

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Studium hormetického efektu látek *in vitro*

Bakalářská práce

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Study of the hormesis of substances *in vitro*

Bachelor Thesis

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Pavína Staňková**
Osobní číslo: **C19295**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Studium hormetického efektu látek *in vitro***
Téma práce anglicky: **Study of the hormesis of substances *in vitro***
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Bakalářskou práci na téma studium hormetického efektu látek *in vitro* zpracujte na základě literární rešerše. V úvodní části práce definujte jev označovaný jako hormeze a pokuste se charakterizovat, kdy a za jakých podmínek k němu dochází.
2. V hlavní části bakalářské práce se zaměřte na hormezi indukovanou u živočišných buněk. Podrobně se věnujte nálezům hormetického efektu v rámci *in vitro* studií. Charakterizujte látky, které jsou s indukcí hormeze spojovány a zaměřte se na podrobný popis studií, v nichž byly tyto efekty prokázány. Na závěr shrňte praktické možnosti využití tohoto efektu.
3. Pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Jiří Handl, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Jan Čapek, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

LS.

prof. Mgr. Roman Kandář, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci s názvem „Studium hormetického efektu látek *in vitro*“ vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1.7.2022

Pavλίna Staňková

Poděkování

Velmi děkuji vedoucímu bakalářské práce RNDr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za vstřícný přístup a ochotu, za odborné rady, a především za trpělivost při zpracovávání mé práce. Děkuji také rodině a blízkým přátelům za podporu.

Anotace

Bakalářská práce na téma studia hormetického efektu látek *in vitro* definuje fenomén hormeze a podmínky jeho vzniku, a také jevy podobné hormezi. Práce uvádí vybrané induktory hormetického jevu, jejich charakteristiky a nabízí podrobný souhrn studií *in vitro* nebo *in vivo* popisujících působení induktorů na metabolismus buněk bakteriálních a živočišných, na orgány a celé organismy. Práce je zakončena informacemi o možnostech využití hormetického efektu v praxi.

Klíčová slova

hormeze, hormetický efekt, dávka–odezva, *in vitro*, *in vivo*, induktory

Title

Study of the hormesis of substances *in vitro*

Annotation

The Bachelor Thesis on the Study of the hormesis of substances *in vitro* defines the phenomenon of hormesis and the conditions of its occurrence, as well as phenomena like hormesis. The thesis presents selected inducers of the hormetic phenomenon, their characteristics and offers a detailed summary of *in vitro* or *in vivo* studies describing the effect of inducers on the metabolism of bacterial and animal cells, organs, and whole organisms. The work concludes with information on the possibilities of using the hormetic effect in practice.

Keywords

hormesis, hormetic effect, dose–response, *in vitro*, *in vivo*, inducers

OBSAH

| | |
|--|----|
| ÚVOD | 11 |
| 1. HORMEZE | 12 |
| 1.1 Definice hormetického efektu | 12 |
| 1.2 Objev hormetického efektu | 12 |
| 1.3 Jevy podobné hormezi | 15 |
| 1.3.1 Stresová prekondice a příklady působení | 15 |
| 1.3.2 Adaptivní reakce | 17 |
| 1.3.3 Další jevy podobné hormezi | 18 |
| 2. INDUKTORY HORMETICKÉHO EFEKTU | 19 |
| 2.1 Chemické látky indukující hormezi | 19 |
| 2.1.1 Alkohol | 19 |
| 2.1.2 Methylrtuť | 19 |
| 2.1.3 Oxid uhelnatý | 20 |
| 2.1.4 Nanočástice | 21 |
| 2.2 Jiné stresové induktory | 22 |
| 2.2.1 Fyzické cvičení | 22 |
| 2.2.2 Záření | 24 |
| 2.2.3 Nedostatek kyslíku | 25 |
| 3. STUDIUM HORMEZE | 26 |
| 3.1 Indukce hormeze <i>in vitro</i> | 26 |
| 3.1.1 Působení uhlíkových nanočástic <i>in vitro</i> | 26 |
| 3.1.2 Nanočástice s kadmíem a olovem a endotelie | 26 |
| 3.1.3 Účinek těžkých kovů na bioluminiscenční bakterie | 27 |
| 3.1.4 Kardioprotektivní účinky oxidu uhelnatého | 35 |
| 3.2 Indukce hormeze <i>in vivo</i> | 36 |
| 3.2.1 Remodelace mozkových cév vlivem hypoxie | 36 |
| 3.2.2 Záření z jaderné zbraně | 38 |
| 3.2.3 Rentgenové záření | 38 |
| 4. VYUŽITÍ HORMEZE V PRAXI | 41 |
| ZÁVĚR | 43 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 44 |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|--|----|
| Obrázek 1: Vyjádření kvantitativních znaků hormeze ve tvaru dvoufázového vzorce dávka-odpověď' | 13 |
| Obrázek 2: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Cu^{2+} na <i>Photobacterium phosphoreum</i> | 29 |
| Obrázek 3: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Cu^{2+} na <i>Vibrio qinghaiensis</i> | 29 |
| Obrázek 4: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Zn^{2+} na <i>Photobacterium phosphoreum</i> | 30 |
| Obrázek 5: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Zn^{2+} na <i>Vibrio qinghaiensis</i> | 31 |
| Obrázek 6: Toxicita Cd^{2+} na <i>Photobacterium phosphoreum</i> | 32 |
| Obrázek 7: Toxicita Cd^{2+} na <i>Vibrio qinghaiensis</i> | 33 |
| Obrázek 8: Toxicita Cr^{6+} na <i>Photobacterium phosphoreum</i> | 34 |
| Obrázek 9: Toxicita Cr^{6+} na <i>Vibrio qinghaiensis</i> | 34 |
| Obrázek 10: Hormetický efekt hypoxie na tvarování cév v mozku myši..... | 37 |
| Obrázek 11: Vztah mezi dávkou a odezvou pro frekvenci mutací u mušek <i>Drosophila melanogaster</i> divokého typu..... | 40 |

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|----------|--|
| ATP | adenosintrifosfát |
| CK | kreatinkinasa |
| CORM-2 | dimer trikarbonyldichlorruthenia (II) |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| ERK1/2 | extracelulárním signálem regulované kinasy 1/2 |
| HSP | proteiny tepelného šoku |
| JNK | c-Jun N-terminální kinasy |
| LDH | laktátdehydrogenasa |
| MAPK | mitogenem aktivovaná proteinkinasa |
| NČ | nanočástice |
| PDTC | pyrrolidin dithiokarbamát neboli sůl kyseliny pyrrolidin-1-karbodithionové |
| PI3K/AKT | fosfatidylinositol 3-kinasa/proteinkinasa B |
| ROS | reaktivní formy kyslíku |

ÚVOD

Hormetický efekt bývá definován jako vztah mezi dávkou a odezvou, který se projevuje stimulací nízkou dávkou a inhibicí vysokou dávkou. S hormetickým efektem se můžeme setkat zejména ve výzkumné praxi, ale i v běžném životě jak na úrovni intracelulárních reakcí buněk, na úrovni buněk samotných, tak i na úrovni tkání a celých orgánů. Jedná se o jev, který způsobují chemické prvky nebo sloučeniny v malých koncentracích, fyzikální jevy nebo fyziologické pochody v malých dávkách. Mezi stěžejní induktory hormeze popsané v této práci patří těžké kovy a jejich sloučeniny, induktory navozující oxidační stres, nanomateriály a elektromagnetické záření. Všechny induktory mají společnou vlastnost, toxicitu nebo nežádoucí účinky při vyšších dávkách.

Důležitou roli v hormetickém působení často hraje oxidační stres vyvolaný stresory, ale i jiné metabolické procesy živých organismů. V této práci se pojednává o vlivu hormetického efektu na bakterie a živočišné buňky zvířecí i lidské, v experimentech *in vitro* a *in vivo*.

Část této práce se zmiňuje i o fenoménech podobných hormezi, jako je stresová prekonice či adaptivní reakce. Všechny tyto jevy jsou významné nejen pro obory farmakologie, toxikologie a těmto odvětvím podobné obory.

Studium hormetického efektu je náročné, obzvláště z hlediska dodržení přísných podmínek pro experimenty, ale i z hlediska uvádění ve známost veřejnosti. Z toho důvodu jsem si vybrala téma hormeze, abych tak rozšířila povědomí o hormetickém efektu nejen sobě, ale i dalším případným čtenářům této bakalářské práce.

1. HORMEZE

1.1 Definice hormetického efektu

Hormetický efekt, respektive hormeze, je spojen s dvoukrokovou reakcí, která vzniká v důsledku působení konkrétní látky. Vznik této reakce přímo souvisí s velikostí dávky a mírou jejího účinku. Prvním krokem v rámci hormetického efektu je působení nízké dávky, která na cílovou buňku/orgán/organismus působí stimulačním účinkem. Druhým krokem je pak inhibiční účinek při kumulativním působení vysoké dávky identické látky, který může vést až k projevům cytotoxického působení (Calabrese, 2007a). Konkrétněji hormetický efekt ve své práci definoval Calabrese a kol., jako vztah mezi dávkou a odpovědí na tuto dávku, přičemž odpověď probíhá dvoufázově jako stimulace nízkou dávkou následovaná působením vysoké dávky vedoucí k inhibici buněčné aktivity (Calabrese, 2013).

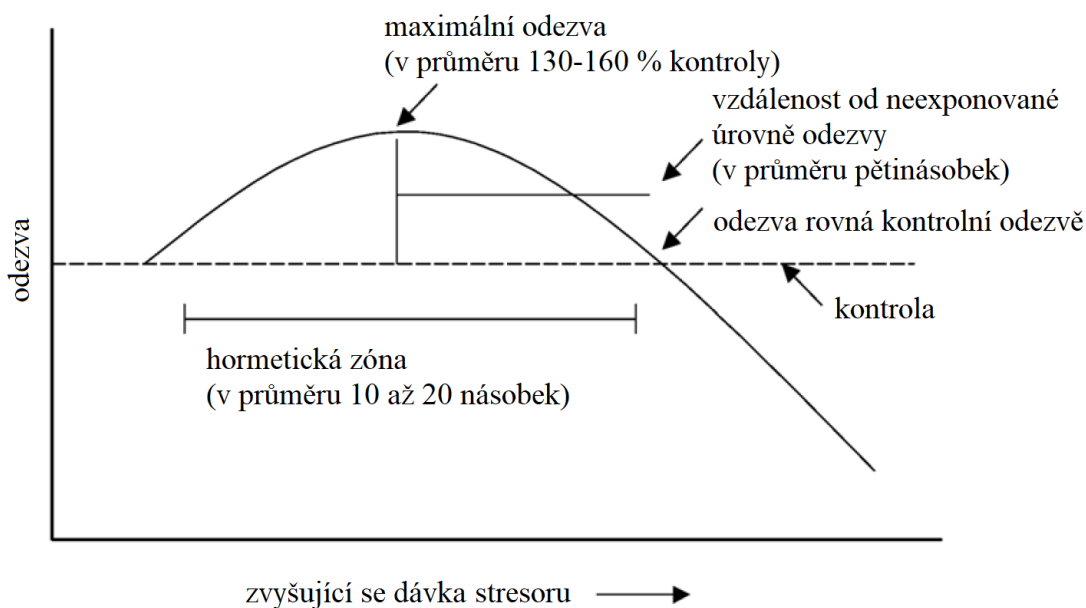
Působení hormetického efektu se obvykle vykresluje do grafů buď jako obrácený tvar U, nebo jako odpověď na dávku ve tvaru písmene J (Calabrese, 2013). Hormetický stresor totiž působí tak, že křivka závislosti dávky stresoru na reakci biologického systému není lineární, jak je patrné z obrázku č. 1 (Calabrese, 2007a). Navíc hormetická specifická bifázická odpověď na dávku musí mít stabilní kvantitativní vlastnosti, jako jsou rozsah a šíře stimulace a jejich spojitost s nulovým neboli prahovým bodem. Některé výsledky odpovědi na dávku se zaznamenávají a hodnotí i během několika let (Calabrese, 2013).

Hormeze je také schopnost přizpůsobit se vyvolanému stresu, který je součástí různých signalizačních, reparačních a preventivních aktivit (Calabrese, 2013; Calabrese, 2007b). Přesněji řečeno, jsou-li biologické systémy vystaveny nízké dávce toxické látky nebo jinému mírnému stresu, jejich přežití se obvykle zvýší, když se aktivují nebo regulují fyziologicky existující mechanismy, které chrání před podobným, ale závažnějším stresem (Calabrese, 2007a).

1.2 Objev hormetického efektu

Hormeze byla známá již v roce 1884, kdy profesor Hugo Schulz prezentoval informace o existenci vícenásobné bifázické odezvy na dávku, kterou pozoroval při zkoumání metabolismu kvasinek a jejich reakce na chemické dezinfekční prostředky (Schulz, 2003). Domníval se, že to, jak fyzikální a chemičtí činitelé postihují biologické systémy,

vyjadřuje právě tento fenomén, jímž vysvětloval i zákonitosti homeopatie. Rudolf Arndt mu pomohl jeho myšlenky zobecnit a formulovali Arndt-Schulzovo pravidlo (Calabrese, 2000; Calabrese, 2013). Arndt-Schulzovo pravidlo tvrdí, že všechny látky při malé dávce stimulují životní aktivitu, při střední dávce ji brzdí a při vysoké dávce zabíjejí (Callinan, 2014). Dokonce se v prvních desetiletích 20. století dostala hormeze i do botanických či mikrobiologických učebnic (Calabrese, 2009).



Obrázek 1: Vyjádření kvantitativních znaků hormeze ve tvaru dvofázového vzorce **dávka-odpověď**. Vyznačené je průměrné maximální rozpětí stimulace a šířka stimulačního rozmezí (upraveno dle Calabrese 2007a).

Ze začátku 20. století se pak princip hormeze objevoval v různých biologických oblastech v rámci zákonů, jako je například Hueppeovo pravidlo a Yerkes-Dodsonův zákon (Calabrese, 2008a). Postupem času vznikaly další různé termíny popisující hormetický efekt. Mezi takové můžeme zařadit pojmy jako je pre Kondice, dvofázová odpověď, vztah dávka-odpověď ve tvaru písmene J či U nebo adaptační odpověď (Calabrese, 2008b). Navíc se vyskytly i pojmy jako bitonická, parabolická a paradoxní odpověď. Všechny zmíněné jevy byly předchůdci novodobého konceptu hormeze. Avšak většina badatelů, kteří zkoumali myšlenku hormeze, se nakonec vydala po jiné vědecké cestě a nikdo cíleně nevedl a nezkoumal její vlastní koncept. Navíc tehdejší úřady pro bezpečnost léčiv a tradiční medicína hormetický efekt neuznávali, takže po většinu století byla na okraji vědeckého zájmu (Calabrese, 2013).

Poprvé se v odborné literatuře termín hormeze objevil v roce 1943. Tehdy američtí výzkumníci Southam a Erhlich zjistili, že extrakt ze stromu z čeledi cypřišovitě působí tímto efektem na metabolismus několika druhů hub. Konkrétně se jednalo o Zerav obrovský (*Thuja plicata*), jehož extrakt v malých dávkách zrychlil metabolismus hub a při vysokých dávkách naopak zastavoval. Oba vědci se poté tímto jevem více nezabývali (Calabrese, 2013; Southam, 1943).

Když byl fenomén hormeze na okraji vědeckého proudu, stal se jejím průkopníkem profesor Thomas Luckey ve 40. letech 20. století, kdy studoval působení antibiotik na gnotobionty. Gnotobiotická zvířata jsou vytahována z dělohy a chována ve speciálních podmínkách, navíc bývají úmyslně kolonizována známými mikroorganismy. Zabýval se také radiační hormezí v biologii. V roce 1980 pak zveřejnil knihu pojednávající o hormetickém efektu radiace, která rozproudila zájem o hormezi samotnou (Calabrese, 2013; Luckey, 1963).

Během 20. století se jednotlivě objevovaly informace o bifázických reakcích, ale až Szabadi v 70. letech 20. století spojil zprávy o hormetickém jevu do celku, který poté vědecká veřejnost podpořila (Calabrese, 2013). Szabadi popsal mechanismus hormetické reakce pomocí receptorů na látky vyjmenované níže, kdy o bifázické odpovědi rozhoduje kapacita a afinita receptorů. Na nízké koncentrace činitelů, jako například hormonů nebo neurotransmiterů, reagují snáze receptory s vysokou afinitou, pro vyšší koncentrace jsou potřeba receptory s nejnižší afinitou, ale vyšší kapacitou (Szabadi, 1977). Příklady systémů receptorů, které tímto obecným principem dvoufázového vztahu dávka-odpověď fungují jsou například adrenoreceptory, muskarinový acetylcholinový receptor, bradykinin, dopamin, prolaktin, endotelin, kortikosteron, neurotenzin, lidský choriový gonadotropin, somatostatin a testosteron a k nim adekvátní membránové nebo jaderné receptory (Calabrese, 2001).

V dnešní době jsou známy i další mechanismy reagující dvěma fázemi odpovědi na dávku, např. vícecestné signální cesty, do nichž patří tři dráhy: mitogenem aktivovaná proteinkinasa (MAPK) vč. extracelulárním signálem regulovaných kinas 1/2 (ERK1/2), c-Jun N-terminálních kinas (JNK) a p38 MAPK. Hormetickým efektem na proliferaci buněk působí díky drahám ERK1/2 a JNK kadmium a arsenity, což jsou oxoanionty arsenu jako například arsenitan sodný (He, 2007; Hao, 2009). Nebo také sirovodík hormeticky působí na angiogenezi pomocí drah fosfatidylinositol 3-kinasa/proteinkinasa B (PI3K/AKT) (Cai, 2007). Kvantitativní charakter hormetického efektu však nezávisí

na počtu receptorů začleněných v dráze, která inhibuje nebo stimuluje, a ani na počtu vazebných míst.

Je nutné také podotknout, že hormezi jako takovou není z vědeckého hlediska snadné zkoumat, protože je potřeba dodržet určité podmínky. Mezi ně patří vytvoření striktnějších plánů studií, než se obvykle používají, správné rozptřeni hodnot dávek pod úrovní toxikologického prahu, kontinuální měření odezvy v průběhu určitého časového období, a zejména pak zajištění takové kontrolní skupiny, která na zkoumaný parametr nereaguje vysokou variabilitou (Calabrese, 2013). I přes takto náročné podmínky se hormetický efekt stále více dostává do povědomí vědecké komunity. Důvodem a zároveň výhodou je, že hormetický efekt lze poměrně snadno zobecnit, experimentálně zopakovat a využít pro nalézání a hodnocení léků a chemických látek ve farmacii a toxikologii (Calabrese, 2007b).

1.3 Jevy podobné hormezi

Pod pojmem hormeze můžeme najít i následující jevy jako jsou stresová prekondice, někdy nazývána stresová kondice, adaptivní reakce, autoprotekce a heteroprotekce. Principem těchto jevů je nízkou měrou stresu stimulovat už existující dráhy na úrovni molekulární i buněčné, a tím zlepšovat vlastnosti, které pomáhají buňkám i celému organismu vzdorovat intenzivnějšímu stresu (Calabrese, 2007a).

1.3.1 Stresová prekondice a příklady působení

Stresová prekondice je jev, který pomocí nízkých dávek počátečních stresů chrání před intenzivním stresem v blízké budoucnosti. Například série hypoxií, tzn. 5 minut koronární okluze a poté 5 minut zpětného obnovení krevního toku, zmírnila poškození vzniklá následným infarktem myokardu u psů i jiných zvířat. Hypoxie je nedostatek kyslíku v určitých tkáních nebo celém těle. Jinak řečeno, prekondice je pozitivní účinek působení nízkých dávek stresoru na buňku či organismus s podmínkou následného mnohem silnějšího působení stejného nebo podobného stresoru jehož vysoké dávky jsou toxické (Calabrese, 2007a).

1.3.1.1 Tepelný šok

Tepelný šok je podnět, v dnešní době ne nutně spojený se změnou teploty, který poškozuje proteiny v buňce. Tyto vzniklé poškozené bílkoviny v buňce indukují reakci na tepelný šok, která zahrnuje regulaci transkripce proteinů tepelného šoku (Cyran,

2022). Proteiny tepelného šoku nebo také stresové proteiny patří do skupiny chaperonů, což jsou bílkoviny, kontrolující kvalitu a stabilitu vzniklých, ale i starších proteinů a které ovlivňují jejich správné sbalení se do funkční prostorové struktury nebo zabraňují jejich agregaci (Liu, 2022; Cao, 1999). Proteiny tepelného šoku (HSP), se dělí do skupin podle molekulové hmotnosti, která je u většiny v desítkách kilodaltonů. Dané číslo pak označuje určitou skupinu, např. HSP90 (Pespeni, 2005). HSP jsou standardně exprimovány za fyziologického stavu, avšak při tepelném šoku, tj. při stresovém ději v buňce, jako například hypoxie, UV záření, vliv chemické látky, expozice těžkým kovům, chlad a vysoká teplota, je jejich exprese zvýšena (Liu, 2022; Cao, 1999). Zvýšená exprese HSP může buňku chránit před případnými endotoxiny, oxidanty či cytotoxickými vlivy. Endotoxin je ochranný komplex lipopolysacharidů přítomný v buněčné stěně gram negativních bakterií. Již zmíněné stresory mohou mít navíc jiné účinky v závislosti na pořadí aplikace. Například buňka vystavená tepelnému stresu je chráněná při následném zánětlivém stresu. Ale pokud se změní pořadí těchto stresorů, může to zrychlit nástup apoptózy (Pespeni, 2005).

Stresová pre Kondice v podobě zahřívání určité části těla vykazuje blahodárné účinky tím, že snižuje pravděpodobnost vzniku poškození orgánů. Studie dokázaly, že lokální zahřívání kožních laloků prasat na 43 °C zmírnilo četnost apoptózy či nekrózy v daném místě po pozdější operaci. Podobně lokální hypertermie působila i na vnitřní orgány, jako jsou ledviny či játra.

Stresová pre Kondice vyvolaná slabou celotělovou hypertermií nebo malou dávkou karcinogenní anorganické sloučeniny arsenitanu sodného (PubChem, 2022), omezuje vznik akutního poškození plic v různých formách, a to prostřednictvím aktivace HSP a jejich exprese, a také potlačením prozánětlivých mediátorů. Stresová pre Kondice zmírňuje oxidační stres na rozhraní plicních sklípků a kapilár, za který je také zodpovědný oxid dusnatý, a působí také na přenos iontů skrz epitel alveolů a tím i na řízení přenosu vody (Pespeni, 2005). Akutní poškození plic vzniká působením infekčních i neinfekčních agens, sepse, hemoragického šoku či inhalací toxické látky a jinými jevy, které způsobí nepřiměřenou zánětlivou reakci, kumulaci tekutiny obsahující bílkoviny v prostoru alveolů a tím omezení funkce výměny plynů a pokles koncentrace kyslíku v krvi.

1.3.1.2 Chemické sloučeniny

Je prozkoumáno mnoho chemických sloučenin, které umí vyvolat reakci, která *in vivo* v buňce vede k vyšší expresi HSP, např.: již zmíněné těžké kovy, glukokortikoidy nebo nesteroidní protizánětlivé léky. Některé sloučeniny jsou však toxické nebo způsobují řadu vedlejších účinků, takže je jejich použití pro lidi nevhodné. Naopak běžně užívané mohou být některé skupiny látek, které *in vivo* způsobují stresovou prekondici, jako například geldanamycin, sůl kyseliny pyrrolidin-1-karbodithionové a imunosupresiva (Pespeni, 2005).

Geldanamycin a jemu podobné sloučeniny inhibují proteiny tepelného šoku, které patří do skupiny HSP s molekulovou hmotností 90 kDa, HSP90. Mimo jiné se geldanamycin používá také jako antibiotikum proti některým nádorovým eukaryotickým liniím (Bajagai, 2022). Geldanamycin nebo jeho deriváty působí jako stresory, inhibicí HSP90 totiž v buňce vyvolávají opravné mechanismy pro bílkoviny a transkripci proteinů tepelného šoku. Takovou stresovou prekondicí pomáhají zvýšit koncentraci HSP v myších plicích (Pespeni, 2005; Kiang, 2004).

Sůl kyseliny pyrrolidin-1-karbodithionové (PDTC), další z chemických látek, se používá jako léčivo k chelataci kovů, pro zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a zabraňuje růstu buňkám hladké svaloviny okolo cév. Dále vyvolává apoptózu, buněčnou smrt, v různých živočišných buňkách a spouští reakci HSP (Moon, 2004; Kim, 2001). Potkani, kteří byli touto sloučeninou předléčeni, byli výrazně méně postiženi edémem plic po následné půlhodinové ischemii části plic než potkani bez prekondice (Pespeni, 2005).

Imunosupresiva, jako jsou takrolimus a cyklosporin A, která se používají ke zmírnění imunitní reakce jak při autoimunitních chorobách, tak při transplantacích orgánů, podněcují *in vivo* reakci HSP (McAlister, 2006; Travis, 2003). Pokusy na potkanech dokázaly, že prekondice daného orgánu těmito léky zvyšuje jeho odolnost při obnovování krevního průtoku po ischemii v daném orgánu, a to skrze stimulaci exprese HSP70. Touto prekondicí může být podpořena úspěšnost transplantace (Yang, 2001).

1.3.2 Adaptivní reakce

Adaptivní reakcí bývá myšleno působení mutagenů, jak biologických, tak i chemických a fyzikálních, kdy za zmírněnou reakci na větší mutagenní expozici mohou menší dávky slabé expozice mutagenem (Calabrese, 2007a).

Adaptivní reakci mohou vyvolat například pesticidy proti hmyzím škůdcům. Chemické pesticidy používané v zemědělství mohou stimulovat epigenetické molekulární mechanismy v buňce, které kontrolují mnoho buněčných procesů, avšak nemění sekvenci deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Epigenetické mechanismy ovlivňují fenotyp bez změny genotypu. Letálními i subletálními dávkami pesticidů vyvolaná stimulace epigenetických molekulárních mechanismů může rozvinout různá onemocnění u hmyzu, proti kterému nejsou pesticidy namířeny, jako jsou například opylovači. Naopak u cílových organismů může iniciovat vývoj rezistence vůči pesticidům skrze hormetický efekt. Škůdci si díky adaptační reakci spojené s epigenetickými změnami upraví genovou expresi, a tím i své biologické procesy (Olivares-Castro, 2021).

1.3.3 Další jevy podobné hormezi

Autoprotekce a heteroprotekce, tak jsou nazývány reakce chemických látek nezvyšující pravděpodobnost vzniku mutace. Například tetrachlormethan svými malými dávkami chrání játra exponovaného jedince před následnou silnou dávkou této látky. Pokud dané vystavení se jedné chemické látce snižuje vliv druhé látky, pak se používá termín heteroprotekce (Calabrese, 2007a).

Postexpoziční podmíněná hormeze se projevuje tehdy, když v určitém časovém sledu malá dávka stresu pomáhá tlumit poškození, které bylo způsobeno předchozí velkou dávkou stresové zátěže. Časový sled postexpoziční hormeze začíná nepříznivým vlivem prostředí nebo masivním stresem. To způsobí vážné poškození organismu nebo rostliny, zapojují se reparační procesy. Pomoc při nápravě poskytují následné nezávažné mírné vlivy prostředí či nízké dávky stresu, které podpoří opravné procesy a zmírní stres. Ochranný účinek adaptační dávky tedy působí postexpoziční podmíněnou hormezí až po silnějším toxickém působení. Například nízký hypoxický stres vyskytující se po infarktu myokardu omezuje míru poruch daným infarktem způsobených. Postexpoziční podmíněná hormeze je lépe prozkoumána u zvířat než u rostlin (Calabrese, 2007a; Agathokleous, 2019).

2. INDUKTORY HORMETICKÉHO EFEKTU

2.1 Chemické látky indukující hormezi

2.1.1 Alkohol

Obecně se v populaci objevuje více názorů na to, zdali je alkohol prospěšný či ne, popřípadě v jakých dávkách. Ethanol má na organismus některé ochranné, pozitivní účinky, ale také mnohé nepříznivé. Hranice mezi nimi je velmi úzká. Záleží totiž na celé řadě faktorů a okolnostech. Vliv má zdravotní stav konzumenta alkoholických nápojů, jeho genetická výbava a věk, pohlaví, životní styl, četnost a množství požívaného alkoholu aj. (Rehm, 2016). U lidí, kteří nepijí alkohol, záleží i na tom, jestli jsou abstinenti celý život nebo jen několik let. Při komplexním pohledu na užívání alkoholu ve společnosti je třeba zmínit, že negativní účinky při jeho konzumaci jsou v převaze (Griswold, 2018).

V souvislosti s testováním účinků alkoholu na organismus byl zaznamenán i hormetický efekt. Konkrétně byl prokázán u ischemické choroby srdeční (Thompson, 2013). Kdy 8,3 g/den ethanolu u mužů a 9,2 g/den ethanolu u žen mělo protektivní účinek před vznikem této choroby. Bylo zjištěno minimální relativní riziko v rozmezí 0,72 až 0,96, přičemž relativní riziko vyšší než jedna znamená, že alkohol je rizikovým faktorem pro vznik onemocnění (Griswold, 2018). U ostatních zkoumaných nemocí, jako jsou diabetes, rakovina prsu, hltanu, jícnu, dutiny ústní a další nádorové onemocnění, je alkohol v malém množství škodlivý a zvyšuje riziko jejich vzniku (Bagnardi, 2013). Proto některé zdroje považují jen nulovou dávku alkoholu za bezpečnou (Burton, 2018). Příznivé kardiovaskulární přínosy jsou skupinami vědců odmítány z důvodu nesprávného členění experimentálních skupin lidí podle konzumace alkoholických nápojů (Thompson, 2013).

2.1.2 Methylrtuť

Chlorid methylrtuťnatý CH_3HgCl je nejtoxičtější organická forma rtuti. V přírodě lze tuto sloučeninu nalézt díky reakci mikroorganismů, které jsou schopny přetvořit anorganické sloučeniny rtuti na organické methyl-, ethyl- a fenyl- formy (Tchounwou, 2003). Nejčastěji se tyto mikroorganismy nachází ve vodním prostředí, díky čemuž jsou škodlivým působením CH_3HgCl nejvíce zasaženy ryby a vodní ptáci. Skrze ně pak

dochází k dalšímu postupu CH_3HgCl v potravním řetězci, přes který je schopen se dostat až do lidského organismu (Tan, 2000). Vzhledem k jeho toxicitě vyvstávají obavy o lidské zdraví. Zatímco u anorganických sloučenin rtuti míra vstřebání nepřesahuje 38 %, CH_3HgCl je vstřebán téměř ze 100 % (Hong, 2012).

Výzkum působení CH_3HgCl na kachny divoké (*Anas platyrhynchos*) ukázal, že nízké dávky CH_3HgCl v potravě působí hormetickým efektem na jejich reprodukční schopnosti. Páry dospělých jedinců kachen byly rozděleny do dvou skupin. Kontrolní skupina byla krmena standardní stravou a testovací skupina stejnou stravou s přídatkem $0,5 \mu\text{g/g}$ Hg. U obou skupin nebyly pozorovány rozdíly v hmotnostech dospělých samic a samců, a to jak před výzkumem, tak po výzkumu. Toxické příznaky methylrtuti na těchto ptácích také nebyly pozorovány. Procento oplozených vajec bylo stejné. Avšak změna nastala v procentu oplozených vajec, která se vylíhla. Párům, které byly krmeny rtutí se narodilo o 27 % více potomků než párům nekontaminovaných rtutí. Navíc kachňata rodičů krmených rtutí po vylíhnutí rychleji přibírala na váze, i přes to, že byla krmena stejnou potravou jako kachňata rodičů z kontrolní skupiny. Důvodem byl obsah rtuti ve vejci. Sedmnáctá vejce od testovaných samic měla průměrnou koncentraci rtuti $0,81 \mu\text{g/g}$. Jiná studie z minulého století však tvrdí, že tato koncentrace rtuti ve vejcích může mít škodlivé účinky na reprodukci. Tento starší výzkum ovšem nemůžeme zcela porovnávat s výzkumem výše zmíněným, protože do potravy přidávali rtuť v jiné formě, molekulární vzorec $\text{C}_3\text{H}_6\text{HgN}_4$ (Heinz, 2009).

2.1.3 Oxid uhelnatý

Oxid uhelnatý, chemický vzorec CO, je pro savce jedovatý, nebo minimálně nedýchatelný plyn. Při vdechování se v plicích váže na hemoglobin 200x pevněji než kyslík a vzniká tzv. karboxyhemoglobin. Erytrocyty poté nemohou plnit svou funkci okysličovat tkáň a organismus trpí nedostatkem kyslíku a při další expozici CO může dojít až k otravě. S CO se však nemusíme setkat jen vlivem vnějšího prostředí, protože v buňkách vzniká při enzymatickém rozpadu hemu, části hemoglobinu, kdy ještě navíc vzniká dvojmocný kationt železa Fe^{2+} vázající se na ferritin, a biliverdin, ze kterého rychle vzniká bilirubin. Bylo zjištěno, že tyto produkty enzymatického rozpadu hemu, CO, Fe^{2+} a biliverdin, který je katalyzován pomocí enzymu hemoxygenasa-1, chrání buňku před ischemicko-reperfúzním poškozením (Otterbein, 2003). Činnost hemoxygenasy-1 tak může chránit srdce v průběhu ischemicko-reperfúzního poškození myokardu (Masini, 2003).

CO je také pravděpodobně zodpovědný za cytoprotektivní účinky při oxidačním stresu (Kim, 2006). Působí hormetickým efektem při zotavování po ischemickém infarktu myokardu. Výzkumy zabývající se těmito účinky jsou popsány v kapitole 3. Studium hormeze. CO působí pozitivně nejen v oblasti srdce, ale i v oblasti střev, kde snižuje propustnost buněčných membrán střevní sliznice, a tak působí proti symptomům ulcerózní kolitidy. Proto se zvažuje použití CO v klinické praxi (Zhang, 2015).

2.1.4 Nanočástice

Jako nanočástice (NČ) jsou označovány partikule o velikosti v rozmezí 1 až 100 nanometrů. NČ mají vynikající chemické a fyzikální vlastnosti, mezi které patří například pevnost, vysoká vodivost nebo chemická reaktivita. Využívání NČ však také znamená vystavování se jejich účinkům. V důsledku toho se o NČ zajímá i toxikologie – nanotoxikologie. Stejný materiál, ale o různých rozměrech, myšleno NČ oproti větším částicím, může působit na životní prostředí a člověka odlišně, právě kvůli rozdílným vlastnostem. Ukázkou může být to, že NČ mohou být velmi snadno vdechnuty, a proto se několik studií orientovalo na výzkum působení NČ na dýchací soustavu (Iavicoli, 2010). Avšak takto malé částice také snadno projdou přes plicní sklípky do krevního řečiště, a tak do celého organismu. Proto vznikly toxikologické výzkumy o vlivu NČ na orgány (Belyanskaya, 2009; Legramante, 2009).

Nanočástice se mohou seskupovat do třech struktur. První jsou nanoplochy, druhá vlákna a dutá vlákna neboli trubice a třetí strukturou jsou tyče. Hojně se používají i NČ složené z molekul obsahujících kovové prvky, jako například cer ve formě oxidu, stříbro, jehož NČ se využívají v kosmetice a oxid titaničitý, jenž má navíc využití v léčivech. Složkou léčiv a kosmetických přípravků jsou například i NČ oxidu křemičitého (Lin, 2006). Pravděpodobně nejznámější z NČ jsou nanotrubičky z atomů uhlíku, které se používají v biosenzorech a zobrazovacích mikroskopických metodách (Shvedova, 2009). Následující kapitola 3. Studium hormeze se dále věnuje hormetickému působení NČ.

2.2 Jiné stresové induktory

2.2.1 Fyzické cvičení

Fyzické cvičení je definováno jako úmyslný pohyb s cílem zlepšit svou fyzickou kondici, do něhož se zapojuje nejen kardiovaskulární soustava a pohybový aparát, ale i další fyziologické systémy (Booth, 2007).

Hormetický efekt se v oblasti fyzického cvičení projevuje tak, že fyzická nečinnost zhoršuje zdravotní stav, a to nejen ve smyslu obezity, ale i dalších onemocnění. Mírná pravidelná fyzická zátěž naopak pomáhá organismu být odolnější vůči oxidačnímu stresu, a tak preventivně předcházet různým onemocněním. Zdravotně rizikové jsou pak extrémní, tělo vyčerpávající tréninky, při kterých oxidační stres značně zatěžuje organismus (Radak, 2008).

Fyzická nečinnost má negativní vliv na psychickou náladu a přispívá k riziku vzniku demence a Alzheimerovy choroby. Riziko vzniku se také zvyšuje pro kardiovaskulární onemocnění, kam patří například ischemická choroba srdeční, mozkovou mrtvici, vysoký tlak a samozřejmě i pro diabetes mellitus 2. typu (Booth, 2007). Jednorázové, náhlé fyzické cvičení ještě nemívá pozitivní účinky jako pravidelné cvičení, popisované v textu níže. Jednorázová fyzická zátěž, podobně jako hypoxie nebo zvýšená spotřeba kyslíku, zahajuje větší tvorbu reaktivních forem kyslíku i dusíku, jejich koncentrace se zvyšuje, protože organismus není schopen všechny radikály zpracovat. Poté reagují s okolními makromolekulami a narušují tak reakce v buňce. Proto je lepší cvičit pravidelně, kdy volné radikály stimulují a regulují ochranné adaptivní a anti-oxidační reakce v organismu, které posilují buňky v odolnosti proti oxidačnímu stresu (Ji, 2006). Lepším zvládnutím oxidačního stresu se omezí úroveň peroxidace lipidů, či poškození bílkovin a DNA, a stane se odolnější proti nemocem souvisejícím s oxidačním stresem (Ogonovszky, 2005). To znamená, že pravidelné cvičení o střední zátěži, snižuje pravděpodobnost vzniku Alzheimerovy choroby, mozkové mrtvice a kardiovaskulárních onemocnění (Mattson, 2006).

Udržování homeostázy v těle je s přibývajícím věkem člověka složitější. Pravidelná střední fyzická zátěž však pomáhá udržovat homeostázu tím, že chrání organismus před jinými stresory, a tak zpomalit nástup stárnutí a nemocí s tím spojených. Pravidelná fyzická zátěž mírné intenzity a délky trvání adaptuje organismus na další zátěž a díky mechanickému poškození svalů buduje svalovou hmotu. Vhodným pravidelným

cvičením je aerobní cvičení, což je středně intenzivní, déle trvající pohyb, při kterém svaly využívají pouze aerobního metabolismu pro získání energie z tuků a glukózy. Aerobním cvičením může být plavání, běhání, jízda na kole nebo tančení. Tyto a celá řada dalších činností vyvolává adaptační účinky, které mohou být různé pro různé situace fyzického cvičení a také odpočinku, o kterém se více hovoří níže. Příklad adaptace v kosterním svalstvu, které je spolu s játry zásobním místem pro glykogen v těle. Jedno, i když déle trvající, aerobní cvičení hladinu glykogenu v kosterním svalstvu snižuje. Opačný vliv na hladinu glykogenu má pravidelné tréninkové cvičení spolu s adaptací na tuto fyzickou zátěž (Radak, 2008).

Hranicí mezi malou a střední fyzickou zátěží pro nastartování adaptace organismu, pro různě fyzicky zdatné jedince je únava. Pokud k ní nedošlo, byla zátěž pro daného jedince nízká pro to, aby se stimulovaly adaptační děje. Naopak případná nadměrná únava negativně ovlivňuje buňky, což může vést až k nevratným změnám a je potřeba dlouhé doby pro zotavování (Smith, 2000).

Extrémní fyzická zátěž bez řádného odpočinku a regenerace zabraňuje organismu ve vytvoření si adaptačních procesů, což může vést k ohrožení zdraví. Pokud stresor, fyzická zátěž, působí opakovaně, tělo si na něj zvykne a nevyvolává bouřlivou poplachovou reakci. Poté, si organismus vytvoří rezistenci vůči stresoru. Tento postup je pozitivní do doby, než sportovec přežene na sebe kladenou zátěž, dojde k chronicitě působení stresoru a organismus se vyčerpá. K přetrénování dochází při velké fyzické zátěži, únavě a nedostatečném čase pro regeneraci. Příkladem jsou i trénování sportovci, kteří mohou být ohroženi silným vyčerpáním organismu po extrémním souvislém 18 až 24hodinovém plavání či běhu. Proto je potřeba do procesu fyzické aktivity vložit stádium odpočinku. Odpočinek je důležitý k tomu, aby se tělo adaptovalo na fyzický stresor (Radak, 2008). Každá adaptace na předešlou fyzickou zátěž obsahuje proces hojení, jehož nezbytnou součástí je zánět. Při přetrénování je tento jinak vyrovnaný ochranný děj narušen a vytvářejí se změny v imunitním, metabolickém i v hormonálním systému (Angeli, 2004). To vede ke snazšímu podlehnutí zánětu, infekcím a dalším onemocněním (Ogonovszky, 2005). Oproti tomu přiměřeně těžké a krátké cvičení nabuzuje imunitní systém a zlepšuje jeho schopnost, bránit se infekcím.

Fyzické cvičení může být spojeno s bolestí svalů v důsledku porušení sarkomer. Sarkomera je úsek mezi Z-liniemi myofibril obsahující aktinová a myosinová vlákna. Myofibrily jsou proteinová vlákna seskupující se do svalových vláken, umožňující pohyb svalové buňce. Sarkomery se při regeneraci přetvarují a jsou odolnější při dalším

mechanickém opotřebením. Tento proces hypertrofie, zvětšení buněk a orgánů, vzniká až při určité úrovni fyzické zátěže. Spolu s ním také roste syntéza bílkovin a sekrece hormonů, jako je například růstový hormon. Přehnané fyzické zatížení, naopak ničí sarkomery až do té míry, že dochází ke smrti svalových buněk, a i po zotavení tkáň nedochází ke zdokonalení fyziologické funkce (Armand, 2003). Souhrnně, fyzická nečinnost nestimuluje adaptační odpověď. Pravidelnější cvičení a namáhání svalů sice vede k bolestivosti a poškození funkčních jednotek svalu, ale skrze to je vyvolána adaptační odpověď v podobě zvětšení svalové hmoty a zlepšení její funkce. Nadměrné přetížení svalového aparátu vede k apoptóze, v horším případě k nekróze sarkomer, a může vést dokonce i k ireverzibilním změnám svalových buněk. Spojení těchto tří úrovní fyzické zátěže lze popsat jako hormetický efekt.

Při svalové námaze může také vznikat kyselina mléčná jako důsledek anaerobního metabolismu svalových buněk. Avšak při střídání anaerobního intenzivního cvičení a odpočinku, se tělo adaptuje a rychleji vyloučí kyselinu mléčnou z organismu (Radak, 2008).

2.2.2 Záření

Záření je tok částic nebo energie skrze hmotu nebo prostor. Energie se šíří ve vlnách a podle délky vln lze záření rozdělit na dlouhé vlny, v řádu kilometrů, rádiové vlny, okolo metru, mikrovlnné vlny, v řádu centimetrů, infračervené záření v mikrometrech, viditelné záření a ultrafialové záření v nanometrech a rentgenové záření v jednotkách nanometrů. Nejmenší vlnové délky, pod jeden nanometr, mají toky částic alfa, beta a gama. Tepelné záření se s vlnovou délkou okolo 100 μm řadí mezi infračervené záření a ve velkých dávkách může lidem způsobovat popáleniny. Záření se vyskytuje všude okolo nás a jako takové ho můžeme ještě rozdělit na záření ionizující a neionizující. Neionizující záření, narozdíl od ionizujícího, nemá dostatek energie k tomu, aby způsobilo vznik iontů při průchodu hmotou, tj. vyražení elektronu z elektronového obalu atomu, nicméně stále má dostatečnou energii pro excitaci hmoty. Mezi ionizující záření patří ultrafialové, rentgenové, alfa, beta a gama záření. Poslední tři zmíněné souvisejí s radioaktivitou, což je schopnost atomového jádra samovolně se přeměnit na stabilnější jádro jiného prvku za současného uvolnění radioaktivního záření. S tím i souvisí jaderné záření produkované jadernou zbraní (Ng, 2003). Rentgenové záření vzniká přirozeně v kosmickém prostoru a uměle pomocí rentgenové lampy. V závislosti na vlnové délce záření a vlastnostech absorbujícího materiálu

neproniká všemi látkami, některé totiž rentgenové záření absorbují, jako například kosti. Toho se využívá lékařské praxi. Rentgenové záření a záření vycházející z atomových jader mají ionizující účinky, mezi které patří působení na bílkoviny a enzymy, poškozování makromolekul DNA v podobě zlomu nukleové kyseliny a tvorba reaktivních radikálů. I přes tyto negativní vlivy mohou omezené dávky záření vykazovat pozitivní působení v rámci hormetického efektu na mortalitu rakoviny, počet mutací DNA a na opravné mechanismy DNA u eukaryot.

2.2.3 Nedostatek kyslíku

Neurologické nemoci, jako jsou vaskulární demence, roztroušená skleróza či ischemická cévní mozková příhoda, mají spojitost s dysfunkcí cév. Proto je třeba hledat metody terapie, které budou orientované přímo na cévní příčinu. Objevila se řada studií dokazující následnou teorii. Klinicky nevýrazné hladiny hypoxie působí na mozkovou tkáň tak, že zapříčiňují navykání si neboli prekondici na nedostatek kyslíku, což chrání před nadcházejícími neurologickými poruchami vzniklými v důsledku výše zmíněných nemocí. Z tohoto důvodu se autoři Boroujerdi a Milner zaměřili na studium reakcí myších mozků na hypoxii a prokázali hormetické působení a terapeutický potenciál při určitých hladinách hypoxie, které jsou podrobněji popsány v kapitole 3. Studium hormoneze (Boroujerdi, 2014).

3. STUDIUM HORMEZE

3.1 Indukce hormeze *in vitro*

3.1.1 Působení uhlíkových nanočástic *in vitro*

Studie autorky Pulskamp a jejího kolektivu zkoumala působení uhlíkových nanotrubic v rozdílných formách složení na lidské buňky epitelu plicních sklípků. Nízké dávky nanotrubic v nejvíce znečištěné formě s kovovými příměsemi kobaltu a molybdenu, způsobily vznik reaktivních forem kyslíku už během 10 minut i po 24 hodinách. Desetkrát vyšší dávky však inhibovaly počátek oxidativního stresu, což dokazuje hormetický efekt. Nanotrubičky s nižším obsahem kovů kobaltu a niklu, vyvolaly oxidační stres až po 1 dni působení. Nanotrubičky s minimálním obsahem kovů nestimulovaly vůbec tvorbu reaktivních forem kyslíku v epiteliálních buňkách (Pulskamp, 2007a).

Druhá studie stejné autorky dokazuje, že uhlíkaté nanotrubičky v nízkých dávkách zlepšují životaschopnost a proliferaci potkaních leukocytů, konkrétně makrofágů v alveolech plic, a při vyšších koncentracích skrze hormetický efekt vitalitu inhibují (Pulskamp, 2007b).

Zkoumání toxicity na lidské buňky epitelu v průduškách a toxicity na jejich geny ukázalo, že grafitová nanovlákna a uhlíkové nanotrubičky, rozprostřené po celé kultuře buněk, snižují životaschopnost epiteliálních buněk bronchů a zvyšují poškození DNA. Na buňky působily v časových intervalech 1, 2 a 3 dny koncentrace NČ v rozmezí od 1 do 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Životaschopnost buněk se snižovala ve všech časových intervalech vlivu NČ. Při jednodenním působení NČ, klesla životaschopnost o polovinu v rozmezí koncentrací NČ 10 až 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Při dvou až třídenním působení NČ, klesla životaschopnost o polovinu při koncentracích 40 a 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Fenomén hormeze byl však pozorován při nejmenší z koncentrací, tj. 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, která působila po dobu jednoho dne a stimulovala životaschopnost bronchiálních epiteliálních buněk (Lindberg, 2009).

3.1.2 Nanočástice s kadmíem a olovem a endotelie

Ve studii zabývající se NČ se zaměřili na zkoumání vazotoxicity NČ obsahujících olovo a kadmium, ať už samostatně nebo v kombinaci. Oba kovy se totiž dostávají ve velké míře do ovzduší při průmyslovém zpracování mědi, např. rafinace, tavení, a to

v podobě frakce aerosolu a NČ. NČ obsahující olovo a kadmium jsou nebezpečné, protože působí vazokardiotoxicky. Toxikologický výzkum probíhal *in vitro*, kdy na stabilní buněčné linie z hovězího embrya, konkrétně jednovrstevný endotel koronárních cév s cca 80% životaschopností buněk, byly aplikovány NČ sulfidu kademnatého a sulfidu olovnatého. K 24hodinovému působení na buňky byly přidávány jak NČ s olovem a kadmiem zvlášť, tak i dohromady v různých koncentracích. Zjistili, že se zvyšující se koncentrací CdS-nanočástic se endoteliální buňky nejprve zvětšují, poté zmenšují pod hodnotu původní velikosti, a nakonec se znovu zvětšují. Dávky s přibývajícím koncentrací PbS-nanočástic zmenšovaly plochu buněk postupně (Bushueva, 2021).

Zkoumali také vliv CdS-nanočástic a PbS-nanočástic na kardiomyocyty. Zjistili, že kademnaté NČ byly mnohem více cytotoxičtější než olovnaté NČ, avšak už nižší dávky PbS-nanočástic stačily pro podobné výkyvy hladiny vápenatých iontů jako u daného dávkového rozmezí CdS-nanočástic. Určité dávky kovových NČ hypertrofii kardiomyocytů vyvolaly, jiné zapříčinily opak – zmenšení buněk. Pro tyto jevy našli jak model „dávka-odpověď“, tak po adekvátní matematické úpravě i model hormeze (Panov, 2020).

3.1.3 Účinek těžkých kovů na bioluminiscenční bakterie

Mezi těžké kovy bývají zařazovány především kadmium, rtuť a olovo. Posléze se pod pojem těžký kov přidali prvky chrom, zinek, měď, kobalt, stříbro, antimon, arsen nebo třeba nikl. Všechny mají společně určité toxické riziko pro životní prostředí.

Bioluminiscence je definována jako spontánní vyzařování elektromagnetického záření neboli světla, o vlnové délce 490 nm odpovídající modrozelené barvě, živými organismy. Zjednodušeně je bioluminiscence nazývána světélkování. Světlo vzniká oxidační reakcí kyslíku se substráty katalyzovanou enzymem luciferasou. Substráty zvané luciferiny jsou redukováný flavin mononukleotid a aldehyd s dlouhým uhlíkatým řetězcem (Močubová, 2008).

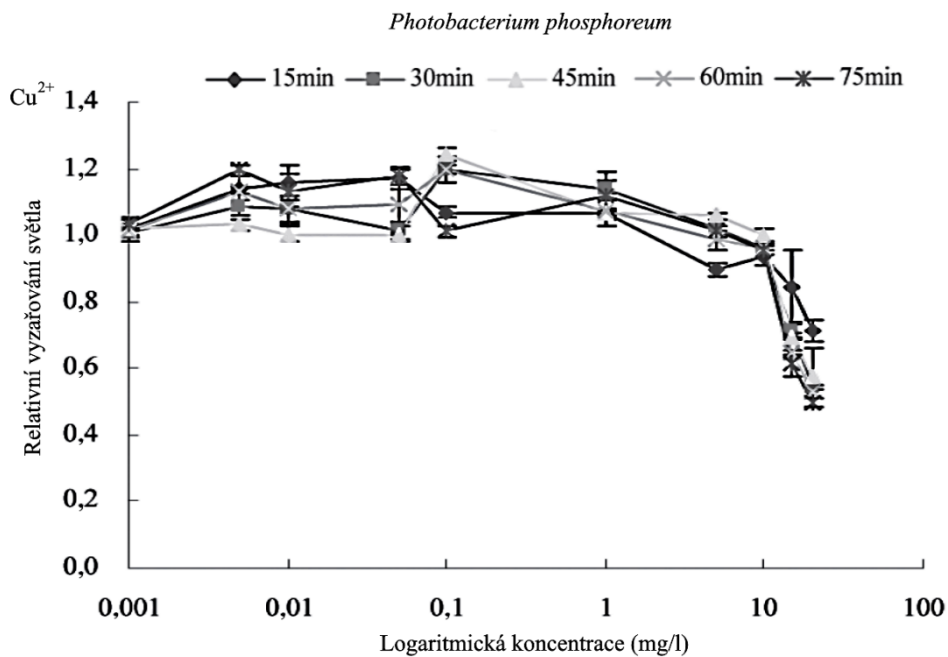
Bioluminiscenční bakterie jsou gramnegativní pohyblivé bakterie. Některé druhy mohou být i patogenní nebo způsobovat hnilobu. Převážná většina těchto bakterií obývá moře a oceány, například *Photobacterium phosphoreum* a *Vibrio fischeri*, ale objevují se i sladkovodní druhy, například *Vibrio qinghaiensis*. Mohou žít samovolně, ale často žijí v symbióze například s rybami a sépiemi v jejich fotogenetických orgánech. Bioluminiscenční bakterie se používají ke zjišťování kvality vody nebo funkce čističek vod. Bioluminiscence totiž souvisí s metabolismem bakterie. Luciferasa ke své funkci

potřebuje adenosintrifosfát (ATP), čehož se využívá při stanovování životaschopnosti, přesněji metabolické aktivity buněk (Hakkila, 2002).

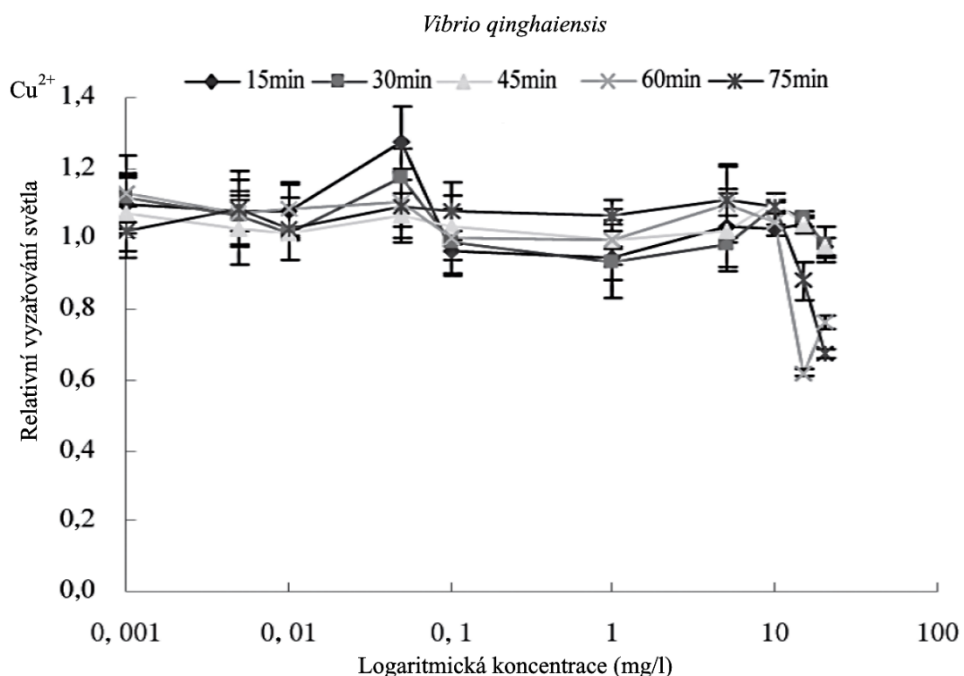
Bakterie *Photobacterium phosphoreum* žije symbioticky, ale také paraziticky s mořskými rybami. Je schopna bioluminiscence a zodpovídá za kažení konzervovaných ryb (Budsberg, 2003). Bakterie *Vibrio qinghaiensis* má také schopnost nepřetržité bioluminiscence. Je velmi citlivá na životní prostředí znečišťující látky, což se využívá k odhalování toxických sloučenin (Gong, 2018).

Studium účinků mědi, zinku, kadmia a chromu na mořské a sladkovodní bioluminiscenční bakterie potvrdilo hormetické působení. V toxikologických testech využívajících bioluminiscenci se totiž hormetický efekt objevuje často. Nízké dávky těchto čtyř testovaných těžkých kovů zvýšily výkon bioluminiscence u obou druhů bakterií, *Photobacterium phosphoreum* a *Vibrio qinghaiensis*, a nevykazovaly toxické účinky. Těžké kovy se v testovacích médiích vyskytovaly v podobě solí kyselin. Měď a zinek ve formě soli kyseliny sírové, a to jako síran měďnatý (Cu^{2+}) a síran zinečnatý (Zn^{2+}). Kadmium jako chlorid kademnatý (Cd^{2+}) a chrom v podobě dichromanu draselného (Cr^{6+}). Testovací média obsahovala různé koncentrace zmíněných kovů. Pro měď a zinek byly studovány koncentrace v rozmezí 0,001 až 10 mg/l soli v médiu a pro kadmium a chrom 0,0001 až 10 mg/l látky v médiu. Testovací média byla smíchána s bakteriálními suspenzemi a v 15minutových intervalech měřena intenzita bioluminiscence (Shen, 2009).

Měď a zinek mají baktericidní a antimikrobiální vlastnosti, které působí na enzymatické systémy v buňkách (Fulladosa, 2005a). Různé koncentrace mědi, resp. síranu měďnatého, od 0,0001 mg/l po 10 mg/l působily na oba druhy prokaryot, které většinou nevykazovaly nápadnou odezvu na dávky toxického kovu. Určité koncentrace Cu^{2+} naopak schopnost bioluminiscence v bakteriích povzbudily. Nejvýraznější pozitivní účinky na *Vibrio qinghaiensis* jsou podle obrázků 2 a 3 pro koncentraci Cu^{2+} v rozmezí 0,01 až 0,1 mg/l síranu měďnatého při délce působení 15 minut. Většina časových úseků od 15 do 75 minut měla negativní účinky na bioluminiscenci při koncentraci okolo 10 mg/l. Účinky na bakterii *Photobacterium phosphoreum* měly pro koncentrace 0,001 až 1 mg/l majoritně povzbudivý vliv na bioluminiscenci. Vyšší koncentrace pak světelné vyzařování tlumily. To znamená, že metabolismus bakterií byl zpomalován. *Photobacterium phosphoreum* vykazuje menší citlivost na Cu^{2+} než *Vibrio qinghaiensis* (Shen, 2009).

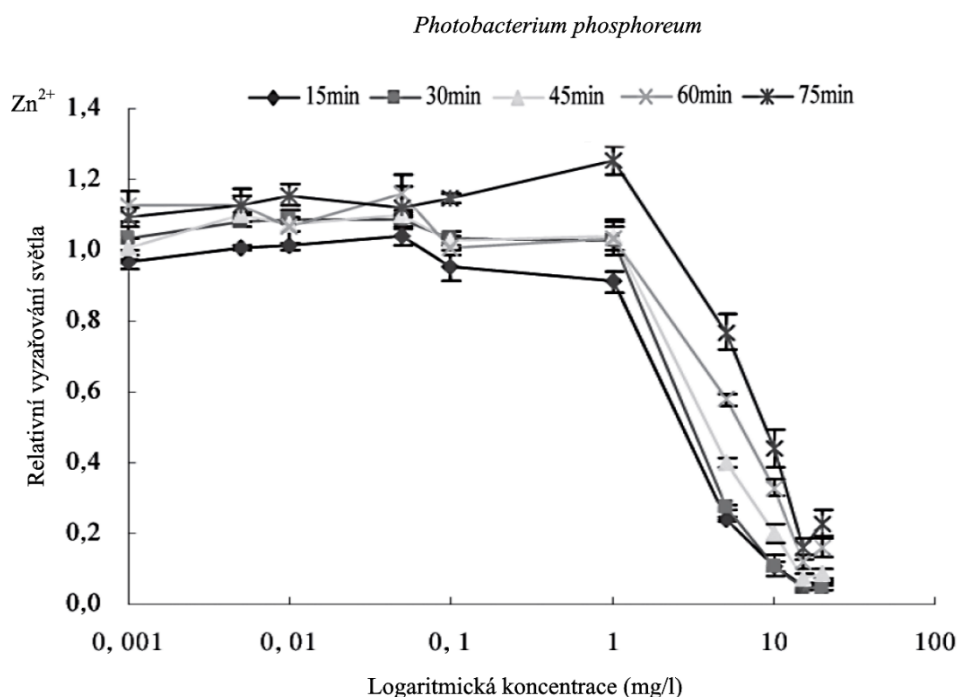


Obrázek 2: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Cu^{2+} na *Photobacterium phosphoreum*. Pokles světelné emise od 15 do 75 minut expozice v závislosti na různé koncentraci kovu v testovacím médiu. Hodnoty jsou průměrem ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).



Obrázek 3: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Cu^{2+} na *Vibrio qinghaiensis*. Pokles světelné emise od 15 do 75 minut expozice v závislosti na různé koncentraci kovu v testovacím médiu. Hodnoty jsou průměrem ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).

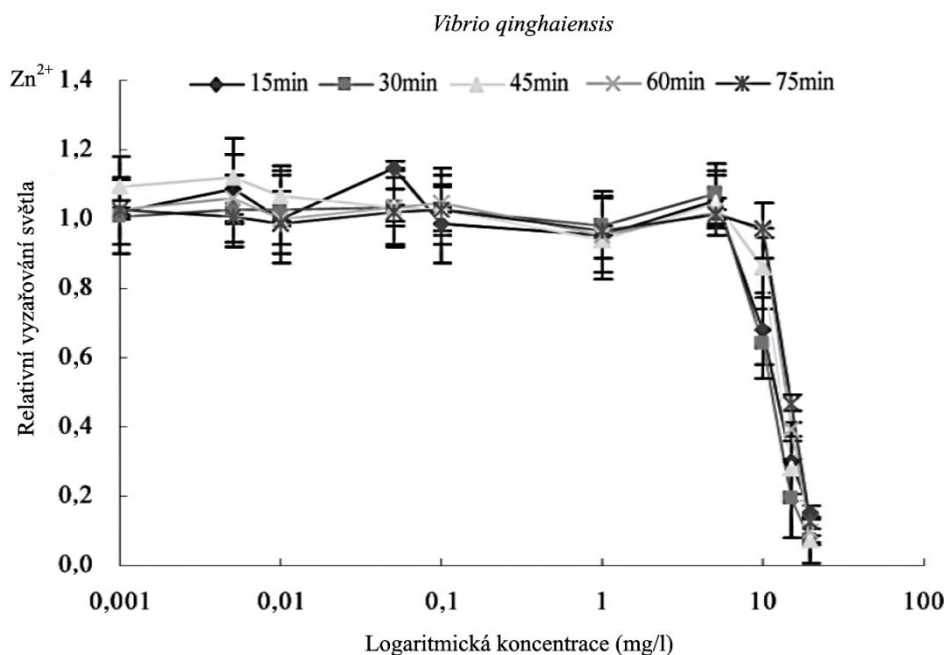
Podle obrázků 4 a 5, vykazovaly koncentrace Zn^{2+} v testovacím médiu síranu zinečnatého hormetický efekt u obou druhů bakterií. Nízké koncentrace zvyšovaly emisi světla. *Photobacterium phosphoreum* více jak o 20 % zvýšilo vyzařování světla po 75 minutách působení testovacího média $ZnSO_4$ o koncentraci 1 mg/l. Při stejné koncentraci Zn^{2+} *Vibrio qinghaiensis* svou bioluminiscenci jemně snížilo. Vysoké koncentrace nad 1 mg/l zapříčinily rychlý sestup relativní míry vyzářeného světla. Při koncentracích přes 10 mg/l se dokonce světelná emise blížila nule. Nula odpovídá kontrolní bakteriální suspenzi pro daný druh.



Obrázek 4: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Zn^{2+} na *Photobacterium phosphoreum*. Pokles světelné emise od 15 do 75 minut expozice v závislosti na různé koncentraci kovu v testovacím médiu. Hodnoty jsou průměrem ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).

Kadmium v testovacím médiu v podobně chloridu kademnatého působilo na oba druhy bakterií hormetickým efektem. Ovšem oba druhy jsou vůči kadmii jinak odolné. *Vibrio qinghaiensis* má menší toleranci vůči Cd^{2+} . Jak je patrné na obrázcích 6 a 7, koncentrace testovacího média 5 a 10 mg/l byly ve všech časových obdobích pro *Vibrio qinghaiensis* toxické, nižší hladiny Cd^{2+} oproti kontrole zvýšily světélkování této bakterie. Výrazný nárůst bioluminiscence, skoro ke 120 % oproti kontrole, byl zaznamenán pro 45minutovou dobu expozice, pro všechny hladiny Cd^{2+} , kromě dvou

nejvyšších. Pro *Photobacterium phosphoreum* byla toxická jen koncentrace 10 mg/l Cd²⁺, a to navíc jen při kratších dobách expozice, než je 75 minut. Pro 75minutovou dobu expozice, při koncentraci 10 mg/l, byla zaznamenána stimulace bioluminiscence pro *Photobacterium phosphoreum*. Téměř všechny koncentrace při jednotlivých dobách expozice měly na *Photobacterium phosphoreum* pozitivní, případně neovlivňující účinek, kdy byla bioluminiscence výraznější oproti kontrolám.

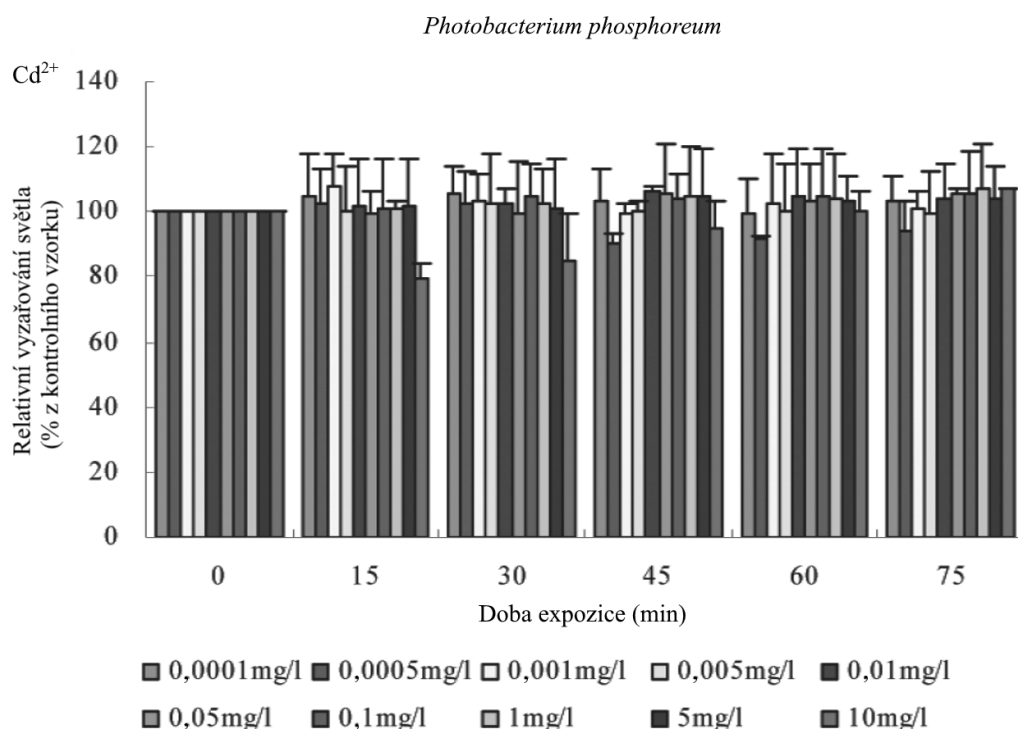


Obrázek 5: Křivky závislosti dávky na odezvě pro toxicitu Zn²⁺ na *Vibrio qinghaiensis*.

Pokles světelné emise od 15 do 75 minut expozice v závislosti na různé koncentraci kovu v testovacím médiu. Hodnoty jsou průměrem ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).

Obrázky 8 a 9 ukazují, že *Photobacterium phosphoreum* a *Vibrio qinghaiensis* na působení Cr⁶⁺ reagují spíše opačně než v případě Cd²⁺, tolerance *Vibrio qinghaiensis* je vyšší. Větší část koncentrací Cr⁶⁺ působila po všech časových intervalech toxicky a vyzařování bioluminiscence bylo nižší než u kontrol. Ale jen v málo případech se pokles světélkování připlížil k 60 % původní síly záření kontrolní skupiny bakterií *Vibrio qinghaiensis*. *Photobacterium phosphoreum* bylo citlivější na působení Cr⁶⁺ v testovacím médiu dichromanu draselného. Konkrétně koncentrace 5 a 10 mg/l snížily oproti kontrolní suspenzi bakterií míru záření na přibližně 60 až 30 % v závislosti na časovém intervalu expozice, což je méně než u *Vibrio qinghaiensis*. Cr⁶⁺ ale také vykazoval hormetické působení. Například v případě *Vibrio qinghaiensis* měla koncentrace 0,0001 mg/l nejvýraznější hormetický efekt pro bioluminiscenci po 60 minutách

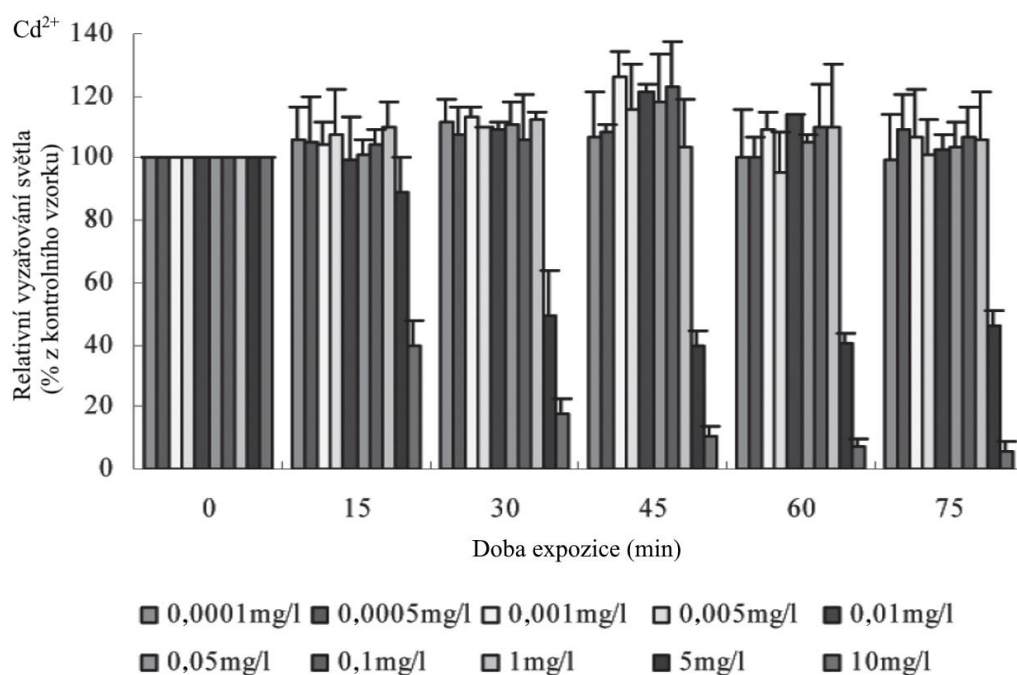
vystavení bakterie testovacímu médiu. Podobně tomu bylo při další nízké koncentraci, a to 0,001 mg/l, která po 15 minutách působení značně podpořila bioluminiscenci *Vibrio qinghaiensis*. Hormetický jev vlivu Cr^{6+} na *Photobacterium phosphoreum* byl nejvýraznější pro nejnižší koncentraci, tj. 0,0001 mg/l, která ve všech časových intervalech působila na metabolismus bakterie pozitivně, v důsledku čehož bylo silnější vyzařování světla (Shen, 2009).



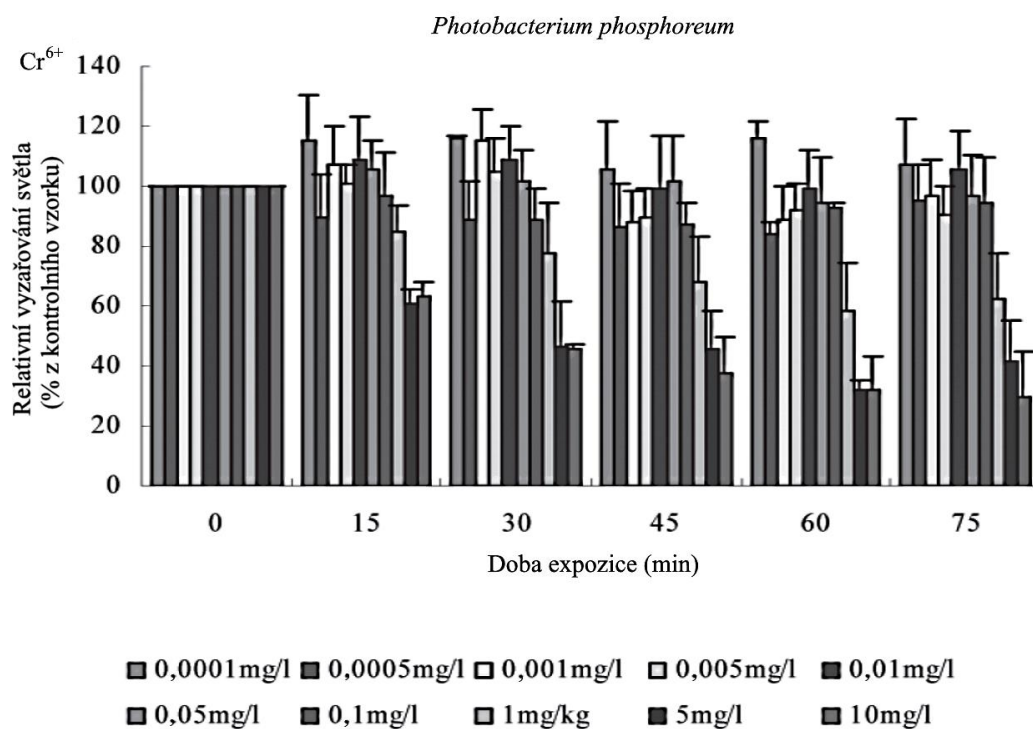
Obrázek 6: **Toxicita Cd^{2+} na *Photobacterium phosphoreum*.** Graf závislosti dávky na odezvě (emise světla v závislosti na koncentraci). Bakterie byla vystavena působení Cd^{2+} po dobu až 75 minut. Hodnoty jsou průměr ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).

Cd^{2+} a Cr^{6+} nepůsobily na oba druhy bakterií nijak zvlášť toxicky. Pravděpodobně je to zapříčiněno tím, že v cytoplazmatické membráně těchto gramnegativních bakterií se vyskytují exopolysacharidy, které vstřebávají kadmium. Proto vznikají rozdíly v toxicitě u chemicky podobných prvků. Odlišnost v toxicitě prvků na bakterie však může být způsobena i jinými faktory, jako jsou například reakce těžkých kovů s enzymy zapojujícími se do metabolismu bakterií nebo interakce mezi luciferasou a kovem. Snížená toxicita Cr^{6+} vůči bakteriím je zapříčiněna následujícími jevy. Bakterie se brání vstupu chromanů do vnitřku buňky, tento děj je podpořen vylučováním chromanů z buňky a přeměnou Cr^{6+} na Cr^{3+} (Fulladosa, 2005b).

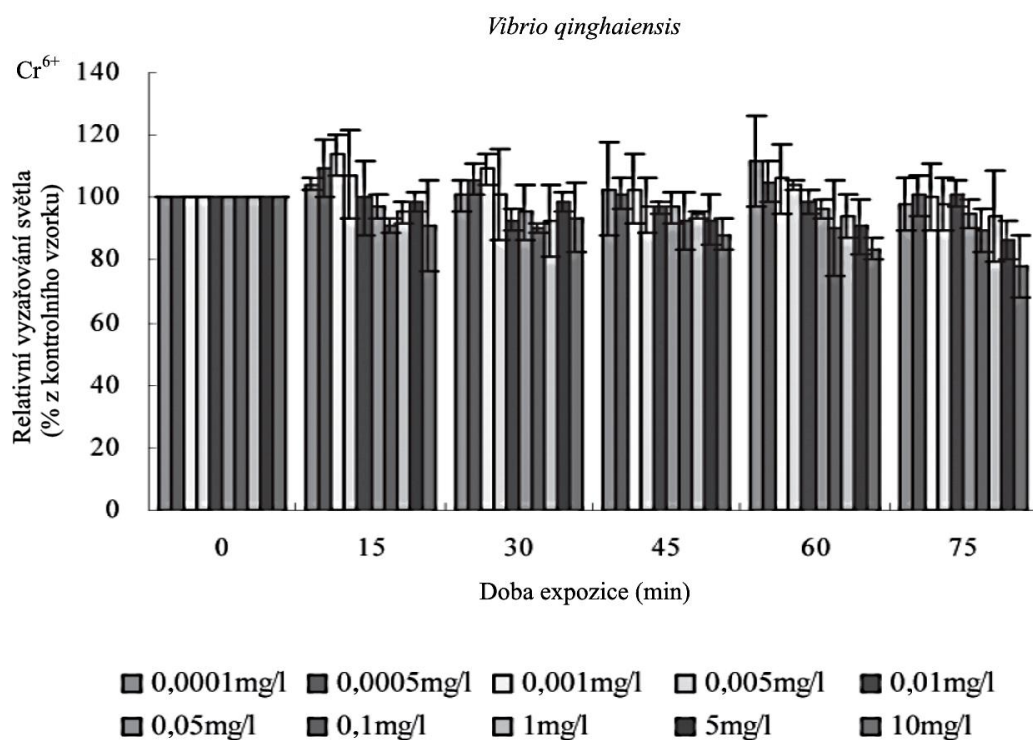
Vibrio qinghaiensis



Obrázek 7: **Toxicita Cd²⁺ na *Vibrio qinghaiensis*.** Graf závislosti dávky na odezvě (emise světla v závislosti na koncentraci). Bakterie byla vystavena působení Cd²⁺ po dobu až 75 minut. Hodnoty jsou průměr ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).



Obrázek 8: **Toxicita Cr^{6+} na *Photobacterium phosphoreum*.** Graf závislosti dávky na odezvě (emise světla v závislosti na koncentraci). Bakterie byla vystavena působení Cr^{6+} po dobu až 75 minut. Hodnoty jsou průměr ze tří opakování (upraveno dle Shen 2009).



Obrázek 9: **Toxicita Cr^{6+} na *Vibrio qinghaiensis*.** Graf závislosti dávky na odezvě (emise světla v závislosti na koncentraci) (upraveno dle Shen 2009).

3.1.4 Kardioprotektivní účinky oxidu uhelnatého

Plynný CO podaný exogenně se v těle nechová předvídatelně, nelze totiž sledovat místo vstřebávání a koncentraci. Proto se k experimentům používá sloučenina, která CO uvolňuje postupně a lépe tak napodobuje působení hemoxygenasy-1. Jedná se o sloučeninu dimer trikarbonyldichlorruthenia (II) s chemickým vzorcem $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{CO})_6$, zkráceně CORM-2 z anglického molekula uvolňující oxid uhelnatý (Motterlini, 2002). Navíc bylo zjištěno, že CORM-2 redukuje prozánětlivé cytokiny a snižuje permeabilitu epitelových buněk střevní bariéry u *in vivo* studovaných potkanů, díky čemu se redukuje poškození při sepsi těchto hlodavců (Zhang, 2015). Kardioprotektivní účinky CO byly studovány experimentem, který zkoumal vyříznutá potkaní srdce, kterým byla navozena třiceti minutová ischemie, a poté dvou hodinová obnova průtoku krve. Hormetický efekt se objevil při nízkých dávkách CORM-2, tj. 30 μM a 50 μM , které redukovaly koncentraci kreatinkinasy (CK) a laktátdehydrogenasy (LDH), zmenšily plochu infarktu a zvýšily srdeční průtok a tepovou frekvenci po obnovení průtoku krve myokardem. Působení CORM-2 také pomáhalo při návratu k původnímu tlaku v levé srdeční komoře potkanů. Ovšem vysoké dávky CORM-2, tj. 100 μM , už neměly kardioprotektivní účinky, ale zpomalily tepovou frekvenci a v polovině případů dokonce zapříčinily srdeční arytmie. Nejvlivnější ochranné účinky tak měla koncentrace 50 μM CORM-2 (Soni, 2010).

Ochranné působení CO je však částečně ovlivňováno oxidem dusnatým. Nezávislost ochranného vlivu CORM-2 na oxidu dusnatém autoři experimentu Soni a kol. prokázali tak, že testovali vliv CORM-2 na neporušeném i porušeném endotelu. Inaktivovaný endotel neumožňuje oxidu dusnatému podílet se na protekci. Mimo to navíc zjistili, že glibenklamid jde proti účinkům CORM-2 projevujícím se na dysfunkčním endotelu (Soni, 2010). Glibenklamid je lék, ze skupiny látek odvozených od sulfonylmočoviny, používaný při diabetu 1. a 2. typu, který stimuluje uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu a inhibuje ATP řízené draselné kanály (Spiliotis, 2022; Rizg, 2022).

Další *in vitro* studie se také zabírala potkaními srdci při půlhodinové celoplošné ischemii a dvou hodinové reperfúzi. Bylo dokázáno, že CO v nízkých dávkách má více ochranných vlastností než při vysokých, kdy naopak působí toxicky na buňky myokardu a způsobuje fibrilaci komor. Pozitivní vlastnosti nízkých dávek CO jsou eliminace plochy postižené infarktem, snazší uzdravování cév, resp. jejich průtoku, a srdečních komor (Bak, 2005).

3.2 Indukce hormeze *in vivo*

3.2.1 Remodelace mozkových cév vlivem hypoxie

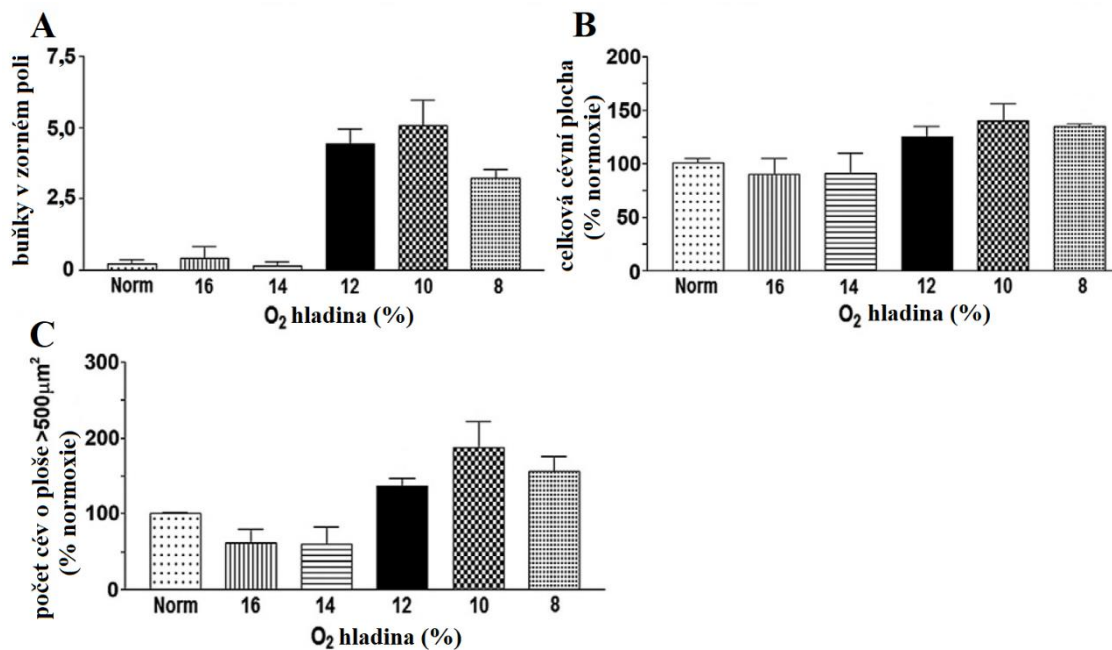
Určitá míra hypoxie chrání před případnými neurologickými poškozeními tím, že na danou úroveň hypoxie mozek reaguje danou velikostí cerebrovaskulárního přetvarování cév. Jejich cílem, bylo zjistit nejnižší možnou dávku hypoxie, na kterou vznikne odpověď v podobě přetvarování cév. Hodnocení vaskulárního přetvarování probíhalo podle hledisek jako byly: exprese glykoproteinu fibronektinu, stimulace exprese bílkoviny pro těsně buněčné spoje, stimulace exprese bílkovin pro remodelaci, arteriogeneze neboli zvětšování drobných cév, množení buněk, které vystylají povrch cév, změření jejich celkové plochy a rozdělení podle velikosti cév. Velká část těchto hledisek odpovídala hormetickému vztahu dávka-odpověď při 10% koncentraci kyslíku v okolí myši oproti kontrolním jedincům, kteří dýchali normální atmosférický vzduch s 21% objemovým zastoupením kyslíku, jako je přibližně v nulové nadmořské výšce (Boroujerdi, 2014).

Dále zjistili, že 8 až 10% hypoxie, působící na myši mozek v intervalu 2 až 4 hodiny, snížila rozsah ischemického poškození a zánětu u nedokrvenosti, která nastala do 3 dnů po této hypoxii. Předpokládají tak, že kdyby takovéto stavy hypoxie byly dlouhodobější, ochraňovaly by i před důsledky zánětlivého demyelinizačního onemocnění, které jsou zkoumané na myších modelech s roztroušenou sklerózou. Navíc, mírná hladina hypoxie, která má chronickou pravidelnost, konkrétně 8% koncentrace O₂ během 14 dní, může být dokonce prospěšná pro celistvost hematoencefalické bariéry, denzitu cév v mozku, a tudíž i pro lepší proudění krve. A to díky bujení buněk výstelkového epitelu, stimulaci angiogeneze a arteriogeneze, jak kapilár, tak i menších tepen. Takto zvýšená hustota cév byla prokázána u myši v celém mozku. Tyto myši cévy také mají zvýšenou syntézu proteinů pro těsné buněčné spoje (Boroujerdi, 2014).

Dále se výzkum orientoval na určitou část myšního mozku, a to čelní lalok, jehož cévní struktura je v dnešní době dostatečně zmapována. Na obrázku č. 10 jsou znázorněny odpovědi na dávku pro tři sledované parametry, na kterých jde dobře vidět hormetické působení hypoxie. Dávky kyslíku ve vzduchu jsou v rozsahu 8 až 16 %. První z parametrů, na obrázku 10 A, je proliferace buněk endotelu, která se velmi nápadně zvýšila až při poklesu kyslíku na hladinu 12 % v porovnání s buňkami, které nebyly vystaveny hypoxii – kontrola. Vedle, na obrázku 10 B, je zaznamenaná procentuální změna celkové

plochy cév, která je znovu u hladiny 12 % a nižší oproti kontrole zvýšená. Zajímavé je také to, že dokud nebyla úroveň kyslíku v okolí 12 % a nižší, nezvýšila se ani četnost cév, které mají plochu větší jak $500 \mu\text{m}^2$ a tvoří se právě při hypoxii, viz obrázek 10 C. V myším mozku tedy dochází k přetvarování cév při 12 a 13% koncentraci kyslíku, a to ze dvou odlišných důvodů. První je hypertrofie endotelových buněk, kdy zvětší svou velikost a díky tomu se zvětší i cévy, což je proces arteriogeneze, který nastává výhradně při 12% koncentraci. Druhá je hyperplazie endotelu, což je zmnožení buněk při zachování původní velikosti, která nastává právě při 13% koncentraci kyslíku (Boroujerdi, 2014).

Situace s 8% koncentrací kyslíku jsou však pro lidi nereálné, proto také byly použity jen při zkoumání zvířat. Pokud by výzkum měl probíhat i na lidech, musela by být stanovena nejslabší hladina hypoxie, která by stimulovala blahodárné přetvarování mozkových cév (Boroujerdi, 2014).



Obrázek 10: **Hormetický efekt hypoxie na tvarování cév v mozku myši.** „Norm“ značí kontrolu. A) Průměrný počet proliferujících buněk na zorné pole mikroskopu vůči hladině kyslíku. B) Procentuální změna celkové plochy cév oproti klesající koncentraci kyslíku. C) Počet cév mající plochu větší než $500 \mu\text{m}^2$ ku hladině kyslíku (upraveno dle Boroujerdi 2014).

3.2.2 Záření z jaderné zbraně

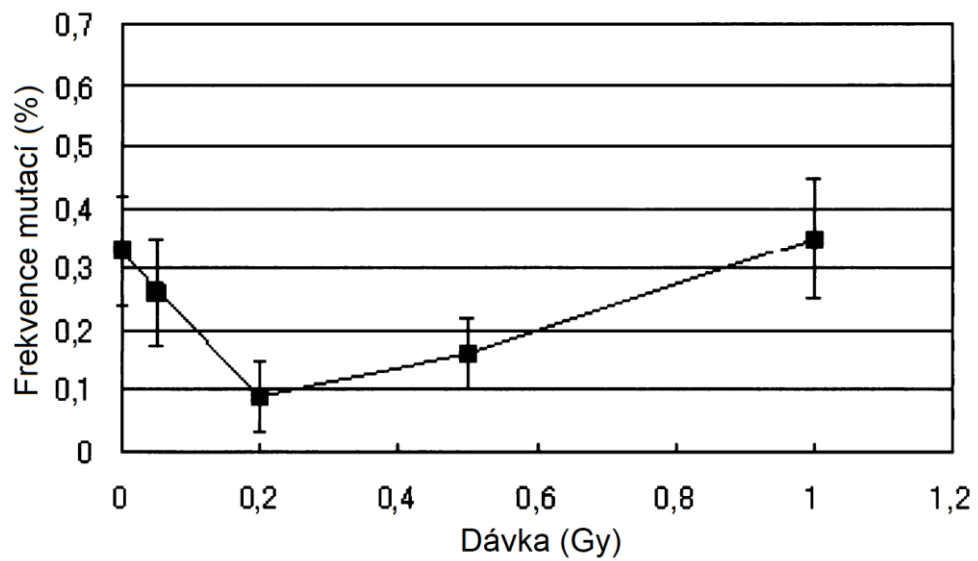
Lidem, kteří přežili bombardování jadernou zbraní v roce 1945 a byli zasaženi nízkou dávkou záření, se prodloužila průměrná délka života a v průměru se snížila úmrtnost na rakovinu vůči kontrolním osobám, které nebyly ve městě. Naopak přeživší zasaženi vysokými dávkami záření, měli průměrně zvýšenou úmrtnost na rakovinu a kratší život. To je zjevný příklad radiační hormeze. Jaderná zbraň působila v místě dopadu třemi složkami: z 35 % tepelným zářením, čímž se myslí teplo a světlo, z 15 % jaderným zářením a z 50 % tlakovou rázovou vlnou. A právě vysoká teplota mimo jiné zapříčinila odpařování veškeré vody z okolí epicentra výbuchu. Voda se zpět na zem vrátila v podobě vysoce radioaktivního „černého deště“, který dopadal na mnohem větší území, než bylo místo detonace. Tamní obyvatelé, kteří se během 2 až 3 týdnů po výbuchu dostali pod tento déšť, měli nižší riziko incidence a úmrtí na maligní rakovinu. Mírné vystavení se záření působí hormetickým efektem a to tak, že zabraňuje vzniku rakoviny. Tato inhibice je umožněna následujícími reparativními postupy v těle. Ionizující záření v organismu vytváří reaktivní formy kyslíku (ROS), které stimulují obranné systémy v těle. ROS mohou být chemickými reakcemi v buňce přeměněny na nereaktivní drůbe, než poškodí DNA. Pokud ROS napadnou DNA, buňka je schopna nukleovou kyselinu opravit. Rozsáhlé deformace DNA pak buňka vyřeší apoptózou. V případě bujení rakovinných buněk se do obrany organismu zapojí protinádorová imunita, která tyto buňky odstraní. Stimulace těchto obranných systémů je spjata s hormetickým efektem (Sutou, 2018).

3.2.3 Rentgenové záření

Při studiu působení nízkých dávek záření na mušky *Drosophila melanogaster* byla zjištěna závislost mezi rychlostí vzniku mutací a dávkou ve tvaru křivky podle písmene U. Dávky rentgenového záření nižší než 200 mGy, totiž dostatečně nestimulují opravné mechanismy pro DNA a buňky jsou tak citlivější. Vyšší dávky záření, nad prahovou hodnotu 200 mGy, umožní reparačním systémům rozpoznat poškozenou DNA a omezit počet mutací. Díky tomu jsou buňky odolnější (Tanaka, 2021).

Jiná studie se zabývala hormetickým efektem rentgenového záření na pohlavně vázanou recesivní letální mutaci ve spermatogoniích mušek *Drosophila melanogaster*. Tato studie svými výsledky nepodporuje teorii, že dávka záření je úměrná frekvenci mutací. Ale potvrzuje, že křivka závislosti odezvy na nízké dávce záření, tj. do 1 Gy, není

lineární, ale podobná tvaru písmene U. A to díky prozkoumání několika miliónů genetických změn pro každou určitou dávku ionizujícího záření zvlášť. Porovnávali působení záření na dva kmeny octomilek: divoký a mutantní kmen, jehož jedinci měli funkční vadu v nukleotidové excizní opravě. Tato vada je zakotvena v genu octomilek, který je homologní s lidským genem pro protein, který je důležitý pro opravu poškozené DNA a pro stabilizaci genomu (Manandhar, 2015). Hormeze se při ozáření nízkými dávkami u divokého typu octomilek, který je schopný případné reparace DNA, projevila snížením frekvence mutací jak v somatických, tak i v zárodečných buňkách. Podle obrázku č. 11 je nejvyšší frekvence mutací u nezralých spermií jak při ozáření 1 Gy, tak i při falešném ozáření, čímž je myšlena dávka 0 Gy. Nižší četnost výskytu vzniku mutací je u skupin, které jsou ozářené dávkami 0,05 a 0,5 Gy. Při dávce 0,2 Gy a při dávkovém příkonu $0,05 \text{ Gy}\cdot\text{min}^{-1}$ je frekvence mutací třetinová vůči slepě ozářené skupině nezralých spermií. Naopak u mutantního kmene se hormeze neprojevila. Frekvence mutací se pro dávky 0,2 Gy, či 0,05 Gy nesnížily a křivka byla spíše lineární. Probádali i možnost zkřížení samce z mutantního kmene se samicí divokého typu. Normální reparační gen byl tedy vložen do kmene s vadnou reparací a hormetický efekt při ozáření nízkou dávkou záření byl obnoven, tzn. že frekvence mutací se opět snížila. Skrze tento jev lze usuzovat, že na tvar křivky vztahu dávka-odpověď má spíše vliv aktivní funkce reparace DNA než fyziologický znak. Aktivace opravných funkcí a zároveň poškození DNA způsobují nízké dávky ionizujícího záření. Zatím co, radiací vzniklé léze DNA jsou přímo úměrné dávce, reparační mechanismy mají dané rozmezí, ve kterém jsou aktivovány, aniž by dávkový příkon či dávka měli vliv. Dále se na vzniku hormetického efektu záření podílejí reakce organismu na stres a apoptóza. V případě, že reparační funkce nestačí, se mohou navíc u vyšších organismů, jako jsou myši, na hormezi podílet i jiné obranné reakce, jako jsou: aktivovaný imunitní systém a aktivní antioxidační enzymy (Koana, 2010).



Obrázek 11: **Vztah mezi dávkou a odezvou pro frekvenci mutací u mušek *Drosophila melanogaster* divokého typu.** Nezralé spermie byly ozařovány dávkou 0,05 Gy/min a v generaci F2 byla měřena frekvence pohlavně vázané recesivní letální mutace. Svislé čáry představují standardní chyby (Upraveno dle Koana 2010).

4. VYUŽITÍ HORMEZE V PRAXI

Hormeze se objevuje v širokém spektru přírodních a zdravotnických oborů, od toxikologie a mikrobiologie, přes farmakologii a geriatrii až k medicíně či zemědělství, a pro ještě širší spektrum, jak samostatných stresorů, tak jejich směsí, které účinkují jedním nebo i komplexním způsobem mechanismu, jak v relativně jednoduchých buněčných liniích, tak i v celých organismech. Příkladem je využití poznatků o hormetickém efektu, které významně pomohlo farmakologii a nutričním oborům, kdy malé koncentrace některých vitamínů jsou pro tělo nepostradatelné, ale jejich nadměrná koncentrace může být toxická (Cook, 2006).

Hormeze hraje roli v určování způsobu provádění studií pro farmakologické a toxikologické obory a pro zavádění taktiky klinického testování. Hormeze, na rozdíl od jiných modelů odezvy na dávku, je schopna popsat působení látek a jiných stresorů v zóně, která je pod úrovní toxikologických hladin, tj. pro nízké dávky. Poměrně velká část farmaceutických přípravků má terapeutické účinky právě v oblasti hormetického odezvy na dávku. Potenciál hormetického efektu můžeme vidět v rámci pozvednutí kvality života, jako je zlepšení zdraví během standardní délky života a případně předcházení nemocem, například těm neurodegenerativním. Prodloužit délku života se díky hormezi podařilo u hmyzu a hlodavců (Kitani, 2005). Povzbuzení funkce proteinových chaperonů, stimulace a zpřesnění aktivity opravných mechanismů pro nukleové kyseliny nebo ochrana tkání před poškozením, to jsou jedny z mála biologických úrovní, ve kterých se hormetický efekt uplatňuje (Calabrese, 2012).

Stárnutí a oxidační stres jsou úzce spjaty. Ke zvládnutí oxidačního stresu buňkou, s čím souvisí prodloužení života, slouží některé hormetické mechanismy, jako je například stresová pre Kondice tepelného šoku a fyzické cvičení (Hunt, 2011).

Alzheimerova choroba souvisí s ukládáním a hromaděním amyloidů beta v mozkové tkáni. Koncentrace amyloidů beta jsou však v tomto případě vysoké. Proto se několik vědců rozhodlo zkoumat vliv nízkých dávek amyloidů beta na neurony. Zjistili, že nízké koncentrace amyloidů beta zlepšili funkčnost dendritů, což by se dalo využít v terapeutických aplikacích. Přibližně 40x vyšší koncentrace amyloidů beta v mozku pomáhají rozvoji Alzheimerovy choroby (Arevalo, 2009).

Poškozený endotel vede ke stárnutí cév, a to k většímu riziku vzniku kardiovaskulárních chorob, které mohou končit fatálně. Malé fyziologické dávky oxidačního stresu v endotelu pomáhají buňkám v adaptaci na případné poškození (Thorin-Trescases, 2010).

Další z řady využití hormetického efektu je možnost redukovat nebezpečí vzniku diabetes mellitus 2. typu, a to skrz stimulaci adaptačních mechanismů pomocí hormetického účinkování, jako jsou citlivost organismu na inzulín nebo viabilita beta buněk ve slinivce břišní (Calabrese, 2012).

Využití hormetického jevu je časté zejména ve farmaceutickém průmyslu. Na fenomén hormeze je potřeba dbát při vývoji nových léčiv a při jejich předklinickém testování na zvířatech a klinickém testování na lidech. Hormetický efekt je potřeba brát na zřetel při výzkumu hlavně těch léčiv, které patří do skupiny léků proti křečím a anxiolytik, což jsou léky potlačující strach, úzkost a psychické napětí (Calabrese, 2008c).

Definice hormetického efektu hovoří o příznivém vlivu nízkých dávek toxických látek. Avšak využití některých jedovatých látek je v terapii omezeno z důvodu jejich vedlejších nežádoucích vlastností. Proto se zkoumají možnosti, jak vyvolat stejné schéma hormetického působení toxické látkou netoxickou (Sonneborn, 2010).

Hormetické působení se objevuje i v systému lidské imunity. Různé hladiny resveratrolu, tj. antioxidant přítomný například v borůvkách, odlišně účinkují na stimulaci imunitních buněk (Calabrese, 2010).

Vědecké poznatky o modelu hormeze mohou státním orgánům pomoci ve správě a regulaci rizik, které by mohly být pro veřejné zdraví potenciálně přínosné (Cook, 2006).

ZÁVĚR

V této práci byly zmíněny studie a induktory hormetického efektu, který však doposud nebyl dostatečně vědeckými výzkumy prostudován a v současné době jsou stále popisovány nové látky a induktory, které jsou schopné hormetický efekt podnítit. Mezi známé popsání induktory patří chemické látky jako jsou nanomateriály různých kovů, alkohol, těžké kovy, methylertrut, oxid uhelnatý, geldanamycin, imunosupresiva a fyzické induktory jako jsou tepelný šok, hypoxie, fyzické cvičení a elektromagnetické záření.

Mechanismus působení hormetického efektu se může lišit *in vitro* nebo *in vivo* a je vždy závislý i na dalších podmínkách provedeního experimentu. Mezi významné proměnné patří zejména typ experimentálně použitých buněk.

Hormeze je rozšířený jev, který by neměl být ignorován a v budoucnu by měl být nadále testován, ověřován a podrobněji studován. Nové poznatky o hormetickém fenoménu, a jeho mechanismech působení na buňky, orgány, organismy, by mohly přispět k vhodnějším postupům při prevenci a léčbě pacientů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. AGATHOKLEOUS, E., M. KITAO a E. J. CALABRESE, 2019. Hormesis: A Compelling Platform for Sophisticated Plant Science. *Trends in Plant Science*. **24**(4), 318-327. ISSN 1360-1385. DOI:10.1016/j.tplants.2019.01.004.
2. ANGELI, A., M. MINETTO, A. DOVIO a P. PACCOTTI, 2004. The overtraining syndrome in athletes: A stress-related disorder. *Journal of Endocrinological Investigation*. **27**(6), 603-612. ISSN 0391-4097. DOI:10.1007/BF03347487.
3. AREVALO, M.-Á., P. M. ROLDAN, P. J. CHACÓN a A. RODRÍGUEZ-TEBAR, 2009. Amyloid beta serves as an NGF-like neurotrophic factor or acts as a NGF antagonist depending on its concentration. *Journal of Neurochemistry*. **111**(6), 1425-1433. ISSN 00223042. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06412.x.
4. ARMAND, A. S., T. LAUNAY, B. D. GASPERA, F. CHARBONNIER a et al., 2003. Effects of eccentric treadmill running on mouse soleus: degeneration/regeneration studied with Myf-5 and MyoD probes. *Acta Physiologica Scandinavica*. **179**(1), 75-84. ISSN 00016772. DOI:10.1046/j.1365-201X.2003.01187.x.
5. BAGNARDI, V., M. ROTA, E. BOTTERI a I. TRAMACERE, 2013. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology*. **24**(2), 301-308. ISSN 0923-7534. DOI:10.1093/annonc/mds337.
6. BAJAGAI, Y. S., F. PETRANYI, D. HORYANTO, R. BATACAN a et al., 2022. Ileum transcriptional response to prolonged supplementation with phytogetic product containing menthol, carvacrol and carvone. *Heliyon*. **8**(3), 1-9. ISSN 2405-8440. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e09131.
7. BAK, I., J. VARADI, N. NAGY, M. VECSENYES a A. TOSAKI, 2005. The role of exogenous carbon monoxide in the recovery of post-ischemic cardiac function in buffer perfused isolated rat hearts. *Cellular and Molecular Biology: (Noisy-le-Grand, France)*. **51**(5), 453-459. 16309567. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16309567/> (abstrakt).
8. BELYANSKAYA, L., S. WEIGEL, C. HIRSCH, U. TOBLER a et al., 2009. Effects of carbon nanotubes on primary neurons and glial cells. *NeuroToxicology*. **30**(4), 702-711. ISSN 0161813X. DOI:10.1016/j.neuro.2009.05.005.
9. BOOTH, F. W. a S. J. LEES, 2007. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiological Genomics*. **28**(2), 146-157. ISSN 1094-8341. DOI:10.1152/physiolgenomics.00174.2006.

10. BOROUJERDI, A. a R. MILNER, 2014. Defining the critical hypoxic threshold that promotes vascular remodeling in the brain. *Experimental Neurology*. **2015**(263), 132-140. ISSN 0014-4886. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.10.007.
11. BUDSBERG, K. J., C. F. WIMPEE a J. F. BRADDOCK, 2003. Isolation and Identification of *Photobacterium phosphoreum* from an Unexpected Niche: Migrating Salmon. *Applied and Environmental Microbiology*. **69**(11), 6938-6942. ISSN 0099-2240. DOI:10.1128/AEM.69.11.6938-6942.2003.
12. BURTON, R. a N. SHERON, 2018. No level of alcohol consumption improves health. *The Lancet*. **392**(10152), 987-988. ISSN 0140-6736. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31571-X.
13. BUSHUEVA, T., I. MINIGALIEVA, V. PANOV a M. SUTUNKOVA, 2021. Comparative and Combined In Vitro Vasotoxicity of Nanoparticles Containing Lead and Cadmium. *SAGE Journals: Dose-Response: An International Journal*. **19**(1), 1-7. 33628148. DOI:10.1177/1559325820982163.
14. CAI, W.-J., M.-J. WANG, P. MOORE, H.-M. JIN a et al., 2007. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation. *Cardiovascular Research*. **76**(1), 29-40. ISSN 00086363. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.05.026.
15. CALABRESE, E. J., 2007b. Hormesis: Why it is Important to Toxicology and Toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*. **27**(7), 1451-1474. ISSN 0730-7268. DOI:10.1897/07-541.
16. CALABRESE, E. J., 2008a. Stress Biology and Hormesis: The Yerkes–Dodson Law in Psychology—A Special Case of the Hormesis Dose Response. *Critical Reviews in Toxicology*. **38**(5), 453-462. ISSN 1040-8444. DOI:10.1080/10408440802004007.
17. CALABRESE, E. J., 2008b. Converging concepts: Adaptive response, preconditioning, and the Yerkes–Dodson Law are manifestations of hormesis. *Ageing Research Reviews*. **7**(1), 8-20. ISSN 15681637. DOI:10.1016/j.arr.2007.07.001.
18. CALABRESE, E. J., 2008c. An Assessment of Anxiolytic Drug Screening Tests: Hormetic Dose Responses Predominate. *Critical Reviews in Toxicology*. **38**(6), 489-542. ISSN 1040-8444. DOI:10.1080/10408440802014238.
19. CALABRESE, E. J., 2009. Getting the dose–response wrong: why hormesis became marginalized and the threshold model accepted. *Archives of Toxicology*. **83**(3), 227-247. ISSN 0340-5761. DOI:10.1007/s00204-009-0411-5.
20. CALABRESE, E. J. a L. A. BALDWIN, 2001. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *Trends in Pharmacological Sciences*. **22**(6), 285-291. ISSN 01656147. DOI:10.1016/S0165-6147(00)01719-3.

21. CALABRESE, E. J., I. IAVICOLI a V. CALABRESE, 2012. Hormesis: why it is important to biogerontologists. *Biogerontology*. **13**(3), 215-235. ISSN 1389-5729. DOI:10.1007/s10522-012-9374-7.
22. CALABRESE, E. J., M. P. MATTSON a V. CALABRESE, 2010. Resveratrol commonly displays hormesis: Occurrence and biomedical significance. *Human and Experimental Toxicology*. **29**(12), 980-1015. ISSN 0960-3271. DOI:10.1177/09603271110383625.
23. CALABRESE, E. J. a L. A. BALDWIN, 2000. Chemical hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Human & Experimental Toxicology*. **19**(1), 2-31. ISSN 0960-3271. DOI:10.1191/096032700678815585.
24. CALABRESE, E. J., I. IAVICOLI a V. CALABRESE, 2013. Hormesis: Its impact on medicine and health. *Human & Experimental Toxicology*. **32**(2), 120-152. ISSN 0960-3271. DOI:10.1177/0960327112455069.
25. CALABRESE, E. J., K. BACHMANN, A. BAILER, P. BOLGER a et al., 2007a. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose–response framework. *Toxicology and Applied Pharmacology*. Elsevier, **222**(1), 122-128. ISSN 0041-008X. 17459441. DOI:10.1016/j.taap.2007.02.015.
26. CALLINAN, P., 2014. Homoeopathy: How does it work?. In: *Internet Archive*. San Francisco (CA): Internet Archive [cit. 2022-07-04]. Dostupné z: https://web.archive.org/web/20080118234102/http://www.yourremedy.co.uk/how_it_works.htm.
27. CAO, Y., N. OHWATARI, T. MATSUMOTO, M. KOSAKA a et al., 1999. TGF- β 1 mediates 70-kDa heat shock protein induction due to ultraviolet irradiation in human skin fibroblasts. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. **438**(3), 239-244. ISSN 0031-6768. DOI:10.1007/s004240050905.
28. COOK, R. a E. J. CALABRESE, 2006. The Importance of Hormesis to Public Health. *Environmental Health Perspectives*. **114**(11), 1631-1635. ISSN 0091-6765. 17107845. DOI:10.1289/ehp.8606.
29. CYRAN, A. M. a A. ZHITKOVICH, 2022. Heat Shock Proteins and HSF1 in Cancer. *Frontiers in Oncology*. **12**, 1-21. ISSN 2234-943X. DOI:10.3389/fonc.2022.860320.
30. FULLADOSA, E., J. C. MURAT, M. MARTÍNEZ a I. VILLAESCUSA, 2005a. Patterns of metals and arsenic poisoning in *Vibrio fischeri* bacteria. *Chemosphere*. **60**(1), 43-48. ISSN 00456535. DOI:10.1016/j.chemosphere.2004.12.026.

31. FULLADOSA, E., J. C. MURAT a I. VILLAESCUSA, 2005b. Effect of Cadmium(II), Chromium(VI), and Arsenic(V) on Long-Term Viability- and Growth-Inhibition Assays Using *Vibrio fischeri* Marine Bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. **49**(3), 299-306. ISSN 0090-4341. DOI:10.1007/s00244-004-0170-5.
32. GONG, L., Y. WU, Q. JIAN, C. YIN a et al., 2018. Complete genome sequencing of the luminescent bacterium, *Vibrio qinghaiensis* sp. Q67 using PacBio technology. *Scientific Data*. **5**(1), 1-8. ISSN 2052-4463. DOI:10.1038/sdata.2017.205.
33. GRISWOLD, M., N. FULLMAN, C. HAWLEY a N. ARIAN, 2018. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. **392**(10152), 1015-1035. ISSN 0140-6736. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
34. HAKKILA, K., M. MAKSIMOW, M. KARP a M. VIRTA, 2002. Reporter Genes lucFF, luxCDABE, gfp, and dsred Have Different Characteristics in Whole-Cell Bacterial Sensors. *Analytical Biochemistry*. **301**(2), 235-242. ISSN 0003-2697. DOI:10.1006/abio.2001.5517.
35. HAO, C., W. HAO, X. WEI, L. XING a et al., 2009. The role of MAPK in the biphasic dose-response phenomenon induced by cadmium and mercury in HEK293 cells. *Toxicology in Vitro*. **23**(4), 660-666. ISSN 08872333. DOI:10.1016/j.tiv.2009.03.005.
36. HEINZ, G., D. HOFFMAN, J. KLIMSTRA a K. STEBBINS, 2009. Enhanced reproduction in mallards fed a low level of methylmercury: An apparent case of hormesis. *Environmental Toxicology and Chemistry*. **29**(3), 650-653. DOI:10.1002/etc.64.
37. HE, X.-Q., R. CHEN, P. YANG, A.-P. LI a et al., 2007. Biphasic effect of arsenite on cell proliferation and apoptosis is associated with the activation of JNK and ERK1/2 in human embryo lung fibroblast cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **220**(1), 18-24. ISSN 0041008X. DOI:10.1016/j.taap.2006.12.021.
38. HONG, Y.-S., Y.-M. KIM a K.-E. LEE, 2012. Methylmercury Exposure and Health Effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. **45**(6), 353-363. ISSN 1975-8375. DOI:10.3961/jpmp.2012.45.6.353.
39. HUNT, P. R., T. G. SON, M. A. WILSON, Q.-S. YU a et al., 2011. Extension of Lifespan in *C. elegans* by Naphthoquinones That Act through Stress Hormesis Mechanisms. *PLOS ONE*. **6**(7), 1-14. ISSN 1932-6203. DOI:10.1371/journal.pone.0021922.
40. IAVICOLI, I., E. J. CALABRESE a M. A. NASCARELLA, 2010. Exposure to Nanoparticles and Hormesis. *Dose-Response*. **8**(4), 501-517. ISSN 1559-3258. DOI:10.2203/dose-response.10-016.Iavicoli.

41. JI, L. L., 2006. Exercise and Hormesis: Activation of Cellular Antioxidant Signaling Pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1067**(1), 425-435. ISSN 0077-8923. DOI:10.1196/annals.1354.061.
42. KIANG, J. G., P. D. BOWMAN, B. W. WU, N. HAMPTON a et al., 2004. Geldanamycin treatment inhibits hemorrhage-induced increases in KLF6 and iNOS expression in unresuscitated mouse organs: role of inducible HSP70. *Journal of Applied Physiology*. **97**(2), 564-569. ISSN 8750-7587. DOI:10.1152/jappphysiol.00194.2004.
43. KIM, H. P., S. W. RYTER a A. M. K. CHOI, 2006. CO as a cellular signaling molecule. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. **46**(1), 411-449. ISSN 0362-1642. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141053.
44. KIM, S. H., S. I. HAN, S. Y. OH, H. Y. CHUNG a et al., 2001. Activation of Heat Shock Factor 1 by Pyrrolidine Dithiocarbamate Is Mediated by Its Activities as Pro-oxidant and Thiol Modulator. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **281**(2), 367-372. ISSN 0006291X. DOI:10.1006/bbrc.2001.4376.
45. KITANI, K., S. KANAI, K. MIYASAKA, M. C. CARRILLO a G. O. IVY, 2005. Dose-dependency of Life Span Prolongation of F344/DuCrj Rats Injected with (-)-deprenyl. *Biogerontology*. **6**(5), 297-302. ISSN 1389-5729. DOI:10.1007/s10522-005-4804-4.
46. KOANA, T. a H. TSUJIMURA, 2010. A U-Shaped Dose-Response Relationship between X Radiation and Sex-Linked Recessive Lethal Mutation in Male Germ Cells of *Drosophila*. *Radiation Research Society*. **174**(1), 46-51. ISSN 00337587. DOI:10.1667/RR2085.1.
47. LEGRAMANTE, J. M , F. VALENTINI, A. MAGRINI, G. PALLESCHI a et al., 2009. Cardiac autonomic regulation after lung exposure to carbon nanotubes. *Human & Experimental Toxicology*. **28**(6-7), 369-375. ISSN 0960-3271. DOI:10.1177/0960327109105150.
48. LINDBERG, H. K., G. C.-M. FALCK, S. SUHONEN, M. VIPPOLA a et al., 2009. Genotoxicity of nanomaterials: DNA damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells in vitro. *Toxicology Letters*. **186**(3), 166-173. ISSN 03784274. DOI:10.1016/j.toxlet.2008.11.019.
49. LIN, W., Y.-W. HUANG, X.-D. ZHOU a Y. MA, 2006. In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **217**(3), 252-259. ISSN 0041008X. DOI:10.1016/j.taap.2006.10.004.
50. LIU, Y., L. ZHOU, Y. XU, K. LI a et al., 2022. Heat Shock Proteins and Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. **10**, 1-10. ISSN 2296-634X. DOI:10.3389/fcell.2022.864635.

51. LUCKEY, T. D., 1963. Antibiotic Growth Stimulation. *The British Medical Journal*. **1**(5340), 1284-1285. Dostupné také z: <https://www.jstor.org/stable/20380724>.
52. MANANDHAR, M., K. S. BOULWARE a R. D. WOOD, 2015. The ERCC1 and ERCC4 (XPF) genes and gene products. *Gene*. **569**(2), 153-161. ISSN 03781119. DOI:10.1016/j.gene.2015.06.026.
53. MASINI, E., A. VANNACCI, C. MARZOCCA, S. PIERPAOLI a et al., 2003. Heme Oxygenase-1 and the Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Heart. *Experimental Biology and Medicine*. **228**(5), 546-549. ISSN 1535-3702. DOI:10.1177/15353702-0322805-25.
54. MATTSON, M. P. a T. MAGNUS, 2006. Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Reviews Neuroscience*. **7**(4), 278-294. ISSN 1471-003X. DOI:10.1038/nrn1886.
55. MCALISTER, V. C., E. HADDAD, E. RENOUF, R. A. MALTHANER a et al., 2006. Cyclosporin versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. **6**(7), 1578-1585. ISSN 1600-6135. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x.
56. MOČUBOVÁ, D., 2008. *Význam a využití bakteriální bioluminiscence*. Brno. Dostupné z: https://is.muni.cz/th/cvsa0/DP_jlxhhttp.pdf. Diplomová práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Pavel Hyršl.
57. MOON, S.-K., S.-Y. JUNG, Y.-H. CHOI, Y.-C. LEE a et al., 2004. PDTC, metal chelating compound, induces G1 phase cell cycle arrest in vascular smooth muscle cells through inducing p21Cip1 expression: Involvement of p38 mitogen activated protein kinase. *Journal of Cellular Physiology*. **198**(2), 310-323. ISSN 0021-9541. DOI:10.1002/jcp.10728.
58. MOTTERLINI, R., J. E. CLARK, R. FORESTI, P. SARATHCHANDRA a et al., 2002. Carbon Monoxide-Releasing Molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circulation Research*. **90**(2), 17-24. ISSN 0009-7330. DOI:10.1161/hh0202.104530.
59. NG, K.-H., 2003. Non-Ionizing Radiations - Sources, Biological Effects, Emissions and Exposures. *Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR2003): Electromagnetic Fields and Our Health*. 1-16. Dostupné z: <https://emfsurvey.com/wp-content/uploads/Non-Ionizing-EMF-Radiation-Biological-Effects-Safety.pdf>.
60. OGONOVSKY, H., M. SASVÁRI, A. DOSEK, I. BERKES a et al., 2005. The Effects of Moderate, Strenuous, and Overtraining on Oxidative Stress Markers and DNA Repair in Rat Liver. *Canadian Journal of Applied Physiology*. **30**(2), 186-195. ISSN 1066-7814. DOI:10.1139/h05-114.

61. OLIVARES-CASTRO, G., L. CÁCERES-JENSEN, C. GUERRERO-BOSAGNA a C. VILLAGRA, 2021. Insect Epigenetic Mechanisms Facing Anthropogenic-Derived Contamination, an Overview. *Insects*. **12**(9), 1-29. ISSN 2075-4450. DOI:10.3390/insects12090780.
62. OTTERBEIN, L. E., M. P. SOARES, K. YAMASHITA a F. H. BACH, 2003. Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme. *Trends in Immunology*. **24**(8), 449-455. ISSN 14714906. DOI:10.1016/S1471-4906(03)00181-9.
63. PANOV, V., I. MINIGALIEVA, T. BUSHUEVA a E. FRÖHLICH, 2020. Some Peculiarities in the Dose Dependence of Separate and Combined In Vitro Cardiotoxicity Effects Induced by CdS and PbS Nanoparticles With Special Attention to Hormesis Manifestations. *SAGE Journals*. **18**(1), 1-14. DOI:10.1177/1559325820914180.
64. PESPENI, M., M. HODNETT a J.-F. PITTET, 2005. In vivo stress preconditioning. *Methods*. **35**(2), 158-164. ISSN 10462023. DOI:10.1016/j.ymeth.2004.08.006.
65. PubChem Compound Summary for CID 443495, Sodium arsenite, 2022. In: *National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 11.6.2022 [cit. 2022-06-14]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-arsenite>.
66. PULSKAMP, K., S. DIABATÉ a H. KRUG, 2007b. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicology Letters*. **168**(1), 58-74. ISSN 03784274. DOI:10.1016/j.toxlet.2006.11.001.
67. PULSKAMP, K., J. M. WÖRLE-KNIRSCH, F. HENNRICH, K. KERN a H. F. KRUG, 2007a. Human lung epithelial cells show biphasic oxidative burst after single-walled carbon nanotube contact. *Carbon*. **45**(11), 2241-2249. ISSN 00086223. DOI:10.1016/j.carbon.2007.06.054.
68. RADAK, Z., H. Y. CHUNG, E. KOLTAI, A. W. TAYLOR a S. GOTO, 2008. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Research Reviews*. **7**(1), 34-42. ISSN 15681637. DOI:10.1016/j.arr.2007.04.004.
69. REHM, J., M. ROERECKE a R. ROOM, 2016. All-Cause Mortality Risks for “Moderate Drinkers”: What Are the Implications for Burden-of-Disease Studies and Low Risk–Drinking Guidelines?. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. New Jersey, **77**(2), 203-204. ISSN ISSN: 1937-1888. DOI:10.15288/jsad.2016.77.203.
70. RIZG, W. Y., N. R. NAVEEN, M. KURAKULA, A. Y. SAFHI a et al., 2022. Augmentation of Antidiabetic Activity of Glibenclamide Microspheres Using S-Protected Okra Powered by QbD: Scintigraphy and In Vivo Studies. *Pharmaceuticals*. **15**(4), 1-16. ISSN 1424-8247. DOI:10.3390/ph15040491.

71. SHEN, K., C. SHEN, Y. LU, X. TANG a et al., 2009. Hormesis response of marine and freshwater luminescent bacteria to metal exposure. *Biological Research*. **42**(2), 183-187. ISSN 0716-9760. DOI:10.4067/S0716-97602009000200006.
72. SHVEDOVA, A. A., E. R. KISIN, D. PORTER, P. SCHULTE a et al., 2009. Mechanisms of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: Two faces of Janus?. *Pharmacology & Therapeutics*. **121**(2), 192-204. ISSN 01637258. DOI:10.1016/j.pharmthera.2008.10.009.
73. SCHULZ, H., 2003. NIH-98-134: Contemporary Medicine as Presented by its Practitioners Themselves, Leipzig, 1923. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*. **1**(3), 295-318. ISSN 1540-1421. DOI:10.1080/15401420390249880.
74. SMITH, L. L., 2000. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. **32**(2), 317-331. ISSN 0195-9131. DOI:10.1097/00005768-200002000-00011.
75. SONI, H., P. PATEL, A. C. RATH, M. JAIN a A. A. MEHTA, 2010. Cardioprotective effect with carbon monoxide releasing molecule-2 (CORM-2) in isolated perfused rat heart: Role of coronary endothelium and underlying mechanism. *Vascular Pharmacology*. **53**(1-2), 68-76. ISSN 1537-1891. DOI:10.1016/j.vph.2010.04.002.
76. SONNEBORN, J. S., 2010. Mimetics of Hormetic Agents: Stress-Resistance Triggers. *Dose-Response*. **8**(1), 97-121. ISSN 1559-3258. DOI:10.2203/dose-response.09-025.Sonneborn.
77. SOUTHAM, C. M. a J. EHRLICH, 1943. Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathol.* **33**(6). s. 517-524. 77876329.
78. SPILIOTIS, I. I., R. CHALK, S. GOUGH a P. RORSMAN, 2022. Reducing hyperglucagonaemia in type 2 diabetes using low-dose glibenclamide: Results of the LEGEND-A pilot study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Wiley, **24**(-), 1-5. ISSN 1462-8902. DOI:10.1111/dom.14740.
79. SUTOU, S., 2018. Low-dose radiation from A-bombs elongated lifespan and reduced cancer mortality relative to un-irradiated individuals. *Genes and Environment*. BioMed Central, **40**(26), 1-14. ISSN 1880-7062. DOI:10.1186/s41021-018-0114-3.
80. SZABADI, E., 1977. A model of two functionally antagonistic receptor populations activated by the same agonist. *Journal of Theoretical Biology*. **69**(1), 101-112. ISSN 00225193. DOI:10.1016/0022-5193(77)90390-3.
81. TANAKA, Y. a M. FURUTA, 2021. Biological effects of low-dose γ -ray irradiation on chromosomes and DNA of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Radiation*

Research. Oxford University Press, **62**(1), 1-11. ISSN 1349-9157. DOI:10.1093/jrr/rraa108.

82. TAN, M. a J. E. PARKIN, 2000. Route of decomposition of thiomersal (thimerosal). *International Journal of Pharmaceutics*. **208**(1-2), 23-34. ISSN 03785173. DOI:10.1016/S0378-5173(00)00514-7.

83. THOMPSON, P., 2013. J-curve revisited: cardiovascular benefits of moderate alcohol use cannot be dismissed. *The Medical journal of Australia*. **198**(8), 419-422. DOI:10.5694/mja12.10922.

84. THORIN-TRESCASES, N. a E. THORIN, editor, 2010. Vascular Aging and Oxidative Stress: Hormesis and Adaptive Cellular Pathways. BONDY, Stephen a Kenneth MAIESE. *Aging and Age-Related Disorders*. 1. New York: Humana Press, s. 309-321. ISBN 978-1-60761-601-6. DOI:10.1007/978-1-60761-602-3_15.

85. TCHOUNWOU, P. B., W. K. AYENSU, Nanuli NINASHVILI a Dwayne SUTTON, 2003. Review: Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environmental Toxicology*. **18**(3), 149-175. ISSN 1520-4081. DOI:10.1002/tox.10116.

86. TRAVIS, L. B., J. M. WEINBERG a N. B. SILVERBERG, 2003. Successful Treatment of Vitiligo With 0.1% Tacrolimus Ointment. *Archives of Dermatology*. **139**(5), 571-574. ISSN 0003-987X. DOI:10.1001/archderm.139.5.571.

87. YANG, C. W., H. J. AHN, H. J. HAN, W. Y. KIM a et al., 2001. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Transplantation*. **72**(11), 1753-1759. ISSN 0041-1337. DOI:10.1097/00007890-200112150-00008.

88. ZHANG, S., S. ZHENG, X. WANG, Q. SHI a et al., 2015. Carbon Monoxide-Releasing Molecule-2 Reduces Intestinal Epithelial Tight-Junction Damage and Mortality in Septic Rats. *PLOS ONE*. **10**(12), 1-14. ISSN 1932-6203. DOI:10.1371/journal.pone.0145988.