



اثرات التیامی عصاره الکلی دانه سفید انار و نانو ذرات اکسید روی بر ترمیم زخم پوستی

نویسنده اول*،^۱، نویسنده دوم^۲،

۱- خانم پریا محمدی divar71@yahoo.com

۲- آقای علی رضایی arezaei1@gmail.com

خلاصه

پوست، سدی بین بدن انسان و محیط خارجی است و بدن را در برابر عوامل شیمیایی و فیزیکی بیرونی محافظت می کند. در فرآیندهای متابولیک شرکت می کند، عملکرد بازجذب و تنظیم حرارت را انجام می دهد و اولین خط دفاع در برابر میکروارگانیسم های بیماری زا است. زخم ها آسیب های فیزیکی هستند که منجر به باز شدن یا پارگی پوست می شوند و می توانند باعث اختلالات فیزیکی و عملکردی شوند. بهبود زخم به عنوان یک فرآیند بیولوژیکی پویا و طبیعی در بدن است که شامل چهار مرحله برنامه ریزی شده و همپوشان هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است. بسیاری از داروهای موجود برای مدیریت و درمان زخم علاوه بر اینکه گران هستند، مشکلاتی نظیر آلرژی و مقاومت دارویی را نیز ایجاد می کنند. به طور کلی گیاهان دارویی برای بهبود زخم ارزان، مقرون به صرفه و ایمن هستند. به طوری که یک سوم از تمام داروهای سنتی برای درمان زخم ها و اختلالات پوستی استفاده می شود. با توجه به اهمیت گیاهان در ترمیم زخم این مقاله به بررسی انار Pomegranate که در ترمیم و بهبود زخم مورد استفاده قرار گرفته، پرداخته است.

کلمات کلیدی: پوست، ترمیم زخم، گیاهان دارویی، انار، نانو ذرات اکسید روی

۱. پوست و ترمیم زخم

پوست مرز بین بدن انسان و محیط خارجی است که از بدن در برابر عوامل شیمیایی و فیزیکی بیرونی محافظت می کند، در فرآیندهای متابولیک و ایمنولوژیک شرکت می کند، عملکرد بازجذب و تنظیم حرارت را انجام می دهد و اولین خط دفاع در برابر میکروارگانیسم های بیماری زا است. ساختار پیچیده پوست انسان و ویژگی های فیزیوشیمیایی آن، آن را به یک خط دفاعی خارجی مؤثر در برابر عوامل بیرونی تبدیل کرده است و به حفظ هموستاز بدن انسان کمک می کند. این نقش توسط سد اپیدرمی ایفا می شود که در آن لایه شاخی اپیدرم از عملکرد ویژه های برخوردار است [۱]. زخم ها آسیب های فیزیکی هستند که منجر به باز شدن یا پارگی پوست می شوند و می توانند باعث اختلالات فیزیکی و عملکردی شوند. زخم های پوست باعث از بین رفتن پیوستگی اپیتلیوم با از دست دادن بافت همبند زیرین یا بدون از دست دادن بافت همبند زیرین است [۲]. بهبود زخم و بافت یک فرآیند بیولوژیکی چهارمرحله ای برنامه ریزی شده، همپوشان، پویا و طبیعی در بدن است که شامل هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است [۳].



پس از آسیب وارد شده به پوست، اندوتلیوم زیرین نمایان می گردد، کلاژن و فاکتور بافت باعث جمع شدن پلاکت ها می شوند که منجر به دگرانوله شدن و رهاسازی فاکتورهای کموتاکتیک و فاکتورهای رشد برای تشکیل لخته می شود و کلیه مراحل فوق به هموستاز (GF) موفقیت آمیز منجر می شود. نوتروفیل ها اولین سلو لهایی را که در محل آسیب دیدگی ظاهر می شوند و ذرات باقی مانده و باکتری ها را پاکسازی می کنند تا محیط مناسبی برای ترمیم زخم فراهم شود. در ادامه، ماکروفاژها، فاگوسیتوز و جمع کردن باکتری ها و بافت آسیب دیده را تسهیل می کنند. هموستاز و مرحله التهابی اغلب ۷۲ ساعت طول می کشد تا به پایان برسد. مرحله تکثیر با تجمع تعداد زیادی سلول و بافت همبند مشخص می شود. زخم شامل فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها و سلول های اندوتلیال است. ماتریکس خارج سلولی (ECM) از جمله پروتئوگلیکان ها، اسید هیالورونیک، کلاژن و الاستین یک بافت گرانول را تشکیل می دهند تا جایگزینی برای تشکیل لخته اصلی شود. بسیاری از سیتوکین ها و فاکتورهای رشد در این مرحله شرکت می کنند مانند خانواده فاکتور رشد تغییردهنده β از جمله $TGF-\beta$ ، $TGF-\beta 1$ ، $TGF-\beta 2$ و $TGF-\beta 3$ ، خانواده اینترلوکین (IL) و فاکتورهای آنژیوژنز. این مرحله روزها و هفته ها ادامه دارد. آخرین مرحله ترمیم زخم یک مرحله بازسازی است که نیاز به تعادل دقیق بین آپوپتوز سلول های موجود و تولید سلول های جدید دارد. تخریب تدریجی ECM و کلاژن نابالغ نوع III و تشکیل کلاژن بالغ نوع I در این مرحله که چند ماه و سال ادامه دارد، بسیار مهم است. هرگونه انحراف در این مرحله ممکن است منجر به ترمیم بیش از حد زخم یا زخم مزمن شود [۴].

عوامل ایجاد کننده، مهار کننده های سیگنالینگ، شرایط پیش از موعد و نوع آسیب به طور کلی تعیین کننده روند بهبودی حاد یا مزمن خواهد بود. ترمیم زخم یک فرآیند پویا و پیچیده است که منجر به احیاء یکپارچگی بافت و هموستاز می شود. جراحات و آسیب های بافتی مشکل جدی در بهداشت عمومی محسوب می شود. زخم هایی که نمایانگر بهبودی ناکارآمد هستند از جمله زخم های حاد و زخم های مزمن معمولاً از فرآیندهای بهبود طبیعی فیزیولوژیکی پیروی نمی کنند. چنین زخمی هایی اغلب به دلیل یک تأخیر، ترمیم ناقص و یا عدم هماهنگی در فرآیند ترمیم وارد یک فاز التهابی پاتولوژیکی می شوند [۲].

عواملی که سبب تأخیر بهبود می شود شامل کمبود اکسیژن رسانی، عفونت، هورمون های سنی و جنسی، استرس، دیابت، چاقی، داروهای مصرفی، اعتیاد به الکل، سیگار کشیدن و تغذیه می باشد. بیشتر زخم های مزمن، زخم هایی هستند که با ایسکمی، دیابت ملیتوس، بیماری گرفتگی سیاهرگی یا فشار همراه هستند [۵]. درمان زخم های مزمن معمولاً بیش از حد انتظار طولانی می شود به طوریکه ممکن است مرحله بهبود بیش از ۴ هفته به طول بیانجامد. زخم های سوختگی به عنوان یک گروه جداگانه در نظر گرفته می شوند به دلیل اینکه در پاتوفیزیولوژی و در مسیر طبیعی خود با سایر زخم های پوست تفاوت دارند [۶]. از عوارض جدی دیابت ملیتوس، زخم های مزمن است که به طور کلی به عنوان زخم های پایدار یا زخم های غیرقابل بهبود شناخته می شوند که کیفیت زندگی افراد مبتلا را به طور قابل توجهی کاهش می دهد. دلایل چندعاملی از جمله هایپرگلیسمی، اختلال در هموستاز، مهار واکنش التهابی، تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر، کاهش تولید کلاژن، آنژیوژنز ضعیف، اختلال عملکرد در تمایز ماتریکس خارج سلولی و اختلال فیبروبلازی که روند بهبود در زخم های دیابتی را مختل می کند [۷].

التیام زخم فرآیند پاتولوژیکی پیچیده ای است که خود شامل چندین واکنش سلولی و بیوشیمیایی نظیر التهاب، ساخت عروق و رسوب کلاژن است، از طرف دیگر التیام زخم که ناشی از تجمع غیرطبیعی کلاژن در ناحیه زخم می باشد، منجر به ایجاد اسکار هیپوتروفی می شود [۸]. این فرآیند شامل فعال سازی فیبروبلاست و مهاجرت، اپیتلیالیزاسیون مجدد، تکثیر سلول های اندوتلیال و رگ زایی در ناحیه آسیب دیده می شود. بلافاصله پس از آسیب، سیستم ایمنی ذاتی



فعال می شود، فرآیند ترمیم زخم و ترمیم با تعامل بین عوامل رشد و ماتریکس خارج سلولی، سیتوکین ها و غیره آغاز می شود. همچنین نشان داده شد که پاسخ التهابی و واکنش های اکسیداتیو نقش مهمی در این فرآیند اصلی دارند [۳].

در هموستاز، نوتروفیل ها به محل زخم م یروند و فاگوسیتوز را برای حذف باکتری ها، مواد خارجی و بافت آسیب آغاز می کنند. ماکروفاژها در مرحله التهابی ظاهر می شوند و فرآیند فاگوسیتوز را ادامه می دهند. هنگامی که محل زخم پاکسازی می شود، فیبروبلاست ها جابه جا می شوند تا شروع به تشکیل بافت ها و ماتریکس خارج سلولی جدید کنند. ماتریکس کلاژن جدید به وسیله پیوند متقاطع در فاز بازسازی نهایی سازمان یافته است [۹].

بسیاری از داروهای موجود برای مدیریت زخم علاوه بر اینکه گران هستند، مشکلاتی نظیر آلرژی و مقاومت دارویی را نیز ایجاد می کنند. به طور کلی، گیاهان دارویی برای بهبود زخم ارزان، مقرون به صرفه و ایمن هستند. پس، یک سوم از تمام داروهای سنتی که برای درمان زخم ها و اختلالات پوستی است، مورد استفاده قرار می گیرد که در مقایسه با یک درصد از داروهای مدرن رقم بسیار بالایی است [۱۰]. علاوه بر مزایای ذکر شده در مورد استفاده از گیاهان، برخی از گیاهان با توجه به مولدهای نوری مانند نور لیزر قادر به القای تولید ROS سلولی هستند به طوری که با توجه به مولدهای نوری می توان میزان ROS سلولی را در کنترل کرد. ROS نقش سیگنالی مهمی را در کنترل فرآیند هایی مانند رشد، پاسخ به محرک های محیطی و مرگ برنامه ریزی شده سلولی ایفا می کنند. عصاره برخی از گیاهان به عنوان حسگر های نوری طبیعی شناخته می شوند که در نور پوی ادرمانی کاربرد وسیعی دارند.

۲. خواص نانوذرات روی

علم نانو تکنولوژی یکی از علوم قرن بیست و یکم است و در رابطه با ذراتی با قطر یک تا صد نانومتر بحث می کند. این علم، نانو اکسید روی را به عنوان بیومولکول طبیعی به شمار می آورد [۱۱]. نانومواد خواص خود را با وزن های مختلف نشان می دهد و هر مقدار اندازه نانو مواد کاهش یابد، قدرت نفوذ بیشتری می یابد. روی کاتیونی دو ظرفیتی است و عنصر ضروری برای بیش از ۳۰۰ نوع متالو آنزیم می باشد و در فرآیند رونویسی، همانند سازی، سنتز نوکلئیک اسید و پروتئین می باشد [۱۲]. نانو اکسید روی ترکیبی الکترونیک و عاملی آنتی باکتریال می باشد و در ساخت داروها نیز استفاده می شود [۱۳]. نانو اکسید روی ماده ای ضد التهاب برای پوست سوخته می باشد [۱۴]. عنصر روی باعث ترمیم اپی درم پوست شده و آثار باقی مانده از زخم های ناشی از سوختگی را کاهش می دهد. نانو اکسید روی باعث بسته شدن زخم های حاصل از سوختگی می شود [۱۵].

عنصر روی در همه اندام ها، بافت ها، مواد بین سلولی و محافظی در برابر اشعه ماورای بنفش می باشد. وجود این عنصر باعث کاهش بیماری های قلبی و عروقی می شود. غذاهای دریایی، گوشت گاو، گوشت بره، تخم مرغ و حبوبات، مغز دانه ها و ماست حاوی این عنصر می باشد. علایم پزشکی کمبود روی به صورت بی اشتها، تضعیف بویایی و چشایی، افسردگی در بزرگسالان، و کاهش رشد در کودکان است [۱۶][۱۷]. نانو اکسید روی به راحتی از طریق لایه شاخی پوست جذب می شود؛ به همین دلیل از آنها در ساخت وسایل آرایشی استفاده می شود [۱۸]. استفاده موضعی نانو اکسید روی باعث فعال شدن ماکروفاژها و سلول های لانگرهانس پوست می شود [۱۹]. استفاده بیش از حد نانو ماده باعث التهابات شدید در بدن می شود [۲۰]. نانو اکسید روی در سنتز ویتامین E و C و مکمل های غذایی شرکت می نماید [۲۰].

زخم های ناشی از سوختگی توسط مکمل های روی بهبود می یابند و به مبارزه با رادیکالهای آزاد اکسیژنی می



پردازند. کمبود روی باعث اختلال در رشد، اختلالات عصبی، و ریزش مو می شود [۲۱]. علائم کمبود روی با تب، سختی ماهیچه، تهوع، خستگی، درد، سرفه کردن، و افزایش تعداد گلبول های سفید خونی همراه است. در مسمومیت های الکلی طولانی مدت، روی به همراه مولکول کاسپاز شروع به آپوپتوز سلولی می کند، و یکی از اندام های مهمی که تحت تاثیر آن قرار می گیرد مغز است و با شوک روحی علائم خود را نشان می دهد [۲۲].

اکسید روی نانو شده مورفولوژی های متعدد را نشان می دهد و فعالیت ضد باکتریایی را بر روی طیف وسیعی از گونه های باکتریایی نشان می دهد [۲۳]. اکسید روی فرموله شده در هر دو مقیاس نانو و میکرو اثرات ضد باکتریایی از خود نشان می دهد. زمانی که اندازه ی ذرات اکسید روی کاهش می یابد فعالیت ضد باکتریایی افزایش پیدا می کند، نانوذرات اکسید روی با سطح باکتری و یا با هسته ی باکتری جایی که وارد درون سلول می شود واکنش نشان می دهد و در نهایت مکانیسم های باکتری کشی مشخصی را ارائه می دهد [۲۴]. واکنش بین این مواد منحصربه فرد و غالباً سمی است که این مواد در صنایع غذایی به خاطر کاربردهای ضد باکتریایی استفاده می شوند.

جالب است که در گزارش ها متعدد نانوذرات روی برای سلول های انسانی غیر سمی هستند [۲۵]، اثرات ضد میکروبی نانوذرات روی علیه میکروارگانیسم های سمی با زیست سازگاری مناسب با سلول های انسانی بسیار مهم است [۲۶]. مکانیسم های متعدد ضد باکتریایی نانوذرات غالباً به نسبت سطح به حجم ویژه ی بالا و خواص فیزیکوشیمیایی منحصربه فرد آن ها نسبت داده می شود. در حقیقت تماس مستقیم نانوذره ی اکسید روی با دیواره ی سلول، سبب تخریب یکپارچگی باکتری شده، آزادسازی یونهای ضد میکروبی عمدتاً Zn^{2+} و تشکیل ROS روی می دهد [۲۷]. باین حال، مکانیسم های دقیق اثرات ضد میکروبی نانوذرات روی هنوز مورد تردید است، اگرچه که پیشنهاد های متعددی مطرح و مورد قبول واقع شده اند.

Raghuath و همکاران فعالیت ضد باکتریایی نانوذره ی اکسید روی را به افزایش تولید ROS به وسیله ی نانوذرات بعد از مواجهه با لامپ UV نسبت داده اند. باین حال، برخی مطالعات نشان داده که ROS می تواند حتی بدون مواجهه با لامپ UV نیز تولید گردد [۲۸][۲۳]. Hirota و همکاران [۲۹] سرامیک های اکسید روی با فعالیت ضد باکتریایی پایدار را سنتز کردند. آنالیزهای رزونانس اسپین الکترون و فوتولومینسانس شیمیایی نشان داد که فعالیت ضد میکروبی اکسید روی می تواند به بار منفی مانند رادیکال های هیدروکسیل و سوپراکسید نسبت داده شده، بنابراین نمی توانند به دیواره ی سلول نفوذ کنند اما تماس مستقیم می تواند سبب آسیب شود؛ بنابراین، این گروه ها می توانند تنها در خارج از باکتری یافت شوند. برعکس، پراکسید هیدروژن قادر به عبور از دیواره ی سلول بوده و می تواند وارد سلول شود و محرک مرگ سلولی شوند.

D'Água و همکاران [۳۰] نشان داده اند که باکتری هایی که به پراکسید هیدروژن حساس هستند به نانوذرات روی بسیار حساستر هستند. Kadiyala و همکاران [۳۱] اخیراً مکانیسم ضد باکتریایی نانو اکسید روی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین بررسی کرده اند. برخلاف مطالعاتی که ثابت کرده اند که فعالیت ضد میکروبی وابسته به ROS یا Zn بوده است، سمیت ROS واسطه ی اصلی فعالیت ضد میکروبی نبوده است. مرتبط ترین پارامترها برای توضیح فعالیت نانوذرات اکسید روی مکانیسم هایی بود که پیریمیدین، متابولیسم قند و بیوسنتز اسید آمینه را شامل می شد.

نانوذره ی روی سبب مهار رشد و القای استرس اکسیداتیو در باکتری *S.pyogenes* در غلظتهای ۱۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر برای مدت زمان ۲۴ ساعت شده است. در آن مطالعه نتایج آزمون FT-IR نشان داد که نانوذره ی



روی به پلی پیتیدها و گلیکوژن دیواره ی باکتری اتصال پیدا کرده است. علاوه براین، اتصال نانوذرات روی به دیواره ی باکتری توسط میکروسکوپ ((SEM(Scanning electron microscope) نیز تأیید شد که این اتصال سبب تخریب دیواره و آسیب به سلول شده بود [۳۲]. با وجود مطالعات متعدد مرتبط با اثرات ضد میکروبی نانوذرات اکسید روی بر روی سویه های متعدد باکتری همچنان مکانیسم های دقیق فعالیتهای ضد باکتریایی ناشناخته است و بررسی های مولکولی دقیق برای تعیین این مکانیسم ها ضروری به نظر می رسد .

۳. تاثیر نانو ذرات اکسید روی در ترمیم زخم

پوست اندام مهمی در بدن است. پوست، بدن را از تهاجمات خارجی محافظت می کند. زخم ها می توانند با یا بدون ضایعه ی بافتی ایجاد شوند. زخم می تواند به صورت حاد یا مزمن باشد. فرآیند ترمیم زخم، پوست را پس از آسیب بازسازی می کند. ترمیم زخم شامل چهار مرحله فرآیندهای بیوشیمیایی و سلولی است که همپوشانی دارند. این فرآیندها شامل هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است. در این مراحل بسیاری از سلولها و فاکتورهای رشد دخالت دارند. پوست به طور طبیعی با فرآیند ترمیم التیام پیدا می کند [۳۳][۳۴][۳۵].

نخستین هدف در فرآیند ترمیم زخم تسریع ترمیم با حداقل تشکیل اسکار است [۳۶]. ترمیم زخم به وسیله ی متغیرهای متعددی مانند تامین خون کافی، اندازه ی زخم، عفونت، سن، جنس و بیماری دیابت تحت تأثیر قرار می گیرد [۳۷]. روی به طور موضعی ترمیم زخم های کوچک و حاد [۳۸]، همچنین تشکیل مجدد اپیتلیوم، کاهش التهاب و رشد باکتری را تسریع می بخشد [۳۹]. اکسید روی با ویژگی های فوتوکاتالیستی و ظرفیت فوتو اکسیده کردن علیه گونه های شیمیایی و بیولوژیکی شناخته می شود [۴۰]. نانوذرات اکسید روی ویژگیهای ضد قارچی و ضد باکتریایی هم دارند که علیه باکتری های گرم مثبت و منفی مؤثر است [۴۱]. نانوذرات اکسید روی سبب بهبود ترمیم زخم و کاهش عفونت های زخم در اسب شده اند [۴۲]. در مطالعه ای دیگر، تکثیر سلول های فیبروبلاستی در حضور نانوذرات با اندازه بزرگ تر بهتر صورت گرفت. این در حالی بود که فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات اکسید روی در اندازه های کوچک تری از نانوذرات صورت گرفت [۴۳].

نانوذره ی سبز اکسید روی با شکل کروی و اندازه ی ۱۰ تا ۲۰ نانومتر، نرخ انقباض زخم، اپیتیلیایزه شدن را بهبود بخشید بود. در آن مطالعه مارکرهای انقباضی، بیوشیمیایی مانند محتوی هیدروکسی پرولین بافت گرانوله شده و پروفایل آنزیم های آنتی اکسیدانتی بهبود یافته بود [۴۴]. مواد کامپوزیتی حاوی نانوذرات اکسید روی سبب بهبود زخم، تنظیم اکسیژن رسانی، خون رسانی و کاهش هایپوکسی و استرس اکسیداتیو در زخم های حاصل از سوختگی شده اند [۴۵]. با توجه به این که فرآیند ترمیم زخم بسیار پیچیده است و عوامل مختلفی در ترمیم و مهار عفونت های زخم مؤثر هستند شناخت ترکیباتی با حداقل ضرر و مؤثر در این فرآیند بسیار ضروری است. با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف به نظر میرسد پتانسیل نانوذرات خصوصاً اکسید روی در ترمیم زخم و کاهش عفونت های ایجاد شده در محل زخم نیاز به بررسی بیشتری دارد.



۴. Pomegranate (انار)

Punica granatum متعلق به خانواده *Punicaceae* است و پوست آن به دلیل دارا بودن کارایی در ترویج هموستاز و کشتن انگل به عنوان داروی سنتی در طب چینی مورد استفاده قرار گرفته است [۴۶]. بیشتر به عنوان انار *granats*، *grenade*، *punica apple* نامیده می شود. عصاره انار به عنوان برای معالجه و پیشگیری از آرتروز و سایر بیماری های التهابی در جهان غرب رواج یافته است [۴۷]. همچنین از بین پوست، پالپ و دانه، پوست انار بیشترین فعالیت آنتی اکسیدانی را دارد. در طب بومی بسیاری از فرهنگ ها از انار استفاده زیادی شده است. پلی فنول زیادی در پوست انار وجود دارد، به عنوان مثال الاجیک تانیس، اسید الاجیک و اسید گالیک. از آنها در تهیه دستو رالعمل های مواد غذایی، آرایشی، نتور و داروهای درمانی استفاده شده است. اثربخشی پوست میوه خشک شده در درمان عفونت های دستگاه تنفسی و ادراری و اسهال گزارش شده است. فعالیت سیتوتوکسیک همچنین فعالیت محافظت کننده کبدی و فعالیت هیپوگلیسمی گزارش شده است. عصاره اتانولی پوست انار دارای اثر بهبود دهنده در برابر استرس اکسی داتیو ناشی از کلرپیریفوس- اتیل در موش صحرايي دارد. این ماده همچنین دارای یک عمل قوی محافظت کننده کبدی است و آسیب اکسی داتیو کلیوی ناشی از نیتروتریاستات آهن را سرکوب می کند [۴۸]. گونه های اکسیژن فعال ROS به سلول ها و بافت ها آسیب می رسانند، از این رو برای بهبود زخم ها مضر می باشد. ROS لیپیدها را پروکسید، آنزیم ها را غیرفعال و DNA را تجزیه می کند. مطالعات نشان داده اند که ویتامین C و E آنتی اکسیدان های مؤثر برای از بین بردن رادیکال های آزاد هستند. خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی میوه انار که می تواند روند بهبود زخم را تسریع کند، می تواند تا حدودی به این ویتامین ها نسبت داده شود. علاوه بر این، تانن ها و پلی فنول ها مانند اسید اللاتریک، اسید گالیک و اسید کومریک در میوه انار یافت می شوند [۴۹].

۵. فعالیت ضد میکروبی و ضد باکتریایی

به واسطه علاقه روزافزون برای استفاده از مواد ضد میکروبی طبیعی و آنتی اکسیدان های مشتق شده از منابع گیاهی، تحقیق روی خواص گیاه انار و ترکیبات شیمیایی آن افزایش یافته است. بررسی تأثیر ضد میکروبی انار توسط محققین زیادی صورت گرفته است و گستره تأثیر بازدارندگی آن همیشه به فعالیت آنتی اکسیدانی آن که عمدتاً به میزان ترکیبات فنلی و انتوسیانینی میوه مربوط می شود، توصیف شده است [۵۱-۵۶] [۵۰]. Dahham و همکارانش (۲۰۱۰) فعالیت ضد میکروبی عصاره پوست انار، عصاره دانه، آب میوه و میوه کامل را روی تعدادی از باکتری ها و قارچ ها بررسی کردند [۵۷]. نتایج نشان داد که عصاره پوست میوه بیشترین فعالیت ضد میکروبی در مقایسه با سایر اجزای گیاه دارد. در میان باکتری ها و قارچ های کشت شده، بیشترین فعالیت ضد باکتریایی بر علیه *Staphylococcus aureus* و در بین قارچ ها، بیشترین به فعالیت *Aspergillus niger* به اثبات رسیده است.

Opara و همکارانش (۲۰۰۹) گزارش کردند که ترکیبات پوست میوه به ویژه پونیکالاژین که از کشور عمان به دست آمده بود بیشترین خاصیت ضد باکتریایی علیه باکتری های *Pseudomonas aeruginosa* و *Staphylococcus aureus* دارند که این امر با میزان ویتامین C همخوانی داشت [۵۸]. نتایج بررسی ها نشان داده است که فعالیت ضد باکتریایی عصاره های انار بیشتر روی باکتری های گرم مثبت مؤثر است [۵۹] [۵۷]. در مجموع ثابت شده که عصاره به دست آمده از گیاه انار در بازدارندگی باکتری های استافیلوکوکوس اورئوس حساس به متی سیلین اشرشیاکلی O157:H7، سالمونلا تیفی و برخی سویه های *streptococci* مؤثر است [۶۰]. Neurath و همکاران



(۲۰۰۵) در تحقیقات آزمایشگاهی خود نشان دادند که یک میکروب کش ضد ویروس HIV می تواند از گیاه انار تولید شود [۶۱].

عصاره پوست میوه انار فعالیت آنتی اکسیدانی بسیار خوبی از خود نشان داده است در حالی که عصاره بذری این گیاه هیچ گونه فعالیت معنی داری ندارد [۶۲]. نتایج تحقیقات Kanatt و همکارانش (۲۰۱۰) نشان داد که عصاره پوست میوه فعالیت ضدباکتریایی خوبی در برابر باکتری های *Staphylococcus aureus* و *Bacillus cereus* دارد. آنها در نهایت چنین نتیجه گیری کردند که اضافه کردن عصاره پوست میوه به فرآورده های گوشت مرغ، ماندگاری آن را ۲ تا ۳ هفته طی ذخیره سازی آن در شرایط سرما بهبود می بخشد. پوست میوه انار در کنترل تعفن اکسیداتیو فرآورده های گوشت مرغ نیز مؤثر است [۶۲].

۶. فعالیت ضد التهابی و ضد سرطانی

یافته های تحقیقاتی حاکی از این است که قسمت های مختلف انار گسترش برخی از سلول های توموری را مهار می کنند [۶۳]. پلی فنل های حاصل از آب میوه تخمیر شده انار اثرات ضدسرطانی روی سلول های سرطانی پستان در شرایط درون شیشه داشتند. Mehta و همکارانش (۲۰۰۴) خاطر نشان کردند که روغن دانه انار در مقایسه با پلی فنل های حاصل از آب میوه فعال تر هستند [۶۴]. امین و همکارانش (۲۰۰۹) گزارش کردند که میوه انار، آب میوه انار، دانه انار و روغن دانه در سرطان های پروستات، پستان، پوست، روده بزرگ (کولون)، شش، سرطان های دهانی و لوسمی از طریق مکانیسم عمل آنتی اکسیدان ها، عوامل ضدتکثیر سلولی (توقف رشد، برهم زدن چرخه سلولی و مرگ سلولی)، ضد رگ زایی (angiogenesis) و ضد التهاب فعالیت دارند [۶۵]. الاژیک اسید که یکی از ترکیبات شیمیایی آب میوه و روغن دانه انار است روی سرطان پوست، لوزالمعده، پستان، پروستات، کولون (روده بزرگ)، روده، مری، مثانه، دهان، خون، کبد و نوروبلاستوما تأثیر دارد. ضمن این که الاژیک اسید با سبسی پلاتین (cisplatin)، وینورلین (vinorelbine)، کوئرستین، رسوراترول (resveratrol)، سیکلوسپورین A (cyclosporine A)، ۶-ژینزورول و سلنومتیونین (selenomethionine) هم افزایی می کند [۶۶]. Lee و همکارانش (۲۰۱۰) روی اثرات ضدالتهابی انار در شرایط *in vitro* و *in vivo* تحقیق کردند [۶۷]. شرایط صورت گرفته روی لاین های سلولی سرطان پستان ثابت کرد، که ترکیبات انار مانع از رگ زایی [۶۸]، حالت تهاجمی [۶۹]، رشد [۶۴] و القای مرگ سلولی (apoptosis) [۷۰] می شوند. اثرات ضدتهاجمی، ضدتکثیری و ضدمتاستازی آن به تلفیق (modulation) پروتئین های Bcl-2 و افزایش میزان P27 و P21 و کاهش شبکه cyclin-cdk مربوط می شود [۷۱]. ترکیبات انار رگ زایی را از طریق کاهش عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF (vascular endothelial growth factor)) در اندوتلیال رگ های خونی بند ناف انسان و MCF-7 لاین های سلولی سرطان پستان، مانع می شوند [۶۸]. بنابراین رشد تومور مختل می شود [۷۲].

چنانچه سلول های سرطان پروستات با آب میوه انار تیمار شوند، چسبندگی در آنها افزایش می یابد و مهاجرت کم می شود. آنالیز های مولکولی نشان داد که آب میوه انار بیان ژن های مربوط به چسبندگی سلولی را افزایش می دهد و بیان ژن های درگیر در کارکرد اسکلت سلولی و مهاجرت سلولی را متوقف می کند. این کار احتمالاً سرطان پروستات را به دلیل خواص مرگ سلولی، آنتی اکسیدانی، ضدتکثیری و ضدالتهابی آن تحت تأثیر قرار می دهد و می تواند در کند کردن یا توقف متاستاز سلول های سرطانی مفید باشد [۷۳]. استعمال عصاره انار روی پوست موش قبل از اینکه در معرض عوامل سرطان زا قرار گیرند، نشان داد بروز هیپرپلازی (hyperplasia)، erythemas و فعالیت اورنیتال دکربوکسیلاز اپی



تلپال را متوقف می کند [۷۴]. ترکیبات شیمیایی انار تهاجم سلولی تومور به بافت طبیعی و متاستاز به مکان های دور را به حداقل می رسانند و این اعمال به واسطه توقف فعالیت متالوپروتئیناز انتخابی، کاهش فعالیت کینازی کانون چسبندگی و کاهش بیان VEGF (عامل رشد اندوتلیال عروقی) ایجاد می شود [۷۵].

۷. نتیجه گیری

در طی روند بهبود، یک پاسخ التهابی منجر به تولید ROS می شود. که دانه سفید انار با توجه به منبع نوری مختلف می توانند بر میزان ROS سلولی تأثیر بگذارند. علاوه بر این عفونت های مختلف از قبیل aureus و P.aeruginosa می تواند مرحله التهابی را به تأخیر بیندازد و سیستم بهبود طبیعی زخم را مختل کند و به همین ترتیب آنژیوژنز به تأخیر می افتد. اثرات بهبود کننده زخم عصاره گیاهی میوه انار و نانو ذرات اکسید روی ممکن است به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد میکروبی آن ها باشد. نقش مثبتی در به دام انداختن رادیکال آزاد و روند بهبود زخم نشان داده است. میوه انار و مشتقات آن با توجه به اثرات جانبی کمتر، مقرون به صرفه بودن و گستره تنوع برای درمان اسکار و زخم های پوستی، درصد بالایی از داروهای موجود برای درمان و بهبود زخم را تشکیل می دهند. در مطالعه مروری فوق به خواص درمانی برای بهبود زخم توسط میوه انار و نانو ذرات اکسید روی پرداخته شد. به نظر می رسد با توجه به موارد ذکر شده بهتر است در مورد اثربخشی درمانی این میوه که به طور سنتی در درمان زخم مورد استفاده قرار می گیرد، مطالعات تشخیصی و آزمایشگاهی بیشتری صورت گیرد. در این مطالعه مروری مشخص گردید که میوه انار و مشتقات آن به همراه نانو ذرات اکسید روی، اثرات مفیدی بر روی روند ترمیم زخم دارند.

۸. مراجع

1. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2016; 33(1):1-5.
2. Lordani T, Lara C, Ferreira F, Monich M, Silva C, Lordani C. Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Cutaneous Wound Healing in Humans: A Systematic Review. *Mediators of Inflammation*. 2018; 2018:1-12.
3. Ashkani Esfahani S, Khoshneviszadeh M, Noorafshan A, Rafiee S, Hemyari K, Kardeh S. The Healing Effect of Plantago Major and Aloe Vera Mixture in Excisional Full Thickness Skin Wounds: Stereological Study. *WORLD JOURNAL OF PLASTIC SURGERY*. 2019; 8(1):51-7.
4. Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018; 81(2):94- 101.
5. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2010; 89(3):219-29.



6. Givol O, Kornhaber R, Visentin D, Cleary M, Haik J, Harats M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2019; 27(5):548-61.
7. Güzel S, Özay Y, Kumaş M, Uzun C, Özkorkmaz EG, Yıldırım Z. Wound healing properties, antimicrobial and antioxidant activities of *Salvia kronenburgii* Rech. F. and *Salvia euphratica* Montbret, Aucher & Rech. f. var. *euphratica* on excision and incision wound models in diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 111:1260-76.
8. Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, Ezzati S, Zamiri A, Mohammadzadeh F. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on healing process of surgical wounds in rat. *International Journal of Surgery*. 2013; 11(4):332-7.
9. Lodhi S, Jain AP, Rai G, Yadav AK. Preliminary investigation for wound healing and anti-inflammatory effects of *Bambusa vulgaris* leaves in rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2016; 7(1):14-22.
10. Gebrehiwot M, Asres K, Bisrat D, Mazumder A, Lindemann P, Bucar F. Evaluation of the wound healing property of *Commiphora guidottii* Chiov. Ex. Guid. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015; 15(1):282.
- ۱1- Park YH, Jeong SH, Yi SM, Choi BH, Kim YR, Kim IK, et al. Analysis for the potential of polystyrene and TiO₂ nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity, and sensitization. *Toxicol in Vitro* 2011; 25:1863-69.
- ۱2-Nitzan Y, Cohen A, Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 205-10.
- ۱3-Gamer A, Leibold E, van Ravenzwaay B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol in Vitro* 2006; 20: 301-307.
- ۱4-Rezaie A, Mohajeri D, Zarkhah A, Nazeri M. Comparative assessment of *Matricaria chamomilla* and zinc oxide on healing of experimental skin wounds on rats. *Ann Biol Res* 2012; 3:550-60.
- ۱5-Arslan K, Karahan O, Okus A, Unlu Y, Erilmaz M, Serden A, et al. Comparison of topical zinc oxide and silver sulfadiazine in burn wounds: an experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18:376-83.
- ۱6- Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR.. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-11.
- ۱7-Henzel J, DeWeese M, Lichti E. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of post-operative zinc uria on availability and requirements during tissue repair. *Arch Surge* 1970; 100: 349-57.



۱۸-Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, et al; ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part Fibre Toxicol ۲۰۰۵ ; 2: 8.

19-Kim S, Lim Y, Soltesz E, De Grand A, Lee J, Nakayama A, et al. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymphnode mapping. Nat Biotechnol 2004; 22: 93–97.

20-Peters K, Unger R, Kirkpatrick C, Gatti A, and Monari E. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. J Mater Sci Mater 2004; 15:321–25.

21-Rasik A, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. Int J Exp Path 2000; 81: 257-63.

22-Laura M, Lothar R, Hajo H. The essential toxin: impact of zinc on human health. Int J Environ Res Public Health 2010; 7: 1342-65.

۲۳- Raghupathi KR, Koodali RT, Manna AC. Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles. Langmuir. 2011; 27(7):4020–4028. Doi: 10.1021/la104825u

۲۴- Seil JT, Webster TJ. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. Int. J. Nanomed. 2012; 7: 2767– 2781. doi:10.2147/IJN.S24805

۲۵- Colon G, Ward BC, Webster TG. Increased osteoblast and decreased Staphylococcus epidermidis functions on nanophase ZnO and TiO₂. J. Biomed. Mater. Res. 2006; 78(3): 595–604. doi:10.1002/jbm.a.30789

۲۶- Padmavathy N, Vijayaraghavan R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles—an antimicrobial study. Sci. Technol. Adv. Mater. 2008; 9(3): 035004. doi:10.1088/1468-6996/9/3/035004

۲۷- Li M, Zhu L, Lin D. Toxicity of ZnO nanoparticles to Escherichia coli: mechanism and the influence of medium components. Environ. Sci. Technol. 2011; 45(5): 1977–1983. Doi: 10.1021/es102624t

۲۸-Zhang L, Jiang Y, Ding Y, Povey M, et al. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). J Nanopart Res. 2007; 9(3):479–489. Doi: 10.1007/s11051-006-9150-1

۲۹- Hirota K, Sugimoto M, Kato M, Tsukagoshi K, et al. Preparation of zinc oxide ceramics with a sustainable antibacterial activity under dark conditions. Ceram Int. 2010; 36(2):497–506. doi:10.1016/j.ceramint.2009.09.026



- ۳۰- d'Água RB, Branquinho R, Duarte MP, Maurício E, al. Efficient coverage of ZnO nanoparticles on cotton fibres for antibacterial finishing using a rapid and low cost in situ synthesis. *New J Chem*. 2018; 42 (2):1052–1060. Doi: 10.1039/C7NJ03418K
- ۳۱- Kadiyala U, Turali-Emre ES, Bahng JH, Kotov NA, et al. Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Nanoscale*. 2018; 10(10):4927–4939. Doi: 10.1039/c7nr08499d
- ۳۲- Lianga S X T, Wong L S, Lim Y M, Djearamanea S, et al. Effects of Zinc Oxide nanoparticles on *Streptococcus pyogenes*. *S. Afr. J. Chem. Eng.*, 2020; 34(1): 63-71.
- ۳۳- Tam JC, Lau KM, Liu CL, To MH, et al. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action. *J Ethnopharmacol*. 2011 Apr 12; 134(3):831-8. Doi: 10.1016/j.jep.2011.01.032.
- ۳۴- Demirci S, Dogan A, Demirci y, Sahin F. In vitro wound healing activity of methanol extract of *Verbascum speciosum*, *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod*. 2014; 7: 37–44. Doi: 10.1016/j.nbt.2012.08.199
- ۳۵- Sudheesh Kumar VK, Kumar PT, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012 May; 4(5):2618-29. Doi: 10.1021/am300292v.
- ۳۶- Oryan A, Alemzadeh E, Tashkhourian J, Nami Ana SF. Topical delivery of chitosan-capped silver nanoparticles speeds up healing in burn wounds: A preclinical study. *Carbohydr Polym*. 2018 Nov 15; 200:82-92. Doi: 10.1016/j.carbpol.2018.07.077.
- ۳۷- Mathews K, Binnington A. Wound Management Using Honey. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition-*, 2001; 24.
- ۳۸- Soderberg T, Ågren M, Tengrup J, Hallmans G, et al. Zinc oxide augments endogenous expression of insulin-like growth factor (IGF) and activates matrix metalloproteases (MMPs) in wounds. *The European Wound Management Association Journal*, 2001; 1: 15-17.
- ۳۹- Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh), 1990; 154: 1-36.
- ۴۰- Sharma D, Rajput J, Kaith B, Kaur M, et al. Synthesis of ZnO nanoparticles and study of their antibacterial and antifungal properties. *Thin solid films*, 2010; 519: 1224-1229. doi:10.1016/j.tsf.2010.08.073



- ۴۱- Ahmed AS, Oves M, Khan MS, Habib SS, et al. Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7:6003-9. Doi: 10.2147/IJN.S35347.
- ۴۲- Metwally A, Abdel-Hady ANA, Ebnalwaled K, Morad SA, et al. Wound-healing activity of green and chemical zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) gels in equine wounds: a clinical study. *SVU-Interl J Vet Scis*, 2020; 3(1): 66-79. Doi: 10.21608/SVU.2020.21254.1040
- ۴۳- Kaushik M, Niranjana R, Thangam R, Madhan B, et al. Investigations on the antimicrobial activity and wound healing potential of ZnO nanoparticles. *Appl. Surf. Sci.*, 2019; 479: 1169-1177. doi:10.1016/j.apsusc.2019.02.189
- ۴۴- Yadav E, Singh D, Yadav P, Verma A. Ameliorative effect of biofabricated ZnO nanoparticles of *Trianthema portulacastrum* Linn. On dermal wounds via removal of oxidative stress and inflammation. *RSC advances*, 2018; 8(38): 21621-21635. Doi: 10.1039/C8RA03500H
- ۴۵- Melnikova N, Knyazev A, Nikolskiy V, Peretyagin P, et al. Wound Healing Composite Materials of Bacterial Cellulose and Zinc Oxide Nanoparticles with Immobilized Betulin Diphosphate. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Mar 12; 11(3):713. Doi: 10.3390/nano11030713.
- 46- Yan H, Peng K-j, Wang Q-l, Gu Z-y, Lu Y-q, Zhao J, et al. Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats. *Chin Med J (Engl)*. 2013; 126(9):1700-6.
- 47- Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu VK, Haqqi TM. Punica granatum L. Extract Inhibits IL-1 β -Induced Expression of Matrix Metalloproteinases by Inhibiting the Activation of MAP Kinases and NF- κ B in Human Chondrocytes In Vitro. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135(9):2096-102.
- 48- Elzayat E, Auda S, Alanazi F, Al-agamy M. Evaluation of wound healing activity of henna, pomegranate and myrrh herbal ointment blend. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018; 26(5):733-8.
- 49- Sheikh M, Mirghazanfari SM, Dadpay M, Nassireslami E. Evaluation of wound healing activities of pomegranate (*Punica granatum* Lythraceae) peel and pulp. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2018; 6(3):230-6.
- 50- Duman AD, Ozgen M, Dayisoğlu KS, Erbil N and Durgac C. Antimicrobial activity of six pomegranate (*Punica granatum* L.) varieties and their relation to some of their pomological and phytonutrient characteristics. *Molecules* 2009; 14: 1808 - 17.
- 51- Al-Zoreky NS. Antimicrobial Activity of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Fruit Peels. *International Journal of Food Microbiology* 2009; 134 (3): 244 - 48.



- 52- Gold SWJ, Fielder MD, Kelly AF and El Sankary W. Antimicrobial Pomegranate Rind Extracts: Enhancement by Cu (II) and Vitamin C Combinations against Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *British Journal of Biomedical Science*, 2009; 66 (3): 129 - 32.
- 53- McCarrell EM, Gould SWJ, Fielder MD, Kelly AF, Sankary WE and Naughton DP. Antimicrobial Activities of Pomegranate Rind Extracts: Enhancement by Addition of Metal Salts and Vitamin C. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2008; 8 (1): 64 - 70.
- 54- Orak HH, Demirci S, Gumus T. Antibacterial and Antifungal Activity of Pomegranate (*Punica granatum* L.cv.) Peel. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry* 2011; 10 (3): 1958 - 69.
- 55- Panichayupakaranant P, Tewtrakul S, Yuenyongsawad S. Antibacterial, Antiinflammatory and Anti-allergic Activities of Standardized Pomegranate Rind Extract. *Food Chemistry* 2010; 123 (1): 400 - 3.
- 56- Parashar A, Gupta C, Gupta SK and Kumar A. Antimicrobial Ellagitannin from Pomegranate (*Punica granatum*) Fruits. *International Journal of Fruit Science*, 2009; 9 (3): 226 - 31.
- 57- Dahham SS, Ali MN, Tabassum H and Khan M. Studies on Antibacterial and Antifungal Activity of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* 2010; 9 (3): 273 - 81.
- 58- Opara LU, Al-ani MR and Al-Shuaibi YS. Physico-chemical Properties, Vitamin C Content, and Antimicrobial Properties of Pomegranate Fruit (*Punica granatum* L.). *Food Bioprocess Technology* 2009; 2 (3): 315 - 21.
- 59- Salgado L, Melgarejo P, Meseguer I and Sánchez M. Antimicrobial Activity of Crude Extracts from Pomegranate (*Punica granatum* L.). *Acta Horticulturae* 2009; 818: 257 - 64.
- 60- Akpınar-Bayizit A., Tulay Ozcan and Lutfiye Yilmaz-Ersan. The Therapeutic Potential of Pomegranate and Its Products for Prevention of Cancer, *Cancer Prevention - From Mechanisms to Translational Benefits*, Dr. Alexandros G.Georgakilas (Ed.), ISBN: 978-953-51-0547-3. 2012.
- 61- Neurath AR, Strick N, Li YY and Debnath AK. *Punica granatum* (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005; 1056: 311 - 5.
- 62- Kanatt SR, Chander R, Sharma A. Antioxidant and antimicrobial activity of pomegranate peel extract improves the shelf life of chicken products, *Int. J. Food Sci. Technol.* 2010; 45: 216 - 19.
- 63- Van Elswijk DA, Schobel UP, Lansky EP, Irth H, Van der Greef J and Kiadis LN. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry, *Phytochemistry* 2004; 65: 233 - 8.



- 64- Mehta R and Lansky EP. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *European Journal of Cancer Prevention* 2004; 13 (4): 345 - 8.
- 65- Amin AR, Kucuk MR, Khuri O and Shin FR. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2712 - 16.
- 66- Chaturvedula V., Sai P. and Indra P. Bioactive Chemical Constituents from Pomegranate (*Punica granatum*) Juice, Seed and Peel-A Review. *International Journal of Research in Chemistry and Environment* 2011; 1:1-18.
- 67- Lee CJ, Chen LG, Liang WL and Wang CC. Anti-inflammatory Effects of *Punica granatum* Linne in vitro and in vivo. *Food Chemistry* 2010; 118 (1 - 2): 315 - 22.
- 68- Toi M, Bando H, Ramachandran C. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo, *Angiogenesis* 2003; 6 (2): 121 - 28.
- 69- Kim ND, Mehta R, Yu W. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 71 (3): 203 - 17.
- 70- Jeune MAL, Kumi-Diaka J and Brown J. Anticancer activities of pomegranate extracts and genistein in human breast cancer cells. *Journal of Medicinal Food* 2005; 8 (4): 469 - 75.
- 71- Faria A and Conceicao C. The bioactivity of pomegranate: impact on health and disease, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2011; 51 (7): 626 - 34.
- 72- Sreekumar S, Sithul H, Muraleedharan P, Azeez JM and Sreeharshan S. Pomegranate Fruit as a Rich Source of Biologically Active Compounds. *BioMed Research International*. Vol. 2014 (2014), Article ID 686921, 12 pages.
- 73- Wang L, Alcon A, Yuan H, Ho J, Li Q.-J and Martins-Green M. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced antimetastatic effect on prostate cancer cells, *Integrative Biology* 2011; 3 (7): 742 - 54.
- 74- Burton A. Chemoprevention: eat ginger, rub on pomegranate. *The Lancet Oncology* 2003; 4 (12): 715.
- 75- Lansky EP and Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and Its Potential for Prevention and Treatment of Inflammation and Cancer. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 109 (2): 177 - 206.