

## مروری بر ترکیبات فراسودمند انار و نقش آن‌ها در سلامتی انسان در مطالعات آزمایشگاهی و

### بالینی

حمیدرضا اخوان<sup>۱</sup>

#### خلاصه

میوه انار به عنوان غذایی فراسودمند و منبع غذا- دارو به صورت گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. در حال حاضر آب این میوه و عصاره‌های آن با یا بدون پشتوانه علمی، به عنوان یک غذای خارق‌العاده با طیف وسیعی از اثرات سلامت‌بخش به مصرف‌کنندگان ارائه می‌گردد. با توجه به هیاهوی زیاد در زمینه اثرات درمانی انار، هدف پژوهش حاضر بررسی خواص فراسودمند انار بود. این پژوهش به صورت مطالعه مروری انجام شد و با توجه به گسترده بودن مطالعات در این زمینه، پژوهش‌های برتر از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Springer، ScienceDirect و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌های Therapeutic، Functional compounds، Pharmacological، Pomegranate، Bioactivity، Microorganism و Cancer مورد بررسی قرار گرفت. تأثیر مصرف فرآورده‌های انار در پژوهش‌های متعددی به عنوان ضد اکساینده، ضد التهاب، ضد ویروس، ضد باکتری و ضد قارچ، خواص ضد سرطانی، بهبود سلامت قلب و عروق، پیشگیری از دیابت و مدیریت آن، تسکین علائم یائسگی، تعادل هورمونی، بهبود میل جنسی، خواص ضد چروکیدگی پوست و محافظت انسان در برابر بیماری آلزایمر و آرتریت روماتوئید گزارش شده است. بیشتر این اثرات به محتوای پلی‌فنلی بالای انار و همچنین ترکیب منحصر به فرد اسیدهای چرب دانه انار نسبت داده می‌شود. باید توجه داشت که بیشتر خواص ذکر شده در مورد انار در شرایط آزمایشگاهی به دست آمده، اما به میزان بسیار محدودتری در مدل‌های حیوانی و یا آزمایش‌های بالینی انسانی مطالعه شده است. اگرچه هنوز دلایل علمی کافی برای ادعای سلامت‌بخش بودن انار در دسترس نیست، اما برخی شواهد اولیه در آزمایش‌های بالینی انسان در مورد بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و سرطان پروستات نویدبخش می‌باشد. واژه‌های کلیدی: انار (پونیکا گراناتوم)، اثرات درمانی، غذای فراسودمند، ضد سرطان

۱- استادیار، بخش علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: hr.akhavan@uk.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۲۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۴/۲/۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۲/۲۳

## مقدمه

انار یکی از قدیمی‌ترین میوه‌های شناخته شده و بومی خاورمیانه می‌باشد. امروزه مصرف این میوه به علت شناخته شدن خواص سلامت‌بخش آن، به صورت فزاینده‌ای افزایش یافته و به عنوان غذای فراسودمند (Functional food) و منبع غذا- دارو (Nutraceutical source) به صورت گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است (۱). انار در بیشتر موارد به صورت میوه تازه، آب انار، مربا، ژله و سایر مکمل‌ها در جهان مصرف می‌گردد. ایران یکی از بزرگ‌ترین تولیدکنندگان انار در جهان و متوسط مصرف آن ۸-۷ کیلوگرم به ازای هر نفر می‌باشد (۲) که بیشتر به صورت میوه تازه یا آب انار تازه مصرف می‌گردد.

آب انار از ترکیبات مختلفی از قبیل قندهای احیا کننده و غیر احیا کننده، پتیدها، پروتئین‌ها (۳)، املاح شامل سدیم، پتاسیم، کلسیم، منیزیم، فسفات، آهن، مس، کبالت، روی و منگنز (۳)، اسیدهای آلی به طور عمده شامل اسیدهای سیتریک، مالیک، اگزالیک و در مقادیر کمتر اسیدهای آلی تارتاریک، سوکسینیک و کوئینیک (۴)، آنتوسیانین‌ها (۵) و ترکیبات فنولیک (۶) تشکیل شده است. در کنار ترکیبات فنولیک موجود در انار، اسیدهای چرب شناسایی شده در هسته انار از نظر مقدار به ترتیب شامل لینولئیک، اولئیک، پالمیتیک، استئاریک، مریستیک و ایکوزاپنتانویک اسید می‌باشند (۷). هسته انار نیز مانند سایر قسمت‌ها از وجود فنل‌ها بی‌نصیب نیست و دارای مقادیر قابل توجهی گالیک اسید، کاتچین، کوئرستین، کلروژنیک اسید، فلوریدزین، پروتوکاچیک اسید، کافئیک اسید، کوماریک اسید و فرولیک است (۸). البته مقدار این مواد در هسته کمتر از مقدار آن در دیگر قسمت‌های انار است (۹). فیتواستروژن‌ها از دیگر ترکیبات پلی‌فنولی و سلامت‌زای موجود در پوست میوه انار هستند. با توجه به خواص مطلوب ترکیبات استروژنی بر بدن انسان، وجود این مواد در پوست میوه انار و احتمال ورود آن‌ها به آب انار تجاری، بیانگر مزیت استفاده از آب انار می‌باشد (۱۰). البته مطالعات دیگری مبنی بر عدم وجود ترکیبات فیتواستروژنیک در میوه انار وجود دارد (۱۱).

طی مطالعات انجام شده در مورد میوه انار، ثابت شده است که آب انار سرشار از آنتوسیانین‌ها و پوست انار سرشار از تانن‌ها و الاجی تانن‌ها است. همان‌گونه که بیان شد، این ترکیبات از دسته ترکیبات فنولیک بوده، دارای خاصیت ضد اکسایشی می‌باشند. از انواع این ترکیبات می‌توان به ایزومرهای پونیکالاجین و الاجیک اسید شناسایی شده در پوست انار اشاره کرد. این دو ایزومر اصلی‌ترین ترکیبات موجود در پوست انار می‌باشند که بیشترین خواص ضد اکسایشی موجود در پوست میوه انار به آن‌ها نسبت داده می‌شود و در صورت آبگیری انار با پوست، احتمال ورود آن‌ها به آب انار افزایش می‌یابد (۶). پژوهش‌ها نیز نشان داده‌اند که مواد استخراج شده از پوست میوه انار دارای خاصیت ضد جهش‌زایی و ضد میکروبی است (۱۲).

اثرات سلامت‌بخش میوه کامل انار، آب میوه و عصاره‌های آن در ارتباط با انواع مختلف بیماری‌های مزمن مورد مطالعه قرار گرفته؛ به طوری که در آزمایش‌های بالینی انسانی در خصوص بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و سرطان پروستات نتایج امیدوار کننده‌ای گزارش شده است. تحقیقات علمی در طول چند دهه گذشته، منجر به کشف مبانی معتبر علمی برخی از کاربردهای سنتی انار شده است (۱۳).

گرایش‌های اخیر به محصولات انار ناشی از نقش مفید این میوه در پیشگیری از سرطان پروستات، پیشگیری از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پایین (Low-density lipoprotein یا LDL)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (High-density lipoprotein یا HDL) و کلسترول، کاهش فشار خون، التهاب مفاصل، کم‌خونی، اسهال، التهاب، بیماری‌های زنان، توسعه آترواسکلروز، تحریک عملکرد سلول T و تولید سیتوکین‌ها، بیماری آلزایمر و... می‌باشد. این اثرات مفید به طیف گسترده‌ای از ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در انار و به طور عمده تانن‌ها و آنتوسیانین‌ها نسبت داده می‌شود (۱۴، ۱). Gil و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که یکی از الاجی تانن‌ها (پونیکالاجین) مسؤول بیش از ۵۰ درصد فعالیت‌های ضد اکسایشی آب انار است (۶). همچنین،

قسمت‌های جنوبی فرانسه)، کشورهای حاشیه جنوبی دریای مدیترانه (سوریه، لبنان، فلسطین اشغالی، مصر، تونس، لیبی، الجزایر، موریتانی و مراکش) و نواحی جنوب غربی ایالات متحده آمریکا و قسمت‌های شمال مکزیک کشت و کار می‌شود. جمع‌آوری ارقام انارهای موجود در ایران، برای اولین بار در سال ۱۳۳۴ در مرکز تحقیقات کشاورزی ساوه صورت گرفت و تاکنون بیش از ۷۶۰ نوع از ارقام اهلی، وحشی و زینتی شناسایی شده است که خود بیشترین تنوع را در جهان دارا می‌باشد (۱۶). بر اساس آمارنامه‌های وزارت جهاد کشاورزی، در سال ۱۳۹۰ میزان تولید انار ایران در حدود ۹۰۸۵۵۰ تن بوده است (۱۶).

#### ترکیبات شیمیایی میوه انار

درخت انار به عنوان منبع ترکیبات فیتوشیمیایی با ارزش دارویی می‌باشد. می‌توان این درخت را به چند بخش آناتومیک دانه، پوست، آب میوه، گل، برگ، پوست، ریشه و... تقسیم کرد که هر یک از آن‌ها دارای فعالیت دارویی جالب توجهی هستند. ترکیب شیمیایی میوه انار بسته به رقم، منطقه رشد، آب و هوا، رسیدگی، شرایط کشت و نگهداری تفاوت دارد (۱۳).

#### ترکیبات شیمیایی آب انار

آب انار شامل ۸۵/۴ درصد آب، ۱۰/۶ درصد قند کل، ۱/۴ درصد پکتین و ۱-۲/۰ درصد ترکیبات پلی‌فنلی می‌باشد. سایر ترکیبات جزئی گزارش شده شامل اسیدهای چرب، اسیدهای آمینه و آلی، اندول آمین‌ها، استرول‌ها، تری‌ترپنوئیدها و آلفا-توکوفرول (Alpha-Tocopherol) است. آنتوسیانین‌ها ترکیبات فلاونوئیدی با خاصیت ضد اکسایشی قوی هستند که عامل رنگ قرمز آب انار بوده، مقدار این ترکیبات در طول رسیدن افزایش می‌یابد. املاح معدنی موجود در آب انار و دانه انار شامل آهن، پتاسیم، سدیم، منیزیم، منگنز، روی و... می‌باشد که به اختصار در جدول ۱ آمده است (۱۹-۱۶، ۱۳).

Seeram و همکاران پونیکالاجین را به عنوان یک نشانگر شیمیایی مناسب برای اعتبارسنجی، کنترل کیفیت و استاندارد کردن فرآورده‌های انار پیشنهاد دادند (۱۵).

#### تاریخچه و گیاه‌شناسی انار

انار با نام علمی پونیکا گراناتوم (*Punica granatom L.*) متعلق به خانواده پونیکاسه و یکی از قدیمی‌ترین میوه‌های شناخته شده می‌باشد. بیش از ۱۰۰۰ نوع پونیکا گراناتوم وجود دارد که از خاورمیانه نشأت گرفته و در سراسر مدیترانه و از شرق به چین و هند و از غرب به آمریکا و مکزیک گسترش یافته است (۱۳). اصل درختچه انار را از آسیای غربی می‌دانند که به صورت وحشی در جنوب قفقاز و جنگل‌های شمال وجود داشته است. شواهد زیادی از قدمت چندین هزار ساله انار در ایران حکایت می‌کند. از انار در قرآن مجید به دفعات یاد شده است (آیات ۱۹ و ۱۴۱ سوره انعام و آیه ۶۸ سوره الرحمن)، همچنین، حضرت محمد (ص) بر خوردن انار و رهایی از بخل و حسد توصیه کرده‌اند (۱۶). این درخت در مناطق سردسیر به صورت خزان کننده و در مناطق گرمسیر به صورت همیشه سبز می‌روید. عمر اقتصادی این درخت بیش از ۴۰ سال است و در شرایط مطلوب هر سال میوه می‌دهد. هر درخت در شرایط مناسب در حدود ۵۰ کیلوگرم میوه تولید می‌نماید، اما در مواردی تولید ۱۵۰ کیلوگرم میوه انار هم گزارش شده است. رسیدگی میوه انار در شرایط مناسب حدود ۱۲۰ روز می‌باشد (۱۶).

#### پراکندگی میوه انار و میزان تولید آن در جهان

در حال حاضر غیر از ایران که مقام اول دنیا را از نظر مرغوبیت ارقام، سطح زیر کشت و میزان تولید دارا است، این محصول در کشورهای همچون ترکیه، افغانستان، پاکستان، عراق، عربستان، جمهوری‌های تازه استقلال یافته شوروی، هندوستان، چین، ژاپن، برمه، بنگلادش، کشورهای حاشیه شمالی دریای مدیترانه (یونان، قبرس، ایتالیا و

جدول ۱. ترکیبات اصلی شناسایی شده در آب انار

نام ترکیب	گروه شیمیایی
گلوکز، فروکتوز و ساکاروز	قندها
اسید سیتریک، اسید مالیک، اسید تارتاریک، اسید فوماریک، اسید سوکسینیک و اسید آسکوربیک	اسیدهای آلی
گالیک اسید و الاجیک اسید	هیدروکسی بنزوئیک اسیدها
اسید کوئینیک	سیکلیتول کربوکسیلیک اسید
اسید کافنیک، اسید کلروژنیک و پی کوماریک اسید	اسیدهای هیدروکسی سینامیک
کاتچین، اپی کاتچین، اپیگالوکاتچین ۳-گالات، کورستین و روتین	فلاوان-۳-ال / فلاونوئیدها و گلیکوزیدهای آنها
سیانیدین، دلفینیدین، پلارگونیدین ۳-گلوکوزید و ۵،۳-دی گلوکوزید	آنتوسیانینها
پرولین، والین، متیونین، گلو تامیک و آسپارتیک اسید	اسیدهای آمینه
تریپتامین، سروتونین، ملاتونین، توکوفرولها (آلفا-توکوفرول)	اندول آمینها
پونیکالین، پونیکالاجین، کوریلاجین، کاسوارینین (Casuarinin)، گالاگیل دی لاکتون (Gallagylidilacton)	الاجی تاننها
آهن، سریم، کلر، کبالت، کروم، سزیم، مس، پتاسیم، منیزیم، منگنز، مولبدن، سدیم، روییدیم، اسکاندیوم، سلنیوم، قلع، استرانسیم و روی	املاح معدنی

و ارزیابی Meyer، منفی بود. برخی ترکیبات فیتوشیمیایی شناسایی شده در پوست انار به اختصار در جدول ۲ بیان شده است (۱۹، ۱۳).

ترکیبات شناسایی شده در پوست انار فلاونوئیدها و تاننها از جمله ترکیبات فیتوشیمیایی اصلی موجود در پوست انار و وجود آلکالوئیدها نامعلوم و دارای ابهام می باشد؛ به طوری که ارزیابی Dragendorff مثبت

جدول ۲. ترکیبات اصلی شناسایی شده در پوست انار

نام ترکیب	گروه شیمیایی
گالیک اسید و الاجیک اسید	هیدروکسی بنزوئیک اسیدها
اسید کافنیک، اسید کلروژنیک و پی کوماریک اسید	اسیدهای هیدروکسی سینامیک
اسید کوئینیک	سیکلیتول کربوکسیلیک اسیدها
کاتچین، اپی کاتچین، اپیگالوکاتچین ۳-گالات، کورستین، کمپفرول، لوتولین، روتین، کمپفرول ۳-گلیکوزید، کمپفرول ۳-رامنوگلیکوزید و نارنجین	فلاوان-۳-ال / فلاونوئیدها و گلیکوزیدهای آنها
سیانیدین، دلفینیدین و پلارگونیدین ۳-گلوکوزید و ۵،۳-دی گلوکوزید	آنتوسیانینها
پونیکالین، پونیکالاجین، کوریلاجین، کاسوارینین، گالاگیل دی لاکتون، پدونکولاجین (Pedunculagin)، تلیمگرانیدین (Tellimagrandin)، گراناتین آ و گراناتین ب	الاجی تاننها
پلترین	آلکالوئیدها

کلیدی غلاف میلین پستانداران و سربروزید (Cerebroside) از جمله ترکیبات اندک موجود در روغن هسته انار می باشند. بافت هسته انار شامل لیگنین و مشتق های آن، ترکیبات دیواره سلولی، هیدروکسی بنزوئیک/سینامیک اسیدها و... است که به اختصار در جدول ۳ آمده است (۱۹، ۱۳).

ترکیبات شناسایی شده در هسته انار روغن هسته انار در برگیرنده ۲۰-۱۲ درصد وزن کل هسته می باشد و حدود ۸۰ درصد این روغن را اسیدهای چرب اکتا دکا تری انوئیک مزدوج (پونسیک اسید) تشکیل می دهد. بخش اسید چرب روغن هسته انار بیش از ۹۵ درصد است که ۹۹ درصد آن به صورت تری گلیسرید می باشد. استرول ها، استروئیدها، توکوفرول ها، ترکیب

جدول ۳. ترکیبات اصلی شناسایی شده در هسته انار

نام ترکیب	گروه شیمیایی
اسیدهای چرب مزدوج (پونسیک اسید شکل ۱۰: سیس-۹، ترانس-۱۱، سیس-۱۳ اکتا دکا تری انوئیک اسید)	اسیدهای چرب
اسیدهای چرب غیر مزدوج (لینولئیک اسید، اولئیک اسید، پالمیتیک اسید و استاریک اسید)	اسیدهای چرب
گالیک اسید و الاجیک اسید	اسیدهای هیدروکسی بنزوئیک
استیگماسترول، بتا-سیتواسترول، داکتسترول (Daucosterol)، کمسترول، کلسترول، ۱۷-آلفا-استرادیول، استرون، تستوسترون و استریول)	استرول ها
گاما-توکوفرول	توکوفرول ها
اورسولیک اسید و اولئانولیک اسید	تری ترپن ها
جنیستین و دایدزین	ایزوفلاون ها
فنیل اتیل روتینوزید، سیناپیل آپینوفورانوزیل، گلوکوپیرانوزید و...	فنیل آلیفاتیک گلیکوزیدها
آهن، سریم، کالر، کبالت، کروم، سزیم، مس، پتاسیم، منیزیم، منگنز، مولیبدن، سدیم، روی، روییدوم، اسکاندیوم، سلنیوم، قلع، استرانسیم و روی	املاح معدنی

زیست دسترسی ترکیبات انار فعالیت ضد اکسایشی آن ها در داخل بدن، ضروری به نظر می رسد. در بررسی های مرتبط با زیست دسترسی الاجی تانن در انسان، ترکیبات الاجیک اسید و متابولیت های آن در پلاسمای افراد پس از مصرف انار مشاهده شد (۲۱، ۲۲). علاوه بر این، بین آب انار و عصاره انار و پودر عصاره های انار که دارای مقادیر مشابه پلی فنل کل بر مبنای اسید گالیک بودند، هیچ تفاوتی در زیست دسترسی بر مبنای الاجیک اسید و یا متابولیت های آن وجود نداشت (۲۳). در

زیست دسترسی ترکیبات انار اطلاعات علمی کمی در مورد جذب، زیست دسترسی و سوخت و ساز ترکیبات زیست فعال انار و سایر میوه ها وجود دارد (۲۰). ظرفیت ضد اکسایشی بالای فرآورده های انار در شرایط آزمایشگاهی اغلب به محتوای بالای ترکیبات پلی فنلی به ویژه الاجی تانن ها نسبت داده می شود. با این حال، بررسی زیست دسترسی الاجی تانن ها به منظور فهم ارتباط بین این ترکیبات و اثرات سلامت زای مرتبط با

از دیدگاه علم زیست‌شناسی و تغذیه، ضد اکساینده‌ها می‌توانند در بافت زنده از اکسیداسیون اهداف بیولوژیک جلوگیری به عمل آورند و در برگیرنده موادی هستند که یون‌های فلزی را به منظور جلوگیری از شکل‌گیری گونه‌های واکنشی اکسیژن/ نیتروژن کی‌لیت می‌نمایند، به طور مستقیم با گونه‌های واکنشی اکسیژن یا نیتروژن وارد واکنش می‌شوند و آنها را مهار می‌نمایند و در نهایت، آنزیم‌های اکسیداتیو (برای مثال سیکلواکسیژناز) را مهار می‌کنند و یا محرک فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی می‌شوند. با این توصیف‌ها، نقاط هدف ضد اکساینده‌ها شامل مولکول‌های بسیار پیچیده همچون آنزیم‌ها، گونه‌های واکنشی اکسیژن از قبیل رادیکال‌های پروکسیل (ROO)، هیدروکسیل (OH) و آنیون سوپراکسید (-O<sub>2</sub>)، اکسیژن یگانه و گونه‌های واکنشی نیتروژن از قبیل نیتریک اکسید (NO)، نیتروژن دی‌اکسید (NO<sub>2</sub>) و پروکسی‌نیتريت (OONO<sup>-</sup>) می‌باشد (۲۸).

میوه انار در مقایسه با آب میوه و عصاره میوه‌های متداول دیگر در شرایط آزمایشگاهی خاصیت ضد اکسایشی بیشتری دارد. ظرفیت ضد اکسایشی آب انار تجاری سه برابر شراب قرمز و چای سبز می‌باشد. اثرات سودمند آب انار به خصوصیات ضد اکسایشی پلی‌فنول‌ها و تانن‌های فنولیکی حاوی قند و آنتوسیانین‌های انار نسبت داده می‌شود (۶). Seeram و همکاران اظهار داشتند که فعالیت ضد اکسایشی آب انار نسبت به آب میوه‌های دیگر مانند زغال اخته، قره قاط و پرتقال بیشتر است (۱۵).

در طول چند سال گذشته پژوهش بر پایه کاربرد سنتی انار، بر نقش ضد اکسایشی ترکیبات شیمیایی انار و فرآورده‌های آن در شرایط آزمایشگاهی و بافت زنده متمرکز شده است. با این حال، بسیاری از فرایندهای سلولی ممکن است همراه با ترکیبات زیست فعال در افزایش حذف گونه‌های فعال اکسیژن و مانع از تولید آنها ایفای نقش نمایند. استرس اکسیداتیو، ناشی از تولید بیش از

مطالعه دیگری پس از مصرف آب انار، میزانی از الاجیک اسید، پونیکالاجین، آنتوسیانین‌ها یا محصولات زیست تجزیه‌ای آنها در پلاسما مشاهده نگردید (۲۴).

به نظر می‌رسد که الاجی تانن‌ها در معده هیدرولیز می‌شود و ممکن است در این قسمت بخشی از الاجیک اسید جذب گردش خون گردد. الاجیک اسید باقی‌مانده توسط فلور روده به مشتقات اورولیتین متابولیزه می‌گردد. مشتقات اورولیتین‌ها با قطبیت کمتر (A و B) جذب گردش خون شده، به گلوکورونیداز متابولیزه می‌شود. مطالعات نشان داده است که اورولیتین‌های A، C و D دارای فعالیت ضد اکسایشی در ارزیابی مبتنی بر سلول می‌باشند (۲۵) و اورولیتین A در شرایط آزمایشگاهی، فعالیت ضد التهابی قابل توجهی در مدل فیبروبلاست روده بزرگ دارد. بنابراین احتمال وجود دارد که ترکیبات پلی فنلی انار به چندین روش عمل نمایند؛ به طوری که برخی از آنها با جذب و ورود به جریان خون به طور مستقیم به عنوان ضد اکساینده عمل نمایند و بقیه آنها توسط فلور روده بزرگ هضم شوند تا مواد فعال بیولوژیک دیگری ایجاد گردد (۱).

#### ترکیبات ضد اکساینده و فعالیت ضد اکسایشی انار

تعریف ساده‌ای از ضد اکساینده‌ها توسط Halliwell شرح داده شد. این تعریف به صورت گسترده‌ای پذیرفته شده است: «ضد اکساینده مولکولی است که با وجود غلظت‌های کمتر نسبت به سوسترای اکسید شونده، به میزان قابل توجهی اکسایش سوسترا را به تأخیر می‌اندازد و یا از آن جلوگیری می‌نماید». اصطلاح سوسترای اکسید شونده به استثنای آب، در برگیرنده همه ترکیبات موجود در مواد غذایی و بافت‌های زنده شامل پروتئین‌ها، چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و DNA می‌باشد (۲۶). لازم به ذکر است که ضد اکساینده‌های فنولیکی نسبت به بیومولکول‌ها سریع‌تر با رادیکال‌های آزاد واکنش نشان می‌دهند تا آنها را در برابر اکسایش محافظت نمایند (۲۷).

سالمندان سالم، منجر به افزایش ظرفیت ضد اکسایشی پلاسما می گردد؛ در حالی که مصرف آب سیب افزایش معنی داری را نشان نداد. علاوه بر این، مصرف آب انار پالپی سبب کاهش قابل توجه محتوای کربونیل پلاسما شد که شاخص زیستی آسیب به سیستم اکسایش / ضد اکسایش در بیماری های التهابی می باشد (۳۱).

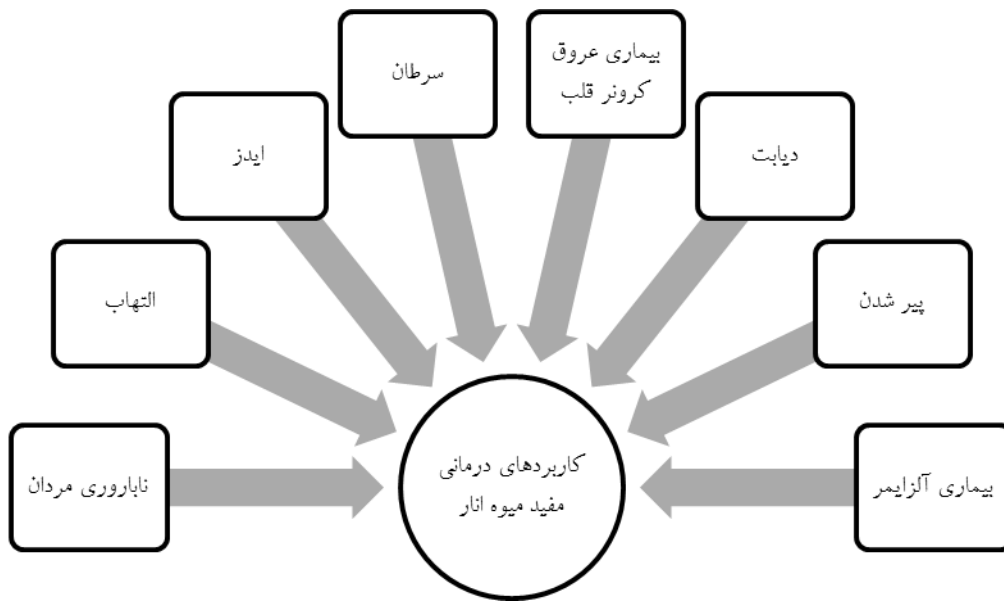
بر اساس نتایج پژوهش ها می توان گفت که پوست، هسته و دانه های انار دارای فعالیت ضد اکسایشی می باشند. تانن های موجود در انار توسط باکتری های روده به یورولیتینین متابولیزه شده، به آسانی وارد جریان خون می گردند. در سنجش مبتنی بر سلول، Bialonska و همکاران افزایش فعالیت ضد اکسایشی هفت مشتق یورولیتینین در بافت سلولی را به علت تأثیر بازدارندگی بر تولید درون سلولی گونه های فعال اکسیژن مشاهده کردند (۲۵).

#### فواید سلامت بخش انار و فراورده های آن در مطالعات بالینی

میوه انار قرن هاست که در بسیاری از فرهنگ ها برای درمان برخی بیماری ها به کار برده می شود. با این حال، در دهه گذشته پژوهش های علمی مرتبط با اثرات سلامت بخش انار به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. باید توجه داشت که با وجود اطلاعات علمی محدود، بسیاری از محصولات انار برای اثرات سلامت بخش خاصی به بازار عرضه شده اند. با وجود محدود بودن آزمایش های بالینی انسان، اثرات مثبت مصرف آب انار در پیشگیری از سرطان پروستات و سلامت قلب و عروق در مدل های حیوانی گزارش شده است (۱). در شکل ۱ برخی از اثرات درمانی انار به اختصار ذکر شده است.

حد گونه های فعال اکسیژن می باشد که در حالت پیشرفته می تواند باعث آسیب DNA و عوامل رونویسی وابسته به اکسیداسیون- احیا گردد. این امر منجر به سرطان، التهاب، القای بیماری های قلبی- عروقی و عصبی و پیری می شود؛ به طوری که سطوح زیر کشندگی گونه های فعال اکسیژن می تواند سبب القای تغییر بیشتر DNA سلول های تومور و تبدیل شدن آنها به سلول های بدخیم، تحریک تکثیر سلول های سرطانی و فعال کردن بیان مولکول های مختلف گردد. برخی از گونه های فعال اکسیژن با کمک کردن به سلول های سرطانی، منجر به شکل گیری کلنی های متاستاتیک می گردند (۱۴).

در تحقیق Rosenblat و همکاران گزارش شد که عصاره انار قادر به جارو کردن رادیکال های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو ماکروفاژها و پراکسیداسیون لیپیدی در حیوانات می باشد. خواص ضد اکسایشی عصاره فرآورده های جانبی تهیه شده از میوه کامل انار (فاقد آب انار)، بیانگر کاهش ۱۹ درصدی استرس اکسیداتیو در ماکروفاژهای صفاقی موش، کاهش ۴۲ درصدی محتوای پراکسید چربی سلولی و افزایش ۵۳ درصدی سطح گلوکاتایون احیا بود (۲۹). مطالعه انجام گرفته در مورد موش های دچار آسیب کبدی القا شده با مواد شیمیایی، نشان داد که پیش درمانی با عصاره متانولی پوست انار سبب افزایش یا حفظ فعالیت به دام اندازی رادیکال های آزاد توسط آنزیم های کبدی مانند کاتالاز، پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز و کاهش ۵۴ درصدی مقدار پراکسیداسیون لیپیدها در مقایسه با مقادیر گروه شاهد گردید (۳۰). در این راستا، سنجش فعالیت ضد اکسایشی بر مبنای قدرت احیا کنندگی آهن نشان داد که مصرف ۲۵۰ میلی لیتر آب انار پالپی به مدت چهار هفته توسط



شکل ۱. اثرات درمانی مفید میوه انار

در میان مکانیسم‌های پیشنهاد شده برای این ترکیبات (۳۳)، مهار آنزیم‌های فاز I یا ممانعت از تشکیل ترکیبات سرطان‌زا، القا و تحریک آنزیم‌های فاز II (سم‌زدایی)، جارو کردن عوامل واکنشی DNA، مدولاسیون هورمون‌های هموستاتیک، سرکوب تکثیر بیش از حد سلول‌ها توسط مواد سرطان‌زا، القای آپوپتوز، کاهش آنژیوژنز تومور و مهار بیان فنوتیپی سلول‌های پیش‌تومور و تومور را می‌توان نام برد. مهار سرطان‌های پروستات، پستان، روده بزرگ، پوست، ریه و دهانه رحم و همچنین سرطان خون با استفاده از فرآورده‌های انار مورد مطالعه قرار گرفته است. در بین این موارد، اثرات مثبت مصرف آب انار بر سرطان پروستات انسان اثبات شده، اما اثرات مفید انار در ارتباط با سایر سرطان‌ها کمتر شناخته شده است (۱۴). ترکیبات انار تهاجم سلول تومور به بافت‌های طبیعی و متاستاز آن به محل‌های دور را به حداقل می‌رساند و نتیجه این عملکردها با توجه به مهار فعالیت متالوپروتئین‌های انتخابی، کاهش فعالیت چسبندگی کیناز و به دنبال آن کاهش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌باشد (۳۴). در ادامه تأثیر انار و

در ادامه به برخی پژوهش‌های مرتبط با خواص دارویی و درمانی انار اشاره شده است.

#### اثرات ضد سرطانی و ضد توموری

بسیاری از ترکیبات غیر تغذیه‌ای میوه‌ها و سبزی‌ها دارای توانایی پیشگیری شیمیایی از سرطان هستند. انار سرشار از آنتوسیانین‌های دلفینیدین، سیانیدین و پلارگونیدین ۳-گلوکوزید و ۵،۳-دی‌گلوکوزید، الاجی تانن‌ها و دیگر ترکیبات فنلی می‌باشد که به عنوان ترکیبات زیست فعال با فعالیت ضد اکسایشی و ضد تومور شناخته شده‌اند. پونیکالاجین‌ها از جمله تانن‌های قابل هیدرولیز اصلی انار هستند که به دلیل فعالیت ضد اکسایشی بالا، در مهار ازدیاد سلول‌های سرطانی انسان نقش مهمی دارند (۱۵).

شواهد و مدارک آزمایشگاهی و بالینی در برخی پژوهش‌های علمی، بیانگر پیشگیری شیمیایی و درمان برخی سرطان‌ها از جمله پروستات، پستان، پوست، روده بزرگ، ریه، دهان و خون توسط میوه انار، آب انار، دانه انار و روغن دانه از طریق مکانیسم‌های ضد اکسایشی، ضد پروليفراتیو، ضد رگ‌زایی و ضد التهاب می‌باشد (۳۲، ۱).



سرطان پروستات شناخته شده اند. کاهش سطح آندروژن و سرکوب گیرنده آندروژن برای درمان سرطان پروستات بسیار مهم است؛ به طوری که میزان بالای آندروژن باعث افزایش سرطان پروستات می‌گردد (۴۰). عصاره های انار توانایی مهار رشد سلول های سرطانی پروستات را در هر دو نوع آن (مستقل و وابسته به آندروژن) نشان داده‌اند (۴۱).

#### پیشگیری از سرطان پستان

ترکیبات انار به طور مؤثری سبب بازداری رگ‌زایی (۴۲)، قدرت تهاجم (۹)، رشد (۴۳) و القای آپوپتوز (۴۴) در خطوط سلول های سرطان پستان می‌گردند. اثرات ضد تهاجمی، ضد پروليفراتیو و ضد رگ‌زایی انار به مدولاسیون پروتئین های BCL-2، افزایش P21 و P27 و کاهش پروتئین کینازهای وابسته به سایکلین (۴۳) نسبت داده می‌شود. ترکیبات انار سبب مهار رگ‌زایی از طریق کاهش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در اندوتلیال ورید ناف انسان و MCF-7 خطوط سلول سرطان پستان (۴۲) و در نتیجه مانع رشد تومور می‌شود.

تحقیقات اپیدمیولوژی نشان داده اند که سطوح بالای استروژن سرم (به طور عمده استرون و استرادیول) و سطوح پایین گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی بعد از یائسگی، خطر ابتلا به سرطان پستان را به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می‌دهد. بعد از یائسگی، بیشترین میزان استروژن خون از تبدیل آندروژن آدرنال به استرون حاصل می‌شود که برخی از استرون‌ها به استرادیول (استروژن فعال در بافت پستان) تبدیل می‌گردد. بازداری یا مهار سیکلوژناز توسط ترکیبات موجود در میوه انار، روغن دانه یا ترکیبات خالص شده انار، سبب کاهش PGE2 (کاهش دهنده بیان آروماتاز) می‌شود و آندروژن آدرنال را به استرون تبدیل می‌کند. به نظر می‌رسد که الاجیک اسید سبب آپوپتوز، مهار فعالیت مسیرهای التهابی و رگ‌زایی می‌گردد (۴۵). این روش در مدل‌های حیوانی آزمون شده است و نیاز به تأیید در پژوهش‌های انسانی دارد.

فرآورده‌های آن در مورد برخی سرطان‌ها به اختصار بیان شده است.

#### پیشگیری از سرطان پوست

توسعه روش‌های مکانیسم محور برای پیشگیری و درمان سرطان کشنده پوست (غیر ملانوم)، به عنوان یک نیاز فوری مطرح می‌باشد. پوست اندامی است که بیشترین دسترسی به نور خورشید را دارد و به طور مستقیم در معرض اثرات زیان‌بار اشعه ماورای بنفش قرار می‌گیرد. این اشعه به عنوان عامل تسریع کننده تغییرات مرتبط با پیر شدن، چین و چروک‌های زبر و نرم، بافت خشن پوست، خشکی، تلانژکتازی (Telangiectasia) و دیس‌پیگمنت می‌باشد و منجر به آسیب DNA سلول‌های پوست می‌گردد (۳۵). استفاده از انار و فرآورده‌های آن با توجه به توانایی بازدارنده بالقوه آن‌ها در برابر صدمات ناشی از اشعه ماورای بنفش، مورد توجه جدی قرار گرفته است (۳۶).

#### پیشگیری از سرطان پروستات

سرطان پروستات دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان می‌باشد. طبق گزارش مطالعات آزمایشگاهی، فرآورده‌های انار در مهار رشد سلول‌های سرطانی پروستات، القای آپوپتوز خطوط سلولی سرطان پروستات، سرکوب توانایی تهاجمی سلول‌های PC-3 و کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی پروستات DU-145 نقش دارد (۳۴، ۳۷). انار شاید بتواند سرطان پروستات را از طریق ویژگی‌هایی مانند آپوپتوز، ضد اکسایشی، ضد پروليفراتیو و خواص ضد التهابی تحت تأثیر قرار دهد و این امر بیانگر مفید بودن آن در کاهش سرعت یا جلوگیری از متاستاز سلول‌های سرطانی می‌باشد (۳۸). Malik و همکاران بیان نمودند که آب انار ممکن است در پیشگیری شیمیایی و شیمی‌درمانی سرطان پروستات مؤثر باشد. همچنین عصاره میوه انار اثرات ضد توموری قابل توجهی را در پوست موش نشان داده است (۳۹). باید توجه داشت که آندروژن و گیرنده آندروژن به عنوان عوامل خطر در پیشرفت

اثرات مانند مهار سیکلواکسیژناز-۲ و بیوستنز ایکوزانوئید (۴۹)، سرکوب هم‌افزایی بیان سیتوکین التهابی (۴۷) و مهار ماتریکس متالوپروتیناز (۵۰) را شامل می‌شود. فرایندهای التهابی توسط عوامل بیولوژیکی و یا شیمیایی شامل آنزیم‌های پیش‌التهابی و سیتوکین‌ها و یا ترکیبات دارای وزن مولکولی کم مانند ایکوزانوئید و تخریب آنزیمی بافت شروع می‌شوند (۵۱). در پژوهش‌های متعدد بیان شده است که سیکلواکسیژناز-۲ با فرایندهای التهابی مرتبط می‌باشد. این آنزیم، ایزوفرم سیکلواکسیژناز و مسؤل کاتالیز آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین است. ایزوفرم دیگر آن، سیکلواکسیژناز-۱ جهت تنظیم فرایندهای هموستازی می‌باشد (۵۱). خواص ضد التهابی میوه انار در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است (۴۶، ۴۹، ۵۲، ۱۹).

#### تأثیر بر سلامت قلب و عروق

در حالی که اصلاح الگوهای غذایی و افزایش فعالیت بدنی زیربنای اقدامات پیشگیرانه اولیه در کاهش بیماری عروق کرونر قلب و سکت می‌باشد، نقش ترکیبات زیست فعال بر پایه گیاهان بسیار مورد توجه قرار گرفته است؛ چرا که یک رابطه منفی بین مصرف این ترکیبات و بیماری‌های قلبی-عروقی وجود دارد. انار به عنوان منبع سرشار فلاونوئیدها و الاجی تانن‌ها، دارای فعالیت ضد اکسایشی قوی و ضد التهابی می‌باشد که آسیب اکسیداتیو و التهاب منجر به بیماری‌های قلبی-عروقی را بی‌اثر می‌سازد (۵۳). استرس اکسیداتیو به عنوان عامل عمده بیماری‌های قلبی-عروقی، در اثر رادیکال‌های آزاد بسیار واکنش پذیر و یا کاهش مکانیسم‌های دفاعی برای حفاظت در برابر آسیب بیولوژیک رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌گردد و بیانگر عدم تعادل بین تشکیل رادیکال‌های آزاد و ضد اکساینده‌ها می‌باشد. همچنین، تصور بر این است که اکسیداسیون LDL به آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی کمک می‌نماید. اکسیداسیون LDL نقش مهمی در ایجاد آترواسکلروز دارد. وقتی LDL اکسید شود، تمایل آن به گیرنده‌اش کاهش می‌یابد و جمع شدن LDL اکسیده در

#### پیشگیری از سرطان روده بزرگ

گزینه‌های درمانی مطرح شده در مورد سرطان روده بزرگ مانند جراحی و شیمی درمانی با محدودیت‌هایی مواجه است. علاوه بر این، در مراحل پیشرفته این احتمال وجود دارد که بیماران نسبت به درمان‌های مختلف بی‌تفاوت باشند. ترکیبات شیمیایی انار پتانسیل مهار تکثیر سلول‌های سرطان روده بزرگ و آپوپتوز را از طریق تلفیق عوامل رونویسی سلولی و سیگنالینگ پروتئین‌ها دارند (۲۱). شواهدی مبنی بر وجود اثر ضد سرطانی الاجی تانن‌های انار (از طریق الاجیک اسید) وجود دارد که باعث آپوپتوزیس خط سلول سرطان روده بزرگ انسان از طریق مسیر طبیعی با آزاد کردن سیتوکروم C به سیتوزول، فعال شدن کاسپاز آغازگر ۹ و کاسپاز افکتور ۳ و کاهش میزان لنفوم سلول B می‌گردد. علاوه بر این، استفاده از انار در درمان سلول‌های Caco-2، منجر به جلوگیری از فاز S چرخه سلول، کاهش سایکلین‌های A و B1 و افزایش مقدار سایکلین E شد (۴۶). پژوهش Adams و همکاران نشان داد که آب انار سبب سرکوب فعالیت سرطان از طریق ترکیب اثرات ضد اکساینده و ضد التهاب با تعدیل سیگنال‌دهی سلول‌های التهابی در سلول‌های سرطان روده بزرگ می‌گردد (۴۷).

#### فعالیت ضد التهابی

التهاب، اولین سیستم دفاع فیزیولوژیک در بدن انسان می‌باشد که می‌تواند بدن را در برابر آسیب‌های ناشی از زخم‌های فیزیکی، سموم و... محافظت نماید. شواهد اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که بسیاری از سرطان‌ها ناشی از محل عفونت، تحریک مزمن و التهاب می‌باشند (۴۸). واکنش التهابی منجر به استرس اکسیداتیو پایدار و سازمان‌دهی ریز محیط‌تومور به عفونت‌های میکروبی می‌گردد که ممکن است به علت صدمه به بافت‌های عفونی و یا غیر عفونی رخ دهد. مشخص شده است که انار و ترکیبات شیمیایی جداسازی شده از آب، پوست و دانه آن، طیف وسیعی از

انار و فرآورده‌های آن می‌توانند بخشی از پژوهش‌ها باشند. فعالیت ضد دیابت میوه انار در پژوهش‌های متعددی گزارش شده است (۳۲). در حال حاضر ترکیبات اصلی با خواص ضد دیابتی، ترکیبات پلی‌فنلی می‌باشد که ممکن است قند خون را از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله ممانعت از جذب قند در روده و یا ممانعت از جذب آن توسط بافت‌های پیرامونی تحت تأثیر قرار دهد (۵۶). چندین مطالعه در شرایط آزمایشگاهی بر روی سلول‌های کشت شده نشان داد که پلی‌فنل‌ها ممکن است سبب افزایش جذب گلوکز توسط بافت‌های پیرامونی شوند که این موضوع می‌تواند باعث کاهش قند خون گردد (۵۶). مکانیسم اثر آن شامل مهار گلوکونوژنز (۵۷)، تحریک آدرنژیک جذب گلوکز (۵۸) و تحریک ترشح انسولین توسط سلول‌های  $\beta$  پانکراس (۵۹) می‌باشد.

گل انار حاوی مقادیر فراوان الاجی تانن است که استفاده از آن در طب سنتی برای درمان بیماری دیابت رایج می‌باشد. برخی پژوهشگران اثر حفاظتی عصاره گل انار را بر قند خون، چربی خون، کلسترول تام، LDL، پراکسیداسیون لیپید پانکراس و فعالیت‌های هر دو حالت ضد اکساینده آنزیمی و غیر آنزیمی را در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت مورد بررسی قرار دادند (۶۰-۶۳). محققان گزارش کردند که افزایش سطح گلوکز خون، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و همچنین میزان پراکسیداسیون لیپیدها که در اثر کاهش HDL، محتوای گلوکوتاتیون و آنزیم‌های ضد اکسایشی (گلوکوتاتیون پراکسیداز)، گلوکوتاتیون ردوکتاز، گلوکوتاتیون اس‌ترانسفراز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز ایجاد شده است را می‌توان با تجویز عصاره آبی گل انار معکوس کرد (۶۰-۶۳). مطالعه‌ای نشان داد که عصاره آب انار مصرف شده به مدت چهار هفته، سبب بهبود اثرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک دیابت و فشار خون القا شده در موش‌های صحرایی نژاد ویستار گردید (۶۴).

هیپرلیپیدمی و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت، آن‌ها را در معرض بیماری‌های قلبی قرار می‌دهد.

ماکروفازها، منجر به پیدایش سلول‌های کف‌آلود و ایجاد آترواسکلروز می‌شود (۱۴).

محققان دریافته‌اند که مصرف روزانه آب انار ممکن است ایسکمی میوکارد ناشی از استرس را در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بهبود بخشد. آب انار نه تنها مانع سخت شدن شریان‌ها و کاهش صدمه به عروق می‌شود، بلکه پیشرفت بیماری عروق کرونر را معکوس می‌سازد (۵۴). مطالعه‌ای نشان داد که ضایعات آترواسکلروتیک و پراکسیدهای لیپیدی با مصرف عصاره‌های گل انار، پوست انار، دانه و آب انار در مدل‌های موش و سیستم‌های کشت سلولی کاهش یافت، اما عصاره هسته انار فاقد اثر بود (۵۵). به طور مشابه، عصاره تهیه شده از فرآورده‌های جانبی انار (بخش باقی مانده میوه کامل انار پس از آبگیری) بیش از ۵۷ درصد میزان ضایعه آترواسکلروتیک را کاهش داده، سبب کاهش نشانگرهای استرس اکسیداتیو در مدل موش گردید (۲۹). با وجود سؤالات باقی مانده در زمینه زیست‌دسترسی و متابولیسم الاجی تانن‌های انار، کاهش قابل توجه میزان ضایعات آترواسکلروتیک، کاهش پراکسیداسیون لیپید پلاسما و مهار جذب LDL اکسید شده توسط ماکروفازها مشاهده گردید (۵۳). بر اساس مطالعات بالینی انسانی و داده‌های حیوانی، به نظر می‌رسد که مصرف آب انار و عصاره انار برای حفظ و یا بهبود سلامت قلب و عروق امیدوار کننده باشد.

#### ویژگی‌های ضد دیابتی

دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک جهان است و همچنان در حال افزایش می‌باشد. فدراسیون بین‌المللی دیابت (International Diabetes Federation یا IDF)، تعداد افراد مبتلا به دیابت جهان را ۱۹۴ میلیون نفر در سال ۲۰۰۳ گزارش کرد که در سال ۲۰۲۵ به ۳۳۳ میلیون نفر افزایش خواهد یافت. با توجه به نظر سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO)، این بیماری بعد از اختلالات قلبی-عروقی و تومور، سومین بیماری شایع در جهان می‌باشد. یکی از راه‌های کنترل دیابت، رژیم غذایی می‌باشد که میوه

## تأثیر انار بر سلامت پوست

صدمه به پوست در نتیجه روند طبیعی پیری و آسیب شدید ناشی از آفتاب رخ می‌دهد. عوارض ناشی از قرار گرفتن طولانی مدت در معرض اشعه ماورای بنفش شامل استرس اکسیداتیو، پیری زودرس پوست، آفتاب سوختگی، سرکوب سیستم ایمنی و سرطان پوست می‌باشد (۷۰). محصولات مراقبت از پوست حاوی عصاره انار و روغن دانه انار به طور فزاینده‌ای با وعده جوان‌سازی، جوانی و زیبایی در دسترس عموم می‌باشند. با این حال، پژوهش‌ها در مورد توانایی انار به عنوان یک ترکیب مؤثر آرایشی-درمانی (زیباسازی) در مراحل اولیه توسعه است (۱).

در کشت‌های سلول انسانی، عصاره روغن هسته انار سبب افزایش تعداد سلول‌های کراتینوسیت و در نتیجه افزایش ضخامت اپیدرم گردید، اما عصاره پوست انار (به میزان کمتر عصاره‌های آب میوه تخمیری و تفاله هسته) تأثیری بر کراتینوسیت نداشت، ولی تعداد سلول‌های فیبروبلاست (بیانگر تحریک مکانیسم بازسازی پوست) را افزایش داد (۵۰). فقط یک مطالعه در ارتباط با محصول آرایشی انار در نمونه‌های انسانی مورد ارزیابی قرار گرفته است (۷۱) که در آن ۲۰ زن ۶۵-۳۵ ساله، کرم مورد نظر (دارونما یا تیمار) را به مدت ۶۰ روز به نیمی از صورت خود و دو بار در روز استفاده کردند. در مورد کرم انار، افزایش اندکی در صافی پوست مشاهده شد. این کرم ترکیبی از انار، چای سبز و سفید و منگوستن هندی بود؛ به طوری که نمی‌توان بر اساس داده‌های حاصل شده، این اثر را به انار نسبت داد. تاکنون داده‌های علمی محدودی جهت تأیید ادعاهای آرایشی انار وجود دارد. به هر حال، کشت سلولی در این زمینه می‌تواند اثر حفاظتی عصاره انار در بازسازی سلول پوستی را تقویت نماید و پایه‌ای برای پژوهش‌ها در آزمایش‌های بالینی انسانی باشد.

## تأثیر بر سلامت دهان و دندان

انار حاوی ترکیبات مختلف به ویژه فلاونوئیدهای پلی فنلی است که می‌تواند به بهداشت دهان و دندان به ویژه

استرس اکسیداتیو به میزان ۳۵ درصد با مصرف روزانه ۵۰ میلی لیتر آب انار به مدت چهار هفته کاهش یافت که به افزایش پایداری و فعالیت HDL سرم- مرتبط با ماکروفاژ پاراکسوناز- نسبت داده شد (۶۵). پس از هشت هفته مصرف کنسانتره آب انار (۴۰ گرم) توسط ۲۲ بیمار مبتلا به دیابت، چربی خون بر مبنای کاهش کلسترول تام، کلسترول LDL و نسبت LDL به HDL بهبود یافت (۶۶). مصرف آب انار (۵۰ میلی لیتر در روز) به مدت سه ماه در گروه بیماران مبتلا به دیابت و گروه سالم (شاهد)، سبب کاهش ۲۳ درصدی پراکسیدهای لیپیدی سرم، به عنوان شاخص افزایش کلی فعالیت ضد اکسایشی در داخل بدن، گردید (۶۷). همچنین، مصرف آب انار از نظر شاخص‌های قند خون، دارای عواقب منفی بود (۶۷-۶۵). این نتایج بالینی فقط دربرگیرنده تعداد کمی از بیماران بود که با پژوهش‌های انجام شده در مدل حیوانی تقویت شده است.

## تأثیر بر آرتریت روماتوئید

اثر عصاره میوه انار بر آرتریت (التهاب مفاصل) به میزان محدودی در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است. عصاره میوه انار اضافه شده به آب آشامیدنی موش، به میزان قابل توجهی بروز و شدت آرتروز را در مدل آرتریت ناشی از کلاژن به تأخیر انداخت و کاهش داد. همچنین، باعث کاهش سیتوکین التهابی اینترلوکین ۶ شد (۴۹). مطالعه دیگری گزارش کرد که آب انار سبب جلوگیری از آسیب سلول‌های غضروفی در استئوآرتریت وابسته به دوز در موش گردید (۶۸). پیش تیمار عصاره میوه انار (غنی از آنتوسیانین) در نمونه‌های غضروف استئوآرتریت انسانی (کشت سلولی سلول‌های غضروفی) در شرایط آزمایشگاهی، مانع سمیت سلولی ناشی از اینترلوکین ۱-B شد و از تخریب غضروف بر مبنای کاهش انتشار پروتئوگلیکان جلوگیری کرد (۶۹). این تحقیقات اثرات مثبت مصرف انار بر آرتروز را نشان داد. بنابراین می‌تواند به عنوان مبنایی برای مطالعه اثرات در آزمایش‌های بالینی انسانی باشد.

باکتری / قارچ، سبب افزایش ماندگاری مواد غذایی و جلوگیری از مسایل مرتبط با سلامت، بوی نامناسب، طعم نامطلوب، مشکلات بافتی و یا تغییر رنگ می‌شود؛ چرا که این تغییرات در نتیجه سیستم‌های آنزیمی یا متابولیک میکروارگانیسم‌های اصلی تغییر دهنده مواد غذایی صورت می‌گیرد. به طور کلی، ترکیبات ضد میکروبی دارای آستانه غلظت متفاوتی از نظر مهار و غیر فعال‌سازی میکروارگانیسم‌ها می‌باشند. آستانه این ترکیبات به محل اثر خاص ماده ضد میکروبی شامل دیواره سلولی، غشای سلولی، آنزیم‌های متابولیک، سنتز پروتئین و سیستم‌های ژنتیکی بستگی دارد. مکانیسم دقیق یا محل اثر ترکیبات ضد میکروبی در مواد غذایی اغلب شناخته شده نیست و یا به خوبی مشخص نشده است. شناسایی محل اثر خاص ترکیب ضد میکروبی با در نظر گرفتن واکنش‌های تداخلی که به صورت هم‌زمان اتفاق می‌افتد، مشکل می‌باشد (۳۲).

به طور کلی، اثر بازدارندگی عصاره انار به محتوای ترکیبات فنولیک، آنتوسیانین و تانن‌های میوه نسبت داده می‌شود. ویژگی آمفی‌پاتیک ترکیبات فنلی موجود در انار، می‌تواند برهم‌کنش آن‌ها با غشاهای زیستی و در نتیجه فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را توضیح دهد (۷۹). توضیح احتمالی دیگر ممکن است مشارکت گروه هیدروکسیل در تشکیل پیوند هیدروژنی و اسیدیته ترکیبات فنلی باشد (۸۰). همچنین، مکانیسم مرتبط با تأثیر ترکیبات فنولیک بر میکروارگانیسم‌ها را می‌توان در ارتباط با واکنش آن‌ها با گروه سولفیدریل پروتئین‌ها و عدم دسترسی میکروارگانیسم‌ها به این سوبستراها یا ممانعت از ترشح پروتئین باکتریایی دانست (۸۱).

به طور کلی، تانن‌ها به عنوان سم برای میکروارگانیسم‌ها در نظر گرفته می‌شوند. تانن در محیط محلول سبب ایجاد کمپلکس‌های پایدار به طور عمده با پروتئین و به میزان کمتر با کربوهیدرات‌ها و یا یون‌های فلزی فیزیولوژیک (مانند آهن و مس) می‌گردد (۸۲). کمپلکس تانن‌ها با آنزیم‌ها سبب تغییر ترکیب ساختاری و در نتیجه مهار فعالیت آنزیمی آن‌ها می‌شود. تشکیل کمپلکس با پروتئین

در ارتباط با گسترش التهاب لثه کمک نماید (۷۲). بالا بودن محتوای ترکیبات پلی‌فنولی انار در مخاط دهان در مقایسه با سایر بافت‌ها، می‌تواند در سلامت دهان مدنظر قرار گیرد؛ چرا که بافت دهان به صورت مداوم در معرض استرس اکسیداتیو محیط و رژیم غذایی قرار دارد (۷۳). شستشوی دهان با عصاره انار سبب کاهش فعالیت  $\alpha$ -گلوکوزیداز بزاق (آنزیم تجزیه کننده ساکارز) و افزایش فعالیت سرولوپلاسمین (آنزیم ضد اکساینده) می‌گردد (۷۴). علاوه بر این، مؤثر بودن ژل حاوی عصاره‌های گیاه آب‌بشقابی و انار در درمان کمکی پریودنتال گزارش شده است (۷۵). تانن‌ها سبب مهار  $\alpha$ -آمیلاز بزاق انسان می‌شود که این آنزیم منبع غذایی را برای میکروارگانیسم پوساننده دندان در سطح آن فراهم می‌آورد (۷۶). خوردن انار به علت داشتن ویژگی‌های ضد باکتری و عوامل ضد اکساینده، می‌تواند در تحقیقات مرتبط با سلامت دهان و لثه مورد توجه قرار گیرد.

اثرات مفید استفاده از عصاره انار به عنوان ضد باکتری و ضد قارچی موضعی در بهداشت دهان و دندان، در آزمایش‌های بالینی انسانی گزارش شده است. ۲۱ بیمار از ۳۰ نفر بیمار مبتلا به دنچر استوماتیت تیمار شده با عصاره ژل انار با ۲۷ بیمار از ۳۰ بیمار که میکرونازول استاندارد دریافت کرده بودند، مورد مقایسه قرار گرفتند (۷۷). اگرچه درمان با عصاره انار میزان موفقیت کمتری از میکرونازول داشت، اما نتایج در بیماران دریافت کننده این تیمار، پتانسیل آن را برای توسعه به یک محصول مؤثرتر نشان داد. همچنین مشخص شد که عصاره انار یک تمیز کننده ضد پلاک مؤثر و دارای اثر مشابه با کلرهگزیدین می‌باشد (۷۸) که جهت شستشوی دندان‌ها به صورت سه بار در روز برای کاهش خطر ابتلا به التهاب لثه پیشنهاد گردید (۷۲).

#### اثرات ضد میکروبی

ترکیبات ضد میکروبی طبیعی با منشأ میکروبی، حیوانی یا گیاهی دارای فعالیت متوقف‌کنندگی یا کشندگی

بالینی انسانی در طی ۱۲ ماه می‌باشد که انار به همراه چند مکمل گیاهی شامل کوهش سیاه و هشت جزء دیگر ارزیابی گردید. باید توجه داشت که در این پژوهش نه تنها انار به طور مستقل مورد آزمایش قرار نگرفت، بلکه مکمل چند گیاه نیز تأثیری بر روی علائم گرگرفتگی یائسگی نداشت (۹۲).

در مقابل، برخی از دلایل اولیه در مدل‌های حیوانی برای کنترل وزن با استفاده از عصاره انار (۶۲) یا روغن هسته انار (۹۴، ۹۵) و اثرات ضد التهابی عصاره انار در برابر کولیت اولسراتیو و بیماری التهاب روده در مدل‌های حیوانی (۹۶، ۴۶) گزارش شده است. این پژوهش‌ها بیانگر مطالعات اولیه در مورد اثرات انار در حوزه مسایل مرتبط با سلامت می‌باشد و در کل نیاز به پژوهش بیشتر در مدل‌های حیوانی با اثرات مثبت اولیه انار احساس می‌شود.

#### سمیت و برهم‌کنش دارویی

آزمایش‌های بالینی انسانی که تاکنون انجام شده است، بیشتر دربرگیرنده مصرف میزان متوسط آب انار، کنسانتره انار و یا پودر است که محتوای پلی‌فنلی آن‌ها معادل ۸ اونس می‌باشد. به طور کلی، در این پژوهش‌ها ایمن بودن مصرف میوه‌های تازه و آب انار گزارش شده است. متوسط دوز کشنده عصاره میوه انار استاندارد شده با ۳۰ درصد پونیکالاجین، بیشتر از ۵ گرم در کیلوگرم وزن بدن بیان شد. اثرات سمی حتی در بالاترین دوز با تغذیه عصاره میوه انار در محدوده بین ۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش و یستار به مدت ۹۰ روز وجود نداشت (۹۷). نتایج یک مطالعه با هدف بررسی ایمنی پودر تجاری عصاره انار (۱ یا ۲ کپسول در روز در برابر دارونما) که بر روی ۶۴ نفر دارای اضافه وزن انجام گرفت، اثر منفی قابل توجه و یا تغییر در شاخص‌های عملکرد کلیه یا کبد در طول دوره درمانی ۲۸ روزه گزارش نشد (۴۸)؛ در حالی که این شواهد و دلایل محدود می‌باشند، اما بیانگر آن است که یک فرد سالم ممکن است بدون نگرانی، روغن انار و آب میوه یا

دیواره سلولی سبب کاهش نفوذپذیری دیواره سلولی شده، انتقال سوبسترا به سلول را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، تانن میزان دسترسی باکتری به یون‌های فلزی را با تشکیل کمپلکس (با یون‌های فلزی) کاهش می‌دهد. کاهش یون‌های فلزی، اثر معکوسی بر فعالیت متالوآنزیم‌ها در سلول‌های میکروبی دارد (۸۳).

خواص ضد ویروسی، ضد قارچی و ضد باکتریایی فرآورده‌های انار تا حدودی در شرایط آزمایشگاهی، اما به میزان بسیار محدودتری در مدل‌های حیوانی و یا آزمایش‌های بالینی انسانی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این راستا، نقش ترکیبات انار در جلوگیری از اتصال ذرات ویروسی HIV (Human immunodeficiency virus) به گیرنده‌های آن گزارش شده است (۸۴)، اما مطالعات جهت بررسی کارایی آن در جمعیت‌های انسانی و کنترل HIV مشکل بوده، نیاز به مجوزهای قانونی دارد (۱). توانایی عصاره انار در مهار ویروس آنفلوانزا (از طریق جلوگیری از همانندسازی آن، مهار آگلوتیناسیون سلول‌های قرمز خون و داشتن فعالیت ویروس‌کشی) به پونیکالاجین انار نسبت داده شده است (۸۵). به تازگی در یک مقاله مروری، تأثیر انار و فرآورده‌های آن بر میکروارگانیزم‌های عامل فساد و بیماری‌زا گزارش شده است (۸۶).

#### تأثیر بر سایر بیماری‌ها

مطالعات مربوط به بیماری انسداد مزمن ریه (۸۷)، آلزایمر (۸۸)، محافظت نورونی نوزادان (۸۹)، ناباروری مردان (۹۰)، اختلال در نعوظ (۹۱)، یائسگی (۹۲) و عملکرد ایمنی بدن (۹۳) محدود به مطالعات حیوانی بوده و بهبود قابل توجهی در بیماری پس از مصرف انار گزارش نشده است. از بین آن‌ها، بیماری انسداد مزمن ریه و اختلال در نعوظ در تحقیقات بالینی انسانی مورد بررسی قرار گرفته است، اما اثر مثبتی مشاهده نگردید. در حال حاضر نکته ویژه این واقعیت است که مکمل‌های انار برای تسکین علائم یائسگی به فروش می‌رسند. در این راستا، تنها مطلب علمی منتشر شده در متون علمی، مرتبط با یک آزمایش

۲ و سرکوب هم‌افزایی بیان سیتوکین التهابی) و اثرات ضد پرولیفراتیو سلولی (با مدولاسیون پروتئین‌های BCL-2، افزایش P21 و P27، کاهش پروتئین کینازهای وابسته به سایکلین و توقف چرخه سلولی) و فعالیت ضد سرطانی [از طریق مهار آنزیم‌های فاز I یا ممانعت از تشکیل ترکیبات سرطان‌زا، القا و تحریک آنزیم‌های فاز II (سم‌زدایی)، جارو کردن عوامل واکنشی DNA، مدولاسیون هورمون‌های هموستاتیک، سرکوب تکثیر بیش از حد سلول‌ها توسط مواد سرطان‌زا، القای آپوپتوز، کاهش آنژیوژنز تومور و مهار بیان فنوتیپی سلول‌های پیش‌تومور و تومور، مهار فعالیت متالوپروتئین‌های انتخابی، کاهش فعالیت چسبندگی کیناز و کاهش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی] به عنوان اثرات فراسودمند مورد مطالعه قرار گرفته و گزارش شده است.

در این راستا، مهار سرطان‌های پروستات، پستان، روده بزرگ، پوست، ریه، دهانه رحم و خون با استفاده از فرآورده‌های انار مورد مطالعه قرار گرفته است. در بین این موارد، اثرات مثبت مصرف آب انار بر سرطان پروستات انسان اثبات شده، اما در حال حاضر اثرات مفید میوه انار در ارتباط با سایر سرطان‌ها کمتر شناخته شده است. نتایج تحقیقی گزارش کرد که ترکیبات پلی‌فنلی انار ممکن است قند خون را از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله مهار گلوکونئوژنز، تحریک آدرنرژیک جذب گلوکز و تحریک ترشح انسولین توسط سلول‌های  $\beta$  پانکراس، ممانعت از جذب قند در روده و یا ممانعت از جذب آن توسط بافت‌های پیرامونی، کنترل نماید. همچنین، محصولات مراقبت از پوست حاوی عصاره انار و روغن دانه انار که با وعده جوان‌سازی، جوانی و زیبایی در دسترس عموم می‌باشد، جهت استفاده به عنوان ترکیب مؤثر آرایشی-درمانی (زیباسازی) در مراحل اولیه توسعه است. در ارتباط با خواص ضد میکروبی انار باید توجه داشت که خواص ضد ویروسی، ضد قارچی و ضد باکتریایی فرآورده‌های انار تا حدودی در شرایط آزمایشگاهی، اما به میزان بسیار محدودتری در مدل‌های

حتی عصاره‌های پودر انار را به میزان متعادل بدون خطرپذیری زیاد مصرف نماید (۱).

### نتیجه‌گیری

همان‌طور که بیان شد، ایران یکی از بزرگ‌ترین تولیدکنندگان انار با بیشترین تنوع ارقام در دنیا است. اهمیت شناسایی مواد غذایی سلامتی‌زا با افزایش آگاهی جامعه روز به روز افزایش می‌یابد و صنایع مختلف به دنبال مواد غذایی و ترکیباتی هستند که چنین اهدافی را به همراه داشته باشند. در حال حاضر، میوه انار، آب و عصاره‌های آن به طور گسترده‌ای با یا بدون پشتوانه علمی به مصرف کنندگان به عنوان یک غذای خارق‌العاده با طیف وسیعی از اثرات درمانی به فروش می‌رسد. به نظر می‌رسد خواص دارویی-درمانی خاص ذکر شده برای انار و فرآورده‌های آن، جهت تأیید به مبانی علمی معتبری نیاز دارد.

گرایش‌های اخیر به محصولات انار ناشی از نقش مفید این میوه در پیشگیری از سرطان پروستات، پیشگیری از اکسیداسیون LDL، HDL و کلسترول، کاهش فشار خون، التهاب مفاصل، کم‌خونی، اسهال، التهاب، بیماری‌های زنان، توسعه آترواسکلروز، تولید سیتوکین‌ها، بیماری آلزایمر و... می‌باشد. این اثرات مفید به طیف گسترده‌ای از ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در انار و به طور عمده به تانن‌ها و آنتوسیانین‌ها نسبت داده می‌شود؛ به طوری که ظرفیت ضد اکسایشی بالای فرآورده‌های انار در شرایط آزمایشگاهی به طور عمده به محتوای بالای ترکیبات پلی‌فنلی، به ویژه الاجی تانن‌ها نسبت داده می‌شود. تانن‌های موجود در انار توسط باکتری‌های روده به یورولیتینین متابولیزه می‌شود که فعالیت ضد اکسایشی برخی یورولیتینین‌ها در بافت سلولی، در سنجش مبتنی بر سلول گزارش شده است.

نقش انار و فرآورده‌های آن در جارو کردن رادیکال‌های آزاد، بازداري آنزیم‌های اکسیدان، تحریک آنزیم‌های ضد اکسایشی (گلوکوتایون پراکسیداز، گلوکوتایون ردوکتاز، گلوکوتایون اس ترانسفراز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز)، اثرات ضد التهابی (از طریق مهار سیکلواکسیژناز-

می‌برد. گزارش‌های مجله‌های پزشکی از سال ۲۰۰۰ تاکنون بیانگر این نکته می‌باشد که گرایش به انار به عنوان یک محصول دارویی و تغذیه‌ای افزایش یافته است؛ به طوری که بیش از ۱۸۰ مقاله علمی در ارتباط با اثرات سلامت‌بخش انار منتشر شده است. تحقیقات علمی انجام شده در طول چند دهه گذشته نیز منجر به کشف مبانی معتبر و علمی برخی از کاربردهای سنتی انار گردیده است؛ بدین معنی که در آزمایش‌های بالینی انسانی در مورد بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و سرطان پروستات نتایج امیدوار کننده‌ای گزارش شده است.

حیوانی و یا آزمایش‌های بالینی انسانی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این راستا، نقش ترکیبات انار در جلوگیری از اتصال ذرات ویروسی HIV به گیرنده‌های آن گزارش شده است، اما مطالعات جهت بررسی کارایی آن در جمعیت‌های انسانی و کنترل HIV مشکل است و نیاز به مجوزهای قانونی دارد.

به طور کلی می‌توان گفت که پژوهش در مورد خواص سلامت‌بخش انار، روند رشد سریعی را تجربه می‌نماید. با این وجود، تحقیقات در مورد انار به عنوان یک غذای فراسودمند و منبع ترکیبات دارویی در مراحل ابتدایی به سر

## References

- Johanningsmeier SD, Harris GK. Pomegranate as a functional food and nutraceutical source. *Annu Rev Food Sci Technol* 2011; 2: 181-201.
- Food and Agriculture Organization. Project document for a regional standard for pomegranate prepared by the Islamic Republic of Iran [Online]. [cited 2009 Jan 26]; Available from: URL: [ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CCNEA/ccnea5/ne05\\_09e.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CCNEA/ccnea5/ne05_09e.pdf)
- Fadavi A, Barzegar M, Azizi MH, Bayat M. Note. Physicochemical composition of ten pomegranate cultivars (*Punica granatum* L.) grown in Iran. *Food Science and Technology International* 2005; 11(2): 113-9.
- Aarabi A, Barzegar M, Azizi M. Effect of cultivar and cold storage of pomegranate (*Punica granatum* L.) juices on organic acid composition. *ASEAN Food Journal* 2008; 15(1): 45-55.
- Alighourchi H, Barzegar M, Abbasi S. Effect of gamma irradiation on the stability of anthocyanins and shelf-life of various pomegranate juices. *Food Chemistry* 2008; 110(4): 1036-40.
- Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000; 48(10): 4581-9.
- Fadavi A, Barzegar M, Azizi MH. Determination of fatty acids and total lipid content in oilseed of 25 pomegranates varieties grown in Iran. *Journal of Food Composition and Analysis* 2006; 19(6-7): 676-80.
- Amakura Y, Okada M, Tsuji S, Tonogai Y. Determination of phenolic acids in fruit juices by isocratic column liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2000; 891(1): 183-8.
- Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(3): 203-17.
- van Elswijk DA, Schobel UP, Lansky EP, Irth H, van der Greef J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. *Phytochemistry* 2004; 65(2): 233-41.



11. Choi DW, Kim JY, Choi SH, Jung HS, Kim HJ, Cho SY, et al. Identification of steroid hormones in pomegranate (*Punica granatum*) using HPLC and GC–mass spectrometry. *Food Chemistry* 2006; 96(4): 562-71.
12. Negi P, Jayaprakasha G, Jena BS. Antioxidant and antimutagenic activities of pomegranate peel extracts. *Food Chemistry* 2003; 80(3): 393-7.
13. Venkata Sai Prakash C, Prakash I. Bioactive chemical constituents from pomegranate (*Punica granatum*) juice, seed and peel-a review. *Int J Res Chem Environ* 2011; 1(1): 1-18.
14. Akpinar-Bayazit A, Ozcan T, Yilmaz-Ersan L. The therapeutic potential of pomegranate and its products for prevention of cancer. In: Georgakilas A, Editor. Cancer prevention - from mechanisms to translational benefits. London, UK: InTech; 2012.
15. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16(6): 360-7.
16. Alighourchi HR. Identification and determination of some functional compounds and physicochemical characteristics of five Iranian pomegranate juices and their variation during storage, thermal and non-thermal processings [Thesis]. Tehran, Iran: Tarbiat Modares University; 2013. [In Persian].
17. Alighourchi H, Barzegar M, Sahari M, bbasi S. Effect of sonication on anthocyanins, total phenolic content, and antioxidant capacity of pomegranate juices. *International Food Research Journal* 2013; 20(4): 1703-9.
18. Alighourchi H, Barzegar M, Abbasi S. Anthocyanins characterization of 15 Iranian pomegranate (*Punica granatum* L.) varieties and their variation after cold storage and pasteurization. *European Food Research and Technology* 2008; 227(3): 881-7.
19. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(2): 177-206.
20. Petti S, Scully C. Polyphenols, oral health and disease: A review. *J Dent* 2009; 37(6): 413-23.
21. Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, Suchard M, Li Z, Heber D. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr* 2006; 136(10): 2481-5.
22. Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice. *Clin Chim Acta* 2004; 348(1-2): 63-8.
23. Seeram NP, Zhang Y, McKeever R, Henning SM, Lee RP, Suchard MA, et al. Pomegranate juice and extracts provide similar levels of plasma and urinary ellagitannin metabolites in human subjects. *J Med Food* 2008; 11(2): 390-4.
24. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, Henning SM, Feng L, Dreher M, et al. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *J Agric Food Chem* 2008; 56(4): 1415-22.
25. Bialonska D, Kasimsetty SG, Khan SI, Ferreira D. Urolithins, intestinal microbial metabolites

- of Pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay. *J Agric Food Chem* 2009; 57(21): 10181-6.
26. Halliwell B. Food-derived antioxidants: how to evaluate their importance in food and in vivo. In: Packer L, Editor. Handbook of antioxidants. Oxford, UK: Taylor & Francis, 2002. p. 1-46.
  27. Apak R, Guclu K, Demirata B, Ozyurek M, Celik SE, Bektasoglu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* 2007; 12(7): 1496-547.
  28. Moore J, Yu L. Methods for antioxidant capacity estimation of wheat and wheat-based food products. In: Yu L, Editor. Wheat antioxidants. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2007. p. 118-72.
  29. Rosenblat M, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Pomegranate byproduct administration to apolipoprotein e-deficient mice attenuates atherosclerosis development as a result of decreased macrophage oxidative stress and reduced cellular uptake of oxidized low-density lipoprotein. *J Agric Food Chem* 2006; 54(5): 1928-35.
  30. Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002; 50(17): 4791-5.
  31. Guo C, Wei J, Yang J, Xu J, Pang W, Jiang Y. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 2008; 28(2): 72-7.
  32. Viuda-Martos M, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2010; 9(6): 635-54.
  33. Tanaka T, Sugie S. Inhibition of colon carcinogenesis by dietary non-nutritive compounds. *Journal of Toxicologic Pathology* 2007; 20(4): 215-35.
  34. Lansky EP, Jiang W, Mo H, Bravo L, Froom P, Yu W, et al. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. *Invest New Drugs* 2005; 23(1): 11-20.
  35. Afaq F. Natural agents: cellular and molecular mechanisms of photoprotection. *Arch Biochem Biophys* 2011; 508(2): 144-51.
  36. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005; 113(3): 423-33.
  37. Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs* 2005; 23(2): 121-2.
  38. Wang L, Alcon A, Yuan H, Ho J, Li QJ, Martins-Green M. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells. *Integr Biol (Camb)* 2011; 3(7): 742-54.
  39. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(41): 14813-8.

40. Attard G, Sarker D, Reid A, Molife R, Parker C, de Bono JS. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development. *Br J Cancer* 2006; 95(7): 767-74.
41. Hong MY, Seeram NP, Heber D. Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. *J Nutr Biochem* 2008; 19(12): 848-55.
42. Toi M, Bando H, Ramachandran C, Melnick SJ, Imai A, Fife RS, et al. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis* 2003; 6(2): 121-8.
43. Mehta R, Lansky EP. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(4): 345-8.
44. Jeune MA, Kumi-Diaka J, Brown J. Anticancer activities of pomegranate extracts and genistein in human breast cancer cells. *J Med Food* 2005; 8(4): 469-75.
45. Sturgeon SR, Ronnenberg AG. Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention. *Nutr Rev* 2010; 68(2): 122-8.
46. Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Yanez-Gascon MJ, Selma MV, Azorin-Ortuno M, Toti S, et al. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J Nutr Biochem* 2010; 21(8): 717-25.
47. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 2006; 54(3): 980-5.
48. Heber D, Seeram NP, Wyatt H, Henning SM, Zhang Y, Ogden LG, et al. Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *J Agric Food Chem* 2007; 55(24): 10050-4.
49. Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity ex vivo and IL-1beta-induced PGE2 production in human chondrocytes in vitro. *J Inflamm (Lond)* 2008; 5: 9.
50. Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol* 2006; 103(3): 311-8.
51. Dao TT, Chi YS, Kim J, Kim HP, Kim S, Park H. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14(5): 1165-7.
52. Lee CJ, Chen LG, Liang WL, Wang CC. Anti-inflammatory effects of *Punica granatum* Linne invitro and in vivo. *Food Chemistry* 2010; 118(2): 315-22.
53. Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, Dornfeld L, Vaya J, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* 2001; 131(8): 2082-9.

54. Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, et al. Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(6): 810-4.
55. Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Reddy MK, Ferreira D, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E 0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem* 2008; 56(3): 1148-57.
56. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45(4): 287-306.
57. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M, Granner DK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J Biol Chem* 2002; 277(38): 34933-40.
58. Cheng J, Liu IM. Stimulatory effect of caffeic acid on  $\alpha 1A$  -adrenoceptors to increase glucose uptake into cultured C2 C12 cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2000; 362(2): 122-7.
59. Ohno T, Kato N, Ishii C, Shimizu M, Ito Y, Tomono S, et al. Genistein augments cyclic adenosine 3'5'-monophosphate(cAMP) accumulation and insulin release in MIN6 cells. *Endocr Res* 1993; 19(4): 273-85.
60. Huang TH, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD, et al. Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. *Br J Pharmacol* 2005; 145(6): 767-74.
61. Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H, et al. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(6): 1023-9.
62. Lan J, Lei F, Hua L, Wang Y, Xing D, Du L. Transport behavior of ellagic acid of pomegranate leaf tannins and its correlation with total cholesterol alteration in HepG2 cells. *Biomed Chromatogr* 2009; 23(5): 531-6.
63. Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(1): 50-4.
64. Mohan M, Waghulde H, Kasture S. Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytother Res* 2010; 24(Suppl 2): S196-S203.
65. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *J Agric Food Chem* 2008; 56(18): 8704-13.
66. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Med Food* 2004; 7(3): 305-8.
67. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187(2): 363-71.

68. Hadipour-Jahromy M, Mozaffari-Kermani R. Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice. *Phytother Res* 2010; 24(2): 182-5.
69. Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM. Punica granatum L. extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes in vitro. *J Nutr* 2005; 135(9): 2096-102.
70. Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: role in skin aging and neurodegeneration. *Free Radic Res* 2006; 40(12): 1259-68.
71. Hsu J, Skover G, Goldman MP. Evaluating the efficacy in improving facial photodamage with a mixture of topical antioxidants. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(11): 1141-8.
72. DiSilvestro RA, DiSilvestro DJ, DiSilvestro DJ. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. *Phytother Res* 2009; 23(8): 1123-7.
73. Johnson IT. New approaches to the role of diet in the prevention of cancers of the alimentary tract. *Mutat Res* 2004; 551(1-2): 9-28.
74. Bielli P, Calabrese L. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a 'moonlighting' protein. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59(9): 1413-27.
75. Sastravaha G, Gassmann G, Sangtherapitikul P, Grimm WD. Adjunctive periodontal treatment with Centella asiatica and Punica granatum extracts in supportive periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(3): 70-9.
76. Kandra L, Gyemant G, Zajacz A, Batta G. Inhibitory effects of tannin on human salivary alpha-amylase. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(4): 1265-71.
77. Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, Higino JS. Use of Punica granatum as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses* 2003; 46(5-6): 192-6.
78. Menezes SM, Cordeiro LN, Viana GS. Punica granatum (pomegranate) extract is active against dental plaque. *J Herb Pharmacother* 2006; 6(2): 79-92.
79. Veldhuizen EJ, Tjeerdsma-van Bokhoven JL, Zweijtzer C, Burt SA, Haagsman HP. Structural requirements for the antimicrobial activity of carvacrol. *J Agric Food Chem* 2006; 54(5): 1874-9.
80. Cristani M, D'Arrigo M, Mandalari G, Castelli F, Sarpietro MG, Micieli D, et al. Interaction of four monoterpenes contained in essential oils with model membranes: implications for their antibacterial activity. *J Agric Food Chem* 2007; 55(15): 6300-8.
81. Naz S, Siddiqi R, Ahmad S, Rasool SA, Sayeed SA. Antibacterial activity directed isolation of compounds from Punica granatum. *J Food Sci* 2007; 72(9): M341-M345.
82. Chung KT, Lu Z, Chou MW. Mechanism of inhibition of tannic acid and related compounds on the growth of intestinal bacteria. *Food Chem Toxicol* 1998; 36(12): 1053-60.
83. Goel G, Puniya AK, Aguilar CN, Singh K. Interaction of gut microflora with tannins in feeds. *Naturwissenschaften* 2005; 92(11): 497-503.
84. Neurath AR, Strick N, Li YY, Debnath AK. Punica granatum (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical

- microbicide. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1056: 311-27.
85. Haidari M, Ali M, Ward CS, III, Madjid M. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine* 2009; 16(12): 1127-36.
  86. Tanveer A, Farooq U, Akram K, Hayat Z, Shafi A, Nazar H, et al. Pomegranate Extracts: A natural preventive measure against spoilage and pathogenic microorganisms. *Food Reviews International* 2015; 31(1): 29-51.
  87. Cerda B, Soto C, Albaladejo MD, Martinez P, Sanchez-Gascon F, Tomas-Barberan F, et al. Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(2): 245-53.
  88. Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parsadanian M, Schulman RN, et al. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2006; 24(3): 506-15.
  89. Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, Holtzman DM. Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Res* 2005; 57(6): 858-64.
  90. Turk G, Sonmez M, Aydin M, Yuce A, Gur S, Yuksel M, et al. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nutr* 2008; 27(2): 289-96.
  91. Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res* 2007; 19(6): 564-7.
  92. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(12): 869-79.
  93. Yamasaki M, Kitagawa T, Koyanagi N, Chujo H, Maeda H, Kohno-Murase J, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil on immune function and lipid metabolism in mice. *Nutrition* 2006; 22(1): 54-9.
  94. Arao K, Wang Y, Inoue N, Hirata J, Cha JY, Nagao K, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF Rats. *Lipids Health Dis* 2004; 3: 24.
  95. McFarlin BK, Strohacker KA, Kueht ML. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Br J Nutr* 2009; 102(1): 54-9.
  96. Singh K, Jaggi AS, Singh N. Exploring the ameliorative potential of *Punica granatum* in dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice. *Phytother Res* 2009; 23(11): 1565-74.
  97. Patel C, Dadhaniya P, Hingorani L, Soni MG. Safety assessment of pomegranate fruit extract: acute and subchronic toxicity studies. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(8): 2728-35.

## A Review of Pomegranate Functional Compounds and Their Role in Human Health in Laboratory and Clinical Trials

Hamidreza Akhavan, Ph.D.<sup>1\*</sup>

1. Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

\* Corresponding author; e-mail: hr.akhavan@uk.ac.ir

(Received: 17 Jan 2015 Accepted: 18 May 2015)

### Abstract

Pomegranate as a functional food and nutraceutical source has gained widespread popularity. Pomegranate and its juice and extracts are currently being widely offered, with or without scientific support, to consumers as a new superfood with numerous health promoting effects. Therefore, due to the explosion of interest in pomegranate as a therapeutic source, the aim of the present work was to investigate the functional effects of pomegranate. This was a review study. Due to the extensive studies of pomegranate, the most cited papers were elicited from ScienceDirect, Springer, PubMed, and Google Scholar databases using the keywords pomegranate, pharmacological, therapeutic, functional compounds, microorganism, bioactivity, and cancer. The antioxidant, antiinflammatory, antiviral, antibacterial, antifungal, and anticancer properties of pomegranate have been reported. Moreover, cardiovascular health improvement, diabetes prevention and management, menopausal symptoms relief, hormone balance, increased libido in both genders, skin nourishment including antiwrinkle effects, and protection against Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis were reported in various studies. The majority of these health effects have been attributed to its high polyphenolic content and the unique fatty acid profile of its seeds. It should be noted that functional properties of pomegranate products have been mostly studied in vitro, but to a very limited degree in vivo or human clinical trials. Although there is not sufficient evidence for the health effects of pomegranate, some preliminary evidence that show promising results against cardiovascular disease, diabetes, and prostate cancer have been reported in human clinical trials.

**Keywords:** Pomegranate (*Punica granatum*), Therapeutic effects, Functional food, Anticancer

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2015; 22(5): 569-591