

Роль белков и гормонов стресса в биорегуляции онтогенеза

К.Б.Н. В.И. ГУДОШНИКОВ

Международное общество DOHaD, Санта-Мария, Рио-Гранди-ду-Сул, Бразилия

В краткой обзорной статье сделана попытка обобщить разрозненные данные о роли белков и гормонов стресса в онтогенезе. Приведены результаты наших многолетних исследований, а также теоретические изыскания по базам данных литературы. В экспериментальных исследованиях мы использовали лабораторных крыс разного возраста и первичные культуры клеток гипофиза и печени для изучения соответственно роста тела и органов и продукции соматотропного гормона (СТГ) и сывороточного альбумина (СА), а также биосинтеза ДНК, суммарных РНК и белков. Полученные данные, свидетельствующие о важной роли глюкокортикоидов (ГК) в регуляции перинатальных функций гипофиза и печени и постнатального роста, недавно подверглись нами повторной интерпретации в рамках концепции DOHaD и в связи с явлениями перинатального импринтинга/программирования. Настоящий момент является весьма подходящим для расширения исследований как в сторону более раннего эмбрионального развития, так и в направлении старения, что позволит завершить полный цикл изучения истории/курса жизни в связи с белками и гормонами стресса.

Ключевые слова: белки теплового шока, глюкокортикоиды, онтогенез, стресс.

Role of stress proteins and hormones in bioregulation of ontogeny

V.I. GOUDOCHNIKOV

International Society for DOHaD, Rua Matoso Camara, 73, Santa Maria – RS, CEP 97050-500, Brazil

In this short review article we tried to overview diffusely spread data on the role of stress proteins and hormones in ontogeny. The work presented here is a product of our long-term studies beginning from the middle of eighties of the last century and performed both in Russia and Brazil. It involves the results obtained with the use of experimental models on laboratory animals in vivo and in vitro, as well as later theoretical research in world literature databases. In experimental studies we used laboratory rats of different age groups and primary cultures of pituitary and liver cells for evaluating respectively body and organ growth and production of immunoreactive growth hormone (GH) and serum albumin (SA), as well as biosynthesis of DNA, total RNA and protein. The results obtained, showing important role of glucocorticoids (GC) in regulation of perinatal pituitary and liver functions and postnatal growth, were reinterpreted by us recently in the frame of DOHaD concept and as related to perinatal imprinting/programming phenomena. It is concluded that the present moment is quite appropriate for the widening of our studies both to the side of early embryonal development and in direction to aging, thus completing the whole cycle of life history / course research, as referred to stress proteins and hormones.

Keywords: glucocorticoids, heat shock proteins, ontogeny, stress.

doi: 10.14341/probl201561449-53

Несмотря на то что с момента формирования теории стресса [1] прошло уже более $\frac{3}{4}$ века, еще преждевременно говорить об исчерпывающем освещении этой проблемы. Напротив, каждый год добавляются новые штрихи к портрету живых существ в процессе их адаптации к окружающей среде. В настоящее время наиболее изученными являются две теоретические конструкции: клеточного и физиологического стресса [2, 3]. Концепция клеточного стресса в большей степени изучается биологами и биохимиками и обсуждается, главным образом, применительно к так называемым белкам стресса (stress proteins), тогда как концепция физиологического стресса рассматривается в большей мере медиками и фармакологами и обсуждается, прежде всего, реакции целостного организма на потенциально повреждающие воздействия с учетом функционирования нейроэндокринной и иммунной систем [4].

В данной работе мы попытались обобщить сведения литературы и результаты собственных исследова-

ний, посвященных анализу роли гормонов и белков стресса в биорегуляции онтогенеза; основное внимание сосредоточено на вкладе глюкокортикоидов в регуляцию перинатального и раннего постнатального онтогенеза.

Белки клеточного стресса

С филогенетической точки зрения, клеточный стресс, несомненно является значительно более древним механизмом, чем физиологический стресс. Он присутствует у всех исследованных живых существ, начиная с бактерий, одноклеточных эукариотов, грибов и растений и кончая беспозвоночными животными, высшими позвоночными и человеком [2, 3]. Его главными компонентами являются белки стресса, включая белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), металлотионеины, гем-оксигеназа, тиоредоксин, альфа-кристаллин,

Сведения об авторе:

Гудошников В.И. — к.б.н., член совета Международного общества DOHaD, г. Санта-Мария, штат Рио-Гранди-ду-Сул, Бразилия
e-mail: victorig40@hotmail.com

© В.И. Гудошников, 2015

аннексин/липокортин, убиквитин и др. В состав большой группы белков, индуцируемых клеточным стрессом, входят протеин-киназы MAPK (JNK и p38) и ряд факторов транскрипции, такие как HSF-1, HIF-1, NF-κB и др. [4]. Эта область биохимии и молекулярной биологии интенсивно развивается в последние годы, однако даже классификация белков стресса (и прежде всего, HSP) пока оставляет желать лучшего.

Хотя имеются единичные обзоры, посвященные роли HSP и HSF в онтогенезе [5, 6], они не слишком проясняют проблему. Дело, вероятно, в том, что если HSP и HSF присутствуют с самых эволюционно древних форм клеточной жизни, то, согласно концепции соответствия филогенетического и онтогенетического развития, они должны играть важную роль с самых ранних стадий эмбрионального развития. Ферментам стресса в этом плане повезло больше. Считается, что активация стресс-индуцированных протеин-киназ происходит в критические моменты, когда развивающийся зародыш начинает испытывать стрессорные воздействия, например гипоксию, что способствует становлению и морфогенезу сердечно-сосудистой системы, обеспечивающей доставку кислорода [7]. Здесь же возникает и чрезвычайно важное соответствие клеточного и физиологического стресса: в обоих случаях биосистема должна перераспределить скудные энергетические и пластические ресурсы для того, чтобы обеспечить важные, приоритетные направления адаптации и развития. Из представления о том, что онтогенез является преимущественно анаболическим, а стресс — катаболическим процессом, делается вывод, что стрессорные воздействия, перекрывающие стадии эмбрионального развития, должны быть весьма кратковременными [7].

Гормоны физиологического стресса

Принято считать, что на организменном уровне главными компонентами физиологического стресса являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГНС) и симпатно-адреномедулярная системы (САМС). ГГНС включает кортиколиберин гипоталамуса, кортикотропин (АКТГ) гипофиза и глюкокортикоиды (ГК) надпочечников, тогда как конечным результатом активации САМС является высвобождение адреналина и норадреналина. Гормональными медиаторами стресса считаются также цитокины (например, ИЛ-6) и различные пептиды (субстанция Р, нейропептид Y и др.) [8]. Эта сфера биомедицинских исследований становится с каждым годом все более усложненной: общий счет гормонов стресса идет уже на десятки.

Последние десятилетия принесли очень важные результаты, касающиеся молекулярной эволюции белковых гормонов и рецепторов. Хотя одни авторы решительно заявляют о присутствии рецепторов ГК

только у позвоночных [9], другие еще надеются найти ГК, по крайней мере, у беспозвоночных [10].

Возможные взаимодействия белков клеточного стресса и гормонов физиологического стресса обсуждаются сравнительно редко [4], хотя эта проблема критически важна для понимания реакций на стресс у высших позвоночных и человека.

Роль гормонов стресса в перинатальном и раннем постнатальном онтогенезе

Начиная с приоритетных работ G. Liggins [11], ГК считаются одними из наиболее важных регуляторов подготовки организма плода к жизни после рождения. Главным результатом этих работ стала разработка клинического протокола, согласно которому при угрозе преждевременного рождения ребенка беременной вводят ГК (обычно бетаметазон) для стимуляции созревания легких и других органов и тканей плода [12]. Синтетические ГК, преимущественно дексаметазон, применяются и для лечения недоношенных новорожденных детей, прежде всего с целью улучшения дыхательной функции.

В наших экспериментальных работах, выполненных в Москве в 80-е и 90-е годы прошлого века, исследовались реакции культивируемых клеток печени и гипофиза крыс разного возраста на ГК и другие гормоны. В первом цикле работ сравнивались реакции гепатоцитов плодов крыс в конце беременности и препубертатных крысят (вскоре после их отсадки от матери). Было показано, что уже в позднем пренатальном периоде гепатоциты реагировали на ГК увеличением продукции СА и биосинтеза суммарных РНК и белков [13, 14].

В последующем сравнивались реакции гипофизарных клеток неонатальных, препубертатных и взрослых крыс на ГК. Было обнаружено, что уже в неонатальном периоде гипофизарные клетки реагируют на ГК увеличением секреции СТГ [15]. Однако степень подавления биосинтеза ДНК и белков в гипофизарных клетках неонатальных крысят была более выраженной, чем у животных старших возрастных групп [16].

В дальнейшем мы продолжили изучение этой темы в Бразилии, анализируя рост тела и органов у крыс разного возраста. Было показано, что 3 инъекций дексаметазона в неонатальном периоде достаточно для необратимой (или частично обратимой) задержки соматического роста у крыс вплоть до взрослого состояния, тогда как у препубертатных крысят те же 3 инъекции этого синтетического ГК лишь кратковременно задерживали рост тела [17—19].

Сопоставляя результаты исследований *in vivo* и *in vitro*, мы пришли к выводу о высокой (и даже повышенной) чувствительности к ГК в перинатальном периоде. Как и другие авторы, мы несколько сомневаемся в адекватности клиническо-

го протокола введения ГК для ускорения созревания плодов и новорожденных [8]. Любопытно, что по степени зрелости центральной нервной системы крысы в неонатальном периоде больше соответствуют плодам человека в III триместре беременности; поэтому повышенная чувствительность неонатальных крыс к действию ГК могла бы больше соответствовать таковой у человеческих плодов в конце беременности или у недоношенных новорожденных [20]. Действительно, наибольшие подозрения вызывают неврологические последствия введения ГК именно у недоношенных новорожденных [8].

Концепция DOHaD и явления перинатального импринтинга/программирования

Мы считаем, что отдаленные последствия введения ГК в перинатальном периоде могут быть охарактеризованы как явления импринтинга/программирования [21]. До нас идея о роли ГК в перинатальном импринтинге/программировании разрабатывалась британскими исследователями в рамках так называемой концепции DOHaD [22, 23]. Это аббревиатура английской фразы Developmental Origins of Health and Disease вошла уже в название как Международного общества, так и международного журнала, издаваемого с участием этого общества с 2009 г.

Зачатки концепции DOHaD были заложены значительно раньше в работах эпидемиолога David J.P. Barker и его коллег, которые еще в конце 80-х и начале 90-х годов прошлого века показали, что стресс недостаточного питания в пренатальном периоде, проявляющийся в меньшем весе ребенка при рождении, увеличивает риск ряда хронических заболеваний во взрослом состоянии и в старости [24]. Хотя концепция DOHaD до сих пор считается основанной на гипотезе [25], имеются буквально сотни работ, подтверждающих ее основные положения.

Идеи о перинатальном импринтинге/программировании развивались также в работах венгерского исследователя G. Csaba [26], чилийского патофизиолога русского происхождения Andrei N. Tchernitchin [27] и украинского геронтолога А.М. Вайсермана [28]. Представления о роли ГК в постнатальном онтогенезе также отнюдь не новы. Уже давно было ясно, что ГК играют важную роль в постнатальном созревании ряда органов и систем, в том числе и желудочно-кишечного тракта [29]. В целом, ГК считаются гормональными медиаторами переключения стадий пре- и постнатального развития, по крайней мере, у позвоночных [30]. Следует отметить, что в последние годы резко возросло внимание к тематике DOHaD, о чем свидетельствует появление ряда обзорных статей, полностью или частично посвященных этой проблеме [31–33].

Роль белков и гормонов стресса при старении

Согласно В.В. Фролькису, следует различать онтогенез, характеризующий развитие вплоть до взрослого состояния, и этагенез, включающий все стадии развития и старение [34]. В последние годы, видимо, в связи с концепцией DOHaD, все чаще появляются работы, имеющие целью исследование полного курса/истории жизни [35, 36]. Данные о роли ГК и других гормонов стресса в старении и патогенезе возраст-зависимых заболеваний отражены в наших недавних публикациях [8, 37, 38].

Основной вклад в развитие представлений о роли ГК при старении принадлежит американскому исследователю Bruce McEwen, который ввел понятия аллостатической нагрузки и перегрузки [39, 40]. Согласно данным McEwen и соавт., повышенные уровни ГК при старении и хроническом стрессе могут быть ответственны за преждевременный износ систем гомеостатической регуляции и развитие возраст-зависимых заболеваний. Этому, однако, противоречат выводы ряда работ геронтологов, подчеркивающих важную позитивную роль слабого и умеренного стресса и ГК в явлениях гормезиса и эффектах ограниченного по калорийности питания [28, 41, 42].

Недавно было высказано предположение о том, что повышение концентрации ГК при старении необходимо для того, чтобы уменьшить последствия снижения уровней HSP в старости, особенно в условиях стресса [43]. Возможное участие HSP и других белков стресса в процессах старения обсуждается уже давно. Считается, что именно снижение уровней HSP в клетках старого организма ответственно за развитие многих хронических и возраст-зависимых заболеваний, в том числе болезней Альцгеймера и Паркинсона [44]. С другой стороны, весьма обнадеживающими являются данные о вкладе HSP в аутоиммунные механизмы атеросклероза [45].

В наших последних работах, посвященных эпидемиологической динамике заболеваемости и смертности вследствие хронических, возраст-зависимых расстройств, был сделан вывод об отсутствии единой, общей схемы старения, где бы ГК имели основополагающую роль [46]. Тем не менее участие HSP и других белков стресса в механизмах старения меняет всю дискуссию, и, как отмечалось в начале обзора, на повестку дня выходит важнейший, но пока нерешенный вопрос о взаимосвязях белков и гормонов стресса.

Заключение

В настоящее время установлено, что ГК выполняют регуляторную функцию в онтогенезе отнюдь не в одиночестве. Из других гормонов и биорегуляторов наибольший интерес вызывают интерлейкины, инсулин и лептин [47–49]. Мы уже подчеркивали важную роль гормональных взаимодействий в

биорегуляции онтогенеза [49]. Теперь на повестку дня выходят дополнительные, зачастую более сложные, вопросы, такие как участие белков и гормонов стресса на ранних стадиях эмбрионального развития и отдаленные последствия влияния ГК и других гормонов стресса в перинатальном развитии на онтогенез и этагенез в целом. Хотя на такие исследования могут уйти десятилетия, уже сейчас ясно, что

вопрос о запрограммированности старения может быть частично решен через рассмотрение влияния стресса и его гормонов и белков на ранних стадиях развития.

Посвящение

Работа посвящается светлой памяти проф. В.П. Федотова, учителя, соратника и друга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936;138(3479):32-32.
doi: 10.1038/138032a0.
2. Kültz D. Evolution of the cellular stress proteome: from monophyletic origin to ubiquitous function. *J Exp Biol*. 2003;206(18):3119-3124.
doi: 10.1242/jeb.00549.
3. Kassahn KS, Crozier RH, Pörtner HO, Caley MJ. Animal performance and stress: responses and tolerance limits at different levels of biological organisation. *Biological Reviews*. 2009;84(2):277-292.
doi: 10.1111/j.1469-185X.2008.00073.x.
4. Goudochnikov VI. [Hormonal mediators and stress proteins: interrelationship in ontogeny and phylogeny]. In: *11. Congresso de Stress da ISMA-BR*. Porto Alegre; 2011. (in Portuguese).
5. Christians ES, Zhou Q, Renard J, Benjamin IJ. Heat shock proteins in mammalian development. *Semin Cell Dev Biol*. 2003;14(5):283-290.
doi: 10.1016/j.semcdb.2003.09.021.
6. Akerfelt M, Trouillet D, Mezger V, Sistonen L. Heat Shock Factors at a Crossroad between Stress and Development. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113(1):15-27.
doi: 10.1196/annals.1391.005.
7. Rappolee DA. Impact of transient stress and stress enzymes on development. *Dev Biol*. 2007;304(1):1-8.
doi: 10.1016/j.ydbio.2006.12.032.
8. Goudochnikov VI. [Stress mediators in pathogeny of age-related diseases]. In: *10. Congresso de Stress da ISMA-BR*. Porto Alegre; 2010. (in Portuguese).
9. Baker ME. Steroid receptor phylogeny and vertebrate origins. *Mol Cell Endocrinol*. 1997;135(2):101-107.
doi: 10.1016/s0303-7207(97)00207-4.
10. Ottaviani E, Malagoli D. Around the word stress: its biological and evolutive implications. *Invertebrate Survey Journal*. 2009;6:1-6.
11. Liggins GC. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reprod Fertil Dev*. 1994;6(2):141.
doi: 10.1071/rd9940141.
12. Sloboda D, Challis J, Moss T, Newnham J. Synthetic Glucocorticoids: Antenatal Administration and Long-term Implications. *Curr Pharm Des*. 2005;11(11):1459-1472.
doi: 10.2174/1381612053507873.
13. Федотов В.П., Баранова И.Н., Гудошников В.И. Гормональная регуляция биосинтеза суммарных РНК и белка в культуре клеток печени крыс пре- и постнатального периода развития. // Проблемы эндокринологии. — 1989. — Т. 35. — №3 — С. 54-58. [Fedotov VP, Baranova IN, Gudoshnikov VI. Gormonal'naya regulyatsiya biosinteza summarnykh RNK i belka v kul'ture kletok pecheni krysv pre- i postnatal'nogo perioda razvitiya. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1989;35(3):54-58. (in Russ.)].
14. Баранова И.Н., Гудошников В.И., Федотов В.П. Гормональная регуляция продукции сывороточного альбумина культивируемыми гепатоцитами крыс в пре- и постнатальном периоде развития. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — Т. 109. — №6 — С. 581-583. [Baranova IN, Gudoshnikov VI, Fedotov VP. Gormonal'naya regulyatsiya produktzii syvorotochogo al'bumina kul'tiviruemyimi gepatotsitami krysv v pre- i postnatal'nom periode razvitiya. *Biull Eksp Biol Med*. 1990;109(6):581-583. (In Russ.)].
15. Гудошников В.И., Мамаева Т.В., Федотов В.П. Влияние стероидных гормонов и норадrenalина на секрецию соматотропного гормона первичными культурами гипофизоцитов крыс различного возраста. // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — №1 — С. 39-41. [Gudoshnikov VI, Mamaeva TV, Fedotov VP. Vliyanie steroidnykh gormonov i noradrenalina na sekretiuyu somatotropnogo gormona pervichnymi kul'turami gipofizotsitov krysv razlichnogo vozrasta. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1994;40(1):39-41. (In Russ.)].
16. Гудошников В.И., Федотов В.П. Повышенная чувствительность гипофизарных клеток неонатальных крысят к кортикостероидам. // Проблемы эндокринологии. — 1992. — Т. 38. — №1 — С. 61-64. [Gudoshnikov VI, Fedotov VP. Povyshennaya chuvstvitel'nost' gipofizarnykh kletok neonatal'nykh krysyat k kortikosteroidam. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1992;38(1):61-64. (In Russ.)].
17. Goudochnikov VI, Vaccari SF, Dalmora SL. Pituitary gland may be an important target in the mechanism of growth inhibition after neonatal treatment of rats by glucocorticoid hormone. *Neuroendocrinology* 1994;60(Suppl.1):59.
18. Goudochnikov VI. [Pathogeny of growth retardation induced by glucocorticoids, as evaluated in experimental studies, using laboratory animals and cellular cultures as the models]. *NewsLab (Sao Paulo)*. 1997;22:90-100. (in Portuguese).
19. Cassol V, Goudochnikov VI. [Growth retardation, without alteration of food consumption, in young rats treated with glucocorticoid in neonatal period]. *Revista Contexto & Saude (Ijuí)*. 2001;1(1):113-120. (in Portuguese).
20. Goudochnikov VI. Glucocorticoid programming: prenatal or perinatal? *J Develop Orig Health Dis*. 2009;1(Suppl.1): S182-S183.
21. Goudochnikov VI. [Disorders in adult state after excessive perinatal exposure to glucocorticoids]. In: *6. Congresso de Stress da ISMA-BR*. Porto Alegre; 2006. (in Portuguese).
22. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc*. 2007;65(01):97-105.
doi: 10.1079/pns2005478.
23. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*. 2011;59(3):279-289.
doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007.
24. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*. 2007;4(2b).
doi: 10.1079/phn2001145.

25. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(1):4-14.
doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x.
26. Csaba G. Hormonal imprinting: its role during the evolution and development of hormones and receptors. *Cell Biol Int*. 2000;24(7):407-414.
doi: 10.1006/cbir.2000.0507.
27. Tchernitchin A.N. Perinatal exposure to chemical agents: delayed effects by the mechanism of imprinting (cell programming). *ARBS*. 2005;7:68-126.
28. Вайсман А.М. Роль эпигенетических механизмов в раннем «программировании» возраст-зависимых заболеваний. // Пробл. старения и долголетия. — 2008. — Т. 17. - №2 — С. 202-210. [Vaiserman AM. Early-life etiology of age-related diseases: epidemiological study. *Problemy starenii i dolgoletii*. 2008;17(2):202-210. (in Russ.)].
29. Henning SJ. Postnatal development: coordination of feeding, digestion, and metabolism. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1981;241(3):G199-G214.
30. Wada H. Glucocorticoids: Mediators of vertebrate ontogenetic transitions. *Gen Comp Endocrinol*. 2008;156(3):441-453.
doi: 10.1016/j.ygcen.2008.02.004.
31. Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56. - №6 — С. 32-40. [Nagaeva EV, Shiriaeva TI. «Intrauterine programming» of hormonal and metabolic processes and intrauterine growth retardation syndrome. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2010;56(6):32-40. (in Russ.)]
doi: 10.14341/probl201056632-40.
32. Мельниченко Г.А., Семичева Т.В., Фадеев В.В., Чеботникова Т.В. Применение глюкокортикоидов во время беременности. // Вестник репродуктивного здоровья. — 2008. - №1-2 — С. 7-17. [Mel'nichenko GA, Semicheva TV, Fadeev VV, Chebotnikova TV. Primenenie glyukokortikoidov vo vremya beremennosti. *Bulletin of Reproductive Health*. 2008; (1-2):7-17.]
doi: 10.14341/brh20081-27-17.
33. Сергиенко Л.Ю. Ранний онтогенез - критический период для «программирования» эндокринных и гормонально-зависимых патологий во взрослой жизни. // Клінічна та експериментальна патологія. — 2014. — Т. 13. - №3 — С. 224-230. [Sergienko LY. Early ontogeny — critical for period for «programming» endocrinal and harmonic dependent pathologies in adult life. *Clin and experim pathol*. 2014;13(3):224-230. (In Russ.)].
34. Frolkis VV. Aging, Antiaging, Ontogenesis and Periods of Age Development. *Gerontology*. 1999;45(4):227-232.
doi: 10.1159/000022092.
35. Worthman CM, Kuzara J. Life history and the early origins of health differentials. *Am J Hum Biol*. 2005;17(1):95-112.
doi: 10.1002/ajhb.20096.
36. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):87-96.
doi: 10.1016/s1474-4422(05)70286-6.
37. Гудошников В.И. Роль гормонов стресса в патогенезе возрастзависимых заболеваний и при старении. // Геронтология и гериатрия. — 2010. - №9 — С. 58-61. [Gudoshnikov VI. Rol' gormonov stressa v patogeneze vozzrastzavisimyykh zabolevaniy i pri starenii. *Gerontologiya i geriatriya* (Moscow) 2010;9:58-61. (In Russ.)].
38. Goudochnikov VI. The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy. *Adv Gerontol*. 2011;24(1):48-53.
39. McEwen BS, Seeman T. Protective and Damaging Effects of Mediators of Stress: Elaborating and Testing the Concepts of Allostasis and Allostatic Load. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896(1):30-47.
doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x.
40. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4770-4775.
doi: 10.1073/pnas.081072698.
41. Patel N, Finch C. The glucocorticoid paradox of caloric restriction in slowing brain aging. *Neurobiol Aging*. 2002;23(5):707-717.
doi: 10.1016/s0197-4580(02)00017-9.
42. Rattan SI. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev*. 2008;7(1):63-78.
doi: 10.1016/j.arr.2007.03.002.
43. Kroll J. Correlations of plasma cortisol levels, chaperone expression and mammalian longevity: a review of published data. *Biogerontology*. 2010;11(4):495-499.
doi: 10.1007/s10522-010-9264-9.
44. Csermely P. Chaperone overload is a possible contributor to 'civilization diseases'. *Trends Genet*. 2001;17(12):701-704.
doi: 10.1016/s0168-9525(01)02495-7.
45. Xu Q. Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1547-1559.
doi: 10.1161/01.atv.0000029720.59649.50.
46. Goudochnikov VI. Comparison of age-related dynamics and gender differences in morbidity and mortality caused by several groups of diseases: no evidence for unique general scheme of aging potentially modifiable by perinatal programming. *J. DOHaD*. 2009;1(Suppl.1):S123.
47. Goudochnikov VI. Possible contribution of leptin in combination with other hormones to catabolic influence of glucocorticoids. *Revista Contexto & Saude* (Ijuí). 2003;3(5):9-15. (in Portuguese).
48. Goudochnikov VI, Kroth EAF. The role of corticoids in fetal / early programming of metabolic syndrome. *Diabetes Clin* (Sao Paulo). 2008;12(1):55-59 (in Portuguese).
49. Goudochnikov VI. The importance of hormonal interactions in metabolic regulation. In: 15. Congresso Brasileiro Multidisciplinar Multiprofissional em Diabetes. Sao Paulo: Anad; 2010. p.36. (in Portuguese).