

Hormezis a modern orvoslásban

CSABA GYÖRGY

HORMESIS: THE IMPORTANCE OF SMALL DOSES IN THE MODERN MEDICINE

A hormezis fogalma azt a jelenséget foglalja magába, amikor bizonyos anyagok nagy dózisa toxikus (károsító), míg kis dózisuk előnyös hatású, ugyanakkor a kis dózissal történő előkezelés segít kivédeni a nagy dózis károsító hatását. Ez utóbbi jelenségnek terápiás (klinikai) jelentősége van, és számos betegség, illetve kezelés esetében alkalmazható.

A közlemény főleg két példán, a sugárhatáson és az immunitáson keresztül mutatja be a hormezis jelentőségét, emellett általános (evolúciós) szempontokat is tárgyal. Bemutatja a hormezis jelentőségét az emberi evolúcióban és felhívja a figyelmet a jövőben várható, a hormezis miatt bekövetkező változásokra, melyek erősen kemizált világunkban szükségszerűen létrejönnek és az utódgenerációkra átadódnak. A hormezis egyaránt terápiás lehetőség és kihívás az orvosok számára, tehát a lehetőségek kihasználását nem szabad elmulasztani és a kihívásokra fel kell készülni.

The hormesis concept contains that high doses of some substances are harmful (toxic or inhibiting), at the same time small doses of these substances are advantageous and stimulating. The pretreatment with small doses helps to neutralize the later harmful or deleterious effects of large doses and this has therapeutic (clinical) importance in case of numerous diseases and treatments. The review use two examples for demonstrating the importance of hormesis: the effect of radiation and the effect to immunity, in addition general, evolutionary aspects are also highlighted. The importance of evolutionary aspects are discussed. It demonstrates the influence of hormesis to the human evolution and calls attention to the expected changes in human diseases (as inevitable consequences of hormesis in our chemically strongly infected world), which are transmitted to the progenies. Hormesis is a therapeutic possibility as well as a challenge for medicine, this means that it is advisable to use it in the therapy and must prepare ourselves to the challenges.

dózisfaktor, terápia, emberi evolúció, sugárhatás, immunitás

dose-factor, therapy, human evolution, irradiation, immunity

dr. CSABA György (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Genetikai Sejt- és Immunbiológiai Intézet/Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: csagyor@dgc.sote.hu

Érkezett: 2018. május 3.

Elfogadva: 2018. július 24.

A hormezis fogalma régóta használatos a toxikológiában, mikor egy – általában környezeti – tényező dózistól függően különböző minőségű hatást gyakorol, azaz kis dózisban pozitív (serkentő) hatású, míg nagy dózisban gátló (toxikus), tehát nemcsak a hatás erőssége változik dózistól függően, hanem a hatás iránya is (1). Már Paracelsus, a 16. századi híres alkimista is rámutatott, hogy „a dózis teszi a mérget”, ami gyakorlatilag azt jelenti, hogy

minden lehet toxikus (így akár a konyhasó is) extrém dózisban alkalmazva. A kis dózisok hatását azonban homeopátia (azaz kuruzslás) címszó alatt elhanyagolták. Pedig orvosi, biológiai szempontból és mai szemmel vizsgálva ez azt is jelenti, hogy míg a nagy dózis káros (mérgező) a sejtekre (a szervezetre), addig a megelőző expozíció kis dózissal nemcsak ellenkező irányú, hanem még fel is készíti a szervezetet a toxikus dózis kivédésére (prekondicionál), illetve adaptív

stresszválaszt vált ki (2–4). Ez az evolúció folyamán alakulhatott ki, mintegy az enyhe periodikus hatások védőfunkcióját alkalmazva ugyanazon agyagok toxicitása ellen (5). A hormezis, mint kiderült, az evolúció minden szintjén megtalálható és mindenütt oltalmaz, így alapvető tényező az élet fenntartásában, és fontosnak látszik az élettartam növelésében (6, 7).

Míg a hormezis fogalmának toxikológiai használata több évszázados múltra tekint vissza, addig reális orvosi jelentőségére csak a 2000-es évek elején derült fény, elsősorban *Edward J. Calabrese* tevékenységével. Azóta robbanásszerűen nő a vele kapcsolatos megfigyelések száma éppúgy, mint ennek eredményeként a tapasztalatok alkalmazása is. Ugyancsak növekednek ismereteink a jelenség okairól, illetve a benne részt vevő biológiai tényezőkről. A technikai haladás negatív következményeként, tehát kifejezetten az embernek a környezetbe való aktív beavatkozásával abnormis mértékben növekszik a körülöttünk levő, de a szervezetbe bekerülő kémiai ágensek mennyisége, így az általuk kiváltott akár egész életre szóló toxikus hatás is. Ez egyre sürgetőbben követeli meg a hormezis mechanizmusának megismerését, illetve a nagyobb dózisok semlegesítésének módját éppúgy, mint a hormezis terápiás alkalmazását. Mintegy 100 tényező feldolgozását végezte el *Calabrese* (8), 400 dózis/koncentráció hormetikus választ vizsgálva, ami nem hagy kétséget a jelenség általánosságával kapcsolatban. Hormezis esetében tehát két jelenséget kell vizsgálnunk és elfogadnunk: a nagy és kis dózis közötti különbséget a hatás irányultságában és az előzetes kis dózis alkalmazásának hatását a későbbi nagy dózis toxicitására.

A bizonyítottan hormezist mutató (hormetikus) tényezők sora széles körű. Így vannak, amelyek az életstílushoz kötöttek (dietikus faktorok, pszichés stimulátorok), környezeti toxinok és endokrin disruptorok (levegőben, vízben, táplálékban jelen lévő szteroidhormon-szerű anyagok), a hőmérséklet, kiemelkedő mértékben a sugárzás, és vannak szervezeten belüli tényezők, mint az ischaemia, az endokrin státusz, illetve a neurotransmitter státusz. A kétfázisú reakció kiváltásáért felelős tényezők között szerepelnek a sejteket stresszelő faktorok, mint a szabad gyökök (nemcsak mint károsítók, hanem mint szignálmolekulák is) (9), a receptorok és enzimek (kinázok, foszfatázok és deacetilázok), valamint transzkripciós faktorok. Ugyancsak fontos szerepet játszanak az antioxidáns enzimek, a csaperonok, a növekedési faktorok, sirtuinok, mitochondriális fehérjék és kalciumszint-szabályozó fehérjék (10).

A hormezis szerepe egyre növekvő mértékben mutatható ki számos biológiai folyamatban, mint

például a DNS-reparáló funkció növelése, az autofágia szabályozása, antioxidáns védelem. A vas és a réz toxikus, de feltétlenül szükséges fémek az ember számára, és szintjük szabályozásában a hormezis fontos szerepet játszik. Ezek által és ezektől függetlenül a hormezis koncepciójának alkalmazása *Calabrese* szerint számos klinikai kórkép esetében játszhat fontos szerepet, mint például idegrendszeri betegségek, rákchemoterápia, bőrgyógyászati betegségek, szembetegségek, csontbetegségek, szívbetegségek, prostatamegnagyobbodás, szexuális zavarok és prionbetegségek (11).

A hormetikus hatások segíthetnek megnyújtani az emberi élettartamot, lassítva az öregedési folyamatokat, mint ahogy ezt teszi a diétás kalorikus restrikció is. Ismételt hormetikus kezelések mérsékelt hőhatással növelték az abnormális fehérjék degradációját, és ugyancsak növelték a rezisztenciát etanol, hidrogén-peroxid és ultraibolya sugárzás ellen, valamint az antioxidáns enzimek aktivitását emberi sejtekben *in vitro*.

Példák a hormeziskoncepció felhasználhatóságára

Bár a hormezis jelensége széleskörűen megfigyelhető és terápiás alkalmazása is egyre jobban elterjed, orvosi szempontból jelenleg csak néhány terület látszik kiemelkedően fontosnak: a sugárhatás (radiológiai alkalmazás) és az immunitás (a szervezet védekező rendszere).

Hormezis és sugárhatás

Az USA magasan elhelyezkedő megyéiben, ahol az ott élők több háttérsugárzásban részesültek, sokkal kisebb volt a rákos megbetegedés okozta halálozás, mint az alacsonyabban fekvő megyékben (12). Az olyan államokat összehasonlítva, melyekben történt vagy nem történt atombomba-tesztelés, a nagy dózissal terhelt államokban szignifikánsan több volt a tüdőrák, mint a kontrollokban, míg a kis dózissal terhelt államokban szignifikánsan kevesebb (13). Ugyanez mutatkozik meg orvosi diagnosztikai alkalmazás esetében is: a CT-vizsgálatok károsítanak, míg a hagyományos diagnosztika nem (13).

A radon egyike a legfontosabb természetes sugárforrásoknak és alacsony dózisban segíti a DNS-repair enzimek tevékenységét éppúgy, mint az immunrendszer működését. A lakóhelyi radonsugárzás nem okoz tüdőrákot, sőt segít kivédeni azt, amit a cigarettafüst vált ki (14, 15). A radontartalmú fürdővíz ahelyett, hogy beteg-

séget váltana ki, az immunrendszert stimulálva segít gyógyítani a rheumatoid arthritist, endokrin kórformákat, keringési és légzési betegségeket. Nukleáris erőművekben dolgozók, illetve ezek közelében lakók alacsony sugárterhelése (maximum 0,4 cGy/hó) kifejezetten előnyösnek látszik (16). Mindez arra mutat, hogy a sugárzási hormezisnek két típusa van, a háttérhormezis és a stressz eredetű radiációs hormezis, mely utóbbi bár nagyobb mértékű, mint a háttérsugárzás, de még mindig nem károsító, hanem jóindulatú, hormetikus hatású (17). Az alacsony dózisu előzetes besugárzás képes még szerzett radio-rezisztenciát is kialakítani (18).

Diabetes, fertőző betegségek, öregedés és egyéb

Az alacsony dózisu besugárzás segít kivédeni az oxidánsok hatását, így terápiás hatása van a diabetes cardiovascularis szövödményeire éppúgy, mint a diabeteses sebek gyógyulására (19) nemcsak az immunrendszer serkentésével, hanem a mikrocirkuláció növelésével is. A már korábban is alkalmazott terápiás szerek dózisanak megváltoztatásával növelhető azok hatása káros mellékhatások kialakulása nélkül, aminek a fertőző betegségek és szepszis gyógyításában lehet jelentősége (20). A hormezis elvét alkalmazva, növelni lehet az élettartamot és eredményesebben gyógyítani az időskori betegségeket (21). A jelenség újra felfedezője, E. J. Calabrese szerint (11, 22), mint már említettük, a hormezis koncepciójának alkalmazása a már említettekén kívül a következő betegségekben javallt: szorongás, epilepsziás görcsök, stroke, bőrgyógyászati betegségek, szembetegségek (például retinaleválás), csontritkulás, prostata-hypertrophia, férfiak szexuális diszfunkciói és prionbetegségek, ami kiegészíthető Alzheimer- és Parkinson-kórral, valamint szívsebészettel.

Immunitás, autoimmunitás és rák

Az immunitást jelentősen befolyásolja a hormezis, és ez leginkább a sugárhatás esetében mutatható ki. Míg a nagy dózisu besugárzás immun-suppressziót hoz létre, addig kis dózisu besugárzásnál (0,01–10 Gy) hormetikus hatás jelentkezik, vagyis az immunstimuláció (23, 24), mely egyrészt az immunsejtek szaporodásában, másrészt aktivitásuk növekedésében mutatkozik meg. Hormezis szempontjából különösen érzékenyek a dendritikus sejtek (ezek a leghatékonyabb antigénprezentáló sejtek), a CD4+ és

CD8+ T-sejtek (amelyek esetében növeli a subpopulációk számát és a sejtek aktivitását) és makrofágok, melyek aktivitását növeli. Nem kivételek a B-lymphocyták sem, melyek immunanyag-termelését fokozza (24). Klinikailag ez autoimmun betegségek vagy malignus tumorok esetében hasznosítható. Mind a veleszületett (innate), mind az adaptív immunitás pozitív módon érintett a hormezissel. Ily módon immunbetegségekben megteremti az egyensúlyt, amely a normális állapot kialakításához szükséges (25). Így kis dózisu ismételt alkalmazása rheumatoid arthritis esetében csökkenti a fokozott osteoclast-aktivitást, gátolva a csontreszorpciót. Ezt elsősorban azzal éri el, hogy csökkenti a gyulladást fokozó citokinek termelődését, és redukálja az autoantitestek produkcióját.

A központi idegrendszert és az endokrin rendszert serkentve befolyásolja az NK-sejtek (természetes ölő sejtek, natural killer cells) által közvetített citotoxicitást. Az immunrendszert aktiválva gátolni tudja a tumornövekedést és a metasztázis képződését, tehát ilyen esetekben akár hasznosabb is lehet, mint a hagyományos nagy dózisu besugárzás. Ennek alapján úgy látszik, hogy az LNT- (linear-no-threshold) modell, mely szerint bármilyen kis sugárdózis is növelheti a carcinogenesis, nem állja meg a helyét. Bizonyított, hogy miközben az alacsony dózisu besugárzás növeli a tüdőfibroblastok osztódását, nem teszi ezt a tüdőráksejtekkel (25). Az LNT-modell érvényes a nagy dózisu esetében, de a kis dózisu esetében hibás, és ennek tulajdonítható, hogy elutasítására számos próbálkozás történik. Az NLDR- (non linear dose-response) modell látszik reálisnak a kis sugárdózisok esetében, ami nem támasztja alá az ilyen kezeléseket veszélyességét, amit a relatíve magas háttérsugárzásban élők jó egészsége is bizonyít (26). Míg a kis dózisu stimulálják az egészséges sejtek osztódását, nem teszik meg ugyanezt a daganatos sejtekkel (27). Emellett immunogén hatásukkal növelik a rák-kemoterápiás szerek hatását (27), miközben csökkentik azok toxicitását (28). Meg kell azonban jegyezni, hogy vannak elenyésző mennyiségben ezzel ellentétes adatok is, melyek vagy tagadják a hormezis létezését, vagy igyekeznek csökkenteni annak jelentőségét (29, 30). Mindenesetre a hormezis jelentősége és alkalmazása még vita tárgya, de úgy tűnik, nagy jövő vár rá.

Megbeszélés

Nem minden anyag viselkedik hormetikusan, és ami jelentős problémát okoz: az ember által

előállított környezetszennyezők eltérő viselkedése. A xenoösztrógenek (endokrin disruptorok) például hormezis helyett kis dózisban is káros hatásokat mutatnak (29, 30). Ez különösen fontosnak látszik akkor, ha a kis (hormetikus) dózis az egyedfejlődés alatt (foetalisan vagy perinatalisan) jut be a szervezetbe (31–33). Ilyenkor az ugyancsak kis dózisok által kiváltott hibás hormonális imprinting következik be és ennek felnőttkori következményei mutatkoznak meg (a receptorok kötési képességének stabilizálódása helyett annak eltorzulása). Lehetségesnek tűnik, hogy röviddel a hormetikus kezelés után végzett nagy (károsító) dózis hatásait az előkezelés ilyenkor is kivédi, de erre vonatkozólag még nem végeztek rendszeres vizsgálatokat, bár különbséget fedeztek fel patkányon végzett pszichofarmakológiai kísérletekben (34). Ugyancsak a korai életkorokban történő expozíció befolyásolta a késői stressztoleranciát, de itt nem lehet tudni, hogy ez hormezishatás volt-e, vagy hormonális imprinting (35). Az izoflavonok, mint például szójafitoösztrógenek, a foetalis periódusban alkalmazva, tartósan befolyásolják a cardiovascularis rendszert és növelik az élettartamot (36). Korai paraquat (oxidatívstressz-fokozó molekula) kis dózisban alkalmazva nem befolyásolta a nagy dózisu oxidatív stressz hatását két nap elteltével, de felnőttkorra igen. Volt olyan eset is, amikor serdülőkori előkezelés hatásos volt, de későbbi nem.

Bár a szabad gyökök rendszerint károsak a sejtek kopását, károsodását vagy pusztulását okozva, előfordul, hogy szignálként működnek és pozitív egészségügyi hatásuk van. Ilyenkor – mivel a szabad gyökök képződésében a mitochondriumoknak van alapvető szerepe – mitohormezisről beszélünk. Ha ezt vesszük figyelembe, az antioxidánsoknak elméletileg akár káros hatása is lehet (37), mert megakadályozzák a mitohormezist, ez azonban nem valószínű.

Az elmondottak arra is utalnak, hogy az ún. foglalkozási ártalmak, ha alacsony (hormetikus) dózissal történnek, nem feltétlenül „ártalmak”. Sőt, nemcsak hogy ártalmatlanok, hanem kifejezetten egészségesek is, vagyis az ilyen „ártalmaknak” kitettek egészségesebbek és betegségeknek ellenállóbbak, mint a kontrollok (38).

A hormezismodell elfogadása és alkalmazása alapvetően változtatta meg a toxikológiai fogalmakat és ugyanígy a carcinogenitas fogalmát is (39). Amit korábban toxikusnak gondoltunk, az nem feltétlenül az, hanem hasznosan hatékony, és amit carcinogennek gondoltunk, az lehet, hogy a rák kialakulása ellen hat. A híres mondás, hogy ami jó és kellemes az életben, arról rövide-

sen kiderül, hogy rákkeltő, az elmondottak fényében úgy módosulhat, hogy minden a dózistól függ: ami nagy dózisban cancerogen, az lehet, sőt valószínű, hogy kis dózisban ellene hat a carcinogenitasnak.

Egy különösen érdekes és fontos japán megfigyelés szerint 100 000 atombomba-túlélő esetében találtak 290 embert, akik 50–149 cGy besugárzást kaptak. Ezek szignifikánsan kevesebb nem daganatos megbetegedésben szenvedtek, mint az a populáció, amelyet egyáltalán nem ért el az atombomba sugárzása és ez a hormezis jelenségét igazolja. Ez a jelenség csak a férfiakra volt jellemző, míg nőkre nem, tehát szexfüggő, ennek magyarázatát azonban nem ismerik (40).

A hormezist sokan összetévesztik a homeopátiával, vagy besorolják ugyanabba a kuruzslási rendszerbe, ami teljesen igazságtalan. Az egyetlen hasonlóság a két fogalom között a kis dózisok hatásában van, de míg homeopátia esetében a „kis dózis” azt jelenti, hogy gyakorlatilag csak az oldószer van jelen, a hormezis alacsony dózisa kimérhető és tartománya megállapítható. A hormezis nem specifikus jelenség, mely előfordulhat bármely biológiai rendszerben és létrehozható bármely stresszorzal, így például – mint láttuk – röntgen- vagy UV- sugárzással is (41). A homeopátia elvileg terápiás eszköz lenne, míg a hormezis egy biológiai rendszer, amit az evolúció évezredek alatt a szükségszerűség alakított ki, az ember legfeljebb felhasználja a terápiában.

A hormezis evolúciós tényezőként jelentős szerepet játszhatott a környezethez való alkalmazkodásban, különösen, ha figyelembe vesszük azt, hogy a környezet állandóan változik. Ebben az esetben csak másodlagos szerepe lehetett annak, hogy az eltérő dózisok ellentétes hatásúak, a fő szerepet az játszhatta, hogy a kis dózisok prekondicionálták, mintegy trenírozták a szervezeteket a nagy dózisok veszélyes hatásaira, ezáltal alapvető szerepet játszhattak az adott faj fennmaradásában.

Vannak jelek, melyek arra mutatnak, hogy a hormezissel kiváltott hatás transzgenerációsán öröklődik. Bár konkrét bizonyíték erre vonatkozóan csak egy fonálféregben, a *Caenorhabditis elegans*-ban (amely a genetikusok kedvenc objektuma) van, ez valószínűleg magasabb rendűekben is megtörténik. Az öröklődés nem a genetikai állománnyal (DNS) történik, hanem epigenetikusan, azaz a bázissorrend megváltozása nélkül, a génkifejeződést szabályozó rendszer öröklődő megváltozásával (42, 43). Ennek eredményeként a tulajdonság az utódgenerációkban megjelenik, ezáltal befolyásolhatja azok funkcióit és a külvilágra adott reakcióit, tehát az evolúció fontos tényezőjeként foghatjuk fel.

A hormezis orvoslásban betöltött szerepének vizsgálatakor nem szabad megfeledkezni arról, hogy a környezetben történő hormezis által olyan tényezők is megváltoznak, mint a kártevők ellen felhasznált anyagokkal befolyásolt rovarok, baktériumok, gombák stb. (44). Így például, míg a nagy dózisú mérgek károsítják, illetve elpusztítják a méheket, addig a kis dózisok hormetikus hatás révén stimulálják azokat. Vagy az Atrazin, amely a legszélesebb körben használt herbicid, kis koncentrációban, tehát a célzott alkalmazás helyétől távolabb, a permet által továbbítva befolyásolja az ecetmuslica (gyümölcslevegő, *Drosophila melanogaster*) élettartamát, fejlődési idejét és testméreteit és valószínűleg egyéb tulajdonságait is. És az ecetmuslica (amely a genetikusok klasszikus objektuma) csak modellt, nyilvánvalóan számtalan egyéb élőlényt (melyek között az ember egészségét károsítókat is szép számmal vannak) kerül a kis dózisok hatása alá, azaz „elvezeti” a hormezis előnyös oldalát, ennek következtében hatékonyabban támadja célpontját, az embert.

Az emberi szervezetbe rendszeresen kerülnek be hormetikus hatású anyagok a táplálkozással (például vitaminok és fémek, természetes és szintetikus peszticidek és herbicidek), de ugyanakkor bejutnak a levegővel (például dioxin, benzopirén) vagy ivóvízzel (például a folyó vízben oldott – vizeletből származó – nemi hormonok vagy bomlástermékek). A kis dózisok általi prekondicionálás (tréning) tehát folyamatosan tart, felkészítve az emberi szervezetet a nagy dózisok elviselésére. Mivel a vegyipar és gyógyszeripar folyamatosan állítja elő az új vegyületeket, a hor-

metikus ható anyagok utánpótlása biztosított éppúgy, mint ahogy az a nagy dózisaik elleni védelem is.

Valószínű, hogy a hormetikus molekulák nem egyenként hatnak, hanem egyszerre több is keverékként, ez azonban nem zavarja a prekondicionáló hatást (45).

Ahogy az immunrendszer, a hormezis is evolúciósan beépített védekező rendszer a faj fenntartása érdekében, ezen belül az egyén védelmében is használatba kerül. Ezt bizonyítja, hogy nagyon idős korban is véd, amikor a fajfenntartás védelmére már nincs szükség és lehetőség. Kis dózisok állandóan érik az élővilágot és ez mindig prekondicionál a nagy dózis toxikus hatása ellen.

Zárszó

A hormezis koncepciójának elfogadása és alkalmazása egyaránt megváltoztatja evolúciós és terápiás elképzeléseinket, befolyásolja világképünket a környezetünkben lévő anyagok és történések szerepéről életünk és élettartamunk alakulásában. Bár orvosi előképzettségünk ezt megnehezíti, be kell engednünk tudatunkba és figyelembe kell venni a diagnosztikában és terápiában egyaránt. Mint minden régi/új teória feltűnésekor történni szokott, itt is számolni kell a kezdeti elutasítással éppúgy, mint a túlzott alkalmazással (arra is, amire nem kellene), de várhatólag záros határidőn belül beáll az egyensúly, ami nemcsak elméleti hasznot jelent, hanem a terápiás eredményesség jelentős javulásához is vezet majd.

Irodalom

1. Calabrese EJ. Hormesis: a fundamental concept in biology. *Microb Cell* 2014;1:145-9.
2. Calabrese EJ. Preconditioning is hormesis part II: How the conditioning dose mediates protection: Dose optimization within temporal and mechanistic frameworks. *Pharmacol Res* 2016;110:165-75.
3. Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev* 2008;7:1-7.
4. Calabrese EJ, Baldwin LA. The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology. *Toxicol Sci* 2003;71:246-50.
5. Zimmermann A, Bauer MA, Kroemer G, Madeo F, Carmona-Gutierrez D. When less is more: hormesis against stress and disease. *Microbial Cell* 2014;1:150-3.
6. Rattan SI. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev* 2008;7:63-78.
7. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, Iavicoli I, Calabrese V. What is hormesis and its relevance to healthy aging and longevity? *Biogerontology* 16:693-707.
8. Calabrese EJ. Hormetic mechanisms. *Rev Toxicol* 2013;43:580-606.
9. Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol* 2010;45:410-8.
10. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Calabrese EJ, Mattson MP. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2010;13:1763-811.
11. Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:594-617.
12. Hart J. Cancer mortality for a single race in low versus high elevation counties. *Dose Response* 2011;9:348-55.
13. Lehrer S, Rosenzweig KE. Lung cancer hormesis in high impact states where nuclear testing occurred. *Clin Lung Cancer* 2015;16:152-5.
14. Scott BR. Residential radon appears to prevent lung cancer. *Dose Response* 2011;9:444-64.
15. Sanders CL, Scott BR. Smoking and hormesis as confounding factors in radiation pulmonary carcinogenesis. *Dose Response* 2006;6:53-79.

16. Luckey TD. Nurture with ionizing radiation: a provocative hypothesis. *Nutr Cancer* 1999;34:1-11.
17. Parsons PA. Hormesis: an adaptive expectation with emphasis on ionizing radiation. *J Appl Toxicol* 2000;20:103-12.
18. Sakai K. Biological responses to low dose radiation – hormesis and adaptive responses. *Yakugaku Zasshi* 2006;126:827-31.
19. Wang GJ, Li XK, Sakai K, Lu C. Low-dose radiation and its clinical implications: diabetes. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:135-42.
20. Weis S, Rubio I, Ludwig K, Weigel C, Jentho E. Hormesis and defense of infectious disease. *Int J Med Sci* 2017;18:E1273
21. Rattan SI. Applying hormesis in aging research and therapy. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:2093-4.
22. Calabrese EJ, Iavicoli I, Calabrese V. Hormesis. Its impact on medicine and health. *Hum Exp Toxicol* 2013;32:120-52.
23. Liu SZ. On radiation hormesis expressed in the immune system. *Crit Rev Toxicol* 2003;33:431-41.
24. Cui J, Yang G, Pan Z, Zhan Y, Liang X, Li W, et al. Hormetic response to low-dose radiation: focus on the immune system and its clinical implications. *Int J Mol Sci* 2017;18:280-8.
25. Liang X, Gu J, Yu D, Wang G, Zhou L, Zhang X et al. Low dose radiation induces cell proliferation in human embryonic lung fibroblasts but not in lung cancer cells: importance of ERK1/2 and AKT signaling pathways. *Dose Response* 2016;14:1559325815622174.
26. Luckey TD. Radiation hormesis: the good, the bad, and the ugly. *Dose Response* 2006;4:169-90.
27. Yang G, Li W, Jiang H, Liang X, Zhao Y, Yu D. Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics. *Int J Cancer* 2016;139:2157-68.
28. Gaya A, Akle CA, Mudan S, Grange J. The concept of hormesis in cancer therapy - is less more? *Cureus* 2015;7:e261.
29. Weltje L, vom Saal FS, Oehlmann J. Reproductive stimulation by low doses of xenoestrogens contrasts with the view of hormesis as an adaptive response. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:431-7.
30. Myers JP. Hormesis is a flawed theory. [Http://www.ourstolenfuture/Commentary/JPM/2006-1005hormesisis-flawed.html](http://www.ourstolenfuture/Commentary/JPM/2006-1005hormesisis-flawed.html)
31. Csaba G. The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin Epigenetics* 2011;2:187-96.
32. Csaba G. A fejlődési rendellenesség fogalmának átértelmezése: a hibás perinatális hormonális imprinting jelentősége. *Orv Hetil* 2015;156:1120-7.
33. Csaba G. A hormonális rendszer válsága: az endokrin zruptorok egészségügyi hatásai. *Orv Hetil* 2017;158:1443-51.
34. Spear LP, Varlinskaya EI. Low dose effects in psychopharmacology: ontogenetic considerations. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2005;3:97-111.
35. Monaghan P, Hausmann ME. The positive and negative consequences of stressors during early life. *Early Hum Dev* 2015;91:643-7.
36. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SEMs or hormesis? *Mol Aspects Med* 2010;6:468-77.
37. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910588> *Dose Response* 2014;12(2):288-341.
38. Brophy MO. Comments: implications of hormesis for industrial hygienists. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:391-3.
39. Calabrese EJ. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;204:1-8.
40. Mine M, Okumura Y, Ichimaru M, Nakamura T, Kondo S. Apparently beneficial effect of low to intermediate doses of A-bomb radiation on human lifespan. *Int J Rad Biol* 1990;58:1035-43.
41. Oberbaum M, Gropp C. Update on hormesis and its relation to homeopathy. *Homeopathy* 2015;104:227-33.
42. Vaiserman AM. Hormesis and epigenetics: Is there a link? *Ageing Res Rev* 2011;10:413-21.
43. Kishimoto S, Uno M, Okabe E, Nono M, Nishida E. Environmental stresses induce transgenerationally inheritable survival advantages via germline-to-soma communication in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun* 2017;8:14031.
44. Clanton R, Saucier D, Ford J, Akabani G. Microbial influence on hormesis, oncogenesis, and therapy: A review and literature. *Environ Res* 2015;142:239-56.
45. Belz RG, Cedergreen N, Sorensen H. Hormesis in mixtures – can it be predicted? *Sci Total Environ* 2008;404:77-87.