

Эндокринные и иммунологические аспекты синдрома выгорания

Расширенный реферат статьи Jonsdottir I.H., Dahlman A.S. Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review // European Journal of Endocrinology 2019; 180: 147–R158.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

К термину «выгорание» применимо несколько определений. Предпринимаются попытки разделения выгорания как психологического состояния и как клинического понятия (синдром выгорания). Большое количество исследований были посвящены попытке определить биологическую связь между подверженностью стрессу и выгоранием, а также выявлению клинически значимых маркеров этого состояния. В настоящем обзоре обобщаются накопленные на сегодняшний день данные об иммунологических и эндокринных аспектах выгорания. Имеющиеся публикации посвящены преимущественно дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, однако в них четко не описано влияние выгорания на ее функционирование. Острая анаболическая реакция на стресс может иметь место при клиническом синдроме выгорания. Исследования других гормонов, в том числе тиреоидных, пролактина, гормона роста, также дают неубедительные результаты. Важно отметить, что исследования в этой области сталкиваются с большими методологическими сложностями, такими как пульсирующий и циркадный ритм секреции интересующих гормонов (кортизола, например), которые не всегда учитываются. Другой проблемой является отсутствие четких критериев понятия и измерения стресса и выгорания. Аналогичные проблемы касаются исследований иммунологических аспектов выгорания.

Введение

Последствия хронического стресса всё активнее изучаются различными дисциплинами, включая психологию, социологию и физиологию. С тех пор как Ганс Сели (*Hans Selye*) опубликовал свою работу о стрессе, определив его как «генерализованный адаптационный синдром» [1], исследования по внешним стрессорным воздействиям и реакции на них приобрели лавинообразный характер. Сегодня уже хорошо известно, что реакция на стресс у человека намного сложнее, чем ранее было описано в экспериментах на животных [2, 3]. Она задействует сразу несколько систем организма, и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось в том числе. Физиологический стресс также запускает комплекс иммунологических реакций и высвобождение анаболических и катаболических гормонов [4, 5]. Важными в реагировании на стресс являются также индивидуальные когнитивные, психологические и поведенческие реакции. Таким образом, степень и выраженность физиологических реакций индивидуальна и существенно варьирует между отдельными людьми. Предположение о

том, что все люди будут иметь одинаковый физиологический ответ на стресс — слишком упрощенно. Например, значимые корреляции между уровнем кортизола крови и эмоционально воспринимаемым стрессом обнаружены лишь в 25% исследований [6]. *Kudielka и соавт.* [7] предположил, что факторами, определяющими индивидуальную реакцию на стресс, являются жизненный опыт, социальные аспекты жизни, психологические влияния, личностные особенности человека, а также индивидуальные физиологические реакции на острое стрессорное воздействие и состояние хронического стресса. Кроме этого, во многих исследованиях эндокринных аспектов стресса отмечается пульсирующий и циркадный ритм секреции гормонов, что создает дополнительные трудности в интерпретации результатов. Отчетливо было показано, что хроническое неблагоприятное психологическое воздействие является причиной значимых клинических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и депрессия [8, 9]. Таким образом, понятно стремление многих исследователей найти физиологические

механизмы связи между стрессом и болезнью. Однако также хорошо известно, что далеко не у всех людей развиваются проблемы со здоровьем даже после тяжелого и выраженного стресса [10].

Выгорание: множество понятий и масок

Первые работы по выгоранию были опубликованы в середине 1970-х гг. Фройденбергером (*Freudenberger*) и Маслахом (*Maslach*) [11, 12]. Термин заимствован из социальной и профессиональной психологии и описывает симптомы эмоционального истощения, потерю заинтересованности и мотивации у людей, работающих с пациентами или клиентами. Изначально исследования по выгоранию касались отношений между сотрудником и клиентом/пациентом и глубоко не изучали индивидуальные реакции на стресс или возможное влияние стресса на здоровье [13]. В 1980-х гг. произошла теоретическая разработка феномена выгорания и появились несколько вариантов определения этого термина [14, 15]. В наиболее употребляемом смысле понятие «выгорание» определено

Маслахом [13] как единство трех составляющих — непреодолимое эмоциональное истощение, деперсонализация (ДП) и чувство беспомощности и недостаточного собственного достоинства (СД). По определению Широм (*Shirom*) и Меламед (*Melamed*) состояние «выгорания» — это хроническая нехватка индивидуальных энергетических ресурсов вследствие хронического стресса. В их концепции тремя основными составляющими выгорания являются физическая слабость, эмоциональное истощение и умственная усталость, что существенно отличается от определения Маслаха [13, 16]. То есть деперсонализация и снижение собственной эффективности не обязательно связаны с ощущением эмоционального и умственного истощения. Однако несмотря на все различия, общим для любого определения синдрома «выгорания» является та или иная форма истощения [17].

Исходно понятие выгорания применялось к профессиям, ориентированным на работу с людьми (учителя, врачи, медсестры, социальные работники) [13]. Сейчас мы знаем, что и другие категории, такие как элитные спортсмены или родители хронически больных детей могут страдать от выгорания [18, 19]. Таким образом, выгорание можно определить как **совокупность симптомов истощения вследствие длительного нахождения в ситуации, требующей эмоционального напряжения, без связи с каким-либо определенным видом работы** [18–21].

В 1990-х гг. произошел поворот в сторону изучения медицинских аспектов выгорания и его влияния на здоровье человека [22, 23]. Было описано отчетливое повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у людей с хроническим профессиональным стрессом [24], так и при общем истощении [25], что очень близко к синдрому выгорания. Только два проспективных исследования продемонстрировали связь ССЗ и выгорания, и только в одном из них использовалась валидизированная шкала выгорания. Это же исследо-

вание показало, что выгорание является значимым фактором риска ССЗ [26, 27]. В другой работе также было показано влияние выгорания на мышечную боль и другие метаболические нарушения [28].

Выгорание

как клинический синдром

Уже в середине 1980-х гг. было понятно, что следует разделять понятия выгорания как связанного с работой синдрома хронического стресса и выгорания как клинической психологической проблемы [29, 30]. Обычно пациенты, обращавшиеся за медицинской помощью в связи с истощением и длительным воздействием стресса, предъявляли жалобы на постоянную слабость, нарушения сна, проблемы с памятью и концентрацией внимания. Очевидно, что эти жалобы не вполне соответствуют исходному определению выгорания [31].

Были также предприняты попытки сделать концепцию выгорания более применимой в клинической практике. Исходно предложенный Маслахом инструмент оценки феномена выгорания в виде критериев выгорания (*MBI, Maslach burnout inventory*) оказался неприемлемым для пациентов [32]. В Нидерландах для установления клинического диагноза «выгорание» было предложено использовать диагностические критерии **неврастении**, дополненные компонентами, связанными с трудовой деятельностью [17]. В Швеции Национальным комитетом здоровья и социального благополучия для применения в клинической практике предложен диагноз *exhaustion disorder* — **расстройство переутомления**. Этот диагноз применим к пациентам, испытывающим эмоциональное и физическое истощение вследствие воздействия одного или нескольких определенных стрессорных факторов в течение не менее 6 месяцев [31]. Симптомы расстройства переутомления и выгорания очень схожи, а большинство пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям переутомления, также могут быть

отнесены к категории пациентов с выгоранием [33, 34]. Исследования по патогенезу синдрома выгорания преимущественно посвящены оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой связи и функционированию иммунной системы [35]. В этом обзоре приведены основные результаты этих работ.

Эндокринная система

и выгорание

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Исторически ГН система оказывается в центре внимания научных исследований феномена выгорания [35]. Это логично, поскольку вместе с автономной нервной системой она участвует в реагировании организма на стресс. Тем не менее при выгорании изучение роли ГН оси сводилось преимущественно к оценке утренней и циркадной секреции кортизола. Полученные при этом данные оказались в крайней степени разнородны. Большинство исследований не смогли выявить существенных различий в секреции кортизола между пациентами с выгоранием и здоровым контролем [36–39]. В одном исследовании у женщин с синдромом выгорания достоверно отмечено повышение уровня утреннего кортизола в слюне [40]. В другом исследовании среди мужчин с выгоранием этот параметр оказался, напротив, снижен, но авторы связали выявленные различия с применением антидепрессантов [41]. *De Vente u соавт.* [42] не выявили различий в ответе кортизола на пробуждение, но у пациентов с выгоранием уровень этого гормона оказался выше в течение первого часа после пробуждения в сравнении со здоровыми людьми. В другом исследовании *Mommersteeg u соавт.* [43] состояние выгорания сопровождалось сниженными концентрациями кортизола в утренние часы, но их прирост сразу после пробуждения был сопоставим с контрольной группой. Разнородность полученных результатов может быть объяснена разными методами определения кортизола [44] а

также невозможностью учитывать потенциальные вмешивающиеся факторы. Например, среди пациентов с выгоранием достаточно распространены проблемы со сном, но очень немногие исследователи анализировали качество и количество ночного сна перед утренним забороном кортизола. Известно, что сон с частыми просыпаниями влияет на утренний прирост кортизола [45].

Что касается суточного ритма секреции кортизола, то многие исследования не выявили его изменений у пациентов с выгоранием [37, 38, 41, 46–48]. В то же время в других работах отмечены более высокие уровни дневного кортизола при выгорании в сравнении с контролем [49–51]. Следует отметить методологические сложности этих исследований, связанные с выбором времени забора крови, поскольку помимо известного циркадного ритма существует и дневная вариабельность секреции кортизола, обусловленная физическими или эмоциональными нагрузками [52, 53]. В ряде публикаций не описано различий в результатах подавляющего теста с дексаметазоном между пациентами с выгоранием и здоровыми людьми [36, 37, 54]. В то же время у пациенток с длительной профессионально обусловленной депрессией описано ослабление реакции кортизола на введение дексаметазона и кортикотропин-рилизинг-гормона. Клинически по своим характеристикам эти пациентки очень близки к людям с синдромом выгорания [55, 56]. В другом исследовании среди трудящихся людей чем более выраженными были симптомы выгорания, тем сильнее подавлялся кортизол при приеме дексаметазона [46, 57]. Среди здоровых школьных учителей ответ кортизола на стимуляцию синтетическим АКТГ (синактен) коррелировал с выраженностью эмоционального истощения, но не с общей выраженностью выгорания, оценивавшегося по двум другим шкалам *критериев Маслаха* [58].

В работах, посвященных физиологической реакции надпочечников на острые стрессорные воздействия, с одной стороны, не

выявлялось отклонений в функционировании ГН системы [42], а с другой — описана сниженная реакция АКТГ и кортизола на стресс [59–61].

В публикациях господствует мнение о том, что в условиях хронического стресса непременно должна страдать функция ГН. Однако оно не подтверждается результатами большинства реальных исследований, в том числе у пациентов с выгоранием. *Cadegiani и Kater* [62] в недавнем систематическом обзоре, посвященном функционированию надпочечников и всей ГН системе при выгорании, описали систематически противоречащие друг другу результаты. При правильном измерении кортизол оказался наиболее точным показателем реакции на стресс, а вот его роль в качестве маркера хронического стресса подвергается большому сомнению. Кроме этого, авторы делают вывод о том, что в исследованиях, посвященных выгоранию, вообще не применялся наиболее точный метод оценки ГН связи, а именно тест с инсулиновой гипогликемией [62].

Выгорание и анаболические гормоны
Физиологическая реакция на стресс включает в себя высвобождение анаболических гормонов, играющих защитную и регенеративную роли [68]. Теоретическим обоснованием изучения анаболических гормонов при выгорании является поиск биологической связи между стрессом и болезнью [69].

Самый изучаемый анаболический гормон — дегидроэпиандростерон (ДГЭА). ДГЭА и его сульфат (ДГЭА-С) секретируются корой надпочечников, так же как и кортизол, в ответ на стимуляцию АКТГ. ДГЭА и ДГЭА-С обладают нейропротективными, антиоксидантными, противовоспалительными и антиглюкокортикоидными эффектами [70, 71]. Известно, что при остром психоэмоциональном напряжении уровни ДГЭА-С временно повышаются [72, 73] и предположительно защищают от негативных эффектов кортизола [72].

В большинстве исследований у пациентов с синдромом выгорания базальные уровни ДГЭА-С практически не отличались от здоровых людей [63, 64, 66]. В другой работе только у молодых пациентов (25–34 лет) концентрации этого гормона оказались несколько снижены [74]. У пациентов с выгоранием отмечена менее выраженная секреция ДГЭА-С в ответ на острый стресс [75], а ее нарастание в течение первого года терапии сопровождается выраженным улучшением самочувствия пациентов [76].

В условиях острого стресса может снижаться выработка половых гормонов [68]. Но при синдроме выгорания описано повышение тестостерона у женщин с длительным аффективным расстройством [77] и неизменные уровни прогестерона или эстрадиола [66, 78].

Выгорание и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

Поскольку ключевым проявлением выгорания является состояние усталости, то исследования этого синдрома также посвящены гормонам, участвующим в энергетическом обмене. Функция щитовидной железы при выгорании оказалась менее изучена, чем те же надпочечники. Известно, что острый стресс транзитивно активизирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, а хронический стресс, наоборот, подавляет ее активность [79, 80]. В двух работах у пациентов с выгоранием описаны не отличающиеся от здоровых людей нормальные уровни Т4, Т3 и ТТГ [81, 82]. В то же время у женщин с обусловленными стрессом ментальными расстройствами уровни ТТГ и Т3 оказались сниженными [77].

Из-за высокой распространенности заболеваний щитовидной железы в популяции трудно в действительности дифференцировать расстройства тиреоидной функции, обусловленные выгоранием и гипотиреозом или тиреотоксикозом другой этиологии.

Другие эндокринные железы при выгорании

Известно, что один гипоталамический гормон реагирует на разные варианты стрессорных воздействий, а именно пролактин. При выгорании уровни этого гормона также могут меняться. В большинстве исследований пролактина среди женщин с синдромом выгорания его уровни не отличались от контрольных групп [64, 66, 77]. В работе *Tops и соавт.* [67] у женщин с выгоранием уровни пролактина выражено варьировали, у некоторых пациенток они были существенно выше, а у других — ниже, чем в контроле. Кроме этого, у пациенток с выгоранием и низким пролактином отмечались и сниженные уровни окситоцина. В исследовании *Asberg и соавт.* [77] пациентки, длительно находившиеся на больничном листе в связи с аффективными расстройствами, имели сниженные уровни пролактина по сравнению со здоровым контролем, а вот у работающих женщин с синдромом выгорания концентрации этого гормона были сопоставимы с контролем. Надо отметить, что в этих работах не учитывались фаза менструального цикла и прием контрацептивов или препаратов заместительной гормональной терапии, что существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов. В одном исследовании изучались уровни пролактина не только у женщин, но и у мужчин с выгоранием [78], у которых содержание этого гормона оказалось выше, чем у здоровых людей. Биологическое значение пролактина как гормона стресса не полностью понятно. По некоторым данным он оказывает защитное действие от негативных последствий стресса [83, 84].

Mosh и соавт. [64] провели исследование, оценивая 4-месячную антистрессовую терапию у 16 пациенток с синдромом выгорания в сравнении с 16 женщинами контрольной группы, сопоставимыми по возрасту. Помимо определения уровней кортизола, АКГГ, ДГЭА-С и пролактина, описанных выше, они оценивали концентрации

альдостерона, гормона роста и катехоламинов (адреналина и норадреналина). Уровни гормона роста и альдостерона у пациентов существенно не отличались от здоровых людей контрольной группы, а вот адреналин оказался существенно ниже, чем в контроле. По результатам этого небольшого исследования невозможно сделать каких-либо однозначных выводов. Прежде всего, опять возникают вопросы по методам оценки изучаемых гормонов. В частности, уровни адреналина и норадреналина в принципе сильно зависят от множества внешних и внутренних факторов, эти вещества обладают крайне коротким периодом полужизни, поэтому их определение в одной временной точке в научных исследованиях по изучению стресса малоинформативно.

Иммунная система и выгорание

Хронический стресс предположительно приводит к угнетению иммунной системы. Многие работы были посвящены поиску диагностических и прогностических маркеров и возможных взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системой при хронических стрессорных расстройствах [85]. Однако изучению иммунологических процессов при синдроме выгорания оказалось посвящено очень ограниченное количество работ.

С-реактивный белок

С-реактивный белок (С-РБ) является общим неспецифическим маркером воспаления и незначительно или умеренно повышается при хроническом стрессе [86]. При выгорании однозначных данных о его изменении не получено, в одних работах отмечено его снижение [66, 87], а в других, наоборот, — повышение [34, 82]. *Token и соавт.* [88] отметили положительную корреляцию между уровнем С-РБ и степенью выраженности выгорания у женщин, но не у мужчин.

Количество лейкоцитов крови

Результаты исследований по уровню лейкоцитов в крови при вы-

горании также дали пока неоднозначные результаты: одни авторы описывают лейкоцитоз с повышением количества нейтрофилов и моноцитов у пациентов с выгоранием [82], другие — не находят каких-либо существенных изменений в сравнении с контролем [36, 89, 90].

Количество и активность лейкоцитов-киллеров

Известно, что при эмоциональном стрессе у человека снижается активность лимфоцитов-киллеров (НК-лимфоцитов) [85, 91]. У мужчин с выгоранием снижение активности НК-лимфоцитов усиливается по мере нарастания выгорания [92]. Абсолютное количество НК-лимфоцитов при выгорании, по-видимому, не меняется [36, 89].

Цитокины

В целом ряде *in vitro* и *in vivo* исследований изучались изменения при выгорании различных цитокинов, в частности про- и противовоспалительных. Так, большая выраженность выгорания ассоциирована с повышением уровня TNF α в плазме (*примечание: TNF α — провоспалительный цитокин, синтезирующийся преимущественно моноцитами и макрофагами*) [66].

Gajewski и соавт. [90] измеряли уровни 17 различных цитокинов в крови, в том числе TNF α , и не выявили каких-либо взаимосвязей между ними и эмоциональным истощением или депрессией в общей выборке обследованных пациентов. Однако в подгруппе мужчин концентрации IL-6 и IL-12 положительно коррелировали с выраженностью эмоционального истощения. Ряд других аналогичных исследований с участием женщин с длительным психологическим стрессом или истощением тоже не выявили изменений в активности цитокинов [34, 77].

В одном исследовании среди школьных учителей высокие баллы по шкалам оценки выгорания сопровождалось повышением уровней TNF α и снижением IL-4 [93], без изменений уровня IL-10.

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что пока нет убедительных данных о том, что

синдром выгорания сопровождается какими-то существенными воспалительными реакциями или изменениями со стороны иммунной системы. Также остается неясным, имеют ли клиническое значение описанные изменения на клеточном уровне, выражающиеся, например, в увеличении риска инфекций или онкологических заболеваний.

Выводы

Проведенные на сегодняшний день исследования не могут убедительно доказать изменения, происходящие в эндокринной и иммунной системе при синдроме выгорания. Для дальнейшего изучения биологических аспектов выгорания необходимо, прежде всего, прийти к четкому определению этого состояния. Другой задачей предстоящих исследований является разработка четких методологических аспектов определения гормонов и иммунологических параметров. Еще одним важным выводом приведенных здесь работ является тот факт, что определение гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не может применяться с диагностическими целями в рутинной клинической практике у пациентов со стрессорными расстройствами, и в частности с синдромом выгорания.

Литература

1. Selye H. *The Stress of Life*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1978.
2. Lazarus R.S. & Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Publishing, 1984.
3. Ursin H. & Eriksen H.R. The cognitive activation theory of stress // *Psychoneuroendocrinology* 2004 29 567–592.
4. Dhabhar F.S. The short-term stress response — mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2018 49 175–192.
5. Biondi M. & Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research // *Psychotherapy and Psychosomatics* 1999 68 114–150.
6. Campbell J & Ehlert U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? // *Psychoneuroendocrinology* 2012 37 1111–1134.
7. Bellingrath S., Weigl T. & Kudielka B.M. Chronic work stress and exhaustion is associated with higher allostatic load in female school teachers // *Stress* 2009 12 37–48.
8. Bonde J.P. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence // *Occupational and Environmental Medicine* 2008 65 438–445.
9. Kivimaki M., Virtanen M., Elovainio M., et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease — a meta-analysis // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 32 431–442.
10. Gerber M., Jonsdottir I.H., Lindwall M., Ahlborg G.J. Physical activity in employees with differing occupational stress and mental health profiles: a latent profile analysis // *Psychology of Sport and Exercise* 2014 15 649–658.
11. Freudenberger H.J. Staff burn-out // *Journal of Social Issues* 1974 30 154–165.
12. Maslach C. Burned-out // *Human Behaviour* 1976 5 16–22.
13. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job burnout // *Annual Review of Psychology* 2001 52 397–422.
14. Shirom A. Burnout in work organization. In *International Review of Industrial and Organizational Psychology*. Eds CL Cooper & I Robertson. New York: Wiley, 1989.
15. Pines A.M. Burnout: an existential perspective. In *Professional Burnout: Recent Developments in Theory and Research*, pp 1–16. Eds WB Schaufeli, C Maslach & T Marek. Washington, DC: Taylor & Francis, 1993.
16. Shirom A. Job-related burnout: a review. In *Handbook of Occupational Health Psychology*, pp 245–265. Eds C Quick, LE Tetrick. Washington, DC: American Psychological Association, 2003.
17. Schaufeli W.B., Leiter M.P., Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice // *Career Development International* 2009 14 204–220.
18. Gustafsson H., DeFreese J.D., Madigan D.J. Athlete burnout: review and recommendations // *Current Opinion in Psychology* 2017 16 109–113.
19. Lindström C., Åman J., Norberg A. Increased prevalence of burnout symptoms in parents of chronically ill children // *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010 99 427–432.
20. Klarić M, Francišković T, Pernar M, Moro IN, Miličević R, Obrdalj EC., Satriano AS. Caregiver burden and burnout in partners of war veterans with post-traumatic stress disorder // *Collegium Antropologicum* 2010 34 (Supplement 1) 15–21.
21. Hasselberg K, Jonsdottir IH, Ellbin S., Skagert K. Self-reported stressors among patients with exhaustion disorder: an exploratory study of patient records // *BMC Psychiatry* 2014 14 66.
22. Melamed S, Kushnir T., Shirom A. Burnout and risk factors for cardiovascular diseases // *Behavioral Medicine* 1992 18 53–60.
23. Melamed S., Shirom A., Toker S., et al. Burnout and risk of cardiovascular disease: evidence, possible causal paths, and promising research directions // *Psychological Bulletin* 2006 132 327–353.
24. Kivimaki M & Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease // *Current Cardiology Reports* 2015 17 630.
25. Cohen R, Bavishi C, Haider S, et al. Meta-analysis of relation of vital exhaustion to cardiovascular disease events // *American Journal of Cardiology* 2017 119 1211–1216.
26. Toker S, Melamed S, Berliner S, et al. Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees // *Psychosomatic Medicine* 2012 74 840–847.
27. Appels A & Schouten E. Burnout as a risk factor for coronary heart disease // *Behavioral Medicine* 1991 17 53–58.
28. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: a systematic review of prospective studies // *PLoS ONE* 2017 12 e0185781.
29. Paine WS. *Job Stress and Burnout: Research, Theory, and Intervention Perspectives*. California, USA: Sage Publications, 1982.
30. Schaufeli WB, Bakker AB, Hoogduin K, et al. On the clinical validity of the Maslach burnout inventory and the burnout measure // *Psychology and Health* 2001 16 565–82.
31. Grossi G, Perski A, Osika W & Savic I. Stress-related exhaustion disorder — clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout // *Scandinavian Journal of Psychology* 2015 56 626–636.
32. Kleijweg JHM, Verbraak MJPM & Van Dijk MK. Comparing the predictive utility of two screening tools for mental disorder among probationers // *Psychological Assessment* 2013 25 435–441.
33. Glise K, Ahlborg G & Jonsdottir I. Course of mental symptoms in patients with stress-related exhaustion: does sex or age make a difference? // *BMC Psychiatry* 2012 12 18.
34. Jonsdottir IH, Hägg DA, Glise K & Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress // *PLoS ONE* 2009 4 e7659.

35. Danhof-Pont MB, van Veen T & Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review // *Journal of Psychosomatic Research* 2011 70 505–524.
36. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Kavelaars A & van Doornen LJP. Immune and endocrine function in burnout syndrome // *Psychosomatic Medicine* 2006 68 879–886.
37. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Verbraak MJPM & van Doornen LJP. Clinical burnout is not reflected in the cortisol awakening response, the day-curve or the response to a low-dose dexamethasone suppression test // *Psychoneuroendocrinology* 2006 31 216–225.
38. Österberg K, Karlson B & Hansen ÅM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol // *Stress* 2009 12 70–81.
39. Sjörs A, Ljung T & Jonsdottir IH. Long-term follow-up of cortisol awakening response in patients treated for stress-related exhaustion // *BMJ Open* 2012 2 e001091.
40. Grossi G, Perski A, Ekstedt M, Johansson T, Lindström M & Holm K. The morning salivary cortisol response in burnout // *Journal of Psychosomatic Research* 2005 59 103–111.
41. Sjörs A & Jonsdottir IH. No alterations in diurnal cortisol profiles before and during the treatment in patients with stress-related exhaustion // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2015 28 120–129.
42. De Vente W, Olff M, Van Amsterdam JGC, et al. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses // *Occupational and Environmental Medicine* 2003 60 (Supplement 1) i54–i61.
43. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Keijsers GPJ, et al. Cortisol deviations in people with burnout before and after psychotherapy: a pilot study // *Health Psychology* 2006 25 243–248.
44. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, et al. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines // *Psychoneuroendocrinology* 2016 63 414–432.
45. Elder GJ, Wetherell MA, Barclay NL., Ellis JG. The cortisol awakening response — applications and implications for sleep medicine // *Sleep Medicine Reviews* 2014 18 215–224.
46. Bellingrath S, Weigl T., Kudielka BM. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance // *Biological Psychology* 2008 78 104–113.
47. Söderström M, Ekstedt M., Åkerstedt T. Weekday and weekend patterns of diurnal cortisol, activation and fatigue among people scoring high for burnout // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 2 (Supplement) 35–40.
48. Marchand A, Durand P, Juster R-P., Lupien SJ. Workers' psychological distress, depression, and burnout symptoms: associations with diurnal cortisol profiles // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2014 40 305–314.
49. Pilger A, Haslacher H, Meyer BM, et al. Midday and nadir salivary cortisol appear superior to cortisol awakening response in burnout assessment and monitoring // *Scientific Reports* 2018 8 9151.
50. Wingenfeld K, Schulz M, Damkroeger A, et al. Elevated diurnal salivary cortisol in nurses is associated with burnout but not with vital exhaustion // *Psychoneuroendocrinology* 2009 34 1144–1151.
51. Melamed S, Ugarten U, Shirom A, et al. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels // *Journal of Psychosomatic Research* 1999 46 591–598.
52. Oosterholt BG, Maes JHR, Van der Linden D, et al. Burnout and cortisol: evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout // *Journal of Psychosomatic Research* 2015 78 445–451.
53. Ekstedt M., Åkerstedt T., Soderstrom M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure // *Psychosomatic Medicine* 2004 66 925–931.
54. Onen Sertoz O, Tolga Binbay I, Koylu E, et al. The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008 32 1459–1465.
55. Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan PH, et al. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sick-leave with job stress-induced depression // *Biological Psychiatry* 2006 60 867–873.
56. Wahlberg K, Ghatan PH, Modell S, et al. Suppressed neuroendocrine stress response in depressed women on job-stress-related long-term sick leave: a stable marker potentially suggestive of preexisting vulnerability // *Biological Psychiatry* 2009 65 742–747.
57. Pruessner JC, Hellhammer DH., Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening // *Psychosomatic Medicine* 1999 61 197–204.
58. Wolfram M, Bellingrath S, Feuerhahn N., Kudielka BM. Emotional exhaustion and overcommitment to work are differentially associated with hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis responses to a low-dose ACTH1–24 (Synacthen) and dexamethasone-CRH test in healthy school teachers // *Stress* 2013 16 54–64.
59. De Vente W, van Amsterdam JGC, Olff M, et al. Burnout is associated with reduced parasympathetic activity and reduced HPA axis responsiveness, predominantly in males // *BioMed Research International* 2015 2015 13.
60. Lennartsson AK, Sjörs A, Wahrborg P, et al. Burnout and hypocortisolism — a matter of severity? A study on ACTH and cortisol responses to acute psychosocial stress // *Frontiers in Psychiatry* 2015 6 8.
61. Jönsson P, Österberg K, Wallergård M, et al. Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress // *Physiology and Behavior* 2015 151 327–337.
62. Cadegiani FA., Kater CE. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review // *BMC Endocrine Disorders* 2016 16 48.
63. Langelaan S, Bakker AB, Schaufeli WB, et al. Do burned-out and work-engaged employees differ in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 32 339–348.
64. Moch S, Panz V, Joffe B, Havlik I., Moch J. Longitudinal changes in pituitary-adrenal hormones in south african women with burnout // *Endocrine* 2003 21 267–272.
65. Morgan CA III, Cho T, Hazlett G, et al. The impact of burnout on human physiology and on operational performance: a prospective study of soldiers enrolled in the combat diver qualification course // *Yale Journal of Biology and Medicine* 2002 75 199–205.
66. Grossi G, Perski A, Evengård B, et al. Physiological correlates of burnout among women // *Journal of Psychosomatic Research* 2003 55 309–316.
67. Tops M, Boksem MAS, Wijers AA, et al. The psychobiology of burnout: are there two different syndromes? // *Neuropsychobiology* 2007 55 143–150.
68. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T., Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol — relation with sleep, stress and self-rated health // *Biological Psychology* 2009 82 149–155.
69. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain // *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2006 8 367–381.
70. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009 30 65–91.
71. Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) // *Molecular and Cellular Biochemistry* 1994 131 99–104.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>