-Bueno, R., Sánchez, G. F. L., Bradley, D., & Tully, M. A., 2020). Významným faktorem byla také ztráta přímé podpory od učitelů a spolužáků, což vedlo k pocitům izolace a osamělosti (Zimmermann, M., Bledsoe, C., & Papa, A., 2021). Navíc, omezení fyzické aktivity a snížená kvalita spánku byla dalším důvodem zvýšeného stresu mezi studenty během pandemie (Kumar, A., & Nayar, K. R., b.r.).

Je důležité si uvědomit, že fyzický a psychický stres jsou vzájemně propojené a mohou se navzájem ovlivňovat. Fyzický stres může zesilovat ten psychický a naopak, nicméně pravidelné cvičení zvyšuje odolnost ke stresu a je jeho přirozenou protiváhou. Proto je nezbytné hledat způsoby, jak efektivně zvládat oba druhy stresu, například prostřednictvím pravidelného cvičení, zdravé výživy a dostatečného odpočinku.

Podle intenzity stresu lze rozlišovat eustres, který je pozitivní a motivující, a distres, který je negativní a může mít škodlivé účinky na zdraví.

Distres, často označovaný jako negativní stres, je typ stresové reakce, která má škodlivé účinky na psychické i fyzické zdraví člověka. Na rozdíl od eustresu, který má pozitivní účinky a může jedince motivovat, je distres destruktivní a může vést k vážným zdravotním problémům.

Příčiny distresu jsou rozmanité a zahrnují jak vnější, tak vnitřní faktory. Mezi nejběžnější příčiny patří vysoké pracovní nároky, problémy v osobních vztazích, finanční problémy a významné životní změny, k nimž patří ztráta zaměstnání nebo rozvod. Vědecké studie ukazují, že chronický distres může vést k rozvoji úzkosti a depresivních stavů, což dále zhoršuje kvalitu života jednotlivce (Lazarus, R. S., 1993).

Dlouhodobý distres má široký dopad na zdraví jedince. Kromě psychických problémů, například deprese a úzkost, může distres způsobovat i fyzické problémy, včetně kardiovaskulárních onemocnění, oslabení imunitního systému a zažívací potíže. Výzkumy rovněž naznačují, že distres může podněcovat nezdravé návyky, jako je nadměrné konzumování alkoholu, kouření a nezdravé stravování, které dále zhoršují zdravotní stav (McEwen, 1998).

Naproti tomu stojí eustres. *Eustres*, nazývaný také pozitivní stres, je pro jedince žádoucí, na rozdíl od již zmíněného distresu. Tento typ stresu nevyvolává negativní emoční reakce a pomáhá vytvářet odolnost vůči distresu. I přesto, že ve stresujících situacích eustresového charakteru dochází ke zvýšené produkci ACTH (adrenokortikotropního hormonu), což svědčí o jeho stresovém účinku, je vnímán spíše jako stimulující než ohrožující (Bartůňková, 2010; Křivohlavý, 2009).

Teď již víme, že eustres je spojen s pozitivními emocemi a motivací. Vzniká v situacích, kdy jedinec vnímá výzvy jako zvládnutelné a cítí se dostatečně schopný na to je překonat. Typickými příklady jsou nadšení z nové práce, příprava na důležitou sportovní událost nebo zvládnutí obtížného úkolu ve škole. Eustres aktivuje tělo a mysl způsobem, který zvyšuje produktivitu a kreativitu (Selye, 1976). Rovněž má mnoho pozitivních účinků na fyzické i psychické zdraví. Podporuje imunitní systém, zvyšuje odolnost vůči nemocem a zlepšuje celkovou vitalitu. Na psychické úrovni eustres zvyšuje sebevědomí, zlepšuje náladu a podporuje kognitivní funkce (Lazarus, R. S., 1993).

Dalším možným způsobem klasifikace je rozdělení podle trvání působení. Rozlišujeme mezi akutním stresem a stresem chronickým.

Akutní stres je charakterizován jako jednorázový a náhlý stres, jehož intenzita může variovat v závislosti na stresoru. Tento typ stresu způsobuje fyzickou a psychickou únavu. Někteří lidé mohou při akutním stresu zažít svalovou paralýzu, jsou takzvaně „paralyzováni strachem“, zatímco jiní reagují instinktivně reakcí „boj nebo útěk“ (Křivohlavý, 2009; Song & Leonard, 2002). Tyto reakce jsou přirozenou součástí fyziologických mechanismů lidského přežití a slouží k naší ochraně před hrozbami.

V počáteční fázi se tělo připravuje na akci aktivací nadledvinové kůry přes sympatický nervový systém, což zvyšuje hladiny adrenalinu a noradrenalinu v krvi. Výsledkem je zrychlený srdeční tep, zvýšený krevní tlak, hladina cukru v krvi a aktivace potních žláz. Mezi další možné příznaky patří časté močení, zvracení nebo průjem (Lagraauw, H. M., Kuiper, J., & Bot, I., 2015).

Ve druhé fázi, která nastupuje po několika minutách, se aktivuje systém HPA osy, což vede k nadměrné produkci kortizolu. Tento systém má opačný účinek na organismus než sympatoadrenální systém. Jeho cílem je zachování energie a aktivace pasivních obranných mechanismů (Lagraauw, H. M., Kuiper, J., & Bot, I., 2015).

Na rozdíl od stresu akutního, nadměrný *chronický stres (distress)* je charakterizován jako dlouhodobě trvající stav, při kterém jedinec cítí, že není schopen ovlivnit nebo zvládnout stresující situaci. Během dlouhodobého stresu dochází k neustálé produkci hormonů ACTH a kortizolu a k aktivaci tzv. HPA osy. Tato aktivace vede k potlačení imunitního systému, což se projevuje snížením počtu NK buněk (Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B., 2012; Uschold-Schmidt, N., Nyuyki, K. D., Fuchsl, A. M., Neumann, I. D., & Reber, S. O., 2012). Tyto faktory mohou nakonec vést k zvýšené zranitelnosti, jak fyzické, tak psychické. Výzkumy ukazují, že lidé trpící chronickým stresem jsou při reakci na akutní stresory citlivější a vykazují větší míru nepohody než jedinci bez dlouhodobého stresu. Chronický stres může nakonec přispět k vážným následkům, jako jsou kardiovaskulární choroby (Bartůňková, 2010; Kebza, 2005; Křivohlavý, 2009; Song & Leonard, 2002).

Mechanismus aktivace HPA osy a jejího vlivu na organismus bude podrobněji popsán v další části této bakalářské práce, kde se zaměřím na jednotlivé kroky a reakce, které tento proces zahrnuje.

2.3. Stresory

Co je stresor? Jednu z nejpřesnějších definic stresoru uvedli Boenisch a Haneyová v roce 1998, a ta je následující: „*Situace, které způsobují stres, jsou označovány jako stresor*“ (Boenisch & Boenisch, 1998).

Co je tedy stresorem míněno? Stresor je jakýkoliv vnější nebo vnitřní podnět, který vyvolává stresovou reakci v organismu. Může se projevovat různými způsoby a ovlivňovat jednotlivce na fyzické, psychické či emocionální úrovni. Stresory jsou nevyhnutelnou součástí lidského života a jejich účinky mohou být buď krátkodobé (akutní stresory), nebo dlouhodobé (chronické stresory). Různé typy stresorů aktivují specifické oblasti nervového systému, což vede k odpovídajícím reakcím (Neil Schneiderman, Gail Ironson, and Scott D. Siegel, 2004; Scharf, S. H., & Schmidt, M. V., 2012).

Stresor může být způsoben nejen nepříjemnou událostí, ale také očekáváním nepříjemného nebo dokonce příjemného zážitku. Stresorem může být rovněž naše myšlenka či představa, na kterou se soustředíme. Stresor vyvolává následující stavy: a) pocit ohrožení, b) strach z možného dění, c) pocit ztráty kontroly (Praško & Prašková, 2007).

3. Fyziologické a psychologické aspekty stresu

3.1. Fyziologické mechanismy chronického stresu – reakce organismu na stres

Jak již víme, chronický stres spouští řadu fyziologických mechanismů, které mohou mít závažné dopady na zdraví jedince. Dlouhodobé vystavení stresovým situacím vede k nepřetržité aktivaci sympatoadrenergní a HPA osy, což může způsobit hormonální nerovnováhu, (například zvýšený kortizol), což následně vede k poruchám spánku vyčerpání, zvýšenému krevnímu tlaku, který vede k přetížení srdce a jeho hypertrofii. Následně zvyšuje pravděpodobnost výskytu srdečních arytmií, či ischemické choroby srdeční (Hannibal & Bishop, 2014).

3.1.1. HPA osa jako primární efektor stresu

HPA osa je klíčovým mechanismem v reakci organismu na stres. HPA osa zahrnuje hypothalamus, hypofýzu a nadledviny a jedná se o složitý systém vzájemných interakcí, které fungují obousměrně. Komunikaci v tomto systému zajišťují jak hormony neuroendokrinního systému, tak cytokiny imunitního systému (Gaillard R. C., 1994).

Hypotalamus, centrum homeostázy umístěné hluboko v mozku. Je to hlavní spojovací článek mezi endokrinním a nervovým systémem. Hypotalamus udržuje rovnováhu našeho těla ve stabilním stavu zvaném homeostáza (Gaillard R. C., 1994).

Hypotalamus řídí tělesnou teplotu, hlad, žízeň, náladu, sexuální pud, krevní tlak a spánek. Reaguje na chemické signály z nervových buněk mozku a těla, aby zajistil vnitřní stabilitu. Taktéž ovlivňuje autonomní nervový systém a řídí hormony, které ovlivňují různé tělesné funkce. Podílí se na výrobě a regulaci hormonů, které ovlivňují další endokrinní žlázy a orgány. Kromě toho hraje klíčovou roli v regulaci metabolických procesů a energetické bilance. Je také zapojen do reakcí na stres, a to prostřednictvím regulace hormonů, jako je kortizol. Další důležitou funkcí je regulace cyklu spánku a bdění prostřednictvím produkce melatoninu. Hypotalamus také monitoruje hladiny glukózy a dalších živin v krvi, což umožňuje tělu reagovat na hlad a sytost. Navíc se podílí na regulaci emocí a chování, čímž ovlivňuje naše reakce na různé podněty (Cleveland Clinic, 2022). Rovněž reaguje na stresové podněty uvolněním kortikotropin-releasing hormonu (CRH). Tento hormon pak stimuluje *hypofýzu* k uvolnění ACTH do krevního oběhu. ACTH následně ovlivňuje *nadledviny*, které produkují a uvolňují glukokortikoidy, zejména kortizol. Kortizol je hlavním hormonem odpovědným za aktivaci energie a úpravu imunitní odpovědi během stresu (Gaillard R. C., 1994) a jeho podrobnější funkce bude probrána v další části bakalářské práce.

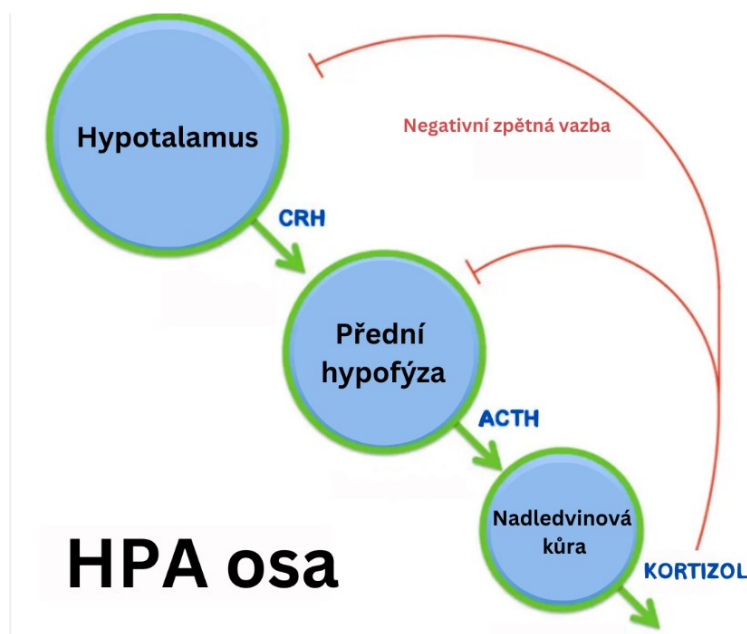
Regulace HPA osy zahrnuje jak endokrinní, tak imunitní mechanismy. Cytokiny, produkované imunitními buňkami, mohou ovlivňovat funkci hypotalamu a hypofýzy, čímž modulují stresovou odpověď. Fungování HPA osy je zásadní pro udržení homeostázy a přizpůsobení se stresovým podmínkám. Dysfunkce této osy může vést k různým zdravotním problémům, mimo jiné poruchy nálady, úzkost a chronická zánětlivá onemocnění (Gaillard R. C., 1994).

Aktivace HPA osy

Aktivace HPA osy začíná uvolněním CRH z paraventriculárního jádra hypotalamu pomocí skupiny neuroendokrinních neuronů. CRH poté stimuluje hypofýzu k sekreci ACTH. ACTH následně působí na nadledviny, které vylučují kortizol, hlavní stresový hormon. Chronický stres vede k perzistentní aktivaci HPA osy, která způsobuje trvale zvýšené hladiny kortizolu v krvi. Tato zvýšená hladina kortizolu může mít škodlivé účinky na různé tělesné systémy, včetně imunitního, kardiovaskulárního a nervového systému. Cohen et al. uvádí, že chronický stres může vést k dysregulaci HPA osy, což může přispět k rozvoji různých onemocnění, jako jsou deprese, úzkostné poruchy a kardiovaskulární choroby (Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E., 2007).

Jedním z hlavních mechanismů, jakým chronický stres ovlivňuje HPA osu, je snížená citlivost glukokortikoidních receptorů. Tento jev, známý též jako glukokortikoidní rezistence, vede k tomu, že tělo vyžaduje větší množství kortizolu, aby dosáhlo stejného účinku, a tím se dále zvyšuje sekrece tohoto hormonu (Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S., 2007).

Chronický stres má též významný dopad na mozkové segmenty regulující HPA osu, zejména na hipokampus, který je klíčový pro inhibici aktivity HPA osy. Dlouhodobě zvýšená hladina kortizolu může hipokampus poškodit, což vede k jeho atrofii a snížené schopnosti regulovat stresovou odpověď. Tato nerovnováha v HPA ose pod chronickým stresem zhoršuje schopnost těla se přizpůsobit stresu, a tím přispívá k rozvoji různých psychických poruch, včetně deprese a úzkosti (McEwen B. S., 2007).



Obrázek 1. Aktivace HPA osy, postupující od hypotalamu k hypofýze a dále k nadledvinám. Obrázek Briana M. Sweisa, 2012. Převzato a přeloženo do češtiny.

Role HPA osy v produkci hormonů

kortikotropin – uvolňující hormon (CRH)

Kortikotropin – uvolňující hormon (CRH) je klíčový neuropeptid, který hraje zásadní roli v regulaci stresové odpovědi prostřednictvím aktivace HPA osy. Jak již bylo zmíněno výše,

CRH je produkován v hypotalamu, konkrétně v paraventriculárním jádru, a je uvolňován v reakci na stresové podněty (de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F., 2005; Smith, S. M., & Vale, W. W., 2006; Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J., 1981). Tento neuropeptid je nejen důležitým regulátorem stresové odpovědi, ale také ovlivňuje řadu dalších fyziologických procesů v těle.

Funkce CRH v hypotalamu

V hypotalamu CRH stimuluje přední hypofýzu k sekreci ACTH. ACTH následně putuje do nadledvin, kde podporuje produkci glukokortikoidů, především kortizolu. Kortizol je hlavním hormonem, který pomáhá tělu zvládat stresové situace tím, že zvyšuje hladinu glukózy v krvi, moduluje imunitní odpověď a podporuje metabolismus (Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E., 2003).

Mechanismy regulace CRH

Regulace produkce a uvolňování CRH je komplexní proces zahrnující několik zpětnovazebných mechanismů. Kortizol, který je produkován v nadledvinách, poskytuje negativní zpětnou vazbu na hypotalamus a hypofýzu, čímž inhibuje další produkci CRH a ACTH. Tento mechanismus zajišťuje, že hladiny kortizolu zůstávají v optimálním rozmezí, což je klíčové pro udržení homeostázi (Smith, S. M., & Vale, W. W., 2006).

Abnormální hladiny CRH mohou vést k různým zdravotním problémům. Například zvýšená sekrece CRH je spojena s úzkostnými poruchami a depresí, zatímco snížená produkce CRH může být spojena s chronickým únavovým syndromem. Výzkum také naznačuje, že CRH může hrát roli v patologii některých neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E., 2003).

Kortizol (mechanismy, kterými kortizol ovlivňuje vaskulární funkci)

Kortizol, hlavní glukokortikoid produkováný nadledvinami, hraje klíčovou roli ve stresové odpovědi organismu. (Huang, Yanhong MSc; Xu, Chongtao PhDa; He, Meirong MScb; Huang, Wenlong PhDb; Wu, Kusheng PhDb, 2020; Nouredine et al., 2021; Qin, D. D., Rizak, J., Feng, X. L., Yang, S. C., Lü, L. B., Pan, L., ... & Hu, X. T., 2016).

Kortizol hraje důležitou roli v různých fyziologických funkcích, jako je metabolismus, rovnováha elektrolytů, vývoj a poznávání. Tento hormon je zapojen do několika orgánových systémů, konkrétně neuroendokrinního, imunitního, reprodukčního, kardiovaskulárního a

nervového systému. (Timmermans, S., Souffriau, J., & Libert, C., 2019; Tomas, C., Newton, J., & Watson, S., 2013)

Rovněž tento hormon ovlivňuje vaskulární funkci prostřednictvím několika mechanismů, které mohou vést k různým kardiovaskulárním onemocněním.

Modulace endoteliální funkce

Endotel, vnitřní výstelka cév, je klíčový pro udržení cévní homeostáze a regulaci cévního tonusu. Kortizol ovlivňuje endoteliální buňky několika způsoby. Za prvé snižuje produkci oxidu dusnatého (NO), který je hlavním vasodilatačním faktorem, což vede k vazokonstrikci, zvýšení periferní rezistence a krevního tlaku. Zároveň stimuluje produkci endothelinu-1, silného vazokonstriktoru, a to způsobuje další zúžení cév (Wallerath, T., Witte, K., Schäfer, S. C., Schwarz, P. M., Prellwitz, W., Wohlfart, P., ... & Förstermann, U., 1999).

Zánětlivé procesy

Kortizol má protizánětlivé účinky, avšak při chronicky zvýšených hladinách může paradoxně podporovat zánětlivé procesy; může snižovat produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin-6 (IL-6) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α) (Sorrells, S. F., & Sapolsky, R. M., 2007).

Nicméně dlouhodobé zvýšení kortizolu může vést k rezistenci vůči jeho protizánětlivým účinkům a chronicky zvýšené hladiny kortizolu mohou aktivovat jaderný faktor kappa B (NF- κ B), který reguluje geny spojené se zánětem (Karin, M., & Greten, F. R., 2005).

Oxidační stres

K oxidačnímu stresu, který je klíčovým faktorem při poškození cév, přispívá také tím, že zvyšuje produkci reaktivních kyslíkových radikálů (ROS) v endoteliálních buňkách. Zvýšené hladiny ROS vedou k poškození a dysfunkci těchto buněk, což může způsobit zánět, zvýšenou propustnost cév a přilnavost leukocytů k endotelu. Tyto změny jsou spojeny s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, jako je ateroskleróza (Schulz, E., Gori, T., & Münzel, T., 2011)

Vliv na metabolismus lipidů

Kortizol zvyšuje hladiny triacylglyceridů a LDL cholesterolu, což přispívá k rozvoji aterosklerózy. Zároveň může snižovat hladiny HDL cholesterolu, což dále zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (Steinberg D, Witztum JL, 2002).

Regulace krevního tlaku

Kortizol má rovněž přímé účinky na cévy a krevní tlak, protože zvyšuje citlivost cév na katecholaminy tím, že reguluje adrenergní receptory, což vede k silnější vazokonstrikci. Zároveň podporuje reabsorpci sodíku v ledvinách. Následkem je zadržování vody, zvýšení objemu krve a krevního tlaku (Guyton, 2006).

3.1.2. Autonomní nervový systém jako primární efektor stresu

Aktivace autonomního nervového systému

Autonomní nervový systém (ANS) je rozdělen na sympatický a parasympatický nervový systém, které společně regulují základní tělesné funkce, jako jsou srdeční rytmus, krevní tlak a trávení. Když je tělo vystaveno nějakému stresoru, aktivuje se sympatický nervový systém, což vyvolá typickou "boj nebo útěk" reakci. Naopak parasympatický nervový systém pomáhá obnovit rovnováhu neboli homeostázu. Tato rovnováha je nezbytná pro udržení fyzického a psychického zdraví (McEwen B. S., 2007).

Aktivací sympatického nervového systému dochází k uvolňování adrenalinu a noradrenalinu z nadledvin, což způsobuje zvýšení srdeční frekvence, rozšíření dýchacích cest a mobilizaci energetických rezerv. Tento proces připravuje tělo na rychlou reakci při pocitu ohrožení. Současně se zvyšuje průtok krve do svalů a mozku, zatímco trávicí a jiné "neakutní" funkce jsou dočasně potlačeny. Taková mobilizace energetických zdrojů a zvýšená pozornost jsou zásadní pro přežití v akutních stresových situacích (Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P., 2009).

Naopak parasympatický nervový systém se aktivuje po odeznění stresoru. Hlavním neurotransmiterem tohoto systému je acetylcholin, který napomáhá relaxaci, snižuje srdeční frekvenci a podporuje trávení a regeneraci. Pokud parasympatický systém není dostatečně aktivován, může to vést k chronickému stresu a souvisejícím zdravotním problémům (Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F., 2010).

Sympatický nervový systém

Aktivace systému RAAS

Renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS) je hormonální kaskáda, která je nezbytná pro regulaci krevního tlaku, rovnováhy tekutin a elektrolytů v těle. RAAS je aktivován v reakci na snížený průtok krve ledvinami, nízkou koncentraci sodíku nebo zvýšenou aktivitu SNS. Prvním krokem v aktivaci RAAS je uvolnění reninu z juxtaglomerulárních buněk v ledvinách. Renin je enzym, který katalyzuje přeměnu angiotensinogenu, proteinu produkovaného játry, na angiotensin I (Laragh & Sealey, 2010).

Angiotensin I je následně přeměněn na angiotensin II pomocí angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), který je přítomen hlavně v plicích, dále také v krevní plasmě a ve stěně cév. Angiotensin II je silný vazokonstriktor, což znamená, že zužuje krevní cévy, a tím zvyšuje krevní tlak. Kromě toho stimuluje uvolňování aldosteronu z nadledvin. Aldosteron podporuje akumulaci sodíku a vody v ledvinách, čímž se zvyšuje objem krve a následně i krevní tlak. Tento mechanismus je klíčový pro udržení krevního tlaku a perfúze orgánů během stresových situací (Fisher, J. P., & Paton, J. F., 2012).

Angiotensin II rovněž ovlivňuje sympatický nervový systém tím, že podporuje uvolňování noradrenalinu z nervových zakončení a zvyšuje citlivost cév na vazokonstrikční účinky katecholaminů. Tento proces vytváří pozitivní zpětnou vazbu, která zesiluje sympatickou reakci a pomáhá udržovat zvýšený krevní tlak během akutního stresu. Chronická aktivace RAAS, často vyvolaná dlouhodobým stresem nebo jinými patologickými stavy, může vést k trvalému zvýšení krevního tlaku a rozvoji hypertenze, což zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (Laragh & Sealey, 2010).

3.1.3. Stresové hormony a jejich účinky na kardiovaskulární systém (adrenalin, noradrenalin, aldosteron)

Stresové hormony, jako jsou adrenalin, noradrenalin a aldosteron, hrají zásadní roli v regulaci kardiovaskulárního systému, zejména v reakci na stresové podněty. Adrenalin a noradrenalin, uvolňované z dřeně nadledvin, jsou klíčoví v akutní stresové reakci známé jako „boj nebo útěk“. Tyto katecholaminy rychle zvyšují srdeční frekvenci, srdeční výdej a krevní tlak tím, že stimulují beta1-adrenergní receptory v srdci a cévách. Zvýšení srdeční frekvence a kontraktility srdečního svalu zlepšuje průtok krve k životně důležitým orgánům a svalům, což je nezbytné pro okamžitou fyzickou reakci na hrozbu (Goldstein D. S., 2010).

Noradrenalin, který se uvolňuje jak z dřeně nadledvin, tak z nervových zakončení sympatického nervového systému, má podobné účinky jako adrenalin, ale jeho působení je více zaměřeno na vazokonstrikci periferních cév. To způsobuje, že krev proudí pryč z méně důležitých částí těla, jako je pokožka a trávicí soustava, a směřuje hlavně k mozku a svalům. Tato redistribuce krevního toku je klíčová pro efektivní reakci na stresové situace. Kromě toho noradrenalin zvyšuje celkovou periferní rezistenci, což přispívá ke zvýšení krevního tlaku. Chronicky zvýšené hladiny noradrenalinu mohou vést k dlouhodobému zvýšení krevního tlaku a riziku rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (Esler M., 2000).

Aldosteron, další důležitý hormon produkovaný v kůře nadledvin, má klíčový vliv na regulaci krevního tlaku a rovnováhy elektrolytů. Aldosteron zvyšuje retenci sodíku a vody v ledvinách, což vede ke zvýšení objemu krve a krevního tlaku. Kromě toho aldosteron podporuje vylučování draslíku, což je důležité pro udržení elektrolytové rovnováhy. V reakci na stres je zvýšená sekrece aldosteronu součástí komplexní adaptace těla, která zajišťuje dostatečný krevní tlak a průtok krve k orgánům. Avšak chronicky zvýšené hladiny aldosteronu mohou vést k hypertenzi a dalším kardiovaskulárním komplikacím, jako je srdeční selhání a fibróza srdce (Gomez Sanchez E. P., 2009).

Adrenalin, známý také jako epinefrin, je jedním z hlavních stresových hormonů a neurotransmiterů v lidském těle. Uvolňuje se z dřene nadledvin a má široké spektrum účinků na různé orgány a systémy v těle. Při stresové reakci adrenalin způsobuje dilataci průdušek, což zlepšuje průtok vzduchu do plic a zvyšuje dostupnost kyslíku pro tělesné tkáně. Dále stimuluje glykogenolýzu v játrech a svalech, což vede k rychlému zvýšení hladiny glukózy v krvi. Toto zvýšení glukózy poskytuje okamžitý zdroj energie, který je nezbytný pro fyzickou aktivitu a rychlou reakci na stresové podněty. Adrenalin také zvyšuje srdeční frekvenci a sílu kontrakce srdečního svalu, což zvyšuje minutový výdej srdce a zlepšuje prokrvení životně důležitých orgánů a svalů. Kromě toho způsobuje redistribuci krve z méně důležitých částí těla, jako je kůže a trávicí trakt, směrem k mozku a svalům. Tento mechanismus zajišťuje, že v případě potřeby je tělo připraveno na rychlou a efektivní fyzickou reakci (Goldstein D. S., 2010).

3.2. Psychologické aspekty stresu

Jak již víme, stres je složitý psychologický jev, který působí na jedince mnoha způsoby. Psychologické aspekty stresu zahrnují jak kognitivní, tak emociální složky. Ty mohou zásadně ovlivnit celkové zdraví a pohodu jedince. Stres může být vyvolán různými vnějšími i vnitřními faktory, přičemž reakce na stres je individuální a může se lišit v závislosti na osobnostních rysech a například i na životních zkušenostech.

Jedním z hlavních psychologických aspektů stresu je jeho dopad na kognitivní funkce. Výzkumy ukazují, že dlouhodobý stres může zhoršit schopnost soustředění, paměť a schopnost řešit problémy. Tento efekt je způsoben zvýšenou hladinou stresových hormonů, jako je již zmíněný kortizol, který negativně ovlivňuje hipokampus – oblast mozku odpovědnou za paměť a učení (McEwen B. S., 2007).

Emocionální reakce na stres mohou zahrnovat pocity úzkosti, deprese a podrážděnosti. Tyto emoce jsou zvláště intenzivní u lidí s nižší úrovní resilience, což je

schopnost odolávat stresu a rychle se z něj zotavit. Odolnost významně ovlivňuje to, jak se jedinec vypořádá se stresem. Lidé s vysokou úrovní resilience často vnímají stresové situace jako výzvy místo hrozeb, což jim pomáhá lépe se s nimi vypořádat (McEwen B. S., 2007).

4. Funkce endotelu v negativních dopadech stresu na kardiovaskulární systém

4.1. Endotel a jeho základní funkce a charakteristiky

Endotel představuje rozsáhlý orgán v lidském těle, s odhadovanou hmotností kolem 1 kilogramu, který u dospělých jedinců pokrývá plochu mezi 4000 a 7000 čtverečními metry (Aird, W. C., 2013).

Jedná se o jednovrstevnou vrstvu buněk, která slouží jako fyzická bariéra a rozhraní mezi krví a cévní stěnou. Tato vrstva však není pouze statická struktura; endotel působí také jako klíčový homeostatický orgán (Verhamme, P., & Hoylaerts, M. F., 2006), který reguluje vaskulární tonus a strukturu cév (Claesson-Welsh, L., Dejana, E., & McDonald, D. M., 2021). Reaguje na mechanické podněty, jako je tlakový a smykový stres, a na chemické signály, mezi které patří například hormony a lokálně produkované vazoaktivní látky (Andreas Daiber, Sebastian Steven, Alina Weber, Vladimir V. Shuvaev, Vladimir R. Muzykantov, Ismail Laher, Huige Li, Santiago Lamas, Thomas Münzel, 2016).

4.1.1. Dopad glukokortikoidů a katecholaminů na endotel

Endotelové buňky jsou zodpovědné za udržování vaskulárního tonusu, regulaci krevního tlaku, kontrolu krevní srážlivosti a imunitní reakce. Mezi základní funkce endotelu patří produkce a uvolňování různých bioaktivních látek, jako jsou oxid dusnatý (NO), prostacyklin a endotelin-1, které ovlivňují vaskulární tonus a homeostázu (Yang, S., & Zhang, L., 2004).

NO je jednou z nejdůležitějších molekul produkovaných endotelem, která hraje klíčovou roli v relaxaci hladkých svalů cév, což vede k vazodilataci a snížení krevního tlaku. Prostacyklin má antitrombotické vlastnosti, protože inhibuje shromažďování trombocytů a podporuje vazodilataci. Naopak endotelin-1 je silný vazokonstriktor, který zvyšuje vaskulární tonus a krevní tlak (Yang, S., & Zhang, L., 2004).

Glukokortikoidy a katecholaminy, dvě hlavní skupiny stresových hormonů, výrazně ovlivňují funkci endotelu (Verhoeven et al., 2016).

Glukokortikoidy, například kortizol, ovlivňují endotelové buňky modulací jejich prozánětlivých a protizánětlivých odpovědí. Tyto hormony mohou zvýšit produkci endotelinu-1 a snížit produkci NO, což vede ke zvýšení vaskulárního tonusu a krevního tlaku. Chronická expozice vysokým hladinám glukokortikoidů může přispět k endotelové dysfunkci a rozvoji kardiovaskulárních onemocnění (Wallerath, T., Witte, K., Schäfer, S. C., Schwarz, P. M., Prellwitz, W., Wohlfart, P., ... & Förstermann, U., 1999).

Katecholaminy, jako je adrenalin a noradrenalin, také ovlivňují endotelové buňky. Tyto hormony jsou uvolňovány v reakci na stres a způsobují vazokonstrikci prostřednictvím aktivace adrenergních receptorů na hladkých svalech cév. Katecholaminy mohou rovněž ovlivnit produkci NO a endotelinu-1, čímž přispívají k regulaci krevního tlaku a vaskulárního tonusu (Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A., 2002).

4.2. Endotelová dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je definována jako „nerovnováha mezi vazodilatačními a vazokonstrikčními látkami produkovánými (nebo působícími na) endoteliálními buňkami“ (Deanfield, John; Donald, Anna; Ferri, Claudio; Giannattasio, Cristina; Halcox, Julian; Halligan, Sean; Lerman, Amir; Mancina, Giuseppe; Oliver, James J; Pessina, Achille Cf; Rizzoni, Damiano; Rossi, Gian Paolo; Salvetti, Antonio; Schiffrin, Ernesto Li; Taddei, Stefano; Webb, David J, 2005).

Tento stav je charakterizován sníženou schopností cév se rozšiřovat, a zároveň je spojen s prozánětlivými a protrombotickými procesy (Deanfield, John; Donald, Anna; Ferri, Claudio; Giannattasio, Cristina; Halcox, Julian; Halligan, Sean; Lerman, Amir; Mancina, Giuseppe; Oliver, James J; Pessina, Achille Cf; Rizzoni, Damiano; Rossi, Gian Paolo; Salvetti, Antonio; Schiffrin, Ernesto Li; Taddei, Stefano; Webb, David J, 2005).

4.2.1. Stresem indukovaná endoteliální dysfunkce

Stres je jedním z klíčových faktorů, který může vyvolat endoteliální dysfunkci. Mechanismy, kterými stres ovlivňuje endotel, zahrnují především působení stresových hormonů, jako jsou již zmíněné glukokortikoidy a katecholaminy (Goodwin, JE, Zhang, X., Rotllan, N., Feng, Y., Zhou, H., Fernández-Hernando, C., ... & Sessa, WC, 2015; Johansson, P. I., Stensballe, J., Rasmussen, L. S., & Ostrowski, S. R., 2012).

Stresové hormony mají schopnost měnit produkci a uvolňování vazoregulačních látek, jako je NO a endotelinu-1. Chronický stres vede ke zvýšené produkci glukokortikoidů, které

snižují syntézu NO, klíčovou molekulu pro vazodilataci. Současně zvyšují produkci endotelin-1, silného vazokonstriktoru, což vede k zvýšenému vaskulárnímu tonusu a krevnímu tlaku. Tento nerovnovážený stav mezi NO a endotelinem-1 je hlavním znakem endoteliální dysfunkce (Ignarro, L. J., Napoli, C., & Loscalzo, J., 2002; Tsutsui, M., Tanimoto, A., Tamura, M., Mukae, H., Yanagihara, N., Shimokawa, H., & Otsuji, Y., 2015).

Katecholaminy, jako je adrenalin a noradrenalin, uvolňované během stresových reakcí, rovněž přispívají k endoteliální dysfunkci. Tyto hormony způsobují vazokonstrikci a mohou indukovat oxidační stres, který dále poškozuje endotelové buňky a snižuje jejich funkčnost (López García de Lomana et al., 2022).

4.2.2. Rizikové faktory endotelové dysfunkce

Co přesně znamená termín *endotelová dysfunkce* již bylo vysvětleno výše. Existuje několik klíčových rizikových faktorů, které přispívají k této endotelové dysfunkci.

Jedním z hlavních rizikových faktorů je hypertenze (vysoký krevní tlak). Chronicky zvýšený tlak poškozuje endotelové buňky a narušuje jejich funkci. Studie ukazují, že hypertenze zvyšuje oxidační stres a zánětlivé procesy v cévách, což vede k snížení produkce NO a zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů (Konukoglu, D., & Uzun, H., 2017).

Dalším významným rizikovým faktorem je dyslipidemie, zejména zvýšené hladiny LDL cholesterolu. Oxidovaný LDL cholesterol poškozuje endotelové buňky a podporuje tvorbu aterosklerotických plátů. Tento proces vede ke snížení dostupnosti NO a zvýšení apoptózy endoteliálních buněk (Steinberg D., 2002).

Kouření je dalším významným rizikovým faktorem pro endotelovou dysfunkci (Cooke J. P., 2015). Cigaretový kouř je aerosol, který obsahuje přes 4 700 složek (Green, C. R., & Rodgman, A., 1996), včetně ROS a CO, které jsou považovány za klíčové patogenní složky (Pryor, W. A., & Stone, K., 1993). Mezi další známé látky v cigaretovém kouři patří nikotin, polycyklické aromatické uhlovodíky, kadmium, stejně jako různé kovy a další chemikálie, jako jsou benzen, formaldehyd a dehet (Ding, Y. S., Ashley, D. L., & Watson, C. H., 2007; Kalcher, K., Kern, W., & Pietsch, R., 1993; Pillsbury et al., 1969).

Tyto toxické látky v cigaretovém kouři přímo poškozují endotelové buňky a snižují jejich schopnost produkovat NO. Navíc kouření podporuje zánětlivé procesy a oxidační stres, což dále zhoršuje endoteliální funkci (Bernhard Csordas, A., Wick, G., Laufer, G., & Bernhard, D., 2008; Csordas, A., & Bernhard, D., 2013).

Chronická expozice těmto škodlivým látkám zvyšuje produkci prozánětlivých cytokinů a adhezivních molekul, které přitahují a aktivují leukocyty na povrchu endotelu. To vede ke zvýšené propustnosti cévní stěny a podporuje aterosklerotické změny (Talukder, M. H., Johnson, W. M., Varadharaj, S., Lian, J., Kearns, P. N., El-Mahdy, M. A., ... & Zweier, J. L., 2011). Csordas a Bernhard (2013) uvádějí, že kouření rovněž snižuje účinnost endotelových progenitorových buněk, což omezuje schopnost těla opravovat poškozené cévy (Csordas, A., & Bernhard, D., 2013).

Diabetes mellitus je rovněž spojen s endotelovou dysfunkcí. Zvýšené hladiny glukózy v krvi způsobují glykaci endoteliálních proteinů a zvyšují produkci reaktivních kyslíkových radikálů, což vyvolává oxidační stres a poškození endoteliálních buněk (Scioli, M. G., Storti, G., D'Amico, F., Rodríguez Guzmán, R., Centofanti, F., Doldo, E., Céspedes Miranda, E. M., & Orlandi, A., 2020).

Celkově lze říct, že endotelová dysfunkce je multifaktoriální stav ovlivněný řadou rizikových faktorů. Prevence a léčba zahrnuje kontrolu těchto rizikových faktorů prostřednictvím zdravého životního stylu či farmakoterapie.

4.2.3. Klinický význam endotelové dysfunkce

Ateroskleróza

Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje arteriální stěny a vede k tvorbě aterosklerotických plátů. Tento proces začíná dysfunkcí endotelu, kdy buňky endotelu ztrácejí schopnost správně regulovat vaskulární tonus a produkovat klíčové vazodilatační látky, například NO (Jebari-Benslaiman et al., 2022; Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S., 2020). Snížená produkce NO vede k zvýšené adhezi leukocytů k endotelu a jejich migraci do stěny cévy, kde se hromadí lipidy, zejména LDL cholesterol, který se oxiduje a dále podporuje zánětlivou reakci (Hermida, N., & Balligand, J. L., 2014; Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A., 2002; Zhang, X., Sessa, W. C., & Fernández-Hernando, C., 2018).

Endotelová dysfunkce tedy hraje klíčovou roli v patogenezi aterosklerózy, a to jak v počátečních fázích, kdy dochází k poškození endotelu a zánětu, tak i v pokročilých stádiích, kdy pláty mohou prasknout a způsobit akutní koronární syndrom. Prevence a léčba aterosklerózy zahrnuje kontrolu rizikových faktorů, mezi něž patří vysoký krevní tlak, hyperlipidemie, kouření a diabetes, a také léky zaměřené na zlepšení endotelové funkce. Kromě toho je důležité zahrnout změny životního stylu, včetně zdravé stravy a pravidelné fyzické aktivity, které mohou významně přispět k prevenci aterosklerózy (Gimbrone, M. A., Jr, & García-Cardena, G., 2016).

Ischemická choroba srdeční a onemocnění periferních artérií

Ischemická choroba srdeční (ICHS) a onemocnění periferních artérií (OPA) jsou dva hlavní klinické projevy endotelové dysfunkce (Kharbanda, R. K., Walton, B., Allen, M., Klein, N., Hingorani, A. D., MacAllister, R. J., & Vallance, P., 2002). Tato onemocnění se vyznačují zúžením a ztvrdnutím tepen, což omezuje průtok krve do srdce a periferních tkání. ICHS je způsobena aterosklerotickými pláty v koronárních tepnách, které zásobují srdeční sval krví. Endotelová dysfunkce vede k nedostatečné produkci vasodilatačních látek, například NO (Mehta, J. L., & Li, D., 2002), což zhoršuje schopnost tepen se rozšiřovat a zvyšuje riziko tvorby krevních sraženin (Marzilli, 2008). Tento stav může vést k angině pectoris, infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti (Zakynthinos, E., & Pappa, N., 2009).

OPA se projevuje podobným mechanismem, ale v periferních tepnách, zejména dolních končetin (Criqui, M. H., Matsushita, K., Aboyans, V., Hess, C. N., Hicks, C. W., Kwan, T. W., ... & Ujueta, F., 2021). Zúžení tepen omezuje průtok krve a způsobuje ischemii, což vede k bolesti při chůzi (klaudikace) a v pokročilých případech k ischemickým ulceracím nebo gangréně (Ziegler-Graham, K., MacKenzie, E. J., Ephraim, P. L., Trivison, T. G., & Brookmeyer, R., 2008). Endotelová dysfunkce hraje klíčovou roli v patogenezi OPA tím, že zhoršuje vazodilataci a podporuje zánět a tvorbu aterosklerotických plátů (Kavurma, M. M., Bursill, C., Stanley, C. P., Passam, F., Cartland, S. P., Patel, S., ... & Robinson, D. A., 2022).

Prevence a léčba ICHS a OPA se zaměřuje na modifikaci rizikových faktorů, včetně snížení hladiny cholesterolu, kontroly krevního tlaku a cukrovky, odvykání kouření a zlepšení celkové fyzické kondice (Signorelli, S. S., & Katsiki, N., 2018). Farmakologická léčba často zahrnuje použití statinů ke snížení hladiny LDL cholesterolu (Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhalra, N., ... & Collins, R., 2010), antitrombotických léků k prevenci tvorby krevních sraženin (Grove, E. L., Würtz, M., Thomas, M. R., & Kristensen, S. D., 2015) a antihypertenziv k regulaci krevního tlaku (Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A., 2017).

Preeklampsie

Preeklampsie je závažná komplikace těhotenství, která se projevuje vysokým krevním tlakem a poškozením orgánů, nejčastěji ledvin. Toto onemocnění obvykle nastupuje po 20. týdnu těhotenství a může vést k vážným zdravotním komplikacím pro matku i plod. Preeklampsie je spojena s endotelovou dysfunkcí, což znamená, že endotelové buňky ztrácejí svou schopnost správně regulovat vaskulární tonus a propustnost cév (Chappell, L. C., Cluver, C. A., & Tong, S., 2021).

Endotelová dysfunkce u preeklampsie způsobuje zvýšenou permeabilitu cév. To vede k edému a proteinurii (přítomnost bílkovin v moči). Dále zvyšuje vaskulární rezistenci, což přispívá k hypertenzi. Příčina endotelové dysfunkce u preeklampsie není zcela objasněna, ale předpokládá se, že je spojena s imunitními reakcemi, oxidačním stresem a nerovnováhou mezi angiogenními a antiangiogenními faktory (Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, AB, Daniels, J., ... & Alkema, L., 2014).

Klinické projevy preeklampsie zahrnují nejen hypertenzi a proteinurii, ale také řadu dalších symptomů, jako jsou bolesti hlavy, zrakové poruchy, bolesti břicha a otoky dolních končetin. V závažných případech může dojít k eklampsii, která je charakterizována křečemi a může být dokonce život ohrožující. Diagnóza preeklampsie se obvykle provádí na základě měření krevního tlaku a laboratorních testů (Visintin, C., Mugglestone, MA, Almerie, MQ, Nherera, LM, James, D., & Walkinshaw, S., 2010).

Léčba preeklampsie zahrnuje především sledování a kontrolu krevního tlaku, často s použitím antihypertenzních léků. V závažných případech může být nezbytné předčasné ukončení těhotenství, aby se předešlo dalším komplikacím. Důležité je také sledování stavu plodu, protože preeklampsie může vést k intrauterinní růstové retardaci a dalším problémům (Hauspurg, A., Redman, EK, Assibey-Mensah, V., Parks, WT, Jeyabalan, A., Roberts, JM, & Catov, JM, 2018).

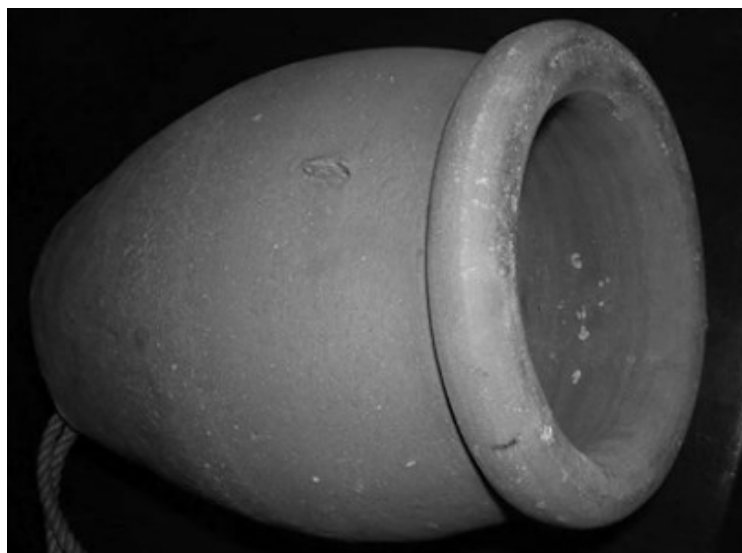
Přesné příčiny preeklampsie jsou stále předmětem výzkumu, ale rizikové faktory zahrnují první těhotenství, vícečetná těhotenství, obezitu, věk matky nad 35 let a anamnézu hypertenze nebo diabetu (Jim, B., & Karumanchi, S. A., 2017).

5. Nežádoucí vliv stresu na srdce

5.1. Stresem indukovaná kardiomyopatie

Před téměř dvaceti lety byla v Japonsku poprvé rozpoznána kardiomyopatie způsobená stresem (SIC), známá také jako Takotsubo kardiomyopatie, syndrom zlomeného srdce, ampulová kardiomyopatie či syndrom apikální výdutí (Redfors, B., Shao, Y., Ali, A., & Omerovic, E., 2013).

Termín "Tako-tsubo" má svůj původ v názvu japonského hrnce určeného na lov chobotnic, jehož tvar je podobný vizuálnímu zobrazení levé komory srdce v době systoly na echokardiogramu (Boland, T. A., Lee, V. H., & Bleck, T. P., 2015).



Obrázek 2. Japonský hrnec tako-tsubo. Autor fotografie Sarah H. Lee.

Jedná se o přechodný syndrom, kde stres (buď fyzický nebo emoční) hraje klíčovou roli v dysfunkci levé srdeční komory. Klinické projevy připomínají akutní koronární syndrom nebo infarkt myokardu, ale během angiografie se objevuje výduť apikální části levé srdeční komory bez významné koronární obstrukce (Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I., 2015).

U SIC, ať již v případě tradiční formy bez neurologického poškození, nebo u pacientů s poruchou funkce levé komory po neurologickém poškození, se syndrom obvykle projevuje jako reverzibilní a při koronarografii nejsou zjištěny žádné anomálie. Původní definice tohoto stavu vyloučila pacienty s určitými podmínkami, například traumatickým poškozením hlavy, intrakraniální hemoragií nebo feochromocytomem. Nicméně od roku 2003 se rozšířil názor, že tako-tsubo kardiomyopatie a neurogení stresová kardiomyopatie, pozorovaná při subarachnoidálním krvácení a mozkové smrti, sdílejí identický patofyziologický mechanismus, který je charakterizován nadměrným uvolňováním katecholaminů. Existuje přesvědčení, že obě tyto podmínky jsou ve skutečnosti manifestací jednoho a toho samého onemocnění: kardiomyopatie vyvolané stresem (Boland, T. A., Lee, V. H., & Bleck, T. P., 2015).

5.2. Srdeční ischemie a arytmie vyvolané stresem

Srdeční ischemie je stav, kdy je přívod krve do srdečního svalů omezen, což vede k nedostatku kyslíku a živin. Stres může vyvolat vazokonstrikci koronárních tepen prostřednictvím zvýšené aktivity sympatického nervového systému a uvolňování katecholaminů. Tato vazokonstrikce omezuje průtok krve koronárními tepnami, což může vést k ischemii a potenciálně k infarktu myokardu. Navíc chronický stres také podporuje aterosklerotický proces, což je hlavní příčina koronární aterosklerózy a následné ischemie (Krantz, D. S., Kop, W. J., Santiago, H. T., & Gottdiener, J. S., 1996).

Arytmie, což jsou nepravidelnosti v srdečním rytmu, mohou být také vyvolány stresem. Mechanismus zahrnuje opět aktivaci sympatického nervového systému a uvolňování katecholaminů, které zvyšují srdeční frekvenci a excitabilitu myokardu. To může vést k různým typům arytmí, včetně fibrilace síní, ventrikulárních arytmí a dalších poruch rytmu (Lampert, R., Joska, T., Burg, M. M., Batsford, W. P., McPherson, C. A., & Jain, D., 2002).

Stresové situace také mohou ovlivnit autonomní regulaci srdce. Zdravý autonomní nervový systém udržuje rovnováhu mezi sympatickým a parasympatickým systémem. Stres však tuto rovnováhu narušuje, což vede k převaze sympatického systému. Tento nerovnovážený stav může způsobit jak ischemii, tak arytmie (Kivimäki, M., Virtanen, M., Elovainio, M., Kouvonen, A., Väänänen, A., & Vahtera, J., 2006).

6. Závěr

Tato bakalářská práce shrnula různé faktory stresu, které mají vliv na kardiovaskulární systém, přičemž se zaměřila na fyzické i psychické mechanismy. Stres, jako složitý jev, zahrnuje různé typy stresorů a reakce organismu na ně, což způsobuje významné změny v kardiovaskulárním systému. Klíčovými fyziologickými mechanismy odpovědi na fyzický i psychický stres jsou aktivace HPA osy a autonomního nervového systému, které regulují produkci hormonů jako je kortizol, adrenalin a noradrenalin. Tyto hormony přímo ovlivňují cévy, srdeční frekvenci a společně pak krevní tlak, což může při chronicky zvýšených hladinách vést k závažným kardiovaskulárním onemocněním.

Endotelová dysfunkce byla identifikována jako klíčový faktor spojující stres s kardiovaskulárními onemocněními. Zvýšené hormonální hladiny vyvolané stresem mohou narušit produkci oxidu dusnatého, což vede k vazokonstrikci a zvýšení krevního tlaku. Kromě toho chronický stres podporuje zánětlivé procesy a oxidační stres, které dále poškozují endotelové buňky. Rizikové faktory, jako jsou hypertenze, dyslipidemie, kouření a diabetes, výrazně přispívají k rozvoji endotelové dysfunkce, čímž se zvyšuje riziko aterosklerózy, ischemické choroby srdeční a dalších kardiovaskulárních onemocnění.

Tato bakalářská práce poskytla ucelený přehled o vlivu stresu na kardiovaskulární systém. Bylo zjištěno, že stres má výrazně negativní dopady na srdce a cévy, přičemž klíčovou roli hraje chronická aktivace HPA osy a autonomního nervového systému. Endotelová dysfunkce se ukázala být hlavním spojením mezi stresem a kardiovaskulárními onemocněními. Identifikace rizikových faktorů a zavedení preventivních opatření jsou zásadní pro zmírnění negativního vlivu stresu na kardiovaskulární systém.

7. Seznam použité literatury

Aird, W. C. (2013). *Endothelium*. 33–41. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2296-9.00003-8>

Andreas Daiber, Sebastian Steven, Alina Weber, Vladimir V. Shuvaev, Vladimir R. Muzykantov, Ismail Laher, Huige Li, Santiago Lamas, Thomas Münzel. (2016). *Targeting vascular (endothelial) dysfunction*. <https://doi.org/10.1111/bph.13517>

Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., ... & Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *The Lancet*, 376(9753), 1670–1681.

Bartůňková, S. (2010). *Stres a jeho mechanismy* (1. vyd). Karolinum.

Bernard, C., & Bernard, C. (1957). *An introduction to the study of experimental medicine*. Dover Publ.
<https://books.google.cz/books?id=Mlx8D61JlboC&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>

Bernhard Csordas, A., Wick, G., Laufer, G., & Bernhard, D., D. (2008). An evaluation of the clinical evidence on the role of inflammation and oxidative stress in smoking-mediated cardiovascular disease. *Biomarker Insights*, 3, BMI-S480.

Boenisch, E. W., & Boenisch, E. W. (1998). *Stres: Přehledné testy a návody, jak zvládat stres* (J. Sládek, Přel.; 1. vydanie). Books.

Boland, T. A., Lee, V. H., & Bleck, T. P. (2015). *Stress-induced cardiomyopathy*. 43(3), 686–693. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000851>

Bönke, L., Aust, S., Fan, Y., Wirth, K., Khawli, E., Stevense, A., Herrera, A., Loayza, A., Bajbouj, M., & Grimm, S. (2018). *Examining the effect of Early Life Stress on autonomic and endocrine indicators of individual stress reactivity*. 10, 100142.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.100142>

Cannon, W. B., & Cannon, C. J. (1967). *The wisdom of the body: How the human body reacts to disturbance and danger and maintains the stability essential to life* (Rev. and enl. ed. Renewed). Norton.

Claesson-Welsh, L., Dejana, E., & McDonald, D. M. (2021). *Permeability of the endothelial barrier: Identifying and reconciling controversies*. 27(4), 314–331.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.11.006>

Cleveland Clinic. (2022). *Hypothalamus*.
<https://my.clevelandclinic.org/health/body/22566-hypothalamus>

Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). *Psychological stress and disease*. 298(14), 1685–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>

Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). *Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk*. 109(16), 5995–5999. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>

Cooke J. P. (2015). *New Insights Into Tobacco-Induced Vascular Disease: Clinical Ramifications*. 11(3), 156–159. <https://doi.org/10.14797/mdcj-11-3-156>

Criqui, M. H., Matsushita, K., Aboyans, V., Hess, C. N., Hicks, C. W., Kwan, T. W., ... & Ujueta, F. (2021). Lower extremity peripheral artery disease: Contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 144(9), e171–e191.

Csordas, A., & Bernhard, D. (2013). *The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke*. 10(4), 219–230. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.8>

de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). *Stress and the brain: From adaptation to disease*. 6(6), 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>

Deanfield, John a ; Donald, Anna ; Ferri, Claudio b ; Giannattasio, Cristina c ; Halcox, Julian a ; Halligan, Sean d ; Lerman, Amir d ; Mancia, Giuseppe c ; Oliver, James J e ; Pessina, Achille Cf ; Rizzoni, Damiano g ; Rossi, Gian Paolo f ; Salvetti, Antonio h ; Schiffrin, Ernesto Li ; Taddei, Stefano h ; Webb, David J e. (2005). *Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds*. 23(1), 7–17. <https://doi.org/10.1097/00004872-200501000-00004>

Ding, Y. S., Ashley, D. L., & Watson, C. H. (2007). *Determination of 10 carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream cigarette smoke*. 55(15), 5966–5973. <https://doi.org/10.1021/jf070649o>

Esler M. (2000). *The sympathetic system and hypertension*. 13(6), 99S-105S. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00225-9)

Fisher, J. P., & Paton, J. F. (2012). *The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: Implications for hypertension*. 26(8), 463–475. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.66>

Gaillard R. C. (1994). *Neuroendocrine-immune system interactions The immune-hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. 5, 303–309. Trends in endocrinology and metabolism: TEM

Gimbrone, M. A., Jr, & García-Cardena, G. (2016). *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. 188(4), str. 620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>

Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I. (2015). *Chronic stress impacts the cardiovascular system: Animal models and clinical outcomes*. 308(12), H1476–H1498. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2014>

Goldstein D. S. (2010). *Adrenal responses to stress*. 30(8), 1433–1440. <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9606-9>

Gomez Sanchez E. P. (2009). *Central mineralocorticoid receptors and cardiovascular disease*. 90(3), 245–250. <https://doi.org/10.1159/000227807>

Goodwin, JE, Zhang, X., Rotllan, N., Feng, Y., Zhou, H., Fernández-Hernando, C., ... & Sessa, WC. (2015). Endothelial glucocorticoid receptor suppresses atherogenesis—Brief report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(4), 779–782.

Green, C. R., & Rodgman, A. (1996). *The tobacco chemists' research conference: A half century forum for advances in analytical methodology of tobacco and its products*. 22, 131–304.

Grove, E. L., Würtz, M., Thomas, M. R., & Kristensen, S. D. (2015). Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(14), 2133–2147. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1079619>

Guyton, A. C. (2006). *Text book of medical physiology*. China.

Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, 94(12), 1816–1825. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>

Hauspurg, A., Redman, EK, Assibey-Mensah, V., Parks, WT, Jeyabalan, A., Roberts, JM, & Catov, JM. (2018). Placental findings in non-hypertensive term pregnancies and association with future adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Placenta*, 74, 14–19.

Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). *Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness*. 24(3), 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>

Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta physiologica scandinavica*, 71(2-3), 129–139.

Hermida, N., & Balligand, J. L. (2014). Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: The role of statins. *Antioxidants & redox signaling*, 20(8), 1216–1237.

Huang, Yanhong MSc; Xu, Chongtao PhD; He, Meirong MSc; Huang, Wenlong PhD; Wu, Kusheng PhD. (2020). *Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia*. 99(6). 10.1097/MD.00000000000019098

Chappell, L. C., Cluver, C. A., & Tong, S. (2021). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 398(10297), 341–354.

Ignarro, L. J., Napoli, C., & Loscalzo, J. (2002). *Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: An overview*. 90(1), 21–28. <https://doi.org/10.1161/hh0102.102330>

Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>

Jim, B., & Karumanchi, S. A. (2017). *Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications*. 37(4), 386–397.

Johansson, P. I., Stensballe, J., Rasmussen, L. S., & Ostrowski, S. R. (2012). High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(2), 428–436.

Kalcher, K., Kern, W., & Pietsch, R. (1993). *Cadmium and lead in the smoke of a filter cigarette*. 128(1), 21–35. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(93\)90177-8](https://doi.org/10.1016/0048-9697(93)90177-8)

Karin, M., & Greten, F. R. (2005). *NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression*. 5(10), 749–759. <https://doi.org/10.1038/nri1703>

Kavurma, M. M., Bursill, C., Stanley, C. P., Passam, F., Cartland, S. P., Patel, S., ... & Robinson, D. A. (2022). Endothelial cell dysfunction: Implications for the pathogenesis of peripheral artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1054576.

Kebza, V. (2005). *Psychosociální determinanty zdraví = Psychosocial determinants of health* (Vydání 1). Academia.

Kharbanda, R. K., Walton, B., Allen, M., Klein, N., Hingorani, A. D., MacAllister, R. J., & Vallance, P. (2002). Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: A novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation*, 105(22), 2600–2604.

Kivimäki, M., Virtanen, M., Elovainio, M., Kouvonen, A., Väänänen, A., & Vahtera, J. (2006). *Work stress in the etiology of coronary heart disease—A meta-analysis*. 32(6), str. 431-442. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1049>

Konukoglu, D., & Uzun, H. (2017). *Endothelial Dysfunction and Hypertension*. 511–540. https://doi.org/10.1007/5584_2016_90

Krantz, D. S., Kop, W. J., Santiago, H. T., & Gottdiener, J. S. (1996). *Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction*. 14(2), 271–287.
file:///C:/Users/Uzivatel/Downloads/Krantz-1996-Mental-stress-as-a-trigger-of-myoca.pdf

Křivohlavý, J. (2009). *Psychologie zdraví* (Vyd. 3). Portál.

Kumar, A., & Nayar, K. R. (b.r.). *COVID 19 and its mental health consequences*. 30(1), 1–2. <https://doi.org/10.1080/09638237.2020.1757052>

Lagraauw, H. M., Kuiper, J., & Bot, I. (2015). *Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies*. 50, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.007>

Lampert, R., Joska, T., Burg, M. M., Batsford, W. P., McPherson, C. A., & Jain, D. (2002). *Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia*. 106(14), st. 1800-1805. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1>

Lazarus, R. S. (1993). *From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks*. 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000245>

Li, P., Yang, J., Zhou, Z., Zhao, Z., & Liu, T. (2022). The influence of college students' academic stressors on mental health during COVID-19: The mediating effect of social support, social well-being, and self-identity. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.917581>

López García de Lomana, A., Vilhjálmsón, A. I., McGarrity, S., Sigurðardóttir, R., Anuforo, Ó., Víktorsdóttir, A. R., Kotronoulas, A., Bergmann, A., Franzson, L., Halldórsson, H., Henriksen, H. H., Wade, C. E., Johansson, P. I., & Rolfsson, Ó. (2022). Metabolic Response in Endothelial Cells to Catecholamine Stimulation Associated with Increased Vascular Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063162>

- Marzilli, M. (2008). Coronary microcirculation: The new frontier in coronary artery disease. *Heart Metab*, 38, 23–25.
- McEwen, B. S. (1998). Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen B. S. (2007). *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain*. 87(3), 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease*. 153(18), 2093–2101.
- Mehta, J. L., & Li, D. (2002). Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(9), 1429–1435.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). *If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans*. 133(1), 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Neil Schneiderman¹, Gail Ironson¹, and Scott D. Siegel¹. (2004). *Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants*. 607–628. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141>
- Noureddine, L. M., Trédan, O., Hussein, N., Badran, B., Le Romancer, M., & Poulard, C. (2021). Glucocorticoid Receptor: A Multifaceted Actor in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094446>
- Pillsbury, H., Bright, C., O' Connor, K., & Irish, F. (1969). Tar and nicotine in cigarette smoke. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 52(3), 458–462.
- Praško, J., & Prašková, H. (2007). *Asertivitou proti stresu* (2., přeprac. a dopl. vyd). Grada.
- Pryor, W. A., & Stone, K. (1993). *Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite*. 686, 12–28. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb39148.x>
- Qin, D. D., Rizak, J., Feng, X. L., Yang, S. C., Lü, L. B., Pan, L., ... & Hu, X. T. (2016). *Prolonged secretion of cortisol as a possible mechanism underlying stress and depressive behaviour*. 6(1), 1–9.
- Redfors, B., Shao, Y., Ali, A., & Omerovic, E. (2013). *Are the different patterns of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy explained by regional mechanical overload and demand: Supply mismatch in selected ventricular regions?* 81(5), 954–960. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.09.003>
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, AB, Daniels, J., ... & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet global health*, 2(6), e323–e333.
- Scioli, M. G., Storti, G., D'Amico, F., Rodríguez Guzmán, R., Centofanti, F., Doldo, E., Céspedes Miranda, E. M., & Orlandi, A. (2020). *Oxidative Stress and New Pathogenetic*

Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>

Selye, H. (1976). Stress without Distress. In G. Serban (Ed.), *Psychopathology of Human Adaptation* (s. 137–146). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-2238-2_9
Scharf, S. H., & Schmidt, M. V. (2012). *Animal models of stress vulnerability and resilience in translational research.* 14(2), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0256-0>

Schulz, E., Gori, T., & Münzel, T. (2011). *Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension.* 34(6), 665–673. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.39>

Signorelli, S. S., & Katsiki, N. (2018). Oxidative stress and inflammation: Their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 16(6), 547–554.

Smith, L., Jacob, L., Trott, M., Yakkundi, A., Butler, L., Barnett, Y., Armstrong, N. C., McDermott, D., Schuch, F., Meyer, J., López-Bueno, R., Sánchez, G. F. L., Bradley, D., & Tully, M. A. (2020). *The association between screen time and mental health during COVID-19: A cross sectional study.* 292. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113333>

Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). *The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress.* 8(4), 383–395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>

Song, C., & Leonard, B. E. (2002). *Základy psychoneuroimunologie.* ARTAX.

Sorrells, S. F., & Sapolsky, R. M. (2007). *An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS.* 21(3), 259–272. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.006>

Steinberg D. (2002). *Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime.* 8(11), 1211–1217. <https://doi.org/10.1038/nm1102-1211>

Steinberg D, Witztum JL. (2002). *Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis?* 105(17), 2107–2111. 10.1161/01.cir.0000014762.06201.06. PMID: 11980692.

Stephenson, M. L., Ostrander, A. G., Norasi, H., & Dorneich, M. C. (2020). Shoulder muscular fatigue from static posture concurrently reduces cognitive attentional resources. *Human factors*, 62(4), 589–602.

Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1568.

Talukder, M. H., Johnson, W. M., Varadharaj, S., Lian, J., Kearns, P. N., El-Mahdy, M. A., ... & Zweier, J. L. (2011). Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300(1), H388–H396.

Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). *The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors.* 141(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>

Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A. (2017). Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*, 35(11), 2150–2160.

Timmermans, S., Souffriau, J., & Libert, C. (2019). *A General Introduction to Glucocorticoid Biology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
Tomas, C., Newton, J., & Watson, S. (2013). *A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome*. <https://doi.org/10.1155/2013/784520>

Tsutsui, M., Tanimoto, A., Tamura, M., Mukae, H., Yanagihara, N., Shimokawa, H., & Otsuji, Y. (2015). *Significance of nitric oxide synthases: Lessons from triple nitric oxide synthases null mice*. 127(1), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.10.002>

Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). *Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses*. 10(6), 397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>

Uschold-Schmidt, N., Nyuyki, K. D., Fuchsl, A. M., Neumann, I. D., & Reber, S. O. (2012). *Chronic psychosocial stress results in sensitization of the HPA axis to acute heterotypic stressors despite a reduction of adrenal in vitro ACTH responsiveness*. 37(10), 1676–1687. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.02.015>

Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). *Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin*. 213(4514), 1394–1397. <https://doi.org/10.1126/science.6267699>

Verhamme, P., & Hoylaerts, M. F. (2006). *The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis*. 61(5), 213–219. <https://doi.org/10.1179/acb.2006.036>

Verhoeven, F., Prati, C., Maguin-Gaté, K., Wendling, D., & Demougeot, C. (2016). *Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: Focus on rheumatoid arthritis*. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1157-0>

Visintin, C., Mugglestone, MA, Almerie, MQ, Nherera, LM, James, D., & Walkinshaw, S. (2010). Management of hypertensive disorders during pregnancy: Summary of NICE guidance. *Bmj*, 341.

Wallerath, T., Witte, K., Schäfer, S. C., Schwarz, P. M., Prellwitz, W., Wohlfart, P., ... & Förstermann, U. (1999). *Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension*. 96(23), 13357–13362. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13357>

Xiao, H., Zhang, Y., Kong, D., Li, S., & Yang, N. (b.r.). *Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China*. <https://doi.org/10.12659/MSM.923921>

Yang, S., & Zhang, L. (2004). *Glucocorticoids and vascular reactivity*. 2, 1–12. <https://doi.org/10.2174/1570161043476483>

Zakynthinos, E., & Pappa, N. (2009). Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of cardiology*, 53(3), 317–333.

Zhang, X., Sessa, W. C., & Fernández-Hernando, C. (2018). Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 130.

Ziegler-Graham, K., MacKenzie, E. J., Ephraim, P. L., Trivison, T. G., & Brookmeyer, R. (2008). Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(3), 422–429.

Zimmermann, M., Bledsoe, C., & Papa, A. (2021). *Initial impact of the COVID-19 pandemic on college student mental health: A longitudinal examination of risk and protective factors*. 114254. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114254>