

التأثير المضاد للالتهاب لمستخلصات قشور وبذور الرمان على أرجل فئران التجارب

www.eajaz.org

د. ليلي يوسف العياضي

الخلاصة

تنتشر فاكهة الرمان بكثرة في منطقة البحر الأحمر، وقد استعملت بتوسع في الطب الشعبي في العديد من بلاد العالم. واعتبرت مقدسة في بعض الأديان. وقد ذكرت عدة مرات بالقرآن بما في ذلك وصف الجنة بالحدائق ذات الظلال الوارفة الغناء الممتلئة بالفاكهة ومنها العنب والرمان. في هذه الدراسة تم فحص قدره مستخلصات فاكهة الرمان من القشرة و البذور، على تقليل الانتفاخ في أرجل الفئران. أثبتت هذه الدراسة إن خلاصة قشر الرمان المستخلصة بالبتروليم ايثر والكلوروفورم ، و خلاصة بذور الرمان المستخلصة بالكلوروفورم، لها القدرة على تقليل الانتفاخ و الالتهاب في مفاصل حيوانات التجارب بصورة ملحوظة وذات دلالة من الناحية الإحصائية. وتلك قدره مشابهة لقدرة بعض الأدوية المعروفة في علاج التهاب المفاصل في الإنسان مثل السديكلوفيناك. النتائج توضح أن هذه المستخلصات لديها الخاصية المضادة للتهاب المفاصل والتي يمكن في المستقبل بمزيد من التجارب والبحث المعملّي الوصول إلى نوعية جديدة وآمنة (ان شاء الله) نباتية المصدر للسيطرة على التهاب المفاصل والله حكمه عظيمه سبحانه وتعالى عندما يقرن وصف الجنان بوجود أشجار الرمان.

الكلمات الدالة: خلاصه الرمان، الخاصية المضادة للتهاب ، الانتفاخ في أرجل الفئران، كاراجينان

المقدمة:

تعتبر فاكهة الرمان من الفواكه المنتشرة بكثرة في منطقة البحر الأحمر، واستعملت بتوسع في الطب الشعبي لكثير من بلاد العالم. واعتبرت مقدسة في بعض الأديان وقد ذكرت عدة مرات بالقرآن بما في ذلك وصف الجنة التي دائما ما توصف بالجنان ذات الظلال الوارفة والحدائق الغناء الممتلئة بالفاكهة ومنها العنب والرمان. قال الله تعالى ((فيها فاكهة ونخل ورمان، فبأي آلاء ربكما تكذبان)) سورة الرحمن آية(٦٨). وفي سورة الأنعام ورد ذكر الرمان في قوله تعالى ((وهو الذي أنزل من السماء ماء فأخرجنا به نبات كل شيء فأخرجنا منه خضراً نخرج منه حباً متراكباً ومن النخل من طلعها قنوان دانية وجنات من أعناب والزيتون والرمان متشابهاً وغير متشابه)) آية(٩٩). وقوله تعالى في سورة الانعام ((وهو الذي أنشأ جنات معروشات وغير معروشات والنخل والزرع مختلفاً أكله والزيتون والرمان متشابهاً وغير متشابه، كلوا من ثمره إذا أثمر وآتوا حقه يوم حصاده، ولا تسرفوا إنه لا يحب المسرفين)) آية (١٤١).

أما بالنسبة للاستعمالات الشعبية الطبية للرمان، فقد استخدمت اجزائه المختلفة (بما في ذلك الزهره و الثمره و الجذوع) لعلاج حالات مختلفة من أهمها علاج اضطرابات الجهاز الهضمي، مثل علاج التقرحات و للقضاء على الديدان الشريطية، ولتخفيف آلام الأسنان ولتخفيف حرارة الجسم. ومن استعمالات الرمان الأخرى إعادة صحة الجسم، والتقليل من دوالي القدمين وتخفيف عمل المخ، وتقليل الالتهابات بالإضافة إلى كونه فاكهة منعشة ومبردة للجسم خاصة في فصل الصيف. يعتقد إن المطفرات الجينية والمواد المسرطنه تعمل من خلال زيادة إنتاج الجذور الحرة، والتي بدورها تلعب دور مهم في حدوث الكثير من الأمراض مثل السرطان وأمراض القلب والالتهابات أمراض الكبد وأمراض الكلى و عملية التقدم في العمر..وعاده ما يكون هناك عملية دفاعية داخلية و التي عن طريقها يتم التخلص من هذه الجذور الحرة المنتجة. بالاضافه فإن غذاء الإنسان يحتوي على أنواع متعددة من مضادات السرطان ومضادات المطفرات الجينية مثل الألياف الطبيعية ومركبات البوليفينولك ومركبات الفلافونويد والأيسوفلافون، وفيتامين هـ (توكوفيرول)، وفيتامين ج (حمض الأسكوربيك) ومركبات أخرى عديدة ولكن أهمها حمض الإلاجيك. ويعتبر هذا الحمض من المركبات الطبيعية الموجودة في الفواكه والمكسرات (1, 2, 3, 4)

بما ان الالتهابات المختلفه منتشرة وبكثرة في العالم عامه، وفي منطقه الخليج خاصه، وحيث انه لم تتم تجربة قدرة مستخلصات نبات الرمان على التهاب المفاصل إلى الآن، لذا هدفت هذه الدراسة، دراسة تأثير خلاصة الرمان (القشرة و البذور) على الالتهاب و الانتفاخ في ارجل فئران التجارب . في هذه الدراسة تم تجربه ستة أنواع من الخلاصات، خلاصه البتروليم ايثر و بالكلوروفورم و بالميثانول من القشرو البذور . ثلاث منها مستخلصه من قشر الرمان و ثلاث اخرى مستخلصه من بذور الرمان.

منهج البحث

1- مستخلصات الرمان :

تم شراء فاكهه الرمان من السوق المحلي، حيث كانت متوفره في فترة الصيف. وتم فصل البذور من القشره باليد، ثم تخفيفه تحت اشعه الشمس، ثم طحنه للحصول على بودره ناعمه. تم تنقع بودره القشور و البذور كل على حده كالتالى (بالمذيبات التاليه بالتوالي، ٦ ساعات لكل مذيب): بسائل البتورليم ايثر ، ثم بالكلوروفورم، ثم سائل الميثانول، حيث يتم تدويره لمدة ستة ساعات لكل منقوع بجهاز سو كسهولت اكستراكتر. بعد ذلك يؤخذ السائل المتبقي بعد كل عمليه نقع، يتم استخراج الماده النهائيه من عن طريق عمليه التقطير على الماء الحار تحت الضغط الجوى و الباقي تتم ازالته تحت ضغط منخفض من خلال مبخر دوار. و في النهايه يتم تدوير كل ٥٠٠ جم من الخلاصه في ١٠ مل ماء ليعطي سائل تركيزه ٥٠ مج/مل، يتم تخفيفه فيما بعد حسب الجرعه المطلوبه.

2- احيوانات

تم استخدام فئران الوستار، وزنهم يتراوح بين ٢٠٠-٣٠٠ جم ، اخذت من مركز حيوانات التجارب بمركز الدراسات الجامعيه للبنات ، التابع لجامعه الملك سعود. و تم وضع ٥ فئران بكل قفص بغرفه درجه حرارتها 22 ± 1 درجه متويه، ولهم حريه الوصول للماء والغذاء، و تم تقسيمهم بطريقه عشوائيه الى مجموعات من عشره فئران لكل مجموعه. الدراسه تم انجازها بطريقه متوافقه مع الاسس المتبعه بدليل عنايه حيوانات التجارب التابع لمركز البحوث الكليه.

3- دراسة التأثير المضاد للالتهاب

تم حقن مادة الكاراجينان بتركيز ١٪ في ارجل الفئران (وذلك لتكوين التهاب وانتفاخ) بحقنه ذات مقاس ٢٧ وطولها نصف انش، تم الحقن ٣٠ دقيقة بعد حقن الدواء او المستخلص (حسب التجربه)، بعد ذلك تم قياس نسبة الانتفاخ في الارجل بواسطة جهاز بلستوموميتر (من يوجو باسيل- ايطاليا) مباشره بعد حقن الكاراجينان ثم كل ٣ ، ٦ ، و ٢٤ ساعه. ومدى الانتفاخ تم حسابه عن طريق مدى زياده الانتفاخ بعد حقن الكاراجينان مقارنة بما قبل الحقن لكل حيوان. اما بالنسبه للمستخلصات الستة، تم حقنها عن طريق التجويف البريتوني بالتركيزات التاليه 100, 200, 400 مج/كج من وزن الحيوان، حوالي ثلاثين دقيقه قبل حقن الكاراجينان. وبحسب تاثير الدواء او المستخلص عن طريق مقارنة القيم قبل وبعد الحقن. وعند الانتهاء من التجربه، يتم التخلص من الفئران عن طريق حقن جرعه قاتله من ماده البنتوباربيتول داخل التجويف البطني.

4 - طرق الاحصاء

النتائج تم عرضها عن طريق المعدل و الخطأ المعياري للمعدل (Mean ±SEM). النتائج تم تحليلها عن طريق ال t-test للمقارنه بين المجموعات، وتم احتساب الدلاله الاحصائيه عندما تكون قيمه ال P<0.05 (٩٥٪ مستوى احصائي دال).

5- المواد

تم شراء الكاراجينان، و البتروليم ايثر، و الكلوروفورم، و الميتانول، من شركه سيجمما (الولايات المتحده الامريكيه). و الديكلوفيناك من شركه الصناعات الدوائيه (الكويت)

النتائج

القدرة المضادة للالتهاب للمستخلصات الستة المنتجة من قشور و بذور الرمان على الانتفاخ في ارجل الفئران معروضه في الجداول 1 و 2. جدول رقم 1 يبين ان هناك زياده ملحوظه تدريجيه في الانتفاخ في ارجل الفئران للفته الطابطة، والتي لم تتلقى اي من المستخلصات. من ناحيه اخرى فقد احتوت المستخلصات التاليه ، مستخلص القشره و البذور من الكلوروفورم و مستخلص القشره من البتروليم ايتشر، على القابليه المضاده للالتهاب و ذلك بتخفيف الانتفاخ في ارجل الفئران الملتهبه.

جدول رقم 1 ، يبين ان مستخلص القشره من البتروليم ايتشر ادى الى انخفاض في معدل انتفاخ الارجل المنتفحه بطريقه معتمده على الجرعه. فالتركيزات 400, 200, 100 مج/ كج اعطت نسبة 30%، 33%، 37%، بالتوالي، تثبيط في تكوين الالتهاب وبالتالي درجه الانتفاخ في ارجل الفئران، بمستوى ذو دلالة احصائية. بينما انتج مستخلص القشره من الكلوروفورم بالجرعات 400, 200, 100 مج/كج قدره مضاده للالتهاب والانتفاخ بالنسب 30%، 51%، 55%، بالتوالي، وكانت النتائج ذات دلالة احصائية.

اما بالنسبه لمستخلص البذور من الكلوروفورم بالجرعات التاليه، 400, 200, 100 مج/كج انتج 33%، 40%، 60%، بالتوالي، تثبيط في تكوين الانتفاخ والالتهاب في ارجل الفئران، وكان التأثير ذو دلالة احصائية (جدول 2).

هذا التأثير لمستخلص القشره و البذور من الكلوروفورم و مستخلص القشره من البتروليم ايتشر، تأثير مشابه للدكلوفيناك، وهو دواء شائع استعماله كدواء مضاد للالتهاب في المفاصل. بينما لم تظهر اى من المستخلصات الاخرى اي تأثير مضاد للالتهاب تأثيراً ذو دلالة احصائية.

المناقشة

استناداً للاهمية التاريخية لفاكهة الرمان كدواء شافي لعلاج الكثير من الامراض مثل قرحة المعدة و الاثني عشر. ولتسكين آلام الاسنان. و اعتماداً على بعض الدواعي الطبية الشعبية لاستعمالات فاكهه الرمان مثل تنشيط الدورة الدموية، وتقليل انتفاخ دوالي الساقين، وصحة و نضاره البشرة، وتنشيط الذاكرة. لذلك كان هدف هذه الدراسة هو وضع قدره فاكهه الرمان تحت الاختبار لفحص الخاصية المضادة للانتفاخ و للالتهاب.

النتائج اثبتت ان ليست كل المستخلصات تمتعت بهذه الخاصية. فقط مستخلص القشره و البذور من الكلوروفورم و مستخلص القشره من البتروليوم ايثر، قد تمتعوا بالقدره المضاده للالتهاب. و التي كانت تقريباً بقوه قدره الديكولفيناك المضاده للالتهاب. واحتوت تلك المستخلصات من القشره بالخاصية بصوره اكبر من تلك التي من البذور. مما يدل على ان ماده النشطه المسببه لهذا التأثير متواجده بصوره اكبر في القشره مقارنة بالبذور. و يدل ايضا على ان افضل مذيب لفصل هذه المواد ذات النشاط المضاد للالتهاب هو الكلوروفورم.

ان زيادة إنتاج الجذور الحرة الناتجة عن المطفرات الجينية والمواد المسرطنة، والتي بدورها تلعب دور مهم في حدوث الكثير من الأمراض مثل السرطان وأمراض القلب والالتهابات وأمراض الكبد وأمراض الكلى وعملية التقدم في العمر. و لكن في نفس الوقت يحتوي جسم الانسان على عملية دفاعية داخلية، و التي عن طريقها يتم التخلص من هذه الجذور الحرة المنتجة، وهي عملية إنتاج الاجسام المضاده للاكسده (2, 5) (1). وبصوره عامه فانه من خلال إنتاج مضادات الأكسدة للقضاء على الجذور الحرة ، بالإضافة إلى أن تناول الأغذية المحتوية على مضادات الأكسدة مثل توكوفيرول وحمض الاسكوربيك والكاروتينويدز ومركبات الفينول والتي هي موجوده في فاكهه الرمان، تلعب دور مهم في الحماية ضد آثار الجذور الحرة، وتتضاعف فرصة حدوث أغلب أنواع السرطانات عندما يقل استهلاك الفواكه والخضار و ذلك مقارنة بافراد يستهلكون كميات كبيره منها (6). و قد أثبت فريق بحثي علمي ياباني سنة ٢٠٠٢م دور مهم يلعبه الرمان في الحماية من سرطان الثدي. لقد عرض الفريق البحثي 90% إحباط نمو خلايا ظهارة الثدي البشرية و 75% إحباط في عملية هجرة الخلايا من خلال الغشاء الماترجيل (7) .

للرمان أيضاً قدرة أخرى على استرجاع التركيب النسيجي الطبيعي لأنسجة الكبد بعد التأثير السمي لمركب كربون رباعي الكلور (CCl₄) (8). إن نبات الرمان مصدر غني بمركبات الـ الأنتوساينيدنس. ويعتبر الـ دلفينيديز من أهمها. بينما تحتوي قشور ثمرة الرمان على مركبات البوليفينول مثل الإلاجيك تانين وحمض الإلاجيك ، هذه المركبات استخدمت لتحضير عقاقير مختلفة مثل الصبغات ومستحضرات التجميل وبعض الأدوية ووصفات تحضير بعض الأطباق المختلفة (9, 10). و لعصير الرمان القدره على تقليل تصلب الشرايين في الإنسان والفئران و ذلك لاحتوائه على مضادات الاكسده (11, 12).

ان لمركبات منع الأكسدة القدره بفعالية و بصورة جيدة لمنع أكسدة دهون البلازما (التي يعتقد أنها من أسباب تصلب الشرايين).وقد نشرت دراسة في النشرة الدورية للتغذية الإكلينيكية، حيث تمت الدراسة على أشخاص أصحاء وعلى حيوانات التجارب ، حيث تم إعطاء الأصحاء عصير الرمان لمدة أسبوعين والحيوانات لمدة ١٤ أسبوعاً وذلك بهدف معرفة تأثير عصير الرمان على أكسدة البروتينات الشحمية وتكدسها ، وتصلب الشرايين عند الأصحاء أو حيوانات مصابة بتصلب الشرايين. ووجد الفريق البحثي أن عصير الرمان يعمل على التقليل من تكدس البروتينات الشحمية الضارة بالجسم وأكسدتها عند المتبرعين الأصحاء. كما أنه يؤدي إلى تقليل حجم مشكلة تصلب الشرايين في فئران التجارب. وخلصت الدراسة بنتيجة مفادها أن لعصير الرمان مفعولا قويا كمضاد لتصلب الشرايين عند الأشخاص الأصحاء ، وكذا عند الحيوانات المصابة بتصلب الشرايين. وهذا المفعول يرجع بصورة أساسية لوجود مضادات الأكسدة في الرمان (13, 14, 15, 16).

من خلال هذه الدراسات تم اثبات ان لبعض مستخلصات الرمان من القشره و البذور (من الكلوروفورم و البتروليم ايثر) الخاصيه المضاده للالتهابات بصوره قويه. الخطوه القادمه باذن الله، ستكون مركزه على اجراء الكثير من الدراسات المخبريه لفصل المستخلصات لمركبات اصغر وذلك لتحديد ماده المحتويه النشاط المانع للالتهاب، من طريق الفحص الكروماتوجرافي تحت الضغط العالي (High pressure liquid chromatography). وذلك رغبة منا في معرفه الميكانيكيه التي تعمل بها هذه المستخلصات. من الممكن ايضاً توسيع الدراسه لتشمل مرضى يعانون من التهاب المفاصل، لتجربه تاثير هذه المستخلصات و خاصه انها آمنه و من مصدر نباتي. والله الموفق.

جدول رقم (١). التأثير المضاد للالتهاب في أرجل الفئران المنتفخة لمستخلصات الرمان من القشرة بالبتروليم ايثر و بالكلوروفورم و بالميثانول

المستخلص جرعه /الدواء (مج/كج)	الوقت (ساعة)			معدل حدوث الانتفاخ	معدل التغير %
	3	6	24		
الفئة الضابطة	0.73 ± 0.02	0.89 v 0.04	1.12 ± 0.06	0.91 ± 0.06	—
الديكلوفيناك (5)	0.69 ± 0.02	0.44 ± 0.04	0.42 ± 0.02	0.51 ± 0.02	-43 %
مستخلص بالبتروليم ايثر	0.70 ± 0.03	0.65 ± 0.06	0.59 ± 0.02	0.64 ± 0.03	- 30 %
(100)	0.73 ± 0.04	0.66 ± 0.02	0.46 ± 0.07	0.61 ± 0.04	- 33 %
(200)	0.71 ± 0.02	0.53 ± 0.05	0.35 ± 0.03	0.57 ± 0.03	- 37 %
(400)					
مستخلص بالكلوروفورم	0.69 ± 0.03	0.60 ± 0.01	0.65 ± 0.04	0.64 ± 0.02	- 30 %
(100)	0.60 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.45 ± 0.02	- 51 %
(200)	0.61 ± 0.07	0.32 ± 0.07	0.30 ± 0.07	0.41 ± 0.06	- 55 %
(400)					
مستخلص بالميثانول	0.80 ± 0.02	0.73 ± 0.04	0.98 ± 0.07	0.83 ± 0.04	- 9 %
(100)	0.89 ± 0.02	0.90 ± 0.09	0.97 ± 0.05	0.92 ± 0.05	+ 1 %
(200)	0.78 ± 0.07	0.89 ± 0.07	1.2 ± 0.07	0.99 ± 0.07	+ 9 %
(400)					

القيم هي المعدل و الخطأ المعياري للمعدل، (P<0.05)

جدول رقم (2). التأثير المضاد للالتهاب في أرجل الفئران المنتفخة لمستخلصات الرمان من البذور بالبتروليم ايشر و بالكلوروفورم و بالميتانول

المستخلص جرعه الدواء (مج/كج)	الوقت (ساعة)			معدل حدوث الانتفاخ	معدل التغير %
	3	6	24		
الفئة الضابطة	0.73 ± 0.02	0.89 ± 0.04	1.12 ± 0.06	0.91 ± 0.06	—
الديكلوفيناك (5)	0.69 ± 0.02	0.44 ± 0.04	0.42 ± 0.02	0.51 ± 0.02	- 43 %
مستخلص بالبتروليم ايشر	0.77 ± 0.03	0.97 ± 0.06	1.1 ± 0.09	0.94 ± 0.09	-3 %
(100)	0.70 ± 0.03	0.94 ± 0.04	1.09 ± 0.02	0.94 ± 0.04	+ 3 %
(200)	0.79 ± 0.02	0.89 ± 0.03	1.3 ± 0.04	0.94 ± 0.04	+ 9 %
(400)				0.99 ± 0.03	
مستخلص بالكلوروفورم	0.54 ± 0.01	0.66 ± 0.01	0.67 ± 0.02	0.62 ± 0.01	- 33 %
(100)	0.44 ± 0.02	0.67 ± 0.03	0.54 ± 0.07	0.62 ± 0.01	- 40 %
(200)	0.40 ± 0.05	0.39 ± 0.01	0.32 ± 0.04	0.55 ± 0.04	- 60 %
(400)				0.37 ± 0.03	
مستخلص بالميتانول		0.88 ± 0.02	1.2 ± 0.07	0.37 ± 0.03	+ 5 %
(100)	0.80 ± 0.02	0.92 ± 0.09	0.98 ± 0.04	0.96 ± 0.03	+ 4 %
(200)	0.72 ± 0.03	0.87 ± 0.06	0.90 ± 0.07	0.96 ± 0.03	+ 7 %
(400)	0.79 ± 0.06			0.87 ± 0.05	
				0.85 ± 0.06	

القيم هي المعدل و الخطأ المعياري للمعدل، (P<0.05)

References

- 1- Ames, B.N., 1983. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 221, 1256-1263.
- 2- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Cross, C.E., 1992. Antioxidant and human disease: where are we?. *J. Lab. and Clinical Med.* 119, 598-620.
- 3- Kim, S.B., Kim, I.S., Yeum, D.M., Park, Y.H., 1991. Mutagenicity of Maillard reaction products from D-glucose-amino acid mixtures and possible roles of active oxygen in mutagenicity. *Mutation Research* 254, 65-69.
- 4- Ueno, H., Nakamuro, K., Sayato, Y., Okada, S., 1991. Characteristics of mutagenesis by glyoxal in *Salmonella typhimurium*: contribution of singlet oxygen. *Mutation Res.* 251, 99-107.
- 5- Hodnick, W.F., Kung, F.S., Roetger, C.W., Bohmont, C.W., Pardini, R., 1986. Inhibition of mitochondrial oxidation and production of toxic oxygen radicals by flavonoids: a structure activity study. *Biochemical Pharmacology* 35, 2345-2357.
- 6- Ames, B.N., Shigenaga M.K., Hage, T.M., 1993. Oxidative antioxidant and degenerative disease of aging. *Proceeding of the national Academy of Science USA.* 90, 7915-7922.

- 7- Kim, N.D., Mehta, R., Yu, W., Neeman, I., Livney, T., Amichay, et. al. 2002. Chemoprevention and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 71(3), 203-217.
- 8- Kotamballi, N., Chidambra, M., Guddadarangavhally, K., Ravendra, P.S., 2002. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo model. *J. Agric. Food Chem.* 50(17), 4791-4795.
- 9- Harborne, J.B., 1967. the anthocyanin pigments. In comparative Biochemistry of the Flavonoids; Academic Press: New York, 1967; 1-30.
- 10- Noda, Y., Kaneyuki, T., Mori, A., Packer, L., 2002. Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin and pelargonidin. *J. Agr. Food Chem.*, 50(1), 166-171.
- 11- Gaziano, J.M., Manson, J.E., Branch, L. G., Golditz, G.A., Willett, W.C., Buring, J.E., 1995. Prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann. Epidemiol.*, 5, 255-260.
- 12- Naser, C.B., Ayed, N., Meche, M., 1996. Quantitative determination of the polyphenolic content of pomegranate peel. *Zeit. Leben. Unterch. Forsch.* 203, 374-378.

13- Gill, M.I., Tomas-Barberan, F.A., Hess Pierce, B., Holcroft, D.M., Kader, A.A., 2000. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. J. Agricultural & Food chemistry 48, 4581-4589.

14- Aviram, M., Dorafeld, L., Rosenblat, M., Volkova, N., Kaplan, M., Coleman, R., et. Al. 2000. pomegranate juice consumption reduced oxidative stress, atherogenic modification to LDL and platelets aggregation : studies in human and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. Am. J. Clinical Nutr. 71, 1062-1076.

15- Kaplan, M., Hayek, T., Raz, A., Coleman, R., 2001. pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophages lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. J. Nut., 131, 2082-2089.

16- Aviram, M., Dornfeld, L., Rosenblat, M., Volkova, N., Kaplan, M., Coleman, R., et. al. 2003. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modification to LDL, and platelets aggregation: studies in human and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. Am. J. Clinical Nutr. 71(5), 1062-1076.