

THE CONCEPT OF XENOHORMESIS AND CONTEMPORARY HEALTH PROBLEMS

Cristiana-Loredana ȚĂPÎRDEA*, Nicoleta IANOVICI

Biology Department, Environmental Biology and Biomonitoring Research Center, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, West University of Timisoara, Romania

*Corresponding author e-mail: cristiana.tapirdea96@e-uvv.ro

Received 26 October 2023; accepted 27 December 2024

ABSTRACT

In this paper, we summarize recent research based on the concept of xenohormesis and point out a number of practical implications. The plant stress response is presented and the types of xenohormesis relationships that can exist between plants and herbivores are outlined. The variety of xenohormesis substances that can positively affect animal survival and longevity are discussed. Finally, we present aspects of xenohormesis for maximizing the nutritional and medicinal properties of plants and for addressing the challenges of adaptation and survival in a constantly changing environment. The concept suggests that phytochemicals produced by plants under stress are capable of activating longevity pathways in other organisms, when consumed by the latter. Harnessing the biological activity associated with the concept of xenohormesis could provide a simple and feasible therapeutic alternative.

KEYWORDS: *xenohormesis; polyphenols; phytochemicals; nutritional medicine; stress response*

1. Răspunsul la stres al plantelor
2. Relații xenohormetice între plante și animale
3. Compuși xenohormetici și căi de longevitate
4. Implicații ale xenohormezei
5. Evoluția dietei umane și problemele contemporane de sănătate
6. Restricția calorică
7. Căile xenohormetice
8. Xenohormeza și dieta modernă
9. Xenohormeza și medicamentul nutrițional

Stresul este o stare universală experimentată de toate organismele vii ca răspuns la mediul lor (Ianovici et al, 2022). Plantele sunt deosebit de vulnerabile, deoarece nu sunt în măsură să se îndepărteze de pericol. Plantele care se confruntă cu stres sub formă de temperatură, deshidratare, expunere la soare, toxine și prădători, produc o varietate de compuși protectori sau metaboliți secundari cunoscuți ca fitochimicale. Aceștia permit plantelor să depășească amenințările continue și temporare pentru supraviețuirea lor. Astfel de compuși fitochimici acționează ca filtre UV, antibiotice, insecticide și

fungicide, apărându-se, de asemenea, împotriva erbivorelor, speciilor vegetale competitive și a poluanților (Leonov et al., 2015; Ianovici, 2016; Ianovici & Batalu, 2023). Atunci când sunt consumate, aceste molecule vegetale bioactive au capacitatea de a induce și regla căi biologice specifice asociate cu rezistența, longevitatea și rezistența la boli la animale.

Factorii responsabili de inducerea hormonei sunt cunoscuți sub numele de hormetine sau stresori. Stresul poate fi stabilit ca „eustres” (stres benefic) dacă efectul este similar cu efectul hormetic în doze mici de toxină sau „distres” (stres dăunător) dacă nivelul acestora generează o deteriorare ireversibilă sau negativă în plantă (Hideg et al., 2013; Alexan & Ianovici, 2018). Nivelul de eustres sau distres față de același factor (de exemplu, un biostimulant) nu este întotdeauna același datorită procesului de adaptare a plantelor. Este important să se țină cont de acești termeni atunci când vorbim despre hormeză pentru a stabili o strictă diferență dintre doza mică și doza mare a unui factor hormetic (Calabrese et al., 2007).

- Hormeza poate fi definită ca un răspuns bifazic în care doze mari de agent toxic pot provoca inhibiții, în timp ce doza mică a aceluiași agent toxic poate provoca stimulare (Calabrese, 2009). Acest proces este descris printr-o curbă în formă U sau J în care există o întrerupere inițială a homeostaziei (adică, toxicitate) urmată de un răspuns modest de supracompensare care duce în cele din urmă la o restabilire a homeostaziei. Modificările apărute în celule sau organisme de o condiție de stres în doze mici se reflectă fenotipic, putând fi traduse într-un potențial de plasticitate cantitativ (Calabrese, 2014; Mattson, 2008; Ianovici et al, 2009; Datcu et al, 2017; Datcu et al, 2019). Este un concept încorporat în teoria evoluției și susține în esență ideea că ceea ce nu ne omoară, ne face mai puternici.
- Conceptul de xenohormeză, formulat prima dată de Howitz și Sinclair (2008), explică modul în care plantele stresate și autotrofele produc compuși care oferă beneficii de supraviețuire animalelor care le consumă (Baur & Sinclair, 2008). Propune în mod specific că majoritatea beneficiilor pentru sănătate din consumul de plante provine nu numai din proprietățile lor cunoscute de antioxidanți și micronutrienți, ci și de la o adaptare evolutivă a căilor enzimatică și a receptorilor. Xenohormeza este un concept biologic care explică modul în care plantele stresate din mediu produc compuși bioactivi care pot conferi rezistență la stres și beneficii de supraviețuire animalelor care le consumă. Factorii care determină răspunsul la stres al plantelor pot fi folosiți în mod prudent pentru a maximiza randamentul compușilor plantei care promovează sănătatea. Compușii plantelor xenohormetice pot, atunci când sunt ingerați, să

îmbunătățească longevitatea prin activarea răspunsului la stresul celular al animalului și pot fi aplicați în descoperirea de medicamente, producția de medicamente și îmbunătățirea dietei (Hooper et al., 2010).

În ultima jumătate de secol, trei concepte puternice au câpătat o proeminență tot mai mare în gândirea științifică:

- **conceptul de răspuns adaptiv la stres.** Capacitatea organismelor de a răspunde la stresul fizic, chimic și social este un proces fundamental al vieții (Tytell & Hooper, 2001; Batalu & Ianovici, 2018). O realizare esențială în acest domeniu este ideea că nivelurile scăzute de stres pot îmbunătăți sănătatea, bunăstarea, adaptabilitatea unui organism prin stimularea răspunsului la stres celular, fenomen cunoscut sub numele de hormeză (Rattan, 2008).
- **interconectarea organismelor vii pe această planetă.** Ecologia a stabilit gradul remarcabil prin care succesul sau eșecul unei specii depinde nu numai de mediul său fizic inert, ci și de succesul sau eșecul celorlalte specii care împărtășesc acel mediu (Bronstein et al., 2006).
- **conceptul de xenohormeză** - procesul prin care un organism beneficiază de răspunsul la stres al altuia (Howitz & Sinclair, 2008) - se înscrie la confluența primelor două fluxuri de gândire științifică (Howitz et al., 2003). Xenohormeza descrie fenomenul răspunsului la stres al unui organism „străin” care produce substanțe chimice care produc beneficii pentru un alt organism. Cuvântul se referă cel mai adesea la capacitatea plantelor stresate de a conferi toleranță la stres animalelor care le consumă.

1. Răspunsul la stres al plantelor

Plantele și răspunsul lor la stres evoluează de aproape un miliard de ani (Feder & Hofmann, 1999). Planta sasilă nu se poate îndepărta fizic de stresori și trebuie să facă față extremelor mediului în ceea ce privește variația temperaturii, prădarea, disponibilitatea apei sau a nutrienților. Când un animal consumă o plantă care și-a activat răspunsul la stres, animalul poate beneficia cu ușurință de stresul plantei (Kotak et al., 2007).

- De exemplu, cei mai buni struguri în ceea ce privește gustul și beneficiile pentru sănătate rezultă adesea din soluri infertile relativ uscate, expuse la soare (de Andrés-de Prado et al., 2007). Într-adevăr, sinteza resveratrolului - un polifenol care activează sistemul de răspuns la stres la mamifere și extinde longevitatea (Putics et al., 2008) - este stimulată de lumina UV, de ozon sau de stresul patogen (Wang et al., 2008). Resveratrolul protejează planta în sine prin reducerea daunelor UV și eliminarea mucegaiurilor patogene (Tang et al., 2010).

- În mod similar, căpșunile stresate de secetă au un gust mai bun, capacitate antioxidantă și conținut crescut de fenoli (Terry et al., 2007), o observație susținută de aroma bogată a căpșunilor găsiți în sălbăticie, în contrast cu cele care sunt cultivate în condiții controlate.
- Produsele alimentare obișnuite, precum salata și fructele, pot fi îmbunătățite din punct de vedere nutrițional prin stresul rece, stresul ușor, deficitul de apă sau stresul cu deficit de nutrienți (Oh et al., 2009). Metalele grele, acidul salicilic și alți compuși pot funcționa ca elicitori hormetici fără a compromite randamentul culturilor (Kuzel et al., 2009). Infecțiile virale, fungice și bacteriene pot, în unele cazuri, să îmbunătățească paradoxal conținutul nutrițional al plantei prin hormeză (Banchio et al., 2010).

Polifenolii (biofenolii) merită un comentariu special, deoarece sunt categorii importante de metaboliți secundari la plante superioare care au diverse aplicații terapeutice. Cuprind sisteme fenolice eterogene, în care sunt prezenți cel puțin două inele fenil și unul sau mai mulți substituenți hidroxil (Han și colab., 2007). În funcție de numărul de unități fenolice și de grupe de substituenți din structura lor moleculară și/sau de tipul de legătură dintre unitățile fenolice, polifenolii sunt clasificați în flavonoide și nonflavonoide. Flavonoidele sunt împărțite în flavanoli, antocianidine, antocianine, izoflavone, flavone, flavonoli, flavanone și flavanonoli. Aceste grupe cuprind molecule monomerice, denumite catechine și epicatechine și forme polimerice, denumite taninuri (Lattanzio, 2013). Nonflavonoidele sunt împărțite în stilbene, acizi fenolici (inclusiv acizi hidroxicinamici și acizi hidrobenzoici) și lignani (Cardona și colab., 2013). Enzimele cheie pentru sinteza compușilor fenolici sunt fenilalanin amoniac-liaza și stilben sintetaza, ambele răspunzând la stresorii plantelor, ca parte a apărării plantelor împotriva infecției și provocărilor mediului (Benoît et al., 2000). Compușii fenolici activează răspunsul la stres la mamifere atunci când sunt ingerați, au efecte antioxidante și antiinflamatorii, au efecte terapeutice împotriva cancerului, diabetului de tip 2, bolilor neurodegenerative și bolilor renale, îmbătrânirii (Kidd, 2009). În cele din urmă, aportul dietetic de polifenoli atât la om, cât și la primatele sălbatice (aproximativ 14 mg/kg/zi) pare a avea efecte biologice reale (Milton, 2003).

2. Relații xenohormetice între plante și animale

Există multiple forme potențiale de relații xenohormetice între plante și animale, inclusiv propria noastră specie. În unele cazuri, xenohormeza este încorporată într-o relație mutualistă activă între speciile de plante și animale, iar substanțele produse de planta stresată sunt vizate în mod special pentru a produce beneficii pentru speciile de animale de ajutor. De exemplu, copacii precum *Acacia*, *Macaranda* și *Cecropia* au evoluat în apărarea indirectă de

erbivore prin atragerea și hrănirea altor organisme (Heil, 2008). Mutualismele dintre plante și animale apar, de asemenea, pentru a facilita diseminarea semințelor și polenizarea florilor de către animale (Bronstein et al., 2006). Consumul de substanțe xenohormetice la plantele stresate poate permite animalelor să distribuie mai cu succes genele plantei atunci când condițiile sunt dificile.

Mutualismul dintre plante și animale poate susține un impuls co-evolutiv pentru xenohormeză. Pe de altă parte, xenohormeza poate apărea fără niciun beneficiu aparent pentru plantă. În aceste cazuri, animalul este capabil să răspundă de răspunsul adaptiv autodirecționat al plantei. Compușii plantelor xenohormetice pot oferi beneficii direct animalului sau prin activarea căilor de apărare împotriva stresului animalului. De exemplu, beneficiul xenohormetic al relației *Cecropia* – furnică vine în principal sub formă de calorii (Heil, 2008). Acidul ascorbic, flavonoidele și alfa-tocoferolul produși de salată și soia acționează în principal ca antioxidanți (Oh et al., 2009). Alți compuși hormetici precum podophyllum și paclitaxel au un efect terapeutic la doze mici, dar sunt toxici la doze mai mari (Biganzoli et al., 2009). Polifenolii precum resveratrolul, curcumina și carvacrolul, pe de altă parte, sunt capabili să stimuleze răspunsul la stres al animalului cu o toxicitate sistemică minimă (Allard et al., 2009).

Există mai multe explicații posibile despre motivul pentru care răspunsul la stres al animalului ar trebui să fie activat de produsele ca răspuns la stres al unei plante (Howitz & Sinclair, 2008). În primul rând, poate apărea ca o coincidență norocoasă, în special în cazul produselor marginal toxice care produc beneficii hormetice prin răspunsul la stres generalizat al animalului. În al doilea rând, se poate datora istoriei evolutive și fiziologiei comune. Animalele și plantele, de exemplu, au un grad ridicat de omologie de secvențe între căile de semnalizare a răspunsului la stres, în special pentru kinazele extrem de conservate și proteinele de șoc termic (Jiménez et al. 2007). În cele din urmă, selecția ar fi putut favoriza fiziologia animală care răspunde la produsele cu răspunsul la stres al plantei pentru a măsura schimbările condițiilor de mediu (Howitz & Sinclair, 2008).

3. Compușii xenohormetici și căi de longevitate

Mulți compuși vegetali bioactivi care sunt asociați cu longevitatea animală îmbunătățită conferă beneficiile lor prin activarea sau amorsarea căilor de supraviețuire celulară. Modelul de restricție calorică pentru inducerea robusteții și longevității a fost utilizat pentru a explica o mare parte din acțiunea hormetică (Rattan, 2008). De fapt, expresia „mimetice de restricție calorică” este adesea folosită pentru a descrie compușii bioactivi cu efecte hormetice (Redman et al., 2008). Studii recente asociază semnalizarea deprivării calorice

atât cu activarea răspunsului la stres cât și cu refacerea furnizării de energie (Saunders & Verdin, 2009).

Alarma cheie care inițiază răspunsul la restricția calorică este lipsa energiei disponibile sub forma deficitului de ATP și/sau a stresului oxidativ. Un raport AMP/ATP ridicat, așa cum se întâmplă cu restricțiile calorice și exercițiile fizice, activează AMPK (AMP-proteina kinaza activată), care apoi, prin starea redox NAD^+/NADH , stimulează deacetilarea sirtuinei 1 (SIRT-1), a factorilor cheie de transcripție, inclusiv factorul de șoc termic-1 (HSF-1) (Canto et al., 2009).

HSF-1 activează cele mai multe proteine de șoc termic (Hsps) și este asociat cu supraviețuirea la stres și extinderea longevității la diverse specii (Saunders & Verdin, 2009). HSF-1 orchestrează în mod specific viabilitatea celulară, prin limitarea senescenței replicative, apoptozei, inflamației și vulnerabilității la stres (Saunders & Verdin, 2009). Activarea AMPK limitează sinteza proteinelor și a grăsimilor, stimulând în același timp oxidarea acidului gras și glicoliza, pentru a restabili disponibilitatea ATP. Efectul net asupra organismului este să răspundă cerințelor privind disponibilitatea imediată a energiei și protecția organelor celulare. Un răspuns activ la stres joacă un rol fundamental în conferirea de beneficii pentru sănătate și supraviețuire animalelor care consumă plante stresate. Supraexpresia HSF-1 extinde longevitatea, în timp ce subexpresia o reduce la modelele animale transgenice (Calderwood et al., 2009). În unele cazuri, este dificil să se identifice nivelul predominant pe care îl activează orice compus xenohormetic. De exemplu, resveratrol activează atât AMPK cât și SIRT1 (Westerheide et al., 2009; Fullerton & Steinberg, 2010), dar încă nu este clar care este activarea dominantă.

Până în prezent, primii compuși bioactivi ai plantelor cunoscuți pentru creșterea proteinelor de șoc termic și care sunt asociați cu prelungirea duratei de viață a animalelor sunt resveratrolul, curcumina, salicilat și galat de epigallocatechină (Kitani et al., 2007; Strong et al., 2008; Westerheide et al., 2009; Zhang et al., 2009). Compușii vegetali care cresc proteinele de șoc termic, dar în prezent nu au efecte de longevitate dovedite sunt acidul ferulic, acidul rosmarinic, acidul iasmonic și carvacrolul (Oh et al., 2005; Calabrese et al., 2008; Rattan et al., 2009; Wieten et al., 2010). Acești compuși sunt asociați cu beneficii medicamentoase pleiotropice, care includ îmbunătățirea toleranței la stres, anticarcinogeneza, îmbunătățirea controlului glicemic în diabet și reducerea bolilor cardiovasculare. Promisiunea terapeutică a acestor substanțe care cresc proteinele de șoc termic și a derivatelor lor este substanțială. Trebuie să remarcăm, totuși, că, cele mai multe studii până în prezent au fost efectuate în cultura celulară și la concentrații superfiziolgice.

O altă cale asociată cu extensia longevității care este activată de compușii xenohormetici implică factorul de transcripție Nrf2 (Onken & Driscoll, 2010). Nrf2 leagă elementele de răspuns antioxidant în amonte de proteinele de răspuns citoprotector la stres, cum ar fi hemoxigenază și proteine de șoc termic. De exemplu, compusul xenohormetic curcumina, activează hemoxigenaza reglând Nrf2 (Balogun et al., 2003). Alți compuși ai plantelor care nu sunt neapărat xenohormetici, precum sulforafanul (în broccoli) și alicina (în usturoi), activează și Nrf2 (Chen et al., 2004).

În mod remarcabil, antioxidanții precum ascorbatul, alfatocoferolul și unii flavonoizi nu au fost asociați cu o longevitate îmbunătățită (Muller et al., 2007). Lipsa beneficiilor terapeutice pe termen lung ale antioxidanților poate fi parțial explicată prin suprimarea răspunsului endogen la stres. Produsele de oxidare sunt stimulente puternice ale activității HSF-1, iar scăderea oxidării în celulă poate reduce răspunsul la stres al HSF-1 (Hooper & Hooper, 2004).

4. Implicații ale xenohormezei

Elicitorii pot îmbunătăți producția de produse etnofarmaceutice și calitatea nutrienților a produselor agricole consumate în mod obișnuit. De exemplu, răspândirea globală a malariei rezistente la medicamente a creat o cerere majoră pentru artemisinina împotriva malariei, un compus sintetizat în perii glandulari ai *Artemisia annua* (Graham et al., 2010). Faptul că perii glandulari ai *A. annua* cresc în densitate și dimensiune ca răspuns la stres, nu este o coincidență întâmplătoare. Ei eliberează uleiuri care protejează direct planta de atacurile de erbivore și/sau atrag polenizatorii (Schillmiller et al., 2008). Elicitorii hormetici ai stresului rece și ușor, cresc randamentul de artemisinină la *A. annua* (Zeng et al., 2008).

În timp ce conceptul inițial de xenohormeză se concentrează pe micronutrienți (Howitz et al., 2003), conceptul poate fi extins și la nivel de macronutrienți. Vígh și colegii (1985) au observat că plantele expuse la șoc rece cresc sinteza acizilor grași nesaturați, crescând fluiditatea membranei și stabilizează membrana stresată (Quinn et al., 1989). Hiperfluidizarea membranelor celulare de mamifere acționează ca un semnal pentru a iniția răspunsul proteic la șoc termic (Nagy et al., 2007). De fapt, dovezile care susțin impactul pozitiv al uleiurilor de plante și animale „sănătoase” (de exemplu, uleiul de măsline și acizii grași omega-3) asupra bunăstării noastre se extind rapid (Zevenbergen et al., 2009).

Examinarea atentă a produselor bioactive găsite în plantele care supraviețuiesc și prosperă în condiții dure de mediu poate dezvălui substanțe terapeutice potențiale. De exemplu, extractele din *Opuntia ficus indica* pot fi eficiente în reducerea simptomelor consumului excesiv de alcool. Când este

ingerat, extractul de cactus crește nivelul de proteine de șoc termic și este promovat pentru utilizare de către sportivii de anduranță (Wiesse et al., 2004). Ingredientul activ poate fi betalaina, care este asociată cu beneficii medicinale potențial largi, inclusiv în tratamentul diabetului, dislipidemiei, gastritei și hipertrofiei prostatei (Ennouri et al., 2006).

Utilizarea ierburilor și condimentelor în bucătăriile etnice tradiționale poate valorifica atât principii hormetice, cât și xenohormetice. În special, utilizarea curcuminei, lavandei, oregano, muștarului, cimbrului (Baser, 2008) și vinului roșu, poate nu numai să îmbunătățească gustul, dar, de asemenea, să ofere beneficii pentru sănătate. Mai general, în timp ce explicațiile adaptive pentru utilizarea condimentelor s-au concentrat asupra eficienței potențiale a acestora împotriva agenților patogeni (Billing & Sherman, 1998), teoria și datele prezentate aici sugerează că, condimentele, în special cele cultivate în condiții stresate, pot îmbunătăți, de asemenea, sănătatea umană prin intermediul căilor hormetice și xenohormetice (Gerber et al., 1999).

5. Evoluția dietei umane și problemele contemporane de sănătate

Consumul de produse alimentare vegetale și animale s-a schimbat ca răspuns la factorii de mediu și de viață. Ipoteza xenohormezei sugerează că moleculele de plante ajută la rezistența la stres și la supraviețuirea umană în condiții dure. Cu toate acestea, este puțin probabil ca această activitate să condiționeze supraviețuirea. Sursele de hrană densă de energie pentru animale și semnalele lor de stres asociate au jucat un rol central în dezvoltarea evolutivă și în selecția naturală (Yun & Doux, 2007). Oamenii au o istorie lungă și aparent de succes în ceea ce privește consumul de carne, utilizarea produselor alimentare de origine animală datând de cel puțin 5 milioane de ani (Larsen, 2003). În societatea modernă, însă, consumul excesiv de carne, în combinație cu alte alimente cu consum ridicat de energie și un stil de viață sedentar, este asociat cu o listă din ce în ce mai mare de afecțiuni cronice (Larsen, 2003). Un studiu recent a arătat un risc crescut de mortalitate din cauze legate direct de carnea roșie și consumul de carne procesată (Etemadi et al., 2017). Consumul excesiv de zahăr joacă un rol esențial în boala metabolică prin modificarea metabolizării lipidelor și a carbohidraților, a echilibrului energetic și creșterea în greutate (Stanhope, 2016). Aceste rezultate sunt importante de luat în considerare în contextul xenohormezei, deoarece identifică problemele care apar din practicile nutriționale care nu reflectă nevoile fiziologice din mediul nostru contemporan.

Este dificil de a prezice măsura în care comportamentele alimentare afectează sănătatea dar etiologia majorității afecțiunilor este într-un fel legată de starea nutrițională anterioară sau actuală a unei persoane. Diabetul zaharat

non-insulino-dependent (NIDDM) și bolile cardiovasculare (CVD) sunt adesea denumite boli de afuență, unde prevalența crește odată cu dezvoltarea economică. Deși afuența nu mai este considerată factorul principal, aceste boli cronice legate de dietă impun o povară semnificativă în domeniul sănătății. În 2010, factorii de risc dietetic, cum ar fi consumul scăzut de fructe, în combinație cu excesul de energie și inactivitatea fizică au fost estimați a reprezenta 10% din dizabilitatea globală și anii de viață pierduți (Lim et al., 2012). Prin urmare, este posibilă asocierea problemelor de sănătate contemporane cu stresul biologic inadecvat și deconectarea de mediu. Având în vedere evoluția complexă a dietei umane și riscurile asociate cu alegerile alimentare contemporane, o înțelegere mai profundă a xenohormezei ar putea oferi o direcție specifică pentru intervenția nutrițională.

6. Restricția calorică

Excesul de calorii este un factor de risc principal într-o varietate de probleme moderne de sănătate. Nu este surprinzător faptul că restricția calorică este asociată cu durata de viață crescută și sănătatea îmbunătățită. Prima dată a fost identificată la șobolani în urmă cu 75 de ani (McCay et al., 1989). Relația dintre post și longevitate a fost observată într-o varietate de organisme, inclusiv muște, rozătoare și maimuțe (Carmona & Michan, 2016). În timp ce mecanismul exact rămâne relativ necunoscut, diverse căi metabolice relevante au fost identificate (Lopez-Lluch & Navas, 2016). Restricția calorică, dar nu și înfometarea, inițiază stresul ușor în organism și activează căile legate de eficacitatea metabolică crescută și protecția împotriva afectării celulare (Lopez-Lluch & Navas, 2016). Aceste căi sunt rezultatul unui răspuns evolutiv extrem de conservat, în care sănătatea îmbunătățită din timpul postului asigură supraviețuirea în perioade de restricție și astfel capacitatea de a se reproduce atunci când revin condițiile adecvate. Într-o perioadă în care multe afecțiuni cronice sunt asociate obezității, conceptul potrivit căruia restricția calorică ar putea îmbunătăți starea de sănătate a populației pare evident, dar dificil de pus în practică. Un punct cheie este faptul că, compușii vegetali sunt cunoscuți pentru a activa aceleași căi de longevitate asociate cu restricția calorică atunci când sunt consumați (Testa et al., 2014).

7. Căile xenohormetice

Multe componente dietetice nenutritive activează răspunsurile la stres și mecanismele de homeostazie la animale. Polifenolii sunt un grup de substanțe fitochimice strâns asociate cu stresul plantelor și cu rezistența secundară la animale. Se știe că polifenolii bioactivi au proprietăți antioxidante și antiinflamatorii și au fost direct legați de ratele de mortalitate reduse la om

(Joseph et al., 2016). Unul dintre cei mai promițători și bine cercetați polifenoli xenohormetici este resveratrolul, un stilben cunoscut în mod frecvent pentru prezența sa în vinul roșu. Resveratrolul activează aceleași căi ca și restricția calorică. Cercetările timpurii au arătat resveratrolul a fost capabil să activeze enzimele sirtuin (SIRT2) în tulpina de drojdie *Saccharomyces cerevisiae*, rezultând o îmbunătățire a stabilității ADN-ului și o creștere a duratei de viață (Howitz et al., 2003). Această observație a constituit în esență bazele ipotezei xenohormezei, stârnind interesul pentru căile enzimei/receptorilor activate fitochimic și originea acestora. Omologii de sirtuină de la mamifere, un grup de 7 NAD⁺ histone deacetilaze dependente (SIRT1-7), acționează asupra unei varietăți de procese fiziologice, inclusiv metabolismul, apoptoza, repararea ADN-ului și transcripția ADN-ului (Chang & Guarente, 2014). Datorită sintezei resveratrolului ca răspuns la stres, strugurii cultivați în medii indezirabil de răcoroase, la înălțime ridicată sau în sol alcalin produc cel mai bun vin în raport cu gustul și sănătatea (Bavaresco et al., 2016). Din cauza resveratrolului și a altor compuși polifenolici, consumul de vin, ușor până la moderat, a fost legat de protecția împotriva cancerului și reducerea bolilor cardiovasculare, precum și de încetinirea afecțiunilor neurodegenerative (Wasik & Antkiewicz-Michaluk, 2017). În timp ce activitatea antioxidantă este parțial responsabilă pentru acțiunea protectoare a resveratrolului, se consideră, de asemenea, rezultatul unui răspuns la stres extrem de adaptiv și al unor căi de semnalizare activate de enzimele SIRT1 la mamifere.

Alte căi biologice implicate în răspunsul la stres și mecanismele de supraviețuire ar trebui luate în considerare alături sau în cadrul paradigmei de xenohormeză. Ipoteza proteazomului, reticulului endoplasmatic și mitocondriilor (PERM) urmărește să explice modul în care compușii xenobiotici, incluzând urmele de metale și fitochimicale, exercită efecte benefice prin mecanisme homeostatice (Chirumbolo & Bjorklund, 2017). Ipoteza explică răspunsul la stres la nivel celular, unde proteazomii, reticulul endoplasmatic, mitocondriile și peroxizomii, formează colectiv o structură funcțională marcată proterom. Proteromul funcționează pentru reglarea apoptozei celulare sau a autofagiei sub stres oxidativ prin mecanisme de homeostazie de calciu modificată, polarizare mitocondrială și oscilație haotică. Se crede că speciile reactive de oxigen (ROS) produse prin expunerea la fitochimicale și compuși xenobiotici acționează ca molecule de semnalizare care declanșează stresul reticulului endoplasmatic și formarea proteromului. În timp ce expunerea extinsă sau excesivă la speciile reactive de oxigen conduce la degradarea proteinelor, lipidelor și acizilor nucleici, cantitățile mici exercită efecte terapeutice prin reglarea cascadelor de semnalizare celulară (Brieger et

al., 2012). Rezultatul este conservarea celulelor sau moartea, iar calea rezultată susține în final supraviețuirea celulelor vii rămase.

Stresul reticulului endoplasmatic și stresul mitocondrial apar ca răspuns la factorii genetici și de mediu. Celulele supuse stresului fiziologic produc proteine desfășurate. Rolul principal al reticulului endoplasmatic este acela de a asigura ieșirea din celule doar a proteinelor pliate. Răspunsul proteic desfășurat (UPR) apare ca un mecanism homeostatic al reticulului endoplasmatic și are ca scop monitorizarea capacității de pliere a proteinelor și abundența reticulului endoplasmatic pentru a asigura calitatea și controlul transcripției proteice (Walter & Ron, 2011). În mod similar, răspunsul la stres mitocondrial, a inventat răspunsul proteic desfășurat mitocondrial (UPR^{MT}), care este un sistem de control al calității cuprins din căi de semnalizare către nucleu și reticul endoplasmatic. Proteinele deteriorate sau un potențial perturbat al membranei ca răspuns la acumularea de specii reactive de oxigen activează răspunsul proteic desfășurat mitocondrial în urmărirea homeostaziei mitocondriale (Haynes & Ron, 2010).

Comunicarea mitocondriei și a reticulului endoplasmatic este esențială pentru apoptoza și autofagia adecvată. Disfuncția este direct legată de etiologia multor boli cronice, inclusiv dezvoltarea diabetului zaharat non-insulino-dependent și bolile cardiovasculare (Hu & Liu, 2011). De exemplu, ca răspuns la consumul excesiv și obezitate, există o nevoie crescută de celule beta pancreatice pentru producția de insulină, provocând stresul celular și mutația proteinelor (Bravo et al., 2013). Hormeza reticulului endoplasmatic poate declanșa și regla răspunsul proteic desfășurat, ceea ce înseamnă că stresul ușor oferă protecție în anumite modele de boală și este considerat o țintă terapeutică plauzibilă (Bhakta-Guha & Efferth, 2015). Se propune, de asemenea, că activarea sirtuinei este legată de răspunsul proteic desfășurat, unde reglarea ascendentă a sirtuinelor și deacetilarea proteinei XBP1 controlează semnalizarea răspunsului proteic desfășurat și previne în continuare disfuncțiile celulare (Wang & Ouyan, 2011).

8. Xenohormeza și dieta modernă

Conștientizarea xenohormetică ridică întrebări importante cu privire la lanțul de aprovizionare cu alimente. Modul în care mâncăm, sursa și reacția la alimentele noastre se schimbă continuu ca răspuns la o populație în creștere și la schimbările climatice. Este cunoscut faptul că practicile agricole moderne vizează producții mari și produse uniforme, pentru a optimiza profitul financiar. Culturile sunt prevăzute cu condiții ideale pentru creștere, îndepărtând orice formă de stres care ar putea inhiba sau modifica produsul final. Multe studii au identificat diferențele de compoziție între plantele organice și cele

convenționale și în timp ce rezultatele sunt adesea contradictorii în ceea ce privește valoarea nutrițională, există un consens general potrivit căruia practicile anorganice convenționale produc randamente mai mari și mai puțini compuși de stres (Lairon, 2010). Recenziile anterioare asupra xenohormezei au stârnit îngrijorare cu privire la popularitatea crescândă a monoculturii și la pierderea ulterioară a beneficiilor nutriționale (Hooper et al., 2010). Tehnicile de creștere și recoltare înlătură stresul plantelor. În ciuda acestui fapt, cererea din ce în ce mai mare a consumatorilor pentru fructe și legume de calitate superioară a promovat explorarea programelor de reproducere axate pe îmbunătățirea calităților nutriționale ale produselor proaspete.

Aplicarea unui stres ușor sub formă de lumină ridicată, șoc termic și șoc rece poate crește concentrația compușilor fenolici din salată, fără a inhiba creșterea sau randamentul general (Oh et al., 2009). Perioada de cultivare și concentrația fitochimicalelor la broccoli pot fi crescute prin expunere redusă la radiații sub temperatură controlată (Schonhof et al., 2007). Conceptul oferă o oportunitate pentru intervenția nutrițională. Cu toate acestea, nu este lipsit de probleme practice. Majoritatea polifenolilor și compușilor bioactivi sunt amari sau astringenți și prin urmare, creșterea valorii nutritive este limitată sau obținută doar prin sacrificarea calității senzoriale (Drewnoski & Gomez-Carneros, 2000). În timp ce reglarea conținutului de polifenoli prezintă limitări pentru aplicarea deliberată a xenohormezei, aceasta rămâne totuși o zonă interesantă a științei alimentare și nutriționale (Francis et al., 2017).

9. Xenohormeza și medicamentul nutrițional

Xenohormeza, prin nutriție, este asociată cu supraviețuirea, prevenirea neintenționată a bolilor și bunăstarea generală. Compușii din plante care activează căile de longevitate și mecanismele homeostaziei celulare au demonstrat cu succes activitate medicamentoasă pentru diabetul zaharat non-insulino-dependent, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și alte afecțiuni asociate cu îmbătrânirea și dieta (Cicero & Colletti, 2016). Cu toate acestea, în ciuda potențialului terapeutic evident și a non-toxicității susținute în mod obișnuit (Singh et al., 2015), mulți factori au împiedicat recomandările privind utilizarea medicamentelor (Espin et al., 2007). Este important de menționat că plantele interacționează cu multe căi biologice și demonstrează activitate terapeutică diversă, ceea ce înseamnă că efectul lor fiziologic poate fi inconsistent și alterat de multe variabile.

TABEL 1. Compuși fitochimici asociați căilor hormetice și o selecție de dovezi clinice care susțin potențialul lor terapeutic (preluat din Suter & Lucock, 2017)

Compus	Clasificare	Sursă de hrană	Potențial terapeutic
Sulforafan	Izotiocianat de organosulfura	Legume crucifere (broccoli, varză de Bruxelles, varză)	Rezistență îmbunătățită la insulină la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent Apărare împotriva stresului oxidativ și a bolilor cardiovasculare
Catechine	Flavanol	Ceai verde, ciocolată neagră, vin roșu, mere	Reducerea grăsimii corporale și a lipoproteinei cu densitate mică la bărbații sănătoși Modularea stresului oxidativ la subiecții cu insuficiență cardiacă și diabet de tip 2
Curcumina	Diarilheptanoid	Curcuma	Prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent la o populație pre-diabetică și îmbunătățirea funcției celulelor beta Ameliorarea colesterolului la subiecții cu sindrom metabolic
Resveratrol	Stilben	Struguri, alune, afine, cacao, ciocolată neagră	Exercitarea activității mimetice, activarea SIRT1 și a cheltuielilor energetice îmbunătățite la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent Producția redusă de particule lipoproteice la pacienții cu hipertrigliceridemie
Lignan	Fitoestrogen	Seminte de in, cereale integrale, semințe de susan	Aportul ridicat de lignani poate scădea lipoproteina de densitate joasă oxidată la bărbați și femei sănătoase Activitate antihipertensivă asociată cu modificări ale tensiunii arteriale diastolice la pacienții cu boli cardiovasculare
Quercetina	Flavanol	Cireșе, fructe de pădure, roșii, mere, ardei, vin roșu, fructe citrice	Răspuns glicemic îmbunătățit la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent Suplimentele combinate cu ceai verde, resveratrol și quercetină au redus presiunea diastolică și au îmbunătățit tensiunea arterială la subiecții hipertensivi

Se consideră că polifenolii alimentari pot oferi alinare subiecților cu diabet zaharat non-insulino-dependent prin capacitate antiinflamatoare și antioxidantă, dar și oferind protecție celulelor beta pancreatice împotriva toxicității glucozei (Xiao & Hogger, 2015; Almășan et al, 2021). S-a demonstrat că utilizarea polifenolului prelungește durata de viață și exercită o gamă largă de beneficii pentru sănătate la șoarecii supraponderali supuși unei diete bogate în calorii (Baur et al., 2006). Aceleași rezultate semnificative sunt obținute la subiecții cu greutate normală (Bullar & Hubbard, 2015). Un alt studiu pe animale a confirmat activitatea dependentă de context a resveratrolului, cu variabile precum sexul, dieta și starea metabolică influențând direct rezultatele (Wang et al., 2013). Studiile umane au arătat, de asemenea, că activitatea benefică este dictată de dozare, de lungimea expunerii și de starea de sănătate a pacientului. Douăzeci și șase de săptămâni de aport de resveratrol, la subiecți supraponderali sănătoși, a fost

capabil să îmbunătățească memoria și funcția creierului, pe lângă un metabolism îmbunătățit al glucozei (Witte et al., 2014). Un alt studiu raportează efectele benefice asupra nivelului de glucoză din sânge la participanții supraponderali (Timmers et al., 2011). În schimb, opt săptămâni de suplimentare cu polifenol de vin roșu la voluntarii obezi nu a îmbunătățit sensibilitatea la insulină și, atunci când a fost testat la pacienți sănătoși neobezi, resveratrolul a avut un efect redus (Woerdeman et al., 2017). Pe baza cunoștințelor actuale, activitatea resveratrolului ar putea fi mult mai benefică atunci când este administrat ca o doză mai mică pe o perioadă lungă de timp. Mai mult decât atât, efectul său terapeutic pare să favorizeze pe cei cu o sănătate deja compromisă, ceea ce este semnificativ atunci când se ia în considerare prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent la subiecții supraponderali.

Mulți compuși ai plantelor au demonstrat efecte cardiovasculare benefice, inclusiv proprietăți antioxidante, antitrombotice și antiinflamatorii (Pagliaro et al., 2015). Fitochimicalele joacă un rol polivalent în tratamentul și prevenirea bolilor cardiovasculare. Alterarea funcției celulelor endoteliale, profilul lipidelor din sânge și tensiunea arterială sunt zone susceptibile la terapia fitochimică. Studiile umane au arătat că polifenolii pot reduce semnificativ concentrațiile de trigliceride plasmatice postprandiale la subiecții obezi compromiși metabolic (Anuzzi et al., 2014). Mai mult, participanții cu risc ridicat de boli cardiovasculare, care au consumat cantități mari de polifenoli stilbeni și lignină dintr-o dietă mediteraneană, au demonstrat un risc redus de mortalitate generală după cinci ani de intervenție dietetică (Tresserra-Rimbau et al., 2014). De remarcat că suplimentarea cu polifenoli din struguri la adulți hipertensivi nu a influențat semnificativ măsurătorile tensiunii arteriale iar suplimentarea combinată cu polifenoli și vitamina C pe parcursul a șase săptămâni a afectat negativ tensiunea arterială. Astfel se sugerează că terapia combinată poate fi dăunătoare (Hodgson et al., 2014). Deși sunt evidente beneficiile aportului de polifenoli în riscul de boli cardiovasculare, nu este clar dacă un aport tipic de alimente bogate în polifenoli oferă protecție cardio (Tangney & Rasmussen, 2013).

Cercetările actuale sugerează că tratamentul cu resveratrol este benefic doar în anumite grupuri de populație, numeroase studii fiind concentrate pe supraponderali, cu provocări metabolice sau subiecți vârstnici. Studiile au evidențiat inconsistența biodisponibilității fitochimice la om și modul în care calitățile medicinale sunt dificil de reprodus datorită variației compoziției de la o plantă la alta (Hooper et al., 2010). În plus, în ciuda faptului că resveratrolul și alți polifenoli se găsesc în multe alimente, nu sunt foarte abundenți într-o dietă normală. Deși doza zilnică recomandată este variată, iar suplimentele variază

de la 2 mg până la 500 mg, aportul mediu de resveratrol și derivat de resveratrol în anumite grupuri de populație care consumă vin este de doar 100 pg/zi și respectiv 933 pg/zi (Zamora-Ros et al., 2008). Studii privind dozajul adecvat, în cazul în care cantitățile mai mici par a fi mai benefice (Scott et al., 2015), reiterează în continuare ideea că activitatea polifenolului depinde de context.

CONCLUZII

Conceptul xenohormezei oferă o cale de intervenție realistă pentru sănătate. Xenohormeza este un concept larg, dificil de cuprins. Pentru a obține o înțelegere mai exactă, cercetarea ar trebui să se concentreze pe zone mai mici și independente. Identificarea suplimentară a compușilor hormetici și a surselor alimentare care îi furnizează este o parte esențială a acestui proces. Factorii agricoli care restricționează aplicarea tradițională a xenohormezei trebuie identificați împreună cu presiunile de mediu avantajoase și nivelurile de toleranță ale consumatorilor care permit beneficii terapeutice maxime. Cercetările viitoare ar trebui să se axeze pe biodisponibilitatea umană a compușilor asociați, pe lângă alți factori metabolici care au un beneficiu terapeutic, inclusiv interacțiunea fitochimică cu alți compuși bioactivi. Studiile clinice umane de lungă durată, inclusiv pe subiecți sănătoși, care nu sunt obezi, ar oferi informații valoroase despre potențialul aplicațiilor medicinale ale xenohormezei, atât preventive, cât și curative.

Într-o perioadă în care consumul alimentar excesiv și necorespunzător a dus la o creștere a afecțiunilor cronice și a unei durate de viață redusă, înțelegerea și aplicarea principiilor evolutive la medicina nutrițională este un concept inedit, dar totuși promițător. Alți factori contemporani, inclusiv modul în care producem și alimentăm sursa, reprezintă o amenințare semnificativă pentru procesele evolutive și/sau adaptive și ar trebui să fie luați în considerare în raport cu problemele de sănătate contemporane. Cercetările privind compușii xenohormetici au obținut rezultate contradictorii în ceea ce privește dozarea și activitatea metabolică. În ciuda confuziei, potențialul nutrițional și medicamentos al polifenolilor din plante reprezintă o zonă de cercetare susceptibilă de a produce modele terapeutice alternative în viitor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Akihisa T., Tokuda H., Ukiya M. 2003. Chalcones, coumarins, and flavanones from the exudate of *Angelica keiskei* and their chemopreventive effects. *Cancer Lett.* 201: 133-137.
- Alcaraz M.J., Vicente A.M., Araico A. 2004. Role of nuclear factor-kappaB and heme oxygenase-1 in the mechanism of action of an anti-inflammatory chalcone derivative in RAW 264.7 cells. *Br J Pharmacol.* 142: 1191-1199.
- Alexan D.I., Ianovici N. 2018. Defensive mechanisms of plants based on secondary metabolites. *BIOSTUDENT*, 1 (2): 51-58
- Allard J.S., Perez E., Zou S., de Cabo R. 2009. Dietary activators of Sirt1. *Mol Cell Endocrinol.* 299: 58-63.
- Almășan A-L, Stroe M.M., Ianovici N. 2021. Considerations regarding the anthocyanins in plant and human life. *BIOSTUDENT*, 4 (1), pp. 5-24

- Antonovics J., Boots M., Ebert D., Koskella B., Poss M., Sadd B.M. 2013. The origin of specificity by means of natural selection: evolved and nonhost resistance in host-pathogen interactions. *Evolution*. 67: 1-9.
- Anuzzi G., Bozzetto L., Costabile G., Giacco R., Mangione A., Anniballi G. 2014. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 99: 463-471.
- Araico A., Terencio M.C., Alcaraz M.J. 2006. Phenylsulphonyl urenyl chalcone derivatives as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *Life Sci*. 78: 2911-2918.
- Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. 2004. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science*. 305: 1010-1013.
- Arguello J.M., Raimunda D., Padilla-Benavides T. 2013. Mechanisms of copper homeostasis in bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 3: 73.
- Asanoma M., Takahashi K., Miyabe M. 1993. Inhibitory effect of topical application of polymerized ferulic acid, a synthetic lignin, on tumor promotion in mouse skin two stage tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 14: 1321-1325.
- Avramova Z. 2015. Transcriptional 'memory' of a stress: transient chromatin and memory (epigenetic) marks at stress-response genes. *Plant J*. 83: 149-159.
- Baker W.L., Gutierrez-Williams G., White C.M., Kluger J., Coleman C.I. 2008. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diab Care*. 31: 41-43.
- Balasubramaniyam A. 2015. Hormetic dose response as the paradigm of plant response to stress. *Int J Plant Biol Res*. 3: 1037.
- Baldwin J., Grantham V. 2015. Radiation Hormesis: Historical and Current Perspectives. *J Nucl Med Technol*. 43: 242-246.
- Balogun E., Hoque M., Gong P., Killeen E., Green C.J., Foresti R., Alam J., Motterlini R. 2003. Curcumin activates the heme oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J*. 371: 887-895.
- Ban H.S., Suzuki K., Lim S.S. 2004. Inhibition of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α by 2'-hydroxychalcone derivatives in RAW 264.7 cells. *Biochem Pharmacol*. 67: 1549-1557.
- Banchio E., Bogino P.C., Santoro M., Torres L., Zygadlo J., Giordano W. 2010. Systemic induction of monoterpene biosynthesis in *Origanum majoricum* by soil bacteria. *J Agric Food Chem*. 58: 650-654.
- Basar K.H. 2008. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Curr Pharm Des*. 14: 3106-3119.
- Bashir K., Rasheed S., Kobayashi T., Seki M., Nishizawa N.K. 2016. Regulating subcellular metal homeostasis: the key to crop improvement. *Front Plant Sci*. 7: 1192.
- Bastianetto S., Yao Z.X., Papadopoulos V., Quirion R. 2006. Neuroprotective effects of green and black teas and their catechin gallate esters against beta-amyloid-induced toxicity. *Eur J Neurosci*. 23: 55-64.
- Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R. 2000. Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol*. 131: 711-720.
- Batalu A., Ianovici N. 2018. Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity. *BIOSTUDENT*, vol. 1 (2), pp. 69-80
- Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A. 2006. Resveratrol improves health and survival of mice in a high-calorie diet. *Nature*. 444: 337-342.
- Baur J.A., Sinclair D.A. 2008. What is Xenohormesis? *Am J Pharmacol Toxicol*. 3: 152-159.
- Bavaresco L., Lucini L., Busconi M., Flamini R., De Rosso M. 2016. Wine resveratrol: From the ground up. *Nutrients*. 8: 222.
- Beckers G.J., Jaskiewicz M., Liu Y., Underwood W.R., He S.Y., Zhang S. 2009. Mitogen-activated protein kinases 3 and 6 are required for full priming of stress responses in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell*. 21: 944-953.
- Belz R.G., Duke S.O. 2014. Herbicides and plant hormesis. *Pest Manag Sci*. 70: 698-707.
- Benoît M.A., D'Aprano G., Lacroix M. 2000. Effect of γ -irradiation on phenylalanine ammonia-lyase activity, total phenolic content, and respiration of mushrooms (*Agaricus bisporus*). *J Agric Food Chem*. 48: 6312-6316.
- Berger K.J., Guss D.A. 2005. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med*. 28: 53-62.
- Bhakta-Guha D., Efferth T. 2015. Hormesis: Decoding two sides of the same coin. *Pharmaceuticals*. 8: 865-883.
- Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., Crowe S.E. 2014. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*. 94: 329-354.
- Biganzoli L., Licitra S., Moretti E., Pestrin M., Zafarana E., Di Leio A. 2009. Taxanes in the elderly: can we gain as much and be less toxic? *Crit Rev Oncol Hematol*. 70: 262-271.
- Billing J., Sherman P.W. 1998. Antimicrobial functions of spices: why some like it hot. *Q Rev Biol*. 73: 3-49.
- Blimkie M.S.J., Fung L.C.W., Petoukhov E.S., Girard C., Klovov D. 2014. Repair of DNA double-strand breaks is not modulated by low-dose gamma radiation in C57BL/6J mice. *Radiat Res*. 181: 548-559.
- Bravo R., Parra V., Gatica D., Rodriguez A.E., Torrealba N., Paredes F. 2013. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 301: 215-290.
- Brenchley W.E. 1927. *Inorganic plant poisons and stimulants*. ed. 2, Cambridge University Press, London. 134 p.
- Brieger K., Schiavone S., Miller F.J.Jr., Krause K.H. 2012. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*. 142: w13659.

- Brodeur J. 2012. Host specificity in biological control: insights from opportunistic pathogens. *Evol Appl.* 5: 470-480.
- Bronstein J.L., Alarcón R., Geber M. 2006. The evolution of plantinsect mutualisms. *New Phytol.* 172: 412-428.
- Brucer M. 1990. *A Chronology of Nuclear Medicine*. St. Louis, MO, Heritage. 213-222 pp.
- Bullar K.S., Hubbard B.P. 2015. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochemica et Biophysica Acta.* 1852: 1209-1218.
- Calabrese E.J. 1998. Toxicological defense mechanisms and the shape of dose-response relationships. *Environ Health Persp.* 106: 275-394.
- Calabrese E.J. 2002. Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current events. *Mutat Res.* 511: 181-189.
- Calabrese E.J. 2005. Cancer biology and hormesis: Human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose response. *Crit Rev Toxicol.* 35: 463-582.
- Calabrese E.J. 2005. Hormetic dose-response relationships in immunology: Occurrence, quantitative features of the dose-response, mechanistic foundations, and clinical implications. *Crit Rev Toxicol.* 35: 89-295.
- Calabrese E.J. 2008. An assessment of anxiolytic drug screening tests: Hormetic dose responses predominate. *Crit Rev Toxicol.* 38: 489-542.
- Calabrese E.J. 2008. Hormesis and medicine. *Brit J Clin Pharmacol.* 66: 594-617.
- Calabrese E.J. 2008. Hormesis and mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 229: 262-263.
- Calabrese E.J. 2008. Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem.* 27: 1451-1474.
- Calabrese E.J. 2008. Modulation of the epileptic seizure threshold: Implications of biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol.* 38: 543-556.
- Calabrese E.J. 2008. Neuroscience and hormesis: Overview and general findings. *Crit Rev Toxicol.* 38: 249-252.
- Calabrese E.J. 2009. Hormesis: a conversation with a critic. *Environ Health Perspect.* 117: 1339-1343.
- Calabrese E.J. 2011. Toxicology rewrites its history and rethinks its future: Giving equal focus to both harmful and beneficial effects. *Environ Toxicol Chem.* 30: 2658-2673.
- Calabrese E.J. 2013. Biphasic dose responses in biology, toxicology and medicine: Accounting for their generalizability and quantitative features. *Environ Poll.* 182: 452-460.
- Calabrese E.J. 2013. Historical foundations of wound healing and its potential for acceleration: Dose-response considerations. *Wound Rep Regen.* 21: 180-193.
- Calabrese E.J. 2013. Hormesis: Toxicological foundations and role in aging research. *Exper Gerontol.* 48: 99-102.
- Calabrese E.J. 2013. Hormetic Mechanisms. *Crit Rev Toxicol.* 43: 580-606.
- Calabrese E.J. 2014. Hormesis: a fundamental concept in biology. *Microbial Cell.* 1: 145-149.
- Calabrese E.J. 2014b. Hormesis: from mainstream to therapy. *J Cell Commun Signal.* 8: 289-291.
- Calabrese E.J. 2016. Preconditioning is hormesis. Part I: documentation, dose-response features and mechanistic foundations. *Pharm Res.* 110: 242-264.
- Calabrese E.J. 2016. Preconditioning is hormesis. Part II: how the conditioning dose mediates protection. Dose optimization within temporal and mechanistic frameworks. *Pharm Res.* 110: 265-275.
- Calabrese E.J., Bachmann K.A., Bailer A.J., Bolger P.M., Borak J. 2007. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol.* 222: 122-128.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 1997. A quantitatively-based methodology for the evaluation of chemical hormesis. *Hum Ecol Risk Assess.* 3: 545-554.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 1997. The dose determines the stimulation (and poison): Development of a chemical hormesis database. *Int J Toxicol.* 16: 545-559.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 1999. Chemical hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Toxicol Pathol.* 27: 195-216.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. Chemical hormesis: Its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum Exper Toxicol.* 19: 2-31.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. Radiation hormesis: The demise of a legitimate hypothesis. *Hum Exper Toxicol.* 19: 76-84.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. Tales of two similar hypotheses: The rise and fall of chemical and radiation hormesis. *Hum Exper Toxicol.* 19: 85-97.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2000. The marginalization of hormesis. *Hum Exper Toxicol.* 19: 32-40.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2001. The frequency of U-shaped dose-responses in the toxicological literature. *Toxicol Sci.* 62: 330-338.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2002. Defining hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 21: 91-97.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. 2002. Hormesis and high-risk groups. *Reg Tox Pharm.* 35: 414-428.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A., Holland C.D. 1999. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment. *Risk Anal.* 19: 261-281.
- Calabrese E.J., Blain R.B. 2005. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol Appl Pharmacol.* 202: 289-301.
- Calabrese E.J., Blain R.B. 2009. Hormesis and plant biology. *Environ Poll.* 157: 42-48.

- Calabrese E.J., Blain R.B. 2011. The hormesis database: The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature. *Reg Toxicol Pharm.* 61: 73-81.
- Calabrese E.J., Mattson M.P. 2011. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal.* 5: 25-38.
- Calabrese E.J., Mattson M.P. 2017. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? *npj Aging and Mechanisms of Disease.* 3: 13.
- Calabrese E.J., Shamoun D.Y., Hanekamp J.C. 2016. The integration of LNT and hormesis for cancer risk assessment optimizes public health protections. *Health Phys.* 110: 256-259.
- Calabrese E.J., Stanek E.J., Nascarella M., Hoffmann G.R. 2008. Hormesis predicts low-dose responses better than threshold models. *Inter J Toxicol.* 27: 369-378.
- Calabrese E.J., Stanek III E.J., Nascarella M.A. 2011. Evidence for hormesis in mutagenicity dose-response relationships. *Mutat Res.* 726: 91-97.
- Calabrese V., Calafato S., Puleo E., Cornelius C., Sapienza M., Morganti P., Mancuso C. 2008. Redox regulation of cellular stress response by ferulic acid ethyl ester in human dermal fibroblasts: role of vitagenes. *Clin Dermatol.* 26: 358-363.
- Calabrese V., Giordano J., Ruggieri M., Berritta D., Trovato A., Ontario M.L. 2016. Hormesis, cellular stress response, and redox homeostasis in autism spectrum disorders. *J Neurosci Res.* 94: 1488-1498.
- Calderwood S.K., Murshid A., Prince T. 2009. The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging. *Gerontology.* 55: 550-558.
- Canto C., Gerhart-Hines Z., Feige J.N., Lagouge M., Noriega L., Milne J.C., Elliott P.J., Puigserver P., Auwerx J. 2009. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature.* 458: 1056-1060.
- Carelli G., Iavicoli I. 2002. Defining hormesis: the necessary tool to clarify experimentally the low dose-response relationship. *Hum Exp Toxicol.* 21: 103-104.
- Carmona J.J., Michan S. 2016. Biology of Healthy Aging and Longevity. *Rev Invest Clin.* 68: 7-16.
- Carteni F., Bonanomi G., Giannino F., Incerti G., Vincenot C.E., Chiusano M.L. 2016. Self-DNA inhibitory effects: underlying mechanisms and ecological implications. *Plant Signal Behav.* 11: e1158381.
- Chang H.C., Guarente L. 2014. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 25: 138-145.
- Chapman P.M. 2001. The implications of hormesis to ecotoxicology and ecological risk assessment. *Hum Exp Toxicol.* 20: 499-505.
- Chapman P.M. 2002. Defining hormesis: comments on Calabrese and Baldwin (2002). *Hum Exp Toxicol.* 21: 99-101.
- Chen C., Pung D., Leong V., Hebbar V. 2004. Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals. *Free Radic Biol Med.* 37: 1578-1590.
- Cheng Y., Zhang H., Yao J., Wang X., Xu J., Han Q. 2012. Characterization of non-host resistance in broad bean to the wheat stripe rust pathogen. *BMC Plant Biol.* 12: 96.
- Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E. 2003. *Physics in Nuclear Medicine.* ed. 3, Philadelphia, P.A., Saunders. 523 p.
- Chirumbolo S., Bjorklund G. 2017. PERM hypothesis: The fundamental machinery able to elucidate the role of xenobiotics and hormesis in cell survival and homeostasis. *Int J Mol Sci.* 18: 165.
- Cicero A.F.G., Colletti A. 2016. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine.* 23: 1134-1144.
- Coers J. 2013. Self and non-self discrimination of intracellular membranes by the innate immune system. *PLOS Pathog.* 9: e1003538.
- Cohen B.L. 1995. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys.* 68: 157-174.
- Cohen B.L. 2002. Review: Cancer risk from low-level radiation. *Am J Roentgenol.* 179: 1137-1143.
- Conrath U., Beckers G.J., Langenbach C.J., Jaskiewicz M.R. 2015. Priming for enhanced defense. *Annu Rev Phytopathol.* 53: 97-119.
- Dajas F., Rivera F., Blasina F., Arredondo F. 2003. Cell culture protection and *in vivo* neuroprotective capacity of flavonoids. *Neurotox Res.* 5: 425-432.
- Datcu A.D., Ianovici N., Alexa E., Sala F. 2019. Nitrogen fertilization effects on some gravimetric parameters for wheat. *AgroLife Scientific Journal.* 8 (1): 87-92
- Datcu A.-D., Sala F., Ianovici N. 2017. Studies regarding some morphometric and biomass allocation parameters in the urban habitat on *Plantago major*. *Research Journal of Agricultural Science.* 49 (4): 96-102
- de Andrés-de Prado R., Yuste-Rojas M., Sort X., Andrés-Lacueva C., Torres M., Lamuela-Raventós R.M. 2007. Effect of soil type on wines produced from *Vitis vinifera* L. cv. grenache in commercial vineyards. *J Agric Food Chem.* 55: 779-786.
- Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D., Cole R.N., Itoh K. 2002. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 11908-11913.
- Drewnowski A., Gomez-Carneros C. 2000. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr.* 72: 1424-1435.
- du Jardin P. 2015. Plant biostimulants: definition, concept, main categories and regulation. *Sci Hortic.* 196: 3-14.

- Ehrnhoefer D.E., Duennwald M., Markovic P., Wacker J.L., Engemann S. 2006. Green tea (–)-epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet.* 15: 2743-2751.
- Ennouri M., Fetoui H., Bourret E., Zeghal N., Guerrazi F., Attia H. 2006. Evaluation of some biological parameters of *Opuntia ficus indica*. 2. Influence of seed supplemented diet on rats. *Bioresour Technol.* 97: 2136-2140.
- Espin J.C., Garcia-Conesa M.T., Thomas-Barberan F.A. 2007. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry.* 68: 2986-3008.
- Etemadi A., Sinha R., Ward M.H., Graubard B.I., Inoue-Choi M., Dawsey S.M. 2017. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: Population based cohort study. *BMJ.* 357: j1957.
- Farombi E.O., Shrotriya S., Na H.K. 2008. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol.* 46: 1279-1287.
- Feder M.E., Hofmann G.E. 1999. Heat-shock proteins, molecular chaperones and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol.* 61: 243-282.
- Feinendegen L.E. 2005. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. *Brit J Radiol.* 78: 3-7.
- Ferrigni N.R., McLaughlin J.L., Powell R.G., Smith C.R.Jr. 1984. Use of potato disc and brine shrimp bioassays to detect activity and isolate piceatannol as the antileukemic principle from the seeds of *Euphorbia lasgascas*. *J Natl Prod.* 47: 347-352.
- Florescu E.C., Pinte A-M.G., Cleminte S., Szasz R., Ianovici N. 2020. Benefits of treatments with melatonin on the plants and human organisms. *BIOSTUDENT*, 3 (1), pp. 103-124
- Francis D., Finer J.J., Grotewold E. 2017. Challenges and opportunities for improving food quality and nutrition through plant biotechnology. *Curr Opin Biotechnol.* 44: 124-129.
- Frigerio N.A., Eckerman K.F., Stowe R.S. 1973. The Argonne Radiological Impact Program (ARIP). *Part I, Carcinogenic hazard from low level, low-rate radiation. Report ANL/ES 26*, Argonne, IL: Argonne National Laboratory.
- Frost C.J., Mescher M.C., Carlson J.E., De Moraes C.M. 2008. Plant defense priming against herbivores: getting ready for a different battle. *Plant Physiol.* 146: 818-824.
- Fullerton M.D., Steinberg G.R. 2010. SIRT1 takes a backseat to AMPK in the regulation of insulin sensitivity by resveratrol. *Diabetes.* 59: 551-553.
- Gallucci S., Maffei M.E. 2017. DNA sensing across the tree of life. *Trends Immunol.* 38: 719-732.
- García-Mier L., Guevara-González R.G., Mondragón-Olguín V.M., Verduzco-Cuellar B.D.R., Torres-Pacheco I. 2013. Agriculture and bioactives: achieving both crop yield and phytochemicals. *Int J Mol Sci.* 14: 4203-4222.
- Geisler J.G., Marosi K., Halpern J., Mattson M.P. 2016. DNP, mitochondrial uncoupling, and neuroprotection: A little dab'll do ya. *Alzheimers Dement.* 13: 582-592.
- Gerber L.M., Williams G.C., Gray S.J. 1999. The nutrient-toxin dosage continuum in human evolution and modern health. *Q Rev Biol.* 74: 273-289.
- Gidday J.M. 2015. Extending injury- and disease-resistant CNS phenotypes by repetitive epigenetic conditioning. *Front Neurol.* 6: 42.
- Gong P., Hu B., Cederbaum A.I. 2004. Diallyl sulfide induces heme oxygenase-1 through MAPK pathway. *Arch Biochem Biophys.* 432: 252-260.
- Gopalakrishnan A., Tony Kong A.N. 2008. Anticarcinogenesis by dietary phytochemicals: Cytoprotection by Nrf2 in normal cells and cytotoxicity by modulation of transcription factors NF-kappaB and AP-1 in abnormal cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 46: 1257-1270.
- Graham I.A., Besser K., Blumer S., Branigan C.A., Czechowski T., Elias L., Guterman I., Harvey D., Isaac P.G., Khan A.M. 2010. The genetic map of *Artemisia annua* L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin. *Science.* 327: 328-331.
- Guo S., Yan J., Yang T., Yang X., Bezaed E., Zhao B. 2007. Protective effects of green tea polyphenols in the 6OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biol Psychiatry.* 62: 1353-1362.
- Hall E.J. 2000. *Radiobiology for the Radiologist*. ed. 5, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A.
- Han J.M., Lee Y.J., Lee S.Y., Kim E.M. 2007. Protective effect of sulforaphane against dopaminergic cell death. *J Pharmacol Exp Ther.* 321: 249-256.
- Haque A.M., Hashimoto M., Katakura M., Hara Y., Shido O. 2008. Green tea catechins prevent cognitive deficits caused by Abeta(1-40) in rats. *J Nutr Biochem.* 19: 619-626.
- Hasan M., Bae H. 2017. An overview of stress-induced resveratrol synthesis in grapes: perspectives for resveratrol-enriched grape products. *Molecules.* 22: E294.
- Hayes D.P. 2007. Nutritional hormesis. *Eur J Clin Nutr.* 61: 147-159.
- Haynes C.M., Ron D. 2010. The mitochondrial UPR – protecting organelle protein homeostasis. *J Cell Sci.* 123: 3849-3855.
- Heber D. 2004. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J Postgrad Med.* 50: 145-149.
- Heil M. 2008. Indirect defence via tritrophic interactions. *New Phytol.* 178: 41-61.
- Hideg E., Jansen M.A., Strid A. 2013. UV-B exposure, ROS, and stress: inseparable companions or loosely linked associates? *Trends Plant Sci.* 18: 107-115.

ȚĂPIRDEA & IANOVICI: The concept of xenohormesis and contemporary health problems

- Hider R.C., Kong X. 2013. Iron: effect of overload and deficiency. *Met Ions Life Sci.* 13: 229-294.
- Hodgson J.M., Croft K.D., Woodman R.J., Puddey I.B., Bondonno C.P., Wu J.H. 2014. Effects of vitamin E, vitamin C and polyphenols on the rate of blood pressure variation: results of two randomised controlled trials. *B J Nutr.* 112: 1551-1561.
- Hooper P.L., Hooper J.J. 2004. Vitamin E and atherosclerosis. *Prev Cardiol.* 7: 144.
- Hooper P.L., Hooper P.L., Tytell M., Vigh L. 2010. Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. *Cell Stress Chaperones.* 15: 761-770.
- Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., Lamming D.W., Lavu S., Wood J.G., Zipkin R.E., Chung P., Kisieleski A., Zhang L.L. 2003. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 425: 191-196.
- Howitz K.T., Sinclair D.A. 2008. Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell.* 133: 387-391.
- Hu F., Liu F. 2011. Mitochondrial stress: a bridge between mitochondrial dysfunction and metabolic diseases? *J Cell Sig.* 23: 1528-1533.
- Hu R., Xu C., Shen G., Jain M.R. 2006b. Gene expression profiles induced by cancer chemopreventive isothiocyanate sulforaphane in the liver of C57BL/6J mice and C57BL/6J/Nrf2 (–/–) mice. *Cancer Lett.* 243: 170-192.
- Huffman M.A. 2003. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants. *Proc Nutr Soc.* 62: 371-381.
- Ianovici N., Novac I.D., Vlădoiu D., Bijan A., Ionașcu A., Sălășan B., Rămuș I. 2009. Biomonitoring of urban habitat quality by anatomical leaf parameters in Timișoara, Annals of West University of Timișoara, ser. Biology, 12:73-86
- Ianovici N. 2016. *Taraxacum officinale* (Asteraceae) in the urban environment: seasonal fluctuations of plants traits and their relationship with meteorological factors. *Acta Agrobotica.* DOI: 10.5586/aa.1677.
- Ianovici N., Blejdea A., Batalu A. 2022. Some aspects of the relationship between stressful social interactions and immunity. *BIOSTUDENT*, 5 (2), pp. 85-120
- Ianovici N., Batalu A. 2023. Contributions on the immunological consequences of stress, *BIOSTUDENT*, 2023, 6 (2), pp. 125-180
- Jagetia G.C., Aggarwal B.B. 2007. „Spicing up” of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol.* 27: 19-35.
- Jarv J. 1995. A model of nonexclusive binding of agonist and antagonist on G-protein coupled receptors. *J Theor Biol.* 175: 577-582.
- Jeong W.S., Keum Y.S., Chen C., Jain M.R. 2005. Differential expression and stability of endogenous nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) by natural chemopreventive compounds in HepG2 human hepatoma cells. *J Biochem Mol Biol.* 38: 167-176.
- Ji L.L. 2014. Oxidative stress response pathways: role of redox signaling in hormesis, pp. 279-302. In *Hormesis in Health and Disease*. S.I.S. Rattan and É Le Bourg (eds.).
- Jiménez C., Cossio B.R., Rivard C.J., Berl T., Capasso J.M. 2007. Cell division in the unicellular microalga *Dunaliella viridis* depends on phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases (ERKs). *J Exp Bot.* 58: 1001-1011.
- Jin C.Y., Moon D.O., Lee K.J., Kim M.O. 2006. Piceatannol attenuates lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation and NF-kappaB-related proinflammatory mediators in BV2 microglia. *Pharmacol Res.* 54: 461-467.
- Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Bielinski D. 1999. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J Neurosci.* 19: 8114-8121.
- Joseph S.V., Edirisinghe I., Burton-Freeman B.M. 2016. Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 56: 419-444.
- Juge N., Mithen R.F., Traka M. 2007. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci.* 9: 1105-1127.
- Kawabata K., Yamamoto T., Hara A. 2000. Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Lett.* 157: 15-21.
- Khoury N., Koronowski K.B., Perez-Pinzon M.A. 2016. Long-term window of ischemic tolerance: an evolutionarily conserved form of metabolic plasticity regulated by epigenetic modifications? *J Neurol Neuromed.* 1: 6-12.
- Kidd P.M. 2009. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev.* 14: 226-246.
- Kim H.J., Lee K.W., Lee H.J. 2007. Protective effects of piceatannol against beta-amyloid-induced neuronal cell death. *Ann N Y Acad Sci.* 1095: 473-482.
- Kim H.S., Cho J.Y., Kim D.H. 2004. Inhibitory effects of long term administration of ferulic acid on microglial activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Biol Pharm Bull.* 27: 120-121.
- Kim N.H., Hwang B.K. 2015. Pepper heat shock protein 70a interacts with the type III effector AvrBsT and triggers plant cell death and immunity. *Plant Physiol.* 167: 307-322.
- Kishimoto S., Uno M., Okabe E., Nono M., Nishida E. 2017. Environmental stresses induce transgenerationally inheritable survival advantages via germline-to-soma communication in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun.* 8: 14031.
- Kitani K., Osawa T., Yokozawa T. 2007. The effects of tetrahydrocurcumin and green tea polyphenol on the survival of male C57BL/6 mice. *Biogerontology.* 8: 567-573.
- Kitchin K.T. 2002. Defining, explaining and understanding hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 21: 105-106.

- Ko W.G., Kang T.H., Lee S.J., Kim Y.C., Lee B.H. 2002. Effects of luteolin on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human myeloid leukaemia cells. *Phytother Res.* 3: 295-298.
- Kong L., Tanito M., Huang Z., Li F. 2007. Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *J Neurochem.* 101: 1041-1052.
- Kotak S., Larkindale J., Lee U., von Koskull-Döring P., Vierling E., Scharf K.D. 2007. Complexity of the heat stress response in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 10: 310-316.
- Kraft A.D., Johnson D.A., Johnson J.A. 2004. Nuclear factor E2-related factor 2-dependent antioxidant response element activation by tert-butylhydroquinone and sulforaphane occurring preferentially in astrocytes conditions neurons against oxidative insult. *J Neurosci.* 24: 1101-1112.
- Kudryasheva N.S., Rozhko T.V. 2015. Effect of low-dose ionizing radiation on luminous marine bacteria: radiation hormesis and toxicity. *J Environ Radioactiv.* 142: 68-77.
- Kuzel S., Vydra J., Triska J., Vrchotova N., Hruby M., Cigler P. 2009. Elicitation of pharmacologically active substances in an intact medical plant. *J Agric Food Chem.* 57: 7907-7911.
- Lairon D. 2010. Nutritional quality and safety of organic food: A review. *Agron Sustain Dev.* 30: 33-41.
- Lamanna C., Mallette M.F. 1965. *Basic bacteriology: Its biological and chemical background.* ed. 3, The Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- Lamming D.W., Wood J.G., Sinclair D.A. 2004. MicroReview: small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis. *Mol Microbiol.* 53: 1003-1009.
- Larsen C.S. 2003. Animal source foods and human health during evolution. *J Nutr.* 133: 3893S-3897S.
- Lee-Hilz Y.Y., Boerboom A.M., Westphal A.H. 2006. Pro-oxidant activity of flavonoids induces EpRE-mediated gene expression. *Chem Res Toxicol.* 19: 1499-1505.
- Lehrer S., Rosenzweig K.E. 2015. Lung cancer hormesis in high impact states where nuclear testing occurred. *Clin Lung Cancer.* 16: 152-155.
- Leonov A., Arlia-Ciommo A., Piano A., Svistkova V., Lutchman V., Medkour Y. 2015. Longevity extension by phytochemicals. *Molecules.* 20: 6544-6572.
- Li W., Wang G., Cui J., Xue L., Cai L. 2004. Low-dose radiation (LDR) induces hematopoietic hormesis: LDR-induced mobilization of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood circulation. *Exp Hematol.* 32: 1088-1096.
- Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. 2012. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 380: 2224-2260.
- Liu J., Liu Y., Wang Y., Zhang Z.H., Zu Y.G., Efferth T. 2016. The combined effects of ethylene and MeJA on metabolic profiling of phenolic compounds in *Catharanthus roseus* revealed by metabolomics analysis. *Front Physiol.* 7: 217.
- Liu Y.C., Hsieh C.W., Wu C.C., Wung B.S. 2007. Chalcone inhibits the activation of NF-kappaB and STAT3 in endothelial cells via endogenous electrophile. *Life Sci.* 80: 1420-1430.
- Lopez-Lluch G., Navas P. 2016. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol.* 594: 2043-2060.
- Lucas J.A., García-Cristóbal J., Bonilla A., Ramos B., Gutiérrez-Mañero J. 2014. Beneficial rhizobacteria from rice rhizosphere confers high protection against biotic and abiotic stress inducing systemic resistance in rice seedlings. *Plant Physiol Biochem.* 82: 44-53.
- Luckey T.D. 1959. Modes of action of antibiotics in growth stimulation. *Recent Progr Microbiol.* 7: 340-370.
- Luckey T.D. 1980. *Ionizing radiation and hormesis*, pp. 1-122. Boca Raton, FL. CRC Press.
- Luckey T.D. 1986. Ionizing radiation promotes protozoan reproduction. *Radiat Res.* 108: 215-221.
- Luckey T.D. 1991. *Radiation Hormesis*. Boca Raton, FL. CRC Press.
- Macklis R.M., Beresford B. 1991. Radiation hormesis. *J Nucl Med.* 32: 250-259.
- Mandal S., Kar I., Mukherjee A.K., Acharya P. 2013. Elicitor-induced defense responses in *Solanum lycopersicum* against *Ralstonia solanacearum*. *Scientific World Journal.* 2013: 561056.
- Mandel S.A., Avramovich-Tirosh Y., Reznichenko L., Zheng H. 2005. Multifunctional activities of green tea catechins in neuroprotection. Modulation of cell survival genes, iron-dependent oxidative stress and PKC signaling pathway. *Neurosignals.* 14: 46-60.
- Martínez-Medina A., Flors V., Heil M., Mauch-Mani B., Pieterse C.M., Pozo M.J. 2016. Recognizing plant defense priming. *Trends Plant Sci.* 21: 818-822.
- Mattson M.P. 2008. Hormesis defined. *Ageing Res Rev.* 7: 1-7.
- Mattson M.P. 2014. Challenging oneself intermittently to improve health. *Dose Response.* 12: 600-618.
- Mattson M.P., Cheng A. 2006. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosc.* 29: 632-639.
- Mazzoleni S., Carteni F., Bonanomi G., Senatore M., Termolino P., Giannino F. 2015. Inhibitory effects of extracellular self-DNA: a general biological process? *New Phytol.* 206: 127-132.
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. 1989. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition.* 5: 155-171.
- McClure C.D., Zhong W., Hunt V.L., Chapman F.M., Hill F.V., Priest N.K. 2014. Hormesis results in trade-offs with immunity. *Evolution.* 68: 2225-2233.

- McGuire S.O., Sortwell C.E., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. 2006. Dietary supplementation with blueberry extract improves survival of transplanted dopamine neurons. *Nutr Neurosci.* 9: 251-258.
- Mejía-Teniente L., Durán-Flores F.D.D., Chapa-Oliver A.M., Torres-Pacheco I., Cruz-Hernández A., González-Chavira M.M. 2013. Oxidative and molecular responses in *Capsicum annuum* L. after hydrogen peroxide, salicylic acid and chitosan foliar applications. *Int J Mol Sci.* 14: 10178-10196.
- Milne J.C., Lambert P.D., Schenk S., Carney D.P. 2007. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature.* 450: 712-716.
- Milton K. 2003. Micronutrient intakes of wild primates: are humans different? *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 136: 47-59.
- Miura Y., Chiba T., Tomita I. 2001. Tea catechins prevent the development of atherosclerosis in apoprotein E-deficient mice. *J Nutr.* 131: 27-32.
- Mondal M.M.A., Malek M.A., Puteh A.B., Ismail M.R. 2013. Foliar application of chitosan on growth and yield attributes of mungbean (*Vigna radiata* (L.) Wilczek). *Bangladesh J Bot.* 42: 179-183.
- Morse M.A., Wang C.X., Stoner G.D., Mandal S. 1989b. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1butanone-induced DNA adduct formation and tumorigenicity in the lung of F344 rats by dietary phenethyl isothiocyanate. *Cancer Res.* 49: 549-553.
- Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y., Richardson A., Van Remmen H. 2007. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med.* 43: 477-503.
- Murakami A., Nakamura Y., Koshimizu K. 2002. FA15, a hydrophobic derivative of ferulic acid, suppresses inflammatory responses and skin tumor promotion: comparison with ferulic acid. *Cancer Lett.* 180: 121-129.
- Nagy E., Balogi Z., Gombos I., Åkerfelt M., Björkbohm A., Balogh G., Török G., Maslyanko A., Fiszler-Kierzkowska A., Lisowska K. 2007. Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a murine melanoma cell line. *PNAS.* 104: 7945-7950.
- Nair S., Li W., Kong A.N. 2007. Natural dietary anti-cancer chemopreventive compounds: redox-mediated differential signaling mechanisms in cytoprotection of normal cells versus cytotoxicity in tumor cells. *Acta Pharmacol Sin.* 28: 59-72.
- Nevitt T., Ohrvik H., Thiele D.J. 2012. Charting the travels of copper in eukaryotes from yeast to mammals. *Biochim Biophys Acta.* 1823: 1580-1593.
- Newman M.-A., Sundelin T., Nielsen J.T., Erbs G. 2013. MAMP (microbe-associated molecular pattern) triggered immunity in plants. *Front Plant Sci.* 4: 139.
- Nishikawa A., Furukawa F., Uneyama C., Ikezaki S. 1996. Chemopreventive effects of phenethyl isothiocyanate on lung and pancreatic tumorigenesis in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters. *Carcinogenesis.* 17: 1381-1384.
- Nishimura R., Tabata K., Arakawa M. 2007. Isobavachalcone, a chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma. *Biol Pharm Bull.* 30: 1878-1883.
- Oh M.M., Carey E.E., Rajashekar C.B. 2009. Environmental stresses induce health-promoting phytochemicals in lettuce. *Plant Physiol Biochem.* 47: 578-583.
- Oh S.Y., Kim J.H., Park M.J., Kim S.M., Yoon C.S., Joo Y.M., Park J.S., Han S.I., Park H.G., Kang H.S. 2005. Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation. *Int J Mol Med.* 16: 833-839.
- Olivieri G., Bodycote J., Wolff S. 1984. Adaptive response of human-lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science.* 223: 594-597.
- Onken B., Driscoll M. 2010. Metformin induces a dietary restrictionlike state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS ONE.* 5: e8758.
- Ou L., Kong L.Y., Zhang X.M., Niwa M. 2003. Oxidation of ferulic acid by momordic charantia peroxidase and related anti-inflammation activity changes. *Biol Pharm Bull.* 26: 1511-1516.
- Pae H.O., Jeong G.S., Jeong S.O. 2007. Roles of heme oxygenase-1 in curcumin-induced growth inhibition in rat smooth muscle cells. *Exp Mol Med.* 39: 267-277.
- Pagliaro B., Santolamazza C., Simonelli F., Speranca R. 2015. Phytochemical compounds and protection from cardiovascular diseases: a state of the art. *Biomed Res Int.* 2015: 918069.
- Park C.J., Seo Y.S. 2015. Heat shock proteins: a review of the molecular chaperones for plant immunity. *Plant Pathol J.* 31: 323-333.
- Parker J.A., Arango M., Abderrahmane S., Lambert E., Tourette C., Catoire H., Néri C. 2005. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nat Genet.* 37: 349-350.
- Parsons P.A. 1990. Radiation hormesis: an evolutionary expectation and the evidence. *Appl Radiat Isot.* 41: 857-860.
- Peleg-Grossman S., Melamed-Book N., Levine A. 2012. ROS production during symbiotic infection suppresses pathogenesis-related gene expression. *Plant Signal Behav.* 7: 409-415.
- Penniston K.L., Tanumihardjo S.A. 2006. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr.* 83: 191-201.
- Pickrell J.A., Oehme F.W. 2002. Invited response to definition of hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 21: 107-109.
- Pieterse C.M., Zamioudis C., Berendsen R.L., Weller D.M., van Wees S.C., Bakker P.A. 2014. Induced systemic resistance by beneficial microbes. *Annu Rev Phytopathol.* 52: 347-375.

- Pisetsky D.S. 2012. The origin and properties of extracellular DNA: from PAMP to DAMP. *Clin Immunol.* 144: 32-40.
- Poschenrieder C., Cabot C., Martos S., Gallego B., Barceló J. 2013. Do toxic ions induce hormesis in plants? *Plant Sci.* 212: 15-25.
- Pozo M.J., van Der Ent S., van Loon L.C., Pieterse C.M. 2008. Transcription factor MYC2 is involved in priming for enhanced defense during rhizobacteria-induced systemic resistance in *Arabidopsis thaliana*. *New Phytol.* 180: 511-523.
- Pradhan P., Fischer G., van Velthuisen H., Reusser D.E., Kropp J.P. 2015. Closing yield gaps: How sustainable can we be? *PLOS ONE.* 10: e0129487.
- Putics A., Végh E.M., Csérmely P., Soti C. 2008. Resveratrol induces the heat-shock response and protects human cells from severe heat stress. *Antioxid Redox Signal.* 10: 65-75.
- Quinn P.J., Joo F., Végh L. 1989. The role of unsaturated lipids on membrane structure and stability. *Prog Biophys Mol Biol.* 53: 71-103.
- Radak Z., Chung H.Y., Koltai E., Taylor A.W., Goto S. 2008. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev.* 7: 34-42.
- Raefsky S.M., Mattson M.P. 2017. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free Rad Biol Med.* 102: 203-216.
- Rattan S.I. 2008. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev.* 7: 63-78.
- Rattan S.I., Fernandes R.A., Demirovic D., Dymek B., Lima C.F. 2009. Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis, and differentiation. *Dose Response.* 7: 90-103.
- Redman L.M., Martin C.K., Williamson D.A., Ravussin E. 2008. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav.* 94: 643-648.
- Renner R. 2004. Redrawing the Dose-Response Curve. *Environ Sci Technol.* 38: 90A-95A.
- Robb E.L., Page M.M., Wiens B.E., Stuart J.A. 2008. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun.* 367: 406-412.
- Rodríguez-Salus M., Bektas Y., Schroeder M., Knoth C., Vu T., Roberts P. 2016. The synthetic elicitor 2-(5-bromo-2-hydroxy-phenyl)-thiazolidine-4-carboxylic acid links plant immunity to hormesis. *Plant Physiol.* 170: 444-458.
- Rothkamm K., Löbrich M. 2003. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 100: 5057-5062.
- Rushworth S.A., Ogborne R.M., Charalambos C.A., O'Connell M.A. 2006. Role of protein kinase C delta in curcumin-induced antioxidant response element-mediated gene expression in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 341: 1007-1016.
- Sagan L.A. 1987. What is hormesis and why haven't we heard about it before? *Health Phys.* 52: 521-525.
- Sagan L.A. 1989. On radiation, paradigms, and hormesis. *Science.* 245: 574.
- Sagan L.A. 1991. Radiation Hormesis: Evidence for radiation stimulation and speculation regarding mechanisms. *Radiat Phys Chem.* 37: 313-317.
- Sanabria N.M., Huang J.C., Dubery I.A. 2010. Self/nonself perception in plants in innate immunity and defense. *Self Nonself.* 1: 40-54.
- Saunders L.R., Verdin E. 2009. Stress response and aging. *Science.* 323: 1021-1022.
- Scapagnini G., Colombrini C., Amadio M., D'Agata V. 2006. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 8: 395-403.
- Schilmiller A.L., Last R.L., Pichersky E. 2008. Harnessing plant trichome biochemistry for the production of useful compounds. *Plant J.* 54: 702-711.
- Schonhof I., Klaring H.P., Krumbein A., Clausen W., Schreiner M. 2007. Effect of temperature increase under low radiation conditions on phytochemicals and ascorbic acid in greenhouse grown broccoli. *Agric Ecosyst Environ.* 119: 103-111.
- Schulz H. 1888. Über Hefegifte. *Pflüger's Arch Physiol.* 42: 517-541.
- Scott E., Cai H., Kholghi A., Andradi C., Rufini A. 2015. Less is more for cancer chemoprevention: evidence of a non-linear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Sci Transl Med.* 7: 298ra117.
- Sewelam N., Kazan K., Schenk P.M. 2016. Global plant stress signaling: reactive oxygen species at the cross-road. *Front Plant Sci.* 7: 187.
- Sharma P., Jha A.B., Dubey R.S., Pessarakli M. 2012. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *J Bot.* 2012: 217037.
- Shen G., Xu C., Hu R., Jain M.R. 2006. Modulation of nuclear factor E2-related factor 2-mediated gene expression in mice liver and small intestine by cancer chemopreventive agent curcumin. *Mol Cancer Ther.* 1: 39-51.
- Shi R.X., Ong C.N., Shen H.M. 2004. Luteolin sensitizes tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in human tumor cells. *Oncogene.* 23: 7712-7721.
- Shrivastava G., Ownley B.H., Augé R.M., Toler H., Dee M., Vu A. 2015. Colonization by arbuscular mycorrhizal and endophytic fungi enhanced terpene production in tomato plants and their defense against a herbivorous insect. *Symbiosis.* 65: 65-74.
- Singh C.K., Ndiaye M.A., Ahmad N. 2015. Resveratrol and cancer: Challenges for clinical translation. *Biochem Biophys Acta.* 1852: 1178-1185.

- Singh R., Singh S., Parihar P., Mishra R.K., Tripathi D.K., Singh V.P. 2016. Reactive oxygen species (ROS): beneficial companions of plants' developmental processes. *Front Plant Sci.* 7: 1299.
- Smoliga J.M., Baur J.A., Hausenblas H.A. 2011. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 55: 1129-1141.
- Son H.Y., Nishikawa A., Furukawa F., Lee I.S. 2000. Modifying effects of 4-phenylbutyl isothiocyanate on N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced tumorigenesis in hamsters. *Cancer Lett.* 160: 141-147.
- Son T.G., Camandola S., Mattson M.P. 2008. Hormetic Dietary Phytochemicals. *Neuromolecular Med.* 10: 236-246.
- Sones K., Heaney R.K., Fenwick G.R. 1984. An estimate of the mean daily intake of glucosinolates from cruciferous vegetables in the UK. *J Scr Food Agric.* 35: 712-20.
- Southam C.M., Ehrlich J. 1943. Effects of extracts of western redcedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology.* 33: 517-524.
- Spencer J.C., Schwaninger J.M., Ntambi A.J., Keller T.W., Nelson W.G., Dillehay L.E., DeWeese T.L. 2004. Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation-induced DNA damage. *J Biol Chem.* 279: 49624-49632.
- Srinivasan M., Sudheer A.R., Menon V.P. 2007. Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr.* 40: 92-100.
- Stanhope K.L. 2016. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 53: 52-67.
- Stebbing A.R.D. 1982. Hormesis - the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *Sci Tot Environ.* 22: 213-234.
- Stebbing A.R.D. 1998. A theory for growth hormesis. *Mutat Res.* 1998: 249-258.
- Stenberg J.A., Heil M., Åhman I., Björkman C. 2015. Optimizing crops for biocontrol of pests and disease. *Trends Plant Sci.* 20: 698-712.
- Stoner G.D., Adams C., Kresty L.A., Amin S.G. 1998. Inhibition of N'-nitrosomorpholine-induced esophageal tumorigenesis by 3-phenylpropyl isothiocyanate. *Carcinogenesis.* 12: 2139-2143.
- Stotz H.U., Mitrousis G.K., de Wit P.J.G.M., Fitt B.D.L. 2014. Effector-triggered defense against apoplastic fungal pathogens. *Trends Plant Sci.* 19: 491-500.
- Strong R., Miller R.A., Astle C.M., Floyd R.A., Flurkey K., Hensley K.L., Javors M.A., Leeuwenburgh C., Nelson J.F., Ongini E. 2008. Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell.* 7: 641-650.
- Strugala R., Delventhal R., Schaffrath U. 2015. An organ-specific view on non-host resistance. *Front Plant Sci.* 6: 526.
- Sultana R., Ravagna A., Mohammad-Abdul H. 2005. Ferulic acid ethyl ester protect neurons against amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: relationship to antioxidant activity. *J Neurochem.* 92: 749-758.
- Suter S., Lucock M. 2017. Xenohormesis: Applying Evolutionary Principles to Contemporary Health Issues. *Explor Res Hypothesis Med.* 2: 79-85.
- Szabadi E. 1977. Model of 2 functionally antagonistic receptor populations activated by same agonist. *J Theor Biol.* 69: 101-112.
- Tang K., Zhan J.C., Yang H.R., Huang W.D. 2010. Changes of resveratrol and antioxidant enzymes during UV-induced plant defense response in peanut seedlings. *J Plant Physiol.* 167: 95-102.
- Tangney C., Rasmussen H.E. 2013. Polyphenols, inflammation and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 15: 324.
- Tateda C., Zhang Z., Shrestha J., Jelenska J., Chinchilla D., Greenberg J.T. 2014. Salicylic acid regulates *Arabidopsis* microbial pattern receptor kinase levels and signaling. *Plant Cell.* 26: 4171-4187.
- Tedeschi E., Suzuki H., Menegazzi M. 2002. Antiinflammatory action of EGCG, the main component of green tea, through STAT-1 inhibition. *Ann N Y Acad Sci.* 973: 435- 437.
- Terry L.A., Chope G.A., Bordonaba J.G. 2007. Effect of water deficit irrigation and inoculation with *Botrytis cinerea* on strawberry (*Fragaria x ananassa*) fruit quality. *J Agric Food Chem.* 55: 10812-10819.
- Testa G., Biasi F., Poli G., Chiarpotto E. 2014. Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Curr Pharm Des.* 20: 2950-2977.
- Tetsuka T., Baier L.D., Morrison A.R. 1996. Antioxidants inhibit interleukin-1 induced cyclooxygenase and nitric oxide synthase expression in rat mesangial cells. Evidence for post-transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 271: 1168-1169.
- Thakur M., Sohal B.S. 2013. Role of elicitors in inducing resistance in plants against pathogen infection: a review. *ISRN Biochem.* 2013: 762412.
- Timmers S., Koning E., Bilet L., Houtkooper R.H., van de Weijer T., Goossens G.H. 2011. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 14: 612-622.
- Tookey H.L., VanEtten C.H., Daxenbichler M.E. 1980. Glucosinolates, pp. 103-142. In: Liener I.E. (ed.). Toxic Constituents of Plant Stuffs. Academic Press, New York.
- Török Z., Tsvetkova N.M., Balogh G., Horváth I., Nagy E., Péntzes Z., Hargitai J., Bensaude O., Csermely P., Crowe J.H. 2003. Heat shock protein coinducers with no effect on protein denaturation specifically modulate the membrane lipid phase. *PNAS.* 100: 3131-3136.

- Tresserra-Rimbau A., Rimm E.B., Medina-Remon A., Martinez-Gonzalez M.A., Carmen M. 2014. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med.* 12: 77.
- Trinh K., Moore K., Wes P.D., Muchowski P.J., Dey J., Andrews L., Pallanck L.J. 2008. Induction of the phase II detoxification pathway suppresses neuron loss in *Drosophila* models of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 28: 465-472.
- Tytell M., Hooper P.L. 2001. Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies. *Emerg Ther Targets.* 5: 267-287.
- Ueda H., Yamazaki C., Yamazaki M. 2003. Inhibitory effect of Perilla leaf extract and luteolin on mouse skin tumor promotion. *Biol Pharm Bull.* 4: 560-563.
- Upton A.C. 2002. Comments on the article „Defining Hormesis“, by Calabrese and Baldwin. *Hum Exp Toxicol.* 21: 111.
- van der Horst A., Burgering B.M. 2007. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 8: 440-450.
- Van Wyngaarden K.E., Pauwels E.K.J. 1995. Hormesis: are low doses of ionizing radiation harmful or beneficial? *Eur J Nucl Med.* 22: 481-486.
- Vargas-Hernandez M., Macias-Bobadilla I., Guevara-Gonzalez R.G., Romero-Gomez S.d.J., Rico-Garcia E., Ocampo-Velazquez R.V., Alvarez-Arquieta L.d.L., Torres-Pacheco I. 2017. Plant Hormesis Management with Biostimulants of Biotic Origin in Agriculture. *Front Plant Sci.* 8: 1762.
- Vigh L., Horvath I., van Hasselt P.R., Kuiper P.J.C. 1985. Effect of frost hardening on lipid and fatty acid composition of chloroplast thylakoid membranes in two wheat varieties of contrasting hardiness. *Plant Physiol.* 79: 756-759.
- Walter P., Ron D. 2011. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science.* 334: 1081-1086.
- Wang C., Wheeler C.T., Alberico T., Sun X., Seeberger J., Laslo M. 2013. The effect of resveratrol on lifespan depends on both gender and dietary nutrient composition in *Drosophila melanogaster*. *Age (Dordr).* 35: 69-81.
- Wang C., Zhang D., Li G., Liu J., Tian J., Fu F., Liu K. 2007. Neuroprotective effects of on brain ischemic injury. *Exp Brain Res.* 177: 533-539.
- Wang F.M., Ouyan H.J. 2011. Regulation of unfolded protein response modulator XBP1s by acetylation and deacetylation. *Biochem J.* 433: 245-252.
- Wang W., Wan S.B., Zhang P., Wang H.L., Zhan J.C., Huang W.D. 2008. Prokaryotic expression, polyclonal antibody preparation of the stilbene synthase gene from grape berry and its different expression in fruit development and under heat acclimation. *Plant Physiol Biochem.* 46: 1085-1092.
- Wasik A., Antkiewicz-Michaluk L. 2017. The mechanism of neuroprotective action of natural compounds. *Pharmacol Rep.* 69: 851-860.
- Wattenberg L.W. 1977. Inhibition of carcinogenic effects of polycyclic hydrocarbons by benzyl isothiocyanate and related compounds. *J Natl Cancer Inst.* 58: 395-398.
- Wattenberg L.W. 1992. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. *Cancer Res.* 52: 2085S-2091S.
- Wattenberg L.W., Coccia J.B., Galbraith A.R. 1994. Inhibition of carcinogen-induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Lett.* 83: 165-169.
- Westerheide S.D., Ankar J., Stevens S.M., Sistonen L., Morimoto R.I. 2009. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science.* 232: 1063-1066.
- Wiesel L., Newton A.C., Elliott I., Booty D., Gilroy E.M., Birch P.R.J. 2014. Molecular effects of resistance elicitors from biological origin and their potential for crop protection. *Front Plant Sci.* 5: 655.
- Wiese J., McPherson S., Odden M.C., Shlipak M.G. 2004. Effect of *Opuntia ficus indica* on symptoms of the alcohol hangover. *Arch Intern Med.* 164: 1334-1340.
- Wieten L., van der Zee R., Goedemans R., Sijsma J., Serafini M., Lubsen N.H., van Eden W., Boroere F. 2010. Hsp70 expression and induction as a readout for detection of immune modulatory components in foods. *Cell Stress Chaperones.* 15: 25-37.
- Wilson M.A., Shukitt-Hale B., Kalt W., Ingram D.K., Joseph J.A., Wolkow C.A. 2006. Blueberry polyphenols increase lifespan and thermotolerance in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell.* 5: 59-68.
- Witte A.V., Kerti L., Margulies D.S., Floel A. 2014. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 34: 7862-7870.
- Woerdeman J., Del Rio D., Calani L., Smulders Y.M., Serne E.H. 2017. Red wine polyphenols do not improve obesity associated insulin-resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.*
- Wolff S. 1989. Are radiation-induced effects hormetic? *Science.* 245: 575.
- Wruck C.J., Claussen M., Fuhrmann G., Römer L. 2007. Luteolin protects rat PC12 and C6 cells against MPP⁺ induced toxicity via an ERK dependent Keap1-Nrf2-ARE pathway. *J Neural Transm Suppl.* 72: 57-67.
- Wu C.C., Hsu M.C., Hsieh C.W. 2006. Upregulation of heme oxygenase-1 by Epigallocatechin-3-gallate via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK pathways. *Life Sci.* 78: 2889-2897.
- Xiao J.B., Hogger P. 2015. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Current insights and future perspectives. *Curr Med Chem.* 22: 23-38.
- Xu C., Yuan X., Pan Z., Shen G. 2006. Mechanism of action of isothiocyanates: the induction of ARE-regulated genes is associated with activation of ERK and JNK and the phosphorylation and nuclear translocation of Nrf2. *Mol Cancer Ther.* 8: 1918-1926.

- Xu Y., Ku B., Cui L., Li X., Barish P.A., Foster T.C., Ogle W.O. 2007. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.* 1162: 9-18.
- Yakhin O.I., Lubyantsev A.A., Yakhin I.A., Brown P.H. 2017. Biostimulants in plant science: a global perspective. *Front Plant Sci.* 26: 2049.
- Ye C.L., Liu J.W., Wei D.Z. 2005. In vivo antitumor activity by 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone in a solid human carcinoma xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 55: 447-452.
- Yu H.S., Liu Z.M., Yu X.Y., Song A.Q., Liu N., Wang H. 2013. Low-dose radiation induces antitumor effects and erythrocyte system hormesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 14: 4121-4126.
- Yu R., Lei W., Mandelkar S., Weber M.J., Der C.J., Wu J., Kong A.N. 1999a. Role of mitogen-activated protein kinase pathway in the induction of phase II detoxifying enzymes by chemical. *J Biol Chem.* 274: 27545-27552.
- Yun A.J., Doh J.D. 2007. Unhappy meal: How our need to detect stress may have shaped our preference for taste. *Medical Hypothesis.* 69: 7746-7751.
- Zamora-Ros R., Andres-Lacueva C., Lamuela-Raventós R.M., Berenguer T., Jakszyn P., Martínez C. 2008. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Spain cohort. *B J Nutr.* 100: 188-196.
- Zeng Q., Zhao C., Yin L., Yang R., Zeng X., Huang Y., Feng L., Yang X. 2008. Cloning of artemisinin biosynthetic cDNAs and novel ESTs and quantification of low temperature-induced gene overexpression. *Sci China C Life Sci.* 51: 232-244.
- Zevenbergen H., de Bree A., Zeelenberg M., Laitinen K., van Duijn G., Flöter E. 2009. Foods with a high fat quality are essential for healthy diets. *Ann Nutr Metab.* 59: 15-24.
- Zhang B., Safa R., Rusciano D., Osborne N.N. 2007. Epigallocatechin gallate, an active ingredient from green tea, attenuates damaging influences to the retina caused by ischemia/reperfusion. *Brain Res.* 1159: 40-53.
- Zhang L., Jie G., Zhang J., Zhao B. 2009. Significant longevity-extending effects of EGCG on *Caenorhabditis elegans* under stress. *Free Radic Biol Med.* 46: 414-421.
- Zunun-Pérez A.Y., Guevara-Figueroa T., Jimenez-Garcia S.N., Feregrino-Pérez A.A., Gautier F., Guevara-González R.G. 2017. Effect of foliar application of salicylic acid, hydrogen peroxide and a Xyloglucan oligosaccharide on capsiate content and gene expression associated with capsinoids synthesis in *Capsicum annuum* L. *J Biosci.* 42: 245-250.