

**Марина Цвєткова**

Старший викладач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-8796-009x>**Наталія Корж\***

Студент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0007-7846-4576>**Павло Петрушанко**

Аспірант

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»

01004, вул. Велика Васильківська, 17-А, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

## Психонейроімунологічні механізми стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів

**Анотація**

**Актуальність.** Психосоматичні розлади становлять значущу медико-біологічну проблему, оскільки їхній розвиток пов'язаний із хронічною активацією стрес-реалізуючих систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та імунозапальних механізмів, що сприяють формуванню й прогресуванню соматичної патології. Попри значний обсяг досліджень, патогенез психосоматичних розладів потребує інтегративного узагальнення з урахуванням взаємодії нейроендокринних, імунозапальних і метаболічних механізмів, зокрема нейрозапалення, глюкокортикоїдної резистентності, активації кінуренінового шляху та дисбіозу кишечника. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю систематизації цих даних і формування цілісної патогенетичної моделі, що може слугувати основою для вдосконалення діагностики й терапії психосоматичних розладів.

**Мета.** Систематизувати сучасні наукові дані щодо психонейроімунологічних механізмів розвитку стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів шляхом аналізу нейроендокринних, імунозапальних, нейромедіаторних та мікробіомних змін, які виникають під впливом хронічного стресу та беруть участь у формуванні психосоматичної патології.

**Матеріали та методи.** У дослідженні проведено наративний аналіз сучасних наукових публікацій у базах даних PubMed, PMC, Scopus за 2015-2025 роки (187 знайдених, 26 включено до фінального аналізу). Використано методи системного аналізу, узагальнення та порівняння наукових даних.

**Результати.** У роботі систематизовано інтегративний підхід до патогенезу психосоматичних розладів, що об'єднує нейроендокринні, імунні, метаболічні та мікробіомні механізми в єдиний взаємопов'язаний каскад. Виділено ключові точки конвергенції (гіпофізарно-надниркова вісь, індоламін-2,3-діоксигеназа 1, нейрозапалення) та обґрунтовано концепцію патологічного «порочного кола», що забезпечує хронізацію процесу. Показано, що хронічний стрес через глюкокортикоїдну резистентність, нейрозапалення та кінуреніновий метаболізм формує самопосилюване патологічне коло, яке є основою хронізації психосоматичних розладів.

**Висновки.** Психосоматична патологія має розглядатися як системний мультифакторний процес, де ключову роль відіграє взаємодія нейроендокринної, імунної та мікробіомної регуляції.

**Приклад цитування:**

Tsvetkova M, Korzh N, Petrushanko P. Psychoneuroimmunological mechanisms of stress-induced mental and psychosomatic disorders. Med Sci Ukr. 2026;22(2):186–196. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.20>

\*Автор-кореспондент ([nataskorzh@gmail.com](mailto:nataskorzh@gmail.com))

Практична цінність. Отримані узагальнення можуть бути використані для поглиблення розуміння патогенезу психосоматичних захворювань та визначення перспективних терапевтичних мішеней.

**Ключові слова:** гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь; глюкокортикоїдна резистентність; нейрозапалення; кінуреніновий шлях; вісь «мікробіом – кишківник – мозок».

## ВСТУП

Психосоматичні та стрес-індуковані психічні розлади є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За даними World Health Organization [1], депресія посідає перше місце серед причин непрацездатності у світі, а тривожні розлади охоплюють понад 280 мільйонів осіб. Поширеність психосоматичної патології – від синдрому подразненого кишківника до серцево-судинних і ендокринних коморбідностей – неухильно зростає в умовах хронічного соціального стресу, що робить розуміння її патогенетичних механізмів клінічно першочерговим завданням. Центральною ланкою стресової відповіді є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (ГГН-вісь). N.W. Churchill *et al.* [2] у своїй роботі описали глюкокортикоїди як «кінцевих ефекторів стресової реакції», що регулюють транскрипцію сотень генів і визначають, чи перейде гострий стрес у хронічне захворювання. Саме тривала гіперактивація ГГН-осі із формуванням глюкокортикоїдної резистентності – стану, при якому кортизол втрачає протизапальну та гальмівну функцію, – розглядається сьогодні як ключовий патогенетичний механізм, що поєднує психологічний стрес із соматичною дисфункцією. E. Knezevic *et al.* [3] розглядали, як хронічна гіперкортизолемія спричиняє атрофію гіпокампі, ексайтотоксичність через NMDA-рецептори та пригнічення brain-derived neurotrophic factor (BDNF), формуючи нейробиологічний субстрат депресії і посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Паралельно з нейроендокринними змінами при хронічному стресі активується імунна система. С.М. Pariante [4] у своєму огляді підкреслив, що глюкокортикоїдна резистентність є центральною ланкою між стресом та системним запаленням: коли кортизол втрачає здатність пригнічувати NF- $\kappa$ B, рівні IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$  неухильно зростають, підтримуючи хронічний запальний фон. D.L. Wong *et al.* [5] показали, що хронічна катехоламінова активація самостійно підсилює оксидативний стрес в ендотелії та активує апоптоз кардіоміоцитів, що пояснює серцево-судинну коморбідність при депресії та ПТСР.

Важливим молекулярним з'єднувальним ланцюгом між запаленням і нейромедіаторними порушеннями є кінуреніновий шлях метаболізму триптофану. A.H. Miller & C.L. Raison [6] сформулювали концепцію, згідно з якою цитокін-індукована активація індоламін-2,3-діоксигенази (IDO1) перенаправляє триптофан від синтезу серотоніну до накопичення нейротоксичних метаболітів – квінолінової кислоти і 3-гідроксикінуреніну, – що

безпосередньо сприяє когнітивним і афективним порушенням. A.A. Badawy *et al.* [7] у систематичному огляді підтвердили клінічну значущість цього механізму, зафіксувавши підвищення відношення KYN/Trp у пацієнтів з великим депресивним розладом, ПТСР і синдромом хронічної втоми. У сучасному дискурсі суттєво розширилося розуміння ролі осі «мікробіом – кишківник – мозок» (ОМКМ) у патогенезі стрес-асоційованих розладів. J. Khlevner *et al.* [8] у своєму огляді охарактеризували цю вісь як багаторівневу комунікаційну систему, що включає нервовий (блукаючий нерв), імунний (цитокіни, Toll-like рецептори), ендокринний та метаболічний канали. R.G. Xiong *et al.* [9] встановили, що при депресії та тривожних розладах мікробіом характеризується зниженням протизапальних продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*) та зростанням прозапальних таксонів (*Enterobacteriaceae*), а дисбіоз та підвищена кишкова проникність запускають системний запальний каскад, що підтримує нейрозапалення.

Попри значну кількість досліджень, інтегративна патогенетична модель, що об'єднує нейроендокринні, імунні, метаболічні та мікробіомні механізми в єдиний взаємопов'язаний каскад, залишається недостатньо систематизованою. Зокрема, не в повній мірі описані точки конвергенції між ГГН-дисфункцією, активацією IDO1 та дисбіозом як компонентами єдиного «порочного кола», що забезпечує хронізацію процесу. A. Warren *et al.* [10] наголошували на необхідності розгляду цих механізмів у комплексі, адже ізольований аналіз окремих ланок патогенезу не дозволяє визначити оптимальні терапевтичні мішені. A. Verma *et al.* [11] також підкреслюють, що стрес-індукована дисрегуляція мікробіому, метаболізму та гормональної осі формують взаємодіювальний цикл, що потребує комплексного терапевтичного підходу. Таким чином, систематизація сучасних даних і розробка цілісної патогенетичної моделі психосоматичних розладів є актуальним завданням як для поглиблення наукового розуміння проблеми, так і для обґрунтування нових діагностичних і терапевтичних стратегій. Метою дослідження був комплексний аналіз сучасних уявлень про психо-нейроімуннологічні основи стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів із визначенням ролі нейроендокринної дисрегуляції, імунозапальної відповіді, нейромедіаторних порушень і змін кишкового мікробіому в патогенезі психосоматичної патології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено наративний огляд літератури з елементами структурованого пошуку для виявлення релевантних досліджень, що вивчають патогенетичні механізми психосоматичних розладів, індукованих хронічним стресом. Для пошуку використовувались три електронні бази даних: PubMed, PMC та Scopus. Пошукові терміни відповідали ключовим словам роботи: «stress-mediating systems», «hypothalamic-pituitary-adrenal axis», «glucocorticoid resistance», «neuroinflammation», «psychoneuroimmunology», «kynurenine pathway», «microbiome-gut-brain axis», «psychosomatic disorders». Терміни застосовувались як окремо, так і в комбінаціях з використанням логічних операторів AND/OR. Пошук обмежувався переважно англійськими публікаціями за 2015-2025 роки; за первинним пошуком виявлено 187 публікацій. Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених публікацій були незалежно перевірені двома дослідниками з метою оцінки їх відповідності досліджуваному питанню; за результатами цього етапу відібрано 64 публікації. Роботи, в яких явно не вивчались нейроендокринні, імунні або метаболічні механізми формування психосоматичної патології, були виключені. На другому етапі отримано повні тексти 64 потенційно придатних статей, які також незалежно оцінювались; за підсумками повнотекстового аналізу до фінального масиву включено 26 джерел. Серед обраних публікацій: фундаментальний огляд фізіології кортизолу J. Kaur *et al.* [12], а також праці D.S. Goldstein *et al.* [13-14], присвячені ролі катехоламінів у стресових реакціях та їхньому зв'язку з нейродегенеративними процесами. Розбіжності щодо включення або виключення окремих публікацій вирішувалися шляхом колегіального обговорення до досягнення консенсусу. Статті включались до аналізу за умови відповідності таким критеріям: безпосереднє дослідження патогенетичних механізмів психосоматичних розладів у контексті стресової відповіді; публікація в рецензованому журналі, що індексується в Scopus. Виключались публікації зі спорідненим або дублюючим змістом (перевага надавалась методологічно якіснішій або більш актуальній роботі), тези й матеріали конференцій, а також статті, що не відповідали критеріям доказової бази. За результатами відбору сформовано масив із 26 публікацій, на основі якого із застосуванням методів системного аналізу, узагальнення та порівняння розроблено інтегративну патогенетичну модель психосоматичних розладів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Провідною ланкою розвитку психосоматичних розладів є хронічна активація стрес-реалізуючих

систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатoadреналової системи [1, 6]. У відповідь на тривалий психоемоційний стрес підвищується секреція кортиколиберину, адренкортикотропного гормону та кортизолу, що спочатку має адаптаційний характер [12]. Хронічна гіперактивація цих систем призводить до надлишкової продукції кортизолу та катехоламінів. Першу, миттєву «лінію оборони» при стресі забезпечує симпатoadреналова система (САС). Сприйнятий стресор через кортикальні асоціативні зони та мигдалину активує гіпоталамічні преоптичні та паравентрикулярні ядра, звідки нисхідні симпатичні шляхи досягають мозкового шару наднирників. Хромафінні клітини відповідають масивним викидом адреналіну (80-85 % секреції) і норадреналіну (15-20 %) у кровотік. Ця відповідь розвивається впродовж секунд і відома під класичним позначенням «бий або тікай» [13]. D.L. Wong *et al.* [5] показали, що адреналін виконує не лише короткострокову регуляторну функцію, але при хронічній активації стає безпосереднім чинником ушкодження: стимулює оксидативний стрес в ендотелії через підвищення продукції активних форм кисню (АФК), активує запальну сигналізацію NF- $\kappa$ B, прискорює апоптоз кардіоміоцитів та посилює тромбоцитарну агрегацію. Крім того, через  $\beta$ 2-рецептори адреналін пригнічує природних кілерів (NK-клітини) і змінює спектр цитокінів, що пояснює імундепресію при гострому стресі. Синдром Такоцубо (стресова кардіоміопатія) є крайнім прикладом кардіотоксичності катехоламінів: при емоційній травмі масивний викид адреналіну викликає транзиторну дисфункцію верхівки лівого шлуночка, що клінічно нагадує гострий інфаркт міокарда. Патомеханізм полягає у прямій токсичній дії надфізіологічних концентрацій катехоламінів та спазмі дрібних коронарних судин [5].

Другий рівень стресової відповіді, ГГН-вісь, активується повільніше, але має триваліші ефекти. У відповідь на стрес нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса виділяють кортикотропін-рилізінг-гормон (CRH) та аргінін-вазопресин (AVP), які стимулюють кортикотропні клітини гіпофіза до секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ). АКТГ діє на zona fasciculata наднирників, активуючи синтез кортизолу [12]. На клітинному рівні кортизол взаємодіє з мінералокортикоїдними рецепторами (МКР, висока спорідненість) і глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР, нижча спорідненість). МКР активні при базальному рівні та забезпечують «проактивне» гальмування, тоді як ГКР активуються при стресі й забезпечують «реактивне» гальмування. У мозку МКР мають нейропротекторний ефект, тоді як надмірна активація ГКР може сприяти нейротоксичності [3]. Геномна дія кортизолу реалізується через зв'язування з ГКР,

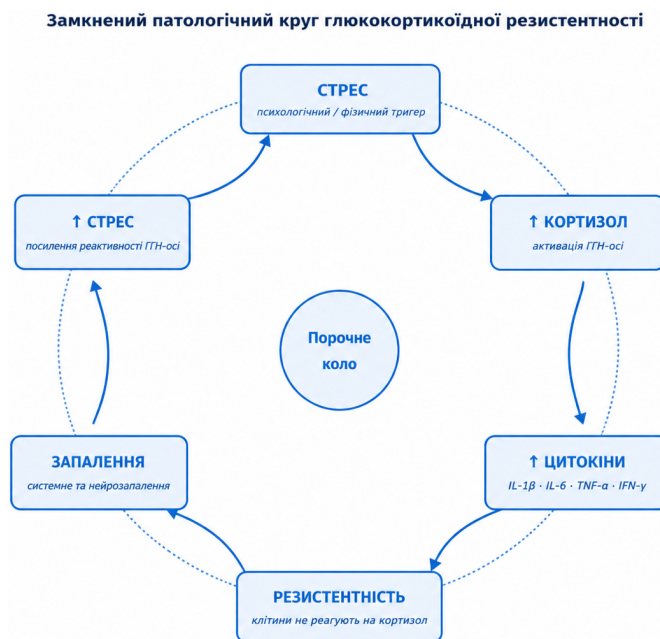
їх транслокацію в ядро та взаємодію з glucocorticoid response elements або транскрипційними факторами (NF- $\kappa$ B, AP-1), що змінює експресію генів (години), та забезпечує масштабне перепрограмування клітинного метаболізму, імунної відповіді і нейропластичності. Негеномна дія здійснюється швидше – через мембранні рецептори та сигнальні каскади (MAPK/ERK) [2-3]. За умов хронізації стресу формується глюкокортикоїдна резистентність, яка проявляється зниженням чутливості рецепторів до кортизолу. Тривала гіперкортизолемія призводить до зниження щільності та чутливості ГКР у тканинах-мішенях (гіпокамп, гіпофіз, гіпоталамус, імунні клітини). Виникає «глюкокортикоїдна резистентність» – стан, при якому, попри підвищений рівень кортизолу, його протизапальна та гальмівна дія на ГГН-вісь ослаблена. Е. Knezevic *et al.* [3] у систематичному огляді описали численні патологічні наслідки хронічної гіперкортизолемії: у нейронах гіпокампу надмірна активація ГКР спричиняє гіперзбудження глутаматних NMDA-рецепторів (ексайтотоксичність), оксидативний стрес, пригнічення нейрогенезу в зубчастій закрутці, атрофію дендритних шипиків і зменшення об'єму гіпокампу. Ці зміни є добре відтвореними у пацієнтів із великим депресивним розладом і ПТСР. Паралельно в мигдалині хронічно підвищений CRH посилює страхову пам'ять і реактивність, формуючи нейробіологічний субстрат тривожності.

Інший варіант дисрегуляції – гіпокортизолемія при підвищеній чутливості ГКР – характерна для ПТСР. С.М. Pariante [4] показали, що при ПТСР кількість лімфоцитарних ГКР суттєво підвищена, а добова екскреція кортизолу знижена порівняно зі здоровими особами та пацієнтами з великою депресією. Цей феномен трактується як компенсаторна надчутливість ГКР після початкового стресового виснаження або як епігенетична адаптація, що перепрограмує ГГН-вісь на «ощадний» режим після масивного стресу. Принципово важливо, що при ПТСР і великій депресії дисрегуляція ГГН-осі відбувається у протилежних напрямках, хоча в обох випадках вона є патогенетичною. Регуляція стресової відповіді на рівні ЦНС здійснюється через взаємодію гіпокампу, мигдалини та медіальної префронтальної кори (мПФК): гіпокамп відповідає за контекстуальну обробку і гальмування стресорних спогадів, мигдалина – за первинну оцінку загрози і формування страхової реакції, а мПФК забезпечує низхідний когнітивний контроль над її активністю. При хронічному стресі ця система розбалансовується: гіпокамп атрофується внаслідок глюкокортикоїд-індукованої нейротоксичності, мигдалина гіпертрофується і стає надреактивною, а мПФК втрачає здатність ефективно пригнічувати через послаблення гальмівних гамма-

аміномаслянокислотних (ГАМКергічних) проєкцій. У результаті формується стан хронічної «готовності до небезпеки», характерний для тривожних розладів, депресії та ПТСР. Кортизол пригнічує синтез нейротрофічного фактора мозку (BDNF), і його зниження в гіпокампі та ПФК є одним із найбільш відтворених молекулярних корелятивів депресії. BDNF необхідний для виживання нейронів, синаптогенезу та нейрогенезу, а відновлення його рівня вважається одним із механізмів дії CІЗЗС, електросудомної терапії та фізичних вправ. Хронічна гіперкортизолемія також порушує нейромедіаторні системи: знижує чутливість серотонінових рецепторів 5-HT<sub>1A</sub>, пригнічує активність триптофангідроксилази, зменшує доступність допаміну в мезолімбічній системі, що сприяє ангедонії, та підсилює глутаматергічне збудження в гіпокампі з розвитком ексайтотоксичності [3]. Взаємодія між глюкокортикоїдними рецепторами і норадренергічною системою надає гіперкортизолемії проноцицептивних властивостей, що має значення для формування психосоматичного болю.

Як зазначали А. Warren *et al.* [10] та D.S. Goldstein *et al.* [13], глюкокортикоїдна резистентність призводить до втрати протизапальної дії кортизолу та активації системного запалення. Це супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  [14-16]. Системне запалення пов'язане з розвитком нейрозапалення через активацію мікроглії – основних імунокомпетентних клітин ЦНС [2, 7, 17]. Активована мікроглія продукує прозапальні медіатори, а також реактивні форми кисню та азоту, що порушує нейрональну пластичність, синаптичну передачу та нейромедіаторний баланс, як було підкреслено Н.У. Tang *et al.* [18], N. Mourtzi *et al.* [19], G. Turecki *et al.* [20]. Встановлено, що порушення глюкокортикоїдного сигналіну призводить до втрати контролю над імунною відповіддю та розвитку системного запалення. Активна мікроглія та підвищення рівня прозапальних цитокінів формують стан нейрозапалення, який є ключовим у розвитку психосоматичних розладів. За умов хронічного стресу кортизол, попри підвищений рівень у крові, поступово втрачає здатність пригнічувати запалення. Це відбувається через кілька механізмів. По-перше, прозапальні цитокіни хімічно модифікують глюкокортикоїдний рецептор (ГКР) таким чином, що він гірше потрапляє в ядро клітини і не може виконувати свою функцію. По-друге, цитокіни стимулюють утворення «неактивної» форми ГКР ( $\beta$ -ізоформи), яка блокує роботу основної форми рецептора. По-третє, хронічне запалення активує сигнальний фактор NF- $\kappa$ B, який конкурує з ГКР за регуляцію одних і тих самих генів. Результатом є замкнене патологічне коло (Рис. 1).





**Рисунок 1.** Замкнене патологічне коло глюкокортикоїдної резистентності

**Джерело:** розроблено авторами на основі E. Knezevic *et al.* [3], C.M. Pariante [4], D.S. Goldstein *et al.* [13]

Як показано на Рисунку 1, глюкокортикоїдна резистентність формується як самопідтримуване патологічне коло, у якому хронічний стрес і підвищена секреція кортизолу супроводжуються активацією прозапальних цитокінів, зниженням чутливості клітин-мішеней до кортизолу та подальшим підтриманням нейрозапалення. Самі по собі прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) також активують ГГН-вісь, стимулюючи додаткову секрецію CRH гіпоталамусом. Вони підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) – захисної структури, що відділяє кров від тканини мозку, – і потрапляють до ЦНС, де активують мікроглію – спеціалізовані імунні клітини мозку. Активована мікроглія починає виділяти речовини, що ушкоджують нейрони: надлишковий глутамат (головний збудливий нейромедіатор), вільні радикали, оксид азоту та додаткові прозапальні молекули. Паралельно вона пригнічує роботу астроцитів – клітин-«помічників» нейронів, що забезпечують їх живлення і захист, зокрема знижує вироблення нейротрофічного фактора BDNF [21]. Накопичення надлишкового глутамату призводить до надмірного збудження нейронів

через NMDA-рецептори – цей процес називається ексайтотоксичністю і є одним із ключових механізмів загибелі нейронів гіпокампу при депресії. Саме на цьому механізмі заснована дія кетаміну: блокуючи NMDA-рецептори, він швидко усуває надмірне збудження, відновлює синаптичні зв'язки і підвищує рівень BDNF – і все це впродовж кількох годин, значно швидше за класичні антидепресанти [3]. Ключовим механізмом, що поєднує імунні та нейромедіаторні зміни, є активація IDO1 під впливом цитокінів, що зумовлює перерозподіл метаболізму триптофану від серотонінового до кінуренінового шляху [8]. Це призводить до зниження рівня серотоніну, важливого для розвитку афективних і соматоформних розладів, та до накопичення нейроактивних метаболітів [5, 21-22]. Кінуреніновий шлях метаболізму триптофану є молекулярною ланкою між запаленням і нейромедіаторними порушеннями. При активації ферменту IDO1 триптофан перенаправляється від синтезу серотоніну до утворення нейротоксичних метаболітів, зокрема квінолінової кислоти [7-6]. Таблиця 1 узагальнює відомості про основні метаболіти кінуренінового шляху та їхню нейробиологічну роль.

**Таблиця 1.** Ключові метаболіти кінуренінового шляху та їх нейробиологічна роль

| Метаболіт             | Механізм дії                                                                      | Ефект                                          | Клінічне значення                        |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Кінуренін (KYN)       | Субстрат обох гілок кінуренінового шляху (КШ); конкурує з 5-HT за ГЕБ-транспортер | Знижує доступність 5-HT для серотоніну         | ↑ при депресії, сепсисі                  |
| Квінолінова к-та (QA) | Агоніст NMDA-рецепторів; окислювальний стрес через Fe <sup>2+</sup> -хелат        | Ексайтотоксичність, апоптоз нейронів гіпокампу | ↑ у СМР при депресії, БА, хв. Паркінсона |

Таблиця 1. Продовження

| Метаболіт                  | Механізм дії                                          | Ефект                                | Клінічне значення                                          |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Кінуренова к-та (KYNA)     | Антагоніст NMDA і $\alpha 7$ -нікотинічних рецепторів | Нейропротекція, зниження збудливості | Знижена при депресії; основна мішень нових антидепресантів |
| 3-Гідроксикінуренін (3-НК) | Генерує АФК; активує апоптоз нейронів                 | Нейротоксичність                     | ↑ при ПТСР, шизофренії                                     |
| Піколінова к-та (PA)       | Нейропротективна, антиоксидантна; хелатує метали      | Протизапальна, протиапоптотична      | ↓ при хворобі Альцгеймера                                  |

**Примітка:** ↑ — підвищення рівня або активності відповідного метаболіту/показника; ↓ — зниження рівня або активності  
**Джерело:** розроблено авторами на основі A.H. Miller & C.L. Raison [6], A.A. Badawy *et al.* [7], K. Ogyu *et al.* [16]

IDO1 є ключовою точкою конвергенції між ГГН-відповіддю, імунною активацією і нейрохімічними змінами. Цитокіни (IFN- $\gamma$ , IL-6) активують IDO1, а кортизол, що виробляється при стресі, спочатку пригнічує IDO1-активність (протизапальна дія), але при хронічному запаленні й резистентності до глюкокортикоїдів це пригнічення зникає. Таким чином, хронічна гіперактивація IDO1 є проявом одночасно порушення нейроендокринної і імунної регуляції. Клінічне дослідження A.H. Miller & C.L. Raison [6] підтвердило: рівні кінуреніну й відношення KYN/Trp (показник активності IDO1) підвищені у

пацієнтів з великим депресивним розладом, ПТСР, синдромом хронічної втоми і в онкологічних пацієнтів, що отримують цитокінову терапію. Саме введення IFN- $\alpha$  при хронічному гепатиті С відтворює у частини пацієнтів клінічну картину великої депресії, опосередковану переважно через IDO1-залежний КШ. Хінолінова кислота активує NMDA-рецептори та сприяє ексайтотоксичності, а 3-гідроксикінуренін має прооксидантні властивості, посилюючи ушкодження нейронів і підтримуючи нейрозапалення [8, 20], формуючи патологічне порочне коло «нейрозапалення-нейротоксичність» (Рис. 2).

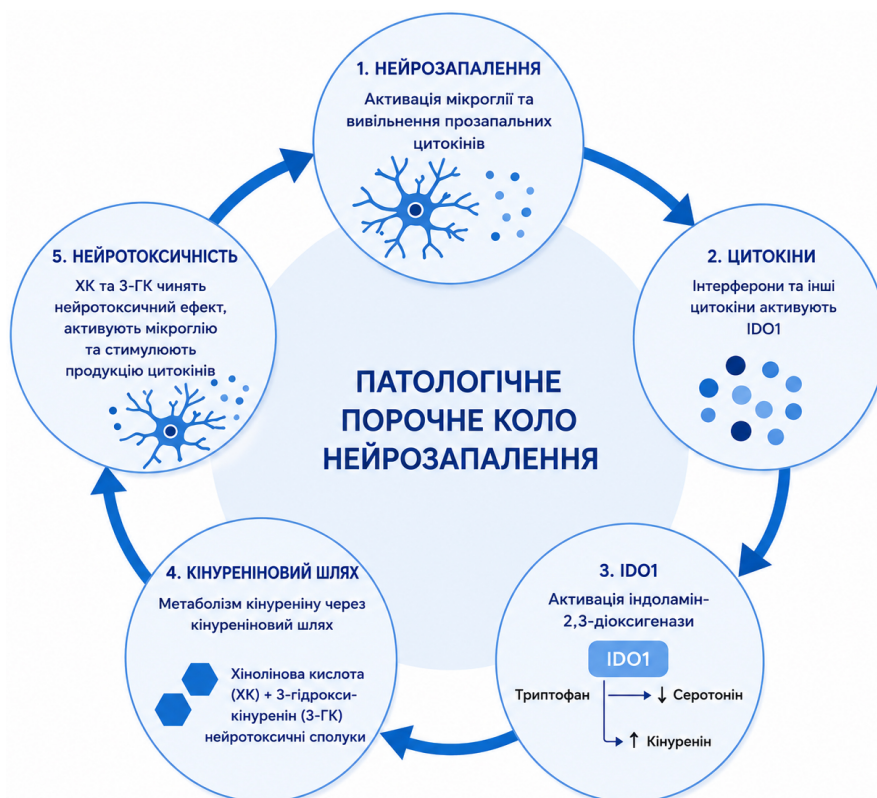


Рисунок 2. Замкнене патологічне коло «нейрозапалення-нейротоксичність»

**Джерело:** розроблено авторами на основі A.H. Miller & C.L. Raison [6], A.A. Badawy *et al.* [7]

Водночас слід зазначити, що активація кінуренінового шляху не є універсальною ознакою депресивних розладів: підвищення відношення

KYN/Trp та активність IDO1 виявляють не у всіх пацієнтів з великим депресивним розладом, а їх вираженість значно варіює залежно від

ступеня запалення, коморбідної соматичної патології та методології дослідження. Це обмежує розгляд КШ як єдиного або обов'язкового патогенетичного механізму депресії та вказує на необхідність подальшої стратифікації пацієнтів

за біологічними підтипами [16-17]. Запропонована на Рисунку 3 інтегративна модель відображає послідовність патогенетичних подій від первинного тригера до кінцевого клінічного результату.

### Інтегративна модель патогенезу психосоматичних розладів при хронічному стресі



**Рисунок 3.** Інтегративна модель патогенезу психосоматичних розладів при хронічному стресі

**Джерело:** розроблено авторами на основі E. Knezevic *et al.* [3], C.M. Pariante [4], A.H. Miller & C.L. Raison [6]

Первинним блоком моделі є хронічний стрес, який запускає каскад через активацію ГГН-осі та САС, що супроводжується підвищенням рівнів кортизолу та катехоламінів. Проміжні блоки моделі формуються послідовно: глюкокортикоїдна резистентність (зниження чутливості рецепторів до кортизолу), втрата імунного контролю, системне запалення (підвищення IL-1, IL-6, TNF-α) та активація мікроглії з порушенням гематоенцефалічного бар'єру, що в сукупності формує стан нейрозапалення. Ключовою точкою конвергенції моделі є активація IDO1, яка інтегрує імунний (цитокін-залежний) та нейроендокринний (кортизол-залежний) сигнальні шляхи, переключаючи метаболізм триптофану на кінуреніновий шлях. Це формує проміжну ланку хронізації: накопичення нейротоксичних метаболітів (кінуренін, квінолінова кислота) підтримує і посилює нейрозапалення, утворюючи самопосилуваний цикл – саме ця циклічність, а не лінійна послідовність, визначає хронічний і прогресуючий характер патології. Кінцевими блоками моделі є нейродегенерація/

дисфункція та власне психосоматичні розлади (депресія, СПК, серцево-судинні захворювання тощо). Виходячи з логіки моделі, потенційними терапевтичними мішенями є: глюкокортикоїдні рецептори (відновлення чутливості), про запальні цитокіни (антицитокінова терапія), фермент IDO1 (інгібітори IDO1) та кишковий мікробіом (пробіотична корекція дисбіозу), оскільки втручання на рівні точок конвергенції теоретично здатне розірвати самопосилуваний цикл хронізації ефективніше, ніж вплив на окремі периферичні ланки каскаду. Додатковим фактором є стан кишкового мікробіому [23-24]. Дисбіоз супроводжується підвищенням проникності кишкового бар'єра та транслокацією ліпополісахаридів у кровотік, що активує Toll-like рецептори та посилює продукцію цитокінів, підтримуючи системне і нейрозапалення [4, 11, 25].

Концепція осі ОМКМ трансформувалася з гіпотези у підтверджену нейробіологічну парадигму. Це багаторівнева комунікаційна система, що включає нервовий канал із блукаючим нервом і

ентеральною нервовою системою, імунний канал із цитокінами, Toll-like рецепторами та активацією мікроглії, ендокринний канал із гормонами та нейропептидами, зокрема серотоніном, пептидом YY, GLP-1 і мелатоніном, а також метаболічний канал, представлений коротколанцюговими жирними кислотами та іншими мікробними метаболітами [11]. Маса мікробіому становить близько 1-2 кг, а кількість мікробних клітин приблизно дорівнює кількості клітин організму. Близько 90-95 % серотоніну організму синтезується в кишечнику ентерохромафінними клітинами – переважно під регуляторним впливом кишкових бактерій та їхніх метаболітів, але не безпосередньо самими бактеріями. Кишковий мікробіом також бере участь у синтезі ГАМК, ацетилхоліну, норадреналіну і дофаміну у кількостях, достатніх для локальної нейрорегуляції. Бактерії є основним джерелом коротколанцюгових жирних кислот, які виконують численні системні функції та діють як інгібітори гістондеацетилази, тобто є епігенетичними регуляторами [23]. Психологічний стрес і підвищений кортизол змінюють склад мікробіому через кілька механізмів. Симпатична активація знижує кровопостачання кишечника і секрецію захисного слизу, що пригнічує коменсальну мікрофлору. Кортизол підвищує кишкову проникність шляхом порушення щільних контактів ентероцитів, зокрема зниження рівнів клоніну-1 і ZO-1, унаслідок чого бактеріальні антигени, такі як ліпополісахарид, проникають у кровотік і активують Toll-подібний рецептор 4, запускаючи системне запалення. Катеколаміни додатково стимулюють ріст патогенних бактерій, зокрема *Escherichia* та *Salmonella* [19].

Зворотний вплив мікробіому на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь реалізується через мікробні метаболіти триптофану та коротколанцюгові жирні кислоти, які регулюють секрецію серотоніну ентероендокринними клітинами і впливають на сигналізацію через блукаючий нерв до гіпоталамуса. Бактеріальні ліпополісахариди також здатні стимулювати секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону. Окремі штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* продукують ГАМК і знижують рівень кортизолу при стресі [23]. Систематичний огляд R.G. Xiong *et al.* [9] показав, що при депресії та тривожних розладах мікробіом характеризується зниженням протизапальних продуцентів коротколанцюгових жирних кислот, таких як *Faecalibacterium prausnitzii* і *Roseburia*, та зростанням прозапальних таксонів, зокрема Enterobacteriaceae. Зменшення *Faecalibacterium* є одним із найбільш відтворюваних маркерів депресії. Підвищена кишкова проникність при хронічному стресі запускає системний запальний каскад, що включає активацію Toll-подібного рецептора 4, ядерного фактора NF- $\kappa$ B, продукцію прозапальних цитокінів і подальшу

активацію мікроглії з розвитком нейрозапалення. Теорія «мікробіота – інфламасома – мозок» підкреслює роль NLRP3-інфламасоми як додаткового механізму депресії, особливо у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Терапевтичні дані A. Icenhour *et al.* [23] засвідчили, що пробіотики, зокрема *Lactobacillus helveticus* R0052 у поєднанні з *Bifidobacterium longum* R0175, знижують рівень кортизолу і прояви тривоги та депресії, а застосування *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 і *Bifidobacterium breve* CCFM1025 підвищує ефективність стандартної фармакотерапії, що супроводжується нормалізацією мікробіому і метаболізму триптофану. Однак клінічна доказова база щодо ефективності пробіотиків у психіатрії залишається неоднорідною: результати окремих рандомізованих досліджень суперечливі, ефекти часто є штам-специфічними і непереносними на інші пробіотичні препарати, а більшість досліджень мають невеликий розмір вибірки та короткий період спостереження. Тому роль пробіотиків як ад'ювантної терапії психічних розладів потребує підтвердження у масштабніших і методологічно якісніших клінічних випробуваннях, перш ніж може бути рекомендована для широкого клінічного застосування [9, 23].

Синдром подразненого кишечника є найпоширенішим функціональним гастроінтестинальним розладом із поширеністю 10-15 % і переважанням у жінок, що проявляється хронічним абдомінальним болем, порушенням стільця та здуттям без структурних змін. Згідно з Римськими критеріями IV та концепцією DGBI, СПК розглядається як порушення осі мозок-кишківник, а не суто «психологічний» чи «органічний» розлад. Психологічний стрес є тригером загострення у понад 70% пацієнтів, водночас сам СПК підтримує хронічний стрес через bidirectional loop. Ранньодитячий стрес асоційований із розвитком СПК через епігенетичні зміни ГГН-осі, зокрема метилювання NR3C1 [18]. Дослідження A. Icenhour *et al.* [23] та L. Fardet *et al.* [24] показали гіперреактивність ГГН-осі при СПК: підвищену відповідь АКТГ на CRH, знижену активацію медіальної префронтальної кори та посилену моторну реакцію кишечника, що пов'язано з вісцеральною гіперчутливістю. CRH і кортизол прискорюють кишковий транзит, активують тучні клітини, підвищують проникність кишечника та змінюють мікробіом, сприяючи мікрозапаленню. Також виявлено підвищення CRH-позитивних нейронів у підслизовому сплетенні, що свідчить про локальну гіперактивацію CRH-системи [18]. Таким чином, у патогенезі психосоматичних розладів формується взаємодія нейроендокринних, імунних і метаболічних механізмів, у центрі якої знаходиться порочне коло глюкокортикоїдної резистентності, хронічного запалення, активації кінуренінового шляху та нейротоксичних ефектів його метаболітів [4, 6,



9]. Це відповідає сучасним концепціям психонейроімуннології, зокрема A. Farzi *et al.* [25] та X. Gong *et al.* [26], та обґрунтовує необхідність інтегративного підходу до терапії. Хронічне нейрозапалення також спричиняє метаболічні зміни в ЦНС через активацію IDO1, що переключає метаболізм триптофану на кінуреніновий шлях із накопиченням нейротоксичних метаболітів, які додатково активують мікроглію та підтримують патологічне «порочне коло» нейрозапалення і нейротоксичності.

### ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу літератури систематизовано сучасні уявлення про роль стрес-реалізуючих систем – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатoadреналової системи – у формуванні психосоматичних розладів, що реалізуються через нейроендокринні, імунні та метаболічні механізми.

2. Аналіз літератури засвідчив, що ключовою ланкою патогенезу є дисрегуляція глюкокортикоїдного сигналіngu у вигляді глюкокортикоїдної резистентності, яка призводить до втрати контролю над запальною відповіддю та формування системного запалення.

3. За даними літератури, нейрозапалення виступає центральним патогенетичним механізмом, що формується внаслідок активації мікроглії, підвищення рівня прозапальних цитокінів та порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

4. Аналіз сучасних джерел дає підстави стверджувати, що кінуреніновий шлях метаболізму триптофану через активацію IDO1 є ключовою точкою конвергенції між імунною та нейроендокринною системами, що сприяє накопиченню нейротоксичних метаболітів і розвитку когнітивних та афективних порушень.

5. На підставі огляду літератури обґрунтовано роль осі мікробіом–кишківник–мозок як важливого модифікатора стрес-індукованих змін через вплив на проникність кишкового бар'єру, продукцію ліпополісахаридів та активацію системного запалення.

6. На основі узагальнення наукових даних запропоновано інтегративну патогенетичну модель, що об'єднує гіперактивацію ГГН-осі, нейрозапалення, кінуреніновий метаболізм, епігенетичні зміни та дисбіоз мікробіому у єдиний взаємопов'язаний каскад.

7. За даними аналізу літератури виділено патологічне «порочне коло», при якому хронічний стрес через глюкокортикоїдну дисфункцію та імунну

активацію підтримує самопосилювану систему нейрозапалення, що лежить в основі хронізації психосоматичних розладів.

8. Аналіз сучасної наукової літератури обґрунтовує необхідність розгляду психосоматичної патології як системного мультифакторного процесу, де ключову роль відіграє взаємодія нейроендокринної, імунної та мікробіомної регуляції.

**Обмеження дослідження.** Дослідження має ряд обмежень. По-перше, наративний характер огляду з елементами систематизованого пошуку не виключає суб'єктивності у відборі та інтерпретації джерел. По-друге, значна частина проаналізованих механізмів (зокрема, роль IDO1, мікробіому та епігенетичних змін) досліджена переважно на тваринних моделях або в невеликих клінічних вибірках, що обмежує пряме перенесення висновків на клінічну практику. По-третє, гетерогенність нозологічних груп (депресія, ПТСР, СПК, серцево-судинні розлади), які розглядались спільно в межах психосоматичної моделі, ускладнює формулювання універсальних патогенетичних закономірностей.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними напрямками подальших досліджень є: проведення систематичних оглядів і метааналізів за окремими нозологічними групами з урахуванням специфіки їхніх патогенетичних механізмів; клінічна валідація запропонованої інтегративної моделі шляхом багатоцентрових когортних досліджень; вивчення IDO1 і метаболітів кінуренінового шляху як потенційних біомаркерів тяжкості та прогнозу психосоматичних розладів; а також дослідження пробіотичних і таргетних психофармакологічних втручань, спрямованих на ключові точки конвергенції описаного патогенетичного каскаду.

### ПОДЯКИ

Немає.

### ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патофізіології НМУ імені О. О. Богомольця «Патогенетичні механізми та обґрунтування шляхів корекції пошкодження органів при впливі зовнішніх факторів на організм», державний реєстраційний номер 0126U001773.

### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

### ДЖЕРЕЛА

- [1] World Health Organization. Depression [Internet]. 2023 [cited 2026 January 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] Churchill NW, Hutchison MG, Graham SJ, Schweizer TA. Disturbances in brain physiology due to season play: A multi-sport study of male and female university athletes. *Front Physiol.* 2021;12:653603. DOI: [10.3389/fphys.2021.653603](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.653603)

- [3] Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726. DOI: [10.3390/cells12232726](https://doi.org/10.3390/cells12232726)
- [4] Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(6):554–9. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001)
- [5] Wong DL, Tai TC, Wong-Faull DC, Claycomb R, Meloni EG, Myers KM, et al. Epinephrine: a short- and long-term regulator of stress and development of illness: A potential new role for epinephrine in stress. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(5):737–48. DOI: [10.1007/s10571-011-9768-0](https://doi.org/10.1007/s10571-011-9768-0)
- [6] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. DOI: [10.1038/nri.2015.5](https://doi.org/10.1038/nri.2015.5)
- [7] Badawy AA, Dawood S, Bano S. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in pathophysiology and therapy of major depressive disorder. *World J Psychiatry*. 2023;13(4):141–8. DOI: [10.5498/wjp.v13.i4.141](https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i4.141)
- [8] Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-gut axis: Clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):727–39. DOI: [10.1016/j.gtc.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002)
- [9] Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The role of gut microbiota in anxiety, depression, and other mental disorders as well as the protective effects of dietary components. *Nutrients*. 2023;15(14):3258. DOI: [10.3390/nu15143258](https://doi.org/10.3390/nu15143258)
- [10] Warren A, Nyavor Y, Beguelin A, Frame LA. Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: A narrative review. *Front Immunol*. 2024;15:1365871. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1365871](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871)
- [11] Verma A, Inslicht SS, Bhargava A. Gut-brain axis: Role of microbiome, metabolomics, hormones, and stress in mental health disorders. *Cells*. 2024;13(17):1436. DOI: [10.3390/cells13171436](https://doi.org/10.3390/cells13171436)
- [12] Kaur J, Gandhi J, Sharma S. [Physiology\\_cortisol](#). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [13] Goldstein DS, Kopin IJ. Linking stress, catecholamine autotoxicity, and allostatic load with neurodegenerative diseases: A focused review in memory of Richard Kvetnansky. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(1):13–24. DOI: [10.1007/s10571-017-0497-x](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0497-x)
- [14] Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007;10(2):109–20. DOI: [10.1080/10253890701288935](https://doi.org/10.1080/10253890701288935)
- [15] Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: Pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):31–46. DOI: [10.1159/000448957](https://doi.org/10.1159/000448957)
- [16] Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:16–25. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.023)
- [17] Holmes L Jr, Shutman E, Chinaka C, Deepika K, Pelaez L, Dabney KW. Aberrant epigenomic modulation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in early life stress and major depressive disorder correlation: Systematic review and quantitative evidence synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4280. DOI: [10.3390/ijerph16214280](https://doi.org/10.3390/ijerph16214280)
- [18] Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, Wang H, Guan YY, Li F, et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: [10.21037/atm-21-2779](https://doi.org/10.21037/atm-21-2779)
- [19] Mourtzi N, Sertedaki A, Charmandari E. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5964. DOI: [10.3390/ijms22115964](https://doi.org/10.3390/ijms22115964)
- [20] Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(2):87–96. DOI: [10.1016/j.biopsych.2014.11.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022)
- [21] Wittenborn AK, Rahmandad H, Rick J, Hosseinichimeh N. Depression as a systemic syndrome: Mapping the feedback loops of major depressive disorder. *Psychol Med*. 2016;46(3):551–62. DOI: [10.1017/S0033291715002044](https://doi.org/10.1017/S0033291715002044)
- [22] Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):322–32. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002)
- [23] Icenhour A, Witt ST, Elsenbruch S, Lowén M, Engström M, Tillisch K, et al. Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with irritable bowel syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;15:449–57. DOI: [10.1016/j.nicl.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.001)
- [24] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1982–90. DOI: [10.1093/rheumatology/ker017](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017)

- [25] Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):5–22. DOI: [10.1007/s13311-017-0600-5](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5)
- [26] Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z. The role and mechanism of tryptophan-kynurenine metabolic pathway in depression. *Rev Neurosci*. 2023;34(3):313–24. DOI: [10.1515/revneuro-2022-0047](https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0047)

**Maryna Tsvetkova**

Senior Lecturer  
Bogomolets National Medical University  
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0000-0002-8796-009x>

**Nataliia Korzh**

Student  
Bogomolets National Medical University  
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0009-0007-7846-4576>

**Pavlo Petrushanko**

Postgraduate Student  
Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”  
01004, 17-A Velyka Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine  
<https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

## Psychoneuroimmunological mechanisms of stress-induced mental and psychosomatic disorders

**Abstract**

**Relevance.** Psychosomatic disorders represent a significant medical and biological problem, as their development is linked to the chronic activation of stress-mediating systems, in particular the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immuno-inflammatory mechanisms, which contribute to the development and progression of somatic pathology. Despite a considerable body of research, the pathogenesis of psychosomatic disorders requires an integrative synthesis that takes into account the interaction of neuroendocrine, immunoinflammatory and metabolic mechanisms, in particular neuroinflammation, glucocorticoid resistance, activation of the kynurenine pathway and gut dysbiosis. The relevance of this study stems from the need to systematise these data and develop a comprehensive pathogenetic model that can serve as a basis for improving the diagnosis and treatment of psychosomatic disorders.

**Aim.** To systematise current scientific data on the psychoneuroimmunological mechanisms underlying the development of stress-induced mental and psychosomatic disorders by analysing the neuroendocrine, immuno-inflammatory, neurotransmitter and microbiome changes that arise under the influence of chronic stress and contribute to the development of psychosomatic pathology.

**Materials and methods.** The study involved a narrative analysis of current scientific publications in the PubMed, PMC and Scopus databases for the period 2015–2025 (187 identified, 26 included in the final analysis). Methods of systematic analysis, generalisation and comparison of scientific data were employed.

**Results.** This study systematises an integrative approach to the pathogenesis of psychosomatic disorders, uniting neuroendocrine, immune, metabolic and microbiome mechanisms into a single, interconnected cascade. Key points of convergence (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, neuroinflammation) have been identified, and the concept of a pathological “vicious circle” that drives the chronicity of the process has been substantiated. It has been shown that chronic stress, via glucocorticoid resistance, neuroinflammation and kynurenine metabolism, forms a self-reinforcing pathological cycle, which underlies the chronicity of psychosomatic disorders.

**Conclusions.** Psychosomatic pathology should be regarded as a systemic, multifactorial process in which the interaction of neuroendocrine, immune and microbiome regulation plays a key role.

**Practical value.** The findings presented here can be used to deepen the understanding of the pathogenesis of psychosomatic diseases and to identify promising therapeutic targets.

**Keywords:** hypothalamic-pituitary-adrenal axis; glucocorticoid resistance; neuroinflammation; kynurenine pathway; “microbiome-gut-brain” axis.