

Молекулярные механизмы стресс-индуцированных изменений в метаболизме и нейрорегуляции

С.Ю. Карабанов, Л.В. Федулова, Е.Р. Василевская, А.А. Кибиткина
Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова Российской академии наук,
Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Хронический стресс способен вызывать широкий спектр молекулярных изменений, которые затрагивают практически все уровни регуляции обмена веществ. Ключевым пусковым механизмом является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на стрессовый стимул и последующий устойчивый выброс глюкокортикоидных гормонов, что приводит к системной перестройке энергетического обмена веществ, развитию хронического воспаления низкой степени активности, окислительного стресса, а также к устойчивым эпигенетическим модификациям. Данные процессы сопровождаются глубоким нарушением баланса между про- и антиоксидантными системами организма, значительными изменениями метаболизма жировой и мышечной тканей, включая индукцию липолиза и глюконеогенеза, а также дисфункцией лептиновой и инсулиновой сигнализации. В результате этого повышается риск развития абдоминального ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, а также других сопутствующих заболеваний. Особую роль играют индуцированные стрессом эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, способные закрепить патологический метаболический фенотип на длительный срок.

Таким образом, целью данного обзора являются систематизация и анализ современных представлений о комплексных молекулярных механизмах, лежащих в основе стресс-индуцированных изменений метаболизма и нейроэндокринной регуляции у млекопитающих.

Ключевые слова: хронический стресс; катехоламины; метаболизм; воспаление; окислительный стресс; эпигенетические модификации; микроРНК.

Как цитировать:

Карабанов С.Ю., Федулова Л.В., Василевская Е.Р., Кибиткина А.А. Молекулярные механизмы стресс-индуцированных изменений в метаболизме и нейрорегуляции // Гены и клетки. 2026. Т. 21, № 2. С. XX–XX. DOI: 10.17816/gc699058 EDN: COEXLM

Рукопись получена: 22.12.2025 **Рукопись одобрена:** 03.04.2026 **Опубликована online:** 30.04.2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

© Эко-Вектор, 2026

Molecular Mechanisms of Stress-Induced Changes in Metabolism and Neuroregulation

Sergey Yu. Karabanov, Liliya V. Fedulova, Ekaterina R. Vasilevskaya, Anastasiya A. Kibitkina
Federal Scientific Center for Food Systems named after V.M. Gorbатов of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic stress elicits a broad spectrum of molecular alterations affecting nearly all levels of metabolic regulation. The primary initiating mechanism involves activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a stressor, resulting in sustained glucocorticoid release. This, in turn, drives a systemic reprogramming of energy metabolism, fosters low-grade chronic inflammation and oxidative stress, and instigates persistent epigenetic modifications. These pathological processes are accompanied by a severe imbalance in pro- and antioxidant systems, significant shifts in adipose and muscle tissue metabolism, including induced lipolysis and gluconeogenesis, and impaired leptin and insulin signaling. Consequently, they elevate the risk for abdominal obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and related comorbidities. Of particular significance are stress-induced epigenetic changes, such as DNA methylation, which can serve to entrench a pathological metabolic phenotype over the long term. This review, therefore, aims to systematize and analyze current knowledge on the complex molecular mechanisms underpinning stress-induced changes in metabolism and neuroendocrine regulation in mammals.

Keywords: chronic stress; catecholamines; metabolism; inflammation; oxidative stress; epigenetic modifications; microRNA.

To cite this article:

Karabanov SYu, Fedulova LV, Vasilevskaya ER, Kibitkina AA. Molecular mechanisms of stress-induced changes in metabolism and neuroregulation. *Genes & cells*. 2026;21(2):XX–XX. DOI: 10.17816/gc699058
EDN: COEXLM

Submitted: 22.12.2025 **Accepted:** 03.04.2026 **Published online:** 30.04.2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2026

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современного общества с его высоким темпом жизни, информационной перегрузкой и социально-экономическими вызовами хронический психосоциальный стресс превратился в универсальный фактор, затрагивающий здоровье миллионов людей по всему миру. Длительное воздействие стрессоров ассоциировано с ростом распространения целого спектра патологий, включая депрессию и тревожные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и ожирение. Эта тревожная коморбидность указывает на то, что хронический стресс не просто ухудшает качество жизни, но и запускает глубокие системные нарушения в работе организма [1].

Актуальность исследования молекулярных основ стресс-индуцированных изменений обусловлена необходимостью перехода от описания последствий стресса к пониманию фундаментальных механизмов, связывающих психологическую нагрузку с соматической патологией. Традиционно ключевая роль в стресс-ответе отводится гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГН-оси) и симпато-адреналовой системе (САС) [2]. Однако в последние годы стало очевидно, что последствия их гиперактивации выходят далеко за рамки классической нейроэндокринной модели. Хронический стресс инициирует каскад взаимосвязанных событий на молекулярном уровне: от гормональных сдвигов и метаболических перестроек до устойчивого воспаления, окислительного стресса и эпигенетического репрограммирования [3]. Эти процессы образуют так называемые самоподдерживающиеся порочные круги, усугубляющие патологическое состояние даже после прекращения действия стрессора.

Перспективы данной области исследований лежат в плоскости преодоления фрагментарного подхода. Интеграция данных о сигнальных путях (сАМР/РКА, MAPK, NF-κB, Nrf2), метаболических нарушениях и долгосрочных эпигенетических модификациях позволяет построить целостную патогенетическую модель [4]. Такой синтез знаний является необходимым фундаментом для разработки новых терапевтических стратегий, направленных не на симптоматическое лечение, а на разрыв ключевых порочных кругов. В будущем это открывает возможности для таргетной фармакологической коррекции, а также для внедрения персонализированных подходов, учитывающих индивидуальные геномные и эпигеномные профили пациентов для эффективной профилактики и лечения стресс-ассоциированных заболеваний.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

При стрессе в организме активируется комплекс молекулярных и метаболических изменений, направленных на мобилизацию энергии и адаптацию к угрозе. Основные процессы происходят под контролем ГН-оси и САС.

Катехоламины (кортизол, адреналин и норадреналин) играют важную роль в метаболизме и нейрорегуляции при воздействии на организм стрессовых факторов. При остром стрессе активируется ГН-ось, что способствует мобилизации ресурсов организма: повышается концентрация глюкозы в крови за счет снижения активности инсулина, а также активизации глюконеогенеза; активизируются процессы липолиза для получения дополнительной энергии; подавляются несущественные для выживания в конкретный момент времени функции, такие как иммунный ответ и пищеварение [5, 6]. Кортизол регулирует воспалительные процессы, снижает чрезмерную активность иммунной системы. Эти эффекты помогают организму выжить в экстремальных условиях, а также восстановить гомеостаз после воздействия стресса.

Катехоламины воздействуют на широкий спектр молекулярных мишеней, среди которых основными являются адренорецепторы (α_1 , β_1 – β_3), которые относятся к семейству G-белок-связанных рецепторов и запускают каскады внутриклеточных сигналов, влияя на сердечно-сосудистую и нервную системы [7, 8].

На молекулярном уровне стимуляция β -адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, *англ.* cyclic adenosine monophosphate, сАМР) и активации протеинкиназы А, что обуславливает изменения в кардиомиоцитах, выражающиеся в повышении сократимости сердца [9, 10].

Протеинкиназа А перемещается в ядра кардиомиоцитов, активируя белок, связывающий элемент ответа цАМФ (CREB). Впоследствии происходит активация генов, связанных с гипертрофией миокарда: гены, кодирующие белки (например, β -миозин тяжелой цепи — *MYH7*) и гормоны, которые выделяются при перегрузке сердца (например, предсердный натрийуретический пептид — NPPA или ANP) [11]. Данные изменения — первые признаки перестройки метаболизма сердечной

мышцы. Активируются также гены (например, *PDK4*), меняющие механизм энергообеспечения клетки. Повышение экспрессии *PDK4* приводит к ингибированию пируватдегидрогеназного комплекса, что снижает использование глюкозы и переключает метаболизм кардиомиоцитов на окисление жирных кислот [12].

Белок CREB также способствует активации других белков (CBP, p300), которые оказывают положительное влияние на сердце во время стресса за счёт активации защитных клеточных программ и поддержания митохондриального гомеостаза. Исследования на животных и клеточных моделях показывают, что CBP и p300 участвуют в активации митохондриального стресс-ответа, способствуя экспрессии генов, связанных с защитой клеток, восстановлением митохондрий и продлением жизни [13]. Более высокие концентрации белков CBP и p300 коррелируют с усилением митохондриального ответа на стресс и увеличением продолжительности жизни, что указывает на их роль в поддержании здоровья сердца при хронических нагрузках [14]. CBP и p300 также необходимы для активации адаптивных программ в кардиомиоцитах, которые помогают клеткам справляться с повреждением и поддерживать функцию при неблагоприятных условиях, однако избыточная активация может приводить к патологической гипертрофии и фиброзу [15].

В нервной ткани при воздействии стресса катехоламины активно воздействуют на адренорецепторы (преимущественно α_2 - и β -), относящиеся к семейству G-белок-связанных рецепторов [16]. В центральной нервной системе α_2 -адренорецепторы играют важную роль в регуляции обратной связи: их активация снижает высвобождение нейромедиаторов, уменьшая чрезмерную стимуляцию нейронов, и способствует стабилизации нервной активности при стрессе [17]. β_2 -адренорецепторы, напротив, при активации катехоламинами усиливают внутриклеточную передачу сигнала через повышение концентрации цАМФ, что влияет на возбудимость нейронов, пластичность синапсов и модуляцию памяти и эмоций. Продолжительное воздействие стресса может приводить к увеличению плотности β_2 -адренорецепторов в нервной ткани, что усиливает реакцию на катехоламины способствует изменению поведения и когнитивных функций [18].

Активируемые при стрессе гормоны ГГН-оси обуславливают запуск в нейронах сложных молекулярных сигнальных путей, которые быстро перестраивают работу нервной системы и влияют на когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции. Основным сигнальным путем, способствующим этим процессам, — кальциевый и цАМФ-зависимый каскад, играющий значимую роль в регуляции активности нейронов при воздействии стресса. Повышение концентрации внутриклеточного кальция может активировать кальций-зависимые аденилатциклазы, что приводит к повышению концентрации цАМФ и активации протеинкиназы А [19, 20]. Эта цепочка событий регулирует синаптическую пластичность, выживание нейронов, рост аксонов и экспрессию генов, например через фосфорилирование транскрипционного фактора CREB [21]. Кальций также может запускать каскад реакций через активацию фосфолипазы С, что приводит к его высвобождению из внутриклеточных депо и активации протеинкиназы С. В некоторых случаях кальций и цАМФ могут взаимодействовать через путь Rap1/B-Raf/ERK, влияя на долгосрочные изменения в экспрессии генов и функции нейронов. Кроме того, кальций и цАМФ способны по-разному регулировать одни и те же мишени, обеспечивая тонкую настройку нейрональных ответов на стресс [22].

ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

Стресс оказывает комплексное влияние на обмен белков, жиров и углеводов, вызывая характерные метаболические сдвиги.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Стресс-индуцированные изменения опосредуются сложными молекулярными механизмами, включающими гормональные, сигнальные и метаболические пути. В ответ на стресс активируются гормоны и сигнальные молекулы, такие как инсулиноподобные пептиды, биогенные амины и стрессовые гормоны, которые регулируют экспрессию генов и активность ферментов, участвующих в метаболизме углеводов, изменяя концентрации гликогена, глюкозы и других сахаров [23].

Во время стресса активация САС и ГГН-оси приводит к усиленному распаду гликогена в печени и мышцах. Этот процесс регулируется как на уровне ферментов, так и на уровне экспрессии генов, кодирующих ключевые белки.

Несколько ключевых генов принимают активное участие в процессе гликогенолиза. *PYGL* (гликогенфосфоорилаза, печёночная форма) катализирует расщепление α -1,4-гликозидных связей в гликогене с образованием глюкозо-1-фосфата, активируется при стрессе через катехоламины [24]. *PYGM* (гликогенфосфоорилаза, мышечная форма) обеспечивает гликогенолиз в мышцах при

физической нагрузке и стрессе за счёт активации протеинкиназы А адреналином, что обеспечивает быструю энергию из гликогена [24].

GBE1 (амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза) участвует в регуляции структуры гликогена, но его активность снижается при стрессе, чтобы облегчить распад. *AGL* (амило- α -1,6-глюкозидаза) гидролизует α -1,6-связи в гликогене, обеспечивая полное его расщепление [25]. *PGM1* (фосфоглюкомутаза) превращает глюкозо-1-фосфат в глюкозо-6-фосфат, который далее может использоваться в гликолизе или дефосфорилироваться в печени для выхода глюкозы в кровь. *G6PC* (глюкозо-6-фосфатаза) обеспечивает превращение глюкозо-6-фосфата в свободную глюкозу, которая поступает в кровь. Экспрессия *G6PC* усиливается под действием глюкокортикоидов и глюкагона при стрессе [26]. *GAA* (α -глюкозидаза) обеспечивает медленное, но постоянное расщепление гликогена внутри лизосом. Этот механизм служит резервным источником глюкозы при длительном метаболическом стрессе [26].

Ключевые гены и ферменты глюконеогенеза обеспечивают синтез глюкозы из неуглеводных предшественников. Основные ферменты этого пути: пируваткарбоксилаза (ген *PC*), фосфоенолпируваткарбоксикиназа (*PCK1* — цитозольная и *PCK2* — митохондриальная формы), фруктозо-1,6-бисфосфатаза (*FBP1* или *FBP2*) и глюкозо-6-фосфатаза (*G6PC*) [27, 28]. Данные ферменты катализируют этапы глюконеогенеза и определяют его скорость. Их экспрессия регулируется гормонами: глюкагон и глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию *PCK1* и *G6PC*, а инсулин подавляет их экспрессию через сигнальные пути, включающие *AKT2* и транскрипционные факторы CREB и FOXO1 [29]. Дополнительные гены, такие как *FBP2* (особенно в мышцах) и *G6PC3*, также участвуют в регуляции этого процесса [28]. В разных тканях и условиях стресса уровень экспрессии этих генов может значительно меняться, обеспечивая адаптацию организма к энергетическим потребностям.

Глюконеогенез, индуцируемый глюкокортикоидами и глюкагоном в ответ на стресс, обеспечивает важное долговременное поддержание концентрации глюкозы в крови после истощения запасов гликогена. Однако постоянная стимуляция глюконеогенеза вкупе с хронически повышенной концентрацией глюкокортикоидов и катехоламинов создаёт метаболический фон, предрасполагающий к развитию инсулинорезистентности, которая является ключевым патогенетическим звеном, связывающим хронический стресс с развитием метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Инсулинорезистентность также связана с нарушением работы множества генов и ферментов, участвующих в передаче сигнала инсулина, метаболизме глюкозы и липидов, а также в воспалительных и стрессовых реакциях. Ключевые гены включают *INSR* (рецептор инсулина), *IRS1/2* (субстраты инсулинового рецептора), а также гены, регулирующие эндоцитоз инсулинового рецептора (например, *DNM1*, *DNM2*, *CBL*, *SH3GL1*) [31, 32]. Важную роль играют транскрипционные факторы PPAR- γ , FOXO1, CRTG2 и глюкокортикоидный рецептор, которые регулируют экспрессию генов, влияющих на чувствительность к инсулину [33]. Нарушения в сигнальных путях, таких как NF- κ B, TLR и TNF- α , способствуют развитию воспаления, в котором задействованы гены *NFKBIA*, *IKBKB*, *TRAF2* и *HMGAI* [34]. Среди ферментов важны глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, а также ферменты липидного обмена, такие как синтаза жирных кислот и фосфолипазы A2 [35]. Нарушения экспрессии данных генов приводят к снижению эффективности передачи сигнала инсулина, нарушению транспорта глюкозы и развитию хронического воспаления.

Липидный обмен

Стресс оказывает сложное и многогранное влияние на жировой обмен, причем эффекты зависят от продолжительности и характера стрессового воздействия. При остром стрессе активируются ГН-ось и симпатическая нервная система, что приводит к высвобождению кортикотропин-рилизинг-гормона, катехоламинов и глюкокортикоидов, стимулирующих липолиз в жировой ткани, к снижению аппетита и потере массы тела [36, 37]. Однако хронический стресс, напротив, способствует накоплению висцерального жира и развитию ожирения, главным образом за счет длительного повышения концентрации глюкокортикоидов и нейропептида Y, которые стимулируют аппетит и усиливают отложение жира [36].

На молекулярном уровне кортизол способствует накоплению триглицеридов в висцеральных адипоцитах. Он связывается с глюкокортикоидными рецепторами, плотность которых особенно высока в висцеральной жировой ткани, активирует транскрипцию гена липопротеинлипазы (*LPL*) — фермента, ответственного за гидролиз триглицеридов из циркулирующих липопротеинов и

транспорт жирных кислот внутрь адипоцитов [38]. Повышенная экспрессия и активность *LPL* в висцеральных адипоцитах приводят к усиленному захвату жирных кислот и их реэстерификации в триглицериды, что способствует увеличению объема жировых клеток и накоплению жира в абдоминальной области [39]. В условиях хронического стресса или воспаления этот процесс усугубляется: воспалительные цитокины и гиперинсулинемия также могут модулировать экспрессию *LPL* и усиливать липогенез [40]. В результате формируется метаболически активное висцеральное ожирение, связанное с инсулинорезистентностью и повышенным риском метаболических нарушений.

Активация липолиза катехоламинами происходит через связывание с $\beta 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторами на поверхности адипоцитов, что приводит к активации Gs-белка и стимуляции аденилатциклазы, увеличивающей концентрацию цАМФ в клетке [41]. Повышение концентрации цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует и активирует ключевой липолитический фермент — гормон-чувствительную липазу, а также белки, регулирующие доступ липаз к жировым каплям [42]. В результате запускается расщепление триглицеридов с высвобождением жирных кислот и глицерина. Для максимальной активации липолиза через $\beta 3$ -адренорецепторы дополнительно задействуются пути с участием киназы Src и MAP-киназы ERK [43].

Во время стресса в условиях снижения концентрации инсулина в крови усиление процесса липолиза приводит к поступлению жирных кислот в печень для β -окисления и образования кетоновых тел. Здесь на молекулярном уровне ключевую роль играет фермент HMG-CoA-синтаза 2, регулирующий скорость образования кетоновых тел. Его экспрессия и активность усиливаются под действием стрессовых гормонов и факторов, таких как PPAR α и FGF21 [44]. Таким образом, происходит частичная перестройка метаболизма на новый источник энергии — кетоновые тела, в частности β -гидроксibuтират, который выступает в том числе сигнальными молекулами, влияя на экспрессию генов через модификацию гистонов, что связывает энергетический статус клетки с регуляцией метаболизма и стресс-ответа [45]. Метаболизм кетоновых тел вызывает умеренный митохондриальный оксидативный стресс, который запускает адаптивные механизмы защиты: активацию *Nrf2*, сиртуинов и АМФ-активируемой протеинкиназы, что способствует антиоксидантной и противовоспалительной активности, а также улучшению митохондриальной функции [46]. В условиях хронического стресса или метаболических нарушений снижение кетогенеза связано с развитием жировой дистрофии печени и нарушением энергетического обмена [44].

Стресс, в особенности хронический, способствует структурным и функциональным изменениям бурой жировой ткани: увеличиваются масса ткани, размер адипоцитов и происходит переход к фенотипу, более характерному для белой жировой ткани, с накоплением триглицеридов и снижением термогенной активности [47]. Стресс также активирует накопление митохондриальных РНК и активацию киназы PKR, что приводит к снижению количества белка UCP1, но увеличению продукции гормона FGF21, способствующего нарушению терморегуляции, снижению активности бурой жировой ткани и накоплению висцерального жира [48].

БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

На молекулярном уровне стресс запускает целый ряд изменений в белковом обмене, главным образом через активацию интегрированного стресс-ответа и гормональные сигналы. При стрессе активируются киназы, фосфорилирующие фактор инициации трансляции eIF2 α , который катализирует первый этап инициации синтеза белка, способствуя связыванию инициаторной транспортной РНК с рибосомными субъединицами. Это приводит к общему снижению синтеза белка, но одновременно усиливает синтез специфических стресс-адаптивных белков, включая молекулярные шапероны и антиоксидантные ферменты [49].

При стрессе запускается катаболизм белков через несколько молекулярных путей, основными из которых являются убиквитин-протеасомная система и аутофагия. Под действием стрессовых факторов, таких как окислительный стресс и избыток кортизола, активируется экспрессия генов E3-лигаз (например, *MuRF1*, *MAFbx/Atrogin-1*), что приводит к маркировке белков убиквитином и их деградации в протеасоме [50]. Важным триггером является активация ядерного фактора «каппа-би» (nuclear factor kappa B, NF- κ B), который стимулирует экспрессию генов убиквитин-протеасомной системы в ответ на провоспалительные сигналы и протеолиз-индуцирующие факторы [51]. Каспаза-3 запускает начальный этап распада миофибрилл, расщепляя актомиозиновые комплексы и подготавливая белки к дальнейшей деградации [52], а повышение внутриклеточного кальция при

стрессе активирует кальпаины — Ca^{2+} -зависимые протеазы, разрушающие структурные белки, такие как джунктофилины [53].

Если стрессовое воздействие связано с энергетическим дефицитом, то активируется аутофагия [54]. Ключевые регуляторы этих процессов — сигнальные пути mTOR и AMPK: при стрессе подавляется активность mTOR, ингибируя синтез белка и стимулируя аутофагию, а AMPK активируется в ответ на снижение уровня энергии, усиливая катаболические процессы, что обеспечивает быстрое накопление аминокислот и поддержание клеточного гомеостаза в неблагоприятных условиях [55, 56].

Ингибирование mTORC1 приводит к уменьшению экспрессии генов рибосомных белков, снижению синтеза рибосомной РНК и нарушению сборки рибосом, что в итоге ограничивает общий уровень трансляции [57]. При хроническом стрессе подавление mTORC1 становится устойчивым, что ещё сильнее угнетает синтез белка, кроме того, снижает трансляцию матричных РНК, кодирующих компоненты трансляционного аппарата, и это дополнительно ограничивает способность клетки к синтезу белка [58]. При стрессе снижение активности mTORC1 является ключевым молекулярным механизмом, ограничивающим рибосомный биогенез и общий синтез белка, что позволяет клетке экономить ресурсы и адаптироваться к неблагоприятным условиям [59].

ВОСПАЛЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

ВОСПАЛЕНИЕ

При воздействии стресса кортизол подавляет иммунную систему, снижая выработку провоспалительных цитокинов и активность иммунных клеток, что защищает организм от чрезмерного воспаления [60]. Однако при хроническом стрессе в организме развивается слабое, но постоянное воспаление. Кортизол является мощным иммуносупрессором, но при продолжительном стрессе иммунные клетки становятся менее чувствительными к его действию. Это происходит по нескольким причинам: во-первых, снижается экспрессия глюкокортикоидных рецепторов (кодируются геном *NR3C1*) в иммунных клетках, из-за чего кортизол хуже связывается с мишенью и не может полноценно подавлять воспаление [61]. Во-вторых, хронический стресс активирует сигнальный путь MAPK p38, который фосфорилирует *NR3C1*, нарушая его считывание и, как следствие, снижение способности запускать противовоспалительные гены [61, 62]. В-третьих, при длительном стрессе увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов за счёт повышенной активности транскрипционного фактора NF- κ B, который запускает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 6 и TNF- α , блокирующих дополнительно сигналы от глюкокортикоидных рецепторов и усиливающих воспалительный ответ [63]. В результате, несмотря на высокую концентрацию кортизола, иммунная система перестаёт адекватно реагировать на его иммуносупрессивное действие и развивается хроническое воспаление [64].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Возникает при стрессе из-за дисбаланса между образованием активных форм кислорода (АФК) и способностью антиоксидантных систем их нейтрализовать. В норме АФК участвуют в клеточной сигнализации, но при стрессе их уровень резко возрастает из-за активации митохондрий, NADPH-оксидазы и других ферментов, а также снижения активности антиоксидантных ферментов [65]. Избыточные АФК повреждают липиды, белки и ДНК, вызывая нарушение функций клеток, и запускают программируемую клеточную гибель. Окислительный стресс также нарушает работу митохондрий и эндоплазматического ретикулума, что усиливает образование АФК [66]. Клетка пытается компенсировать стресс активацией защитных путей, например через транскрипционный фактор Nrf2, который регулирует экспрессию антиоксидантных белков, однако при сильном или длительном стрессе эти механизмы истощаются. В результате развивается хроническое повреждение тканей, что лежит в основе многих заболеваний, включая нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и метаболические патологии [67, 68].

При стрессе происходит усиление метаболизма, что приводит к накоплению свободных радикалов, основным источником которых являются митохондрии, и при ускоренном дыхании увеличивается утечка электронов на комплексе I и III — это приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-). Дополнительно активируются ферменты NADPH-оксидазы и ксантинооксидаза, а также усиливается окисление в микросомах, что увеличивает генерацию АФК, которые могут взаимодействовать с оксидом азота, образуя пероксинитрит — мощный окислитель, повреждающий белки, липиды и ДНК [69]. Избыточное образование АФК активирует сигнальные пути, такие как NF- κ B, MAPK и

Nrf2, что влияет на экспрессию генов, связанных с воспалением и антиоксидантной защитой. При превышении возможностей антиоксидантных систем развивается окислительный стресс, приводящий к клеточному повреждению и запуску апоптоза [70–72].

Окислительный стресс и воспаление тесно взаимосвязаны друг с другом, формируя порочный круг, который поддерживает и усиливает клеточное повреждение. АФК инициируют активацию транскрипционного фактора NF-κB, что обуславливает увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α. Последний в свою очередь стимулирует активность NADPH-оксидазы, что ведёт к дополнительному образованию АФК и дальнейшему усилению окислительного стресса [73, 74]. Повышенная концентрация АФК вызывает повреждение митохондрий, что приводит к выходу митохондриальной ДНК в цитозоль, которая активирует инфламмасому NLRP3. Это запускает каскад воспалительных реакций и приводит к увеличению секреции IL-1β, который вместе с другими провоспалительными цитокинами дополнительно поддерживает воспаление и окислительный стресс, замыкая порочный круг [74]. Молекулярный путь NF-κB и NLRP3 в контексте влияния АФК и последующего увеличения IL-1β — это взаимосвязанный цикл, поддерживающий хроническое воспаление и клеточное повреждение.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Наиболее значимые факторы эпигенетических изменений при стрессе включают метилирование ДНК и регуляцию экспрессии генов с помощью микроРНК.

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Стресс-индуцированное метилирование ДНК реализуется через активацию или подавление ферментов ДНК-метилтрансфераз, которые добавляют метильные группы к цитозинам, изменяя экспрессию генов, связанных с реакцией на стресс. Под воздействием стрессовых факторов происходит изменение метилирования промоторов некоторых генов (например, *NR3C1*, *SLC6A4*, *FKBP5*, *BDNF*, *MAO*), что может приводить к долгосрочным изменениям в регуляции гормонального и нейротрансмиссивного баланса [75]. Данные эпигенетические модификации могут проявляться гиперметилированием (приводит к подавлению экспрессии), а также гипометилированием (активация экспрессии) и часто зависят от типа и длительности стресса [76]. Важную роль играют сигнальные пути, активируемые стрессом, которые регулируют активность ДНК-метилтрансфераз и взаимодействие с другими эпигенетическими механизмами. В некоторых случаях изменения метилирования могут быть обратимыми, но при длительном или раннем воздействии стресса они способны сохраняться на протяжении жизни и даже передаваться следующему поколению, что обеспечивает гибкую, но иногда и стойкую перестройку экспрессии генов в ответ на стрессовые воздействия [77].

МИКРОРНК

МикроРНК (miR) представляют из себя небольшие некодирующие участки РНК длиной около 22 нуклеотидов, регулирующие экспрессию генов посттранскрипционно. При стрессе они играют важную роль в эпигенетической регуляции, воздействуя на ферменты, модифицирующие гистоны, такие как гистоновые ацетилтрансферазы, деацетилазы, метилтрансферазы и деметилазы, а также на зрелые матричные РНК, влияя на экспрессию генов, что может приводить к подавлению или активации синтеза различных белков [78, 79].

МикроРНК способны регулировать доступность хроматина и активность стресс-ответных генов, способствуя адаптации клеток к неблагоприятным условиям [78]. Между микроРНК и эпигенетическими механизмами существует обратная связь: сами микроРНК могут подвергаться регуляции через модификации гистонов, что формирует сложную сеть взаимного контроля. Метилирование промоторных областей генов микроРНК может подавлять их транскрипцию, тогда как деметилирование способствует их активации [80]. Модификации гистонов (ацетилирование и метилирование) регулируют доступность хроматина для транскрипционных факторов и РНК-полимеразы II, что также определяет, будет ли ген микроРНК активен или репрессирован. Нарушения в сети взаимного регулирования между микроРНК и эпигенетическими механизмами лежат в основе хронических стресс-ассоциированных заболеваний, включая метаболические и нейродегенеративные патологии [81].

Среди наиболее значимых микроРНК, изменяющих свою экспрессию при стрессе, выделяют:

miR-218 — ключевой регулятор устойчивости к стрессу и синаптической пластичности в префронтальной коре, действующий через рецептор DCC и гистондеацетилазы [82];

miR-30a — проявляет защитные эффекты, снижая окислительный стресс и апоптоз, и участвует в формировании долговременных последствий раннего стресса [83];

miR-34c — модулирует тревожное поведение, подавляя экспрессию рецептора CRFR1 в миндалинах, а также участвует в поддержании митохондриальной функции [84];

miR-16, miR-21, miR-134 — вовлечены в регуляцию апоптоза и воспалительных процессов [85, 86].

СИСТЕМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТРЕССА

Проведённый анализ позволяет интегрировать данные о молекулярных механизмах стресс-ответа в целостную патогенетическую модель, где ключевые системы, такие как нейроэндокринная, метаболическая, воспалительная и эпигенетическая, не просто функционируют параллельно, а тесно переплетаются, формируя самоподдерживающиеся порочные круги. Совокупность рассмотренных данных о формировании порочных кругов и их эпигенетическом закреплении обобщена в виде интегративной модели, представленной на рис. 1, который показывает, как изначально адаптивная реакция на острый стресс трансформируется при хроническом воздействии в устойчивую патологию.

Нейроэндокринная дисрегуляция выступает драйвером системных нарушений, инициирующим звеном которой является гиперактивация ГГН-оси и САС. Однако при хроническом стрессе поддерживаемый выброс кортизола и катехоламинов перестаёт быть адаптивным. Развивается глюкокортикоидная резистентность иммунных клеток, активирующая провоспалительные пути. В итоге система, предназначенная для подавления воспаления, способствует его переходу в хроническую форму. Одновременно катехоламины через β -адренорецепторы и сигнальные каскады (сАМР/РКА/СРЕВ, МАРК) постоянно стимулируют катаболические процессы и работу сердца, создавая предпосылки для метаболического истощения и кардиопатологии.

Параллельно в организме начинаются метаболические перестройки. Происходит активация гликогенолиза и глюконеогенеза, которые при хроническом стрессе приводят к устойчивой гипергликемии. Последняя в сочетании с повышенной концентрацией свободных жирных кислот из-за стимуляции липолиза (через *HSL* и *ATGL*) и кортизол-зависимым накоплением висцерального жира (через активацию *LPL*) создаёт фон для развития инсулинорезистентности. Нарушение инсулиновой сигнализации замыкает первый порочный круг: инсулинорезистентность ещё больше усугубляет гипергликемию и дислипидемию, способствуя развитию метаболического синдрома, который вкупе с глюкокортикоидной резистентностью приводит к активации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6). Они в свою очередь напрямую вмешиваются в инсулиновую сигнализацию, углубляя инсулинорезистентность и формируя второй порочный круг.

Одновременно с этим окислительный стресс, генерируемый митохондриями, NADPH-оксидазами и усиленным β -окислением, активирует инфламасому NLRP3, что приводит к выработке ключевого провоспалительного цитокина IL-1 β . АФК активируют NF- κ B, который стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, а те в свою очередь могут усиливать продукцию АФК, замыкая третий порочный круг, который является центральным исполнительным механизмом повреждения клеток и тканей.

Все описанные процессы находят свое отражение в долговременных эпигенетических изменениях. Гиперметилирование промоторов генов *NR3C1* и *FKBP5* закрепляет дисрегуляцию ГГН-оси и глюкокортикоидную резистентность. Модификации гистонов и изменение экспрессии микроРНК перепрограммируют работу нейронов и клеток периферических тканей. Важнейшим следствием является то, что эти эпигенетические метки создают «молекулярную память» о стрессе, которая сохраняется долгое время после прекращения действия самого стрессора и может передаваться трансгенерационно, объясняя наследственную предрасположенность к стресс-ассоциированным заболеваниям.

Подводя итог, можно отметить, что молекулярные последствия хронического стресса представляют собой не линейную цепь событий, а сложную сеть, где нарушение в одной системе неизбежно влечёт за собой сбой в других. Дисрегуляция гормональных осей, метаболические изменения, вялотекущее воспаление и окислительный стресс, закреплённые на эпигенетическом уровне, образуют устойчивый патологический процесс, который объясняет коморбидность психических (тревога, депрессия), метаболических (ожирение, диабет 2-го типа) и сердечно-сосудистых заболеваний.

Дальнейшие исследования и терапевтические стратегии будущего должны быть направлены на разрыв перечисленных порочных кругов, что требует комплексного подхода, сочетающего

фармакологическую коррекцию метаболических и воспалительных нарушений, а также на внедрение персонализированных подходов, основанных на геномных маркёрах пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа детализирует сложные молекулярные механизмы, лежащие в основе стресс-индуцированных изменений метаболизма и нейрорегуляции. Воздействие стресса на организм вызывает многочисленные изменения, которые выстроены в иерархическую структуру. Фундаментом является нейроэндокринная дисрегуляция (гиперкортизолизм, резистентность глюкокортикоидных рецепторов), которая запускает каскад метаболических перестроек (инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, дислипидемия). Эти метаболические сдвиги в свою очередь создают условия для развития окислительного стресса и хронического воспаления, которые являются непосредственными эффекторами повреждения клеток и тканей. Завершающим уровнем служат эпигенетические модификации, которые консолидируют патологический фенотип, превращая его в самоподдерживающийся процесс. Такая многоуровневая организация объясняет широкий спектр коморбидных состояний — от метаболического синдрома до депрессии, поскольку каждый уровень патогенеза вносит вклад в поражение различных органов и систем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Ю. Карабанов — определение концепции, администрирование проекта; С.Ю. Карабанов, А.А. Кибиткина — работа с данными, написание текста рукописи; Л.В. Федулова, Е.Р. Василевская, А.А. Кибиткина — анализ литературных источников; Л.В. Федулова, Е.Р. Василевская — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Неприменимо.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем имени В.М. Горбатова Российской академии наук» РАН FGUS-2024-0003.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей статьи авторы не использовали ранее полученные и опубликованные сведения (данные, текст, иллюстрации).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент, один член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.Yu. Karabanov: conceptualization, project administration; S.Yu. Karabanov, A.A. Kibitkina: data curation, writing—original draft; L.V. Fedulova, E.R. Vasilevskaya, A.A. Kibitkina: investigation; L.V. Fedulova, E.R. Vasilevskaya: writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments: Not applicable.

Ethics approval: Not applicable.

Consent for publication: Not applicable.

Funding sources: This study was part of State Assignment No. FGUS-2024-0003 of the V. M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy on data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved one external reviewer, one member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Swathi M, Manjusha S, Vadakkiniath IJ, Gururaj A. Prevalence and correlates of stress, anxiety, and depression in patients with chronic diseases: a cross-sectional study. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30:66. doi: 10.1186/s43045-023-00340-2 EDN: QHSMFF
2. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, et al. A Comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:127. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00127 EDN: YILCKD
3. Shchaslyvyi AY, Antonenko SV, Telegeev GD. Comprehensive review of chronic stress pathways and the efficacy of behavioral stress reduction programs (BSRPs) in managing diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(8):1077. doi: 10.3390/ijerph21081077 EDN: KZITLS
4. Liu H, Wang S, Wang J, et al. Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):69. doi: 10.1038/s41392-025-02141-x EDN: MICUDV
5. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0
6. Anliana, Panguhutan Sitorus H, Silitonga M. The role of cortisol in the stress response. *International Journal of Ecophysiology*. 2025;7(1):48–58. doi: 10.32734/ijoe.v7i1.19118
7. Suresh R, Subramaniam V. Molecular dynamics simulation involved in expounding the activation of adrenoceptors by sympathetic nervous system signaling. *Structural Chemistry*. 2020;31(5):1869–1885. doi: 10.1007/s11224-020-01553-5 EDN: GNYVTA
8. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev*. 2009;89(2):535–606. doi: 10.1152/physrev.00042.2006 EDN: MLPNYJ
9. Du Y, Demillard LJ, Ren J. Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life Sci*. 2021;287:120106. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120106 EDN: AVOUGG
10. Xiang W, Wang X, Li L, et al. Unveiling catecholamine dynamics in cardiac health and disease: mechanisms, implications, and future perspectives. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology*. 2023. doi: 10.53941/ijddp.2023.100012 EDN: SVJQAE
11. Liu Y, Chen J, Fontes SK, et al. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc Res*. 2022;118(2):386–398. doi: 10.1093/cvr/cvab008 EDN: FVUMTF
12. Tanaka S, Hirota A, Okada Y, et al. Fatty acid metabolism suppresses neonatal cardiomyocyte proliferation by increasing PDK4 and HMGCS2 expression through PPAR δ . *PLoS One*. 2025;20(5):e0318178. doi: 10.1371/journal.pone.0318178 EDN: XAVWCM
13. Li TY, Sleiman MB, Li H, et al. The transcriptional coactivator CBP/p300 is an evolutionarily conserved node that promotes longevity in response to mitochondrial stress. *Nat Aging*. 2021;1(2):165–178. doi: 10.1038/s43587-020-00025-z EDN: ZOVNIW
14. Cusick AM, Zdilla MJ. A conserved role of CBP/p300 in mitochondrial stress response and longevity. *FASEB Journal*. 2020;34(S1):1. doi: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.06124 EDN: KSJRNL
15. Gusterson RJ, Jazrawi E, Adcock IM, Latchman DS. The transcriptional co-activators CREB-binding protein (CBP) and p300 play a critical role in cardiac hypertrophy that is dependent on their histone acetyltransferase activity. *J Biol Chem*. 2003;278(9):6838–6847. doi: 10.1074/jbc.M211762200
16. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3-4):193–197. doi: 10.1016/j.ando.2020.03.012 EDN: WAOIVD
17. Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*. 2015;5(1):1–15. doi: 10.1002/cphy.c140007 EDN: WOHE TN
18. Edgar VA, Silberman DM, Cremaschi GA, et al. Altered lymphocyte catecholamine reactivity in mice subjected to chronic mild stress. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(1):15–23. doi: 10.1016/S0006-2952(02)01457-0 EDN: BBVOBL
19. Dunn TA, Storm DR, Feller MB. Calcium-dependent increases in protein kinase-A activity in mouse retinal ganglion cells are mediated by multiple adenylate cyclases. *PLoS One*. 2009;4(11):e7877. doi: 10.1371/journal.pone.0007877

20. Dunn TA, Wang CT, Colicos MA, et al. Imaging of cAMP levels and protein kinase a activity reveals that retinal waves drive oscillations in second-messenger cascades. *J Neurosci.* 2006;26(49):12807–12815. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3238-06.2006 EDN: XPZNZX
21. Grewal SS, Fass DM, Yao H, et al. Calcium and cAMP signals differentially regulate cAMP-responsive element-binding protein function via a Rap1-extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem.* 2000;275(44):34433–34441. doi: 10.1074/jbc.M004728200
22. Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11025. doi: 10.3390/ijms231911025 EDN: BLSYAH
23. Bobrovskikh MA, Gruntenko NE. Mechanisms of neuroendocrine stress response in drosophila and its effect on carbohydrate and lipid metabolism. *Insects.* 2023;14(5):474. doi: 10.3390/insects14050474 EDN: GJGMJS
24. Migocka-Patrzałek M, Elias M. Muscle glycogen phosphorylase and its functional partners in health and disease. *Cells.* 2021;10(4):883. doi: 10.3390/cells10040883 EDN: ZWAYUZ
25. Nadeau OW, Fontes JD, Carlson GM. The regulation of glycogenolysis in the brain. *J Biol Chem.* 2018;293(19):7099–7107. doi: 10.1074/jbc.R117.803023
26. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, et al. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 2016;5:85–100. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.02.001
27. Pang R, Xiao X, Mao T, et al. The molecular mechanism of propionate-regulating gluconeogenesis in bovine hepatocytes. *Anim Biosci.* 2023;36(11):1693–1699. doi: 10.5713/ab.23.0061 EDN: ICUJND
28. Pang Y, Hu S, Wen B, et al. Expression regulation of gluconeogenesis related genes in ovine skeletal muscle cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(6):237. doi: 10.31083/j.fbl2906237 EDN: TSMHHN
29. He L, Li Y, Zeng N, Stiles BL. Regulation of basal expression of hepatic PEPCK and G6Pase by AKT2. *Biochem J.* 2020;477(5):1021–1031. doi: 10.1042/BCJ20190570 EDN: LMCUCP
30. Seal SV, Turner JD. The ‘Jekyll and Hyde’ of gluconeogenesis: early life adversity, later life stress, and metabolic disturbances. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3344. doi: 10.3390/ijms22073344
31. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22(6):674–682. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01566.x
32. Pei J, Wang B, Wang D. Current studies on molecular mechanisms of insulin resistance. *J Diabetes Res.* 2022;2022:1863429. doi: 10.1155/2022/1863429 EDN: VTVKWR
33. Rosen ED. Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance. *J Intern Med.* 2016;280(5):443–456. doi: 10.1111/joim.12547 EDN: XUMUMR
34. Mobeen A, Joshi S, Fatima F, et al. NF-κB signaling is the major inflammatory pathway for inducing insulin resistance. *3 Biotech.* 2025;15(2):47. doi: 10.1007/s13205-024-04202-4 EDN: XKOTRS
35. Hachem J, Stapleton S. LXR and INSIG act as differentiators in the regulation of the gene expression of G6PDH and FAS under insulin resistant conditions. *The FASEB Journal.* 2021;35(S1):fasebj.2021.35.S1.03895. doi: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.03895 EDN: KSYDBE
36. Rabasa C, Dickson SL. Impact of stress on metabolism and energy balance. *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 2016;9:71–77. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.01.011
37. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):787–793. doi: 10.1016/j.coph.2009.08.007
38. Wang JC, Gray NE, Kuo T, Harris CA. Regulation of triglyceride metabolism by glucocorticoid receptor. *Cell Biosci.* 2012;2(1):19. doi: 10.1186/2045-3701-2-19 EDN: HEOIKW
39. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(2):E454–E461. doi: 10.1152/ajpendo.00203.2004
40. Barchetta I, Chiappetta C, Ceccarelli V, et al. Angiopoietin-like protein 4 overexpression in visceral adipose tissue from obese subjects with impaired glucose metabolism and relationship with lipoprotein lipase. *IJMS.* 2020;21(19):7197. doi: 10.3390/ijms21197197 EDN: MZZYGC
41. Schott MB, Rasineni K, Weller SG, et al. β-Adrenergic induction of lipolysis in hepatocytes is inhibited by ethanol exposure. *J Biol Chem.* 2017;292(28):11815–11828. doi: 10.1074/jbc.M117.777748
42. Pagnon J, Matzaris M, Stark R, et al. Identification and functional characterization of protein kinase a phosphorylation sites in the major lipolytic protein, adipose triglyceride lipase. *Endocrinology.* 2012;153(9):4278–4289. doi: 10.1210/en.2012-1127

43. Robidoux J, Kumar N, Daniel KW, et al. Maximal β 3-adrenergic regulation of lipolysis involves Src and epidermal growth factor receptor-dependent ERK1/2 activation. *J Biol Chem.* 2006;281(49):37794–37802. doi: 10.1074/jbc.M605572200
44. Asif S, Kim RY, Fatica T, et al. Hmgcs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis. *Mol Metab.* 2022;61:101494. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101494 EDN: AROWTK
45. Koronowski KB, Greco CM, Huang H, et al. Ketogenesis impact on liver metabolism revealed by proteomics of lysine β -hydroxybutyrylation. *Cell Rep.* 2021;36(5):109487. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109487 EDN: SSZRMP
46. Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med.* 2021;19(1):313. doi: 10.1186/s12916-021-02185-0 EDN: MAVCDE
47. Bel J, Niccoli S, Khaper N, Lees S. The effects of chronic stress on brown adipose tissue remodeling and metabolism. *The FASEB Journal.* 2021;35(S1):fasebj.2021.35.S1.00409. doi: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.00409 EDN: ETSPOM
48. Chang CF, Gunawan AL, Liparulo I, et al. Brown adipose tissue CoQ deficiency activates the integrated stress response and FGF21-dependent mitohormesis. *EMBO J.* 2024;43(2):168–195. doi: 10.1038/s44318-023-00008-x EDN: SXRABW
49. Ryoo HD. The integrated stress response in metabolic adaptation. *J Biol Chem.* 2024;300(4):107151. doi: 10.1016/j.jbc.2024.107151 EDN: SFWQKQ
50. Höhn A, Tramutola A, Cascella R. Proteostasis failure in neurodegenerative diseases: focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5497046. doi: 10.1155/2020/5497046 EDN: HTPANO
51. Wyke SM, Tisdale MJ. NF- κ B mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin–proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer.* 2005;92(4):711–721. doi: 10.1038/sj.bjc.6602402 EDN: TJYOBO
52. Bell RA, Al-Khalaf M, Megeney LA. The beneficial role of proteolysis in skeletal muscle growth and stress adaptation. *Skelet Muscle.* 2016;6:16. doi: 10.1186/s13395-016-0086-6 EDN: ABNULL
53. Murphy RM, Dutka TL, Horvath D, et al. Ca^{2+} -dependent proteolysis of junctophilin-1 and junctophilin-2 in skeletal and cardiac muscle. *J Physiol.* 2013;591(3):719–729. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243279
54. He C. Balancing nutrient and energy demand and supply via autophagy. *Curr Biol.* 2022;32(12):R684–R696. doi: 10.1016/j.cub.2022.04.071 EDN: WVAMEG
55. Yan Y, Zhou XE, Xu HE, Melcher K. Structure and physiological regulation of AMPK. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3534. doi: 10.3390/ijms19113534
56. Reich S, Nguyen CDL, Has C, et al. A multi-omics analysis reveals the unfolded protein response regulon and stress-induced resistance to folate-based antimetabolites. *Nat Commun.* 2020;11(1):2936. doi: 10.1038/s41467-020-16747-y EDN: PHPXEX
57. Iadevaia V, Huo Y, Zhang Z, et al. Roles of the mammalian target of rapamycin, mTOR, in controlling ribosome biogenesis and protein synthesis. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(1):168–172. doi: 10.1042/BST20110682
58. Guan BJ, Krokowski D, Majumder M, et al. Translational control during endoplasmic reticulum stress beyond phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α . *J Biol Chem.* 2014;289(18):12593–12611. doi: 10.1074/jbc.M113.543215 EDN: YELBFT
59. Rosario FJ, Powell TL, Gupta MB, et al. mTORC1 transcriptional regulation of ribosome subunits, protein synthesis, and molecular transport in primary human trophoblast cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:583801. doi: 10.3389/fcell.2020.583801 EDN: GUEMEU
60. Hoadley ME, Galea J, Singh N, et al. The role of cortisol in immunosuppression in subarachnoid haemorrhage. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):303. doi: 10.1186/s40001-023-01222-3 EDN: IGCFOC
61. Zeyen L, Seternes OM, Mikkola I. Crosstalk between p38 MAPK and GR signaling. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3322. doi: 10.3390/ijms23063322 EDN: DEONJX
62. Lea S, Li J, Plumb J, et al. P38 MAPK and glucocorticoid receptor crosstalk in bronchial epithelial cells. *J Mol Med (Berl).* 2020;98(3):361–374. doi: 10.1007/s00109-020-01873-3 EDN: VBNUWO
63. Wang Y, Xu J, Liu Y, et al. TLR4-NF- κ B signal involved in depressive-like behaviors and cytokine expression of frontal cortex and hippocampus in stressed C57BL/6 and ob/ob mice. *Neural Plast.* 2018;2018: 7254016. doi: 10.1155/2018/7254016 EDN: PMCS DY
64. Liu Z, Lei M, Bai Y. Chronic stress mediates inflammatory cytokines alterations and its role in tumorigenesis. *J Inflamm Res.* 2025;18:1067–1090. doi: 10.2147/JIR.S485159 EDN: XGFKHO
65. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86(1):715–748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037 EDN: YFKIRB

66. Chen Y, Guo X, Zeng Y, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death. *Sci Rep.* 2023;13(1):15515. doi: 10.1038/s41598-023-42760-4 EDN: IDHFAE
67. Aramouni K, Assaf R, Shaito A, et al. Biochemical and cellular basis of oxidative stress: Implications for disease onset. *J Cell Physiol.* 2023;238(9):1951–1963. doi: 10.1002/jcp.31071 EDN: CBCHTN
68. Reddy VP. Oxidative stress in health and disease. *Biomedicines.* 2023;11(11):2925. doi: 10.3390/biomedicines11112925 EDN: UJAZZQ
69. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(23):5839–5848. doi: 10.1073/pnas.1804932115 EDN: YIEYNN
70. Sadiq IZ. Free radicals and oxidative stress: signaling mechanisms, redox basis for human diseases, and cell cycle regulation. *Curr Mol Med.* 2023;23(1):13–35. doi: 10.2174/1566524022666211222161637
71. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023;97(10):2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9 EDN: QDMUZU
72. Huang M, Li J. Physiological regulation of reactive oxygen species in organisms based on their physicochemical properties. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;228(1):e13351. doi: 10.1111/apha.13351 EDN: IUAXRD
73. Puri G, Naura AS. Critical role of mitochondrial oxidative stress in acid aspiration induced ALI in mice. *Toxicol Mech Methods.* 2020;30(4):266–274. doi: 10.1080/15376516.2019.1710888 EDN: HNMBIT
74. Ramos-Tovar E, Muriel P. Molecular mechanisms that link oxidative stress, inflammation, and fibrosis in the liver. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1279. doi: 10.3390/antiox9121279 EDN: QPPUWY
75. Xu Q, Jiang M, Gu S, et al. Early life stress induced DNA methylation of monoamine oxidases leads to depressive-like behavior. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:582247. doi: 10.3389/fcell.2020.582247 EDN: DHIIXG
76. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2014;80:115–132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.013
77. Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, Godderis L. Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *J Psychosom Res.* 2017;92:34–44. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.11.005
78. Yao Q, Chen Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol.* 2019;51:11–17. doi: 10.1016/j.cbpa.2019.01.024
79. Piletič K, Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. *Arch Toxicol.* 2016;90(10):2405–2419. doi: 10.1007/s00204-016-1815-7 EDN: VFYLCQ
80. Morales S, Monzo M, Navarro A. Epigenetic regulation mechanisms of microRNA expression. *Biomol Concepts.* 2017;8(5-6):203–212. doi: 10.1515/bmc-2017-0024
81. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, et al. The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6902. doi: 10.3390/ijms21186902 EDN: PSXBSI
82. Schell G, Roy B, Prall K, Dwivedi Y. miR-218: a stress-responsive epigenetic modifier. *Noncoding RNA.* 2022;8(4):55. doi: 10.3390/ncrna8040055 EDN: GKJATY
83. Cattaneo A, Suderman M, Cattane N, et al. Long-term effects of stress early in life on microRNA-30a and its network: Preventive effects of lurasidone and potential implications for depression vulnerability. *Neurobiol Stress.* 2020;13:100271. doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100271 EDN: DCHDBQ
84. Haramati S, Navon I, Issler O, et al. microRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34. *J Neurosci.* 2011;31(40):14191–14203. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011
85. Wiegand C, Heusser P, Klinger C, et al. Stress-associated changes in salivary microRNAs can be detected in response to the Trier Social Stress Test: An exploratory study. *Sci Rep.* 2018;8(1):7112. doi: 10.1038/s41598-018-25554-x EDN: EZOLDR
86. Ibrahim S, Johnson M, Stephens CH, et al. β -Cell pre-mir-21 induces dysfunction and loss of cellular identity by targeting transforming growth factor beta 2 (Tgfb2) and Smad family member 2 (Smad2) mRNAs. *Mol Metab.* 2021;53:101289. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101289 EDN: HSXJOL

ОБ АВТОРАХ AUTHORS' INFO

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	
* Карabanов Сергей Юрьевич , канд. ветеринар. наук; адрес: Россия, 109316, Москва, ул. Талалихина, д. 26; ORCID: 0000-0002-1688-4045; eLibrary SPIN: 8046-1515; e-mail: s.karabanov@fncps.ru	* Sergey Yu. Karabanov , Cand. Sci. (Veterinary); address: 26 Talalikhina st, Moscow, Russia, 109316; ORCID: 0000-0002-1688-4045; eLibrary SPIN: 8046-1515; e-mail: s.karabanov@fncps.ru
Соавторы:	
Федулова Лилия Вячеславовна , д-р техн. наук, профессор РАН; ORCID: 0000-0003-3573-930X; eLibrary SPIN: 4079-2394; e-mail: l.fedulova@fncps.ru	Liliya V. Fedulova , Dr. Sci. (Engineering), Professor of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0003-3573-930X; eLibrary SPIN: 4079-2394; e-mail: l.fedulova@fncps.ru
Василевская Екатерина Романовна , канд. техн. наук; ORCID: 0000-0002-4752-3939; eLibrary SPIN: 8668-7770; e-mail: e.vasilevskaya@fncps.ru	Ekaterina R. Vasilevskaya , Cand. Sci. (Engineering); ORCID: 0000-0002-4752-3939; eLibrary SPIN: 8668-7770; e-mail: e.vasilevskaya@fncps.ru
Кибиткина Анастасия Анатольевна ; ORCID: 0000-0001-6934-7342; eLibrary SPIN: 7063-6360; e-mail: a.kibitkina@fncps.ru	Anastasiya A. Kibitkina ; ORCID: 0000-0001-6934-7342; eLibrary SPIN: 7063-6360; e-mail: a.kibitkina@fncps.ru

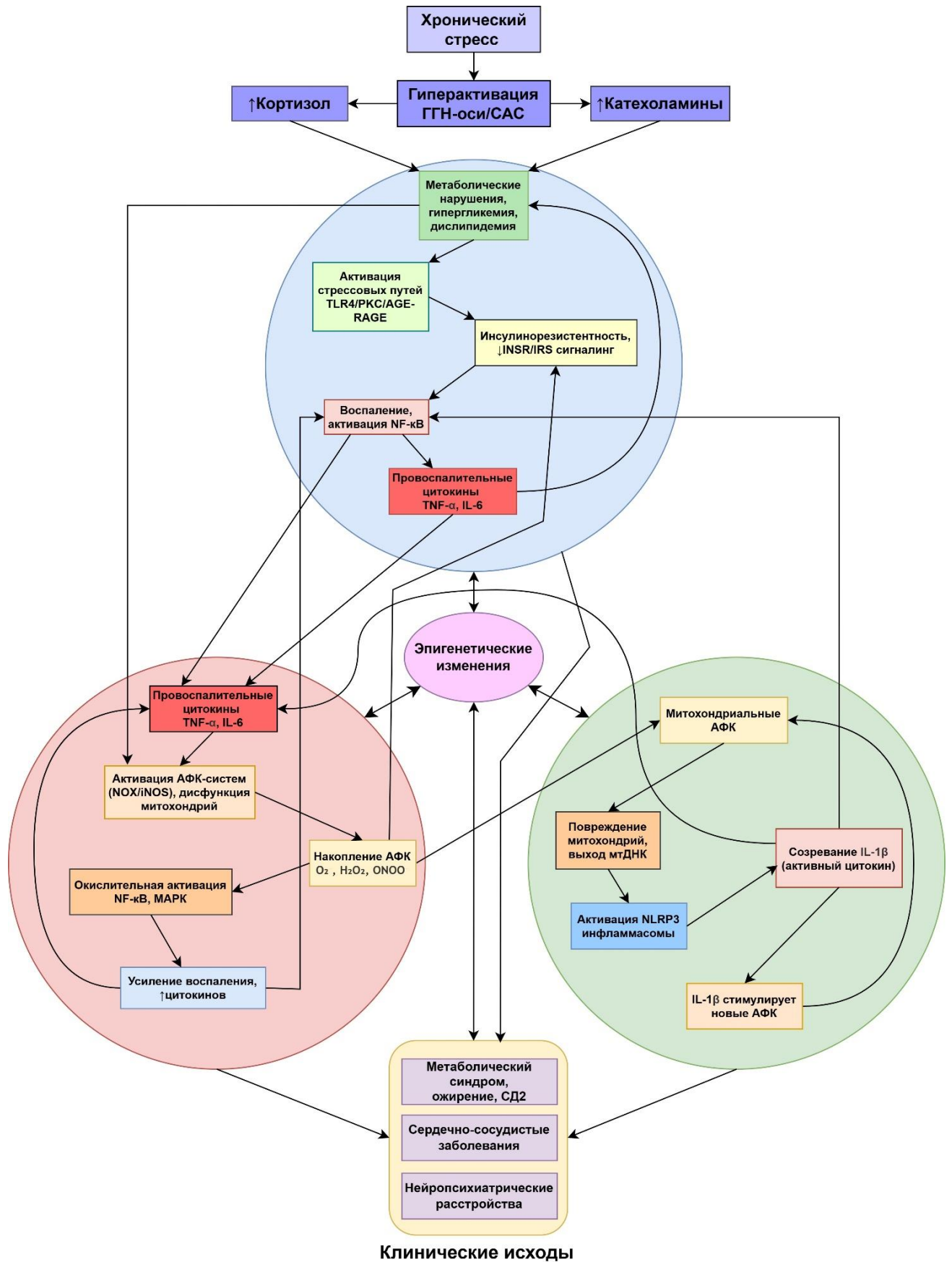


Рис. 1. Многоуровневая модель стресс-индуцированных изменений. ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; САС — симпато-адреналовая система; АФК — активные формы кислорода; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; TLR4 — толл-подобный рецептор 4; PKC — протеинкиназа C; AGE — конечные продукты гликирования; RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования; INSR — инсулиновый рецептор; IRS — субстраты инсулинового рецептора; NF-κB — ядерный фактор «каппа-би»; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; IL-6 — интерлейкин 6; NOX — никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидаза; iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NLRP3 — белок 3, содержащий пириновый домен; IL-1β — интерлейкин 1 бета.

Fig. 1. Multilevel model of stress-induced changes. HPA axis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; SAS, sympathetic-adrenal system; ROS, reactive oxygen species; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TLR4, toll-like receptor 4; PKC, protein kinase C; AGE, advanced glycation end products; RAGE, receptor for advanced glycation end products; INSR, insulin receptor; IRS, insulin receptor substrates; NF-κB, nuclear factor kappa-B; TNF-α, tumor necrosis factor alpha; IL-6, interleukin-6; NOX, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3; IL-1β, interleukin-1 beta.