

Нейробиологические основы психосоматических расстройств

Т.П. Ключник¹, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, ORCID: 0000-0003-2737-3432;

М.А. Омельченко¹, доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии (omelchenko-ma@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-8343-168X;

М.А. Самушия¹, чл.-корр., доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, ORCID: 0000-0003-3681-9977.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва (121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, дом 19, стр. 1А).

Традиционные методы психиатрической диагностики не могут объяснить сложное взаимодействие между биологическими и психопатологическими факторами, принимающими участие в развитии психосоматической патологии. Это приводит к недостаточному пониманию патогенетических путей ее формирования и, следовательно, неполной терапевтической эффективности.

В представленном обзоре анализируются фундаментальные биологические основы развития психосоматических расстройств с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нейровоспаления, митохондриальной дисфункции, что способствует лучшему пониманию ключевых патогенных факторов и оптимизации стратегий лечения.

Ключевые слова: психосоматические заболевания, патогенетические основы, коморбидность, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, нейровоспаление.

Neurobiological foundations of psychosomatic disorders

T.P. Klushnik¹, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, ORCID: 0000-0003-2737-3432;

M.A. Omelchenko¹, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry (omelchenko-ma@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-8343-168X;

M.A. Samushia¹, Corresponding Member, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Psychiatry, ORCID: 0000-0003-3681-9977.

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia (121359, Moscow, Marshal Timoshenko Street, 19, building 1A).

Traditional methods of psychiatric diagnosis cannot explain the complex interaction between biological and psychopathological factors involved in the development of psychosomatic pathology. This leads to an insufficient understanding of the pathogenetic pathways of its formation and, consequently, to incomplete therapeutic effectiveness.

This review analyzes the fundamental biological basis of the development of psychosomatic disorders involving the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroinflammation, and mitochondrial dysfunction, which contributes to a better understanding of key pathogenic factors and the optimization of treatment strategies.

Keywords: psychosomatic disorders, pathogenesis, comorbidity, hypothalamic-pituitary-adrenal system, neuroinflammation.

В настоящем обзоре под психосоматическими расстройствами понимаются различные категории взаимоотношений между психикой и соматикой, включая психические заболевания, спровоцированные или обусловленные соматической патологией, соматические расстройства, спровоцированные или обусловленные психической патологией, а также психопатологические образования, реализующиеся в соматопсихической сфере [1].

Целью обзора является анализ фундаментальных биологических процессов, лежащих в основе такой коморбидности, без уточнения клинических вопросов взаимодействия и структурных особенностей психических и соматических симптомов. Поэтому в дальнейшем в тексте применяется единый термин «психосоматические расстройства»,

позволяющий сконцентрировать внимание на принципиальных вопросах коморбидности.

Психические и соматические заболевания часто выявляются у одних и тех же пациентов, что подчеркивает общие патогенетические пути в их формировании. Крупные популяционные исследования демонстрирует отчетливую связь между физическим и психическим нездоровьем в 96 % случаев [2].

В последние десятилетия отмечается существенный рост распространенности психосоматических расстройств, которые к настоящему времени отмечаются у 30–40 % пациентов терапевтических отделений [3].

Также показано, что у пациентов с соматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, воспа-

лительные заболевания кишечника, аутоиммунные болезни, сердечно-сосудистые заболевания и др.) распространенность таких психических патологий, как депрессии, тревожные расстройства, астенические состояния — в 5–10 раз выше, чем в общей популяции [4]. Еще выше риск развития психопатологической симптоматики при онкологических заболеваниях, так, при раке молочной железы ее распространенность достигает 45 % [5].

Изучение психосоматических расстройств чаще ограничено концептуальным подходом, в рамках которого реализуются т.н. психосоматические диады, представляющие сочетание психического и соматического заболевания (например, депрессия при болезни Крона). Такой подход, с одной стороны, позволяет установить конкретные патогенетические связи между изучаемыми нозологиями, а, с другой, формирует «туннельное зрение», не дающее возможность увидеть картину этих связей целиком и установить этиологию такой коморбидности [6, 7].

Согласно данным современной нейробиологии, психическая и соматическая коморбидность реализуется на уровне нейрофункциональных систем: гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы и иммунной активации с формированием каскада воспалительных реакций и ассоциированных с ним процессов (митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и пр.), что в дальнейшем приводит к единому нейробиологическому субстрату, в котором тесно переплетаются патогенетические пути развития конкретных психических и соматических симптомов [8].

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ (ГГН-ось)

ГГН-ось, как известно, играет центральную роль в реакции организма на стресс, координируя каскад нейроэндокринных сигналов, кульминацией которого является секреция кортизола из коры надпочечников. Кортизол, основной глюкокортикоид человека, подчиняется циркадному ритму, достигая пика вскоре после пробуждения и постепенно снижаясь в течение дня. Эта строго регулируемая суточная секреция необходима для поддержания гомеостаза, модуляции метаболизма, иммунной функции и сердечно-сосудистой активности [9].

Гиперактивация ГГН-оси, которая, в конечном счете, проявляется в стойкой гиперкортизолемии, редукции циркадных ритмов, нарушении механизма обратной связи и снижении чувствительности глюкокортикоидных рецепторов, является универсальным патогенетическим механизмом психосоматических расстройств [10].

Вместе с тем, конкретные паттерны активации ГГН-оси при первичном формировании психических и соматических симптомов различаются. При первоначальном развитии соматической патологии, как правило, пул провоспалительных цитокинов оказывает прямое активирующее влияние на паравентрикулярное ядро гипоталамуса, в то время, как при первичном формировании психических симптомов активация ГГН-оси происходит через вовлечение миндалевидного тела [11]. В дальнейшем стойкое и длительное повышение кортизола в сыворотке крови оказывает избирательное токсическое действие на структуры головного мозга, имеющие высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов, таких как гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальная кора (особенно вентромедиальная и медиальная префронтальная кора), что может вызывать атрофию в этих областях, усугубляя выраженность психических расстройств [9]. Однако установлено, что лекарственное снижение уровня кортизола может восстановить структуры головного мозга и редуцировать атрофические процессы, особенно в гиппокампе [12].

При отсутствии таргетных терапевтических вмешательств хроническая гиперкортизолемиа приводит к «уплощению» циркадных ритмов, истощению и гипореактивности ГГН-оси, что трактуется как проявление аллостатической перегрузки [13]. На биологическом уровне это проявляется отсутствием кортизоловой реакции на пробуждение, которая в норме характеризуется повышением уровня кортизола в слюне на 50–160 % в течение первых 30 минут после пробуждения [14, 15]. На клиническом уровне такая гипореактивность связана с утренней слабостью, разбитостью, отсутствием чувства отдыха, мышечными алгиями.

В клинических исследованиях подчеркивается дисфункция ГГН-оси как при психических расстройствах (патология депрессивного, невротического круга, расстройства, связанные со стрессом) [15, 16], так и при соматической патологии (сердечно-сосудистые заболевания, эндокринопатии) [17, 18].

Одним из фундаментальных вопросов современной нейробиологии становится изучение влияния стресса, перенесенного в детстве, на нарушение способности ГГН-оси реагировать на стресс во взрослом возрасте. Установлено, что этот механизм реализуется через эпигенетическую модификацию экспрессии генов без изменения их структуры. Ключевой мишенью является промотор гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1), гиперметилирование которого способствует снижению экспрессии рецепторов и нарушению отрицательной обратной связи ГГН-оси с последующей хронической ее гиперактивацией или парадоксальной гипореактивностью. Выявлен дозозависимый эффект уровня стресса, перенесенного

в детстве (насилие, аномалии воспитания, другие психические травмы), так, чем больше было таких эпизодов, тем выше оказался уровень метилирования ($b = 0,12$, $p = 0,034$) [19]. Кроме того, обнаружен протективный эффект эмоциональной поддержки, которая на биологическом уровне частично буферизировала эпигенетические изменения [20].

В последние годы предпринимаются попытки применения препаратов, модулирующих ГГН-ось для лечения психосоматических расстройств. Наиболее перспективными в этом отношении оказались агонисты глюкокортикостероидов и рецепторов вазопрессина 1В, которые показали свою эффективность как в моно-, так и в комплексной терапии депрессии [21]. Однако для повышения эффективности такой терапевтической стратегии необходимо разделение пациентов на группы по уровню функционирования ГГН-оси (например, по показателям дексаметазоновой пробы).

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Еще одним ключевым патогенетическим механизмом, связывающим соматическую патологию с психическими расстройствами, является системное воспаление, характеризующееся повышением уровня провоспалительных молекул, включая цитокины. Современные исследования показывают, что воспалительные процессы не только сопутствуют психическим заболеваниям, но исполняют важнейшую роль в их формировании [22, 23].

Большинство современных работ по поиску биологических маркеров воспаления проводятся на гетерогенных выборках пациентов с психосоматическими расстройствами без систематического их разделения по первичности психической или соматической патологии. Установлено достоверное повышение концентраций фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинов (ИЛ)-1β и ИЛ-6, компонента острой фазы воспаления С-реактивного белка (СРБ) [24, 25]. Подтверждена надежность этих показателей в больших популяционных выборках с корректировкой по таким параметрам, как возраст, пол, раса, индекс массы тела и фактор курения [26].

К настоящему времени достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов влияния системного воспаления на мозг через каскад следующих нейробиологических изменений: активация кинуренинового пути с дефицитом серотонина и нейротоксичностью хинолиновой кислоты; прямое воздействие цитокинов на моноаминергическую передачу; активацию инфламмасы NLRP3 как медиатора взаимодействия стресса и воспаления; нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)

с проникновением периферических иммунных факторов в головной мозг.

Активация кинуренинового пути катаболизма триптофана является центральным механизмом взаимосвязи системного воспаления и нарушения функций мозга. Провоспалительные цитокины и активные формы кислорода активируют фермент индоламин 2,3-диоксигеназу, который блокирует катаболизм триптофана по серотониновому пути и способствует образованию кинуренина, метаболизирующегося до хинолиновой кислоты — агониста NMDA-рецепторов, вызывающей глутаматную эксайтотоксичность и гибель нейронов гиппокампа. Соотношение кинуренин / триптофан коррелирует с тяжестью таких психопатологических симптомов, как ангедония, апатия и когнитивного дефицита при депрессии [4, 27].

Прямое воздействие цитокинов на ключевые нейромедиаторные системы увеличивает фосфорилирование серотонинового транспортера, усиливая обратный захват серотонина и снижая его доступность в синаптической щели. Этим механизмом объясняется малая эффективность серотонинергических антидепрессантов в лечении «воспалительной депрессии» [28]. Хроническое воспаление снижает синтез, хранение и высвобождение дофамина в базальных ганглиях через окисление тетрагидробиоптерина — кофактора тирозингидроксилазы, что коррелирует с ангедонией, усталостью и психомоторной заторможенностью [28]. Также, ИЛ-6 и ФНО-α нарушают астроцитарный клиренс глутамата, вызывая его внесинаптическое накопление и хроническую активацию NMDA-рецепторов [29].

Активация инфламмасы NLRP3 — цитозольного мультибелкового комплекса врожденной иммунной системы, приводит к усилению воспалительных реакций и гибели нервных клеток. NLRP3 может служить маркером клеточного повреждения и уровня патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов [30]. Экспериментальное подтверждение вовлеченности инфламмасы NLRP3 в патогенез психосоматических расстройств получено в исследовании Zhang и соавт. [31], которое показало, что модель хронического умеренного стресса, а также введение липополисахарида активируют NLRP3 в гиппокампе, вызывая выброс ИЛ-1β, и формируют депрессивно-подобное поведение у мышей. Блокада NLRP3 предотвращала развитие депрессивных симптомов, подтверждая, что инфламмаза является медиатором, а не просто маркером депрессии. В другом исследовании повышение сывороточной концентрации инфламмасы NLRP3 коррелирует с тяжестью психопатологических симптомов [32].

Нарушение целостности ГЭБ наблюдается при широком спектре патологии, включая системные инфекции, интоксикации, хронические психические и соматические заболевания. Воспалитель-

ные медиаторы повреждают плотные контакты эндотелия сосудов мозга, что способствует проникновению в ткань мозга провоспалительных, нейротоксических молекул и иммунных клеток, активизирующих микроглию мозга, переводя ее в провоспалительное состояние и формируя порочный круг усиления воспаления и дальнейшего повреждения головного мозга [33, 34]. МРТ-исследования с динамическим контрастированием показали повышение проницаемости ГЭБ при психических расстройствах и его корреляцию со степенью выраженности симптомов [35].

Применение противовоспалительных препаратов в лечении психосоматических расстройств продемонстрировало значимую редукцию симптомов депрессии в отличие от плацебо ($SMD = -0,34$, $p < 0,05$) [36]. Наиболее изученным препаратом является ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб, который усиливает антидепрессивное действие традиционной фармакотерапии [37]. Также установлено, что противовоспалительные препараты, действующие на ФНО (инфликсимаб, адалимумаб) и на ИЛ-6 (тоцилизумаб) при лечении ревматоидного артрита дополнительно оказывают выраженное антидепрессивное действие [38]. Такой же эффект выявлен при применении противовоспалительных препаратов устекинумаба и секукинумаба при псориазе, а также при противовоспалительном лечении болезни Крона и язвенного колита [28].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

В последние годы установлена роль митохондрий как чувствительных сенсоров стресса и активных медиаторов стресс-индуцированной патофизиологии. Такой механизм осуществляется за счет наличия у митохондрий рецепторов к глюкокортикоидам и катехоламинам, что позволяет им напрямую реагировать на нейроэндокринные сигналы стресса. Каскад митохондриальных изменений под действием стресса осуществляется через начальные динамические изменения, приводящие к фрагментации митохондрий [39]. В дальнейшем происходит метаболический сдвиг от окислительного фосфорилирования к гликолизу даже при наличии кислорода, что приводит к накоплению лактата и специфических метаболитов [40]. Повышение содержания активных форм кислорода служит сигнальным механизмом, активизирующим транскрипционные факторы в ядре клетки [39]. Выброс митохондриальной ДНК активирует рецепторы врожденного иммунитета и запускает продукцию воспалительных цитокинов и системное воспаление [41]. Исследования, проведенные на гетерогенных популяциях с психосоматическими расстройствами подтверждают роль митохон-

дриальной дисфункции в их патогенезе [42, 43]. Предположительно, митохондриальные маркеры следует рассматривать в качестве универсальных индикаторов клеточного стресса.

Митохондриальная дисфункция на клиническом уровне проявляется симптомами энергетического дефицита: утомляемостью, астенией, когнитивным снижением [44].

Окислительный стресс связан с повышением уровня свободных радикалов кислорода (ROS) и снижением антиоксидантной защиты. ROS повреждают липидные мембраны нейронов, белки, ДНК, способствуя системному воспалению и нейродегенерации [45]. Маркером окислительного стресса в клинической практике может служить 8-гидроксидезоксигуанозин, концентрация которого повышается при повреждении ДНК [46], а также малоновый диальдегид — конечный продукт липидной пероксидации, отражающий повреждение клеточных мембран [47]. При депрессии также выявлено снижение ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, концентрация которых обратно коррелирует со степенью выраженности психопатологической симптоматики [47].

К митохондриально-направленным и антиоксидантным препаратам относится Коэнзим Q10 (CoQ10 / убихинон) — компонент электрон-транспортной цепи митохондрий, применение которого показало свою эффективность при депрессии с соматической коморбидностью [48]. Другой препарат, N-ацетилцистеин, являющийся предшественником глутатиона — главного эндогенного антиоксиданта, также показал эффективность при воспалительном фенотипе депрессий и может быть потенциально полезным при психосоматических расстройствах [49]. Обнадеживающие результаты с подтвержденным целевым воздействием на биоэнергетику мозга были получены также для креатина — энергетического буфера митохондрий, компонента системы креатин-фосфокреатин-креатинкиназа [50]. Перспективным может быть применение альфа-липоевой кислоты как универсального антиоксиданта в лечении депрессии при психосоматической патологии [51].

Следует отметить, что описанные патогенетические механизмы основаны на генетическом и эпигенетическом фундаменте, без учета которого невозможно объяснить возникновение и степень тяжести психосоматических расстройств. В основе такого фундамента лежит явление плейотропии, при котором единые генетические варианты влияют на множество фенотипических признаков в разных анатомических системах. Менделевская рандомизация подтвердила существование единых молекулярных механизмов, одновременно детерминирующих психический и соматический фенотипы [52]. Клиническая значимость плейотропии заключается в том, что психосоматические

расстройства следует рассматривать не как две независимые болезни, требующие отдельного лечения, а как проявления единого генетического и биологического синдрома с необходимостью терапевтического воздействия на общие молекулярные механизмы. Полигенный показатель риска, отражающий индивидуальное бремя плейотропных вариантов, может служить инструментом персонализированной стратификации пациентов для ранней идентификации риска развития психосоматической коморбидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегративная биологическая модель психосоматических расстройств объединяет отдельные патофизиологические механизмы, основные из которых — нейроэндокринные (ГТН-ось, кортизол, катехоламины), иммунологические (цитокины, нейровоспаление), митохондриальные (энергетический метаболизм, окислительный стресс). Эти механизмы тесно взаимодействуют, потенцируя друг друга и формируя порочный замкнутый круг, способствующий развитию психических нарушений различных регистров, приводящих к утяжелению соматических заболеваний. Фундаментом, на котором строятся указанные патофизиологические механизмы, являются генетические и эпигенетические факторы. Таким образом, психосоматические расстройства представляет собой мультимодальную систему, которая через психологический или физический стресс реализуется в виде сочетания психических и соматических симптомов. Предложенная биологическая модель является одним из элементов современной биопсихосоциальной модели и частью сложного многоуровневого патогенетического процесса.

Литература

1. Лекции по психосоматике / Под редакцией академика РАН А.Б. Смулевича. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. — 352 с.: ил. Lectures on psychosomatics / Ed. by A.B. Smulevich, member of the Russian Academy of Sciences. — M.: Medical Informational Agency, 2014. — 352 p.: ill.
2. Hanna MR, Caspi A, Houts RM, Moffitt TE, Torvik FA. Co-occurrence between mental disorders and physical diseases: a study of nationwide primary-care medical records. *Psychol Med*. 2024 Nov 18;54(15):1-13. doi: 10.1017/S0033291724002575.
3. Xu W, Jiang W, Ding R, Tao H, Wang Y, Tang Y, Liang D, Wang Y, Wang M, Chen B, Kong Y, Liu L, Yue Y, Tan L, Yu L, Cosci F, Yuan Y; DCPRs Working Group. Study of Rates and Factors Associated to Psychosomatic Syndromes Assessed Using the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research across Different Clinical Settings. *Psychother Psychosom*. 2024;93(6):386-396. doi: 10.1159/000541404.
4. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006 Jan;27(1):24-31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006.
5. Самушия, М. А. Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы / М. А. Самушия // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 86-96. — EDN NUUYTX.
6. Smith, G. D. (2011). Epidemiology, epigenetics and the 'gloomy prospect': Embracing randomness in population health research and practice. *International Journal of Epidemiology*, 40(3), 537–562. doi: 10.1093/ije/dyr117.
7. Halstead, S., Cao, C., Mohr, G. H., Ebdrup, B. H., Pillinger, T., McCutcheon, R. A., ... Warren, N. (2024). Prevalence of multimorbidity in people with and without severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 11(6), 431–422.
8. L Niharika, Meenakshi Sharma, V Sarath Babu, Vinod Wasudeorao Chahare 4 The Mind-Body Connection in Stress and Immunity: A Systematic Review. *European Journal of cardiovascular Medicine*, Open access, Volume 14 Issue 6 (Nov - Dec, 2024) | Pages 303 - 306 DOI : 10.5083/ejcm.
9. George MY, Abdel Mageed SS, Mansour DE, Fawzi SF. The cortisol axis and psychiatric disorders: an updated review. *Pharmacol Rep*. 2025 Dec;77(6):1573-1599. doi: 10.1007/s43440-025-00782-x.
10. Khantakova JN, Mutovina A, Ayriyants KA, Bondar NP. Th17 Cells, Glucocorticoid Resistance, and Depression. *Cells*. 2023 Nov 30;12(23):2749. doi: 10.3390/cells12232749.
11. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011 May;130(2):226-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
12. Du X, Pang TY. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? *Front Psychiatry*. 2015 Mar 9;6:32. doi: 10.3389/fpsy.2015.00032.
13. Memiah P, Biadgilign S, Kuhlman J, Cook C, Mburia P, Kingori C, Sarpong D, Buluku G, Hawkins M. Allostatic Load, Single, and Dual Chronic Conditions: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022 Mar;20(2):104-113. doi: 10.1089/met.2021.0008.
14. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*. 2004 Mar;7(1):29-37. doi: 10.1080/10253890410001667205.
15. Hall D.L., Lattie E.G., Antoni M.H., Fletcher M.A., Czaja S., Perdomo D., Klimas N.G. Stress management skills, cortisol awakening response, and post-exertional malaise in Chronic Fatigue Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Nov;49:26-31. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.021.
16. Wang, Y.F., You, Gy., Han, T. et al. Network analysis of comorbid depression, suicidality and biomarkers on HPA axis among mood disorder patients to psychiatric emergency services. *Transl Psychiatry* 13, 203 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02503-5>.
17. Wilkowska A., Rynkiewicz A., Wdowczyk J., Landowski J. Morning and afternoon serum cortisol level in patients with post-myocardial infarction depression. *Cardiol J*. 2019;26(5):550-554. doi: 10.5603/CJ.a2017.0123.
18. Hage M.P., Azar S.T. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648. doi: 10.1155/2012/590648.
19. Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P. et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* 1, e59 (2011). <https://doi.org/10.1038/tp.2011.60>.
20. Shields A.E., Wise L.A., Ruiz-Narvaez E.A., Seddighzadeh B., Byun H.M., Cozier Y.C., Rosenberg L., Palmer J.R., Baccarelli A.A. Childhood abuse, promoter methylation of leukocyte NR3C1 and the potential modifying effect of emotional support. *Epigenomics*. 2016 Nov;8(11):1507-1517. doi: 10.2217/epi-2016-0074.
21. Ding Y., Wei Z., Yan H., Guo W. Efficacy of Treatments Targeting Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Systems for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 10;12:732157. doi: 10.3389/fphar.2021.732157.
22. Магаева С.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е. Психонейроиммунология как область психосоматики Магаева С.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е. Нейроиммунология Том IV, № 3-4, 2006, с.4-15 Psychoneuroimmunology as psychosomatics Magaeva S.V.,

- Morozov S.G., Gribova I.E. Antioxidants in Prevention and Treatment. Antioxidants (Basel). 2021 Sep 9;10(9):1439. doi: 10.3390/antiox10091439.
23. Daniel F. (2024). Understanding the Mechanisms of Psychoneuroimmunology in Chronic Illness. J Psychol Psychother. 14:497. DOI: 10.35841/2161-0487.24.14.497
24. Miller, A., Raison, C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol 16, 22–34 (2016). <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
25. Osimo E.F., Pillinger T., Rodriguez I.M., Khandaker G.M., Pariante C.M., Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. Brain, behavior, and immunity. 2020;87:901–909.
26. Pitharoulis M.C., Hagenars S.P., Glanville K.P., Coleman J.R.I., Hotopf M., Lewis C.M., Pariante C.M. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK Biobank. The American journal of psychiatry. 2021;178:522–529. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060947>.
27. Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, et al Genetic deficiency of indoleamine 2, 3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. Nat Med. 2018;24(8):1113–1120. doi: 10.1038/s41591-018-0060-4.
28. Beckett, C.W., Niklison-Chirou, M.V. The role of immunomodulators in treatment-resistant depression: case studies. Cell Death Discov. 8, 367 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01147-6>.
29. Goshi N., Lam D., Bogguri C., George V.K., Sebastian A., Cadena J., Leon N.F., Hum N.R., Weilhammer D.R., Fischer N.O. and Enright H.A. (2025) Direct effects of prolonged TNF- α and IL-6 exposure on neural activity in human iPSC-derived neuron-astrocyte co-cultures. Front. Cell. Neurosci. 19:1512591. doi: 10.3389/fncel.2025.1512591.
30. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. Int J Mol Sci. 2019 Jul 6;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
31. Zhang Y., Liu L., Liu Y.Z., Shen X.L., Wu T.Y., Zhang T., Wang W., Wang Y.X., Jiang C.L. NLRP3 Inflammasome Mediates Chronic Mild Stress-Induced Depression in Mice via Neuroinflammation. Int J Neuropsychopharmacol. 2015 Jan 20;18(8):pyv006. doi: 10.1093/ijnp/pyv006.
32. Yang X-J, Zhao B-C, Li J, Shi C, Song Y-Q, Gao X-Z, Jiang H-L, Yu Q-Y, Liang X-C, Feng S-X, Li X, Sun Y, Li Y-H, Wang Y-P, Bao T and Zhang Z-J (2022) Serum NLRP3 Inflammasome and BDNF: Potential Biomarkers Differentiating Reactive and Endogenous Depression. Front. Psychiatry 13:814828. doi: 10.3389/fpsyt.2022.814828.
33. Узбекиев М.Г., Шихов С.Н., Крюков В.В., Краснов В.Н., Стрелкова И.М., Узбекиева Д.Г. Исследование динамики содержания цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови больных меланхолической депрессией на фоне фармакотерапии венлафаксином. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 3 (108): 5–10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-5-10).
34. Takata F., Nakagawa S., Matsumoto J., Dohgu S. Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction. Front. Cell. Neurosci. 2021;15:661838. doi: 10.3389/fncel.2021.661838.
35. Millett C.E., Burdick K.E., Kubicki M.R. The Effects of Peripheral Inflammation on the Brain-A Neuroimaging Perspective. Harv Rev Psychiatry. 2022 Jan-Feb 01;30(1):54-58. doi: 10.1097/HRP.0000000000000323.
36. Köhler O., Benros M.E., Nordentoft M., et al. Effect of Anti-inflammatory Treatment on Depression, Depressive Symptoms, and Adverse Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry. 2014;71(12):1381–1391. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1611.
37. Du Y., Dou Y., Wang M., Wang Y., Yan Y., Fan H., Fan N., Yang X. and Ma X (2024) Efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Front. Psychiatry 15:1407529. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1407529.
38. Siuchnińska H., Minarowska A., Wasilewska E. Beyond Joints: Neuropsychiatric Benefits of TNF- α and IL-6 Inhibitors in Rheumatoid Arthritis-Narrative Review. Int J Mol Sci. 2025 Aug 28;26(17):8361. doi: 10.3390/ijms26178361.
39. Kim K.H., Lee C.B. Socialized mitochondria: mitonuclear crosstalk in stress. Exp Mol Med. 2024 May;56(5):1033-1042. doi: 10.1038/s12276-024-01211-4.
40. Brivio, P., Audano, M., Gallo, M.T. et al. Metabolomic signature and mitochondrial dynamics outline the difference between vulnerability and resilience to chronic stress. Transl Psychiatry 12, 87 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01856-7>.
41. Picard M., McEwen B.S. Psychological Stress and Mitochondria: A Systematic Review. Psychosom Med. 2018 Feb/Mar;80(2):141-153. doi: 10.1097/PSY.0000000000000545.
42. Giménez-Palomo A., Dodd S., Anmella G., Carvalho A.F., Scaini G., Quevedo J., Pacchiarotti I., Vieta E. and Berk M. (2021) The Role of Mitochondria in Mood Disorders: From Physiology to Pathophysiology and to Treatment. Front. Psychiatry 12:546801. doi: 10.3389/fpsyt.2021.546801.
43. Fu Q., Li J., Zhu H., Yu Q., Shen T., Liu Z., Liu Y., Zhou W. Mitochondrial dysfunction, a new marker warning of neuropsychiatric disorder risk: evidence from genetics and epidemiology. Ann Gen Psychiatry. 2025 Oct 22;24(1):64. doi: 10.1186/s12991-025-00604-7.
44. Picard M., Trumpff C., Burelle Y. Mitochondrial Psychobiology: Foundations and Applications. Curr Opin Behav Sci. 2019 Aug;28:142-151. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.04.015.
45. Kealy J., Greene C., Campbell M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. Neurosci Lett. 2020 May 1;726:133664. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.033.
46. Jorgensen A., Baago I.B., Rygner Z., et al. Association of Oxidative Stress-Induced Nucleic Acid Damage With Psychiatric Disorders in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(9):920–931. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2066.
47. Zengil S. and Laloğlu E. (2024) The effect of major depressive disorder comorbidity on ischemia-modified albumin levels, a marker of oxidative stress, and antioxidant defense system in patients with obsessive compulsive disorder. Front. Psychiatry 15:1469640. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1469640.
48. Magalhães PLM, da Silva AMP, Maximiano MLB, Fernandes JVA, Amaral DC, Fortes AAT, Filho HNF, Silva LO, Teixeira BDDS, Franco ES, Maia MBS. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Depressive Symptoms and Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychopharmacol. 2026 Jan-Feb 01;46(1):93-100. doi: 10.1097/JCP.0000000000002112.
49. Russell S.E., Skvarc D.R., Mohebbi M., Camfield D., Byrne L.K., Turner A., Ashton M.M., Berk M., Dodd S., Malhi G.S., Cotton S.M., Bush A.I., Dean O.M. The Impact of N-acetylcysteine on Major Depression: Qualitative Observation and Mixed Methods Analysis of Participant Change during a 12-week Randomised Controlled Trial. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023 May 30;21(2):320-331. doi: 10.9758/cpn.2023.21.2.320.
50. Kondo D.G., Forrest L.N., Shi X., Sung Y.H., Hellem T.L., Huber R.S., Renshaw P.F. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. Amino Acids. 2016 Aug;48(8):1941-54. doi: 10.1007/s00726-016-2194-3.
51. Nussbaumer M., Asara J.M., Teplytska L., Murphy M.P., Logan A., Turck C.W., Filiou M.D. Selective Mitochondrial Targeting Exerts Anxiolytic Effects In Vivo. Neuropsychopharmacology. 2016 Jun;41(7):1751-8. doi: 10.1038/npp.2015.341.
52. Khandaker, G.M., Zuber, V., Rees, J.M.B. et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. Mol Psychiatry 25, 1477–1486 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0395-3>.