فصلنامه

زیست شناسی تکوینی

سال هشتم، شماره ۴، پاییز ۱۳۹۵

اثر عصاره هیدرواتانولی پوست میوه انار بر آسیب کبدی القاء شده توسط آفلاتوکسین در موش‌های صحرایی نر بالغ

مهناز نظری[۱]، علیرضا صادقی پور[۲]، مریم عیدی[۳،*]

[۱] گروه میکروبیولوژی،دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین - پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین - پیشوا، ایران

[۲] گروه پاتولوژی، مجتمع پزشکی حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین - پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین - پیشوا، ایران

* Email: maryameidi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۷/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۹/۳۰

چکیده

در این مطالعه اثر سم زدایی عصاره هیدرواتانلی پوست میوه انار بر بافت و آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی نر مسموم شده توسط آفلاتوکسین بررسی شد. حیوانات توسط گاواژ سم آفلاتوکسین در غلظت ۴۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم روزانه به مدت ۸ هفته مسموم شدند. عصاره هیدرواتانلی پوست انار در غلظت های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۸ هفته هم زمان با گاواژ سم آفلاتوکسین تیمار شد. پس از ۸ هفته نمونه گیری از خون و کبد حیوانات انجام شد. سطح پارامترهای سرم شامل آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و پروتئین توتال (TP) سرم توسط کیت اندازه‌گیری شد. مقاطع بافتی از نمونه کبدی تهیه و به روش هماتوکسیلین - ائوزین رنگ آمیزی شد. نتایج نشان داد آفلاتوکسین موجب افزایش سطح ALT،AST، ALP سرم و ضریب کبدی و کاهش سطح TP سرم در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌شود. تیمار غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدرواتانلی پوست انار باعث کاهش معنی‌دار سطح ALT،AST، ALP سرم، افزایش سطح TP سرم و کاهش غیرمعنی دار ضریب کبد و آسیب بافتی کبد در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل مسموم شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد عصاره هیدرواتانولی پوست انار بر آسیب کبدی ایجاد شده توسط آفلاتوکسین اثر محافظتی داشته و استفاده از این میوه را در طب سنتی برای درمان اختلالات کبدی را تایید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: آفلاتوکسین، انار، مسمومیت کبدی، موش صحرایی نر

مقدمه

قارچ آسپرژیلوس فلاووس جزء آسکومیست‌ها و یک قارچ ساپروفیت و هوازی است. آسپرژیلوس فلاووس از جمله کپک‌هایی است که از نظر مسمومیت غذایی اهمیت ویژه‌ای داشته و قادر به تولید مایکوتوکسینی به نام آفلاتوکسین می‌باشد [۱۰،۱۱].

Archive of SID

www.SID.ir

آفلاتوکسین‌ها متابولیت‌های ثانویه قارچی هستند که توسط گونه‌های آسپرژیلوس فلاووس و پارازیتیکوس تولید می‌شوند. در صورتی که این سموم از طریق مواد غذایی وارد بدن گردند، برای انسان و حیوانات مخصوصاً دام‌ها سرطان زا هستند [۷]. درجه حرارت بالا و رطوبت از جمله عوامل مستعد کننده‌ای هستند که باعث تولید آفلاتوکسین از قارچ آسپرژیلوس می‌شوند. در طبیعت چهار نوع آفلاتوکسین اصلی شامل B_1، B_2، G_1 و G_2 و دو نوع محصولات متابولیکی آن تحت عنوان M_1 و M_2 وجود دارند که می توانند خوراک دام و انسان همانند ذرت، گندم، سویا، بادام زمینی، آجیل ها و خشکبار را آلوده سازند. آفلاتوکسین رشد کودکان را مختل می کند، آلودگی ناشی از آفلاتوکسین می تواند در دوران جنینی نیز رخ داده و یا حتی بعد از تولد از طریق شیر مادری که آلوده به آفلاتوکسین شده باعث اختلال در رشد شود [۱۷]. همچنین، آفلاتوکسین اثر سرطان زایی در انسان و حیوانات دارد و باعث سرکوب سیستم ایمنی، نکروز کبدی، تجمع چربی در کبد، ضایعات کبدی و حتی تومور کبدی می گردد [۲۰]. آفلاتوکسین B_1 تحت اثر آنزیم سیتوکروم P_{450} (این آنزیم در کبد ساخته می‌شود) فعال شده و به ماکرومولکول‌هایی مانند DNA متصل شده و باعث جهش ژنتیکی می‌گردد. ژن P_{53} در معرض آفلاتوکسین جهش یافته و این جهش متقاطع در کدون ۲۴۹ ژن P_{53} باعث جابجایی باز گوانین و تیمین و تغییر تکثیر سلولی و اختلال سنتز DNA در کروموزوم سلول های کبدی ، ایجاد ضایعات کبدی ، ایجاد تومور کبدی، کبد چرب و نکروز کبدی می نماید [۱٤]. آفلاتوکسین در انسان با ابتلا به هپاتیت مزمن B مرتبط است و با ایجاد آفلاتوکسیکوزیس در ابتلا به مسمومیت‌های کبدی و در نهایت سرطان کبد می‌شود [۱۹].

امروزه در علم پزشکی، گرایشی به سوی بهره‌برداری از منابع طبیعی به ویژه گیاهان دارویی پدید آمده است و سازمان بهداشت جهانی نیز در مورد استفاده از این گیاهان در کشورها توصیه‌هایی نموده است. شواهد نشان می دهند بسیاری از مواد طبیعی موجود در رژیم غذایی بوسیله اجزای فعال خود مانع از رشد و پیشرفت سرطان کبد به شیوه های مختلف از جمله مهار رشد تومور و متاستاز گردیده و موجب محافظت در برابر مواد سرطانزا و افزایش اثربخشی داروهای شیمی درمانی می شوند [۲۱،۲].

انار (*Punica granatum* L.) از خانواده Lythraceae درختی کوچک بوده و بین ۵ تا ۸ متر ارتفاع دارد. انار از زمان های قدیم به عنوان یک گیاه دارویی در طب سنتی در نظر گرفته شده است، بطوری که بخش های مختلف آن مانند گل، پوست تنه، پوست میوه، برگ ها و ریشه انار مورد استفاده قرار می گرفته است. میوه انار دارای خواص ضدباکتریایی و ضدالتهابی و مهم‌تر از همه فعالیت آنتی اکسیدانی گسترده ای است [۹،۱۸]. ترکیبات بیوشیمیایی انحصاری میوه انار که سرشار از آنتی اکسیدان و فلاونوئیدها است، دارای خواص درمانی زیادی بوده و به تازگی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. تحقیقات اخیر نشان داده است که عصاره انار، یک منبع فراوان از ترکیبات شیمیایی گیاهی ضدالتهاب و ضدسرطان می باشد [۵]. ترکیبی از انواع مختلفی از پلی‌فنول‌ها باعث شده که انار آنتی اکسیدان های انحصاری و متفاوتی در مقایسه با سایر آنتی اکسیدان ها مانند ویتامین A و C داشته باشد و از آنجایی که دارای یک طیف اثر بسیار گسترده تر است که می تواند علیه چندین نوع رادیکال آزاد اثرگذار

Archive of SID

www.SID.ir

باشد. مصرف انار بر سرطان های کبد، پروستات، پوست، کولون و روده بزرگ، ریه، پستان و خون اثر مهاری دارد [۳،۱٦]. مطالعات متعدد نشان داده اند که پلی فنولیک های انار مهار کننده های قوی در رشد سلول‌های سرطانی از جمله سرطان سینه هستند و باعث القای آپوپتوز، توقف چرخه سلولی و همچنین کاهش التهاب در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن می‌شوند [٤].

هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر سم زدایی پوست میوه انار بر آسیب کبدی ناشی از آفلاتوکسین در موش های صحرایی نر می باشد.

مواد و روش‌ها

تهیه عصاره گیاهی

میوه انار از ساوه در پاییز خریداری شد و پوست آن در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد تمیز و خشک گردید و پوست خشک شده آن توسط آسیاب مکانیکی پودر شده و در کیسه های نایلونی در فریزر تا زمان آزمایش نگهداری شد. برای عصاره گیری، ٤۰۰ گرم پودر خشک شده با ۲۲۰۰ میلی لیتر اتانول ۸۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت خیسانده شد. سپس مخلوط صاف شد و حلال توسط دستگاه روتاری جدا شد. عصاره هیدرواتانلی بدست آمده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده نگهداری شد.

حیوانات

در این مطالعه تجربی ٤۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم تهیه و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران منتقل شدند. حیوانات در ٦ گروه ۸ تایی درون قفس‌های تمیز در شرایط دمایی ۲٤-۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و از خوراک دام پارس و آب آشامیدنی تغذیه کردند.

گروه های تجربی

گروه های مورد بررسی شامل موارد زیر هستند:

گروه کنترل سالم که هیچ تیماری دریافت نکردند (n=8).

گروه کنترل مسموم که سم آفلاتوکسین را با غلظت ٤۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم را روزانه به مدت ۸ هفته بصورت درون صفاقی دریافت کردند (n=8).

گروه های تجربی که سم آفلاتوکسین را با غلظت ٤۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم را روزانه بصورت درون صفاقی و عصاره هیدرواتانولی برگ انار در غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را بصورت گاواژ روزانه دریافت کردند (n=8).

نمونه برداری

بعد از ۸ هفته تیمار، حیوانات توزین و با اتر بیهوش شدند و نمونه خون از قلب گرفته شد. کبد جدا و توزین و ضریب کبدی از نسبت وزن کبد هر حیوان بر وزن بدن حیوان بدست آمد. پس از جداسازی سرم، سطح پارامترهای سرم شامل آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و پروتئین تام (TP) سرم با استفاده از کیت پارس آزمون تعیین شد.

بافت شناسی

نمونه‌های کبدی جدا و در فیکساتیو فرمالدئید قرار گرفت و پس از تهیه مقاطع کبدی به روش هماتوکسیلین - ائوزین رنگ‌آمیزی شد. آسیب‌های بافتی در هر نمونه بافتی بررسی شد و بر اساس

Archive of SID

www.SID.ir

معیارهای Ishak به حضور هر آسیب یک امتیاز داده شد [۸]. سپس مجموع آسیب های بافتی در هر نمونه بدست آمد.

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی Tukey انجام شد. داده ها بصورت Mean ± SEM ارائه شدند. مرز استنتاج آماری $p<0.05$ بود.

یافته‌ها

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار با آفلاتوکسین موجب افزایش معنی‌دار سطح AST ($p<0.05$)، ALT ($p<0.05$) و ALP ($p<0.01$) و کاهش معنی‌دار TP ($p<0.01$) سرم و افزایش غیرمعنی‌دار ضریب کبدی در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با موش‌های کنترل سالم می‌شود (جدول ۱).

همچنین، تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرواتانولی پوست میوه انار موجب کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های AST ($p<0.05$)، ALT ($p<0.05$) و ALP ($p<0.05$) و افزایش معنی‌دار سطح TP ($p<0.01$) سرم و کاهش غیرمعنی‌دار ضریب کبدی در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل مسموم می‌گردد (جدول ۱).

مطالعات بافت‌شناسی نشان داد گاواژ روزانه یکبار آفلاتوکسین در غلظت ٤٨٠ میکروگرم بر کیلوگرم موجب افزایش غیرمعنی‌دار آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی کبد در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌گردد و ایجاد ضایعاتی مانند التهاب کبدی ملایم، نکروز سلولی، آپوپتوز بافت کبدی و نکروزه شدن هپاتوسیت‌ها می‌نماید. تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرواتانولی پوست میوه انار در غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته موجب کاهش غیرمعنی‌دار آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی کبدی در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل مسموم می‌گردد (تصویر ۱).

جدول ۱ - اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرواتانولی پوست میوه انار بر آنزیم های کبدی، پروتئین توتال و آسیب های هیستوپاتولوژیکی کبدی در موش های صحرایی مسموم شده توسط آفلاتوکسین.

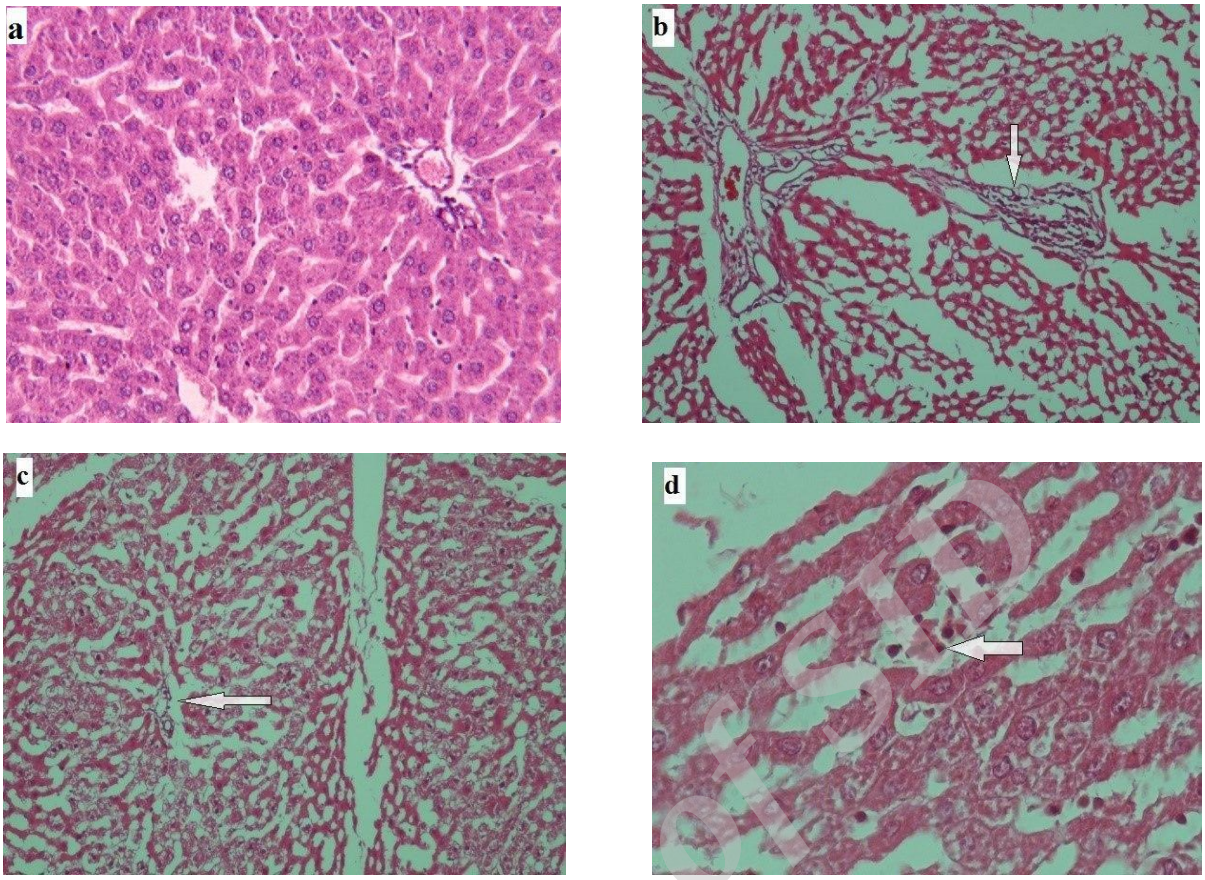
پارامتر	گروه‌ها					
	عصاره (میلی گرم بر کیلوگرم)					
	سالم	کنترل مسموم	50	100	200	300
ALP (U/l)	212.6±23	505.5±84 **	457±38 *	273±34 +	255±40 +	259±30 +
ALT (U/l)	39±3	60±1 *	52±1 *	56±2 *	60±2 *	41±8 +
AST (U/l)	102±13	155±5 *	115±11	109±16 +	108±10 +	104±5 +
Total Protein (g/dL)	6.9±0.12	5.5±0.34 **	6.55±0.03 +	6.75±0.2 ++	7±0.3 ++	6.6±0.3 +
ضریب کبدی	0.02±0.002	0.027±0.001	0.024±0.002	0.024±0.001	0.026±0.001	0.023±0.001
آسیب هیستوپاتولوژیکی	0.6±0.3	1±0.3	1.1±0.3	0.43±0.3	0.83±0.48	0.5±0.3

$p<0.01$ **، $p<0.05$ * اختلاف از گروه سالم.

$p<0.01$++، $p<0.05$+ اختلاف از گروه کنترل مسموم.

Archive of SID

www.SID.ir



تصویر ۱- تصاویر میکروسکوپ نوری از بافت کبدی گروه سالم (a)، التهاب کبدی ملایم (b)، آپوپتوز و نکروز سلولی (c)، هپاتوسیت‌های نکروتیک که توسط سلول‌های ملتهب احاطه شده اند (d) (رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰۰×).

بحث

در مطالعه حاضر، اثر سم‌زدایی عصاره هیدرواتانلی پوست میوه انار بر بافت و آنزیم‌های کبدی موش‌های صحرایی نر مسموم شده توسط آفلاتوکسین بررسی شد. نتایج تحقیق نشان داد تیمار با آفلاتوکسین موجب افزایش معنی‌دار سطح آنزیم‌های آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) سرم، کاهش معنی دار پروتئین توتال (TP) و افزایش غیرمعنی‌دار ضریب کبدی و آسیب هیستوپاتولوژیکی کبد در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با موش های کنترل سالم شد. تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرواتانلی پوست میوه انار موجب کاهش معنی‌دار سطح ALT،AST و ALP، افزایش معنی‌دار سطح TP سرم و کاهش غیرمعنی دار ضریب کبدی و آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی کبد در موش‌های صحرایی مسموم در مقایسه با گروه کنترل مسموم گردید.

در سال های اخیر، مطالعات متعددی بر روی منابع طبیعی به منظور یافتن منابع غنی از آنتی اکسیدان ها و نقش مصرف این ترکیبات در محافظت بدن در برابر صدمات ناشی از استرس اکسیداتیو انجام گرفته است.

میزان بالای مواد فنولیکی در پوست و دانه انار نشان دهنده خاصیت ضدقارچی و ظرفیت آنتی اکسیدانی قوی این عصاره می باشد. خواص انار ناشی از وجود فلاوونوئیدهای آن است که یک آنتی اکسیدان قوی و ضدالتهاب محسوب می‌شود. تمام

Archive of SID

www.SID.ir

میوه های با رنگ قرمز حاوی آنتی اکسیدان هستند و انار در راس آنها قرار دارد. مکانیسم اثر آنتی اکسیدانی انار احتمالا مربوط به ترکیبات فنولیک، تانن های قابل هیدرولیز از قبیل پونیکالاژین، پونیکالین، اسید گالیک و اسید الاژیک می باشد. ترکیبات فنولیک انار دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و توانایی خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد را دارد که مانع رشد سلول‌های سرطانی می‌شود [۵،۱۶].

Cano-Lamadrid و همکاران (۲۰۱۶) میزان پونیکالاژین را در آب انار ۲۰۱ میلی گرم بر لیتر تعیین کردند [۶].

Naseer و همکاران (۲۰۱۴) اثر مهاری زباله های پوست انار را بر رشد قارچ *Aspergillus flavus* و تولید آفلاتوکسین ها در برنج های انبار شده نشان دادند [۱۲].

تحقیقات Ashoush و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که ترکیبات آنتی اکسیدانی پوست انار باعث کاهش سطح آنزیم های ALT و AST در آسیب کبدی ناشی از قرارگیری در معرض CCL_4 در موش صحرایی می‌گردد [۳].

Aloqbi و همکاران (۲۰۱۶) میزان ترکیبات فنولیک آب انار، ظرفیت آنتی اکسیدانی آن و همچنین توانایی بالای خنثی سازی رادیکال‌های آزاد توسط آب انار را در مقایسه با سایر آبمیوه ها نشان دادند. نتایج تحقیق آنها نشان داد آب انار نسبت به سایر آبمیوه های مورد مطالعه از ترکیبات فنلی بیشتری برخوردار است. همچنین، آب انار توانایی زیادی در مهار رادیکال های آزاد را دارد و می توان اثرات سودمندی در تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن و کاهش استرس اکسیداتیو داشته باشد [۱].

Heber و همکاران (۲۰۰۶) میوه انار را منبع غنی از ترکیبات فنولیک معرفی کرده و این مواد را مسئول خاصیت ضدمیکروبی انار دانستند. در واقع، مواد فنولیک به همراه پروتئین هایی با وزن مولکولی زیاد، کمپلکس های پیچیده ای تشکیل می دهند و پس از جذب با آنزیم های سلولی (اکسیدوردوکتاز) موجود در سیتوپلاسم و دیواره سلولی واکنش می دهند [۹].

Sarkhosh و همکاران (۱۳۸۶) دلیل فعالیت آنتی-اکسیدانی انار را به حضور مواد فنولیک به خصوص الاژیک و پونیکالاژین نسبت دادند [۱۵].

بر اساس مطالعات انجام گرفته توسط Banerjee (۲۰۱۲) نشان داده شد که پلی فنول‌های انار مهارکننده‌های قوی رشد سلول های سرطانی از جمله سرطان سینه هستند و باعث توقف چرخه سلولی و همچنین کاهش التهاب در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن می شوند [۴].

با مطالعه حضور فنل ها و ظرفیت آنها در تنظیم رادیکال های آزاد مشخص شد عصاره آبی پوست انار کمترین و عصاره الکلی آن بیشترین فعالیت آنتی اکسیدانی را دارا می باشد [۱۳].

بنابراین، تیمار عصاره هیدرواتانولی پوست انار باعث کاهش آسیب کبدی ناشی از سم آفلاتوکسین در موش های صحرایی مسموم می شود که احتمالاً بواسطه تاثیر ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در گیاه است.

تشکر و قدردانی

نتایج مطالعه حاضر مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین – پیشوا است.

Archive of SID

www.SID.ir

References

[1] Aloqbi A, Omar U, Yousr M, Grace M, Lila MA, Howell N. 2016. Antioxidant Activity of Pomegranate Juice and Punicalagin. Natural Science; 8: 235-246.

[2] Alpsoy L. 2010. Inhibitory effect of essential oil on aflatoxin activities. African Journal of Biotechnology; 9(17): 2474-2481.

[3] Ashoush IS, Ei-batawy OI. 2013. Antioxidant activity and hepato-protective effect of pomegranate peel and whey powders in rats. Annals of Agricultural Sciences; 58(1): 27-32.

[4] Banerjee N. 2012. Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo. Potential role of mirna-27a and mirna-155 in cell survival and inflammation. Breast Cancer Res Treat; 136 (1): 21–34.

[5] Bhatia D, Toppil RJ, Mandal A, Samtani KA, Darvesh AS, Bshayee A. 2013. Pomegranate bioactive constituents suppress cell proliferation and induce apoptosis in an experimental model of hepatocellular carcinoma: Role of Wnt/B-catenin signaling pathway. Evid Based Complement Alternat Med; 371-813.

[6] Cano-Lamadrid M, Marhuenda-Egea FC, Hernández F, Rosas-Burgos EC, Burgos-Hernández A, Carbonell-Barrachina AA. 2016. Biological activity of conventional and organic pomegranate juices: Antioxidant and antimutagenic potential. Plant Foods Hum Nutr; 71(4):375-380.

[7] Darwish W, Ikenaka Y, Nakayama M, Ishizuka M. 2014. An overview on mycotoxin contamination of foods in Africa. Toxicology; 76 (6): 789-797.

[8] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Grootes J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSweeni RNM, Phillips MJ, Portmann BJ, Paulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol; 22:696-699.

[9] Heber D, Schulman RN, Seeram NP. 2006. Pomegranates: ancient roots to modern medicine. Medical and Aromatic Plants. Industrial Profiles 43. Crc Press, Taylor & Francis Group, pp. 244.

[10] Liu Y, Chang CCH, Marsh GM, WU F. 2012. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer; 48(14): 2125-2136.

[11] Mehdizadeh M, Rabei M, Moeini Namin M, Asghari S. 2008. Role of *Aspergillus* species in aflatoxicosis, Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Science and Health Service; 16(4): 100-107.

[12] Naseer R, Sultana B, Khan MZ, Naseer D, Nigam P. 2014. Utilization of waste fruit-peels to inhibit aflatoxins synthesis by *Aspergillus flavus*: a biotreatment of rice for safer storage. Bioresour Technol; 172: 423-8.

[13] Ozkan M. 2002. Degradation of anthocyanins in sour cherry and pomegranate juices by hydrogen peroxide in the presence of added ascorbic acid. Food Chemistry; 78(4): 499-504.

[14] Palliyaguru DL, Wu F. 2013. The global geographical overlap of aflatoxin and hepatitis C: controlling risk factors for liver cancer worldwide. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. NIH Public Access; 30 (3): 534-540.

[15] Sarkhosh A, Zamani Z, Fatahi R, Ghorbani H, Hadian J. 2007. A review on medical characteristics of pomegranate *(Punica granatum* L). Journal of Medical Plants 2007; 2(22): 13-24.

[16] Syed DN, Chamcheu JC, Adhami VM, Mokhtar H. 2013. Pomegranate extracts and cancer prevention: Molecular and cellular activities. Anticancer Agents Med Chem; 13(8): 1149–1161.

[17] Turner PC. 2013. The molecular epidemiology of chronic aflatoxin driven impaired child growth. Scientifica; pp. 21.

[18] Viladomiu M, Hontecillas R, Lu P, Bassaganya-Riera J. 2013. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; pp. 18.

[19] Wild CP, Gong YY. 2010. Mycotoxins and human disease: A largely ignored global health issue. Carcinogenesis; 31(1): 71-82.

[20] Yu J. 2012. Current understanding on aflatoxin biosynthesis and future perspective in reducing aflatoxin contamination. Toxins; 4: 1024-1057.

[21] Zhou Y, Li Y, Zheng J, Li S, Li HB. 2016. Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer, Nutrient; 108(3):156.

Archive of SID

www.SID.ir