



А. Є. Мудра, ORCID: 0000-0003-3219-931X

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ГОРМЕЗИС ЯК ПРОЯВ БІОЛОГІЧНОЇ ПЛАСТИЧНОСТІ ДО ВПЛИВІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Вступ. Гормезис є фундаментальним біологічним явищем, що характеризується двофазною залежністю доза – ефект, за якої низькоінтенсивні стресові впливи індують адаптивні та захисні реакції, тоді як високі рівні експозиції спричиняють клітинну дисфункцію та ушкодження. Накопичені наукові дані свідчать, що горметичні механізми відіграють ключову роль у підтриманні клітинного гомеостазу, підвищенні стійкості до стресу та сприяють здоровому довголіттю.

Мета дослідження – провести аналіз основних молекулярних шляхів, що беруть участь у горметичних процесах, та їхньої ролі у сприянні довголіттю, клітинній стійкості та захисті від шкідливих агентів. Проведено аналітичний огляд публікацій 2016–2025 років, відібраних у базі “MEDLINE/PubMed” за ключовими словами, що стосуються механізму гормезису, клітинних шляхів реакції на стрес, спричинений впливом подразників у малих і надмалих дозах.

Результати й обговорення. Аналіз сучасних літературних джерел засвідчив, що гормезис є еволюційно консервативним адаптаційним механізмом, реалізація якого забезпечується координованою активацією численних стрес-чутливих сигнальних шляхів. Молекулярну основу горметичної відповіді формує інтегрована взаємодія шляхів NF- κ B, Nrf2/Keap1, AMPK, MAPK, мітохондріальної сигналізації та активних форм кисню, які за низьких концентрацій виконують функцію вторинних месенджерів. Узгоджена активація цих регуляторних мереж стимулює антиоксидантний захист, підтримує редокс-гомеостаз, посилює аутофагію, регулює апоптоз, сприяє мітохондріальному біогенезу й оптимізації енергетичного метаболізму, а також індуює експресію генів клітинного захисту. Важливу роль у формуванні довготривалої адаптивної відповіді відіграють епігенетичні механізми, зокрема метилювання ДНК, модифікації гістонів і регуляція за участю некодуючих РНК, які забезпечують формування клітинної «стресової пам'яті».

Висновки. Гормезис варто розглядати як складний багаторівневий адаптаційний процес, а не лише як дозозалежну біологічну відповідь. Поглиблене розуміння молекулярних механізмів гормезису формує наукове підґрунтя для розроблення інноваційних профілактичних і терапевтичних стратегій, спрямованих на запобігання оксидативному стресу, хронічному запаленню, метаболічним порушенням і залежним від віку захворюванням. Перспективними напрямками подальших досліджень є ідентифікація надійних біомаркерів горметичної відповіді та визначення оптимальних параметрів впливу горметичних стимулів для їх практичного застосування в сучасній медицині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гормезис; біологічна пластичність; молекулярні механізми; сигнальні шляхи; оксидативний стрес; клітинна адаптація.

ВСТУП. Гормезис є фундаментальним біологічним, фармакологічним і токсикологічним феноменом, що характеризується двофазною залежністю типу доза – відповідь, за якої низькі рівні впливу біологічних, фізичних або хімічних чинників індують адаптивні й стимулювальні ефекти, тоді як високі дози тих самих агентів спричиняють інгібування фізіологічних процесів і розвиток токсичних ушкоджень. Такий тип відповіді розглядається як універсальний механізм біологічної адаптації, еволюційно збережений у широкого спектра живих організмів, що забезпечує підтримання гомеостазу

та підвищення стійкості до несприятливих впливів навколишнього середовища [1].

З позицій сучасної біології гормезис відображає прояв біологічної пластичності – здатності клітин, тканин і цілісного організму модифікувати функціональні реакції залежно від сили, тривалості та характеру дії стресового чинника. Стимули низької інтенсивності виконують роль сигнальних молекулярних тригерів, які активують комплекс захисно-адаптаційних механізмів ще до розвитку вираженого ушкодження. У результаті формується стан підвищеної функціональної готовності, що забезпечує більш ефективну відповідь організму на подальші, інтенсивніші стресові впливи [2].

Отже, гормезис є не лише проявом дозозалежної біологічної відповіді, а й складним багаторівневим регуляторним процесом, що ґрунтується на інтеграції клітинних сигнальних мереж, механізмів зворотного зв'язку та координації між різними рівнями біологічної організації. Властива горметичній відповіді нелінійність свідчить про те, що функціонування біологічних систем не обмежується простою моделлю стимул – відповідь, а визначається взаємодією порогових механізмів, регуляторних модулів і адаптивних сигнальних шляхів, які оптимізують виживання, підтримання гомеостазу та функціональну стійкість організму в умовах мінливого навколишнього середовища. Протягом останнього десятиліття суттєво зросла кількість наукових публікацій, присвячених вивченню впливу низьких і наднизьких концентрацій та інших подразників на живий організм, тобто горметичному феномену [3; 5; 10].

Для опису горметичного феномена знадобилися десятиліття систематичних досліджень, у ході яких поступово виділялися кількісні та якісні параметри, що його визначають. Нині ця концепція широко визнана у світі науки як фундаментальна модель біологічної відповіді, хоча її значення залишається предметом постійних дискусій у різних дисциплінах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для досягнення поставленої мети здійснено огляд наукових публікацій переважно з високим індексом цитування, опублікованих англійською мовою у 2016–2025 роках. Пошук літературних джерел проводили у квітні – червні 2026 року з використанням електронної бази медичних і біологічних публікацій “MEDLINE/PubMed”. Для первинного відбору релевантних матеріалів застосовували ключові слова англійською мовою: “Defense mechanism”, “Hormesis”, “Oxidative stress”, “Biological plasticity”, “Cellular adaptation”, “Signaling pathways”, у результаті чого було відібрано 20 публікацій. У подальшій роботі додатково залучено дослідження, присвячені молекулярним механізмам горметичної відповіді, що підкреслюють взаємозв'язок між клітинними сигнальними шляхами, регуляцію генів і адаптивними процесами. До огляду не включали роботи описового характеру, тези, коментарі та публікації без повного тексту.

Подальше опрацювання відібраних джерел включало їх систематизацію, порівняльне оцінювання та узагальнення отриманих результатів з метою визначення

ключових механізмів впливу низьких доз подразників на організми та формування сучасного уявлення про горметичну реакцію.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Ідея про те, що токсичні речовини можуть спричиняти протилежні ефекти залежно від дози, має давнє коріння в історії медицини. Ще Гіппократ задокументував, що *Helleborus niger* (різдвяна троянда), рослина, відома тим, що спричиняє симптоми, подібні до холери, у разі застосування в дуже малих дозах може використовуватися для лікування цього захворювання. Це практичне спостереження відображало концепцію залежності від дози двофазної відповіді.

Однак найбільш значний внесок у розуміння залежності доза – ефект зробив Парацельс. Цей багатогранний німецький лікар і алхімік у своїй медичній практиці усвідомив, що ефективність і токсичність речовин передусім залежать від дози, що вводиться [4].

Гормезис тісно пов'язаний з концепцією гомеостазу, позначає не просто реакцію на зовнішні стимули, а складну еволюційну систему біологічної адаптації.

З системного погляду гормезис можна інтерпретувати як динамічне розширення класичного гомеостазу. Тоді як традиційний гомеостаз спрямований на підтримку фізіологічних параметрів у заданих діапазонах, гормезис є проактивним механізмом, що використовує низькоінтенсивні впливи як інформаційні сигнали, що запускають реакції, які не тільки відновлюють, але й посилюють гомеостатичну здатність організму. Це профілактичне посилення готує організм до протистояння потенційним майбутнім стресорам більшої інтенсивності. Отже, гормезисна відповідь є не просто реактивною, а запобіжною: вона використовує інформацію про навколишнє середовище у формі підпорогового стресу для оптимізації розподілу біологічних ресурсів і підвищення загальної стійкості організмів [5].

Молекулярні механізми горметичної відповіді різняться залежно від інтенсивності впливу: стимулювальні ефекти низьких доз реалізуються переважно через активацію транскрипції та трансляції, тоді як інгібувальні ефекти високих доз, імовірно, опосередковуються негеномними механізмами. Це підтверджується експериментальними даними, згідно з якими блокування транскрипції та трансляції усуває стимулювальну відповідь на низькі дози, але не впливає на інгібувальну дію високих концентрацій [6].

Фундаментальною особливістю горметичної відповіді є її системний і скоординований характер, який забезпечується міжклітинною комунікацією на різних рівнях біологічної організації. Передача інформації між клітинами здійснюється за допомогою сигнальних молекул, що координують адаптивні реакції тканин і органів. Висока ефективність цих механізмів зумовлена здатністю навіть невеликої кількості сигнальних медіаторів ініціювати узгоджену клітинну відповідь [7].

Горметична відповідь інтегрує сигнали на різних рівнях біологічної організації – від окремих клітин до тканин і фізіологічних систем, забезпечує координацію адаптивних реакцій відповідно до характеру стресового впливу. Така багаторівнева взаємодія узгоджує молекулярні та клітинні процеси, формує цілісну адаптивну відповідь організму. Ключову роль у цій інтеграції відіграє міжклітинна комунікація, яка служить «функціональним клеєм», який перетворює індивідуальні клітинні відповіді на інтегровану адаптивну стратегію для організму загалом [8].

Гормезис розглядається як еволюційно збережена адаптивна стратегія, поширена серед різних груп організмів, що свідчить про її велике біологічне значення та селективні переваги. Активація горметичних механізмів забезпечує ефективний розподіл біологічних ресурсів шляхом індукції захисних процесів лише за умов помірного стресового впливу, запобігає як недостатній адаптації, так і надмірній активації захисних систем, що супроводжується зайвими енергетичними витратами [9].

Основні молекулярні механізми, що лежать в основі гормезової відповіді, підкреслюють взаємозв'язок між клітинними сигнальними шляхами, регуляцією генів і адаптивними процесами. Сучасні дані вказують на те, що гормеза опосередковується скоординованою активацією чутливих до стресу транскрипційних факторів, індукцією захисних білків, модуляцією окислювально-відновного балансу, посиленням аутофагічних процесів і тонкою регуляцією апоптозу. Ці механізми сходяться для підвищення клітинної стійкості та сприяння адаптації організму до несприятливих умов, що має потенційне терапевтичне застосування за різних патологічних станів [10].

Одним із найважливіших сигнальних шляхів гормезису є шлях ядерного чинника каппа В (NF- κ B), найважливішого транскрипційного чинника реакції клітини на запальні стимули. NF- κ B контролює експресію

ключових хемокінів і цитокінів і сам активується багатьма із цих молекул за допомогою механізму зворотного зв'язку. Динаміка активації NF- κ B, що включає транслокацію із цитоплазми в ядро, має фундаментальне значення для правильної експресії його цільових генів і для модуляції запальної реакції під час клітинного стресу. Цікаво, що активація NF- κ B може демонструвати значну гетерогенність навіть в однорідних популяціях клітин, що здаються, що передбачає існування тонко скоординованих регуляторних механізмів на рівні окремих клітин [11].

Сигналізація, яка здійснюється активними формами кисню (далі – АФК), є ще одним важливим шляхом у гормезовій відповіді. На відміну від традиційного погляду, що розглядає АФК суто як шкідливі речовини, модель гормезису визнає, що за низьких концентрацій ці молекули діють як важливі вторинні месенджери. АФК у відповідних концентраціях запускають шляхи відновлення та посилення антиоксидантного захисту, стимулюють клітину до реалізації захисних механізмів. За низьких рівнів АФК діють на більш ранніх стадіях, активують чутливі до окислювально-відновних процесів шляхи, як-от Nrf2 (ядерний фактор еритроїдного 2-зв'язаного фактора 2) і AMPK (AMP-активована протеїнкіназа), запускає таким чином каскад, який включає антиоксидантний захист і процес самоочищення клітини. Ця подвійна роль АФК чудово ілюструє концепцію гормезису: у низьких дозах вони активують адаптивні реакції, а у високих концентраціях зумовлюють окислювальний стрес і пошкодження клітин [12].

Мітоген-активовані протеїнкінази являють собою ще один сигнальний шлях, що бере участь в опосередкуванні гормезової відповіді. Ці ферментативні каскади, чутливі до різних стресових стимулів, як-от УФ-випромінювання, тепловий шок і ксенобіотики, передають сигнал від клітинного рецептора до ядра, де вони активують фактори транскрипції, що регулюють експресію захисних генів. Тонко налаштована модуляція активності мітоген-активованої протеїнкінази під час гормезису значно сприяє балансуванню стимуляції адаптивних реакцій і запобіганню потенційно шкідливим гіперактивним реакціям [13].

Фундаментальний аспект гормезису – це міжклітинна комунікація, яка посилює і координує адаптивну відповідь. Клітини, схильні до стресу низької інтенсивності, виділяють сигнальні молекули, які можуть впливати на

сусідні клітини, створюючи скоординовану відповідь на тканинному рівні. Це явище спостерігалось в дослідженнях динаміки NF-κB, де було показано, що паракринна сигналізація дозволяє клітинам кодувати положення та силу сигналів небезпеки за допомогою просторово-часової активації NF-κB [14]. Ця комунікаційна мережа сприяє колективній стійкості тканини, забезпечує більш надійну та скоординовану відповідь на зовнішні впливи.

Контроль експресії генів є одним із центральних механізмів, за допомогою якого проявляється горметична відповідь. Різні чутливі до стресу транскрипційні фактори регулюють зміни в експресії певних наборів генів, сприяють адаптації клітин до стимулів низької інтенсивності. Nrf2 виступає як ключовий регулятор горметичної відповіді, особливо щодо окислювального стресу. У нормі Nrf2 знаходиться в цитоплазмі, де зв'язується з Keap1 (білком 1, асоційованим з ECH, подібним до Kelch), який спрямовує його на протеасомну деградацію. Однак у разі окислювального стресу низької інтенсивності, що характеризується АФК, Nrf2 дисоціює від Keap1 і переміщується в ядро, де запускає антиоксидантну відповідь. Важливо відзначити, що активація Nrf2 АФК передуює і сприяє наступним ефектам, як-от експресія антиоксидантних ферментів і метаболічна адаптація, посилює його роль раннього медіатора в горметичному каскаді. Цей сигнальний шлях є показовим прикладом того, як клітини виявляють субтоксичні рівні стресорів і реагують, активуючи захисні шляхи [15].

Важливість цієї системи підкреслюється дослідженнями, що пов'язують поліморфізми в генах шляху Nrf2 – Keap1 з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, що передбачає, що порушення цього шляху можуть знизити адаптивні здібності організму. У шкірі система Nrf2 відіграє ключову роль у захисті від окислювального стресу [16]. За активації в низьких дозах Nrf2 індукує вироблення антиоксидантних ферментів, як-от супероксиддисмутаза (далі – СОД), тим самим посилює захист шкіри від вільних радикалів. Цей молекулярний механізм лежить в основі сприятливого впливу гормезису на омолодження шкіри.

NF-κB, окрім своєї ролі на сигнальних шляхах стресу, також функціонує як важливий регулятор експресії генів під час горметичної відповіді. Його активація приводить

до ядерної транслокації та зв'язування зі специфічними промоторними послідовностями, модулює експресію генів, що беруть участь у запаленні, імунитеті та виживанні клітин. Нещодавні дослідження показали, що невеликі варіації в рівнях експресії генів регуляторного ланцюга NF-κB у різних клітинах можуть приводити до динамічних відповідей, що значно різняться, на той самий стимул [17]. Ця гетерогенність в експресії генів сприяє пластичності горметичної відповіді та її здатності адаптуватися до різних умов навколишнього середовища.

Окрім того, структурні зміни ДНК, що регулюють роботу генів, як-от метилювання ДНК, модифікації гістонів і регуляція, опосередкована некодуючими РНК, є додатковим рівнем контролю експресії генів у гормезовій відповіді. Ці епігенетичні модифікації можуть змінювати склад хроматину та транскрипцію генів без зміни послідовності ДНК. У гормезисі стимули низької інтенсивності можуть спричинити специфічні епігенетичні зміни, які посилюють експресію захисних генів, пригнічують шкідливі гени. Цей механізм сприяє формуванню клітинної стресової пам'яті, що забезпечує ефективнішу реакцію на подальші впливи та надає молекулярну основу для довгострокових ефектів гормезису [18].

Антиоксидантні ферменти є ще однією ключовою категорією захисних білків, що індукуються у процесі гормезису. Зокрема, СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза й інші антиоксидантні ферменти активуються у відповідь на помірний окислювальний стрес, значно підвищують здатність клітини до реагування на АФК. Ця адаптивна відповідь переважно опосередковується активацією транскрипційного фактора Nrf2 [19]. Примітно, що цей молекулярний механізм лежить в основі парадоксу, згідно з яким незначна дія прооксидантів приводить до посилення антиоксидантного ендогенного захисту, феномена, що має центральне значення для концепції гормезису.

Гормезова відповідь включає значні зміни клітинного енергетичного метаболізму, що покращують використання енергетичних ресурсів для підтримки адаптивних і захисних процесів. Ці метаболічні адаптації є фундаментальним аспектом гормезису та сприяють підвищенню клітинної стійкості [20]. Під час гормезової відповіді спостерігається тимчасове підвищення ефективності мітохондрій і здатності до виробництва АТФ. Це метаболічне посилення забезпечує необхідну енергію підтримки процесів

відновлення і захисту, активованих у відповідь стрес. Мітохондрії, окрім того, що відіграють центральну роль в енергетичному метаболізмі, також виступають як датчики стресу й беруть активну участь в організації гормезової відповіді. Мітохондріальний біогенез, тобто збільшення кількості й ефективності мітохондрій, часто стимулюється під час гормезису, що сприяє збільшенню клітинної дихальної здатності та більш ефективному виробництву енергії [21].

АФК відіграють парадоксальну роль у модулюванні енергетичного метаболізму під час гормезису. У помірних концентраціях мітохондріальні АФК діють як сигнальні молекули, що активують фактори транскрипції, як-от Nrf2 та PGC-1 α (коактиватор 1-альфа рецептора, що активується проліфераторами пероксисом гама), сприяють експресії генів, що беруть участь у мітохондріальному. Цей механізм демонструє, як помірний окислювальний стрес може привести до загального покращення метаболічної ефективності, що є центральним принципом гормезису. У відповідних концентраціях АФК діють як сигнальні молекули, запускають шляхи відновлення та посилюють антиоксидантний захист [22].

ВИСНОВКИ. Проведений аналітичний огляд сучасних досліджень засвідчив, що гормезис є універсальним еволюційно консервативним механізмом адаптації, який реалізується через двофазну дозозалежну відповідь: низькоінтенсивні впливи активують захисні й адаптаційні процеси, тоді як високі дози індукують клітинне ушкодження і пригнічення функціональної активності. Така особливість визначає гормезис як фундаментальний механізм підтримання клітинної та системної стійкості в умовах дії стресових чинників.

Аналіз літературних джерел показав, що молекулярною основою горметичної відповіді є інтегрована взаємодія сигнальних шляхів NF- κ B, Nrf2/Keap1, AMPK, MAPK, мітохондріальної сигналізації та активних форм кисню, які функціонують не ізольовано, а як взаємопов'язана регуляторна мережа. Їх координована активація забезпечує індукцію антиоксидантного захисту, регуляцію запальної відповіді, підтримання редокс-гомеостазу, стимуляцію аутофагії, оптимізацію енергетичного метаболізму та контроль процесів виживання клітин.

Встановлено, що ключовою особливістю гормезису є здатність низьких концентрацій

стресорів виконувати функцію сигнальних молекул, які запускають експресію захисних генів, синтез антиоксидантних ферментів, мітохондріальний біогенез і епігенетичні перебудови, формують феномен клітинної «стресової пам'яті». Саме ці процеси забезпечують довготривале підвищення адаптаційного потенціалу організму та його готовність до подальших несприятливих впливів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що поглиблене розуміння молекулярних механізмів гормезису створює наукове підґрунтя для розроблення нових профілактичних і терапевтичних стратегій, спрямованих на підвищення клітинної резистентності, уповільнення процесів старіння та профілактику захворювань, асоційованих з оксидативним стресом, хронічним запаленням і порушенням енергетичного метаболізму. Перспективними напрямками подальших досліджень є уточнення молекулярних меж горметичних ефектів для різних типів стресорів, ідентифікація специфічних біомаркерів горметичної відповіді й оцінювання можливостей їхнього клінічного застосування в персоналізованій медицині.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ (ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ): Автор заявляє про відсутність стороннього фінансування для проведення цього дослідження та написання цієї статті.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ (ПРОТОКОЛ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ): Автор рукопису засвідчує, що підготовка рукопису здійснювалась суто на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіковані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку із цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики "COPE" (Committee on Publication Ethics).

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT; А.Є. Мудра – інтерпретація результатів, написання, остаточне затвердження статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Конфлікт інтересів відсутній.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ (DATA AVAILABILITY): Автор рукопису засвідчує, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) і статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором за обґрунтованим запитом.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автор рукопису

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Calabrese, E. J., & Agathokleous, E. (2022). Hormesis is an evolutionary expectation: Implications for aging. *Biogerontology*, 23 (3), 381–384. <https://doi.org/10.1007/s10522-022-09964-z>
2. Calabrese, E. J., Pressman, P., Hayes, A. W., Dhawan, G., Kapoor, R., Calabrese, V., Agathokleous, E., Iavicoli, I., & Giordano, J. (2023). Hormesis, biological plasticity, and implications for clinical trial research. *Ageing Research Reviews*, 90, Article 102028. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102028>
3. Calabrese, E. J. (2018). Originator of the hormesis concept: Rudolf Virchow or Hugo Schulz. *Human & Experimental Toxicology*, 37 (9), 889–890. <https://doi.org/10.1177/0960327117751237>
4. Calabrese, E. J. (2016). The emergence of the dose-response concept in biology and medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 (12), 2034. <https://doi.org/10.3390/ijms17122034>
5. Cano-Martínez, A., Rubio-Ruiz, M. E., & Guarnier-Lans, V. (2024). Homeostasis and evolution in relation to regeneration and repair. *The Journal of Physiology*, 602 (11), 2627–2648. <https://doi.org/10.1113/JP284426>
6. Greenwood, S. N., Belz, R. G., & Weiser, B. P. (2022). A conserved mechanism for hormesis in molecular systems. *Dose-Response: A Publication of International Hormesis Society*, 20 (3), Article 15593258221109335. <https://doi.org/10.1177/15593258221109335>
7. Yao, Z., Wang, D., Wu, X., Lin, Z., Long, X., & Liu, Y. (2019). Hormetic mechanism of sulfonamides on *aliivibrio fischeri* luminescence based on a bacterial cell-cell communication. *Chemosphere*, 215, 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.045>
8. Bondy, S. C. (2023). The Hormesis concept: Strengths and shortcomings. *Biomolecules*, 13 (10), 1512. <https://doi.org/10.3390/biom13101512>
9. Costantini, D. (2019). Hormesis promotes evolutionary change. *Dose-Response: A Publication*

(A. E. Мудра) засвідчує використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту “GAIDeT” (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025), за повного людського нагляді було поставлено завдання з попередньої перевірки гіпотез, пошуку та систематизації літератури. Для цього використовували ChatGPT (OpenAI), модель GPT-5.3-mini. Усі результати, отримані за допомогою цих інструментів, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені автором, який несе повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Це повідомлення не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

of *International Hormesis Society*, 17 (2), Article 1559325819843376. <https://doi.org/10.1177/1559325819843376>

10. Calabrese, E. J., & Mattson, M. P. (2017). How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *NPJ Aging and Mechanisms of Disease*, 3, 13. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0013-z>

11. Mitchell, S., Vargas, J., & Hoffmann, A. (2016). Signaling via the nfkb system. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*, 8 (3), 227–241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>

12. Sies, H., Mailloux, R. J., & Jakob, U. (2024). Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 25 (9), 701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>

13. Yue, J., & L'opez, J. M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (7), 2346. <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>

14. Clark, H. R., McKenney, C., Livingston, N. M., Gershman, A., Sajjan, S., Chan, I. S., Ewald, A. J., Timp, W., Wu, B., Singh, A., Regot, S. (2021). Epigenetically regulated digital signaling defines epithelial innate immunity at the tissue level. *Nat Commun*, 12 (1), 1836. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22070-x>

15. Calabrese, E. J., Osakabe, N., Di Paola, R., Siracusa, R., Fusco, R., D'Amico, R., Impellizzeri, D., Cuzzocrea, S., Fritsch, T., Abdelhameed, A. S., Wenzel, U., Franceschi, C., & Calabrese, V. (2023). Hormesis defines the limits of lifespan. *Ageing Research Reviews*, 91, Article 102074. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102074>

16. Dhyani, N., Tian, C., Gao, L., Rudebush, T. L., & Zucker, I. H. (2024). Nrf2-Keap1 in cardiovascular disease: Which is the cart and which the horse? *Physiology (Bethesda, Md.)*, 39 (5). <https://doi.org/10.1152/physiol.00015.2024>

17. Son, M., Wang, A. G., Keisham, B., Tay, S. (2023). Processing stimulus dynamics by the NF-κB network

in single cells *Exp Mol Med*. 55 (12), 2531–2540. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01133-7>

18. Calabrese EJ. (2022). Hormesis Mediates Acquired Resilience: Using Plant-Derived Chemicals to Enhance Health. *Annu Rev Food Sci Technol*. 12, 355–381. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-062420-124437>

19. Calabrese, E. J., Kozumbo, W. J. (2021). The hormetic dose-response mechanism: Nrf2 activation. *Pharmacol Res*. 167: 105526. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105526>

20. Greenwood, S. N., Belz, R. G., & Weiser, B. P. (2022). A conserved mechanism for hormesis in molecular systems. *Dose-Response: A Publication of International*

Hormesis Society, 20 (3). Article 15593258221109335. <https://doi.org/10.1177/15593258221109335>

21. Merry, T. L., Ristow, M. (2016). Mitohormesis in exercise training, *Free Radic Biol Med*. 98, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.032>

22. Lesmana, R., Parameswari, C., Mandagi, G. F., Wahyudi, J. F., Permana, N. J., Radhiyanti, P. T., & Gunadi, J. W. (2022). The role of exercise-induced reactive oxygen species (ROS) hormesis in aging: Friend or foe. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 56 (6), 692–706. <https://doi.org/10.33594/000000594>

Адреса для листування: mcc.tdmu@gmail.com

A. Ye. Mudra

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

HORMESIS AS A MANIFESTATION OF BIOLOGICAL PLASTICITY IN RESPONSE TO ENVIRONMENTAL STRESSORS

Summary

Introduction. Hormesis is a fundamental biological phenomenon characterized by a biphasic dose – response relationship in which low-intensity stressors induce adaptive and protective responses, whereas high-intensity exposure causes cellular dysfunction and damage. Increasing evidence indicates that hormetic mechanisms play a pivotal role in maintaining cellular homeostasis, enhancing stress resistance, and promoting healthy aging.

The aim of the study – to analyze the principal molecular pathways involved in hormetic responses and evaluate their contribution to cellular resilience, longevity, and protection against environmental and endogenous stressors.

Research Methods. An analytical review of publications from 2016 to 2025 was conducted using the MEDLINE/PubMed database.

Results and Discussion. Current evidence demonstrates that hormesis represents an evolutionarily conserved adaptive mechanism mediated by coordinated activation of multiple stress-responsive signaling pathways. The molecular basis of hormetic responses involves integrated regulation of the NF- κ B, Nrf2/Keap1, AMPK, and MAPK pathways, mitochondrial signaling, and reactive oxygen species acting as secondary messengers at low concentrations. These interconnected regulatory networks stimulate antioxidant defense, maintain redox homeostasis, enhance autophagy, regulate apoptosis, improve mitochondrial biogenesis and energy metabolism, and induce the expression of cytoprotective genes. Furthermore, epigenetic modifications, including DNA methylation, histone remodeling, and non-coding RNA-mediated regulation, contribute to long-term adaptive responses by establishing cellular stress memory. Intercellular communication further coordinates tissue-level adaptation, transforming individual cellular responses into an integrated organism-wide protective strategy.

Conclusions. Hormesis should be regarded as a complex multilevel adaptive process rather than merely a dose-dependent biological response. A deeper understanding of hormetic mechanisms provides a scientific basis for developing innovative preventive and therapeutic approaches targeting oxidative stress, chronic inflammation, metabolic disorders, and age-related diseases.

KEY WORDS: hormesis; biological plasticity; molecular mechanisms; signaling pathways; oxidative stress; cellular adaptation.

Дата першого надходження статті до видання: 18.08.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 10.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026

ОГЛЯД