

## **SOME ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN STRESSFUL SOCIAL INTERACTIONS AND IMMUNITY**

**Nicoleta IANOVICI, Adrian BLEJDEA\*, Alexandra BATALU**

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

\*Corresponding author e-mail: [adrian.blejdea90@e-uvv.ro](mailto:adrian.blejdea90@e-uvv.ro)

Received 22 June 2022; accepted 30 December 2022

### **ABSTRACT**

*There is evidence that the magnitude of stress-related immune dysregulation is large enough to have effects on human health. This article addresses aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity. In the first part, the implications of stress on the immune response are presented: the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) and glucocorticoid hormones, the SAM (sympathetic-medullary-adrenal axis) and catecholamines, respectively. In the second part, some experimental models of stress and the immunological effects of social disturbances, the effects of social disturbance on the immune response of the host, the nature of stress and the response to experimental stress are presented. In the last two parts, the main contributions brought by the latest research in psychoneuroimmunology are highlighted, which refer to psychosocial stress at work and immunity, examples of interventions to reduce stress and their effectiveness, respectively.*

**KEYWORDS:** *psychoneuroimmunology, psychosocial stress, immunological response to stress*

- 1. Influența stresului asupra răspunsului imun**
  - 1.1. Axa HPA și hormonii glucocorticoizi**
  - 1.2. Axa SAM și catecolamine**
- 2. Interacțiunile sociale stresante și relația cu parametri ai imunității**
  - 2.1. Modele experimentale de stres și efectele imunologice pentru perturbările sociale**
  - 2.2. Efectele perturbării sociale asupra răspunsului imun al gazdei**
  - 2.3. Natura stresului și răspunsul la stres experimental**
- 3. Stresul psihosocial la locul de muncă și imunitatea**
- 4. Studii de psihoneuroimunologie - eficacitatea intervențiilor de reducere a stresului**

Stresul psihologic (PS) a fost asociat, în studiile clinice și experimentale, cu modificările sistemului imunitar și inflamator (Powell și colab., 2013; Fleshner și Crane, 2017). Studiile epidemiologice au demonstrat că biomarkerii inflamației, cum ar fi citokinele proinflamatorii (interleukina 6 și interleukina 1 $\beta$ ) și proteinele de fază

acută (proteina C reactivă), sunt crescute la pacienții cu stres post-traumatic și tulburări de anxietate, în comparație cu martorii sănătoși (Dimsdale, 2008). PS este, de asemenea, asociat cu rate crescute ale comorbidității în care este implicată dereglarea imună, inclusiv boala cardiovasculară aterosclerotică (CVD), sindromul metabolic și bolile autoimune. De exemplu, stresul de la locul de muncă sau al vieții cotidiene, poate crește riscul de boală coronariană și de accident vascular cerebral, atât pe intervale de timp acute, cât și cronice (Iso și colab., 2002; Golbidi și colab., 2015; Esler, 2017; Kivimäki și Steptoe, 2018; Rosengren și colab., 2018). Tulburarea de stres post-traumatic la veterani conferă un risc crescut pe termen lung, de evenimente aterosclerotice (Ahmadi și colab., 2011). Evenimente precum cutremure sau campionate mondiale de fotbal cresc incidența infarctului miocardic acut (IM) (Wilbert-Lampen și colab., 2008; Itoh și colab., 2014). Stresul permanent la locul de muncă sau acasă este asociat cu un risc de  $\approx 2$  ori mai mare de IM. Nivelurile ridicate de stres perceput în momentul IM cresc riscul de deces în următorii 2 ani cu 40% (Arnold și colab., 2012). Mecanismele prin care stresul contribuie la creșterea riscului de CVD sunt în mare parte necunoscute; cu toate acestea, inflamația cronică a apărut ca un factor de risc CV subapreciat, cu un profil de risc comparabil cu factorii clasici precum diabetul și hipertensiunea arterială (Furman și colab., 2019).

Factorii de stres sunt, în general, definiți ca fiind provocări externe sau interne care perturbă homeostazia (Ramsey, 1982). Astfel, factorii de stres potențiali sunt în jurul nostru: schimbările de mediu (temperaturi extreme, dificultăți fiziologice, cum ar fi lipsa de hrană sau de apă) și sarcinile psihosociale (subordonarea socială sau singurătatea). Unii dintre acești factori de stres pot fi acuți, alții pot reapărea sau pot avea o durată lungă, provocând o suferință cronică pentru organism (Padgett și Glaser, 2003; Almășan & Ianovici, 2022).

Răspunsul la un stresor constă, de obicei, în modificări fiziologice și comportamentale pentru a ajuta la restabilirea homeostaziei. Acestea au fost recunoscute încă din 1936, când Selye (1936) a stabilit termenul de sindrom general de adaptare pentru a descrie „răspunsul nespecific al organismului la orice nevoie”. Cu alte cuvinte, fiecare dintre factorii de stres din viața oamenilor provoacă o colecție similară de răspunsuri la situații de criză. Acestea includ activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) și sistemul nervos simpatic. Producția acestor sisteme, care includ glucocorticoizi și catecolamine, modifică tonusul cardiovascular și frecvența respiratorie și măresc fluxul de sânge la nivelul țesutului muscular (Biondi, 2001).

S-a demonstrat că există o mare varietate de răspunsuri specifice stresului. Studii recente arată diferențe individuale considerabile în ceea ce privește răspunsul la un stresor similar. O examinare mai atentă sugerează că trăsăturile de personalitate și factorii psihosociale joacă un rol important în modularea răspunsului global la situații de criză (Biondi, 2001; Batalu & Ianovici, 2018).

## 1. Influența stresului asupra răspunsului imun

Ca răspuns la un factor de stres, au loc modificări fiziologice pentru a ajuta organismul să facă față aceluia factor stresant. Cu toate acestea, activarea cronică a acestor răspunsuri la stres, care includ axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și axul simpatic-medulosuprarenal, are ca rezultat hipersecreția de hormoni glucocorticoizi și catecolamine. Receptorii glucocorticoizi localizați pe o varietate de celule imune leagă cortizolul și interferează cu funcția NF- $\kappa$ B, care reglează activitatea celulelor imune producătoare de citokine. Receptorii adrenergici leagă epinefrina și norepinefrina și activează proteina de legare a elementului de răspuns cAMP, inducând transcrierea genelor care codifică o varietate de citokine. Modificările expresiei genice mediate de hormonii glucocorticoizi și catecolamine pot dereglă funcția imunitară. Există dovezi că magnitudinea dereglării imunității asociate stresului este suficient de mare pentru a avea efecte asupra sănătății.

Studiile asupra disfuncționii imune asociate cu stresul au interesat oamenii de știință și clinicienii din domeniul psihoneuroimunologiei (PNI). Acest câmp se concentrează pe interacțiunile dintre sistemul nervos central (SNC), sistemul endocrin și sistemul imunitar și impactul pe care aceste interacțiuni îl au asupra sănătății. Modularea răspunsului imun de către SNC este mediată de o rețea complexă de semnale care funcționează în comunicarea bidirecțională între sistemul nervos, endocrin și imunitar. Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) și axul simpatic-medulosuprarenal (SAM) sunt cele două căi majore prin care funcția imună poate fi modificată.

Linfocitele, monocitele sau macrofagele și granulocitele, prezintă receptori pentru multe produse neuroendocrine ale axelor HPA și SAM (Rabin, 1999), cum ar fi cortizolul și catecolaminele, care pot provoca modificări ale proliferării celulare, secreției de citokine, producției de anticorpi și activității citolitice (Madden și colab., 1991). De exemplu, tratamentul leucocitelor din sângele periferic (PBL) cu catecolamine in vitro are ca rezultat suprimarea sintezei interleukinei-12 (IL-12) și o creștere a producției de IL-10 (Elenkov și colab., 1996). Acest lucru poate provoca o schimbare a funcției celulelor T-helper (Th) CD4<sup>+</sup>, de la un profil Th1, care funcționează în activități imune mediate de celule, la un profil Th2, care este implicat în producerea de anticorpi. Un studiu in vitro, care utilizează o paradigmă academică a stresului susține aceste teorii (Marshall și colab., 1998). La studenții de medicină care au luat examenele, stresul psihologic a produs o schimbare a echilibrului de citokine către un profil Th2. Datele au arătat sinteza scăzută de citokine Th1, inclusiv IFN- $\gamma$  și creșterea producției de citokine Th2, inclusiv IL-10. Datele altor laboratoare sunt în concordanță cu aceste rezultate (Glaser și colab., 2001). Se crede că această scădere a citokinelor Th1 indusă de stres, determină o dereglare a răspunsurilor imunitare mediate de celule.

Atât evenimentele stresante majore, cât și cele minore, pot avea efecte adverse directe asupra unor mecanisme imunologice. Atât studiile efectuate pe animale, cât și cele pe oameni, au furnizat dovezi concrete că aceste modificări imunitare sunt periculoase pentru sănătate. Pentru a ajuta la demonstrarea relațiilor de cauzalitate între factorii de stres psihosociali și dezvoltarea bolilor infecțioase, cercetătorii au inoculat la subiecți mai multe tipuri diferite de vaccinuri (Glaser și colab., 2000). De exemplu, în rândul studenților la medicină care susțin examene, stresul și gradul de sprijin social au afectat anticorpii specifici virusului și răspunsurile cu celule T la un vaccin împotriva hepatitei B (Glaser și colab., 1992). În plus, stresul cronic asociat cu îngrijirea unui soț cu boala Alzheimer a fost asociat cu un răspuns mai slab al anticorpilor la un vaccin antigripal comparativ cu subiecții de control (Kiecolt-Glaser și colab., 1996). Răspunsurile la vaccin demonstrează modificări clinice relevante într-un răspuns imunologic provocat în condiții bine controlate. Prin urmare, la persoanele care au produs un răspuns imun întârziat, mai slab și cu o durată de viață mai scurtă la vaccin, se poate presupune că acești indivizi ar putea, de asemenea, să dezvolte răspunsuri imune mai lente la alți agenți patogeni. În concordanță cu acest argument, adulții care prezintă răspunsuri mai slabe la vaccinuri prezintă, de asemenea, rate mai mari de boală, precum și episoade infecțioase de lungă durată (Patriarca, 1994). Din aceste studii privind vaccinurile, se presupune că stresul supune persoanele la un risc mai mare de boli mai severe. Cohen și colab. (1991) au arătat că voluntarii umani care au fost vaccinați cu cinci tulpini diferite de virusuri respiratorii au arătat o relație dependentă între stres și simptomele clinice observate după infecție. Aceste studii arată că stresul psihologic poate influența funcția imunitară, poate modifica fiziopatologia infecției și are consecințe asupra sănătății.

Deși mai mult de 150 de studii clinice au arătat că stresul poate modifica funcția imunitară și poate contribui la sănătatea precară, studiile asupra oamenilor au o capacitate limitată de a demonstra o legătură directă, datorită limitărilor practice și etice. Cu toate acestea, experimentele care folosesc modele animale susțin rezultatele studiilor efectuate cu subiecți umani și au dezvoltat baza de cunoștințe privind mecanismele. Aceste studii efectuate pe animale au permis investigarea efectului diversilor factori de stres asupra fiziopatologiei agenților infecțioși administrați. Astfel de studii nu sunt posibile la om. Prin urmare, modelele animale sunt capabile să ofere detalii pentru a realiza o analiză cuprinzătoare a interacțiunilor neuroendocrin-imune într-o varietate de condiții experimentale.

Confirmând rezultatele obținute din studii efectuate pe subiecți umani, datele obținute din studii folosind modele animale au arătat că stresul diminuează răspunsurile la vaccin, agravează patogenitatea virală și bacteriană, încetinește procesul de vindecare a rănilor și modifică bolile autoimune (Teunis și colab., 2002). Aceste studii au demonstrat că hormonii de stres inhibă producerea de neutrofile,

macrofage, celule prezentatoare de antigen, celule killer naturale (NK) și limfocite T și B, suprimă producerea de citokine proinflamatorii și chemokine, diminuând producția de citokine necesare generării răspunsurilor imune adaptative și a afectării funcțiilor celulelor macrofage, NK și limfocitelor.

Datele obținute atât din studiile pe oameni, cât și pe animale, arată că conexiunile dintre sistemul neuroendocrin și sistemul imunitar oferă un sistem de reglementare bine ajustat necesar sănătății. Tulburările de la orice nivel al răspunsului la stres pot duce la un dezechilibru al fiziologiei organismului și pot duce la sensibilitate sporită la infecții și la boli inflamatorii sau autoimune. Cele două căi principale prin care sistemul imunitar este modulată de stresul psihologic includ axele HPA și SAM.

### **1.1. Axa HPA și hormonii glucocorticoizi**

Hipotalamusul primește și monitorizează informațiile din mediu și coordonează răspunsurile prin nervi și hormoni. Informațiile vizuale, mirosul, auzul, termoreceptorii și senzația de durere, alertează hipotalamusul în caz de urgențe sau pericole pentru organism. Porțiunile emoționale ale creierului transmit și informația către hipotalamus. Din acest centru integrator, creierul controlează secreția de hormoni de la nivelul hipofizei și alte țesuturi, cum ar fi glandele suprarenale. De exemplu, hormonul care eliberează corticotropina este secretat din nucleul paraventricular al hipotalamusului, ajuns în sânge stimulează secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH) din hipofiza anterioară. ACTH intră apoi în fluxul sanguin, ajunge la glandele suprarenale unde stimulează eliberarea hormonilor glucocorticoizi (GC). Acești hormoni stimulează funcția și metabolismul cardiovascular și renal și acționează împreună cu sistemul nervos pentru a ajusta răspunsurile la mediu. Unul dintre „răspunsurile la stres” esențiale descrise inițial de Selye, în 1936, este hipersecreția de GC din cortexul suprarenal care stimulează metabolismul glucozei, pentru a furniza energie necesară pentru a fugi sau pentru a confrunța o amenințare imediată. Cu toate acestea, atunci când este activată cronic, axa HPA poate provoca deteriorarea stării generale de sănătate și poate agrava bolile existente.

Începând cu anii 1940, hormonii GC au fost prescriși clinic datorită proprietăților antiinflamatorii. Premiul Nobel pentru medicină din 1950 a fost acordat lui Edward Kendall, Tadeus Reichstein și Philip Hench pentru studiile lor asupra hormonilor corticosuprarenali. Fiind molecule lipofile, hormonii GC trec cu ușurință prin membrana plasmatică a tuturor celulelor din corp. Există două tipuri de receptori: pentru glucocorticoizi (GR) și mineralocorticoizi (MR). Deoarece corticosteronul are o afinitate mai mare pentru MR decât pentru GR (Muller și colab., 2002), la niveluri circulante scăzute hormonii glucocorticoizi se leagă preferențial la MR. Numai la nivel ridicat în circulație sau în țesuturi (adică în timpul stresului) este ocupat GR (DeRijk și colab., 2002). În celulele imune, cum ar fi macrofagele și limfocitele T,

receptorul primar pentru hormonii glucocorticoizi este GR. Mai precis, influența hormonilor glucocorticoizi asupra funcției imunitare este mediată de GR (Marchetti și colab., 2001). GR este un membru al superfamiliei receptorilor hormonilor steroizi. Din punct de vedere structural, poate fi împărțit în trei regiuni distincte. Are un domeniu N-terminal care este implicat în transactivare (Hoeck și colab., 1990). Secțiunea sa din mijloc este denumită domeniul de legare la ADN și este implicată în legarea ADN-ului mediată de două proteine de zinc (La Baer și colab., 1994). Domeniul C-terminal sau domeniul de legare a ligandului GR este responsabil pentru legarea ligandului și este de asemenea implicat în transactivarea, dimerizarea și legarea proteinei de șoc termic 90 (HSP90) (Kanelakis și colab., 2002).

### 1.2. Axa SAM și catecolaminele

Pe lângă reglarea funcției imunitare prin GC asociați cu suferința, se cunoaște faptul că catecolaminele modulează și o serie de funcții imunitare, incluzând aici proliferarea celulelor, producția de citokine și anticorpi, activitatea citolitică și traficul de celule (Sanders și colab., 2002). Catecolaminele acționează deseori în concordanță cu activarea HPA. De exemplu, paralel cu creșterea producției de hormoni GC din cortexul suprarenal, activarea HPA are ca rezultat și producerea de catecolamină la nivelul medulosuprarenalei (Carrasco și colab., 2003). Celulele medulosuprarenale sintetizează și secretă norepinefrină și epinefrină. La om, aproximativ 80% din producția de catecolamină a medulosuprarenalei este epinefrina (Goldfien, 2001). Norepinefrina este eliberată din fibrele nervoase simpatice în apropierea țesuturilor țintă. Dacă sunt activate intens, aceste sisteme catecolaminergice pot oferi organismului un „impuls” necesar pentru a face față unei amenințări imediate; efectul tipic și cel mai evident al epinefrinei și norepinefrinei, indus de stress, este instituirea luptei la mamifere primitive, în care există o frecvență cardiacă crescută și un flux sanguin crescut la mușchii scheletici.

Dacă SAM-ul este activat intens, aceste molecule pot deregla funcția imunitară. O legătură între sistemul nervos simpatic și sistemul imunitar este susținută de observațiile conform cărora fibrele nervoase simpatice noradrenergice pornesc de la SNC la organele limfoide primare și secundare (Felten și colab., 1992). Terminațiile nervului simpatic sinapsează cu celulele imune vecine. În această sinapsă, nervii simpatici eliberează noradrenalină (Sanders și colab., 2002). În plus, odată eliberați din medulosuprarenală, epinefrina ajunge în circulație și se leagă de receptorii adrenergici specifici de pe celulele imune, unde induce în esență aceleași efecte ca și stimularea nervoasă simpatică directă.

Catecolaminele își mediază efectul asupra țesuturilor țintă prin intermediul receptorilor adrenergici și a numeroaselor celule ale sistemului imunitar, inclusiv limfocite și macrofage, adrenoreceptori. Aceștia sunt receptorii cuplați de proteine G care pot fi împărțiți în două subgrupuri, receptorii  $\alpha$ - și  $\beta$ -adrenergici. Se pare că cel

mai important receptor pentru sistemul imunitar este receptorul  $\beta$ 2-adrenergic (Madden, 2003). Receptorii  $\beta$ -adrenergici funcționează ca intermediari în căile de semnalizare transmembrană care implică receptori, proteine G și efectori (Gilman, 1987).

## **2. Interacțiunile sociale stresante și relația cu parametri ai imunității**

### **2.1. Modelele experimentale de stres și efectele imunologice pentru perturbările sociale**

Șoarecii de sex masculin închiși în aceeași cușcă formează ierarhii sociale. Aceste ierarhii sunt formate dintr-un mascul alfa dominant și ceilalți șoareci din cușcă, care sunt subordonați. Statutul animalelor dintr-un grup este determinat, de obicei, de lupta împotriva dominantului sau de acceptarea pasivă a subordonării (Ginsburg și colab., 1975). În modelul stresului provocat de tulburările sociale, ierarhiile sociale care apar în mod natural în grupurile de șoareci de sex masculin sunt perturbate zilnic prin introducerea unui intrus agresiv într-o cușcă cu o ierarhie stabilită. Tulburările sociale se repetă o dată pe zi timp de 6 de zile succesive pentru a mima un factor de stres recurent sau cronic (Avitsur și colab., 2001). În timpul perturbărilor sociale, rezidenții sunt atacați de agresorul introdus și învinși în mod repetat. Șoarecii atacați încearcă să scape, afișând semnele comportamentale caracteristice fricii și supunerii.

În mod similar cu alte modele de stres, perturbările sociale activează axa HPA, ceea ce duce la niveluri ridicate de corticotropină și corticosteron (Engler și colab., 2005). În multe modele de stres cronic și repetitiv, activarea axei HPA are ca rezultat suprimarea mai multor funcții imunitare. Astfel, s-a emis ipoteza că înfrângerea socială repetată ar fi însoțită de suprimarea mai multor parametri imunitari, inclusiv răspunsuri înnăscute, cât și adaptative, rezultând o creștere a susceptibilității la infecții. Pe neașteptate, datele au arătat că, în ciuda nivelurilor ridicate de corticosteron circulant, tulburările sociale au avut drept rezultat splenomegalie, o creștere a răspunsurilor citokinelor proinflamatorii și modularea imunității antimicrobiene (Stark și colab., 2002). O examinare ulterioară a acestui răspuns imun atipic la stres a indicat ca perturbările sociale au scăzut sensibilitatea celulelor imune la corticoizi, reducând astfel influența supresivă asupra inflamației și sporind reacțiile citokinei inflamatorii

Expunerea repetată la tulburările sociale duce la dezvoltarea unei rezistențe la glucocorticoizi a celulelor imune, prelevate din splina șoarecilor (Avitsur și colab., 2001). Mai precis, perturbarea socială reduce sensibilitatea splenocitelor stimulate de lipopolizaharide (LPS) la efectul inhibitor al corticosteronului în ceea ce privește viabilitatea celulară. Acest efect a fost demonstrat în mai multe celule sușe prelevate de la șoareci consangvinizați și neconsangvinizați sugerând că acest fenomen nu depinde de un anumit context genetic (Avitsur și colab., 2003).

Dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi este însoțită de splenomegalie, caracterizată printr-o creștere semnificativă a numărului de celule mieloide CD11b+ în splina (Avitsur și colab., 2003). Observațiile experimentale sugerează că acumularea de monocite în splină este rezultatul redistribuirii din măduva osoasă și din circulația sanguină. În urma perturbării sociale, splenocitele stimulate de LPS secretă niveluri mai ridicate de interleukină (IL)-6 și factorul de necroză tumorală (TNF)- $\alpha$  decât celulele de la șoarecii martor nestresați. Creșterea secreției TNF- $\alpha$  a fost rezultatul creșterii numărului de celule producătoare de TNF- $\alpha$  și al unei secreții TNF- $\alpha$  pe celula CD11b+ (Avitsur și colab., 2005).

Deși mecanismele implicate în dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi induse de perturbări sociale nu sunt elucidate complet, rezistența la glucocorticoizi a fost eliminată prin reducerea populației de celule CD11b+ din culturile de splenocite (Stark și colab., 2001). Studii suplimentare au arătat că rezistența la glucocorticoizi indusă de perturbări sociale a fost, parțial, rezultatul eșecului receptorului glucocorticoid de a trece prin translocare nucleară în celulele CD11b+ după expunerea celulelor la corticosteron (Quan și colab., 2003). Chiar dacă celula CD11b+ pare a fi o celulă țintă afectată de perturbări sociale, mecanismul neuroendocrin prin care tulburările sociale modifică capacitatea de reacție a LTL la glucocorticoizi rămâne necunoscut. Mai multe dovezi sugerează că dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi ar putea fi legată de acțiunea mediatorilor inflamatori. Studiile moleculare in vitro privind efectele citokinelor inflamatorii asupra funcției receptorului glucocorticoid au demonstrat că atât IL-1, cât și TNF- $\alpha$  pot atenua translocarea receptorului glucocorticoid și transcripția genică mediată de receptorul glucocorticoid în diferite linii celulare. Am arătat că perturbarea socială a atenuat translocarea în vivo a receptorului glucocorticoid (Quan și colab., 2003.) În plus, s-a demonstrat că diferite tipuri de factori de stres experimentali, inclusiv tulburările sociale, induc exprimarea genelor și secreția proteică a IL-1 $\beta$ . Prin urmare, am examinat dacă IL-1 a fost un factor critic în dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi la șoarecii stresați social. În primul rând, am investigat dacă stresul social repetat a modificat nivelurile plasmatic și expresia genelor tisulare a IL-1 $\alpha$  și IL-1 $\beta$ . Rezultatele au arătat că perturbarea socială a crescut semnificativ exprimarea splenică și hepatică a ARNm, nivelul proteinei plasmatic a IL-1 $\beta$  și expresia hepatică a ARNm a IL-1 $\alpha$ . În al doilea rând, am folosit receptor IL-1 de tip 1 (IL1R1) – șoareci supuși stresului pentru a studia rolul IL-1 în rezistența la glucocorticoizi. Șoarecii subordonați au fost supuși perturbărilor sociale și atât distribuția tisulară a celulelor CD11b+, cât și sensibilitatea glucocorticoidă a splenocitelor au fost comparate cu șoarecii de tip sălbatic. Șoarecii lipsiți de IL1R1 au prezentat hipertrofie suprarenală și involuție a timusului ca răspuns la stres, dar nu au prezentat acumulare de celule CD11b+ în splină și nu au reușit să dezvolte rezistență la glucocorticoizi. Aceste descoperiri sugerează că IL-1 joacă un rol



esențial în dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi asociate stresului social (Engler, 2008).

Mecanismele neuroendocrine prin care tulburarea socială modifică sensibilitatea populațiilor de monocite față de glucocorticoizi sunt în curs de cercetare, iar datele preliminare au indicat că receptorul glucocorticoidului este fosforilat ca răspuns la perturbarea socială (Avitsur și colab, 2009).

Caracterizarea suplimentară a efectelor perturbării sociale asupra populației de celule splenice mieloide a inclus celulele CD11c+ sau dendritice. La fel ca monocitele CD11b+, celulele CD11c+ de la șoarecii perturbați social au fost rezistente la glucocorticoizi și au prezentat un fenotip activat, după cum indică creșterea suprafeței de expresie a CD80, MHC I și CD44. În plus, celulele splenice CD11c+ provenite de la șoareci perturbați social au produs mai multe citokine ca răspuns la stimularea receptorului TLRs (Powell și colab., 2009). Aceste modificări provocate de perturbări sociale în populațiile de celule mieloide CD11b + și CD11c+ indică faptul că perturbarea socială poate avea un impact semnificativ asupra răspunsului gazdei la o provocare infecțioasă și poate oferi un mecanism prin care întreruperea socială îmbunătățește răspunsurile adaptive la infecție (Avitsur și colab, 2009).

## **2.2. Efectele perturbării sociale asupra răspunsului imun al gazdei**

Vindecarea cu succes a unei infecții necesită oprirea replicării microbiene cu minim acompaniament imunopatologic și distrugere a țesuturilor sănătoase. Deoarece hormonii endocrini influențează în mare măsură răspunsul imun, este probabil ca factorii de stres să aibă ca rezultat modificări ale susceptibilității gazdei la infecție (Bailey și colab., 2003). De fapt, Bailey și colegii au constatat că perturbarea socială duce la creșterea semnificativă a numărului de bacterii gram-pozitive în ficat și în ganglionii limfatici inghinali și mezenterici ai șoarecilor sănătoși (Bailey și colab., 2007). O privire mai atentă sugerează că perturbarea socială induce, de asemenea, translocarea microflorei intestinale și cutanate la organele secundare limfoide. S-ar putea crede că anumite influențe hormonale asupra sistemului imunitar ar putea îmbunătăți rezistența gazdei și ar putea reduce morbiditatea și mortalitatea, în timp ce altele ar putea crește sensibilitatea la boli. Oricare astfel de modificări ale susceptibilității gazdei ar depinde de efectele unui anumit stresor asupra mecanismelor imunitare specifice necesare pentru a pune capăt reproducerii microbiene.

Hormonii glucocorticoizi servesc ca mecanism de reglare pentru a preveni activarea excesivă a răspunsului imunitar în timpul unei infecții (Bailey și colab., 2003). Experimental s-a constatat că perturbarea socială a modificat, de fapt, evoluția și rezultatul mai multor provocări infecțioase. Efectul a fost diferit în funcție de momentul stresorului și de tipul specific de provocare microbiană. Pe scurt,

tulburarea socială a îmbunătățit rezistența gazdelor la o infecție bacteriană cu *Escherichia coli* și a crescut memoria imunologică la o infectare cu virus gripal, dar a crescut sensibilitatea la o infecție cu virusul Theiler (Johnson și colab., 2004; Bailey și colab., 2006).

Asupra răspunsului la o provocare imunitară nereplicantă a fost, de asemenea, examinată în laborator folosind un model de șoc endotoxic. În acest model, endotoxinele bacteriene (adică LPS) induc expresia nivelurilor ridicate ale citokinelor proinflamatorii TNF- $\alpha$  și IL-1. Dacă sunt produse în cantitate excesivă, aceste citokine proinflamatorii încep să producă o multitudine de mediatori inflamatori care duc la insuficiență multiplă de organe și, probabil, la moarte (Purvis și colab., 1994). Unul dintre mecanismele principale prin care sunt reglate răspunsurile inflamatorii este activarea HPA. Mai precis, producția de hormoni glucocorticoizi (de exemplu, corticosteron) suprimă producția excesivă de TNF- $\alpha$  și IL-1, limitând astfel moartea asociată cu producerea endotoxinei. În acest model de șoc endotoxic, șoarecii supuși unei perturbări sociale aveau mai multe șanse să moară decât șoarecii de control (Quan și colab., 2001). Aceste date indică faptul că, deoarece perturbarea socială induce o stare de rezistență la glucocorticoizi, șoarecii supuși perturbării sociale nu au putut controla producerea excesivă a citokininei proinflamatorii induse de LPS. Astfel, insensibilitatea la glucocorticoizi a crescut probabilitatea de a produce șoc endotoxic (Quan și colab., 2001). Deși rezultatul acestui răspuns la stres, rezistența la glucocorticoizi, poate părea să nu ofere în mod normal un avantaj competitiv pentru animal, poate fi avantajoasă în unele situații. Spre deosebire de alte modele de stres, stresul social la șoareci are ca rezultat vătămarea țesuturilor din cauza luptei. Rănile cutanate pot fi invadate de bacterii, provocând infecții locale. Vindecarea acestor răni și neutralizarea bacteriilor pot fi amânate de nivelurile ridicate de corticosteron circulant secretat ca răspuns la perturbarea socială (Padgett și colab., 1998). Dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi după perturbarea socială poate fi, așadar, un mecanism adaptativ care să permită vindecarea rănilor cauzate de luptă și eliminarea bacteriilor în prezența unor niveluri ridicate de corticosteron sistemic.

Un număr tot mai mare de cercetări demonstrează diferențe individuale semnificative în ceea ce privește răspunsul la stres. De fapt, deși influența imunologică a perturbărilor sociale indică faptul că perturbările sociale au un efect specific, nu toate animalele reacționează în mod similar. De exemplu, unele animale care sunt afectate de perturbări sociale nu dezvoltă splenomegalie, altele nu acumulează monocite CD11b+ în splină, iar unele nu dezvoltă rezistență la glucocorticoizi.

La oameni, studiile arată că personalitatea și alte trăsături de dispoziție pot juca un rol în formularea răspunsurilor psihice la evenimentele stresante. Studiile pe animale arată, de asemenea, că răspunsurile la stres pot fi modulate de o varietate

de factori legați de organism și de mediu. Diferențele individuale sunt demonstrate în diferite modificări imunologice asociate stresului. Literatura de specialitate conține numeroase studii care arată că evenimentele stresante din viață modifică activitatea imună și cresc sensibilitatea la infecție. Împreună, aceste studii au examinat efectele unui număr mare de factori de stres în cadrul unei game largi de grupuri de studiu privind populația. Multe dintre aceste rapoarte arată că natura, durata și gravitatea factorilor de stres joacă un rol esențial în modularea răspunsului imunitar la stres.

Situațiile cronice, cum ar fi șomajul, pierderea sau îngrijirea unui membru bolnav al familiei, au ca rezultat efecte diferite de cele mai acute, dar severe, cum ar fi cutremurele, uraganele sau zborurile spațiale. Trăsăturile de personalitate, strategiile de adaptare și starea afectivă ar putea, de asemenea, să reprezinte variabilitate considerabilă a schimbărilor imune la indivizi în condiții de stres similare. De exemplu, persistența stresului și a îngrijorărilor, singurătatea și starea de spirit deprimată sunt asociate cu funcția imună redusă, în timp ce optimismul, sprijinul social și capacitatea de adaptare reduc efectele negative ale stresului asupra funcției imunitare (Biondi, 2001). O importanță deosebită pentru aceste studii este observația că evenimentele timpurii negative din viață au efecte de lungă durată, chiar pe toată durata vieții, asupra comportamentului și fiziologiei organismului. Aceste date sugerează că diferențele individuale în răspunsul imun la un anumit factor de stres pot fi, într-un fel, preprogramate (Avitsur și colab., 2006).

Se știe de mult că stresul social afectează sănătatea fizică și psihică. În ceea ce privește tulburările sociale, se observă diferențe individuale semnificative în ceea ce privește reacțiile imunologice și comportamentale între cohortele animalelor consangvinizate similare genetic. După perturbări sociale, unii șoareci din cușcă dezvoltă o rezistență corticoidă splenică, în timp ce alții nu (Avitsur și colab., 2001). Deoarece diferențele genetice nu sunt susceptibile să fie cauza variabilității, autorii au examinat posibii factori de mediu și comportamentali. Studiile au sugerat că aceste diferențe individuale sunt influențate de factori comportamentali, cum ar fi ierarhia socială. Ierarhia socială în cuști a șoarecilor masculi a fost identificată înainte și după tulburări sociale, utilizând o serie de teste comportamentale. Rezultatele au arătat că, în majoritatea cuștilor, ordinea socială a fost stabilă în timp (Avitsur și colab., 2003). Observațiile comportamentale demonstrează că experiența anterioară în materie de înfrângere și pierdere a statutului social crește sensibilitatea șoarecilor la dezvoltarea rezistenței glucocorticoizilor după stresul social (Avitsur și colab., 2003). De exemplu, dezvoltarea rezistenței la glucocorticoizi este mai pronunțată la șoareci care prezintă un comportament supus înainte de perturbarea socială (Avitsur și colab., 2007). Răspunsul splenic la perturbările sociale ale șoarecilor subordonați a fost mult mai amplificat în comparație cu dominanții. Această relație între statutul social subordonat și răspunsul splenic la stresul social era mai notabilă în cuști cu ierarhii sociale stabile (Avitsur și colab., 2007). În

concluzie, datele arată un rol pentru factorii sociocomportamentali în determinarea răspunsului la stresul social. Acest studiu a demonstrat și complexitatea factorilor care joacă un rol în medierea răspunsului fiziologic la stresul social, ceea ce a condus la diferențe individuale considerabile (Avitsur și colab., 2007).

Vârsta pare a fi un alt factor care influențează răspunsul la stresul social. Am examinat dacă îmbătrânirea este un factor în modificările imunoregulatorie induse de înfrângerea socială. Răspunsurile pro-inflamatorii ale citokinei au fost măsurate la șoarecii bătrâni (14 luni) și comparativ cu răspunsul la șoarecii tineri (2 luni). Datele indică faptul că înfrângerea socială repetată are ca rezultat o stare proinflamatorie care se agravează la șoarecii în vârstă. Implicațiile acestor descoperiri sunt semnificative, având în vedere că inflamația este un factor care contribuie la multe boli legate de vârstă (Kinsey și colab., 2007a; Kinsey și colab., 2007b).

### **2.3. Natura stresului și răspunsul la stres experimental**

Răspunsul unic endocrin-imunologic la perturbarea socială oferă sprijin suplimentar pentru ideea că natura stresorului este importantă în determinarea răspunsului la un anumit stres. Perturbarea socială generează un răspuns atipic prin faptul că îmbunătățește unele aspecte ale sistemului imunitar, în ciuda activării axei HPA (Avitsur și colab., 2001). O comparație a răspunsului la perturbarea socială cu cea a altor modele de stres cronic utilizate frecvent, dezvăluie câteva diferențe semnificative. De exemplu, perturbarea socială induce splenomegalie și o creștere a viabilității splenocitelor, în timp ce stresul de reținere provoacă atrofie splenică prin apoptoză celulară (Bailey și colab., 2003). În plus, tulburările sociale, dar nu și stresul de constrângere, induc rezistența la glucocorticoizi (Stark și colab., 2001).

Șoarecii supuși unor restricții se confruntă cu izolarea socială, cu privarea de hrană și apă și cu perturbarea ritmului lor diurn normal. Animalele care suferă de perturbări sociale nu sunt afectate. Din punct de vedere comportamental, stresul legat de imobilizare poate modela un eveniment natural în viața șoarecilor sălbatici. În natură, șoarecii trăiesc în galerii subterane care se pot prăbuși, prinzând șoarecele ca într-o capcană. Sistemul de siguranță poate imita prăbușirea unei vizuini, declanșând un răspuns „programat” specific acestor situații. Probabil ca un răspuns adecvat este o încercare de a scăpa prin găsirea unei căi de ieșire. După mai multe încercări eșuate de a scăpa, un șoarece poate renunța și rămâne imobil.

Stresul social reprezintă o situație mai complicată. Un șoarece amenințat de un rival poate alege între a fugi de adversar sau de a lupta cu acesta pentru teritoriul său. Alegerea se poate baza pe evaluarea situației și pe rezultatele preconizate ale fiecărui răspuns. Probabil că un șoarece atacat încearcă să evalueze puterea și vigoarea adversarului pe baza mirosului, comportamentului și dimensiunii sale. Experiențele anterioare în situații similare ar afecta, de asemenea, comportamentul. Un șoarece învins anterior poate fi mai probabil să scape de confruntările viitoare. În

plus, răspunsul poate fi afectat de condițiile de mediu. De exemplu, probabilitatea de a lupta împotriva adversarului poate crește dacă teritoriul sau alte resurse sunt limitate, ceea ce ar aduce o valoare mai mare beneficiilor potențiale pentru riscul unei astfel de lupte. Alternativ, dacă hrana și apa sunt abundente, evitarea unei bătălii poate fi mai mult un avantaj de supraviețuire.

Un stres social, cum ar fi tulburările sociale, prezintă un set de circumstanțe complex și unic, care diferă în mod substanțial de cele ale multor alte modele de stres cronic, inclusiv cicluri repetate de stres. Răspunsul la o provocare stresantă se poate baza pe o evaluare a caracteristicilor situației specifice, a rezultatelor preconizate ale unui anumit răspuns la stres (adică, luptă sau fugi) și a experiențelor anterioare în situații similare. Cu alte cuvinte, gama de factori comportamentali și de mediu implicați în determinarea răspunsului la un stres social poate constitui baza pentru unele dintre diferențele individuale observate în răspunsul fiziologic la acest stresor (Avitsur și colab., 2001).

### **3. Stresul psihosocial la locul de muncă și imunitatea**

Dovezile susțin că stresul psihosocial la locul de muncă este legat de perturbarea răspunsului imun, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra relațiile cauză-efect. În general, expunerea la stresul psihosocial la locul de muncă (cerințele mari de la locul de muncă, control scăzut la locul de muncă, tensiunea ridicată la locul de muncă, nemulțumirea locului de muncă, dezechilibru mare a efortului - recompensare, suprasolicitare, surmenaj, șomaj, reducere organizatorică, recesiune economică) are un impact măsurabil asupra parametrilor imunitari (reducerea activității celulelor NK, subseturile de celule NK și T, raportul CD4+ / CD8+ și creșterea markerilor inflamatori).

Un mediu de muncă precar din punct de vedere psihosocial a fost legat de o serie de rezultate cu efecte adverse asupra sănătății. Studiile au demonstrat că expunerea prelungită la stresul psihosocial la locul de muncă crește riscul de apariție a bolilor coronariene, hipertensiunii arteriale, dereglărilor imunitare, afecțiunilor musculo-scheletale, depresiei, afecțiunilor psihice și a tulburărilor legate de stres (Siegrist, 2010; Pickering, 1997; Boscolo și colab., 2008; van Rijn și colab., 2010; Bonde, 2008; Stansfeld și colab., 2006; Nieuwenhuijsen și colab., 2010; Hausser și colab., 2010), precum și comportamente periculoase pentru sănătate, cum ar fi dependența de alcool, de substanțe interzise, inactivitate fizică, insomnie și obezitatea (Heraclides și colab., 2012).

Studiile de psihoneuroimunologie (PNI) au arătat că expunerea la stresul psihologic este asociată cu o varietate de indicatori imunitari (Segerstrom și colab., 2004). Stresul este cunoscut ca activator al sistemului nervos simpatic, ceea ce duce la modificări ale secreției de adrenalină și noradrenalină, în timp ce o varietate de factori endocrini, cum ar fi cortizolul, prolactina și hormonul de creștere sunt

modificate prin funcția hipotalamo-hipofizară. Sistemul imunitar primește semnale de la sistemul nervos central și sistemul endocrin pentru a răspunde și a se adapta la stimuli, adică la stres. Dacă stresul este gestionabil, poate apărea adaptarea. Cu toate acestea, dacă stresul este persistent și dificil de gestionat, acesta poate duce în timp la distrugerea organismului, provocând, în consecință, disfuncții fiziologice multiple, adică sarcină alostatică (McEwen și colab., 2011). Stresul psihosocial la locul de muncă este adesea legat de acestea din urmă, care poate duce la afecțiuni ireversibile sau incurabile ale sănătății dacă stresul nu poate fi gestionat (Bellingrath și colab., 2009).

În tabelul 1 este prezentată o listă a măsurilor psihosociale de stres la locul de muncă utilizate frecvent în cercetarea PNI. După cum se arată în acest tabel, o serie de măsuri subiective și obiective au fost utilizate pentru a defini stresul la locul de muncă. Unele măsuri derivă din modele bazate pe teorie și măsoară sentimentele subiective despre locul de muncă. Stresul la locul de muncă poate fi definit în mod obiectiv prin schimbările mediului de lucru, șomaj, reducerea organizațională și recesiunea economică. Cele mai multe studii se bazează pe sentimente subiective (modul în care angajații percep stresul la locul de muncă) ca o măsură de stres (Nakata, 2012).

**Tabelul 1. Lista măsurilor psihosociale de stres la locul de muncă frecvent utilizate în cercetarea stresului la locul de muncă (adaptat după Nakata (2012))**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Măsuri de stres subiective</b> | Cerințele locului de muncă (model de tensiune la locul de muncă)<br>Controlul la locul de muncă (model de tensiune a postului)<br>Stresul la locul de muncă (cerințele la locul de muncă / controlul la locul de muncă)<br>Efort (model de dezechilibru efort - recompensă)<br>Recompensă (model de dezechilibru efort - recompensă)<br>Supraangajare (model de dezechilibru efort - recompensă)<br>Sprijin social la locul de muncă (model de tensiune la locul de muncă)<br>Suport pentru supraveghetor (model de tensiune la locul de muncă)<br>Asistență din partea colegilor (model de tensiune la locul de muncă)<br>Sarcina de muncă (modelul generic de tensiune de muncă NIOSH etc.)<br>Variația volumului de muncă (modelul generic de tensiune de muncă NIOSH)<br>Nemulțumirea locului de muncă<br>Conflictul de rol (modelul generic de stres al jobului)<br>Ambiguitatea rolului (modelul generic de tensiune de muncă NIOSH)<br>Cerințe mentale / cognitive (modelul generic de stress NIOSH)<br>Conflict interpersonal<br>Subutilizarea abilităților (modelul generic de stres pentru job NIOSH)<br>Epuizare (Maslach, Shirom) |
| <b>Măsuri de stres obiective</b>  | Șomaj<br>Nesiguranța locului de muncă<br>Redimensionarea / restructurarea organizațională<br>Recesiune economică<br>Prelungiri / surmenaj   |

**Tabelul 2. Exemple de indicatori imunitari frecvent utilizați în cercetarea stresului locului de muncă (adaptat după Nakata (2012))**

| Indicatori   | Roluri / funcții majore   |
|--|---|
| <b>Parametrii funcționali</b>                            |   |
| Activitatea celulelor natural killer (NKCA)              | Celulele NK sunt celule granulare mari care au activitate de eliminare a anumitor celule tumorale și celulelor infectate cu virus fără sensibilizare prealabilă. NKCA redusă indică adesea o rezistență slabă la celulele tumorale și la celulele infectate cu virus, ceea ce duce la o incidență mai mare a cancerului și la infecție  |
| Test de transformare a limfocitelor (stimulare mitogenă) | Un test funcțional al capacității limfocitelor de a răspunde la substanțe chimice numite mitogeni care încurajează o celulă să înceapă diviziunea celulară declanșând mitoză. Există mai mulți mitogeni frecvent utilizați, de exemplu, fitohemaglutinina A (PHA), concanavalin A (ConA), și pokeweed mitogen (PWM); PPD (tuberculină), antigenul Candida și streptokinază-streptodornază. Valoarea mai mică indică adesea un răspuns slab la agenți patogeni/antigeni și o funcție imunitară celulară redusă |
| Raport CD4 + / CD8 +                                     | Un indicator pentru starea sistemului imunitar celular. Valoarea depinde de un echilibru de celule CD4 + și CD8 + T. Intervalul normal (non-clinic) este cuprins între 0,60 și 220. Valori mai mici se găsesc adesea la pacienții infectați cu HIV și la cei cu sistemul imun compromis   |
| <b>Parametrii cantitativi</b>                            |   |
| Celule killer naturale (NK)                              | Omoară anumite tumori și celule infectate cu virus. Numărul mai mic poate reflecta o rezistență slabă la celulele tumorale și la celulele infectate cu virus  |
| Celule B   | Producție de anticorpi (imunoglobulină, gamma globulină). O scădere extremă a celulelor B este considerată a fi asociată cu suprimarea producției de imunoglobuline   |
| Celule T   | Atacă direct antigenele străine și reglează sistemul imunitar. Se știe că o creștere excesivă a celulelor T este asociată cu inflamația sistemică, în timp ce o scădere persistentă a celulelor T este legată de imunodeficiență și tulburări psihologice, cum ar fi depresia   |
| Celule T citotoxice (CD8+)                               | Liza celulelor infectate cu virus sau a celulelor tumorale. Numărul mai mic poate reflecta o rezistență slabă la celulele infectate cu virus și la celulele tumorale  |
| Celule T Helper (CD4+)                                   | Facilitează proliferarea și diferențierea celulelor B, sinteza imunoglobulinei, ajută celulele T citotoxice care atacă antigenele. O creștere excesivă a numărului este asociată cu inflamația, în timp ce o scădere a numărului este întâlnită la pacienții infectați cu HIV   |
| Celule T de memorie (CD4+ CD45RO+)                       | Subset de celule T ajutătoare care răspund la antigenii întâlniți anterior. Această celulă se poate reproduce pentru a da un răspuns imun mai rapid și mai puternic decât prima dată când sistemul imunitar a răspuns la antigeni. Numărul mai mare indică inflamația, în timp ce la persoanele expuse la factori chimici periculoși se găsesc adesea valori mai mici   |
| Celule T simple (CD4+ CD45RA+)                           | Subset de celule T ajutătoare care nu au întâlnit încă antigeni. Această celulă răspunde la antigenii nou întâlniți și se va transforma într-un rezervor de celule T cu memorie   |
| Imunoglobulina G, A, M (IgG, IgA, IgM)                   | Neutralizează bacteriile, virusurile și alți agenți patogeni. Valori mai mari pot indica infecție primară sau reactivare / reinfecție la antigene   |
| Interleukina (IL) -1                                     | Citokine proinflamatorii secretate în principal de monocite și macrofage. Stimulează celulele B pentru a produce anticorpi, celulele NK pentru a distruge celulele străine, celulele T pentru a produce mai multe citokine, și sistemul nervos central pentru a exercita un comportament de boală   |
| Interleukina (IL) -4                                     | Stimulează proliferarea și diferențierea celulelor B în celulele care secretă anticorpii  |
| Interleukina (IL) -6                                     | IL-6 este inițiatorul major al răspunsului fazei acute de către hepatocite și un determinant primar al producției hepatice de CRP. Are atât acțiuni pro- cât și antiinflamatorii  |
| Interleukina (IL) -10                                    | Citokină antiinflamatoare produsă de celulele T și inhibă sinteza IL-1 de către macrofage și reglează expresia antigenelor majore de histocompatibilitate   |
| Interferon (IFN) -γ                                      | IFN-γ este secretat în primul rând de celulele NK și celulele T și are capacitatea de a inhiba replicarea virală  |
| Factorul de necroză tumorală (TNF) -α și -β              | Există două tipuri de factori de necroză tumorală: TNF-α și TNF-β. TNF-β este citotoxic împotriva unor tumori care pot provoca liză și distrugerea celulelor. TNF-α stimulează producția de IL-6  |
| IgA salivară (s-IgA)                                     | S-IgA este unul dintre anticorpii care formează o linie de apărare frontală în imunitatea mucoasei și se crede că este indicativ al stării funcționale a întregului sistem imunitar al mucoasei. Deficitul de S-IgA reprezintă un nivel redus de protecție pentru organism și un risc crescut de infecție   |
| Proteina C-reactivă (CRP)                                | CRP este produs de ficat și nivelul de CRP crește atunci când există inflamație în întregul corp. CRP crește până la 50.000 de ori în inflamația acută, cum ar fi infecțiile virale și bacteriene. De asemenea este utilizat ca indicator pentru persoanele cu risc de boli cardiovasculare   |

În tabelul 2 sunt prezentate exemple de indicatori imuni, utilizați frecvent în cercetarea stresului la locul de muncă. După cum se arată în acest tabel, sunt măsurate aspecte funcționale și cantitative ale markerilor imunitari. Testele de activitate ale celulelor NK (NKCA) și testele de transformare a limfocitelor sunt parametri funcționali tipici. Măsurarea subseturilor de limfocite, imunoglobuline și concentrații de citokine sunt clasificate ca parametri cantitativi (Nakata, 2012).

### **3. Stresul la locul de muncă și imunitatea**

**Modelul de stres la locul de muncă** este unul dintre cele mai influente în cercetarea stresului ocupațional (Masilamani și colab., 2012). Deoarece este liber, practic și testabil, a fost adoptat pe scară largă în studiile de sănătate profesională. Potrivit lui Karasek (1979), un număr limitat de factori de risc psihosociali legați de locul de muncă (controlul la locul de muncă / latitudinea deciziei și cerințelor la locul de muncă) pot fi combinate într-un cadru teoretic simplu (suprasolicitarea la locul de muncă) care poate fi un factor determinant important al sănătății lucrătorilor. Controlul locului de muncă se referă la controlul angajaților asupra sarcinilor lor și la modul în care sunt executate aceste sarcini, în timp ce cerințele la locul de muncă sunt factori de stres psihologici (presiunea timpului, cerințele contradictorii, timpul de reacție necesar, cantitatea de muncă, gradul de concentrare necesar etc.). Modelul de suprasolicitare postulează că stresul la locul de muncă devine cel mai ridicat atunci când cerințele la locul de muncă sunt mari și controlul locului de muncă este scăzut.

Unul dintre primele studii care au analizat această relație a fost din Suedia. Într-un eșantion de 49 de lucrători cu diferite ocupații (controlori de trafic aerian, ospătari, medici etc.), Theorell și colab. (1990) au examinat modul în care stresul și sprijinul social la locul de muncă au afectat nivelurile serice de IgG și au constatat că stresul a fost asociat cu o creștere a nivelului seric de IgG, dar sprijinul social la locul de muncă și-a atenuat efectul atunci când stresul la locul de muncă era la maxim. Acest grup de nu a reușit să găsească asocieri semnificative între stresul la locul de muncă și IgG sau IgA (Ohlson și colab., 2001). Studiile din Japonia și Olanda au raportat relația dintre stresul la locul de muncă și numărul de subseturi de limfocite (Nakata și colab., 2002). În rândul lucrătorilor în schimburi din Olanda, cerințele mari și controlul ridicat la locul de muncă au fost legate de scăderea celulelor T CD4+ și a raportului CD4+/CD8+ (Meijman și colab., 1995). Trei studii realizate în Japonia au raportat constant că stresul la muncă a fost invers legat de numărul de celule NK și subseturile de celule T CD4 + (Nakata și colab., 2002). Studii mai recente s-au concentrat pe relația tensiunii la locul de muncă cu markeri inflamatori, cum ar fi CRP, interleukină (IL) -6, factorul de necroză tumorală (TNF) - $\alpha$  și globulele albe din sânge (WBC), precum și indicatorii de încărcare alostatică (Sun și colab., 2007). Patru din cinci studii au descoperit că stresul la locul de muncă nu este legat de



acești markeri inflamatori. Cu toate acestea, un studiu a demonstrat că cerințele mari și sprijinul social scăzut la locul de muncă au fost în mod semnificativ legate de o creștere a CRP, în timp ce controlul scăzut la locul de muncă a fost asociat cu TNF- $\alpha$  crescut (Schnorpfeil și colab., 2003). Prin urmare, subseturile limfocitelor par a fi un marker imunitar mai sensibil la stresul de la locul muncă decât markerii inflamatori.

În paralel cu modelul de efort la locul de muncă care s-a concentrat exclusiv pe profilul sarcinii de muncă, Siegrist a formulat **modelul de dezechilibru al efortului** (ERI) (Siegrist și colab., 2004), care este cunoscut că deține o putere predictivă semnificativă pentru rezultatele adverse asupra sănătății (van Vegchel și colab., 2005). Acest model postulează că efortul la locul muncă nu este doar un produs al eforturilor angajaților, ci rezultă dintr-un dezechilibru între eforturile susținute și recompensele primite (bani, oportunități de carieră, stimă, respect și securitatea locului de muncă). Modelul consideră, de asemenea, o caracteristică personală la care se face referire, suprasolicitarea. Compromisul se referă la un set de atitudini, comportamente și emoții care reflectă eforturi excesive în combinație cu o dorință puternică de aprobare și stimă. Revizuirile modelului ERI au concluzionat că angajații care raportează suprasolicitarea și exercită un nivel ridicat de efort, dar care primesc un nivel scăzut de recompense, pot avea un risc crescut de tulburări de sănătate psihică și fizică (van Vegchel și colab., 2005). Mai multe studii au utilizat modelul ERI în raport cu parametrii imunitari (Nakata și colab., 2011; Wright, 2011).

Într-un eșantion de 537 muncitori din fabricile germane (89% bărbați), Bosch și colab (2009) au examinat legătura dintre măsurile ERI și raportul CD4 + / CD8 + și celulele T citotoxice CD8 + (CD27-CD28-) diferențiate târziu. Ei au descoperit că recompensele reduse au fost asociate cu un raport CD4 + / CD8 + semnificativ mai scăzut, iar recompensele scăzute și ERI crescute au fost legate de proporția relativă crescută a numărului de celule T citotoxice diferențiate târziu, ceea ce sugerează că expunerea la un astfel de stres cronic poate promova imunosenescența.

Un studiu al profesorilor din școlile germane a examinat dacă ERI ridicat și suprasolicitarea modulează răspunsul imun după expunerea la sarcini experimentale acute/stresante (Bellingrath și colab., 2010). Autorii au emis ipoteza că cei care au perceput un nivel ridicat de stres la locul de muncă pot menține un statut imun slab, dar sistemul lor imunitar poate fi, de asemenea, vulnerabil atunci când se confruntă cu stresori noi/acuți. Rezultatele au relevat faptul că grupul expus la un stres ERI crescut, numărul celulelor T CD4 + era scăzut, celulele NK, IL-10, TNF- $\alpha$  și IL-6 crescute în comparație cu grupul expus la un stres ERI scăzut, dar răspunsurile imune la experimentele ulterioare au fost oarecum diferite pentru grupurile de stres ridicat și scăzut. Atât grupele expuse la un stres ridicat, cât și cele expuse unui stres scăzut au arătat o creștere a numărului de celule T CD4 + și NK, dar această creștere ca răspuns la stresul acut din grupul cu stres ridicat a fost amortizată în

comparație cu răspunsul grupului cu stres scăzut. În plus, grupul supus unui stres scăzut au avut o creștere IL-10 și o scădere a citokinei proinflamatoare (IL-2) după expunerea la stres acut. Grupul expus la un stres ridicat au avut o reacție opusă, adică, o scădere a IL-10 și o creștere a IL-2, după expunerea la stres acut. Acest lucru înseamnă că răspunsurile imune ale celor cu stres scăzut la nivelul inițial ar putea răspunde în mod flexibil la expunerea suplimentară la stres, dar este posibil ca cei supuși unui stres ridicat să nu aibă răspuns imun adaptabil.

Un alt studiu cu un protocol experimental similar a demonstrat că scorul ERI a fost asociat semnificativ și pozitiv cu CRP de înaltă sensibilitate după expunerea la stres mental acut la un eșantion de 92 de bărbați (Hamer și colab., 2006). Mai recent, un studiu al angajaților din sectorul „gulerelor albe” a raportat că numărul celulelor NK este invers asociat cu efortul și ERI și este asociat pozitiv cu punctajele de recompensă, dar nu cu supraangajamentul bărbaților. Punctajul de recompensă a fost asociat în mod pozitiv cu NK și invers cu celulele B (Nakata și colab., 2011). Un studiu privind persoanele cu handicap din Australia a studiat relația dintre ERI și IgA salivară (s-IgA) și a constatat că remunerația a fost asociată în mod pozitiv cu s-IgA, în timp ce raportul ERI a fost invers legat de s-IgA, care sugerează afectarea sistemului de apărare al mucoasei bucale (Wright, 2011). În total, ERI, în special recompensa, pare a fi un indicator semnificativ al funcției imunitare reduse, dar studii prospective sunt necesare pentru a permite concluzii cauzale.

O revizuire a cîteva zeci de studii privind relația dintre sprijinul social și procesele fiziologice, a concluzionat că sprijinul social este în mod fiabil legat de efectele benefice asupra sistemului cardiovascular, neuroendocrin și imun (Uchino și colab, 1996). Conform lui Kahn și Antonucci (1980), sprijinul social se caracterizează prin sprijin afectiv (iubire, simpatie și respect), confirmare (confirmarea „dreptății” morale, a acțiunilor și declarațiilor) și ajutor direct (ajutor în muncă, oferind informații sau bani). Studiile raportate în anii '90 au sugerat că sprijinul social emoțional și tangibil este legat de o funcție imunitară mai bună. În rândul persoanelor bolnave, un sprijin social mai mare a fost raportat ca fiind protector împotriva imunosupresiei provocate de stres. De exemplu, în rândul pacienților cu cancer ovarian, asistența socială a fost corelată semnificativ cu NK, chiar și după adaptarea la stadiul de cancer (Lutgendorf și colab., 2005). În mod similar, în rândul pacienților cu cancer de sân, percepția unui suport emoțional ridicat de la partener sau o altă persoană apropiată și un suport social perceput de la medic a fost asociat cu NK mai mare (Levy și colab., 1990). În mai multe studii, s-a dovedit că sprijinul social a fost un predictor semnificativ al numărului de celule T CD4+ în rândul pacienților pozitivi cu virusul imunodeficienței umane (Ullrich și colab., 2003).

Deși sprijinul social a fost identificat ca un candidat semnificativ pentru atenuarea imunosupresiei induse de stres, puține studii s-au concentrat asupra efectelor sprijinului social la locul de muncă asupra rezultatelor imunitare. Unele

studii au constatat efecte benefice semnificative ale sprijinului social la locul de muncă asupra indicatorilor imuni, cum ar fi creșterea raportului CD4+ / CD8+ (Bosch și colab. 2009), celulele NK (Miyazaki și colab., 2003), celulele T CD8+ T (Nekata și colab., 2000), IL-4 (Miyazaki și colab., 2005) și o reducere a celulelor diferențiate târziu (CD27-CD28-) CD8+ (Bosch și colab., 2009), celulelor T citotoxice, IL-6 (Amati și colab., 2010), IgG (Theorell și colab., 1990) și s-IgA (Masilamani și colab., 2012).

Satisfacția locului de muncă, definită drept gradul de plăcere pe care un lucrător îl obține din munca sa, este unul dintre cele mai studiate subiecte în psihologia sănătății muncii (Spector, 1997). Satisfacția în muncă poate fi considerată a fi un sentiment global cu privire la locul de muncă sau ca o constrângere legată de atitudini cu privire la diverse aspecte sau particularități ale postului. Prima este adesea numită satisfacție globală sau generală a locului de muncă, iar cea de-a doua se numește satisfacție particularizată a locului de muncă (van Saane și colab., 2003). Este adesea utilizată ca o măsură sumară a stării de bine a muncitorilor, deoarece include nu numai interacțiunile zilnice la nivel micro cu privire la locul de muncă, ci și factorii la nivel macro legați de selectarea într-un loc de muncă (de Castro și colab., 2008). Există o cantitate considerabilă de literatură care leagă satisfacția locului de muncă cu diverse măsuri de sănătate, inclusiv starea de sănătate mentală și fizică, comportamentul în materie de sănătate și absențele cauzate de boală (Hagihara și colab., 2000; Faragher și colab., 2005; Nakata și colab., 2010).

O meta-analiză cuprinzătoare bazată pe 485 de studii privind satisfacția și sănătatea la locul de muncă a raportat că lucrătorii cu un nivel scăzut de satisfacție aveau o probabilitate mai mare de a suferi de anxietate, epuizare, depresie, boli cardiovasculare, tulburări musculo-scheletale și alte boli fizice, ceea ce indică faptul că satisfacția redusă la locul de muncă este un factor important al sănătății fizice și psihice (Faragher și colab., 2005). Unele studii anterioare au relevat faptul că satisfacția la locul de muncă a fost asociată pozitiv cu bunăstarea în timp (Barrios-Choplin și colab., 1997). Prin urmare, satisfacția la locul de muncă ar putea fi un factor psihosocial esențial al sănătății și bunăstării lucrătorilor.

Legătura dintre satisfacția locului de muncă și sănătate este recunoscută pe scară largă. Aceste constatări se bazează în mare parte pe rezultatele subiective ale sănătății derivate din chestionare sau prin auto-rapoarte și nu au fost cercetate prin rezultate obiective. Există câteva studii au încercat să examineze efectele satisfacției profesionale asupra imunității (Nakata și colab., 2010). De exemplu, un studiu efectuat asupra asistentelor medicale norvegiene a constatat că satisfacția profesională specifică pentru anumite persoane constă în confort, provocare, recompense financiare, relația cu colegii de muncă, resursele adecvate și promovarea, au fost asociate în mod semnificativ cu scăderea IgA circulante și completate de componenta C3, dar nu și cu IgG sau IgM (Endresen și colab., 1987).

Un studiu în Israel a raportat că satisfacția locului de muncă a fost invers corelată cu CRP la bărbați, dar nu și la femei (Shirom și colab., 2006). În alt studiu, satisfacția totală la locul de muncă a fost invers corelată cu interleukina serică (IL)-6 la femei, dar nu la bărbați, într-un eșantion de muncitori suedezi (Theorell și colab, 2000). Un studiu prospectiv asupra stresului și imunității la locul de muncă în rândul asistenților medicali a constatat că cei care au suferit o scădere a satisfacției la locul de muncă pe o perioadă de un an, au avut un nivel crescut de IL-1 $\beta$ , IL-6 și celule T CD8 + CD57 + și un nivel scăzut de interferon (IFN) - $\gamma$  (Amati și colab., 2010). O altă cercetare din 2010 a raportat relația dintre satisfacția locului de muncă și NK și subseturile limfocitelor la 306 angajați cu „guler alb” (Nakata și colab., 2010). Satisfacția totală la locul de muncă, măsurată pe o scară de 4 de puncte, a fost asociată în mod semnificativ cu numărul de celule NK în rândul femeilor, dar nu și de numărul de celule NK în rândul bărbaților. În acest studiu nu s-a constatat nicio asociere semnificativă între satisfacția profesională și celulele T sau B.

Luată în totalitate, aceste studii sugerează că o satisfacție mai mare la locul de muncă poate avea un impact pozitiv asupra rezultatelor imunitare. Cu toate acestea, rezultatele trebuie interpretate cu prudență, deoarece majoritatea studiilor s-au bazat pe proiecte transversale cu un număr limitat de participanți la unele studii.

Ca urmare a globalizării, a creșterii concurenței și a recesiunii economice globale de lungă durată, persoanele care lucrează în condiții de muncă nesigure și ocazionale sunt în creștere. Corespunzător acestui statut al pieței forței de muncă, șomajului, reducerii, restructurării, reorganizării și fuzionării a devenit o tendință comună în viața profesională modernă. Pierderea locului de muncă și munca în condiții de nesiguranță sunt foarte stresante deoarece, pentru majoritatea adulților angajați, munca este o parte centrală a vieții și identității și o sursă majoră de venit (Ensminger și colab., 1988). Studiile privind șomajul sugerează că acesta nu se referă doar la viitoarea morbiditate prematură și la mortalitatea persoanelor șomere, dar este cunoscut a fi o amenințare pentru sănătatea familiilor lor (Wilson și colab., 1993). În mod similar, reducerea și restructurarea reprezintă riscuri pentru sănătate nu doar pentru angajații care își pierd locul de muncă, dar și pentru cei care au rămas în muncă (Kivimaki și colab., 2007). Astfel, se constată în mod repetat că angajații care ocupă locuri de muncă nesigure au probleme de sănătate mai ridicate, deoarece nesiguranța locului de muncă implică atât pericolul pierderii locului de muncă, cât și incertitudinea în ceea ce privește locurile de muncă viitoare (Virtanen și colab., 2002). Deși o serie de studii au constatat efectele adverse ale șomajului, nesiguranței locului de muncă și restructurării organizaționale asupra sănătății (Laszlo și colab., 2010), există doar un număr limitat de studii care s-au concentrat în mod specific asupra relației dintre șomaj, nesiguranța locului de muncă și sistemul imunitar.

Unul dintre primele studii care s-a ocupat de șomaj și imunitate a fost efectuat în Suedia și a evaluat impactul imunologic al șomajului (Arnetz și colab., 1987). În acest studiu, două condiții de șomaj (cei care au beneficiat doar de prestații tradiționale de șomaj și cei care au primit în plus posibilitatea de a participa la un program psihologic menit să contracareze impactul psihosocial negativ al șomajului), au fost comparați cu un grup de lucrători cu locuri de muncă stabile. După 9 și 12 luni, ambele grupuri aflate în șomaj au înregistrat o scădere semnificativă a răspunsului imunitar celular, măsurată printr-un test de transformare a limfocitelor, adică a fitohemaglutininei A (PHA) și a derivării proteice purificate a tuberculinei (PPD), ceea ce sugerează o scădere funcțională a celulelor Th (CD4+). Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește numărul de subseturi de limfocite (CD4+, CD8+, NK, T, B și limfocite totale). Rezultatele indică două aspecte importante ale stresului de șomaj legate de imunitate. În primul rând, efectele stresului șomajului asupra competenței imunitare celulare au apărut după o perioadă de timp, chiar și după un an, ceea ce indică un efect de lungă durată și întârziat. În al doilea rând, deși poate depinde în mare măsură de modul în care a fost acordat sprijinul psihologic femeilor șomere, efectele stresului de șomaj asupra imunității nu au fost afectate de intervențiile psihologice utilizate în acest studiu. Acest grup de cercetare a realizat ulterior un studiu similar privind șomajul și imunitatea, care a implicat un eșantion mai mare de lucrători cu „guler albastru”, cu o perioadă de monitorizare mai lungă (2 ani); și a raportat că șomajul a fost asociat cu un răspuns redus la stimularea PHA în perioada de monitorizare de 12 luni, dar a revenit la nivelurile de referință în perioada de 20 luni (Arnetz și colab., 1991). În cel de-al doilea studiu, autorii au luat în considerare dacă locul de control și cunoașterea (care măsoară atitudinea de autocontrol, sprijinul social, implicarea în muncă, confruntarea, starea de spirit, bunăstarea mentală, somnul și depresia) ar putea modula impactul stresului șomajului și a concluzionat că stilul de a face față este factorul cheie care ar putea modula rezultatele imunitare în fața stresului șomajului.

Un alt studiu care a scos la iveală relația dintre șomaj și imunitate a fost raportat în SUA, folosind un studiu de monitorizare a cazurilor, care a fost conceput pentru 100 de șomeri și 100 de persoane angajate, care a durat o perioadă de 4 luni (Cohen și colab., 2007). 25% dintre șomeri au fost urmăriți până când au devenit reangajați, pentru a determina dacă persoanele reangajate pot fi eliberate de stresul șomajului. Conform așteptărilor, persoanele care erau în mod constant șomere aveau o NKCA semnificativ mai scăzută în comparație cu lucrătorii angajați. Cu toate acestea, cei care au fost reangajați și-au recăpătat nivelurile de NKCA cu 44-72% în decurs de o lună după reangajare, niveluri comparabile cu cele ale lucrătorilor angajați. Rezultatele indică faptul că încetarea stresului principal este un factor important în recuperarea NKCA. Este important de menționat că diferența de NKCA între șomeri și angajați nu s-a datorat statutului de fumător și nici procentului de

celule NK din sânge. Luată împreună, rezultatele au arătat că stresul șomajului pare să reducă funcția celulelor T și NK, dar nu și numărul limfocitelor.

Efectul stresului de șomaj asupra sistemului imunitar a fost, de asemenea, testat în contextul unor procese inflamatorii. Janicki-Deverts și colab. (2008) au examinat dacă istoricul șomajului prezice nivelurile viitoare de CRP în rândul bărbaților tineri care lucrează în Statele Unite. După controlul pe vârstă, rasă, IMC, CRP de bază, statutul șomajului (la 5 ani) și venitul mediu pe toată perioada de studiu, statutul de șomaj de bază a fost asociat cu o creștere a nivelurilor de CRP între 5 și 8 ani mai târziu. Hintikka și colab. (2009) au comparat nivelurile de IL-6 și hs-CRP între șomeri și alți participanți la studiu. Șomajul a fost asociat în mod independent cu o creștere a IL-6 în funcție de sex și vârstă. Asocierea prospectivă între șomaj și acești markeri a fost slabă dar aceste constatări pot explica parțial creșterea morbidității premature și a mortalității în rândul populației fără un loc de muncă.

În ceea ce privește nesiguranța locului de muncă, Arnetz și colab. (1991) au examinat efectele diferitelor faze ale șomajului (anticiparea pierderii locului de muncă, pierderea efectivă a locului de muncă și situația șomajului de scurtă durată și pe termen lung) cu un test de transformare a limfocitelor cu ajutorul PHA. Studiul a constatat că stresul psihologic a fost cel mai ridicat în faza anticipativă. Boscolo și colab. (2009) au comparat subseturile NKCA și limfocite între lucrători cu niveluri diferite de securitate a locului de muncă și a observat că tinerii angajați cu statut de muncă temporar/nesigur au redus semnificativ nivelul NKCA în comparație cu lucrătorii angajați în condiții de siguranță. Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe semnificative în ceea ce privește subseturile de celule NK, T și B.

Un studiu având ca subiecți șoferii de taxi din Japonia, a evaluat impactul recesiunii economice asupra sistemului imunitar (Nakano și colab., 1998). Răspunsurile imune la trei mitogeni diferiți, PHA, concanavalin A (Con A) și Pokeweed mitogen (PWM), precum și nivelurile de IL-2 și IL-4 din sânge au fost evaluate și comparate între șoferii de taxi și cei de control (angajați guvernamentali angajați în mod stabil). În 1992, răspunsul imun la mitogeni și niveluri de citokine au fost comparabile. În 1993, șoferii de taxi au avut răspunsuri semnificativ mai scăzute la mitogeni, precum și IL-2 redus și o creștere a secreției de IL-4. În 1993 o recesiune economică majoră din Japonia a lovit drastic șoferii de taxi. Autorii au constatat că 76,4% din veniturile șoferilor de taxi au scăzut din 1992 până în 1993, în timp ce veniturile din grupul de control au crescut din 1992 până în 1993. Studiul a comparat și răspunsurile imune ale șoferilor de taxi care lucrează în condiții diferite: conducători auto cărora li s-a permis să lucreze ore suplimentare (de tip A) și cărora nu li s-a permis să lucreze ore suplimentare (tip B). Taximetriștii de tip B au prezentat un răspuns semnificativ mai mic la toți cei trei mitogeni și au avut IL-2 scăzut și IL-4 crescut, față de șoferii de taxi de tip A.

În ansamblu, aceste studii au arătat că șomajul, nesiguranța locului de muncă, recesiunea economică și restructurarea/reducerea activității, este un factor potențial semnificativ care duce la deteriorarea sistemului imunitar, ceea ce poate contribui la explicarea morbidității premature și a mortalității în rândul lucrătorilor care au suferit astfel de evenimente.

Epuizarea este o stare afectivă cronică caracterizată prin epuizare persistentă, atitudine cinică, competență diminuată, energie redusă, iritabilitate crescută, somn afectat și probleme de concentrare care pot apărea indiferent de tipul profesiei (Maslach și colab., 2001). Epuizarea este formată din trei concepte principale interdependente, epuizare emoțională, depersonalizare (cinism) și realizări personale reduse, dintre care niciuna nu se suprapune cu alte concepte precum depresia sau anxietatea care sunt conceptual distincte de o stare de oboseală temporară (Maslach și colab., 1981). Epuizarea a fost considerată ca fiind un factor de risc pentru tulburările mentale cum ar fi depresia precum și tulburările fizice (bolile cardiovasculare, diabetul de tip 2 și gastroenterita) (Melamed și colab., 2006a; Melamed și colab., 2006b; Mohren și colab., 2003). De asemenea, este considerată ca fiind un factor de risc puternic al absențelor prelungite în caz de boală care pot fi legate de pierderea productivității (Hallsten și colab., 2011; Borritz și colab., 2011).

Întrucât epuizarea este rezultatul stresului cronic la locul de muncă, cercetătorii în domeniul sănătății muncii au explorat mecanismele psihofiziologice ale epuizării. Mai mulți cercetători s-au concentrat în mod special pe răspunsurile imune la epuizare (Langelaan și colab., 2007). Bargellini și colab. (2000) au raportat că medicii cu scoruri scăzute la realizarea personală au avut scăderi semnificative ale limfocitelor totale, CD3+ T, CD4+ T și CD8+ T, în comparație cu medicii cu scoruri mai mari. Nakamura și colab. (1999) au constatat că depersonalizarea au fost asociate cu NKCA crescut. Un studiu realizat de Lerman și colab. (1999) au utilizat un test de adeziune/agregare a leucocitelor ca marker nespecific al inflamației și au raportat că angajații universitari cu simptome ridicate de epuizare, au indicat o creștere a aderenței/agregării leucocitelor. Epuizarea emoțională, oboseala cronică și oboseala cognitivă, au fost asociate în mod semnificativ cu aderența/agregarea leucocitelor. Mai recent, cercetătorii au început să se concentreze pe relația dintre epuizare și citokine/proteine inflamatorii, deoarece dovezile sugerează o relație directă între epuizare și bolile aterosclerotice (Kitaoka-Higashiguchi și colab., 2009). Toker et al. (2005) au descoperit că epuizarea a fost asociată pozitiv cu hs-CRP la femei, dar nu și la bărbați. În schimb, nu s-a constatat nicio diferență semnificativă de CRP între angajații epuizați și un grup de control, între managerii unei companii de telecomunicații olandeze (Langelaan și colab., 2007). La angajații de sex feminin care lucrează la birou, în Suedia, participanții cu o rată de epuizare ridicată au prezentat niveluri plasmatiche mai mari de TNF- $\alpha$  decât omologii cu scoruri mai mici, dar nu au existat diferențe semnificative în nivelurile CRP și TNF- $\beta$  între cele două

grupuri (Grossi și colab., 2003). În rândul profesorilor din Germania, supuși unei epuizări mai intense, au indicat un nivel mai scăzut de IL-4 și un raport TNF- $\alpha$ /IL-4 mai mare, în timp ce lipsa realizării personale a fost asociată cu diminuarea IL-4 și creșterea raportului TNF- $\alpha$ /IL-4 (von Kanel și colab., 2008). În cazurile mai severe de epuizare, Mommersteeg și colab. (2006) au raportat că grupul supus epuizării, a avut o producție crescută de citokine antiinflamatorii IL-10 eliberate de monocite, dar nu de celulele T. Studiul nu a găsit diferențe semnificative între grupul de persoane epuizate și persoanele sănătoase în ceea ce privește citokinele proinflamatorii interferonul gamma și TNF- $\alpha$  sau numărul de celule T, B și NK.

În concluzie, epuizarea pare să fie asociată cu parametrii imunitari într-o oarecare măsură, dar sunt necesare explorări suplimentare pentru a găsi markeri imunitari mai evidenți pentru aceasta.

Asocierile dintre stresul psihosocial la locul de muncă și imunoglobuline au fost inconsecvente. În ceea ce privește s-IgA, de exemplu, Zeier și colab. (1996) au constatat că expunerea la stresul de la locul de muncă a provocat o creștere a s-IgA în rândul controlorilor de trafic aerian. În schimb, două studii efectuate în cadrul asistentelor medicale au raportat o scădere a s-IgA din cauza unei situații de stres ridicat, în timp ce într-un studiu longitudinal de 8 luni, asistentele medicale cu stres obiectiv mai ridicat au avut s-IgA cu mult mai ridicat decât omologii lor aflați în situații de criză mai scăzută (Lee și colab., 2010). Relația dintre stresul la locul de muncă și nivelurile de imunoglobulină serică/plasmă pare, de asemenea, contradictorie. Unele studii au raportat că stresul la locul de muncă crește nivelurile IgG, IgM sau IgA, în timp ce alte studii au sugerat că stresul la locul de muncă reduce nivelurile IgG, IgM sau impactul asupra nivelurilor IgG și IgA (Ohlson și colab., 2001).

În ceea ce privește imunitatea celulară, două studii realizate în Italia au raportat că angajații universitari cu niveluri ridicate de stres profesional, niveluri ridicate de anxietate și nesiguranța locului de muncă au redus NKCA (Di Donato și colab., 2006). Printre medicii japonezi, s-a asociat cu reducerea NKCA și a numărării celulelor CD4+ T. În mod similar, studii efectuate asupra asistenților medicali din Japonia, au raportat că sarcina de muncă cantitativ ridicată și conflictul frecvent cu medicii au fost invers asociate cu NKCA, în timp ce volumul de muncă cantitativ ridicat și variația mare a volumului de muncă au fost invers corelate cu numărul de celule NK (Morikawa și colab., 2005). Un studiu care s-a concentrat asupra orelor suplimentare și imunitateii celulare, a indicat că timpul a fost invers asociat cu o scădere a numărului de celule NK în rândul bărbaților și femeilor care lucrează în domeniul public (Nakata și colab., 2012). Cu toate acestea, există mai multe studii care au constatat o relație nesemnificativă între volumul de muncă și indicatorii imuni celulari. Un studiu efectuat într-o companie producătoare de echipamente electrice a indicat că volumul de muncă și suprasolicitarea mentală nu erau legate în mod independent de numărul de celule CD3+ T, CD4+ T și CD8+ T în rândul angajaților



bărbați (Sakami și colab., 2004). În mod similar, nu s-a constatat nicio asociere directă între volumul de muncă cantitativ și numărul de celule T sau NK în rândul bărbaților care lucrează în domeniul public. Constatările inconsecvente din aceste studii pot fi legate de diferența de intensitate și durată a expunerii la stres (acută sau cronică), de momentul prelevării probelor de sânge, de diferența în ceea ce privește instrumentele psihosociale de stres la locul de muncă și de factorii de stres.

În ceea ce privește indicatorii imunitari care se găsesc în urină, un studiu s-a concentrat asupra asistentelor medicale și a comparat nivelul IL-8 urinar între cele care lucrează în departamentele de îngrijire a pacienților cu boli acute și cele care lucrează în departamentele de îngrijire a pacienților cu boli cronice (grupul de control). S-a constatat că cei care lucrează în departamentul de îngrijire a pacienților cu boli acute au prezentat un stres mai mare și o creștere a IL-8 urinar în comparație cu grupul de control (Fukuda și colab., 2008). Deoarece prelevarea de urină este non-invazivă și nedureroasă, autorii au ajuns la concluzia că IL-8 urinar poate fi un marker imunitar convenabil pentru evaluarea stresului în rândul asistenților medicali.

#### **4. Studii de psihoneuroimunologie - eficacitatea intervențiilor de reducere a stresului**

Caracteristicile psihosociale pot influența rezultatele clinice. Mai precis, evenimentele stresante pot influența funcționarea sistemului imunitar (Steptoe și colab., 2007; Horwitz și colab., 2017). Mai multe meta-analize sistematice au arătat în general că stresul cronic suprimă reacțiile imune de protecție, favorizând reacțiile imune patologice, inclusiv reacțiile inflamatorii (Dhabhar, 2014). În plus, tulburările legate de stres, inclusiv anxietate și depresie, s-au dovedit, de asemenea, asociate cu deficitul afectiv prin modificări imunitare (Bekhbat și colab., 2018). Aceste modificări imunitare pot fi exprimate ca vindecarea mai lentă a rănilor, reacții cu risc redus la vaccinuri și progresia bolilor infecțioase și imune (Walburn și colab., 2009; Dhabhar, 2014).

În ultimele decenii, studiile au evaluat eficacitatea intervențiilor psihologice de reducere a stresului asupra funcției imune prin încorporarea provocărilor chimice, fizice și psihofiziologice în proiectarea studiului. Se consideră că aceste provocări prezintă o reflecție biologică mai valabilă asupra eficacității intervențiilor psihologice de reducere a stresului în optimizarea funcției imunitare, în comparație cu rezultatele imunitare cantitative nestimulate.

S-a constatat că diferite intervenții psihologice, inclusiv terapia cognitivă și relaxarea, reduc în mod eficient stresul (Butler 2006; Jain și colab., 2007; Househam și colab., 2017). Prin urmare, s-a susținut că astfel de intervenții de reducere a stresului pot contribui la contracararea efectelor negative ale stresului asupra funcționării imunitare. Stimulările in vitro includ activitatea celulelor ucigașe naturale

(NKCA), un răspuns stimulat la proliferarea limfocitelor (LPR) și producția stimulată de citokine proinflamatorii și antiinflamatorii (adică provocări chimice). Stimulările in vivo includ răspunsuri de hipersensibilitate la testele cutanate, momentul vindecării unei plăgi sau măsura în care un vaccin produce anticorpi (adică provocări fizice). Pe lângă activările in vitro și in vivo, stresul psihosocial poate provoca, de asemenea, sistemul imunitar (Tekampe și colab., 2018). Prin urmare, o serie de studii au evocat stresul psihosocial asupra participanților prin expunerea lor la provocări psihofiziologice, și anume provocări care au potențialul de a evoca un răspuns la stres psihofiziologic, pentru a obține informații suplimentare cu privire la modul în care intervențiile psihologice de reducere a stresului pot optimiza măsura în care sistemul imunitar răspunde la aceste provocări (de Brouwer și colab., 2010). O analiză sistematică recentă a oferit sprijin pentru eficacitatea intervențiilor psihologice în optimizarea vindecării rănilor (Robinson și colab., 2017).

Ne-am aștepta ca după o intervenție psihologică de reducere a stresului, participanții să prezinte un răspuns imun mai optimizat la provocări, în comparație cu participanții care nu au primit o intervenție psihologică de reducere a stresului. Mai precis, după intervenția psihologică de reducere a stresului, ne-am aștepta la un NKCA mai ridicat, răspunsuri mai mari la citokine antiinflamatorii, răspunsuri mai mici la citokine proinflamatorii, LPR mai ridicat, răspunsuri mai mari la anticorpi și răspunsuri mai mari cu hipersensibilitate întârziată, precum și la vindecarea mai rapidă a rănilor. Majoritatea intervențiilor psihologice se bazează pe relaxare sau managementul stresului. Intervențiile cognitiv-comportamentale multicomponente, incluzând psihoeducarea și diverse tehnici cognitive și comportamentale, sunt, de asemenea, comune. Alte intervenții s-au bazat pe atenție și / sau meditație, hipnoză, dezvăluire emoțională și consiliere. Intervențiile au variat în durata lor totală, de la o singură sesiune la mai multe sesiuni pe o perioadă de 12 luni. În ceea ce privește îndrumarea intervențiilor, toate intervențiile includ întâlniri față în față sau telefonice, foarte puține bazându-se pe auto-evaluare. În general, concluziile ultimelor studii au demonstrat o mărime mică (eterogenă) a efectului pozitiv pentru optimizarea funcției imunitare. În timp ce, cele mai mari efecte au fost găsite pentru provocările legate de imunitate in vivo (în special în studiile care au inclus teste ale pielii și vindecarea rănilor), studiile care includ provocări psihofiziologice și stimulări legate de imunitate in vitro sugerează în mod similar răspunsuri imune mai optime în rândul celor care primesc intervenții de reducere a stresului.

Deoarece stimulările in vitro sunt aplicate în afara organismului, aceste provocări pot cuprinde o reprezentare mai puțin relevantă din punct de vedere biologic a amenințărilor imune reale în comparație cu provocările in vivo, deși stimulările imune in vitro sunt mai ușor de implementat în proiectarea studiului. Atunci când se concentrează pe provocări imunitare in vivo, studiile privind testele cutanate și vindecarea plăgilor au găsit cele mai mari dimensiuni ale efectului și s-au

bazat în principal pe evaluarea modificării numărului de leziuni în locul măsurilor cantitative imunitare. Acești parametri de rezultat conțin o reprezentare destul de unidirecțională și simplă a funcției imunitare (adică, vindecarea mai rapidă a plăgilor reprezintă un răspuns imunitar mai optim). Astfel, dintre toate provocările imunitare examinate, s-au găsit cele mai convingătoare dovezi pentru intervenții psihologice de reducere a stresului, care optimizează performanța imunitară în cazurile de vindecare a rănilor (efect mediu) și teste pe piele (efect ridicat). Chiar dacă aceste provocări imunitare reprezintă probabil o stimulare generală a performanțelor imunitare, acest lucru ar putea implica faptul că intervențiile de reducere a stresului ar putea fi deosebit de relevante din punct de vedere clinic pentru pacienții cu afecțiuni cutanate imune, cum ar fi recuperarea pacienților în urma rănilor chirurgicale sensibile la inflamație. Spre deosebire de aceste constatări, doar o mică mărime a efectului a fost găsită pentru vaccinuri. Deoarece puține studii au inclus un vaccin, cercetările viitoare ar fi utile pentru a elucida în continuare efectele intervențiilor psihologice asupra provocărilor imune in vivo, în special în domeniul vaccinării și al rezultatelor imune asociate (Burns, 2012).

Pentru studiile care încorporează provocări psihofiziologice, s-au constatat efecte reduse asupra măsurilor imunitare atunci când s-au luat în calcul provocări acute (de exemplu, stres la examene) și au fost găsite efecte reduse atunci când s-au încorporat factori de stres cronici (de exemplu, stres academic). Deși datele nu au părut să prezinte o eterogenitate statistică ridicată, provocările încorporate și parametrii imuni ai rezultatelor au fost foarte diferiți în cadrul studiilor. Mai exact, studiile au inclus provocări acute, cum ar fi examenele, sarcinile de vorbire (unele însoțite sau nu de o sarcină aritmetică mentală), un test de exerciții pe bandă rulantă și o sarcină de presare la rece, precum și provocări de stres mai prelungite, ar fi notificarea serotestului pentru persoanele supuse testării HIV și stresul academic cu care se confruntă studenții în timpul unei perioade de examinare. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe încorporarea de stresori cu un validitate externă ridicată (de exemplu, stresori social-evaluativi pentru subiecți anxioși social sau mai mult stres cronic din viața de zi cu zi) pentru a evalua efectele intervențiilor psihologice asupra funcției imune (Seegerstrom și colab., 2004).

Majoritatea studiilor care au inclus provocări psihofiziologice au implicat participanți sănătoși. Deoarece participanții sănătoși ar trebui să aibă un sistem imunitar funcțional, se așteaptă ca aceștia să prezinte răspunsuri în limitele normale la provocările standard ale sistemului imunitar, în absența unei intervenții psihologice care să reducă stresul (Seegerstrom și colab., 2004). Prin urmare, situația dificilă la care sunt expuși acești participanți sănătoși trebuie să fie suficient de puternică pentru a detecta orice modificări relevante ale funcției imunitare ca răspuns la o intervenție psihologică. Este posibil ca o combinație între o provocare psihofiziologică și o provocare imună in vivo să poată spori efectele provocărilor

separate și să ofere participanților sănătoși o provocare mai robustă a sistemului imunitar. Studiile viitoare pot lua în considerare includerea în design a mai multor provocări atunci când examinează funcția imună în participanți sănătoși, pentru a le oferi în mod ipotetic o provocare destul de robustă (Schakel și colab., 2017).

În ceea ce privește componentele eficiente ale intervențiilor psihologice de reducere a stresului, în acest moment nu se pot trage concluzii puternice din cauza eterogenității substanțiale în elementele de intervenție încorporate în cadrul studiilor, inclusiv durata și numărul de sesiuni, ținta de intervenție și modalitățile de îndrumare (de exemplu, auto-practică, sesiuni ghidate structurate etc.). Cu toate acestea, o evaluare exploratorie a datelor a arătat că mai multe studii au explorat rolul auto-practicii în timpul intervenției (de exemplu, completarea sarcinilor de acasă) pentru rezultatele imune (Rosenkranz și colab., 2013).

Femeile cu cancer de sân au prezentat modificări ale citokinelor după o intervenție psihologică ca răspuns la o provocare imună *in vitro*, sugerând că intervențiile psihologice ar putea optimiza rezistența gazdei la cancer (Antoni și colab., 2009). În alt studiu s-a descoperit că o intervenție psihologică ar putea amortiza răspunsurile la stres după o provocare psihofiziologică (adică, notificarea serotestului) la pacienții cu HIV. Deși dimensiunile efectelor în contextul provocărilor imunitare *in vitro* au fost mici, nu s-au constatat efecte semnificative asupra provocărilor psihofiziologice. Rezultatele imunitare *in vivo* au arătat efecte medii. Se pare că efectele intervențiilor psihologice ar putea fi mai puțin vizibile la nivel celular, dar se pare că acestea sunt exprimate în principal ca răspuns la provocările chimice.

În special pentru provocările *in vivo*, s-a descoperit că eficacitatea unei intervenții psihologice la participanții alergici prin expunerea lor la testele pe piele a avut rezultate cu cele mai mari efecte. Aceste constatări se datorează probabil faptului că testele pe piele oferă un parametru relativ sensibil al funcției imunitare la pacienții alergici (Faur și colab, 2001; Ianovici, 2007; Koschwanez și colab., 2013; Ianovici și colab, 2015; Ianovici, 2016).

Întrucât rezultatele acestor studii oferă informații nu numai prin faptul că o intervenție psihologică poate modifica funcția imună, ci și, în special, modul în care o intervenție psihologică poate avea ca rezultat mai puține simptome pentru o stare alergică; acestea contribuie la înțelegerea măsurii în care o intervenție psihologică poate sprijini tratamentele regulate pentru o anumită stare, în acest caz reacții alergice. Din acest motiv, ar fi interesant să se ia în considerare intervențiile psihologice ca tratamente suplimentare la medicina convențională la pacienții alergici. S-a descoperit, de asemenea, un efect mediu pentru eficacitatea intervențiilor psihologice în studiile de vindecare a rănilor. Prin urmare, intervențiile psihologice pot fi o completare eficientă la medicina convențională, de exemplu pentru pacienții care se află în chirurgie, pentru a facilita redresarea după o intervenție chirurgicală. Pentru a reduce efectele secundare ale medicinei

convenționale, ar fi, de asemenea, interesant să se analizeze dacă aceste intervenții pot înlocui parțial tratamentele utilizate în mod regulat (de exemplu, în cazul pacienților cu ulcer cronic).

Cele mai recente revizuirii au constatat un efect pozitiv mic al intervențiilor psihologice în optimizarea funcției imunitare, cu efectul cel mai ridicat pentru studii care includ provocări legate de imunitate in vivo. Cercetările viitoare ar trebui să investigheze dacă intervențiile psihologice pot suplimenta sau posibil parțial înlocui tratamentele medicamentoase curente în diverse afecțiuni somatice pentru a reduce efectele secundare. Reacțiile imunitare consolidate nu sunt neapărat benefice, de exemplu, în cazul tulburărilor inflamatorii și autoimune, ceea ce face important să se ia în considerare tipul de răspuns imunitar (Leclere și colab., 1989; Schakel și colab., 2019).

## RESURSE BIBLIOGRAFICE

- Ahmadi N., Hajsadeghi F., Mirshkarlo H.B., Budoff M., YehudaR., Ebrahimi R. 2011. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am. J. Cardiol.* 108, 29–33.
- Almășan A.L., Ianovici N. 2022. Considerations regarding the immune mechanisms involved in fungal infections. *BIOSTUDENT*, 5 (1):5-30
- Amati M, Tomasetti M, Ciuccarelli M et al. 2010. Relationship of job satisfaction, psychological distress and stress-related biological parameters among healthy nurses: a longitudinal study. *J Occup Health* 52:31–38
- Antoni MH, Lechner S, Diaz A, Vargas S, Holley H, Phillips K, et al. 2009. Cognitive behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer. *Brain Behav Immun.* 23(5): 580–591.
- Arnetz BB, Brenner SO, Levi L et al. 1991. Neuroendocrine and immunologic effects of unemployment and job insecurity. *Psychother Psychosom* 55:76–80
- Arnetz BB, Wasserman J, Petrini B et al. 1987. Immune function in unemployed women. *Psychosom Med* 49:3–12
- Arnold S.V., Smolderen K.G., Buchanan D.M., Li, Y., Spertus J.A. 2012. Perceived stress in myocardial infarction: long-term mortality and health status outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1756–1763.
- Avitsur R, Kavelaars A, Heijnen C, et al. 2005. Social stress and the regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion. *Brain Behav Immun.* 19:311–317
- Avitsur R, Padgett DA, Dhabhar FS, et al. 2003. Expression of glucocorticoid resistance following social stress requires a second signal. *J Leukoc Biol.* 74:507–13
- Avitsur R, Powell N, Padgett DA, Sheridan JF. 2009. Social interactions, stress, and immunity. *Immunol Allergy Clin N Am.* 29:285–293
- Avitsur R, Stark JL, Dhabhar FS, et al. 2002. Social disruption induced glucocorticoid resistance: kinetics and site specificity. *J Neuroimmunol.* 124:54–61
- Avitsur R, Stark JL, Sheridan JF. 2001. Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. *Horm Behav.* 39:247–257.
- Bailey M, Engler H, Hunzeker J, et al. 2003. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and viral infection. *Viral Immunol.* 16:141–157.
- Bailey MT, Engler H, Powell ND, et al. 2007. Repeated social defeat increases bactericidal activity of splenic macrophages through a toll-like receptor-dependent pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 293:R1180–190.
- Bailey MT, Engler H, Sheridan JF. 2006. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol.* 171(1–2):29–37.

**IANOVICI et al:** Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity

- Bargellini A, Barbieri A, Rovesti S, Vivoli R, Roncaglia R, Borella P. 2000. Relation between immune variables and burnout in a sample of physicians. *Occup Environ Med* 57:453–457
- Barrios-Choplin B, McCarty R, Cryer B. 1997. An inner quality approach to reducing stress and improving physical and emotional well-being at work. *Stress Med* 13:193–201
- Batalu A., Ianovici N. 2018. Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity. *BIOSTUDENT*, 1 (2): 69-80
- Bekhbat M, Neigh GN. 2018. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: focus on depression and anxiety. *Brain Behav Immun*. 67: 1–12.
- Bellingrath S, Rohleder N, Kudielka BM. 2010. Healthy working school teachers with high effort-reward-imbalance and overcommitment show increased pro-inflammatory immune activity and a dampened innate immune defence. *Brain Behav Immun* 24:1332–1339
- Bellingrath S, Weigl T, Kudielka BM. 2009. Chronic work stress and exhaustion is associated with higher allostatic load in female school teachers. *Stress* 12:37–48
- Biondi M. 2001. Effects of stress on immune function: an overview. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. San Diego (CA): Academic Press; p. 189–226.
- Bonde JP. 2008. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 65:438–445
- Borritz M, Christensen KB, Bultmann U et al. 2011. Impact of burnout and psychosocial work characteristics on future long-term sickness absence. Prospective results of the Danish PUMA Study among human service workers. *J Occup Environ Med* 52:964–970
- Bosch JA, Fischer JE, Fischer JC. 2009. Psychologically adverse work conditions are associated with CD8+ T cell differentiation indicative of immunosenescence. *Brain Behav Immun* 23:527–534
- Boscolo P, Di Donato A, Di Giampaolo L et al. 2009. Blood natural killer activity is reduced in men with occupational stress and job insecurity working in a university. *Int Arch Occup Environ Health* 82:787–794
- Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. 2008. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 7:340–343
- Burns VE. 2012. Using vaccinations to assess in vivo immune function in psychoneuroimmunology. New York: Springer; pp. 371–381.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. 2006. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 26(1): 17–31.
- Carrasco G.A., Van de Kar L.D. 2003. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 463, 235–272
- Cohen F, Kemeny ME, Zegans LS, Johnson P, Kearney KA, Stites DP. 2007. Immune function declines with unemployment and recovers after stressor termination. *Psychosom Med* 69:225–234
- Cohen S. et al. 1991. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.* 325, 606–612
- de Brouwer SJ, Kraaijaat FW, Sweep FC, Creemers MC, Radstake TR, van Laarhoven AI, et al. 2010. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res Ther.* 12(3):R89.
- de Castro AB, Gee GC, Takeuchi D. 2008. Relationship between job dissatisfaction and physical and psychological health among Filipino immigrants. *AAOHN J* 56:33–40
- DeRijk R.H. et al. 2002. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 81, 103–122
- Dhabhar FS. 2014. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 58(2-3): 193–210.
- Di Donato A, Di Giampaolo L, Reale M et al. 2006. Effect of occupational stress and anxiety on natural killer lymphocyte activity of men and women employed in a university. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19:79–84
- Dimsdale J.E. 2008. Psychological stress and cardiovascular disease. *J. Am.Coll. Cardiol.* 51, 1237–1246.
- Elenkov, I. et al. 1996. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 108, 374–381

- Endresen IM, Vaernes R, Ursin H, Tonder O. 1987. Psychological stress-factors and concentration of immunoglobulins and complement components in Norwegian nurses. *Work Stress* 1:365–375
- Engler H, Bailey MT, Engler A, et al. 2008. Interleukin-1 receptor type 1-deficient mice fail to develop social stress-associated glucocorticoid resistance in the spleen. *Psychoneuroendocrinology*. 33:108–117
- Engler H, Engler A, Bailey MT, et al. 2005. Tissue-specific alterations in the glucocorticoid sensitivity of immune cells following repeated social defeat in mice. *J Neuroimmunol*. 163:110–119
- Ensminger ME, Celentano DD. 1988. Unemployment and psychiatric distress: social resources and coping. *Soc Sci Med* 27:239–247
- Esler M. 2017. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci.Biobehav. Rev.* 74 (Pt B), 269–276.
- Faragher EB, Cass M, Cooper CL. 2005. The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 62:105–112
- Faur A, Ianovici N, Nechifor C. 2001. *Airpalynology research implications in allergic diseases*, Annals of West University, ser. Biology, 3-4: 7-14
- Felten S.Y. et al. 1992. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs. *Chem. Immunol.* 52, 25–48
- Fleshner M., Crane C.R. 2017. Exosomes, DAMPs and miRNA: Features of Stress Physiology and Immune Homeostasis. *Trends Immunol.* 38, 768–776.
- Fukuda H, Ichinose T, Kusama T, Sakurai R, Anndow K, Akiyoshi N. 2008. Stress assessment in acute care department nurses by measuring interleukin-8. *Int Nurs Rev* 55:407–411
- Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Ferrucci L., Gilroy D.W., Fasano A., Miller G.W., et al. 2019. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 25,1822–1832.
- Gilman A.G. 1987. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu. Rev. Biochem.* 56, 615–649
- Ginsburg B, Allee WC. 1975. Some effects of conditioning on social dominance and subordination in inbred strains of mice. In: Schein MW, editor. *Social hierarchy and dominance*. New York: Halsted Press; p. 282–303
- Glaser R. et al. 1992. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.* 54, 22–29
- Glaser R. et al. 2000. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom. Med.* 62, 804–807
- Glaser, R. et al. 2001. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M477–M482
- Golbidi S., Frisbee J.C., Laher I. 2015. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am. J. Physiol.Heart Circ. Physiol.* 308, H1476–H1498.
- Goldfien A. 2001. Adrenal medulla. In *Basic and Clinical Endocrinology* (Greenspan, F.S. and Gardner, D.G., eds) pp. 399–421, Lange Medical Books, McGraw-Hill
- Grossi G, Perski A, Evengard B, Blomkvist V, Orth-Gomer K. 2003. Physiological correlates of burnout among women. *J Psychosom Res* 55:309–316
- Hagihara A, Tarumi K, Nobutomo K. 2000. Work stressors, drinking with colleagues after work, and job satisfaction among white-collar workers in Japan. *Subst Use Misuse* 35:737–756
- Hallsten L, Voss M, Stark S, Josephson M. 2011. Job burnout and job wornout as risk factors for long-term sickness absence. *Work* 38:181–192
- Hamer M, Williams E, Vuonovirta R, Giacobazzi P, Gibson EL, Steptoe A. 2006. The effects of effort-reward imbalance on inflammatory and cardiovascular responses to mental stress. *Psychosom Med* 68:408–413
- Hausser JA, Mojzisch A, Nielsen M, SchulzHardt S. 2010. Ten years on: a review of recent research on the job demand-control (-support) model and psychological wellbeing. *Work Stress* 24:1–35
- Heraclides AM, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. 2012. Work stress, obesity and the risk of type 2 diabetes: gender-specific bidirectional effect in the Whitehall II study. *Obesity (Silver Spring)* 20(2):428–433

**IANOVICI et al:** Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity

- Hoeck W., Groner B. 1990. Hormone-dependent phosphorylation of the glucocorticoid receptor occurs mainly in the amino-terminal transactivation domain. *J. Biol. Chem.* 265, 5403–5408
- Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Singer BH. 2017. Biology, Social Environment, and Personalized Medicine. *Psychother Psychosom.* 86(1): 5–10.
- Househam AM, Peterson CT, Mills PJ, Chopra D. 2017. The effects of stress and meditation on the immune system, human microbiota, and epigenetics. *Adv Mind Body Med.* 31(4): 10–25.
- Ianovici N, Tudorică D., Șteflea F. 2015. Methods of biomonitoring in urban environment: allergenic pollen in Western Romania and relationships with meteorological variables. *Annals of West University of Timișoara, ser. Biology,* 18 (2): 145-158.
- Ianovici N. 2016. Methods of biological monitoring in urban conditions: quantification of airborne fungal spores, *Annals of West University of Timișoara, ser. Biology,* 19 (1):87-100.
- Ianovici Nicoleta. 2007. The principal airborne and allergenic pollen species in Timișoara, *Annals of West University of Timișoara, ser. Biology,* 10: 11-26
- Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Tanabe N., Kikuchi S., Kondo T., Watanabe Y., Wada Y., Ishibashi T., et al. 2002. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 106, 1229–1236.
- Itoh T., Nakajima S., Tanaka F., Nishiyama O., Matsumoto T., Endo H., Sakai T., Nakamura M., Morino Y. 2014. Impact of the Japan earthquake disaster with massive Tsunami on emergency coronary intervention and inhospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 3, 195–203.
- Jain S, Shapiro SL, Swanick S, Roesch SC, Mills PJ, Bell I, et al. 2007. A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med.* 33(1): 11–21.
- Johnson RR, Storts R, Welsh TH, et al. 2004. Social stress alters the severity of acute Theiler's virus infection. *J Neuroimmunol.*148:74–85.
- Kahn RL, Antonucci T. 1980. Convoys over the life course: attachment, roles and social support. In: Baltes P (ed) *Life span development and behavior*, vol 3. Lexington Press, Boston
- Kanelakis K.C. et al. 2002. Nucleotide binding states of hsp70 and hsp90 during sequential steps in the process of glucocorticoid receptor hsp90 heterocomplex assembly. *J. Biol. Chem.* 277, 33698–33703
- Karasek RA.1979. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implication for job design. *Admin Sci Q* 24:285–307
- Kiecolt-Glaser J.K. et al. 1996. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 3043–3047
- Kinsey SG, Bailey MT, Sheridan JF, et al. 2007a. Repeated social defeat causes increase anxiety-like behavior and alters splenocyte function in C57BL/6 and CD-1 mice. *Brain Behav Immun.* 21:458–466.
- Kinsey SG, Bailey MT, Sheridan JF, et al. 2007b. The inflammatory response to social defeat is exaggerated in aged mice. *Physiol Behav.* 93:623–636.
- Kitaoka-Higashiguchi K, Morikawa Y, Miura K et al. 2009. Burnout and risk factors for arteriosclerotic disease: follow-up study. *J Occup Health* 51:123–131
- Kivimaki M, Honkonen T, Wahlbeck K et al. 2007. Organisational downsizing and increased use of psychotropic drugs among employees who remain in employment. *J Epidemiol Community Health* 61:154–158
- Kivimaki M., Steptoe A. 2018. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 15, 215–229.
- Koschwanetz HE, Kerse N, Darragh M, Jarrett P, Booth RJ, Broadbent E. 2013. Expressive writing and wound healing in older adults: a randomized controlled trial. *Psychosom Med.* 75(6): 581–590.
- La Baer J., Yamamoto K.R. 1994. Analysis of the DNA-binding affinity, sequence specificity and context dependence of the glucocorticoid receptor zinc finger region. *J. Mol. Biol.* 239, 664–688
- Langelaan S, Bakker AB, Schaufeli WB, van Rhenen W, van Doornen LJ. 2007. Is burnout related to allostatic load? *Int J Behav Med* 14:213–221
- Langelaan S, Bakker AB, Schaufeli WB, van Rhenen W, van Doornen LJ. 2007. Is burnout related to allostatic load? *Int J Behav Med* 14:213–221



- Laszlo KD, Pikhart H, Kopp MS et al. 2010. Job insecurity and health: a study of 16 European countries. *Soc Sci Med* 70:867–874
- Leclere J, Weryha G. 1989. Stress and auto-immune endocrine diseases. *Horm Res.* 31(1-2): 90–3.
- Lee KM, Kang D, Yoon K et al. 2010. A pilot study on the association between job stress and repeated measures of immunological biomarkers in female nurses. *Int Arch Occup Environ Health* 83:779–789
- Lerman Y, Melamed S, Shragin Y et al. 1999. Association between burnout at work and leukocyte adhesiveness/aggregation. *Psychosom Med* 61:828–833
- Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, Sanzo K, Lee J, Kirkwood J. 1990. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med* 52:73–85
- Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B et al. 2005. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23:7105–7113
- Madden K.S., Livnat S. 1991. Catecholamine action and immunologic reactivity. In *Psychoneuroimmunology*, 2nd edn, (Ader, R. et al., eds), Academic Press
- Marchetti B. et al. 2001. Stress, the immune system and vulnerability to degenerative disorders of the central nervous system in transgenic mice expressing glucocorticoid receptor antisense RNA. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 37, 259–272
- Marshall, G.D. Jr et al. 1998. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav. Immun.* 12, 297–307
- Masilamani R, Darus A, Su TA, Ali R, Mahmud AB, David K. 2012. Salivary biomarkers of stress among teachers in an urban setting. *Asia Pac J Public Health* 24(2):278–287
- Maslach C, Jackson SE. 1981. The measurement of experienced burnout. *J Occup Behav* 2:99–113
- Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. 2001. Job burnout. *Annu Rev Psychol* 52:397–422
- McEwen BS, Gianaros PJ. 2011. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med* 62:431–445
- Meijman TF, van Dormolen M, Herber RFM, Rogen H, Kuiper S. 1995. Job strain, neuroendocrine activation, and immune status. In: Sauter SL, Murphy LR (eds) *Organizational risk factors for job stress*. American Psychological Association, Washington, DC, pp 113–126
- Melamed S, Shirom A, Toker S, Berliner S, Shapira I. 2006a. Burnout and risk of cardiovascular disease: evidence, possible causal paths, and promising research directions. *Psychol Bull.* 132:327–353
- Melamed S, Shirom A, Toker S, Shapira I. 2006b. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med.* 68:863–869
- Middeldorp CM, Cath DC, Boomsma DI. 2006. A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression. *J Affect Disord* 90:163–169
- Miyazaki T, Ishikawa T, Iimori H et al. 2003. Relationship between perceived social support and immune function. *Stress Health* 19:3–7
- Miyazaki T, Ishikawa T, Nakata A et al. 2005. Association between perceived social support and Th1 dominance. *Biol Psychol* 70:30–37
- Mohren DC, Swaen GM, Kant IJ, van Amelsvoort LG, Borm PJ, Galama JM. 2003. Common infections and the role of burnout in a Dutch working population. *J Psychosom Res* 55:201–208
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJ. 2006. Immune and endocrine function in burnout syndrome. *Psychosom Med* 68:879–886
- Morikawa Y, Kitaoka-Higashiguchi K, Tanimoto C et al. 2005. A cross-sectional study on the relationship of job stress with natural killer cell activity and natural killer cell subsets among healthy nurses. *J Occup Health* 47:378–383
- Muller M. et al. 2002. Genetic modification of corticosteroid receptor signalling: novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders. *Neuropeptides* 36, 117–131
- Nakano Y, Nakamura S, Hirata M et al. 1998. Immune function and lifestyle of taxi drivers in Japan. *Ind Health* 36:32–39
- Nakata A, Takahashi M, Irie M, Ray T, Swanson NG. 2010. Job satisfaction, common cold, and sickness absence among white-collar employees: a cross-sectional survey. *Ind Health* 49:116–121
- Nakata A, Takahashi M, Irie M. 2011. Effort-reward imbalance, overcommitment, and cellular immune measures among white-collar employees. *Biol Psychol* 88:270–279

**IANOVICI et al:** Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity

- Nakata A, Takahashi M, Irie M. 2012. Association of overtime work with cellular immune markers among healthy daytime white-collar employees. *Scand J Work Environ Health* 38:56–64
- Nakata A, Tanigawa T, Fujioka Y, Kitamura F, Iso H, Shimamoto T. 2002. Association of low job control with a decrease in memory (CD4+ CD45RO+) T lymphocytes in Japanese middle-aged male workers in an electric power plant. *Ind Health* 40:142–148
- Nakata A. 2012. Psychosocial Job Stress and Immunity: A Systematic Review. Qing Yan (ed.), *Psychoneuroimmunology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 934, DOI 10.1007/978-1-62703-071-7\_3
- Nieuwenhuijsen K, Bruinvels D, FringsDresen M. 2010. Psychosocial work environment and stress-related disorders, a systematic review. *Occup Med (Lond)* 60:277–286
- Ohlson CG, Soderfeldt M, Soderfeldt B, Jones I, Theorell T. 2001. Stress markers in relation to job strain in human service organizations. *Psychother Psychosom* 70:268–275
- Ohlson CG, Soderfeldt M, Soderfeldt B, Jones I, Theorell T. 2001. Stress markers in relation to job strain in human service organizations. *Psychother Psychosom* 70:268–275
- Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, et al. 1998. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95:7231–7235
- Patriarca P.A. 1994. A randomized controlled trial of influenza vaccine in the elderly. *JAMA* 272, 1700–1701
- Pickering T. 1997. The effects of occupational stress on blood pressure in men and women. *Acta Physiol Scand Suppl* 640:125–128
- Powell N.D., Sloan E.K., Bailey M.T., Arevalo J.M., Miller G.E., Chen E., Kobor M.S., Reader B.F., Sheridan J.F., Cole S.W. 2013. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via  $\beta$ -adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110,16574–16579.
- Powell ND, Bailey MT, Mays J, et al. 2009. Repeated social defeat activates dendritic cells and enhances toll-like receptor dependent cytokine secretion. *Brain Behav Immun*. 23:225–231.
- Purvis D, Kirby R. 1994. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 24:1225–1247.
- Quan N, Avitsur R, Stark JL, et al. 2001. Social stress increases the susceptibility to endotoxic shock. *J Neuroimmunol*.115:36–45.
- Quan N, Avitsur R, Stark JL, et al. 2003. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in splenocytes of socially stressed male mice. *J Neuroimmunol*.137: 51–58
- Rabin B.S. 1999. *Stress, Immune Function, and Health: The Connection*, Wiley-Liss & Sons
- Ramsey JM. 1982. *Basic pathophysiology: modern stress and the disease process*. Menlo Park (CA): Addison-Wesley Publishing; p. 30–73.
- Robinson H, Norton S, Jarrett P, Broadbent E. 2017. The effects of psychological interventions on wound healing: A systematic review of randomized trials. *Br J Health Psychol*. 22(4): 805–35.
- Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A., Blackett K.N., Sittihumorn C., Sato H., Yusuf S. INTERHEART Investigators. 2004. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364, 953–962.
- Rosenkranz MA, Davidson RJ, Maccoon DG, Sheridan JF, Kalin NH, Lutz A. 2013. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. 27(1): 174–184.
- Sakami S, Maeda M, Maruoka T, Nakata A, Komaki G, Kawamura N. 2004. Positive coping up- and down-regulates in vitro cytokine productions from T cells dependent on stress levels. *Psychother Psychosom* 73: 243–251
- Sanders V.M., Kohm A.P. 2002. Sympathetic nervous system interaction with the immune system. *Int. Rev. Neurobiol*. 52, 17–41
- Schakel et al. 2019. *Psychother Psychosom. Effectiveness of Stress-Reducing Interventions on the Response to Challenges to the Immune System: A Meta-Analytic Review*88:274–286
- Schakel L, Veldhuijzen DS, van Middendorp H, Prins C, Joosten SA, Ottenhoff TH, et al. 2017. The effects of a psychological intervention directed at optimizing immune function: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 May; 18(1): 243.

- Schnorpfeil P, Noll A, Schulze R, Ehlert U, Frey K, Fischer JE. 2003. Allostatic load and work conditions. *Soc Sci Med* 57:647–656
- Segerstrom SC, Miller GE. 2004. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 130:601–630
- Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004 Jul; 130(4): 601–630.
- Selye, H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. (Lond). *Nature* 138, 32
- Siegrist J, Starke D, Chandola T et al. 2004. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med* 58:1483–1499
- Siegrist J. 2010. Effort-reward imbalance at work and cardiovascular diseases. *Int J Occup Med Environ Health* 23:279–285
- Spector PE. 1997. *Job satisfaction: application, assessment, causes, and consequences*. Sage, Thousand Oaks, CA
- Stansfeld S, Candy B. 2006. Psychosocial work environment and mental health—a meta-analytic review. *Scand J Work Environ Health* 32:443–462
- Stark JL, Avitsur R, Hunziker J, et al. 2002. Interleukin-6 and the development of social disruption-induced glucocorticoid resistance. *J Neuroimmunol.* 124:9–15
- Steptoe A, Hamer M, Chida Y. 2007. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 21(7): 901–912.
- Sun J, Wang S, Zhang JQ, Li W. 2007. Assessing the cumulative effects of stress: the association between job stress and allostatic load in a large sample of Chinese employees. *Work Stress* 21:333–347
- Tekampe J, van Middendorp H, Meeuwis SH, van Leusden JW, Pacheco-Lopez G, Hermus AR, et al. 2017. Conditioning Immune and Endocrine Parameters in Humans: A Systematic Review. *Psychother Psychosom.* 86(2):99–107.
- Teunis M.A. et al. 2002. Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age. *J Neuroimmunol.* 133, 30–38
- Theorell T, Hasselhorn HM, Vingard E, Andersson B, MUSIC-Norrtaälje-Study-Group. 2000. Interleukin 6 and cortisol in acute musculoskeletal disorders: results from a casereferent study in Sweden. *Stress Med* 16:27–35
- Theorell T, Orth-Gomer K, Eneroth P. 1990. Slow-reacting immunoglobulin in relation to social support and changes in job strain: a preliminary note. *Psychosom Med* 52:511–516
- Toker S, Shirom A, Shapira I, Berliner S, Melamed S. 2005. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *J Occup Health Psychol* 10:344–362
- Uchino BN, Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK. 1996. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol Bull* 119:488–531
- Uchino BN. 2006. Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *J Behav Med* 29:377–387
- Ullrich PM, Lutgendorf SK, Stapleton JT. 2003. Concealment of homosexual identity, social support and CD4 cell count among HIV-seropositive gay men. *J Psychosom Res* 54:205–212
- van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. 2010. Associations between work-related factors and specific disorders of the shoulder—a systematic review of the literature. *Scand J Work Environ Health* 36:189–201
- van Saane N, Sluiter JK, Verbeek JH, Frings-Dresen MH. 2003. Reliability and validity of instruments measuring job satisfaction—a systematic review. *Occup Med (Lond)* 53:191–200
- van Vegchel N, de Jonge J, Bosma H, Schaufeli W. 2005. Reviewing the effort-reward imbalance model: drawing up the balance of 45 empirical studies. *Soc Sci Med* 60:1117–1131
- Virtanen P, Vahtera J, Kivimäki M, Pentti J, Ferrie J. 2002. Employment security and health. *J Epidemiol Community Health* 56:569–574
- von Kanel R, Bellingrath S, Kudielka BM. 2008. Association between burnout and circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in schoolteachers. *J Psychosom Res* 65:51–59

**IANOVICI *et al*:** Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity

- Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J. 2009. Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 67(3): 253–71.
- Wilbert-Lampen U., Leistner D., Greven S., Pohl T., Sper S., Volker, C., G€uthlin D., Plasse A., Knez A., K€uchenhoff H., Steinbeck G. 2008. Cardiovascular events during World Cup soccer. *N. Engl. J. Med.* 358, 475–483.
- Wilson SH, Walker GM. 1993. Unemployment and health: a review. *Public Health* 107:153–162
- Wright BJ. 2011. Effort-reward imbalance is associated with salivary immunoglobulin a and cortisol secretion in disability workers. *J Occup Environ Med* 53:308–312
- Zeier H, Brauchli P, Joller-Jemelka HI. 1996. Effects of work demands on immunoglobulin A and cortisol in air traf fi c controllers. *Biol Psychol* 42:413–423