

총 설

## 산화방지제 파이토케미컬이 건강에 미치는 영향에 대해 고려할 점

김대옥<sup>1</sup> · 이창용<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>경희대학교 식품생명공학과, <sup>2</sup>코넬대학교 식품학과

### Considerations for the effects of antioxidant phytochemicals on human health

Dae-Ok Kim<sup>1</sup> and Chang Y. Lee<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Science and Biotechnology, Kyung Hee University

<sup>2</sup>Department of Food Science, Cornell University

**Abstract** Phytochemicals in fruits, vegetables, cereals, and nuts, advertised as “antioxidants”, combat undesirable effects of reactive oxygen species (ROS) in the body. These undesirable effects include cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative disorders. Although ROS were initially considered to be primarily damaging agents, ROS have been discovered to play a role in signaling immune and other physiological responses in recent years. Several studies have demonstrated that ROS act as essential signaling molecules to promote metabolic health. Therefore, the overall advantage of the interference of ROS signals by antioxidants could be questionable. Future research is required to understand the implications of the application of phytochemicals in functional foods and supplements for health benefits on ROS levels in the body. This study describes the new roles of ROS and hormesis of various phytochemicals to provide a possible research guideline to food and nutrition scientists.

**Keywords:** antioxidant, hormesis, oxidative stress, phytochemical, ROS

## 서 론

활성산소(reactive oxygen species; ROS)는 세포의 정상적인 대사 과정 부산물로 생산되는 화합물로서 세포 내 주요 세포소기관(organelle)을 파괴한다(Forni 등, 2019). 궁극적으로 활성산소는 세포에서 중요한 기능을 하는 단백질, 지방, DNA에 산화적 손상을 유발하여 암, 심장병, 치매, 당뇨병 등의 노화 관련 질병들의 원인이 되기 때문에 인체 건강에 유해한 화합물로 알려져 있다(Forni 등, 2019). 그러므로 우리는 활성산소로부터 유발되는 산화스트레스(oxidative stress)에 대응하기 위하여 주기적으로 운동을 하고 산화방지제(antioxidants)를 함유한 식이를 섭취할 필요가 있다. 특히 과일, 채소, 곡류, 견과류 등의 슈퍼푸드(superfood)와 기타 기능성 식품 및 소재는 산화방지제 역할을 하는 생리활성물질(bioactive compounds)을 풍부하게 함유하고 있다. 이들 식품 또는 기능성 소재에 함유된 각종 파이토케미컬(phytochemicals; 식물화학물질)은 건강을 해치는 활성산소에 대응하여 인체 내의 산화 작용을 방지하는 화합물로 건강에 유익하다고 사람들에게 인식되어 오늘날 기능성 식품 산업의 호황을 일으키는 데 주요한 기여를 하고 있다. 그러나 실제로 이들 파이토케미컬에 기반한 기능성 식품 및 소재의 인체 유효성에 관한 자세한 생화학적 기

작(mechanism)은 지금도 여러 의견 및 관점을 바탕으로 논의되고 있다. 그러므로 본 총설에서는 천연 산화방지제로 알려진 파이토케미컬이 인체에 미치는 효능에 대한 연구에서 고려할 점들을 새롭게 대두되고 있는 호메시스(hormesis)의 개념에 입각하여 소개하고자 한다.

### 유익한 생리활성 효과가 기대되었던 항산화 비타민의 임상 연구 실패 사례

비타민은 생명 유지에 필수적이며, 가장 널리 알려져 있는 영양소 중의 하나이다. 그 중 비타민 A, C, E는 이들의 기본적인 생리학적 효능과 더불어 활성산소를 소거할 수 있는 산화방지능을 가지고 있다. 지난 20-30여 년간 비타민이 인체 건강에 미치는 영향에 대하여 많은 실험적 및 통계학적 연구가 이루어져 왔지만, 전반적으로 여러 연구 결과에 의해 항산화 특성을 가진 비타민류의 보충(supplementation)이 건강에 유익한 효과가 없다는 결론이 내려지기도 하였다. 예를 들어, 비타민 C, 비타민 E, 베타카로틴( $\beta$ -carotene; 비타민 A 전구체)의 보충과 관련한 임상시험(clinical trial)에서 이들 산화방지제는 대장암(colorectal cancer) 예방에 유의적인 효과가 없었다(Greenberg 등, 1994). 또한 베타카로틴과 비타민 A의 보충은 폐암(lung cancer) 및 그 발병률에 효과를 보이지 않았다(Omenn 등, 1996).

이는 심혈관 질환과 관련된 연구에서도 유사한 예시들이 보고되고 있다. 심혈관 질환 위험이 높은 55세 이상의 여성 2,545명과 남성 6,996명을 대상으로 한 연구에서 비타민 E 보충은 심혈관 질환 예방에 뚜렷한 효과를 주지 못했다(The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 2000). 비타민 C (매일 500 mg), 베타카로틴(격일 50 mg) 또는 비타민 E (격일 600 IU)

\*Corresponding author: Professor Emeritus Chang Y. Lee, Ph.D., Department of Food Science, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA

Tel: +1-607-255-0114

E-mail: CYL1@cornell.edu

Received January 21, 2021; revised March 5, 2021;

accepted March 11, 2021

를 복용한 40세 이상인 여성 8,171명을 대상으로 실시한 연구에서도 심혈관 질환 개선 효과는 나타나지 않았다(Cook 등, 2007). 14,641명의 남성을 대상으로 수행한 연구에서도 역시 비타민 C (매일 500 mg)와 비타민 E (격일 400 IU)를 보충제로 섭취하였을 때 심혈관 질환의 위험을 감소시키는데 아무런 효과가 없었다(Sesso 등, 2008). 클리블랜드 클리닉(Cleveland Clinic)은 비타민 E (50-800 IU) 무작위 치료를 한 임상시험 7건과 베타카로틴(15-50 mg) 치료를 한 임상시험 8건을 메타분석(meta-analysis)하여 이들이 심혈관 질환에 효과가 없다는 결과를 보고하였다(Vivekananthan 등, 2003). 또한 비타민 A, C, E가 건강에 미치는 영향에 대해 수십 년 동안 출판된 관련 연구 논문들을 메타 분석하고 체계적 문헌 고찰(systematic review)한 연구에서도 이들 항산화 비타민이 사망률(mortality)에 이로운 영향을 미친다는 확실한 증거를 제시하지 못하였다(Bjelakovic 등, 2007).

이를 토대로 산화방지제 기능을 가지는 비타민의 부정적인 결과에 대한 과학자들의 여러 의견과 이유를 다음과 같이 정리할 수 있다. 1) 실험에 사용한 산화방지제의 양이 체내에 존재하는 것에 비하여 지나치게 높았다. 2) 산화방지제가 식품이 아닌 단일 화합물의 알약 형태로 섭취되었기 때문에 다른 화합물과의 상호 작용을 가질 기회가 없었다. 그리고 3) 인체의 산화스트레스를 제거하기 위해서는 장기간의 실험이 필요하지만 발표한 대다수의 연구들은 실험 기간이 짧았다.

#### 호메시스: 파이토케미컬 생리활성의 새로운 관점

지난 20-30여 년간 많은 연구로 각종 파이토케미컬의 화학적·생리학적 특성이 규명되었다. 특히 파이토케미컬의 산화방지능, 항암 효과, 항노화 효과, 항치매 효과, 항염증 효과, 면역조절 효과 등에 대한 새로운 연구가 진행되었고 다양한 기능성 식품과 소재가 개발되었다. 그러나 아직까지도 기능성을 가진 식품과 그들의 파이토케미컬 성분이 건강에 어떻게 영향을 미치는지에 대한 기본적인 생물학적 기작이 불명확하기 때문에 식품과학자가 규명해야 할 연구 과제들은 여전히 많다.

파이토케미컬은 우리 식생활에 아주 밀접하게 연관되어 있다. 예를 들어, 우리가 일상 식생활에서 즐기는 주요 향신료 중의 하나인 고추의 캡사이신(capsaicin)은 매운 맛을, 적포도주의 타닌(tannins)은 떫은 맛을, 배추, 갓, 양배추, 무, 브로콜리, 콜리플라워, 고추냉이의 글루코시놀레이트(glucosinolates)는 독특한 향과 맛을 제공한다. 녹차의 주요 폴리페놀(polyphenols)인 카테킨(catechins; flavan-3-ols), 블루베리의 수용성 색소인 안토시아닌(anthocyanins), 그리고 커피에 포함된 클로로겐산(chlorogenic acids; caffeoylquinic acids)과 같은 페놀화합물(phenolic compounds) 등도 파이토케미컬에 포함된다.

식물에 자연적으로 내재한 파이토케미컬은 우리 인간에게 향미 뿐만 아니라 건강에 도움을 주는 산화방지제 기능도 제공한다. 이 외에도, 파이토케미컬은 항균 효과(antibacterial activity), 항진균 효과(antifungal activity) 및 항해충 효과(anti-insect activity)를 보이는 물질로서 식물의 생존에 필요한 천연 섭식저해물질(antifeedants; feeding deterrents)이기 때문에 생물농약(biopesticides)이라고도 불린다(Magalhães 등, 2008; Mortensen, 2013; Ukorojie와 Otoyar, 2020; War 등, 2018). 이런 생물농약에 속한 화합물은 현재까지 무려 100여종이 알려져 있으며, 그 중에는 티오시아나이트(thiocyanates), 플라보노이드(flavonoids), 타닌, 나이트릴(nitriles), 벤조옥사지논(benzoxazinones) 등이 포함된다(Copping와 Menn, 2000; Hansen와 Halkier, 2005; Trewavas와 Stewarty, 2003; Ukorojie와 Otoyar, 2020; War 등, 2018). 이러한 생물농약

화합물을 포함하는 많은 파이토케미컬들은 인체에서 해로운 활성산소를 제거하여 인체 건강에 유익한 작용을 한다고 오랜 기간 인정해 왔다. 하지만 최근에는 그 효능이 유해성분 제거가 아닌 산화스트레스를 발생시키는 기작에서 기인한다는 호메시스 개념이 대두되고 있다.

“호메시스”란 독성학(toxicology) 분야에서 널리 사용하는 용어로 생체 반응에서 유해한 분자 또는 물질이라도 소량(또는 낮은 용량)에서 그 효과는 유익할 수 있다는 것이다. 이런 반응이 미토콘드리아(mitochondria)에서 나타날 때 이를 미토호메시스(mitohormesis; mitochondrial hormesis)라 한다(Tapia, 2006). 호메시스 관점에 의하면 미토콘드리아에서 인체 신진대사 부산물로 자연 발생하는 활성산소는 인체 세포 내에서 기저 수준 이상으로 생성되었을 때는 DNA, RNA를 손상시키는 유해 화합물로서 역할을 한다(Ristow, 2014; Ristow와 Schmeisser, 2014). 하지만 기저 수준 이하의 활성산소는 세포 내에 침입하는 항원에 대한 면역 반응 역할을 수행할 뿐 아니라, 세포 신호 전달(cell signal transduction)의 메신저 역할을 하는 중요한 화합물로 여겨진다(Ristow, 2014; Ristow와 Schmeisser, 2014).

미토콘드리아 대사(mitochondrial metabolism) 분야의 저명한 독일 과학자인 Michael Ristow 교수는 인체에서 활성산소가 미토호메시스 역할을 보인다는 사실을 증명해 왔다(Merryn와 Ristow, 2016; Ristow, 2014; Ristow와 Schmeisser, 2014; Ristow와 Schmeisser, 2011; Ristow와 Zarse, 2010; Ristow 등, 2009). Ristow 교수는 39명의 젊은 남성을 대상으로 심한 운동 전에 항산화 비타민 C와 E를 공급하고 운동 후에 체내의 활성산소 영향을 조사한 연구에서 운동 전에 비타민을 섭취한 그룹(group)은 근육 탄력이나 인슐린 감수성(insulin sensitivity) 등 인체 대사 과정에 아무런 효과가 없었으나 비타민을 섭취하지 않은 그룹에서는 미토호메시스 반응이 일어나는 것을 관찰하였다(Ristow 등, 2009). 특히 심한 운동 직후 근육 조직에 상당량의 활성산소가 축적되었으나 얼마 후에 같은 근육 조직에 활성산소 대신 초과산화물제거효소(superoxide dismutase), 글루타싸이온 과산화효소(glutathione peroxidase) 등의 산화방지 효소 생산으로 내인성 산화방지 방어 체계(endogenous antioxidant defense system)가 강화되었다(Ristow 등, 2009). Ristow 교수는 이를 통해 산화스트레스가 오히려 건강을 증진시키는데 효과가 있다는 결론을 얻었다(Ristow 등, 2009).

Ristow 교수는 활성산소의 작용 기작과 관련한 기존의 정설(dogma)과 반대로 운동 중 발생하는 활성산소에 의한 스트레스 신호가 미토콘드리아와 이를 둘러싼 세포와의 중요한 호출 및 응답(call-and-response) 관계를 형성하기 때문에 인체 건강을 위해서는 우리가 항산화 특성을 갖는 보충제(antioxidant supplements)로 활성산소를 완전히 중화할 필요가 없다는 견해를 밝히고 있다. 그리고 이러한 과정을 통해서 세포 내에서 또는 체내에서 자연적으로 발생하는 산화방지제를 증가시켜 전반적인 근육 탄력성을 증가시킬 수 있다고 설명하였다. 결론적으로 미토호메시스 관점에서는 독성물질(toxin)이라도 소량인 경우에 건강에 유익한 효과를 줄 수 있다는 것이다. 이는 마치 엑스선(X-ray)이 암 발생에 영향을 주지만 다수의 곤충에게는 수명을 증가시키는 것과 같은 맥락으로 설명할 수 있다.

앞선 논의에서 여러 연구들은 항산화 특성을 가진 비타민이 운동과 관련된 인체 대사과정에 영향을 주지 못한다는 것을 보여 준다(Maughan, 1999; Theodorou 등, 2011). 이에 대한 이유도 역시 인체 내에서 자연적으로 발생된 활성산소가 주위 세포에게 신호(signal)를 보내기 전에 공급된 과량의 항산화 비타민이 활성산

소를 제거했기 때문이라고 설명할 수가 있다. 이러한 결과는 항산화 효과를 가지는 식이보충제가 역설적으로 건강에 도움이 되지 못한다는 설명이 된다. 물론 비타민 C, E는 인체 건강 및 생명 유지에 필수적인 영양성분(nutrients)으로 절대적으로 필요하지만 비타민의 생물학적 효능 외의 다른 기능으로서 이들의 산화방지능이 일차적인 효과 조건이 아니라는 것을 미토호메시스 개념으로 설명할 수 있다.

또한 파이토케미컬이 인체 건강에 주는 영향에 대하여 연구해 온 미국 존스홉킨스대학교(Johns Hopkins University)의 Mark Mattson 교수도 위에 설명한 Ristow 교수의 학설과 같은 맥락에서 과일과 채소에 함유된 다양한 파이토케미컬의 산화방지능이 인체 건강 효과에 직접 관여한다는 기존 인식을 부인한다. Mattson 교수는 파이토케미컬이 인체에 간접적으로 작용한다고 설명하면서 활성산소 같은 스트레스 원인 물질을 저감하는 것이 아니라 오히려 인체에 스트레스를 유발하여 궁극적으로 건강에 도움을 주는 역할을 한다고 하였다(Mattson 등, 2007).

Mattson 교수는 섭식저해물질이 식물에서는 방목 가축 등 초식 동물로부터 보호하기 위해 진화 과정에서 발생한 생물농약 역할을 하지만 인체에서는 건강에 이익을 주는 호메시스 스트레스(hormetic stress)의 필요 인자라고 지적하였다. 또한 우리 인체는 식품으로 섭취한 파이토케미컬을 미약한 독소로 인식하여 체내에서 호메시스 과정으로 적응형 세포 스트레스 반응 경로(adaptive cellular stress response pathway)를 활성화시키고 이를 통해 우리 인체 내 세포가 여러 불리한 조건을 이겨내도록 만든다고 알려졌다(Mattson와 Cheng, 2006; Mattson 등, 2007).

십자화과 채소(cruciferous vegetables)인 브로콜리 밖에 존재하는 섭식저해물질인 설포라판(sulforaphane)은 산화촉진제(pro-oxidants)로서 위험 성분이기 때문에 전례에 따른다면 섭취해서는 안되거나 주의가 따른다. 하지만 최근 연구에 의하면 설포라판을 함유한 채소가 체내에서 산화스트레스를 감소시킬 뿐 아니라 설포라판이 혈관 내에 들어가면 세포로 하여금 노화의 “master regulator”라 알려진 Nrf2 단백질을 생산하여 수백 개의 유전자를 활성화시킨다고 알려져 있다(Ahmed 등, 2017; Mattson 등, 2007; Vomund 등, 2017). Nrf2에 의해 활성화되는 유전자 중에는 산화방지제 생산, 독소성분 분해 효소 생산, 중금속 배설 효소 생산, 종양 억제 효소 생산 등 여러 면에서 건강에 유익한 인자 생산에 관여하는 것들이 있는 것으로 알려졌다. Mattson 교수는 이론적으로 섭식저해물질이 우리 음식과 함께 섭취되면 인체는 독소, 즉 산화촉진제에 대응하기 위하여 면역 준비 상태로 전환하기 때문에 질병에 대응하는 저항력을 증가시킨다고 하였다.

## 결론

활성산소와 파이토케미컬의 산화방지능에 관한 최근 개념의 핵심은 기존에 산화촉진제로 알려진 활성산소가 근본적으로 산화스트레스를 유발하여 항상 인체에 해롭고 파괴적인 화합물이라고 단정하는 것은 지나치게 단순화된 설명일 뿐만 아니라, 기저 수준 이하에서 활성산소가 유발하는 산화스트레스는 우리에게 이로운 영향을 제공할 수도 있다는 것이다. 각종 식물성 식품에서 발견되는 생물농약 화합물은 적절히 소량일 때 호메시스 역할을 함으로써 인체에 유해한 영향 대신에 인체의 건강 유지에 기여한다고 설명할 수 있다. 활성산소가 가진 이러한 양면성을 고려하는 것은 우리가 산화방지제에 대해 좀 더 유효한 연구 결과를 기대할 수 있게 한다. 앞으로 파이토케미컬이 인체에 주는 효과에 대해서 보다 상세한 기작을 밝히기 위해 과학자로서 우리는

늘 무엇을(what), 왜(why), 그리고 어떻게(how)라는 물음을 가지고 과학적 탐구와 연구를 끊임없이 추구할 필요가 있다. 끝으로 독자들의 이해에 도움이 되기를 바라며 항산화 화학(chemistry of antioxidants)의 세계적인 전문가인 Halliwell 교수의 항산화 생리활성물질인 폴리페놀과 인체 건강에 관한 견해를 인용한다(Halliwell, 2007).

“Flavonoids and other polyphenolic compounds have powerful antioxidant effects *in vitro* in many test systems, but can act as pro-oxidants in some others. Whether pro-oxidant, antioxidant, or any of the many other biological effects potentially exerted by flavonoids account for or contribute to the health benefits of diets rich in plant-derived foods and beverages is uncertain. ... The overall health benefit of flavonoids is uncertain, and consumption of large quantities of them in fortified foods or supplements should not yet be encouraged.”

## 요약

과일, 채소, 곡물, 견과류 등에 함유된 파이토케미컬은 심혈관 질환, 암, 퇴행성신경질환 등을 유발하는 활성산소의 바람직하지 않은 영향을 방지하는 산화방지제로 역할을 한다. 이처럼 유해물질로 간주되었던 활성산소는 최근에 면역 및 다른 생리적 반응 신호에서 인체에 유익한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 여러 연구에 따르면 활성산소는 신진대사 건강을 증진시키는 필수 신호 전달 물질로 작용한다. 따라서, 산화방지제가 활성산소의 신호 전달에 간섭하는 것은 전반적인 이점에 의문의 여지가 있다. 그러므로 건강상의 이익을 위해 파이토케미컬을 기능성 식품과 보충제에 적용할 때 활성산소가 미치는 영향을 이해하기 위한 연구가 반드시 필요하다. 본 논문은 활성산소에 관한 연구를 계획하는 식품학자 및 영양학자들에게 가능한 연구 방향을 제공하고 자 활성산소의 새로운 역할과 다양한 파이토케미컬의 호메시스를 간략하게 다루고 있다.

## References

- Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* 1863: 585-597 (2017)
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297: 842-857 (2007)
- Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta-carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch. Int. Med.* 167: 1610-1618 (2007)
- Copping LG, Menn JJ. Biopesticides: a review of their action, applications and efficacy. *Pest Manag. Sci.* 56: 651-676 (2000)
- Forni C, Facchiano F, Bartoli M, Pieretti S, Facchiano A, D'Arcangelo D, Norelli S, Valle G, Nisini R, Beninati S, Tabolacci C, Jadera RN. Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *BioMed Res. Int.* 2019: 8748253 (2019)
- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Daniel H, Freeman J, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW, Mandel JS, Nierenberg DW, Rothstein R, Snover DC, Stevens MM, Summers RW, van Stolk RU. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *New Engl. J. Med.* 331: 141-147 (1994)

- Halliwell B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? *Cardiovasc. Res.* 73: 341-347 (2007)
- Hansen BG, Halkier BA. New insight into the biosynthesis and regulation of indole compounds in *Arabidopsis thaliana*. *Planta* 221: 603-606 (2005)
- Magalhães STV, Guedes RNC, Demuner AJ, Lima ER. Effect of coffee alkaloids and phenolics on egg-laying by the coffee leaf miner *Leucoptera coffeella*. *Bull. Entomol. Res.* 98: 483-489 (2008)
- Mattson MP, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci.* 29: 632-639 (2006)
- Mattson MP, Son TG, Camandola S. Viewpoint: mechanisms of action and therapeutic potential of neurohormetic phytochemicals. *Dose-Response* 5: 174-186 (2007)
- Maughan RJ. Nutritional ergogenic aids and exercise performance. *Nutr. Res. Rev.* 12: 255-280 (1999)
- Merryn TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radic. Biol. Med.* 98: 123-130 (2016)
- Mortensen B. Plant resistance against herbivory. *Nat. Edu. Knowl.* 4: 5 (2013)
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Frank L, Meyskens J, Valanis B, James H, Williams J, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.* 334: 1150-1155 (1996)
- Ristow M. Mitohormesis explains ROS-induced health benefits. *Nat. Med.* 20: 709-711 (2014)
- Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS). *Dose-Response* 12: 288-341 (2014)
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 51: 327-336 (2011)
- Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp. Gerontol.* 45: 410-418 (2010)
- Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehn-topfd M, Stumvoll M, Kahn CR, Blüher M. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 8665-8670 (2009)
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 300: 2123-2133 (2008)
- Tapia PC. Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "mitohormesis" for health and vitality. *Med. Hypotheses* 66: 832-843 (2006)
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl. J. Med.* 342: 154-160 (2000)
- Theodorou AA, Nikolaidis MG, Paschalis V, Koutsias S, Panayiotou G, Fatouros IG, Koutedakis Y, Jamurtas AZ. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. *Am. J. Clin. Nutr.* 93: 1373-1383 (2011)
- Trewavas A, Stewarty D. Paradoxical effects of chemicals in the diet on health. *Curr. Opin. Plant Biol.* 6: 185-190 (2003)
- Ukoroije RB, Otayor RA. Review on the bio-insecticidal properties of some plant secondary metabolites: types, formulations, modes of action, advantages and limitations. *Asian J. Res. Zool.* 3: 27-60 (2020)
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 361: 2017-2023 (2003)
- Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, Knethen Av. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 2772 (2017)
- War AR, Taggar GK, Hussain B, Taggar MS, Nair RM, Sharma HC. Plant defence against herbivory and insect adaptations. *AoB Plants* 10: ply037 (2018)