

---

**HORMESIS – FRIEND AND FOE IN OUR LIFE****Vasilka Ilieva**Medical University, Medical College –Plovdiv, Bulgaria [stanlita@abv.bg](mailto:stanlita@abv.bg)

**Abstract:** The phenomenon of pharmacological inversion with loss of toxic effects and manifestations of stimulation is defined as Hormesis. Hormesis is formulated as a biological phenomenon, where the beneficial effect is the result from exposure to very low doses of an agent can be toxic or even lethal at much high doses. Hormesis is characterized by a biphasic curve dose or as a response to stress factors, observing stimulation in low dose range and inhibition or toxic effects in the high dose range. The different responses of the body to the application of different doses of substances have been known since ancient times. Mithradate VI of Eupator Pontius (134-63 BC), is alleged for regularly dosing himself with taking cocktails of 65 different ingredients in very low doses as an antidote to poisoning. Paracelsus states – “Only the dose makes the poison” - strong poisons taken in small doses can be effective medicine. Nietzsche echoed the statement in his famous quote “what does not kill us makes us stronger.” German pharmacologist Hugo Schulz first described this phenomenon in 1888, noting that growth of yeast could be stimulated with small doses of poisons. His work is related to the work of another scientist, the German psychiatrist Rudolph Arndt, who observed animals who have received low doses of medicaments. Their combined work leads to the formulation of the Arndt-Schulz law or the Schulz law, which states that for each substance the small doses stimulate, the moderate doses inhibit, the large doses kill. The term “Hormesis” was introduced for the first time on scientific paper by Chester M. J. Saumana and J. Ehrlich in 1943. By the end of the 20th century, Edward Calabrese had developed the concept of all kinds of Hormesis. It is the basis of the body's adaptive processes and works literally in every sphere of our lives. Hormesis can be observed in the domain of toxicology, the radiation impact, the impact of UV rays, the development of pathological processes and the possibilities of their treatment. Psychology, sport, nutrition, cognitive functions and memory, various philosophical views explaining the essence of life, are all dealing with the phenomenon of Hormesis. The explanation of the effect of homeopathic medicines is also associated with it. We are speaking here about the main mechanism for the open, living, non-linear, and self-organized systems to adapt to changing environmental conditions while preserving their integrity and homeostasis. Mechanisms of this phenomenon are associated with the basic cell structures and their functions, such as the endoplasmic reticulum, the enzyme systems, the mitochondrial function, the modulation of transcript factors, and the gene expression.

**Keywords:** hormesis, adaptation, functions, mechanisms

**ХОРМЕЗИС – ПРИЯТЕЛ И ВРАГ В НАШИЯ ЖИВОТ****Vasilka Ilieva**Medical University, Medical College –Plovdiv, Bulgaria [stanlita@abv.bg](mailto:stanlita@abv.bg)

**Резюме:** Явлението на фармакологична инверсия със загуба на токсични ефекти и прояви на стимулация се определя като “hormesis”. Хормезис се формулира като биологично явление, при което благоприятният ефект (подобрене на здравето, толерантност на стрес, дълголетие и др.) е резултат от действието на много ниски дози агент, който може да бъде токсичен или смъртоносен при високи дози. Хормезис се характеризира с двуфазна крива доза/отговор към стресови фактори, като се наблюдава стимулация в диапазона на ниските дози, инхибиране и токсични ефекти в областта на високите дози. Различните отговори на организма при приложението на различни дози субстанции са известни от древността. Известна е историята на Митридат VI Понтийски (134-63 до н. е.), който редовно е приемал коктейли от 65 отрови в много ниски дози, предпазвайки се от опитите да бъде отровен. Парацелз заявява - „нищо не е отрова ако не се даде съответната доза” - силните отрови, взети в малка доза, могат да бъдат ефективни лекарства. Ницше перефразиращ твърдението в „това, което не ни убива ни прави по-силни”. Германският фармаколог Нуго Schulz пръв описва този феномен през 1888 г., след като отбелязва, че растежът на дрожди може да бъде стимулиран с малки дози отрови. Неговата работа е свързана с работата на друг учен, германския лекар Rudolph Arndt, който наблюдава животни, които са получили ниски дози лекарства. Техните работи водят до формулиране на „Arndt-Schulz' law” или закон Schulz, който гласи, че за всяко вещество малките дози

стимулират, умерените дози инхибират, големите дози убиват. Терминът "хормезис" е въведен за първи път в научна статия от Chester M. J. Saumana и J. Ehrlich през 1943 година. В края на 20 век Едуард Калабрезе разработва всестранно концепцията за хормезис. Феноменът хормезис е в основата на адаптивни процеси на организма и работи буквално във всяка сфера на живота. Хорметични отговори се наблюдава в токсикологията, радиационното въздействие, въздействие на UV лъчи, при температурни помени, развитието на патологични процеси, във фармакологията. Хормезис присъства в психологията, спорта, храненето, когнитивните функции и паметта. Различни философски течения, се занимават с феномена хормезис. Обяснението на ефекта на хомеопатичните лекарства се свързва също с хормезис. Хормезис е основен механизъм на живите отворени нелинейни, самоорганизиращи се системи да се адаптират къмменящите се условия на средата като запазват своята цялост и хомеостаза. Механизмите на хорметичния отговор се свързват с основни клетъчни структури и функции като ендоплазматичен ретикулум, ензимни системи, митохондриалната функция, модулиране на транскрипционни фактори и генната експресия.

**Ключови думи:** хормезис, адаптация, функции, механизми,

## ВЪВЕДЕНИЕ

Явлението хормезис получи своя ренесанс с развитието на хомеопатията и търсенето на научно обяснение за нейните ефекти. Резултатът е задълбочено проникване в основите на функциониране на живите организми и адаптацията към променящата се среда.

## ИЗЛОЖЕНИЕ

За да се разбере добре явлението хормезис трябва да се представи връзката между приложената доза и полученият ефект[1]. Във фармакологията и токсикологията, радиационната медицина са наблюдавани и приети няколко модела на крива доза/отговор – линеен безпрагов модел[2] с линейна зависимост между доза и ефект, прагов модел(Threshold effect) с наличието на прагова доза след която се наблюдава ефект. При праговия модел се приема, че подпраговата доза не може да стимулира достатъчно ефекторната система, след праговата доза има бързо нарастване на ефекта, което се наблюдава в линейна възходяща. След един максимален отговор в който все още няма токсични ефекти следват прояви на токсичност. Тази висока доза с максимален отговор без странични ефекти се определя като NOAEL(No-Agverse-Effect-Level)[3]. При ниски дози кривата доза/ефект има нелинеен характер и е възможно да се наблюдават две форми на отговор – J-образна и U-образна (или инвертирана U-образна) крива[4]. Това инвертиране на отговора е проява на хормезис. J-образната крива на хорметичен отговор е най-често срещана при биологични обекти[1][2][4]. Според Калабрезе J-образна крива на хорметичен отговор е най-често срещана и показва усилване на отговора при ниски дози[5][6]. Обикновено хорметичният отговор не достига повече от 30%-60% от максималния отговор и се наблюдава най-често в диапазона от дози 4-5 пъти по-ниски от NOAEL. Това е една от причините хормезис да бъде маргинализиран и изключен от изучаване и използване в практиката[1][7]. Засиленият отговор на стимула намалява с увеличаването на дозата и достига точка, в която повече няма хорметичен ефект. Това е точка 0 или ZEP-точка. Тук ефектът се променя в инхибиращ[1]. Независимо от споровете, които се водят около точното определение на хормезис, прието е, че има отговор на живата система към променящата се среда и еволюционно установен начин за запазване на стабилна вътрешна среда. В диапазона на ниски стресови стимули клетките включват механизми, които са насочени към цитопротекция и оцеляване, епигенетични промени, което се определя като адаптивна хомеостаза. Тези процеси се регистрират с обърната крива доза/отговор[1] [5][7]. Описани са 8000 вещества с хорметична крива доза/отговор. Хормезис се наблюдава в токсикологията[6][7][8][9], при въздействието на различни ксенобиотици върху човека - диоксин, пестициди, цигарен дим, алкохол[10][11][12]. Също при: физически упражнения[13], температурни промени[14][15][16], когнициия и висша нервна дейност[17][18][19][20], цитопротекция от различни фитонутриенти[11][21][22][23]; диета с калорийно ограничение(CR) [24][25][26]; в имунологията[27], в канцерогенезата[28][29]; радиационен хормезис свързан с фоновата радиация [30][31][32], UV-лъчение[33];невропептиди[34], прекъснат сън[18], възпаление, исхемия[26] [35][36]. Не винаги хорметичният отговор на ниски дози въздействие е с положителен ефект за живата система. Като в случаи на туморен растеж от приложение на ниски дози противотуморни средства, антибиотичната резистентност[28][29][37][38]. Хормезис е част от сложна адаптивна мрежа поддържаща хомеостазата, приемаща стресори с ниска интензивност, активираща различни клетъчни механизми за справяне: имунна система, ROS-медирирани пътища, разгънатата протеинова реакция, пътища медирирани от

протеините на топлинния шок, мембранно-медираните пътища[19][20][39], промяна на нивото на функциониране на рецепторите и на рецепторния отговор, промяна в невротрансмитерни системи; промяна в посоката и нивото на функциониране на сигнални пътища; навлизане на транскрипционни фактори в ядрото с промяна на генната експресия; синтез на цитопротективни протеини и ензими; промяна на йонното движение преди всичко на  $Ca^{2+}$ ; промяна на митохондриалната функция и митохондриалната биогенеза. На това ниво клетката избира вектор насочен към аутофагия на увредени органели и протеини и клетъчно възстановяване, или апоптоза. Адаптивната система осъществява сложна обратна връзка, променя работата на ВНС, имунната система, нервно-ендокринната система[19][20][39]. В хорметичния отговор участват: рецептори; ROS; йони ( $Ca^{2+}$ ) и йонни канали( $K^+$ , $Cl^-$ ); транскрипционни фактори: Nrf2(Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2), FOXOs(Forkhead box proteins), NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)). Хорметични ефектори участващи в хорметичния отговор са: клетъчната антиоксидантна система представена от ензими – SOD(Superoxide dismutase), GSTs(Glutathione S-transferases), GSH(Glutathione), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), Glutamate-cysteine ligase, Sulfiredixin 1 (SRXN1), Thioredoxin reductase 1(TXNRD1); сигнални пътища на протеинкинази: MAPK (kinase mitogen-activated protein kinase), пътят PI3K /AKT/mTOR; JNKs-протеинкинази; SIRT1(protein deacetylases); HSP-протеини: (Heat shock proteins) - HS-70, UPR-протеини(unfolded protein response); GRP 78 (glucose-regulated protein), IGF-1(Insulin-like growth factor 1); растежни фактори: CREB(cAMP response element-binding protein), VEGF(Vascular endothelial growth factor), BDNF(мозъчен невротрофичен фактор), FGF2(фибробластен растежен фактор), митохондриални протеини(mitochondrial unfolded protein response UPR<sup>mi</sup>); включена е калциевата регулация в митохондриите. Фактори на вътрешната среда с отношение към хорметичните ефекти са ендокринния статус, исхемията, температурни промени, невротрансмитерни вериги[19]. Хорметичният отговор най-често се опосредствува от системата на ROS. При редуцирането на молекулния кислород в клетките се образуват активни кислород – съдържащи радикали(ROS). Те притежават несдвоени електрони, което определя високата им реактивност спрямо други молекули. Най-висока токсичност притежават: супероксидния радикал( $O_2^-$ ), синглетния кислород ( $^1O_2$ ), хидроксилния радикал ( $OH^\cdot$ ), водородния пероксид ( $H_2O_2$ )[40][41]. Свободни радикали се образуват във висока концентрация в митохондриите. Високата им реактивност води до пероксидация на протеини, липиди, окисление на захари, ДНК молекули. Причини за увеличаване на ROS могат да бъдат вътрешни фактори като митохондриалните процеси на окисление, оксидантните ензими на ендоплазматичния ретикулум, метаболизма на арахидоновата киселина, ензимът ксантинооксидаза, и др., както и екзогенни фактори като йонизираща радиация, силно UV лъчение, озон, термични фактори, химични фактори като бензпирени и бойни отровни вещества, цигарен дим, йони на тежки метали, цитостатици и др. ROS участват в клетъчната сигнализация и в регулаторна обратна връзка, при която ниските концентрации на ROS водят до увеличаване нивото на антиоксидантната система в клетките и стимулация на адаптивни промени. Това двуфазно нелинейно движение, типично за живите системи и се нарича митохормезис[41]. Много интересна е постановката “PERM hypothesis”, формулираща понятието протером – протеазома(P), ендоплазматичен ретикулум(ER) и митохондрия(M) като структурно-функционален елемент, осъществяващ сложният стрес-отговор на клетките. Основната дейност на протерома е да координира и модулира два основни процеса - апоптоза и аутофагия[42]. Според “PERM hypothesis” протеазомата, ендоплазматичния ретикулум и митохондрия са хаотични осцилатори, които се синхронизират в условията на увеличен ROS-зависим стрес, увеличена осцилация на митохондриите във връзка с ROS, промени в калциевата система. Това създава единната система протером, която ще даде вектор към аутофагия и възстановяване на нарушенията в клетката или посока към апоптоза. В хипотезата PERM решаваща роля за задвижване на хаотичния осцилатор протером имат ROS. Те задвижват освен вътрешна и външна антиоксидантна система, също множество други ензимни системи, които бяха споменати - JNKs -протеинкинази, ацетилази, сигнални пътища като PARPs, SIRT, FOXOs, PI3K /AKT/mTOR, Nrf2, HSP-протеини, UPR-протеини, HSP-протеини, увеличаване на церамид, които имат отношение към процеси на цитопротекция и аутофагия[43][44]. Решаващо значение за клетъчното оцеляване има нивото на  $Ca^{2+}$  в митохондриите, което също е свързано с нивата на ROS. Хорметичният ефект и клетъчното оцеляване, насочването на процесите към аутофагия и цитопротекция, са свързани с ниска нива на  $Ca^{2+}$ . Има праг на калциево натоварване, след който клетката преминава към апоптоза. Друг участник с ключова роля за насочване на процесите към аутофагия или апоптоза са ромбоидни протеази, които се приемат за превключватели на процесите за оцеляване или смърт на клетката. В контекста на

“PERM hypothesis”, става ясно защо ниски дози антиоксиданти, фитонутриенти, полифеноли, водят до задвижване на цитопротекция и аутофагия в здрави клетки и до апоптоза в раковите [44][45]. Те имат проксидантен ефект, източници са на ROS, с което задвижват клетъчните антиоксидантни системи – ефект на парахормезис. Така единната клетъчна структурно-функционална система PERM (протеазом, ендоплазматичен ретикулум и митохондрия) може да управлява клетъчното преживяване, като използва стресовите сигнали от външната среда и в условията на хорметична доза стресор да организира преживяване на клетката, а при претоварване – води до апоптоза [12][45]. ROS сигнализацията има отношение към времевата функция на хорметичния отговор. Има краткосрочен адаптивен отговор на внезапни промени в средата в рамките на секунди. Обичайно това е отговор на стресори свързани с образуване на ROS и промяна на вътрешната антиоксидантна система в клетките представена от GSH(глутатион), GST(глутатион-S- трансфераза), GR(глутатионредуктаза), NADPH, промени във ферментни системи – тиоредоксин, сирутини (SIRT). Дългосрочният адаптивен отговор е свързан с активиране транскрипционни фактори, протеинкиназни пътища, убиквитиниране, ацетилиране, като разгъването на тези промени е в часове до няколко дни[12][35]. Най-дългосрочни са промените настъпващи на епигенетично ниво– времевата рамка може да бъде в месеци и години [12][45]. Изследователите на хорметичния механизъм все още спорят за възможността, осъществения епигенетичен отговор да се запаметява и унаследява. Тъй като хорметичният отговор е разпространен във всички еволюционни нива на живата природа, някои са склонни да приемат хормезис като еволюционен фактор, даващ възможност за справяне с факторите на променящата се среда и начин за обучение на клетките за реакция, която може да се унаследява[38]. Съществува кръстосан хормезис, където хорметични дози на едно съединение предизвикват същия отговор като при друго, вече предизвикало хорметичен отговор. Слаб температурен стрес защитава клетките от исхемия и токсини. С кръстосан хормезис се обяснява и ползата от умерени физически натоварвания, както и диета с калорийна рестрикция(CR)[21][23] [26]. В радиационата медицина е известен Bystander effect, кдето клетки подложени на ниска доза радиация предават способността за справяне със стресора на други клетки в съседство, които не са били подложени на радиационно въздействие[30][31][33]. Важни транскрипционни фактори с отношение към промяната на генната експресия, епигенетичното и геномно ниво са - Nrf2, FOXOs, NF-kb; PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ . Nrf2 е транскрипционен фактор, който обикновено се намира в цитозола свързан с протеин Keap1. Комплексът Keap1/NRF2 участва в ROS-медиацията хормезис. В условия на слаб оксидативен стрес, Keap1 освобождава Nrf2 в клетъчното ядро. Nrf2 активира транскрипцията на гени свързани с антиоксидантна активност, с противовъзпалителни, антистресови, детоксикиращи ефекти[12][46][47][48][49]. Фитонутриенти, биофлавоноиди като меки стимулатори на ендогенна антиоксидантна защита водят до активиране на Nrf2. Явлението е известно като парахормезис [22]. Този механизъм е известен за кукурмин[50], сулфорафан[51], ресвератрол[52], кверцетин, диалил сулфид от чесън[50][51][52]. Фамилията ядрени транскрипционни фактори PPAR (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ ) са свързани с експресията на гени, регулиращи липидния метаболизъм и инсулиновата резистентност, топлопродукцията, адипогенезата[53][54]. Транскрипционните фактори от фамилията FOXOs са свързани с хорметична ROS сигнализация[55][56]. Функцията на FOXOs е свързана с отговор на хорметични стресори водещи до активиране на пътища модулиращи активността на PPARs и Nrf2. Така активността на FOXOs може да зададе различна посока на хорметичния отговор. Този механизъм абсолютно се вписва в PERM хипотезата, която беше представена[43]. SIRT са NAD<sup>+</sup> зависими деацетилази, също свързани с хорметичния отговор. При нисък интензитет на стресово въздействие, SIRT1 активира голям брой транскрипционни фактори, участващи в клетъчния растеж и метаболизъм, клетъчната диференциация, с което се намалява окислително увреждане и се реализира устойчивост на стрес [57][58]. SIRT1 е ключов фактор в регулирането на митохондриалната функция. Свързан е с циркадната осцилаторна система[59]. Протеините на топлинния шок (HSP) са свързани с правилното нагъване на белтъци, транслокация на пептиди в различни клетъчни компартменти, установяване на правилна конформация, осигуряване на сруктуриране/деструктуриране на надмолекулни протеинови структури, за правилното нагъване на вече неправилно нагънати протеини, защита срещу протеинова агрегация[13][14][15][16] [59]. Шапероните осигуряват структурна цялост на протеините в клетката, действат като генетични буфери, стабилизиращи фенотипите на клетки и организми. Посочената група протеини сасвързани със стресов отговор на температурни влияния, физически усилия, исхемия, задвижват процеси на цитопротекция и невропротекция[14]. Хомеопатичният отговор също се свързва с хормезис[60][61][62]. Научното търсене за обяснение на хомеопатичния ефект дава интересен поглед върху възможните механизми на хормезис.

Външните стимули с нисък интензитет водят до промени в протеиновата алостерична функция и способността на системата да регулира по най-благоприятен начин енергийното ниво. Системата заема състояние с най-ниска свободна енергия. В състояние на болест протеините се намират във високо енергийно нестабилно състояние. Хомеопатичното лекарство е стресов стимул с нисък интензитет, който се възприема от протиновата молекула. Последва промяна на алостеричното ниво и системата се самоорганизира и връща в изходно стабилно енергийно състояние. Настъпва изцеление[60][61]. Този модел може да обясни много от промените наблюдавани при хормезис – промените в рецепторната активност, невропластичност, ензимната активност, осъществяването на епигенетичното ниво. Съвременните изследвания се насочват към нивото на нано-организация на живата материя. На това ниво наночастиците (NPs), с размери от 1-100 nm могат да имат свойството на частица и вълна и биологичните процеси имат ново свойство и проявление. Очакванията, че ниските дози NPs ще покажат хорметичен отговор не винаги се оправдават. Ниски дози наночастици показват сложен нелинеен отговор дълеч от хорметичния. По ниски дози NPs са показали повишена токсичност. Значение имат размерът на частицата, материалът на покритието, състоянието на организма реципиент. Проблемът е особено интересен в светлината на изследвания с цел постигане на прицелно повлияване на процеси в области като онкологията. Предстоят изследвания в тази посока[62]. В психологията е познат законът на Йеркс-Додсон (Jerks Dodson Low) или закон за оптималното ниво на мотивация[63]. В експерименталната психология се наблюдава връзка между стреса от сложността на поставената задача и мотивационния отговора на задачата. При ниско ниво на сложност се наблюдава линейна зависимост с отговора, с увеличаване на сложността и стреса се наблюдава U-образна крива, като с нарастване на сложността и стреса се намалява мотивацията и отговора. Приема се, че отговорът е аналогичен на хорметичния при ниски интензитети на стресора[63]. Един друг широк поглед представя хормезис като възможност за взаимодействие с полевите структури на света, времето и пространството където се разгръщат всички процеси. Това дава възможност да се активира генетичен код, да се променя времевата рамка, в която се разгръщат процесите. Тоест процесите могат да се задвижват в противоположни времеви вектори. Хормезис е начин за пребиваване на живата система в хаос и ентропия, както и в порядък. Дава възможност системата да се премества от нестабилно състояние на енергията към стабилно. Например забавяне на стареенето под влияние на хорметични стресори. Хормезис е механизъм на взаимодействие на живите системи с полевата форма на материята и с космически лъчения[64][65]. Хормезис може да бъде в основата на поведение в живота, което да осигури оптимално функциониране на организма, здраве и дълголетие. Диетичен режим с фитонутриенти, известната средиземноморска диета, калорийна рестрикция (CR), двигателен режим с ниско натоварване, умствени занимания, осигуряват добра, цитопротекция, ДНК-защита, забавяне процесите на стареене[66][67]. Възможно е изучаването на хорметични стресори и стимулираните от тях клетъчни механизми с цел намиране на „миметици“, съединения способни да възпроизведат хорметичен отговор в клетките. Такива миметици биха могли да имитират пътища стимулирани от причинители на хормезис. Отбелязват се възможности за търсене на миметици на топлинния шок, миметици свързани CR (калорийна рестрикция), радиационни миметици, имунорегулаторни миметици.[36]. Хроничното натоварване сксенобиотици, пестициди, битови токсини, радиация, електромагнитно лъчение преминава бързо здравословния хорметичен праг. Клетките поемат път към деструкция и мутация или апоптоза. Изучаването на хормезис има своите проблеми. Това е ниската доза на хорметичните стресори; трудности в отчитане на количествения отговор; индивидуалния терен за разгръщане на хормезис, който трудно се отчита; изучаване на процеса при животни с различна циркадност от човешката; времето за хорметичен отговор.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хормезис е присъщо свойство на живата система, който дава възможност за справяне със стресорите на средата, за краткосрочна и дългосрочна адаптация чрез промяна на генната експресия и генома. Изучаването на различните аспекти на хормезис в здраве и болест ще даде възможност за управление на процеса в посока здраве и хармония. Хормезис осигурява пластичност, адаптация, приспособяване на живата система. Осцилиращата клетъчна система определя посоката на адаптивни промени или бифуркация към клетъчна деструкция в зависимост от силата на стресора. Така хормезис може да осигури адаптация, но преминаването на дозовия праг е деструктивно. Тази страна на живите системи е показателна за това какъв трябва да е обликът на живота в цивилизацията ни. Напълно е възможно организирането на ежедневието,



умствената дейност и всички страни на живота в посока, която отчита всички възможности на живите системи

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Volodymyr I. Lushchak Dissection of the Hormetic Curve: Analysis of Components and Mechanisms Dose Response. 2014 Jul; 12(3): 466–479.
- [2] Hadley C. What doesn't kill you makes you stronger. A new model for risk assessment may not only revolutionize the field of toxicology, but also have vast implications for risk assessment. EMBO Rep. 2003;4(10):924–926.
- [3] Frank Schnell Dose Response NOAELs And Hormesis American Council of science and Health January 22, 2016
- [4] Calabrese EJ, Baldwin LA. The frequency of U-shaped dose responses in the toxicological literature. *Toxicol Sci.* 2001 Aug;62(2):330-8.
- [5] Calabrese, E.J. Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status *Mutat Res.* 2002 Jul;511(3):181-9.
- [6] Calabrese EJ Biphasic dose responses in biology, toxicology and medicine: accounting for their generalizability and quantitative features. *Environ Pollut.* 2013 Nov;182:452-60. doi: 10.1016/j.envpol.2013.07.046. Epub. 2013 Aug 29.
- [7] Calabrese EJ, Robyn B. Blain The hormesis database: The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Volume 61, Issue 1, October 2011, Pages 73-81
- [8] Calabrese EJ, Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 Feb 1;202(3):289-301
- [9] Calabrese EJ Hormesis is central to toxicology, pharmacology and risk assessment. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Apr;29(4):249-61. doi: 10.1177/0960327109363973.
- [10] B. Steven Kim Department of Mathematics and Statistics, California State University, Monterey Bay, Seaside, CA 93955, USA Scott M. Bartell and Daniel L. Gillen Inference for the existence of hormetic dose–response relationships in toxicology studies *Biostatistics.* 2016 Jul; 17(3): 523–536.
- [11] DP Hayes Nutritional hormesis Dose Response. 2010; 8(1): 10–15.
- [12] Mireille M. J. P. E. Stijns, Antje R. Weseler, Aalt Bast, and Guido R. M. M. Haenen Time in Redox Adaptation Processes From Evolution to Hormesis, *Review Int J Mol Sci.* 2016 окт. 17 (10): Int. J. Mol. Sci. 2016, 17(10), 1649;
- [13] Ji LL, Kang C Zhang Y. Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radic Biol Med.* 2016 Sep;98:113-122. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.025. Epub 2016 Feb 23. head shock
- [14] Dattilo S, Mancuso C, Koverech G, Di Mauro P, Ontario ML, Petralia CC, Petralia A, Maiolino L, SerrA, Calabrese EJ, Calabrese V. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. *Immun Ageing.* 2015 Nov 4;12:20. doi: 10.1186/s12979-015-0046-8. eCollection 2015.
- [15] Ryno LM, Genereux JC, Naito T, Morimoto RI, Powers ET, Shoulders MD, et al. Characterizing the altered cellular proteome induced by the stress-independent activation of heat shock factor 1. *ACS Chem Biol.* 2014;9(6):1273–83.
- [16] Westerheide SD, Raynes R, Powell C, [Xue B](#), Uversky VN. HSF transcription factor family, heat shock response, and protein intrinsic disorder. *Curr Protein Pept Sci.* 2012 Feb;13(1):86-103.
- [17] Calabrese EJ Rubio-Casillas A Biphasic effects of THC in memory and cognition *European Journal of Clinical Investigation* 48(5):e12920 · March 2018
- [18] <http://pulsify.blogspot.com/2014/01/hormesis-and-sleep-hacking.html>
- [19] Mattson MP. Hormesis Defined *Ageing Res Rev.* 2008 Jan ; 7(1): 1–7.
- [20] Calabrese E J. Hormetic mechanisms *Critical Reviews in Toxicology* Volume 43, 2013 - Issue 7 Pages 580- 606
- [21] Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Iavicoli I, Di Paola R, Koverech A, Cuzzocrea S, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity *Biochimica et Biophysica Acta(BBA) - Molecular Basis of Disease* [Volume 1822, Issue 5](#),

May 2012, Pages 753-783

- [22] Forman, Henry Jay; Ursini, Fulvio Para-hormesis :An innovative mechanism for the health protection brought by antioxidants in wine Nutrition and Aging Vol 2 no 2,3, (2014)117 - 12
- [23] Forman HJ, Davies KJ, Ursini F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para- hormesis versus free radical scavenging in vivo. Free Radic Biol Med. 2014 Jan;66:24-35.
- [24] Martucci M Ostan R, Biondi F, Bellavista E, Fabbri C, Bertarelli C, Salvioli S, Capri M, Franceschi C, Santoro A.Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm.Nutr Rev. 2017 Jun 1;75(6):442-455.
- [25] <https://progrant.com/2013/08/06/schofield-hormetic-theory-of-wellbeing/>
- [26] Visioli Francesco Xenobiotics and human health: A new view of their pharma-nutritional role PharmaNutrition, Volume 3, Issue 2, April 2015, Pages 60-64
- [27] Calabrese EJ Hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications.Crit Rev Toxicol. 2005 Feb-Mar;35(2-3):89- 295.
- [28] Fukushima S Kinoshita A, Puatanachokchai R, Kushida M, Wanibuchi H, Morimura K. Hormesis and dose– response-mediated mechanisms in carcinogenesis:evidence for a threshold in carcinogenicity of non- genotoxic carcinogens Carcinogenesis, Volume 26, Issue 11, 1 November 2005, Pages 1835- 1845
- [29] Calabrese EJ Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. Crit Rev Toxicol. 2005 Jul; 35(6):463-582
- [30] Feng Ru Tang & Weng Keong Loke Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability International Journal of Radiation Biology Volume 91, Issue 1, 2015 pages 13-27
- [31] Widel M. Intercellular Communication in Response to Radiation Induced Stress Bystander Effects in Vitro and in Vivo and Their Possible Clinical Implications Chapter (PDF Available) October 2011 with 91 Reads DOI: 10.5772/22584
- [32] Jerry M. Cuttler, Cuttler & Associates Inc., Mississauga, ON, Canada Myron Pollycove Nuclear Energy and Health: And the Benefits of Low-Dose Radiation Hormesis Dose Response. 2009; 7(1): 52–89.
- [33] Widel M .Bystander effect induced by UV radiation; why should we be interested? Postepy Hig Med Dosw(Online). 2012 Nov 14;66:828-37. doi: 10.5604/17322693.1019532
- [34] Abba J. Kastin Weihong Pan Peptides and Hormesis Crit Rev Toxicol. 2008;38(7):629-31. doi: 10.1080/10408440802026372.
- [35] Dipita Bhakta-Guha and Thomas Efferth Hormesis: Decoding Two Sides of the Same Coin Pharmaceuticals (Basel). 2015 Dec; 8(4): 865–883.
- [36] Calabrese EJ. Hormesis: a fundamental concept in biology. Microb Cell. 2014 Apr 23;1(5):145-149. doi: 10.15698/mic2014.05.145.
- [37] Dudekula N, Arora V, Callaerts-Vegh Z, Bond RA. The temporal hormesis of drug therapies. Dose Response. 2006 May 1;3(3):414-24. doi: 10.2203/dose-response.003.03.009.  
The rest of the literary reference is available to the conference organizers
- [38] Microbial Evolution and Co-Adaptation: A Tribute to the Life and Scientific Legacies of Joshua Lederberg: Workshop Summary. Antibiotic Hormesis <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945572>
- [39] Davies KJ. Adaptive homeostasis Molecular Aspects of Medicine, Volume 49, June 2016, Pages 1-7
- [40] Assim A. Alfadda and Reem M. Sallam Reactive Oxygen Species in Health and Disease Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2012, Article ID 936486, 14 pages
- [41] [http://unilab.net/Materials/estudent/Oxidative\\_stress\\_response\\_2010.pdf](http://unilab.net/Materials/estudent/Oxidative_stress_response_2010.pdf)
- [42] Chirumbolo Salvatore and Geir Björklund Mattson MP. PERM Hypothesis: The Fundamental Machinery Able to Elucidate the Role of Xenobiotics and Hormesis in Cell Survival and Homeostasis Int J Mol Sci. 2017 Jan; 18(1): 165.
- [43] Hu L., Wang H., Huang L., Zhao Y., Wang J. Crosstalk between autophagy and intracellular radiation response (Review) Int. J. Oncol. 2016 doi: 10.3892/ijo.2016.3719.
- [44] Pickering AM, Vojtovich L, Tower J, A Davies KJ. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. Free Radic Biol Med. 2013 Feb;55:109-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.001. Epub 2012 Nov 9.
- [45] Calabrese V., Carolin Cornelius, Albena T. Dinkova- Kostova, Edward J. Calabrese, and Mark P. Mattson Cellular Stress Responses, The Hormesis Paradigm, and Vitagenes: Novel Targets for Therapeutic Intervention in Neurodegenerative Disorders Antioxid Redox Signal. 2010 Dec 1; 13(11): 1763–1811.
- [46] Pall ML, Levine S Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. Sheng Li Xue Bao. 2015

- Feb 25;67(1):1-18.
- [47] Tebay LE, Robertson H, Durant ST, Vitale SR, Penning TM, Dinkova-Kostova AT, Hayes JD. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic Biol Med* 2015 Nov;88(Pt B):108-146.
- [48] Giudice A, Arra C, Turco MC. Review of molecular mechanisms involved in the activation of the Nrf2-ARE signaling pathway by chemopreventive agents. *Methods Mol Biol.* 2010; 647:37-74.
- [49] Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary Polyphenols. *Biochem Pharmacol.* 2006 Nov 30;72(11):1439-52. Epub 2006 Aug 21.
- [50] Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, Alam J, Motterlini R. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant responsive element. *Biochem J.* 2003 May 1; 371(Pt 3): 887–95.
- [51] Chen C, Pung D, Leong V, Hebbar V, Shen G, Nair S, Li W, Kong AN. Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals. *Free Radic Biol Med.* 2004 Nov 15;37(10):1578-90.
- [52] <https://mybiohack.com/blog/nrf2-cirs-sensitivities>
- [53] <https://www.selfhacked.com/blog/about-ppar-alpha-and-natural-ways-to-activate-it/>
- [54] Maulucci G, Daniel B, Cohen O, Avrahami Y, Sasson S. Hormetic and regulatory effects of lipid Peroxidation mediators in pancreatic beta cells. *Mol Aspects Med.* 2016 Jun;49:49-77. doi: 10.1016/j.mam.2016.03.001. Epub 2016 Mar 21.
- [55] Klotz LO, Steinbrenner H. Cellular adaptation to xenobiotics: Interplay between xenosensors, reactive Oxygen species and FOXO transcription factors. *Redox Biol.* 2017 Oct;13:646-654. doi: 10.1016/j.redox.2017.07.015. Epub 2017 Aug 3.
- [56] Glauser DA, Schlegel W. The emerging role of FOXO transcription factors in pancreatic beta cells. *J Endocrinol.* 2007 May;193(2):195-207.
- [57] S. Allard, Ph.D., [Evelyn Perez](#), Ph.D., [Sige Zou](#), Ph.D., and Rafael de Cabo. *Mol Dietary Activators of Sirt1 Cell Endocrinol.* 2009 Feb 5; 299(1): 58–63. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.01
- [58] <https://www.selfhacked.com/blog/nad-and-sirt1-their-role-in-chronic-health-issues/>
- [59] Petralia Antonino, Luigi Maiolino, Agostino Serra, Edward J. Calabrese and Vittorio Calabrese. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. *Immunity & Ageing* 2015;12:20
- [60] Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, Moratti E, Bonafini C, Oliosio D. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. *Homeopathy* Volume 104, Issue 2, April 2015, Pages 139–160
- [61] Calabrese EJ. Hormesis and homeopathy: a step forward. *Homeopathy.* 2017 Aug;106(3):131-132. doi: 10.1016/j.homp.2017.07.002. Epub 2017 Aug 7.
- [62] Bell IR, Ives JA, Jonas WB. Nonlinear effects of nanoparticles: biological variability from hormetic doses, small particle sizes, and dynamic adaptive interactions. *Dose Response.* 2013 Nov 7;12(2):202-32. doi: 10.2203/dose-response.13-025.Bell. eCollection 2014 May.
- [63] Calabrese EJ. Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes-Dodson Law are manifestations of hormesis. *Ageing Res Rev* 2008 Jan;7(1):8-20. Epub 2007 Jul 31.
- [64] В.П.Казначеев Взгляды В И Вернадского и феномен гормезиса, возможность генетического дефолта в эволюции биосферы и эволюции человеческого разума Материалы конференции: к 140-летию со дня рождения В. И. Вернадского. Под научной редакцией А. И. Субетто. 2003
- [65] Alistair VW Nunn, Geoffrey W Guy and Jimmy D Bell The Hormesis of Thinking A Deeper Quantum Thermodynamic Perspective? *International Journal of Neurorehabilitation* 4(3):272-287 · June 2017 with 267 Reads DOI: 10.4172/2376-0281.1000272
- [66] Vince Giuliano Multifactorial hormesis – the theory and practice of maintaining health and longevity Posted on 11. December 2012 <http://www.anti-agingfirewalls.com/2012/12/02/mitochondria-in-health-and-aging-and-possibilities-for-life-prolongation-part-1basics/>
- [67] Martucci Morena Rita Ostan Fiammetta Biondi Elena Bellavista Cristina Fabbri Claudia Bertarell Stefano Salvioli Miriam Capri Claudio Franceschi Aurelia Santoro Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm *Nutrition Reviews*, Volume 75, Issue 6, 1 June 2017, Pages 442–455