

## ОБЗОРЫ

УДК 636.085.16

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ ГРАНАТОВОГО МАСЛА© 2019 г. Э. Н. Новрузов<sup>1</sup>, \*, А. М. Зейналова<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт Ботаники НАН Азербайджана, г. Баку, Республика Азербайджан

\*e-mail: eldar\_novruzov@yahoo.co.uk

Поступила в редакцию 19.04.2018 г.

После доработки 03.10.2018 г.

Принята к публикации 16.01.2019 г.

В обзоре приведены данные многочисленных исследований, касающихся компонентного состава и биологической активности масла граната и отдельных его компонентов. Масло семян граната состоит из сложного набора жирных кислот, приблизительно 80% из которых составляют 18-углеродные молекулы с тремя чередующимися двойными связями. По результатам исследований в нем были обнаружены следующие компоненты: жирные кислоты, триглицериды, стероиды, лигнинны, фенольные кислоты, фитостеролы, такие как  $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол и  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолы и др. В экспериментах на животных у масла семян граната выявлены антиоксидантная, противоопухолевая, противовоспалительная активности. Анализ литературных данных позволил сделать заключение о том, что масло граната не только ценный пищевой продукт, но и перспективный источник веществ для создания оздоровительных и лекарственных средств.

**Ключевые слова:** *Punica granatum* L., масло, биологически активные соединения, биоактивность

**DOI:** 10.1134/S0033994619020080

Гранат (*Punica granatum*) небольшое дерево или кустарник до 1.5–4(5) м высотой семейства Punicaceae [1]<sup>1</sup>. Семейство Punicaceae включает в себя два вида – *Punica granatum* и *Punica protopunica*, последний является эндемиком и распространен на территории о-ва Сокотра Аравийского п-ва. Способность гранатовых деревьев приспосабливаться к различным климатическим условиям отражается в широком распространении дикой формы по всей Евразии до Гималаев [2]. Согласно J. Morton, родиной граната является регион, охватывающий территории Кавказа, Ирана и Северной Индии, а происхождение его берет начало на Ближнем Востоке, Северном Иране, включая Азербайджан, в целом в Юго-Западной Азии [3]. Дикие гранаты сегодня растут в Центральной Азии – от Ирана и Туркменистана до северной Индии.

Основываясь на раскопках раннего бронзового века (3500–2000 г. до н. э.), можно предположить, что гранат был одним из первых культивируемых фруктов. По мнению D. Zohary и др., одомашнивание граната началось в Закавказско-Каспийском регионе и на севере Турции [4, 5]. По всему миру культивируется более 400 сортов граната. Гранат широко культивируется и в Азербайджане, где известно более 60 его сортов.

Гранат является священным во многих мировых религиях. В Святом Коране гранат был описан как райский плод и символ жизни. В Китае гранат широко использовался

<sup>1</sup> Флора Азербайджана. Баку. 1955. т. VI. С. 331–335.

в искусстве, символизируя плодovitость, потомство и изобилие. Это был также символ непобедимости в битвах у персов. В зороастризме гранат символизирует как плодovitость, так и бессмертие и является символом процветания [6]. Извлечения из плодов граната обладают общеукрепляющими, противогинготными, вяжущими, противовоспалительными, мочегонными, желчегонными, антисептическими и обезболивающими свойствами. Настой цветков и кожуры плодов широко применяют при желудочно-кишечных расстройствах, поносе, дизентерии, остром гастрите, энтерите и колите. С лечебной целью используют кору стволов, ветвей и корней граната, масло семян, а также кожуру плодов. Последнюю применяют в виде отваров и экстрактов как хорошее глистогонное средство, используют в виде полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта [7–11]. Всеми перечисленными полезными свойствами гранат обязан присутствием в его составе биологически активных соединений (БАС), некоторые из которых были найдены исключительно в этом плоде, такие как пуникалагин и пуникалин, и являются антиоксидантами. Эти БАС привлекают большое внимание исследователей.

Цель данной статьи – проведение анализа приведенных в литературе результатов экспериментальных исследований, касающихся компонентного состава, биологической активности масла граната и отдельных его компонентов.

Список сокращений: БАС – биологически активные соединения, CLA – конъюгированная линолевая кислота, LnAs –  $\alpha$ -линоленовая кислота, COX – циклооксигеназа, PGE<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, TNF – фактор некроза опухоли, HDLC – липопротеиды высокой плотности, PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами.

Известно, что семена граната, являющиеся ценным источником БАС, считаются отходами промышленности при переработке плодов. Семена граната содержат ряд БАС, таких как стеролы, пуниковая кислота,  $\gamma$ -токоферол и др. Состав и содержание БАС, присутствующих в масле граната, представлен в табл. 1.

Масло семян граната богато конъюгированными жирными кислотами. Показано, что конъюгированные жирные кислоты ингибируют метаболизм эйкозаноидов при синтезе простагландинов из арахидиновой кислоты, что обеспечивает их природные противовоспалительные свойства [12].

Масло семян граната состоит из сложного набора жирных кислот, приблизительно 80% из которых составляют 18-углеродные молекулы с тремя чередующимися двойными связями. Известны данные, показывающие, что триеновые жирные кислоты, в том числе входящие в состав масла семян граната, обладают более выраженной физиологической активностью, чем диеновые жирные кислоты [13].

Пуниковая кислота представляет собой полиненасыщенную цис-9, транс-11, цис-13 жирную кислоту, согласно же наименованию IUPAC- (9Z, 11E, 13Z)- октадека-9,11,13-триеновая кислота [13].

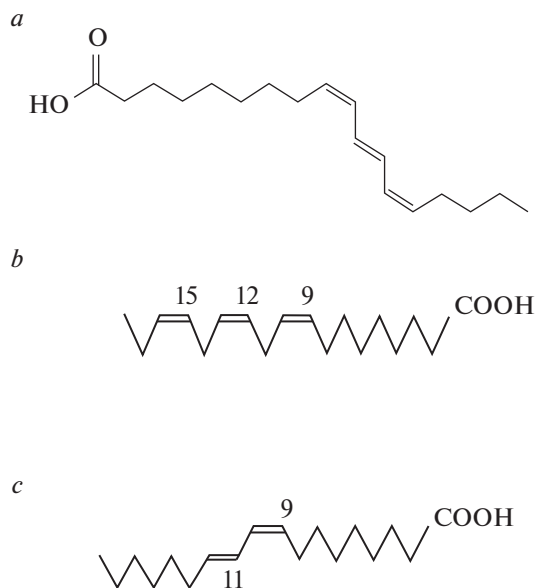
Пуниковая кислота также известна как “супер конъюгированная линоленовая кислота”, эффект которой превосходит действие CLA [12, 14]. Конъюгированные октадекатриеновые жирные кислоты, в частности пуниковая кислота, составляют приблизительно 80% содержимого масла семян. Другие изомеры сопряженных линоленовых кислот в масле граната представлены каталповой кислотой (C18:3-9-транс,11-транс,13-цис) и  $\alpha$ -элеостеариновой кислотой (C18:3-9цис, 11-транс, 13-транс). Общие липиды в масле семян граната представлены в основном триглицеридами, наиболее важными из которых являются CLnA-CLnA-P и CLnA-CLnA-CLnA. Помимо жирных кислот и липидов масло семян содержит стероиды, церебозид (ключевой компонент миеленовых оболочек млекопитающих), лигнины, гидроксильные кислоты, фитостеролы, такие как  $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол и  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолы. Необходимо отметить, что количество БАС масла зависит от места произрастания растения, времени сбора урожая, генотипов плодов и климатических условий.

**Таблица 1.** Биоактивные компоненты масла *Punica granatum* L.  
**Table 1.** Bioactive components of *Punica granatum* L. oil.

Химический класс Chemical class	Наименование компонента Compound	Количество компонента Quantity	Литература References
Токоферолы (мг/100 г) Tocopherols (mg/100 g)	$\alpha$ -Токоферол $\alpha$ -Tocopherol	3.8 $\pm$ 0.08; 16.6 $\pm$ 2.5; 107.6 $\pm$ 3.9	43, 44, 45
	$\beta$ -Токоферол $\beta$ -Tocopherol	1.03 $\pm$ 0.01	43, 44
	$\gamma$ -Токоферол $\gamma$ -Tocopherol	153.2 $\pm$ 2.4; 449.7 $\pm$ 39.5; 389.4 $\pm$ 5.7	43, 44, 45
	$\delta$ -Токоферол $\delta$ -Tocopherol	17.0 $\pm$ 1.7; 15.2 $\pm$ 1.2; 6.2 $\pm$ 0.8	43, 44, 45
Фитостеролы (мг/100 г) Phytosterols (mg/100 g)	Кампестерол Campesterol	49 $\pm$ 1.6; 36.3 $\pm$ 3.0; 6.4 $\pm$ 0.1	43, 44, 45, 46
	$\beta$ -Ситостерол $\beta$ -Sitosterol	374 $\pm$ 1.4; 354.2 $\pm$ 25.3; 77.9 $\pm$ 0.12	43, 44, 46
	Стигмастерол Stigmasterol	12 $\pm$ 0.7; 17.0 $\pm$ 0.4; 3.2 $\pm$ 0.03	43, 44, 45, 46
	Ситостанол Sitostanol	25.9 $\pm$ 4.6; 0.44 $\pm$ 0.03	44, 46
Жирные кислоты (%) Fatty acids (%)	Миристиновая кислота (C14:0) Myristic acid (C14:0)	0.11; 0.06	47, 45, 46
	Миристолеиновая кислота (C14:1) Myristoleic acid (C14:1)	0.05	47
	Пентадециловая кислота (C15:0) Pentadecylic acid (C15:0)	0.02	47
	Пальмитиновая кислота (C16:0) Palmitic acid (C16:0)	2.95 $\pm$ 0.01; 4.0; 5.0; 6.0 $\pm$ 4.1; 5.1 $\pm$ 1.3; 2.5 $\pm$ 0.19; 4.2 $\pm$ 0.19	48, 49, 43, 44, 45, 50
	Пальмитолеиновая кислота (C16:1) Palmitoleic acid (C16:1)	0.1	47, 45
	Маргариновая кислота (C17:0) Margaric acid (C17:0)	7.3 $\pm$ 0.5; 0.1	47, 44

Таблица 1. Окончание

Химический класс Chemical class	Наименование компонента Compound	Количество компонента Quantity	Литература References
	Стеариновая кислота (C18:0) Stearic acid (C18:0)	2.6 ± 0.01; 2.2; 3.2; 2.1 ± 3.1; 4.2 ± 1.6; 2.45 ± 0.2; 2.83 + 0.4	47, 48, 49, 43, 44, 45, 50
	Олеиновая кислота (C18:1, ω-9) Oleic acid (C18:1, ω-9)	6.07 ± 0.02; 11.0; 9.0 ± 6.0; 7.9 ± 2.3; 4.2 ± 0.6; 9.1 ± 2.2	47, 48, 49, 43, 45, 50
	Вакценовая кислота (C18:1, ω-7) Vaccenic acid (C18:1, ω-7)	0.3; 9.1 + 2.2	43, 45
	Линолевая кислота (C18:2, ω-6) Linoleic acid (C18:2, ω-6)	7.7 ± 0.03 11.0 ± 7.0 8.4 ± 2.4 4.5 ± 0.5 8.8 ± 1.2	48, 49, 43, 45, 50
	Пуниковая кислота (C18:3, <i>цис</i> -9, <i>транс</i> -11, <i>цис</i> -13-октадекатриеновой кислота) Punicic acid (C18:3, <i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11, <i>cis</i> -13-octadecatrienoic acid)	54.90 ± 0.03 82.8 81.7 71.5 ± 18.0 37.0 ± 10.1 74.1 ± 1.6 77.6 + 2.3	48, 49, 43, 44, 45, 47
	Арахидиновая (эйкозановая) кислота (C20:0) Arachidic (eicosanoic) acid (C20:0)	0.7; 0.4; 0.5; 0.7 ± 0.1	47, 43, 44, 45
	11-эйкозановая кислота (C20:1, ω-9) 11-eicosanoic acid (C20:1, ω-9)	0.4; 0.6	43, 44
	Генэйкозановая кислота (C21:0) Heneicosanoic acid (C21:0)	3.0	43
	Бегеновая кислота (C22:0) Behenic acid (C22:0)	0.3 0.3	47, 44
	Лигноцериновая кислота (C24:0) Lignoceric acid (C24:0)	1.1 0.1	47, 44



**Рис. 1.** *a* – пуниковая кислота, *b* –  $\alpha$ -линолевая кислота, *c* – конъюгированная линолевая кислота.  
**Fig. 1.** *a* – punicic acid, *b* –  $\alpha$ -linolenic acid, *c* – conjugated linoleic acid.

М.И. El-Shaarawy и А. Naharetian показали, что 8% жирных кислот из масла семян граната были насыщенными, 10% – мононенасыщенными, 10% – диненасыщенными и примерно 70% – конъюгированными, с преобладанием пуниковой кислоты [15].

Общеизвестно, что CLA и LnAs являются важными компонентами здорового питания, а пуниковая кислота имеет очень высокое структурное сходство с ними (см. рис. 1). Во многих исследованиях были выявлены противовоспалительные, иммуномодулирующие, противораковые, антиэстрогеновые эффекты пуниковой кислоты [7, 16–18].

Масло семян граната способствует нормализации липидного обмена, повышает активность иммунной системы в условиях *in vivo*; оказывает цитотоксическое и противоопухолевое действие в условиях *in vitro* на клеточных культурах гормонально зависимого рака молочной железы, а также рака толстой кишки, уменьшает накопление печеночных триглицеридов и способствует регенерации эпидермальной ткани [19–22].

Антиоксидантная и противовоспалительная активности являются результатом ингибирования перекисного окисления липидов и активации нейтрофилов [23, 24]. В опытах на крысах установлено, что масло граната способствует снижению веса тела, уровня лептина и инсулина, повышает толерантность к глюкозе, улучшает чувствительность к периферическому инсулину, препятствует прогрессированию диабета 2-го типа [25, 26]. Доказано, что эллаговая кислота, содержащаяся в масле, ингибировала пролиферацию и миграцию моноцитарного хемио-аттрактантного белка-1, играющего ключевую роль в воспалении [27]. Галловая кислота – полифенольное соединение с противовоспалительными свойствами, которое содержится в семенах граната. S. Madlener и соавторы показали, что галловая кислота может ингибировать циклооксигеназы COX-1 и COX-2 в человеческих HL60 (промиелоциты лейкемии человека), эффективная концентрация IC50 3.5 и 4.4 нм [28]. С. Mukherjee с соавторами в опытах на крысах показали, что пуниковая кислота в концентрации 0.6% обладает максимальной антиоксидантной активностью

стью. Под влиянием масла выявлено снижение перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот в липидах и образование свободных радикалов [29, 30].

Антиоксидантная активность масла граната связана с токоферолами и полифенольными соединениями [30]. Активаторы окислительного стресса в гранатовом масле имеют потенциал хелатирования металлов, тушителей синглетного кислорода и водородные доноры [31]. Наиболее важным компонентом масла граната является  $\gamma$ -токоферол, который отвечает за противораковую активность. Jiang Q. и соавторы [32] установили, что  $\gamma$ -токоферол ингибирует пролиферацию раковых клеток предстательной железы, но, по-видимому, не влияет на рост нормальной эпителиальной ткани предстательной железы. В другом исследовании, проведенном Q. Jiang с соавторами [33],  $\gamma$ -токоферол ингибировал активность циклооксигеназы в макрофагах в эпителиальных клетках. Они сообщают, что этот механизм полезен для опухолевых тканей человека, включая рак толстой кишки человека, с повышенной экспрессией COX-2 и PGE<sub>2</sub>, поскольку показано, что PGE<sub>2</sub> способствует пролиферации в некоторых раковых клетках. Другое подобное исследование показало значительную роль для индукции клеточной смерти для всех линий раковых клеток, таких как рак толстой кишки, клетки карциномы предстательной железы и остеосаркома [34]. Согласно данному исследованию,  $\gamma$ -токоферол проявлял химиопреентивные свойства с помощью таких механизмов, как понижение уровня С-реактивного белка, ингибирование неопластической трансформации, ингибирование активности COX-2 и повышение регулирования PPAR- $\gamma$ .

В исследовании, проведенном E.P. Lansky с соавторами [7], с использованием искусственных мембран Matrigel TM, было обнаружено, что пуниковая кислота является потенциальным ингибитором *in vitro* инвазии клеток рака предстательной железы человека PC-3. В другом исследовании было показано, что масло граната активирует В-клетки *in vivo*, что может быть эффективно при некоторых раковых опухолях [16].

Как известно, TNF- $\alpha$  является одним из наиболее важных противовоспалительных цитокинов, который играет ключевую роль в ожирении, воспалении и резистентности к инсулину в организме. Более высокие уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке коррелируют с резистентностью к инсулину. Пуниковая кислота в дозе 30 мкМ сопоставима с росиглитазоном при инсулинорезистентном поглощении глюкозы. Кроме того, стеролы масла (даукостерин, кампестерол, стигмастерол, бета-ситостерол) также проявили противоопухолевый эффект, ингибировали провоспалительные цитокины 98, апоптоз клеток рака простаты и высвобождение простагландина [35, 36]. Антиоксидантные эффекты бета-ситостерола связывают с влиянием на путь эстроген/фосфатидилинозитол 3-киназы [37].

Исследование масла граната (200 и 400 мг/день в течение 28 дней) у крыс с диабетом, индуцированным стрептозоцин-никотинамидом, показало, что уровень инсулина в сыворотке увеличивался, но уровень глюкозы в сыворотке не изменялся. В других исследованиях также сообщалось о антидиабетической активности  $\alpha$ -линоленовой кислоты [25, 38–41].

Антиатерогенные эффекты пуниковой кислоты были исследованы P. Mirmiran с соавторами [42]. Результаты показали снижение содержания холестерина в HDLC.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволил сделать заключение о том, что масло граната не только ценный пищевой продукт, но и содержит вещества, проявляющие антиоксидантные, антидиабетические, антиканцерогенные, антиатерогенные, противовоспалительные и другие свойства. Это позволяет рассматривать масло граната как перспективный источник веществ для создания оздоровительных и лекарственных средств.

## Biological Activity and Therapeutic Effect of Pomegranate Seed Oil

E. N. Novruzov<sup>a, \*</sup>, A. M. Zeynalova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Botany of ANAS of Azerbaijan, Baku, Republic of Azerbaijan*

\**e-mail: eldar\_novruzov@yahoo.co.uk*

**Abstract**—The present review is focused on information available in literature regarding chemical composition and biological activity of pomegranate seed oil and its individual compounds. Pomegranate seed oil contains a complex set of fatty acids, approximately 80% of which are 18-carbon molecules with three alternating double bonds. According to the available studies, various compounds were identified in the pomegranate seed oil, including fatty acids, triglycerides, steroids, sterols, lignins, hydroxy acids, phytosterols, such as  $\beta$ -sitosterol, campesterol, stigmaterol and  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocopherols, etc. In animal experiments pomegranate seed oil demonstrated antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory activities. From literature review, it can be concluded that pomegranate seed oil is not only a valuable food product, but also a promising source of substances for the natural health and medicinal products.

**Keywords:** *Punica granatum* L., oil, biological active compounds, bioactivity.

## REFERENCES

1. *Flora Azerbaydzhana*. 1955. T. VI. Geraniaceae—Cornaceae [Flora of Azerbaijan. V. VI. Geraniaceae—Cornaceae]. Baku. P. 331–335. (In Russian)
2. *Levin G.M.* 2006. Pomegranate (1st Edn), Third Millennium Publishing, East Libra Drive Tempe, AZ. P. 1–129.
3. *Morton J.F., Miami F.L.* 1987. Fruits of warm climates. Winterville N.C. P. 352–355. <https://hort.purdue.edu/newcrop/morton/index.html>
4. *Harlan J.R.* 1992. Crop and Man (2nd Edn). Madison, WI. P. 25–46.
5. *Zohary D., Spiegel-Roy P.* 1975. Beginnings of fruit growing in the old world. — *Science*. 187(4174): 319–327. <https://doi.org/10.1126/science.187.4174.319>
6. *Panthaky R.G.N.* 2006. Significance of pomegranate tree in our religion. 1 Sept. 2006. <http://tenets.parsizoroastrianism.com/pomen33.html>
7. *Lansky E.P., Newman R.A.* 2007. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. — *J. Ethnopharmacol.* 109(2): 177–206. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.006>
8. *Miguel M.G., Neves M.A., Antunes M.D.* 2010. Pomegranate (*Punica granatum* L.): A medicinal plant with myriad biological properties — A short review. — *J. Med. Plant Res.* 4(25): 2836–2847. <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/46EEE0023212>
9. *Kapoor R., Ronnenberg A., Puleo E., Chatterton Jr.R.T., Dorgan J.F., Seeram N.P.* 2015. Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk. — *Nutr. Cancer.* 67(7): 1113–1119. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1073756>
10. *Wu P.T., Fitschen P.J., Kistler B.M., Jeong J.H., Chung H.R., Aviram M., Phillips S.A., Fernhall B., Wilund K.R.* 2015. Effects of Pomegranate Extract Supplementation on Cardiovascular Risk Factors and Physical Function in Hemodialysis Patients. — *J Med Food.* 18(9): 941–949. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0103>
11. *Ban Z., Fan L., Doucette C., Hughes T., Fillmore S.A.E., Guan J.* 2015. Antimicrobial effect of Pomegranate juice on *Listeria innocua* and *Escherichia coli* in different culture systems. — *J. Food Protect.* 78(suppl. A): 264. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-78.sp1.1>
12. *MORRE-TEC Industries, Inc.* [www.morretec.com](http://www.morretec.com)
13. *Franzke C., Goebel R., Kroll J.* 1982. Studies on the glyceride structure of fats. XIV. Composition of pomegranate fat. — *Nahrung.* 26: K1–2.
14. *Melo I.L.P., Carvalho E.B.T., Mancini-Filho J.* 2014. Pomegranate seed oil (*Punica granatum* L.): a source of punicic acid (conjugated  $\alpha$ -linolenic acid). — *J. Human. Nutr. Food Sci.* 2(1):1024. <https://www.jscimedcentral.com/Nutrition/nutrition-2-1024.pdf>
15. *El-Shaarawy M.I., Nahapetian A.* 1983. Studies on pomegranate seed oil. — *Fette Seifen Anstrich.* 85: 123–126. <https://doi.org/10.1002/lipi.19830850307>
16. *Yamasaki M., Kitagawa T., Koyanagi N., Chujo H., Maeda H., Kohno-Murase J., Imamura J., Tachibana H., Yamada K.* 2006. Dietary effect of pomegranate seed oil on immune function and lipid me-

- tabolism in mice. — *Nutrition*. 22(1): 54–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.03.009>
17. *Bassaganya-Riera J.* 2014. Method of using puniolic acid to enhance immune response and prevent metabolic disorders. — United States Patent.  
<https://patents.google.com/patent/US8822543B2/en>
  18. *Morikawa K., Nonaka M., Narahara M., Torii I., Kawaguchi K., Yoshikawa T., Kumazawa Y., Morikawa S.* 2003. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats. — *Life Sci*. 74(6): 709–721.  
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.06.036>
  19. *Caligiani A., Bonzanini F., Palla G., Cirilini M., Bruni R.* 2010. Characterization of a potential nutraceutical ingredient: pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil unsaponifiable fraction. — *Plant Food Hum. Nutr.* 65: 277–283.  
<https://doi.org/10.1007/s11130-010-0173-5>
  20. *Koba K., Imamura J., Akashoshi A., Kohno-Murase J., Nishizono S., Iwabuchi M., Tanaka K., Sugano M.* 2007. Genetically modified rapeseed oil containing cis-9, trans-11, cis-13-octadecatrienoic acid affects body fat mass and lipid metabolism in mice. — *J. Agric. Food Chem.* 55(9): 3741–3748.  
<https://doi.org/10.1021/jf063264z>
  21. *Sassano G., Sanderson P., Franx J., Groot P., van Straalen J., Bassaganya-Riera J.* 2009. Analysis of pomegranate seed oil for the presence of jacaric acid. — *J Sci Food Agr.* 89(6): 1046–1052.  
<https://doi.org/10.1002/jsfa.3552>
  22. *Račková L., Ergin V., Burcu Bali E., Kuniaková M., Karasu Ç.* 2014. Pomegranate Seed Oil Modulates Functions and Survival of BV-2 Microglial Cells *in vitro*. — *Intern. J. Vit. and Nutr. Res.* 84: 295–309.  
<https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000216>
  23. *Boussetta T., Raad H., Lettéron P., Gougerot-Pocidallo M. A., Marie J. C., Driss F., El-Benna J.* 2009. Punicic acid a conjugated linolenic acid inhibits TNF $\alpha$ -induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats. — *PLoS One*. 4: e6458.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006458>
  24. *Wang R.F., Xie W.D., Zhang Z., Xing D.M., Ding Y., Wang W., Ma C., Du L.J.* 2004. Bioactive compounds from the seeds of *Punica granatum* (Pomegranate). — *J. Nat. Prod.* 67: 2096–2098.  
<https://doi.org/10.1021/np0498051>
  25. *Hontecillas R., O’Shea M., Einerhand A., Diguardo M., Bassaganya-Riera J.* 2009. Activation of PPAR gamma and alpha by puniolic acid ameliorates glucose tolerance and suppresses obesity-related inflammation. — *J. Am. Coll. Nutr.* 28(2): 184–195.
  26. *Vroegrijk I.O., van Diepen J.A., van den Berg S., Westbroek I., Keizer H., Gambelli L., Hontecillas R., Bassaganya-Riera J., Zondag G.C.M., Romijn J.A.* 2011. Pomegranate seed oil, a rich source of puniolic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. — *Food Chem. Toxicol.* 49(6): 1426–1430.  
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.03.037>
  27. *Masamune A., Satoh M., Kikuta K., Suzuki N., Satoh K., Shimosegawa T.* 2005. Ellagic acid blocks activation of pancreatic stellate cells. — *Biochem. Pharmacol.* 70(6): 869–878.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.06.008>
  28. *Madlener S., Illmer C., Horvath Z., Saiko P., Losert A., Herbacek I., Grusch M., Elford H.L., Krupitza G., Bernhaus A.* 2007. Gallic acid inhibits ribonucleotide reductase and cyclooxygenases in human HL-60 promyelocytic leukemia cells. — *Cancer Lett.* 245(1–2): 156–162.  
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.01.001>
  29. *Mukherjee C., Bhattacharyya S., Ghosh S., Bhattacharyya D. K.* 2002. Dietary effects of puniolic acid on the composition and peroxidation of rat plasma lipid. — *J. Oleo Sci.* 51(8): 513–522.  
<https://doi.org/10.5650/jos.51.513>
  30. *Elfalleh W., Tlili N., Nasri N., Yahia Y., Hannachi H., Chaira N., Ying M., Ferchichi A.* 2011. Antioxidant capacities of phenolic compounds and tocopherols from Tunisian pomegranate (*Punica granatum*) fruits. — *J. Food Sci.* 76: 707–713.  
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02179.x>
  31. *Seeram N.P., Adams L.S., Henning S.M., Niu Y., Zhang Y., Nair M.G., Heber D.* 2005. In vitro anti-proliferative, 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.* 16(6): 360–367.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.01.006>
  32. *Jiang Q., Wong J., Fyrs H., Saba J.D., Ames B.N.* 2004.  $\gamma$ -Tocopherol or combinations of vitamin E forms induce cell death in human prostate cancer cells by interrupting sphingolipid synthesis. — *PNAS*. 101(51): 17825–17830.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408340102>
  33. *Jiang Q., Elson-Schwab I., Courtemanche C., Ames B. N.* 2000.  $\gamma$ -Tocopherol and its major metabolite, in contrast to  $\alpha$ -tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. — *PNAS*. 97(21): 11494–11499.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.200357097>



34. Campbell S.E., Stone W.L., Lee S., Whaley S., Yang H., Qui M., Goforth P., Sherman D., McHaffie D., Krishnan K. 2006. Comparative effects of RRR- $\alpha$ - and RRR- $\gamma$ -tocopherol on proliferation and apoptosis in human colon cancer cell lines. – BMC cancer. 6: 13.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-13>
35. Awad A.B., Fink C. S. 2000. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. – J. Nutr. 130(9): 2127–2130.  
<https://doi.org/10.1093/jn/130.9.2127>
36. Awad A.B., Burr A.T., Fink C.S. 2005. Effect of resveratrol and  $\beta$ -sitosterol in combination on reactive oxygen species and prostaglandin release by PC-3 cells. – Prostag Leukotr Ess. 72(3): 219–226.  
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.11.005>
37. Vivancos M., Moreno J.J. 2005.  $\beta$ -Sitosterol modulates antioxidant enzyme response in RAW 264.7 macrophages. – Free Radical Bio Med. 39(1): 91–97.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.025>
38. McFarlin B.K., Strohacker K.A., Kueht M.L. 2009. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. – Brit. J. Nutr. 102(1): 54–59.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114508159001>
39. Nekooeian A.A., Eftekhari M.H., Adibi S., Rajaeifard A. 2014. Effects of pomegranate seed oil on insulin release in rats with type 2 diabetes. – IJMS. 39: 130–135.  
<http://ijms.sums.ac.ir/index.php/IJMS/article/view/591>
40. Banihani S., Swedan S., Alguraan Z. 2013. Pomegranate and type 2 diabetes. – Nutr. Res. 33(5): 341–348.  
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.03.003>
41. Bhandari P.R. 2012. Pomegranate (*Punica granatum* L). Ancient seeds for modern cure? Review of potential therapeutic applications. – IJNPND. 2(3): 171.  
<https://doi.org/10.4103/2231-0738.99469>
42. Mirmiran P., Fazeli M.R., Asghari G., Shafiee A., Azizi F. 2010. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. – Brit. J. Nutr. 104(3): 402–406.  
<https://doi.org/10.1017/S0007114510000504>
43. Fernandes L., Pereira J.A., Lopéz-Cortés I., Salazar D.M., Ramalhosa E., Casal S. 2015. Fatty acid, vitamin E and sterols composition of seed oils from nine different pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Spain. – J. Food Compos. Anal. 39: 13–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2014.11.006>
44. Melo P.L.L., Carvalho T.B.E., Silva O.M.A., Yoshime T.L., Sattler G.A.J., Pavan T.R., Mancini-filho J. 2016. Characterization of constituents of quality and stability of pomegranate seed oil. – Food Sci Tech-Brazil. 36(1): 132–139.  
<http://dx.doi.org/10.1590/1678-457X.0069>
45. Juhaimi F.A., Ozcan M.M., Ghafoor K. 2017. Characterization of pomegranate seed and oils. – Eur. J. Lipid Sci Tech. 119: 1700074.  
<https://doi.org/10.1002/ejlt.201700074>
46. Amri Z., Lazreg-Aref H., Mekni M., El-Gharbi S., Dabbaghi O., Mechri B., Hammami M. 2017. Oil characterization and lipids class composition of pomegranate seeds. – Bio. Med. Res. Int. Article ID 203734.  
<https://doi.org/10.1155/2017/2037341>
47. Eikani M.H., Golmohammad F., Homami S.S. 2012. Extraction of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil using superheated hexane. – Food Bioprod. Process. 90(1): 32–36.  
<https://doi.org/10.1016/j.fbp.2011.01.002>
48. Melo I.L.P., Carvalho E.B.T., Mancini-Filho J. 2014. Pomegranate seed oil (*Punica granatum* L.): a source of punicic acid (Conjugated  $\alpha$ -Linolenic Acid). J. Hum. Nutr. Food Sci. 2(1): 1024
49. Pande G., Akoh C.C. 2009. Antioxidant capacity and lipid characterization of Georgia-grown underutilized fruit crops. – J. Agr. Food Chem. 57(20): 9427–9436.  
<https://doi.org/10.1021/jf901880p>
50. Boroushaki T.M., Mollazadeh H., Afshari A.R. 2016. Pomegranate seed oil: a comprehensive review on its therapeutic effects. – IJPSR. 7(2): 430–442.  
[https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(2\).430-42](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(2).430-42)