

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 577.95:571.1

© Вайсерман О.М., 2010

ГОРМЕЗИС ТА ЙОГО МОЖЛИВА РОЛЬ У ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Вайсерман О.М.

ДУ «Інститут геронтології» АМН України

Вайсерман О.М. Гормезис та його можлива роль у геронтологічних дослідженнях // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 124-129.

Однією з важливих проблем сучасної геронтології є розробка засобів подовження тривалості життя (геропротекторів). З цією метою використовують певні фармакологічні субстанції та харчові добавки. Зазвичай передбачається, що здатність геропротекторів подовжувати життя пов'язана з їхньою специфічною дією на механізми, що визначають темп старіння. Альтернативним поясненням подібних ефектів може бути індукція у підданих стресу організмів ефекту парадоксального стимулювання (гормезису), спричиненого впливом малих доз речовин, які при застосуванні у великих дозах є токсичними. Представлений аналітичний огляд присвячено обговоренню літературних даних, що підтверджують подібну можливість.

Ключові слова: геропротектори, гормезис, тривалість життя

Вайсерман А.М. Гормезис и его возможная роль в геронтологических исследованиях // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 124-129.

Разработка средств продления жизни (геропротекторов) является одной из важнейших проблем современной геронтологии. С этой целью применяют определенные фармакологические субстанции и пищевые добавки. Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у стрессированных организмов эффекта парадоксального стимулирования (гормезиса), вызванного действием малых доз факторов, которые при использовании в больших дозах являются токсичными. Представленный аналитический обзор посвящен обсуждению литературных данных, подтверждающих подобную возможность.

Ключевые слова: геропротекторы, гормезис, продление жизни

Vaiserman A.M. Hormesis and its possible role in gerontological studies // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, №1. – С. 124-129.

The development of life-extending drugs (geroprotectors) is one of major problems in modern gerontology. Certain pharmacological substations and nutrients apply for this purpose. It is usually believed that life-extending capacity of geroprotectors may be attributed to their specific anti-aging mechanisms. Induction of the hormesis (beneficial effects of low levels of stress) could be alternative explanation. In this analytic review, the evidence that life-extending effects of anti-aging drugs may be due to hormetic-like response is discussed.

Key words: geroprotectors, hormesis, life extension.

Однією з найважливіших проблем сучасної геронтології є розробка засобів подовження тривалості життя (ТЖ). Харчові добавки й фармакологічні препарати, які, як передбачається, можуть подовжувати життя, прийнято називати «геропротекторами» [6, 22]. Можливість подовження ТЖ в експерименті була продемонстрована для багатьох геропротекторів, включаючи антиоксиданти, хелатні агенти, латирогени, адаптогени, нейротропні препарати, глюкокортикоїди, статеві гормони, гормон росту, мелатонін, препарати епіфізу, інгібітори біосинтезу білка, антидіабетичні засоби, тимичні гормони, імуномодулятори, ентеросорбенти, а також міметики супероксиддисмутази й каталази [1, 10, 42]. Однак, на думку багатьох авторів, на сьогоднішній день немає жодного хімічного геропротектора, позитивний ефект якого був би незаперечно доведений [42].

Серед причин, що не дозволили дотепер розробити «справжні» геропротектори, є відсутність чітких критеріїв, що надають можливість

надійно ідентифікувати їх в експерименті. Історично єдиним критерієм ефективності геропротекторів вважають збільшення з їхньою допомогою ТЖ експериментальних тварин. Однак збільшення ТЖ як таке навряд чи може бути ефективним критерієм геропротекторної дії досліджуваних речовин. Відомо, що подовження життя було неодноразово виявлене при використанні препаратів, відносити які до геропротекторів немає ніяких підстав: ДДТ, радіоактивного пилу й т.і. [46, 47]. Причиною подібних ефектів прийнято вважати гормезис: ефект парадоксального стимулювання, спричиненого впливом малих доз речовин, які при застосуванні у великих дозах є токсичними [41].

Гормезис неодноразово було продемонстровано при додаванні в корм експериментальних рослин і тварин таких речовин, як гербіциди, пестициди, інсектициди, вуглеводи, етанол, розчинники й т.і. [16]. В останні роки активно обговорюється можливість використання горметического ефекту з метою підвищення резисте-

тності організму до ушкоджуючи впливів [4, 5] та у геронтології [26, 27, 36, 52].

Результати багатьох експериментальних й епідеміологічних досліджень показали, що гормезис може бути ефективним засобом протидії різним віковим хворобам, включаючи діабет, рак, кардіоваскулярні й нейродегенеративні захворювання [36]. Показано, що в процесі гормезису важливу роль відіграють екстраклітинні сигнальні молекули (кисень, монооксид вуглецю, оксид азоту, іон кальцію, фактор некрозу пухлин та ін.) [36]. Також він пов'язаний з активізацією сигнальних шляхів факторів росту, синтезом білків теплового шоку й ситруїнів, індукцією антиоксидантних і репаративних систем, активізацією мембранних рецепторів, стимуляцією імунної системи, компенсаторною клітинною проліферацією й деякими іншими механізмами [17, 31, 33, 36].

Найкраще вивченими є механізми радіаційного гормезису. Неодноразово було показано, що при опроміненні в малих дозах і з низькою лінійною передачею енергії (*linear-energy-transfer - LET*) можуть бути активовані інтегральні захисні процеси в організмі. Продемонстровано, що подібне опромінення стимулює внутрішньоклітинні й міжклітинні сигнальні шляхи, що приводить до активізації механізмів захисту від раку й інших захворювань, асоційованих з геномною нестабільністю [23, 57, 58, 60]. Ключовими компонентами радіаційно-індукованої горметичної відповіді є елімінація пренеопластичних і інших аберрантних клітин за допомогою апоптозу, індукція шляхів репарації ДНК, стимуляція імунної функції, синтез стрес-білків, усунення вільних радикалів, активація мембранних рецепторів, секреція цитокінів і факторів росту, а також компенсаторна клітинна проліферація [23, 57, 60]. Припускається, що низькоінтенсивне опромінення може призводити до генералізованої епігенетичної передачі сигналів між нормальними клітинами та активації генів адаптивної відповіді, що дозволяє в майбутньому краще протистояти генетичним ушкодженням [58]. Стратегія клітинного захисту залежить від інтенсивності опромінення, потужності дози й кількості ушкоджень у сусідніх клітинах [60]. Загальний ефект є результатом протидії двох різноспрямованих процесів: ушкодження ДНК, що лінійно збільшується зі збільшенням дози, й активації механізмів клітинного захисту, які найбільш ефективні при низьких дозах опромінення й малоефективні при збільшенні дози опромінення. Системна відповідь на вплив низькоінтенсивного опромінення може розвиватися як у зв'язку з ушкодженнями на базисному молекулярному рівні, так і внаслідок адаптивної відповіді, що виникає на загальноорганізменному рівні [23]. У результаті дії протективних механізмів залежність між дозою й канцерогенним ефектом не є лінійною, і в області малих доз опромінення можуть спостерігатися горметичні прояви [17]. Характер ефекту залежить від загальної дози

опромінення даної тканини: при опроміненні в дозах, що не перевищують 0,1 Гр, як правило, позитивні ефекти перевищують негативні [23]. Як було неодноразово показано, дози опромінення, що не перевищують індивідуального стохастичного порогу, можуть захищати від спонтанної неопластичної трансформації як *in vitro* [53], так і *in vivo* [56], а також приводити до супресії спонтанних злоякісних новоутворів у людей [57].

У багатьох роботах продемонстровано, що за допомогою гормезису можна подовжувати ТЖ експериментальних організмів. Збільшення ТЖ в експерименті було виявлено як при використанні різних «м'яких» стресів (опромінення, холодового й теплового шоку, гіпергравітації й т.і.) [44], так і при застосуванні різних хімічних речовин (антибіотиків, гербіцидів, пестицидів, важких металів і вуглеводнів) [46, 47, 52].

Зазвичай передбачається, що здатність геропротекторів подовжувати життя пов'язана з їхньою специфічною дією на механізми, що визначають темп старіння. Альтернативним поясненням подібних ефектів може бути індукція у підданих стресу організмів горметичної адаптивної відповіді. Представлений аналітичний огляд присвячено обговоренню літературних даних, що підтверджують подібну можливість.

Криві виживаності при впливі геропротекторів і гормезисі: формальна подібність або спільні механізми?

Ще в 70-х роках минулого століття відомий геронтолог Жорж Сейчер висловив припущення, що подовження ТЖ за допомогою агентів, що безпосередньо впливають на процес старіння, має чіткі відмінності від подібних ефектів при гормезисі [54]. Ж. Сейчер стверджував, що при «справжніх» геропротекторних впливах і при гормезисі існують виражені відмінності у формі кривих виживаності та їх гомпертцовських апроксимацій (які отримують завдяки застосуванню експонентного рівняння, що дозволяє апроксимувати ймовірність смерті як функцію віку). Так, на думку Ж. Сейчера, опромінення у малих дозах приводить до зниження уразливості на початкових етапах життя (параметр «*intercept*» у рівнянні Гомпертца), у той час як калорійне обмеження раціону (КОР), яке Сейчер наводив в якості прикладу «справжньої геропротекторної дії» - до зменшення параметра «*slope*» (темпу старіння) [54]. Однак за наступні роки була накопичена велика кількість свідчень того, що постульованої Ж. Сейчером відмінності у формі кривих виживаності при дії «справжніх» геропротекторів і гормезисі не існує. Наприклад, метааналіз досліджень, присвячених вивченню впливу антиоксидантів і КОР на характер кривих виживаності, не дозволив виявити, що ці впливи впливають на темп старіння експериментальних мишей і шурів [19].

Ж. Сейчер та Е. Трукко висловили припущення, що можливість прояву гормезису зале-

жить скоріш від функціонального стану організму, ніж від якості застосовуваного впливу [55], отже, гормезис може бути виявлений тільки в ослаблених або хворих тварин або в популяціях, які утримують в неоптимальних умовах. Тому вони вважали, що за допомогою гормезису можна надавати експериментальним тваринам можливість сягати потенціалу свого довгожителства, не виходячи за його межі, тобто, неможливо збільшувати максимальну ТЖ. Дійсно, всі відомі гормезисні засоби, крім КОР (дію якого багато сучасних авторів відносять до сфери гормезису [40, 50]), дозволяють збільшувати середню, але не максимальну ТЖ [7, 10, 25]. Але й найбільш відомі геропротектори, наприклад, антиоксиданти, збільшують середню ТЖ, а на максимальну практично не впливають [12, 61]. Більшість авторів припускають, що позитивні ефекти антиоксидантів пов'язані з тим, що вони запобігають розвитку деяких вік-залежних захворювань і тим самим поліпшують якість життя, але не сповільнюють процес старіння як такий [14].

Розвиваючи свої погляди, Ж. Сейчер та Е. Трукко висловили припущення, що гормезис може виявлятися тільки в експериментах з короткоживучим контролем [55]. Однак і можливість подовження ТЖ за допомогою геропротекторів залежить від життєздатності контрольних популяцій [34]. Наприклад, в одному з досліджень, де контрольна й експериментальна групи були сформовані на основі короткоживучої популяції *Drosophila melanogaster*, було виявлено досить виражений геропротекторний ефект екзогенного мелатоніну, якщо ж для формування контрольної й експериментальної груп були використані довгоживучі мухи, ефект або не виявлявся, або міняв знак, і середня ТЖ комах була скорочена на 10 % у порівнянні з контролем [35]. У всіх роботах, де був виявлений гормезисний ефект, подовження ТЖ не перевищувало 10-30% [48]. Але й при дії геропротекторів ТЖ у більшості випадків не збільшувалася більш ніж на 20-30% [7]. Крім того, як при гормезисі, так і при застосуванні геропротекторів, ефективність впливів є максимальною, якщо їх застосовують починаючи з ранніх етапів онтогенезу [15, 25, 39, 45].

Наприклад, застосування геропротектора 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину на личинковій стадії розвитку *Drosophila melanogaster* дозволило збільшити середню ТЖ мух на 18-20%, якщо препарат додавали в корм починаючи з 1-ї доби імагінального життя - на 12%, а при застосуванні починаючи з 20-ї доби він був неефективний [45]. Подібні закономірності виявляють і при калорійному обмеженні раціону [15].

Геропротектори: комплексність та багатофункціональність

Позитивні ефекти геропротекторів зазвичай пояснюють їхньою специфічною дією на певні механізми, що детермінують темп старіння. Наприклад, у відповідності з вільнорадикальною теорією старіння [3], вільні радикали, що утво-

рюються в процесі метаболізму, ушкоджують ДНК, білки, мембрани й інші структури клітин, приводячи до вік-залежного зниження функціональних можливостей організму, а антиоксиданти можуть, нейтралізуючи вільні радикали, сповільнювати процес старіння. Однак більшість антиоксидантів багатофункціональні. Наприклад, вітамін С може діяти як антиоксидант, хелатуючий агент, відновлювач (reducing agent) і поглинач кисню (oxygen scavenger) [8]. Аспірин може впливати на рівень оксидативного стресу та на цитокінову відповідь [51]. Таким чином, ефекти геропротекторів навряд чи можуть бути наслідком їхньої дії за єдиним специфічним механізмом.

Геропротектори: співіснування стимулюючих і токсичних ефектів

Відомо, що сильний стрес порушує процеси нормального функціонування організму, у той час як «м'який» стрес може стимулювати його розумові й фізичні можливості [2]. Парацельс стверджував ще в XVI столітті, що отрута від ліків відрізняється тільки дозою. Неодноразово продемонстровано, що багато препаратів демонструють протилежний ефект при застосуванні у малих і великих дозах. Наприклад, відомо, що антибіотики (пеніцилін, еритроміцин, стрептоміцин тощо) при застосуванні в малих дозах сприяють посиленому росту бактерій. Гормезис за ТЖ також зазвичай є наслідком застосування речовин, які є токсичними при використанні в більших дозах [46]. В одній і тій же популяції стимулюючі ефекти можуть співіснувати з токсичними. Превалювання тих чи інших залежить не тільки від дози, але й від статі, віку, стадії життя й стану здоров'я [44].

Більшість потенційних геропротекторів є важливими поживними речовинами, необхідними для повноцінного здорового життя [21]. Однак, подібно до сполук, що індукують горметичний відгук, ці харчові добавки при застосуванні в надлишкових кількостях токсичні (тобто, демонструють типовий дозо-залежний ефект) [9, 37]. Так, щоденне споживання невеликих доз вітамінів і мінералів необхідне для нормальної життєдіяльності, однак їхнє надлишкове вживання призводить до гіпервітамінозу, мінералізації тканин й електролітного дисбалансу в організмі [31]. Наприклад, дефіцит вітаміну А шкідливий для здоров'я, у той час як його надлишкове споживання призводить до ушкодження печінки, високі дози селену можуть несприятливо впливати на мозок, а надлишок естрогенів - на ризик розвитку раку легень [31]. У ряді робіт показано, що споживання аспірину може знижувати ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань, однак у багатьох людей він може провокувати розвиток різних видів алергії [24].

З-поміж потенційних засобів уповільнення старіння й подовження життя найбільшою популярністю користуються антиоксиданти. У відповідності з вільнорадикальною теорією старіння, запропонованою Д. Харманом ще в середині

50-х років минулого століття [29], вільнорадикальні реакції є основною причиною дегенеративних вікових змін і багатьох вік-залежних патологій, включаючи інсульт, рак, кардіоваскулярні захворювання, діабет, артрит і нейродегенеративні захворювання. Згідно з вільнорадикальною теорією старіння, антиоксиданти (у тому числі вітаміни А, С й Е), які запобігають оксидативному ушкодженню ДНК, можуть сповільнювати процес старіння [30]. У ряді епідеміологічних досліджень дійсно були отримані дані, підтверджуючи їхню сприятливу дію на здоров'я людей [18]. Однак в останні роки накопичується усе більше свідчень неефективності (і навіть шкоди!) застосування цих речовин [13, 32]. Було виявлено, що такі добре відомі антиоксиданти, як бета-каротин, альфа-токоферол, аскорбінова кислота, а також мелатонін при застосуванні у певних дозах і при певних фізіологічних станах можуть призводити до прооксидантного ефекту, наслідком чого є збільшення кількості оксидативних ушкоджень [11, 20, 28, 38, 49]. Крім того, прооксидантами є багато загальноновизнаних компонентів здорового способу життя, які сприяють профілактиці серцево-судинних захворювань, у тому числі поліненасичені жири, фізичні навантаження й помірні дози алкоголю [62].

Застосування антиоксидантів (особливо бета-каротину й вітаміну Е) може бути у деяких випадках небезпечним для здоров'я. Так, проведений у 2005 році мета-аналіз даних щодо більш ніж 232 тис осіб показав, що вживання бета-каротину, а також вітамінів А та Е асоціюється зі збільшенням смертності від усіх причин. Згідно з цим дослідженням, довгострокове споживання вітаміну А призводить до збільшення смертності на 16%, бета-каротину - на 7% і вітаміну Е - на 4% [13].

Криві «доза-ефект» при використанні геропротекторів

U-подібна форма кривої «доза-ефект» (погіршення стану здоров'я при недостатньому рівні, оптимального функціонування при споживанні в помірних кількостях і токсичних ефектів при надлишковому споживанні) виявлена для багатьох життєво важливих мікроелементів [43]. Подібна форма кривої «доза-ефект» неодноразово була виявлена при застосуванні багатьох потенційних геропротекторів, включаючи антиоксиданти. Наприклад, при додаванні в корм *D. melanogaster*, дефіцитним за геном супероксиддисмутази, препарату Euk-8 (миметика супероксиддисмутази) у дозах 0,1 мМ/л та 1 мМ/л середня ТЖ самок достовірно збільшувалася в порівнянні з контролем, а у дозі 10 мМ/л – істотно знижувалася [37]. В епідеміологічних дослідженнях U-подібна залежність між рівнем споживання вітаміну С і смертністю від інсульту була виявлена при обстеженні 34,492 постменопаузальних жінок [63].

Висновки:

Беручи до уваги результати вищевказаних

досліджень, можна припустити, що дія геропротекторів може бути неспецифічною і спричиненою горметичним відгуком, а надійні критерії відмінності між дією геропротекторів та гормезисних субстанцій відсутні.

Подібність між геропротекторними й гормезисними ефектами дозволяє припустити, що в їхній основі лежать подібні механізми. Як відомо, старіння характеризується неухильним зниженням адаптаційних можливостей організму. Стреси помірної сили, навпаки, призводять до збільшення адаптаційних можливостей [5, 52]. Під час обговорення потенційних механізмів дії геропротекторів зазвичай обговорюють конкретні молекулярні, клітинні й т.і. механізми, які можуть зумовлювати позитивні ефекти цих речовин. Однак зараз вже зрозуміло, що старіння є скоріш не наслідком нагромадження ушкоджень на рівні певних молекул, клітин або тканин організму, а спричинюється порушенням з віком інтегративних гомеостатичних механізмів, зокрема, у центральній нервовій системі [59].

Горметичний відгук, як передбачається, також реалізується завдяки індукції певних інтегративних механізмів [44]. Можна припустити, що збільшення внаслідок горметичного відгуку власних гомеостатичних можливостей організму може дозволяти йому протидіяти більш сильним стресам (включаючи й такий «супер-стрес» як старіння) [27]. Якщо це дійсно так, використання горметичного відгуку й вивчення його механізмів видається перспективним при розробці ефективних засобів уповільнення темпу старіння й подовження життя людей.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / Анисимов В.Н. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
2. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 224 с.
3. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 33-40.
4. Литовка И.Г. Дозированная гипоксия как фактор коррекции остеопении бездействия / И.Г. Литовка // Космична наука і технологія. – 2002. – № 8. – С. 81-85.
5. Класифікація та огляд засобів гіпокситерапії / В.О. Лопата, В.Я. Березовський, М.І. Левашов [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2003.– № 49. – С. 100-105.
6. Обухова Л.К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни / Л.К. Обухова // Успехи химии. – 1975. – № 44. – С. 1914-1925.
7. Фролькис В.В. Экспериментальные пути продления жизни / В.В. Фролькис, Х.К. Мурадян. – Л.: Наука, 1988. – 248 с.
8. Aliste A.J. Ascorbic acid as radiation protector

- on polysaccharides used in food industry / A.J. Alste, N.L. Del Mastro // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2004. – Vol. 249. – P. 131-133.
9. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves / K. Almstrup, M.F. Fernandez, J.H. Petersen [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110. – P. 743-748.
10. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality / V.N. Anisimov // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1101-1136.
11. Bakan V. The antioxidant paradox or antioxidant damage / V. Bakan, I. Demirtas, H. Dulger // *Pediatric Surgery International*. – 2004. – Vol. 20. – P. 903.
12. Bayne A.C. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on lifespan and oxidative stress resistance in the housefly *Musca domestica* / A.C. Bayne, R.S. Sohal // *Free Radical Biol. Med.* – 2002. – Vol. 32. – P. 1229-1234.
13. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis / G. Bjelakovic, D. Nikolova, L.L. Gluud [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 842-857.
14. Bonnefoy M. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives / M. Bonnefoy, J. Draï, T. Kostka // *Presse Med.* – 2002. – Vol. 31. – P. 1174-1184.
15. The functional costs and benefits of dietary restriction in *Drosophila* / J.M. Burger, D.S. Hwangbo, V. Corby-Harris [et al.] // *Aging Cell*. – 2007. – Vol. 6. – P. 63-71.
16. Calabrese E.J. Getting the dose-response wrong: why hormesis became marginalized and the threshold model accepted / E.J. Calabrese // *Arch. Toxicol.* – 2009a. – Vol. 83. – P. 227-247.
17. Calabrese E.J. The road to linearity: why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment / E.J. Calabrese // *Arch. Toxicol.* – 2009b. – Vol. 83. – P. 203-225.
18. Diplock A.T. Antioxidants and disease prevention / A.T. Diplock // *Mol. Aspects Med.* – 1994. – Vol. 15. – P. 293-376.
19. Doubal S. The effect of antioxidants and dietary restriction on mortality curves / S. Doubal, P. Klemra // *Age*. – 1999. – Vol. 22. – P. 101-105.
20. Duarte T.L. When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C / T.L. Duarte, J. Lunec // *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 671-686.
21. Eaton D.L. Principles of Toxicology. In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons / [D.L. Eaton, C.D. Klaassen]; Ed. C.D. Klaassen. – [6th ed.]. – Ch. 2. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 13-33.
22. Emanuel L.M. Types of experimental delay in aging patterns / L.M. Emanuel, L.K. Obukhova // *Exp. Gerontol.* – 1978. – Vol. 13. – P. 25-29.
23. Feinendegen L.E. Whole-body responses to low-level radiation exposure. New concepts in mammalian radiobiology / L.E. Feinendegen, M. Pollycove, R.D. Neumann // *Experim. Hematol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 37-46.
24. Feinman S.E. Beneficial and Toxic Effects of Aspirin (Pharmacology and Toxicology) / S.E. Feinman. – Boca Raton, Florida: RC Press, 1993. – 144 p.
25. Frolkis V.V. Experimental life prolongation / V.V. Frolkis, K.K. Muradian. – New York: CRC Press, 1991. – 432 p.
26. Gems D. Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger" / D. Gems, L. Partridge // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 3. – P. 200-203.
27. Goto S. Hormesis and intervention of aging: An emerging paradigm in gerontology / S. Goto // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2004. – Vol. 4. – P. 79-80.
28. Halliwell B. The antioxidant paradox / B. Halliwell // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1179-1180.
29. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman // *J. Gerontol.* – 1956. – Vol. 11. – P. 298-300.
30. Harman D. Free radical theory of aging. Increasing the functional life span / D. Harman // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 717. – P. 1-15.
31. Hayes D.P. Nutritional hormesis / D.P. Hayes // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 61. – P. 147-159.
32. Dietary supplementation with different vitamin C doses: no effect on oxidative DNA damage in healthy people / K.E. Herbert, S. Fletcher, D. Chauhan [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2006. – Vol. 45. – P. 97-104.
33. Hoffmann G.R. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis / G.R. Hoffmann // *Dose Response*. – 2009. – Vol. 7. – P. 1-51.
34. Izmaylov D.M. Geroprotector efficiency depends on viability of control population: life span investigation in *D. melanogaster* / D.M. Izmaylov, L.K. Obukhova // *Mech. Ageing Dev.* – 1996. – Vol. 91. – P. 155-164.
35. Izmaylov D.M. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* / D.M. Izmaylov, L.K. Obukhova // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – Vol. 106. – P. 233-240.
36. Le Bourg E. Hormesis and aging: What's the deal? In: *Mild Stress and Healthy Aging* / E. Le Bourg, S.I.S. Rattan. – Netherlands: Springer, 2008. – P. 1-4.
37. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster* / T. Magwere, M. West, K. Riyahi [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2006. – Vol. 127. – P. 356-370.
38. Prooxidant role of vitamin E in copper induced lipid peroxidation / M. Maiorino, A. Zamburlim, A. Roveri [et al.] // *FEBS Lett.* – 1993. – Vol. 330. – P. 174-176.
39. Mangel M. Environment, damage and senescence: modeling the life history consequences of variable stress and caloric intake / M. Mangel // *Funct. Ecol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 422-430.

40. Masoro E. Overview of caloric restriction and ageing / E. Masoro // *Mech. Ageing Dev.* – 2005. – Vol. 126. – P. 913-922.
41. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways / Mattson M.P. // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 155-162.
42. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics / S. Melov, J. Ravenscroft, S. Malik [et al.] // *Science.* – 2000. – Vol. 289. – P. 1567-1569.
43. Mertz W. The essential trace elements / W. Mertz // *Science.* – 1981. – Vol. 213. – P. 580-583.
44. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress / N. Minois // *Biogerontology.* – 2000. – Vol. 1. – P. 15-29.
45. Influence of the geroprotector 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hydrochloride on the lifetime of *Drosophila melanogaster* / N.Sh. Nakaidze, L.K. Obukhova, L.D. Smirnov [et al.] // *Biol. Bull. Acad. Sci. USSR.* – 1978. – Vol. 5. – P. 505-508.
46. Neafsey P.J. Longevity hormesis. A review / P.J. Neafsey // *Mech. Ageing Dev.* – 1990. – Vol. 51. – P.1-31.
47. A Gompertz age-specific mortality rate model of aging, hormesis, and toxicity: dose-response studies / P.J. Neafsey, H. Boxenbaum, D.A. Ciraulo [et al.] // *Drug Metab. Rev.* – 1989. – Vol. 20. – P. 111-150.
48. Olshansky S.J. No truth to the fountain of youth / S.J. Olshansky, L. Hayflick, B.A. Carnes // *Sci. Am.* – 2002. – Vol. 286. – P. 92-95.
49. Evidence of prooxidant and antioxidant action of melatonin on human liver cell line HepG2 / R.A. Osseni, P. Rat, A. Bogdan [et al.] // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 68. – P. 387-399.
50. Parsons P.A. Caloric restriction, metabolic efficiency and hormesis / P.A. Parsons // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 345-347.
51. Phillips T. Lifelong aspirin supplementation as a means to extending life span / T. Phillips, Ch. Leeuwenburgh // *Rejuvenation Research.* – 2004. – Vol. 7. – P. 243-252.
52. Rattan S.I.S. Hormetic interventions in aging / S.I.S. Rattan // *Journal of Pharmacology and Toxicology.* – 2008. – Vol. 3. – P. 27-40.
53. Redpath J.L. Nonlinear response for neoplastic transformation following low doses of low LET radiation / J.L. Redpath // *Nonlin. Biol. Tox. Med.* – 2005. – Vol. 3. – P. 113-124.
54. Sacher G.A. Life Table Modification and Life Prolongation. In: *Handbook of the Biology of Aging* / Eds. C.E. Finch and L. Hayflick. – New York: Van Nostrand-Reinhold, 1977. – P. 582-638.
55. Sacher G.A. A Theory of the Improved Performance and Survival Produced by Small Doses of Radiations and Other Poisons. In: *Biological Aspects of Aging* / G.A. Sacher, E. Trucco. – Ed. N.W. Shock. – New York: Columbia University Press, 1962. – P. 244-251.
56. Suppression of carcinogenic process in mice by chronic low dose rate gamma-irradiation / K. Sakai, Y. Hoshi, T. Nomura [et al.] // *Int. J. Low Radiat.* – 2003. – Vol. 1. – P. 142-146.
57. Scott B.R. Low-dose radiation-induced protective process and implications for risk assessment, cancer prevention, and cancer therapy / B.R. Scott // *Dose Response.* – 2007. – Vol. 5. – P. 131-149.
58. Scott B.R. Radiation-stimulated epigenetic reprogramming of adaptive-response genes in the lung: an evolutionary gift for mounting adaptive protection against lung cancer / B.R. Scott, S.A. Belinsky, S. Leng // *Dose Response.* – 2009. – Vol. 7. – P. 104-131.
59. Shock N.W. Systems Integration. In: *Handbook of the Biology of Aging* / [N.W. Shock] Eds C.E. Finch, L. Hayflick. – New York: Van Nostrand Reinhold, 1977. – P. 639-665.
60. Tubiana M. The 2007 Marie Curie prize: the linear no threshold relationship and advances in our understanding of carcinogenesis / M. Tubiana // *Int. J. Low Radiation.* – 2008. – Vol. 5. – P. 173-204.
61. Weber H. Antioxidant Supplementation and Longevity. In: *Nutritional Aspects of Aging* / [H. Weber, J. Miquel] Ed L.H. Chen. – Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986. – P. 2-49.
62. Williams K.J. Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? / K.J. Williams, E.A. Fisher // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* – 2005. – Vol. 8. – P. 139-146.
63. Yochum L.A. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women / L.A. Yochum, A.R. Folsom, L.H. Kushi // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 476-483.

Надійшла 25.11.2009 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін