

Medicinal and Nutritional Properties of Grapes in Islamic Recourses, Traditional, and Modern Medicine

Tahoora Mousavi¹,
Alireza Rafiei²,
Omolbanin Amjadi³,
Mohammad Yoosefpoor⁴,
Aliasghar Zakavi⁵

¹ PhD Student in Molecular and Cell Biology, Student Research committee Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Molecular and Cell Biology Research Center, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Molecular and Cell Biology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Traditional Persian Medicine, Traditional and Complementary Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Islamic Studies, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 17, 2014 ; Accepted August 31, 2015)

Abstract

Background and purpose: Grapes are abundantly found and consumed by people all over the world. Holy Quran has more than a thousand verses about scientific facts and some of them are regarded as the scientific miracles of Quran. Holy Quran has mentioned grape 11 times. The holy book advises human to use both vegetables and animal source foods. This study aimed to review medicinal and nutritional properties of grapes from the Quran's point of view and Iranian Islamic medicine.

Materials and methods In this review study, some scientific databases such as Scopus, Google scholar, PubMed, Science Direct, and Ovid were used. Also, Holy Quran, Islamic narrations and hadith, books about traditional medicine and medicinal plants were studied. The findings were restricted to works published during 1994 to 2014. The keywords included medicinal plant, anticancer effect, Holy Quran, and grape. Finally, the data was categorized.

Conclusion: Holy Quran mentioned consuming grapes several times. Also, Imams emphasized using this fruit. Researches have shown high antioxidant activity of grape in treatment of many diseases including alzheimer, parkinson, asthma and different cancers. The current study showed the scientific miracles of Quran about grapes and their known and unknown nutritional values.

Keywords: Hadith, grapes, nutrient compounds, medicinal plant, rsveratrol, Holy Quran

خواص طبّی- تغذیه‌ای انگور در منابع اسلامی، طب سنتی و طب جدید

طهورا موسوی^۱
علیرضا رفیعی^۲
ام‌البنین امجدی سورکی^۳
محمد یوسف پور^۴
علی‌اصغر زکوی^۵

چکیده

سابقه و هدف: انگور میوه‌ای است که در سرتاسر جهان گسترش یافته و درصد بالایی از غذای مردم را به خود اختصاص می‌دهد. قرآن در بیش از هزار آیه به مطالب علمی اشاره دارد که برخی در حد اعجاز علمی قرآن به شمار می‌آیند. از این رو در قرآن مجید یازده مرتبه نام این میوه آورده شده است. اشارات قرآن نظر بر این دارند که انسان از غذاهای نباتی و حیوانی استفاده کند. این مطالعه با هدف مروری بر خواص طبّی و تغذیه‌ای انگور از منظر قرآن و طب اسلامی ایرانی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مروری بوده که با استفاده از کلید واژه‌های انگور، قرآن، ترکیبات مغذی، گیاهان دارویی و واژه‌های Holy Quran، Anticancer effect، Medicinal plant، و Grape جستجو در منابع طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۴ صورت گرفت. اطلاعات از بانک‌هایی نظیر Google scholar, Ovid, PubMed, ISI, Scopus و هم‌چنین قرآن کریم، کتب روایی و منابع طب سنتی استخراج گردید و سپس نتایج به صورت مفاهیم، جداول و اشکال ارائه شد.

استنتاج: با توجه به سفارش قرآن در رابطه با انگور و هم‌چنین تأکید مصرف آن از دیدگاه ائمه، تحقیقات نشان می‌دهد که انگور به دلیل فعالیت زیاد آنتی‌اکسیدانی در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله آلزایمر، پارکینسون، آسم و انواع سرطان‌ها می‌تواند مؤثر واقع شود. این مطالعه می‌تواند گامی در راستای نشان دادن برخی از جنبه‌های اعجاز علمی قرآن به‌ویژه اسرار نهفته در میوه‌های قرآنی مانند انگور تلقی شود.

واژه‌های کلیدی: روایت، انگور، ترکیبات مغذی، گیاهان دارویی، رزرواترول، قرآن

مقدمه

و طب سنتی نیز از انگور به‌عنوان یک داروخانه طبیعی یاد شده است و به تشابه خواص آن با شیر مادر اشاره شده و در نتیجه آن را به‌عنوان یک غذای کامل معرفی نموده‌اند. به‌علاوه، اثرات مفید آن در تصفیه‌ی خون، روماتیسم، نقرس و اوره خون آن را به یک ماده‌ی غذایی

انگور یکی از مهم‌ترین میوه‌هایی است که از زمان‌های بسیار قدیم مورد استفاده بشر قرار گرفته است. به‌طور کلی نظرات متفاوتی در رابطه با قدمت انگور وجود دارد. عده‌ای معتقدند که انگور حتی قبل از پیدایش غلات مورد استفاده بشر قرار گرفته است. در کتب اسلامی

E-mail: rafiei1710@gmail.com

مؤلف مسئول: علیرضا رفیعی - ساری: معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دانشجوی دکتری بیولوژی سلولی و مولکولی، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. کارشناس ارشد سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه طب سنتی، مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. دانشیار، گروه معارف اسلامی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۶/۹

آسمانی به میوه‌هایی مانند انجیر و زیتون قسم یاد شده و در آیات متعددی از میوه انار، انگور، خرما و غیره نام برده شده است. طبیعتاً با توجه به این که قرآن کلام خداوند حکیم است، ذکر نام این میوه‌ها در قرآن خالی از حکمت نیست. خداوند گاهی به برخی از میوه‌ها قسم یاد کرده است مانند قسم به انجیر و زیتون. از نظر مفسران، اگر قرآن به ذات خداوند یا یکی از مخلوقات قسم یاد می‌کند یا به دلیل فضیلت خاصی است که در مصداق قسم وجود دارد مانند قسم به بلد امین (۴) و یا به جهت منافع فراوانی است که در آن یافت می‌شود مانند قسم به تین و زیتون (۵). سوگندهای قرآن عموماً دو مقصد را تعقیب می‌کند: نخست اهمیت مطلبی که سوگند به خاطر آن یاد شده، و دیگر اهمیت خود این امور که مورد سوگند است، چرا که سوگند همیشه به موضوعات مهم یاد می‌شود، به همین دلیل این سوگندها فکر و اندیشه انسان را به کار می‌اندازد تا درباره این موضوعات مهم عالم خلقت بیندیشد و از آن‌ها راهی به سوی خدا بگشاید (۶). گرچه در قرآن به میوه انگور قسم یاد نشده اما یکی از مهم‌ترین میوه‌ها در قرآن بوده، خداوند آن را جزء میوه‌های اهل بهشت دانسته است: "ان للمتقين مفازاً. حدائق و اعناباً پرهیزکاران را جایی است در امان از هر آسیب؛ بستان‌ها و تاکستان‌ها (۷). از طرفی در سوره‌ی عبس به دنبال اشاره به یکی از معجزات علمی قرآن در مورد بارش باران و آماده شدن زمین‌های زراعی، به بحث گیاهان و رویانیدن گیاهان پرداخته شده است و از بین تمامی میوه‌ها تنها نام انگور ذکر شده است که می‌تواند به دلیل وجود مواد غذایی و حیاتی نهفته در آن باشد که آن را به یک غذای کامل تبدیل کرده است (۸). قرآن برای جلب توجه مؤمنان به اهمیت انگور، در یازده سوره از آن یاد کرده است. این آیات گرچه به آثار و فواید طبی انگور اشاره‌ای ندارد اما حامل پیام‌های متعددی برای مخاطبان است که به مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌شود: ۱- بقره/۲۶۶: با هدف یادآوری این مهم که خرما و انگور از مفیدترین میوه‌ها

با ارزش تبدیل کرده است. انگور قابلیت پاک‌سازی سیستم گوارشی نظیر معده و روده را داراست و غم و اندوه را برطرف کرده و نشاط‌آفرین است. این میوه‌ی ضد سم، اثر میکروب‌کشی قوی داشته و به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی عامل مؤثری برای مبارزه با بیماری‌هایی نظیر سرطان به شمار می‌رود (۱). امروزه نه تنها خواص درمانی آن بر کسی پوشیده نیست بلکه می‌توان گفت که یکی از نادرترین اقسام میوه‌هاست که علاوه بر میوه، اجزاء دیگر آن نیز (از جمله هسته انگور، برگ‌های آن که مرسوم به برگ مو است) قابل استفاده است. مهم‌ترین محصولات که از انگور به دست می‌آید عبارت‌اند از غوره، آب غوره، کشمش (مویز)، شیرهی انگور و سرکه.

با توجه به ارزش غذایی انگور و اشارات متعدد آن در قرآن، روایات اسلامی و طب سنتی این مقاله به بررسی خواص طبی و تغذیه‌ای انگور می‌پردازد. با استفاده از کلیدواژه‌های انگور، قرآن، ترکیبات مغذی، گیاهان دارویی و واژه‌های Anticancer، Medicinal plant، Grape و Phoenix dactylifera، Holy Quran effect جست‌وجو در پایگاه‌هایی نظیر Google scholar، PubMed، ISI، Ovid و Medline طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۴ صورت گرفت.

انگور در قرآن

قرآن کتاب هدایت بشر به سوی خدا (بقره/۲) و تأمین‌کننده سعادت دنیا و آخرت اوست اما با هدف خداشناسی، معادشناسی و تحریک حس کنجکاوی بشر به مسائل علمی نیز توجه کرده است (۲). در تفسیر آیات علمی و پزشکی قرآن باید از شیوه "استخدام" برای فهم قرآن استفاده کرد و از شیوه افراطی استخراج همه علوم از قرآن و تحمیل همه نظریات علمی بر قرآن پرهیز نمود (۳). قرآن در راستای هدایت بشر به توحید و تأمین سعادتش، سلامت و بهداشت جسم و تغذیه سالم را مورد توجه جدی قرار داده است. در این کتاب

می‌باشند و در قرآن نام آن‌ها فراوان آمده و مثال‌های قرآن برای فکر کردن است (۹).

۲- رعد/۴: حامل این پیام است که تنوع میوه‌ها با رنگ، مزه، بو و شکل‌های مختلف همه از نشانه‌های قدرت الهی است (۱۰).

۳- نحل/۱۱: محصولات و ثمرات، نشانه و علامت راه‌اند، نه مقصد. دیدن و دانستن کافی نیست، تفکر و تدبیر در هستی لازم است (۱۱).

۴- نحل/۶۷: در آفرینش میوه‌ها (تنوع رنگ و طعم و خواص آن‌ها و فواید کوتاه مدت و دراز مدت آن‌ها و ترکیبات آن‌ها) نشانه‌ای برای توجه به خالق است (۱۲).

۵- مؤمنون/۱۹: در میان میوه‌ها، بعضی مثل خرما و انگور حساب دیگری دارد (۱۳). امروزه علم ثابت کرده است که انگور سرشار از آنتی‌اکسیدان‌هاست.

۶- اسراء/۹۱: هدف پیامبران ارشاد مردم به توحید بود (۱۴).

۷- کهف/۳۲: به‌عنوان مثل استفاده شده است و حامل این پیام که تفاوت فقر و غنای انسان، از جانب خداوند حکیم است (۱۵).

۸- یس/۳۴: در قرآن از میان میوه‌ها نام انگور و خرما بیش‌تر به کار رفته و این یا به خاطر نقش غذایی این دو میوه است و یا به خاطر در دسترس بودن آن‌ها یا تنوع گونه‌های آن‌ها یا بهره‌گیری از خشک و تر آن دو و یا جهات دیگر. در تغذیه نقش اول با حبوبات و دانه‌هاست و سپس میوه‌ها؛ وظیفه انسان در برابر نعمت‌ها، معرفت و شکر است (۱۶).

۹- در سوره نبا/ ۳۱-۳۲: از انگور به‌عنوان میوه بهشتی یاد شده است.

۱۰- در عبس/ ۲۸، بر انگور به خاطر (ارزش غذایی) مزایای فوق‌العاده این میوه در میان میوه‌ها تأکید دارد و لذا در حدیثی از پیغمبر اکرم ص می‌خوانیم: خیر فواکه‌کم العنب: "بهترین میوه‌های شما انگور است (۱۷)".

۱۱- انعام/ ۹۹: نعمت‌های فراوان را برشمرده و از جمله میوه انگور را و آن‌ها را نشانه‌هایی از عظمت

خالق در دیده مؤمنان معرفی کرده است (۱۸). با این بررسی معلوم شد که قرآن به‌طور مستقیم به ارزش غذایی و یا درمانی انگور اشاره‌ای نکرده است اما به اعتقاد مفسران یکی از علل این توجه می‌تواند ارزش غذایی آن باشد (۱۹)؛ همان‌طور که این قاعده در مورد سایر میوه‌های قرآنی نیز می‌تواند صادق باشد.

۲- انگور در احادیث و روایات

پیشگیری از بیماری، مراجعه به طبیب و درمان جزء سیره قطعی امامان (ع) بوده است. فراوانی دستورات بهداشتی، تغذیه‌ای، درمانی و بیان خواص دارویی و درمانی میوه‌ها و گیاهان نشان‌دهنده این ادعا است. امام صادق (ع) فرمود: هرگاه انگور می‌خورید آن را دانه‌دانه تناول کنید زیرا گواراتر و لذیذتر است (۲۰). هم‌چنین آن حضرت فرمود: یکی از پیامبران از غم و اندوه خود نزد خداوند شکایت کرد، خداوند امر فرمود به خوردن انگور (۲۱). در حدیث دیگری فرمود: حضرت نوح از غم و اندوهش به پیشگاه خدا شکایت برد، خداوند به او وحی کرد که انگور را تناول کن که غم و اندوه را می‌زداید (۲۲). در حدیث دیگری خداوند برای برطرف شدن اندوه نوح (ع) وی را امر کرد تا از انگور سیاه تناول نماید (۲۳). از پیامبر اعظم (ص) نقل شد که فرمود: بهترین غذای شما نان و بهترین میوه انگور است (۲۵).

روایات متعدد دیگری نیز در خصوص انگور و فواید آن از ائمه معصوم نقل شده است که همگی مؤید آثار تغذیه‌ای- درمانی انگور می‌باشد. امام رضا (ع) می‌فرمایند: اگر مایل هستید حافظه قوی داشته باشید، هر روز صبح هشت مثقال مویز میل نمایید (۲۶). امام علی (ع) نیز فرموده‌اند: کشمش اعصاب را نشاط‌مند می‌سازد، خستگی را از میان می‌برد و دستگاه تنفس را تصفیه می‌کند (۲۷). درجایی دیگر نیز از امام علی (ع) نقل شده است: سرکه بهترین خورش‌هاست، سرکه‌ای که از شراب گرفته می‌شود بر نیروی عقل می‌افزاید و طغیان سودا را فرو می‌نشاند (۲۸). در حدیثی از امام صادق (ع) آمده

جدول شماره ۱: ترکیبات موجود در یک فنجان انگور (۹۲ گرم) (۳۸)

مقادیر به ازای یک فنجان یا ۹۲ گرم آورده شده است.	
کلسترول	۱ گرم
سدیم	۲ میلی گرم
پتاسیم	۱۷۶ میلی گرم
فسفر	۹ گرم
فیبر تغذیه‌ای	۱/۶ گرم
قند	۱۵ گرم
پروتئین	۱ گرم
منیزیم	۴/۶ گرم
کلسیم	۱۳ میلی گرم
سلنیوم	۰/۳ میلی گرم
آهن	۰/۴ میلی گرم
ویتامین C	۳/۷ میلی گرم
ویتامین A	۹۲ IU
فولات	۳/۶ میکروگرم
ویتامین B6	۰/۱ میلی گرم

- انگور مغذی بوده و دارای ارزش غذایی بسیار بالایی است (۳۵،۳۴،۳۱،۳۰). وجود کربوهیدرات های زیاد به ویژه انواعی از آنها که هضم پذیری بیش تر و راحت تری دارند نشانگر ارزش غذایی بالای این میوه است. نزدیک یک ششم وزن انگور را قند تشکیل می دهد. به همین دلیل از این میوه، به ویژه انگور سفید، به عنوان چاق کننده یاد شده است (۳۵،۳۲-۳۰).

- به عنوان صاف کننده خون و دفع کننده مواد زائد است (۳۰-۳۲)؛ بنابراین خون را از مواد زائد پاک نموده و اگر سودای طبیعی و یا غیرطبیعی در بدن افزایش پیدا کرده باشد آنها را از بدن دفع می نماید. بر همین اساس برای مبتلایان به بیماری روماتیسم، نقرس و کسانی که خونشان بیش از حد دارای مواد اسیدی است و مخصوصاً کسانی که دچار ناراحتی های عصبی هستند، بسیار مفید است. پوست انگور سیاه دارای ویتامین های E و C و رزوراترول و کوئرستین است که خاصیت آنتی اکسیدانی داشته و از تخریب DNA جلوگیری می کند و لذا برای پیشگیری از آلزایمر مفید است. هم چنین ثابت شده است که عصاره هسته انگور به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی و ترکیبات پلی فنولیک مثل پروآنتوسیانیدین ها قادر به کاهش تخریب اکسیداتیو DNA در سلول های مغز می باشد. تخریب اکسیداتیو DNA یکی از مهم ترین وقایع در بیماری پارکینسون است.

است: کشمش تلخی دهان را برطرف نموده، صفرا را از بدن خالی کرده، اعصاب را تقویت می نماید، قلب را آرامش می دهد، اخلاق و روان را نیکو می گرداند، تنفس را آرام و غم و اندوه را زایل می نماید (۲۹). این روایات مؤید این فرضیه است که ذکر نام انگور در قرآن می تواند به دلیل ارزش غذایی و ترکیبات مفید آن باشد که این مقاله درصدد اثبات این مهم با توجه به دستاوردهای علم جدید است تا بخشی از اسرار تأکید قرآن و روایات بر این میوه را نمایان سازد.

انگور در طب سنتی ایرانی

انگور که میوه درخت تاک است از معدود میوه هایی است که در طب سنتی ایرانی هم از جنبه ثوری و هم از نظر عملی به طور کامل مورد بحث قرار گرفته است. این میوه چه به صورت مفرد و چه در ترکیبات دارویی، به طور فراوان در درمان بیماری ها مورد استفاده قرار گرفته است. در طب ایرانی مراحل سه گانه انگور یعنی مرحله پیش از انگور شدن که غوره نام دارد و مرحله بعد از انگور که مویز نام دارد مورد بررسی دقیق قرار گرفته و خواص و عملکرد آن بیان شده است. البته کشمش هم مرحله بعد از انگور است با این فرق که اگر انگور بدون این که چیده شود در بالای درخت به صورت طبیعی خشک گردد به آن مویز می گویند و اگر پس از چیدن در سایه یا به صورت صنعتی خشک گردد، کشمش نام می گیرد (۳۱،۳۰). اکثر مواد غذایی و دارویی که در کتاب های دارویی طب ایرانی مورد بررسی قرار گرفته اند به نام های عربی خود آمده اند مثلاً غوره با نام حصرم و مویز با نام زبیب و انگور با نام عنب. انواع مختلفی از انگور در جهان وجود دارد که برخی از معروف ترین آنها در جدول شماره ۱ آمده است. شاید بتوان گفت انگور سفید رسیده از بهترین آنها هست که دارای طعم شیرین، پوستی نازک، دانه های بزرگ ولی هسته های کوچک و پراکنده داشته باشد (۳۰-۳۲). طبیعت انگور رسیده از دیدگاه طب سنتی ایرانی، گرم و تر بوده (۳۵-۳۳،۳۱،۳۰) و دارای خواص و اثرات زیر است:

- خوردن آن در درمان بیماری‌های ریه و کلیه مفید است، به شرط آن که آب آن را مکیده ولی از خوردن پوست صرف نظر گردد (۳۳، ۳۱، ۳۰). وجود ترکیبات مختلف آنتی‌اکسیدان نظیر پلی فنول‌های بیوفلاونوئیدها، غیر بیوفلاونوئیدها و پروآنتوسیانیدها و هم‌چنین رزوراتول در عصاره پوست انگور قرمز به واسطه حذف رادیکال‌های آزاد ناشی از التهاب موضعی در ریه و کلیه‌ها می‌تواند نقش حفاظتی خوبی در آسم و گلو مریولونفریت داشته باشد.

- انگور از جمله غذاهایی است که ایجاد نفخ می‌کند، بنابراین کسانی که دارای نفخ معده هستند باید آن را همراه با زیره یا رازیانه مصرف نمایند (۳۶، ۳۴، ۳۳، ۳۱).

- ایجاد تشنگی می‌کند و بهتر است همراه سکنجبین و غذاهای ترش مصرف شود (۳۱، ۳۰). وجود کربوهیدرات بالا و هم‌چنین برخی از املاح معدنی موجب افزایش اسموزیته خون شده که همین امر خود محرک قوی در برانگیختن گیرنده‌های اسموتیک در هیپوتالاموس شده که باعث ایجاد حس تشنگی می‌شود و آنگاه با تاثیر بر هیپوفیز خلفی، آزاد سازی هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) را به دنبال دارد.

- انگور مقوی بدن و زیاد کننده خون است (۳۷، ۳۴، ۳۱، ۳۰)؛ بنابراین مصرف آن در کسانی که دوران نقاهت را طی می‌کنند و نیز در کسانی که به علت بیماری مزمن دچار ضعف و کم‌خونی شده‌اند مفید است.

- ملین بوده و لذا در کسانی که یبوست دارند مفید است (۳۴، ۳۳، ۳۱، ۳۰). این خاصیت شاید ناشی از وجود فیبر زیاد در انگور باشد که با افزایش ترشح مایعات به درون روده‌ها باعث رفع یبوست می‌شود.

- هسته آن به دلیل این که دارای طبیعت سرد و خشک است موجب یبوست شده و نیز سفت کننده دریچه بول و منی است (۳۱) و لذا روغن هسته انگور در کسانی که شب‌ادراری داشته و یا به احتلام بیش‌ازحد مبتلا هستند، مفید است. این امر می‌تواند ناشی از پکتین موجود در هسته انگور باشد.

- به جهت لطافت خود موجب تعادل اخلاط

غلیظ شده (۳۲-۳۰) و از بیماری پیشگیری می‌نماید. انگور به دلیل داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدان فراوان از اختلالات رفتاری جلوگیری می‌نماید البته این خاصیت انگور به شدت تحت تاثیر روندهای فرآوری این محصول می‌باشد به طوری که بروز تغییرات تخمیری در آن موجب افزایش میزان الکل می‌شود.

- مبهی و منعظ است یعنی مردانی که مشکلات نعوظ آلت دارند می‌توانند از انگور استفاده نمایند (۳۳).

- مسکن دردهای روده‌ای می‌باشد (۳۴، ۳۱، ۳۰). این خاصیت انگور می‌تواند ناشی از تاثیر ویتامین‌های E و C و رزوراترول و کوئرستین موجود در انگور باشد که از دیپلاریزه شدن شدید غشای اعصاب انتریک ممانعت نموده و باعث تسکین کولیک می‌شود.

علاوه بر موارد فوق پزشکان جهت مصرف این میوه نکات بسیار مهمی را متذکر شده‌اند، از جمله این که:

- خوردن آب بعد از تناول انگور مضر بوده و باعث از بین رفتن خواص آن شده و منجر به بیماری‌های عفونی و سیروز کبدی می‌گردد (۳۳-۳۰).

- انگور نباید بلافاصله بعد از چیده شدن استفاده شود بلکه بعد از آن که یک یا دو روز مانده باشد مورد مصرف قرار گیرد (۳۷، ۳۴، ۳۱، ۳۰).

- زمان خوردن انگور یا مدتی پیش از خوردن غذاست و یا مابین دو غذا که وعده‌ی اول هضم شده باشد (۳۶، ۳۱، ۳۰)؛ بنابراین نباید آن را بلافاصله بعد از غذا مصرف کرد.

انگور از رویکرد طب مدرن

ترکیبات مغذی موجود در انگور نقش مهمی در سلامتی دارند (۳۸) (جدول شماره ۱). از جمله مهم‌ترین ترکیبات موجود در انگور که از نظر علمی شواهد اثبات شده‌ای مبنی بر مفید بودن آن‌ها وجود دارد شامل آنتوسیانین‌ها، کاتشین‌ها، رزوراترول، اسیدهای فنولیک و پروسیانیدین‌ها می‌باشند (جدول شماره ۲). این ترکیبات در قسمت‌های مختلف انگور وجود دارند.

جدول شماره ۲: ترکیبات مغذی موجود در انگور

ترکیب یا ماده مؤثره	عملکرد	خاصیت
Picatanol	ممانعت کننده از پروتئین-تیروزین کیناز (۱۰۲) و ۵ آلفا ردوکتاز	آنتی اکسیدان
Pterostilbene	جلوگیری از هجوم تومور به وسیله ماتریکس متالوپروتیناز ۹، ممانعت از بیان فاکتور رشد اندوتلیال (NEFG)، پروتئین فعال کننده-1 (AP-1)، پروتئین کیناز سیژون (NF-K β ,MAPK) (۱۰۴،۱۰۳)، آنتی میکروبیال و کاهش دهنده ROS داخل سلولی علیه رسپتور (PPAR-a) در تکثیر HCV (۱۰۵)، القا آپوپتوز به وسیله فعال سازی Caspase و تخریب غشا میتوکندری، ممانعت از اسنات ۱۳-decanoylphorbol-1,2، کاهش دهنده فعالیت سیکلواکسیژناز ۲- و القا فعالیت نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) (۱۰۶)، جلوگیری کننده فعالیت phosphoinositide-3-kinase و سرین ترنژین کیناز Akt (۱۰۷)	آنتی اکسیدان و آنتی میکروبی
Resveratrol	کاهش دهنده ROS-خاصیت ضد سرطانی به وسیله جلوگیری از پروتئین تیروزین کیناز، ضد التهاب به وسیله جلوگیری از بیان سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ (cox1,2) و عملکرد هیدرو پروکسیداز (۱۰۸)، ممانعت از اسنات ۱۳-decanoylphorbol-1,2، کاهش دهنده cox2 و فعالیت نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) (۱۰۷)	آنتی اکسیدان، ضد سرطانی، ضد التهاب
Catechins	حذف کننده سوپر اکسید، رادیکال های هیدروکسیل (۱۰۸، ۱۰۹)، رادیکال ۱-دی فنیل-۳-پیکویل هیدرازیل (۱۱۰، ۱۱۱)، رادیکال های پیروکسیل (۱۱۲)، رادیکال های آزاد چربی و اکسیژن (۱۱۳)	آنتی اکسیدان
Epicatechins	جلوگیری از فعالیت NADPH اکسیداز (۱۱۴)، ممانعت از اتصال TNF α به رسپتور ۱، ممانعت از اتصال NF-K β (۱۱۵، ۱۱۶)	آنتی اکسیدان
Procyanidins	ممانعت کننده محصولات پروستاگلاندین E2 (PGE2) و نیتریک اکسید (NO)، ممانعت از فاکتور NF-K β p(65)، ممانعت کننده بیان iNOS (۱۱۷)	آنتی اکسیدان
Proanthocyanidins	جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و قطعه قطعه شدن DNA (۱۱۸)، جلوگیری از تخریب کلاژن، الاستین، هیالورونیک اسید (۱۱۹)، علیه رادیکال های اکسیژن و استرس اکسیداتیو (۱۲۰)	آنتی اکسیدان
Viniferones	ممانعت از تخریب اکسیداتیو DNA (۱۲۱)	آنتی اکسیدان
Quercetin	خاصیت ضد سرطانی به وسیله جلوگیری از پروتئین تیروزین کیناز، جلوگیری کننده فاکتور NF-K β (۱۲۲)	آنتی اکسیدان و ضد سرطانی
Kaempferol	ممانعت از فعالیت NF-K β و STAT-1 و بیان (iNOS) (۱۲۳)	آنتی اکسیدان
Isorhamnetin	ممانعت از فعالیت NF-K β و بیان iNOS ولی روی STAT-1 اثری ندارد (۱۲۳)	آنتی اکسیدان
Myricetin	کاهش دهنده ملاتونین از طریق جلوگیری سروتونین، N-استیل ترانسفراز (۱۲۴)، ممانعت از ساختار هیدروپروکسید متیل لیولئات (۱۲۵)	آنتی اکسیدان
Caffeic acid	توقف پراکسیداسیون لیپیدی (۱۲۶)، جلوگیری از اورنیتین دکربوکسیلاز و پروتئین کیناز (PTK) و فعالیت لیوکسیژناز (۱۲۷)، ممانعت از فعالیت NF-K β (۱۲۸)	آنتی اکسیدان
Coumaric acid	جلوگیری از تجمع پلاکت، ممانعت از سیکلواکسیژناز (cox) و لیوکسیژناز و فعالیت فسفودی استراز (۱۲۹)، کاهش سطوح cAMP و cGMP	آنتی اکسیدان
Ferulic acid	پلاکت و جلوگیری کننده از فعالیت پلاکت (۱۳۰)	آنتی اکسیدان و ضد سرطانی
Galic acid	محافظت از DNA و اکسیداسیون لیپیدی (۱۳۱)، جلوگیری از استرس اکسیداتیو (۱۳۲)، اثرات پروآپتوتیک روی سلول های سرطانی (۱۳۳)، جلوگیری از سرطان به وسیله ترکیبات بتزوبرین و ۴-نیتروکتیولین ۱-اکسید (۱۳۴، ۱۳۵)	آنتی اکسیدان و ضد سرطانی
Beta-carotene	ممانعت از اکسیداسیون LDL، ممانعت از رشد و القا چرخه سلولی سلول های سرطانی DU145 و مرگ سلول های سرطانی (۱۳۶)، جلوگیری از فاز S به وسیله فسفریلاسیون تیروزین ۱۵، فعال سازی chk1,chk2 کیناز، فسفریلاسیون cdc25A,cdc25C، افزایش فعالیت caspase 9,3 (۱۳۷)	آنتی اکسیدان
Lutein	جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی خصوصاً در فشار پایین اکسیژن (۱۳۸)	آنتی اکسیدان
Zeaxanthin	محافظت از تخریب اکسیداتیو، حفاظت از غشا لیپیدی علیه رادیکال های آزاد (۱۳۹)	آنتی اکسیدان
	محافظت از تخریب اکسیداتیو، حفاظت از غشا لیپیدی علیه رادیکال های آزاد (۱۳۹)	آنتی اکسیدان

سلول های سرطانی پوست، پستان، پروستات و کولورکتال نیز به اثبات رسیده است. یکی از مکانیسم هایی که این ترکیب در پیشگیری از سرطان ایفا می کند، القای آپوپتوز است. این ترکیب با تخریب غشای میتوکندری و آزادسازی سائتوکروم C می تواند کاسپاز-۳ را فعال کرده و آپوپتوز را القا نماید. این مکانیسم محافظتی در رده ی سلولی سرطان کولورکتال (CLC) به اثبات رسیده است (۳۹). علاوه بر این، تأثیر عصاره ی هسته ی انگور بر روی رده ی سلولی HT29 سرطان کولورکتال و سلول های LoVo نشان داده که GSE^۱ (عصاره ی هسته ی انگور) با افزایش بیان پروتئین^۲ Cip1/p21 (مهارکننده ی قوی چرخه

به عنوان مثال رزوراترول، آنتوسیانین و کاتشین در پوست انگور و پروسیانیدین در هسته ی انگور متمرکز شده است. در واقع هسته انگور منبع غنی و مهمی از پروسیانیدین است که دارای خواص دارویی و درمانی فراوانی است. برای بهتر مشخص شدن نقش درمانی انگور، اثرات آن را در بیماری های مختلف بررسی می نمایم.

سرطان

پروسیانیدین موجود در دانه ی انگور به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل کرده و توانایی پاک سازی رادیکال های فعال را دارد. علاوه بر این، نقش محافظتی آن علیه

1. Grape seed extract
2. Cyclin-dependent kinase inhibitor cyclin-dependent kinase inhibitor

سلولی) رشد سلول‌های سرطانی کولورکتال را مهار کرده و سلول‌های سرطانی به سمت آپوپتوز و تخریب پیش می‌روند (۴۰). در مطالعه‌ای دیگر سلول‌های سرطان کولون با پروسیانیدین که به‌وفور در انگور یافت می‌شود، تیمار شدند و نتایج حاصل نشان داد که پروسیانیدین می‌تواند رشد سلول‌ها را مهار کرده و آپوپتوز را افزایش دهد بدون این که تأثیری بر روی سلول‌های نرمال داشته باشد. پروسیانیدین موجود در انگور قادر است مسیر انتقال پیام $PI3K^1$ که سبب رشد و تکثیر می‌گردد را مهار کند (۴۱). تأثیر ضد سرطانی پروسیانیدین طوری تنظیم شده است که ارتباط آن با مسیرهای سلولی در جهت کاهش رشد و پیشگیری از رشد بی‌رویه و سرطان است. همان‌طور که اشاره شد باین که این ترکیب در سرطان کولون مسیر انتقال پیام $PI3K/AKT$ (مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز) را غیرفعال می‌کند، اما در رده‌ی سلولی HepG2 (رده‌ی سلولی کارسینوما هیپاتوسلولار یا سرطان کبد) با افزایش فسفریلاسیون کینازهایی نظیر MAPK، $PI3K$ و PKC می‌تواند $Nrf2^2$ را فعال کند. ترکیب $Nrf2$ مسئول تنظیم بیان ژن‌های مربوط به آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و آنزیم‌های سمیت‌زدای فاز II (فازی که در آن مواد سمی به ترکیبات محلول در آب تبدیل می‌شوند و از طریق سیستم دفعی بدن خارج می‌شوند) است. مطالعه‌ای که بر روی رده‌ی سلولی HepG2 انجام شد ثابت کرد که پروسیانیدین استخراج‌شده از پوست و هسته‌ی انگور در تحریک و القای بیان $Nrf2$ نقش دارد و از این طریق می‌تواند تأثیرات ضد سرطانی خود را ایفا کند (۴۲). تأثیر ضد سرطانی پروسیانیدین موجود در هسته‌ی انگور بر رده‌ی سلولی DU145 مربوط به سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن مشخص کرد که این ترکیب با اصلاح مسیر انتقال پیام میتوز و توقف چرخه‌ی سلول در مرحله‌ی G_1 ، رشد سلول سرطانی را مهار و آپوپتوز را القا می‌کند (۴۳). عصاره‌ی هسته انگور قادر است از

اتصال فاکتور رونویسی NF- κ B به DNA جلوگیری کرده و آپوپتوز را در این سلول‌های سرطانی پروستات فعال نماید (۴۴). هیستون‌ها از جمله پروتئین‌هایی هستند که با ایجاد نوکلئوزوم، DNA را بسته‌بندی می‌کنند. استیلاسیون هیستون‌ها سبب باز شدن DNA و آغاز رونویسی می‌گردد. هیستون استیل ترانسفراز (HAT) و داستیلازها از جمله آنزیم‌هایی هستند که در استیلاسیون هیستون‌ها نقش دارند. عصاره‌ی هسته انگور قادر به مهار آنزیم هیستون استیل ترانسفراز در سلول‌های سرطان پروستات است (۴۵). فعال‌کننده‌ی یوروکینازی پلاسمینوژن (uPA) به همراه گیرنده‌ی آن با مسیر انتقال پیام سرطان‌هایی نظیر پروستات مرتبط می‌باشد (۴۶) اما پروسیانیدین موجود در هسته‌ی انگور قادر به مهار تهاجم این سلول‌های سرطانی است (۴۷).

لیگاند فاکتور رشد اپیتلیالی EGF یکی از مهم‌ترین میتوزن‌های سلول‌های اپیتلیالی است که سبب افزایش رشد و تکثیر سلولی می‌شود. این لیگاند از طریق گیرنده‌ی EGFR و مسیر انتقال پیام MAPK عمل می‌کند. مسیر MAPK نقش مهمی در عملکردهای ضروری سلولی نظیر رشد و آپوپتوز دارد. عصاره هسته انگور که غنی از پروسیانیدین می‌باشد قادر است با مهار مسیر انتقال پیام EGFR-ERK1/2-EIk1-AP1 رشد سلول را متوقف کند و هم‌چنین آپوپتوز را در سلول‌های سرطان پروستات القا نماید، و بدین طریق از پیشرفت سرطان پروستات جلوگیری کند (۴۸).

استروژن نقش حیاتی در رشد تومورهای سرطان پستان ایفا می‌کند. یکی از عواملی که در پیشرفت این سرطان مؤثر است آنزیمی به نام آروماتاز است که از پیش‌ساز آندروژن جهت تولید استروژن استفاده می‌کند. میزان بیان این آنزیم در بافت‌های سرطان پستان بیشتر از بافت نرمال است. گروه خاصی از پروسیانیدین‌ها به نام دایمرهای B پروسیانیدین که در هسته انگور وجود دارد قادر به مهار کردن آروماتاز می‌باشند. ثابت شد که این

1. Phosphoinositide 3-kinase
2. Nuclear factor E2-related factor

می‌گیرند مانند گیرنده‌ی هیدروکربن آریل یا AhR، Nrf2، p53، FoxO، NF-κB و ATF3.

در طی مراحل سمیت زدایی، آنزیم فاز I همانند سایتوکروم P450 ترکیباتی را که توانایی سرطان‌زایی دارند به حد واسط‌های الکتروفیل فعال تبدیل می‌کنند که این ترکیبات نیز به‌نوبه‌ی خود به کمک آنزیم‌های فاز II کتزوگاسیون به متابولیت‌های هیدروفیل تبدیل شده و از بدن خارج می‌شوند. در صورت عدم عملکرد صحیح آنزیم‌های فاز II، ترکیبات فعال توانایی زئوتوکسیسیته‌ی و ایجاد سرطان را دارند. رزوراترول می‌تواند آنزیم‌های فاز I را که به کمک گیرنده‌ی آریل هیدروکربن فعال شدند، مهار نماید و سبب تحریک فعال‌سازی آنزیم‌های فاز II به واسطه‌ی Nrf2 گردد و از بروز سرطان جلوگیری کند (۵۵، ۵۶). این نوع تأثیر ضد سرطانی رزوراترول در رده‌های سلولی HepG2 (سرطان کبد) و MCF-7 (سرطان پستان) به اثبات رسیده است (۵۷). رزوراترول از تجزیه پرتوتوزومی فاکتور رونویسی Nrf2 جلوگیری می‌کند در نتیجه Nrf2 وارد هسته شده و پروموتور آنزیم‌های سمیت‌زدای فاز II و آنتی‌اکسیدان‌ها را فعال می‌کند (۵۸). رزوراترول در جایابی، تجمع و گردآوری Nrf2 نیز نقش دارد (۵۹). تأثیر ضد سرطانی رزوراترول از طریق مکانیسم گفته‌شده در رده‌های سلولی مربوط به سرطان‌های پستان (۶۰)، ریه (۶۱) و لوکمی (۶۲) نیز به اثبات رسیده است.

تومور ساپرسور p53 فاکتور رونویسی کنترل‌کننده ژن‌های مربوط به چرخه سلولی و آپوپتوز می‌باشد (۶۳). رزوراترول با افزایش بیان p53 می‌تواند آپوپتوز را فعال و پیشرفت چرخه سلولی را مهار نماید. با این که مکانیسم دقیق این افزایش بیان مشخص نیست اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد رزوراترول با ایجاد آسیب به DNA سبب فعال‌سازی p53 می‌گردد و از این طریق چرخه‌ی سلولی متوقف می‌شود (۶۴). رزوراترول با فعال‌سازی فسفریلاسیون p53، افزایش بیان فاکتورهای پیش آپوپتوزی تنظیم‌شونده توسط p53 نظیر p21، Bax و Fas، فعال‌سازی کاسپازهای ۸ و ۹ و کاهش بیان

ترکیب قادر است رشد تومورهای وابسته به آندروژن را کاهش دهد و اثر مثبتی علیه سرطان پستان دارد (۴۹). یکی از فاکتورهای رونویسی مهم که در ایجاد سرطان پستان نقش دارد HIF-1α می‌باشد. فعال شدن این فاکتور و به جریان افتادن مسیر انتقال پیام مربوط به آن در تحریک و فعال‌سازی سایر فاکتورها و سایتوکاین‌ها از جمله VEGF که عامل مهمی در رگ‌زایی است، مؤثر است. GSE یا عصاره هسته انگور سبب کاهش سنتز HIF-1α شده و در نتیجه بیان VEGF نیز مهار می‌گردد. این امر در کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی پستان و گلیومای انسانی U251 به اثبات رسیده است (۵۰). GSE می‌تواند آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی پستان فعال کرده و از متاستاز این سلول‌ها جلوگیری کند (۵۱). توانایی پروسیانیدین در القای آپوپتوز از طریق افزایش بیان فاکتور پروآپوپتوزی Bax و مهار کننده‌های پروتئین‌های دخیل در چرخه‌ی سلولی و هم چنین کاهش بیان فاکتورهای ضد آپوپتوزی Bcl2 و Bcl-x1 در سرطان اپیدرموئید مورد تأیید قرار گرفته است (۵۲). به علاوه، مهار آنزیم ماتریکس متالوپروتیناز (MMP)، MMP2 و MMP9، توسط پروسیانیدین نیز در جلوگیری از پیشروی و تهاجم سلول‌های توموری مؤثر است (۵۳) زیرا این آنزیم با تجزیه‌ی ماتریکس سلولی فضای لازم برای مهاجرت و متاستاز سلول‌های توموری را فراهم می‌کند (۵۴).

رزوراترول یک پلی فنول گیاهی است که از گیاهانی نظیر انگور به دست می‌آید. مطالعات متعددی در زمینه اثبات فعالیت این ترکیب در پیشگیری و درمان سرطان انجام شده است. نتایج این تحقیقات مشخص کرده است که رزوراترول می‌تواند در هر سه مرحله‌ی سرطان‌زایی (آغاز، توسعه و پیشرفت) مؤثر باشد. این ترکیب عمدتاً با تغییر مسیرهای انتقال پیام مربوط به چرخه‌ی تقسیم سلول، رگ‌زایی، آپوپتوز، رشد، التهاب و متاستاز در پیشگیری از سرطان نقش دارد. فاکتورهای رونویسی متعددی تحت تأثیر این ترکیب گیاهی قرار

فاکتورهای ضد آپوپتوزی نظیر Bcl2 سبب توقف چرخه سلول در سلول‌های سرطان پستان MCF-7 در فازهای G0/G1 و S می‌شود (۶۵) و هم‌چنین مکانیسم‌های مشابه را به همراه فعال کردن آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اپیدرموئید، مدل سرطانی کبد و سرطان‌های مختلف (سرطان پروستات و میلوما) از خود نشان می‌دهد (۶۶-۷۰). فاکتور رونویسی FoxO^۱ مسؤل هماهنگ‌سازی بیان ژن‌های درگیر در مراحل مختلف سلولی نظیر چرخه سلول، آپوپتوز و پاسخ به شرایط استرس اکسیداتیو است و عمدتاً به‌عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کند (۷۱). مسیر انتقال پیام PI3K از طریق فسفریلاسیون FoxO قادر به غیرفعال‌سازی آن است زیرا FoxO فسفریله با چاپرون ۳-۳-۱۴ برهم‌کنش کرده و از هسته خارج می‌شود، اما رزوراترول با غیرفعال کردن PI3K میزان فسفریلاسیون FoxO را کاهش می‌دهد (۷۲) و از طرف دیگر رزوراترول با القای بیان FoxO سبب فعال شدن پروموتور مربوط به عوامل پیش آپوپتوز و ضد تکثیر می‌گردد. تأثیر ضد تکثیری رزوراترول در سلول‌های سرطانی پروستات از طریق مسیر وابسته به FoxO به اثبات رسیده است (۷۳).

فاکتور رونویسی NF- κ B^۲ که با مراحل سلولی نظیر رشد تومور، رگ‌زایی تهاجم و متاستاز مرتبط است، توسط I κ B α مهار می‌گردد (۷۴). رزوراترول سبب افزایش بیان I κ B α شده و با مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-1 β و TNF- α از فعال شدن NF- κ B جلوگیری می‌کند (۷۵، ۷۶).

فاکتور رونویسی ATF3 یکی از فاکتورهایی است که در سرطان‌های مختلف کاهش می‌یابد و به‌طور کلی در مراحل مانند مهار تکثیر و تهاجم و القای آپوپتوز درگیر است (۷۷-۷۹)؛ بنابراین می‌تواند دارای ویژگی‌های ضد توموری باشد. مطالعات نشان داده‌اند که رزوراترول می‌تواند ATF3 را در سلول‌های سرطان کولورکتال افزایش دهد و به این وسیله آپوپتوز را القا کند (۸۰).

همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد استروژن به‌عنوان یکی از عوامل پیشرفت سرطان پستان مطرح است و مسلماً مهار سنتز استروژن می‌تواند یکی از راه‌های مهم در پیشگیری از سرطان پستان باشد. آنزیم آروماتاز یکی از آنزیم‌هایی است که در سنتز استروژن نقش دارد. رونویسی از ژن این آنزیم به‌صورت اختصاصی در بافت‌ها انجام می‌شود بدین معنی که هر بافتی رونویسی مخصوص به خود را دارد. رزوراترول می‌تواند فعالیت رونویسی قسمت‌هایی از ژن آروماتاز که حاوی پروموتور جهت رونویسی mRNA آروماتاز در بافت پستان هستند را مهار نماید و از این طریق میزان mRNA آروماتاز کاهش می‌یابد. البته این کاهش منتهی به کاهش بیان پروتئین و در نتیجه کاهش تولید آنزیم آروماتاز نیز می‌گردد (۸۱).

قلب و عروق

آترواسکلروز یا رسوب چربی در رگ‌های خونی یک از عوامل مهم در ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی است. اکسیداسیون LDL نقش مهمی در پیشرفت آترواسکلروز ایفا می‌کند. این اکسیداسیون در ماکروفاژها انجام شده و سبب جمع‌آوری کولسترول و لیپید اکسید شده می‌شود و در نهایت ایجاد سلول‌های کفی (Foam cells) می‌نماید. LDL اکسید شده عملکرد سلول‌های آندوتلیالی را تغییر داده و پلاکت‌ها را فعال می‌کند و در نهایت نیز می‌تواند التهاب را در دیواره‌ی عروق القا نماید و از این طریق به پیشبرد آترواسکلروز کمک می‌کند (۸۲).

انگور (به‌خصوص ویتامین E موجود در انگور) دارای مقادیر قابل توجهی از آنتی‌اکسیدان‌هاست که این ترکیبات قادر به محدودسازی اکسیداسیون LDL می‌باشند و از این طریق از بروز آترواسکلروز و پیامدهای بعدی آن جلوگیری می‌کنند (۸۳). به علاوه، فلاونوئید و رزوراترول موجود در انگور گونه‌های فعال اکسیژن را پاک‌سازی می‌نمایند. با توجه به ماهیت اکسیداتیو آترواسکلروز، ترکیبات آنتی‌اکسیدان موجود

1- Forkhead box, subgroup O
2- Nuclear factor- κ B

در انگور با مهار اکسیداسیون LDL نقش مثبتی در پیشگیری از این بیماری ایفا می کنند (۸۴).

سلول‌های اندوتلیوم عروقی قادر به تولید فاکتورهای تنظیم کننده تونیسته عروق (درجه‌ی انقباض عروق)، اتصال سلولی، مقاومت در برابر ایجاد لخته، تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و التهاب دیواره‌ی عروق هستند. نیتریک اکساید (NO) یکی از فاکتورهای گشاد کننده عروق است که در نتیجه‌ی فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی تولید می گردد. این گاز در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف شریان‌ها منتشر شده و گوانیلات سیکلاز را که سبب گشاد شدن عروق می گردد، فعال می کند. نیتریک اکساید با مهار التهاب، تکثیر سلولی و ترومبوز نقش مهمی در حفاظت از دیواره‌ی عروق ایفا می کند (۸۵). نیتریک اکساید می تواند اتصال و تجمع پلاکت‌ها، اتصال و انفیلتراسیون لکوسیت‌ها و تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف شریانی را مهار نماید (۸۶). در واقع سلول‌های اندوتلیال عروقی عملکردهای خود شامل اثرات ضد انعقادی، ضد پلاکت، ویژگی‌های فیبرنولیتیک و هم چنین گشاد کنندگی عروق را مرهون وجود نیتریک اکساید هستند؛ بنابراین اختلال در عملکرد این سلول‌ها که منجر به اختلال در عملکرد این ترکیب می گردد یکی از مهم ترین عوامل ایجاد آترواسکلروز می باشد (۸۷).

فلاونوئید های مشتق شده از انگور می توانند با افزایش تولید نیتریک اکساید اندوتلیالی عملکرد اندوتلیال را بهبود بخشند و از آغاز آترواسکلروز جلوگیری نمایند (۸۸). از طرف دیگر با افزایش میزان ترکیبات فعال اکسیژن، نیتریک اکساید به پروکسی نیتريت تبدیل می شود و در نتیجه اثرات مفید آن کاهش می یابد. پروکسی نیتريت یک ترکیب سمی است و پروسیانیدین موجود در هسته انگور می تواند سلول‌های اندوتلیوم را از آسیب‌های ناشی از آن محافظت نماید و سبب افزایش ریلکسیون و آرام سازی شریان‌های انسانی گردد (۸۹). مطالعات آزمایشگاهی بر روی سلول‌های

کشت داده شده اندوتلیال نشان داد که عصاره‌ی انگور، عصاره‌ی هسته انگور و پلی فنول‌های موجود در انگور فعالیت ایزوفرم اندوتلیالی نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) را افزایش داده و سبب تولید نیتریک اکساید می گردند.

فعال شدن پلاکت‌ها سبب ترشح فاکتورهای رشد و تحریک تکثیر و مهاجرت سلول‌های ماهیچه‌ای صاف شریان‌ها می گردد و از این طریق در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی (لایه‌های چربی در دیواره‌ی شریان‌ها) نقش دارند. پلاک‌های فعال شده با رهاسازی ترکیبات فعال اکسیژن در ایجاد استرس اکسیداتیو نیز نقش دارند و می توانند با LDL اکسید شده اثرات نامطلوبی را بر اندوتلیوم داشته باشند. در صورت از هم گسیختگی پلاک‌های آسیب دیده، پلاکت‌های تجمع یافته باعث ایجاد ترومبوز یا تشکیل لخته‌ی خونی در رگ می گردند (۹۰). بررسی‌های انجام شده مشخص کرده است که فلاونوئید های مشتق شده از انگور (پوست و دانه) تجمع پلاکت‌ها را مهار کرده، تولید نیتریک اکساید را افزایش می دهد و هم چنین تولید سوپراکسید از پلاکت‌های فعال شده را مهار می کند (۹۱). بنابراین با وجود نقش آنتی اکسیدانی و ضد پلاکتی مشتقات انگور، این ترکیبات پتانسیل اعمال اثرات ضد اسکروز و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی را دارا می باشند (۹۲).

پارکینسون

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که دفع رادیکال‌های آزاد به وسیله رژیم‌های غذایی غنی از گیاهان، میوه‌ها و غلات نقش مهمی در جلوگیری از بیماری‌های مزمن مثل بیماری‌های قلبی و برخی سرطان‌های خاص ایفا می کند. عصاره دانه انگور به دلیل دارا بودن خاصیت آنتی اکسیدانی و ترکیبات پلی فنولیک مثل پروآنتوسیانیدین‌ها قادر به کاهش تخریب اکسیداتیو DNA سلول‌های مغز و اریتروسیت‌ها می باشد (۹۳). تخریب DNA اکسیداتیو منجر به بیماری‌های مختلفی از جمله آلزایمر و پارکینسون

می گردد (۹۴). پراکسیداسیون لیپیدی فرآیندی رایج در تمام سیستم‌های بیولوژیکی است و اثرات مضر روی غشا سلولی و DNA دارد. مالون دی آلدئید یکی از محصولات مهم پراکسیداسیون لیپیدی است که مشخصه لیپید پراکسیداسیون و استرس اکسیداتیو می‌باشد. هسته انگور اثر بازدارنده‌ای روی پراکسیداسیون لیپیدی در مغز دارد. برخی اثرات زیان‌آور نیز توسط رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) تولید شده از H_2O_2 و سوپراکسید O_2 ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های دفاعی برای حفاظت ساختاری و عملکردی مولکول‌های بیولوژیکی شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتین پراکسیداز و بسیاری از ترکیبات آنتی‌اکسیدان غیر آنزیمی مثل پلی‌فنول‌ها، توکوفرول‌ها، اسکوربیک اسید، اوریک اسید، گلوکاتین و بقیه گروه‌های پروتئین دارای تیول می‌باشد (۹۵).

آلزایمر

بیماری آلزایمر یک بیماری تحلیل برنده اعصاب مرکزی است که بخشی از روند طبیعی پیری محسوب می‌شود. نشان داده شده است که در این بیماری تولید و انباشته شدن آمیلوئید β ($A\beta$) در سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی، موجب اختلال در هموستاز عصبی شده و واسطه‌های واکنشگر اکسیژنی (ROS) را افزایش می‌دهد و منجر به تخریب اکسیداتیو می‌شود. هم‌چنین می‌تواند رادیکال‌های سوپراکسید تولید کند که ساختار و عملکرد اندوتلیال را تغییر دهد و نقش به‌سزایی در ناهنجاری‌های عروقی و اثرات بعدی در از بین بردن اعصاب ایفا نماید. این تغییرات و تخریب اندوتلیال به‌وسیله سوپراکسید دیسموتاز (SOD) جلوگیری می‌شود. گفته می‌شود که پوست انگور سیاه دارای ویتامین‌های E و C و رزوراترول و کوئرستین است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته و از تخریب DNA جلوگیری می‌کند. رزوراترول (ترانس-۳ و ۵ و ۴-تری هیدروکسی استیل بن) یک ترکیب پلی‌فنولیک

فیتوآلکسین است که به‌طور فراوان در هسته و پوست انگور یافت می‌شود و مصرف آن از بیماری آلزایمر و تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند (۹۶).

آرتریت روماتوئید

عصاره پرو آنتوسیانین به دست آمده از انگور (GSPE) دارای خواص بسیاری است. هرچند مکانیسمی که بیان کننده این باشد که GSPE تنظیم کننده پاسخ ایمنی است هنوز ناشناخته می‌باشد اما ممکن است روی تنظیم سلول‌های T در آرتریت اتوایمیون مؤثر باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که پرو آنتوسیانین منجر به کاهش فعالیت لنفوسیت‌های تولید کننده سیتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین-۱۷ (IL-17)، IL-26، IL-22، IL-2 می‌گردد. در حالی که این ماده لنفوسیت‌های T تنظیمی دارای مارکرهای شناساگر CD+25، CD4+ و FOXP3 را افزایش داده و فعالیت آن‌ها را موجب می‌شود. پرو آنتوسیانین ممکن است به‌عنوان یک عامل درمانی برای التهاب و بیماری‌های اتوایمیون از قبیل آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار گیرد (۹۷).

بیماری مالاریا

ویتامین C آنتی‌اکسیدان موجود در انگور است که علیه بیماری‌های آسم و آرتریت روماتوئید مؤثر بوده و نقش حفاظتی علیه عفونت مالاریا ایفا می‌کند. نتایج نشان می‌دهد که اسید آسکوربیک موجود در انگور علیه عفونت پلاسمودیوم مؤثر است. مقدار زیاد اسید آسکوربیک می‌تواند همانند یک آنتی‌اکسیدان عمل نماید. اسید آسکوربیک فاکتور مهمی در واکنش‌های آنزیمی بوده و نقش مؤثری در دفاع علیه استرس‌های اکسیداتیو ایفا می‌کند. این در حالی است که فرم اکسید شده آن (دهیدروآسکوربیک اسید - DHAA) به‌عنوان مارکر استرس اکسیداتیو مشخص می‌شود. در مدت رشد پلاسمودیوم، اریتروسیت‌های عفونی آهن زیادی آزاد می‌کنند که شامل آهن فعال احیا شده (Redox active)

به وفور یافت می‌شوند. هم‌چنین دانه انگور غنی از ترکیبات فنولیک مونومری مانند اپی کاتشین‌های مختلف، گالات و پروسیانیدین‌های تری مریک، ترامریک و دایمریک است. این ترکیبات به‌عنوان عوامل ضد میکروبی و ضد موتازنی به کار می‌روند و از اکسیداسیون لیپوپروتئین (LDL) با غلظت پایین جلوگیری می‌کنند (۱۰۱).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که انگور یکی از میوه‌هایی است که در یازده سوره قرآن از آن یاد شده و به‌عنوان «میوه بهشتی» معرفی شده است. در بررسی آیات قرآن مشخص شد که مهم‌ترین پیام‌های نهفته در آیاتی که در آن‌ها از انگور نامبرده شده شامل ارزش غذایی بالای آن، همراه با سایر میوه‌ها نشانه عظمت خالق و قدرت نامتناهی او، دعوت به تفکر در خلقت انگور، شکر نعمت‌های الهی، و جلب توجه و افکار خوانندگان نسبت به آن باشد. در تفاسیر قرآن نیز اندیشه و تفکر در زمینه‌ی یادآوری انگور توصیه شده و به انگور لقب داروخانه طبیعی اطلاق شده است. روایات دینی بر مصرف انگور تأکید داشته و طب سنتی نیز خواص درمانی مختلفی را برای انگور برشمرده است. بر این اساس، منابع مختلفی جهت اطلاع از ترکیبات موجود در انگور مورد جستجو قرار گرفت و نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلفی هم‌چون سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی، پارکینسون، آلزایمر، آسم، مالاریا و آرتروز روماتوئید مورد بررسی قرار گرفت. ترکیبات مغذی فراوانی در قسمت‌های مختلف انگور از جمله پوست و هسته‌ی آن وجود دارد. نتایج مربوط به یافته‌های علمی نشان داده است که این میوه سرشار از آنتی‌اکسیدان می‌باشد و مکانیسم عمل آنتی‌اکسیدان‌های موجود در انگور ارتباط آن را در بهبود انواع سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی و عروقی، آسم، پارکینسون به اثبات رسانده است. علاوه بر آنتی‌اکسیدان‌ها، ترکیبات فنولی با خواص ضد میکروبی و ویتامین‌های E و C با نقش محافظتی نیز در انگور وجود دارند. بنابراین، انگور می‌تواند مجموعه‌ای از ترکیبات مفید همراه با اثرات

است. ویتامین C، آهن و اکسیژن را کاهش می‌دهد؛ بنابراین پرواکسیدهدروژن را که زمینه‌ای برای تولید رادیکال‌های هیدروکسیل فعال است القا می‌کند که خاصیت پرواکسیدانی دارند. بیوفلاونوئیدها و کومارین‌ها ایمنی هومورال را تحریک می‌کنند و آنتی‌بادی‌های IgM و IgA، IgG را افزایش می‌دهند. این آنتی‌بادی‌ها باعث افزایش قدرت بیگانه‌خواری مارکروفازها شده و فعالیت میکروب‌کشی آن‌ها را با افزایش تولید واسطه‌های واکنشگر اکسیژنی تشدید می‌کنند؛ این امر موجب می‌شود تا انگور نقش حفاظتی خوبی در برابر مالاریا داشته باشد (۹۸).

آسم

آسم یک بیماری التهابی رایج مجاری هوایی است که نشانه‌های آن خس‌خس، سرفه و تنگی نفس می‌باشد. مصرف مرتب سبزی‌ها و میوه‌جات نقش مهمی در جلوگیری از ورم مخاط بینی و خس‌خس در کودکان ایفا می‌کند. عصاره پوست انگور قرمز حاوی ترکیبات و پلی‌فنول‌های بیوفلاونوئیدها، غیر بیوفلاونوئیدها و پروآنتوسیانیدهاست. پروآنتوسیانیدهای الیگومری آنتی‌اکسیدان‌هایی با عملکرد ضدالتهابی هستند که رادیکال آزاد اکسیژن را حذف می‌کنند. هم‌چنین رزوراتول موجود در پوست انگور نیز از تولید نیتريت در سلول‌های اپیتلیالی جلوگیری می‌کند (۹۹).

خاصیت ضد میکروبی

در انگور ترکیبات فنولیک عمدتاً در پوست و دانه یافت می‌شود که این ترکیبات دارای خاصیت آنتی میکروبیال می‌باشند (۱۰۰). خاصیت آنتی میکروبیال انگور علیه باکتری‌هایی مانند باسیلوس سرئوس، باسیلوس سوبتلیس، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس فکالیس، استرپتوکوکوس سرموریس، شینگلا، سالمونلا و اشرشیا کلی اثبات شده است. فلاونول‌ها که دسته‌ای از ترکیبات فلاونوئیدی می‌باشند در پوست انگور

سوء داشته باشد. بنابراین باید مطالعات بیش تری در زمینه میزان مصرف و یا حتی اثرات ناشی از مصرف زیاد انگور انجام گیرد. این مطالعه می تواند گامی در راستای نشان دادن برخی از جنبه های اعجاز علمی قرآن به ویژه اسرار نهفته در میوه های قرآنی مانند انگور تلقی شود.

مثبت بر روی سلامتی انسان باشد. البته ذکر این نکته ضروری است که میزان زیاد آنتی اکسیدان به تنهایی نمی تواند نقش مفید و مؤثری داشته باشد، در واقع بدن به تعادل بین آنتی اکسیدان ها و اکسنده ها نیازمند است و مصرف بیش از اندازه ی آنتی اکسیدان ها می تواند اثرات

References

1. Makarem Shirazi N. Examples Interpretation (tafsir Nemone), Dar Al-katb Al-islami, Tehran, 1997, V 4, P 424. 13. Al-hndi, Alaeddin, Kanz Al-emal, Dar Al-kebab Al-elmiht , Beirut, 1998, V11, P: 176.
2. Babamohamadi H, Sotodehasl N, Koenig HG, Jahani Ch, Ghorbani R. The Effect of Holy Qur'an Recitation on Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. Journal of Religion and Health (2015): 1-10.
3. Khan MMn, Khan Al-H, Taqi-ud-Din M. Noble Quran. Dar-us-Salam Publications ISBN 978 (1999): 9960-740.
4. Holy Qur'an, Al-Tin: 1-3.
5. Qur'an, Hadeeth, Fiqh, Usul-ul-Fiqh, Lughah, Tareekh. » Qur'an & Tafsir Arabic » Ruh al-Ma'ani fi Tafseer al-Quran al-'Azim wa 7 Mathani Arabic, Allama al-Alusi Hanafi, HB 30 Volumes In 15 Books, Dar Ihya al-Turath al-Arabi pp :15000.
6. Makarem Shirazi N. Examples Interpretation (tafsir Nemone), Dar Al-katb Al-islami, Tehran, 1997, V 4, P 424. 13. Al-hndi, Alaeddin, Kanz Al-emal, Dar Al-kebab Al-elmiht , Beirut, 1998, V27, P: 38-39.
7. Holy Qur'an, Al- Naba: 31-33.
8. Makarem Shirazi, N Examples Interpretation (tafsir Nemone), Dar Al-katb Al-islami, Tehran, 1997, V 4, P 424. 13. Al-hndi, Alaeddin, Kanz Al-emal, Dar Al-kebab Al-elmiht , Beirut, 1998, V26, P: 149.
9. Qaraati M. Noor (Vol.1). Qom: Dar Rah-e-Haq; 1998. p. 316-317.
10. Holy Qur'an, Ra'd:4.
11. Holy Qur'an, Nahl:11.
12. Holy Qur'an, Nahl: 14.
13. Holy Qur'an, Momemun:19.
14. Holy Qur'an, Asra: 91.
15. Holy Qur'an, Kahf: 32.
16. Holy Qur'an, Yasin: 34.
17. Makarem Shirazi N. Examples Interpretation (tafsir Nemone), Dar Al-katb Al-islami, Tehran, 1997, V 4, P 424. 13. Al-hndi, Alaeddin, Kanz Al-emal, Dar Al-kebab Al-elmiht , Beirut, 1998, V26, P: 49.
18. Holy Qur'an, An'am:99.
19. Tafsir-e- Qaraati, M ,Noor(Vol.7).Qom:Dar Rah-e-1387. Haq,p.538.
20. (Vasayel Al-Shia; Shaikh Hor Aamoli, 1409 GH, V:2, P:11; Al-Mahasen; Barghi, 1371 GH, V:1; P:14.
21. Mohammadi MRN, Haji Y. Evaluating the Effect of Herbal Medicine in the Treatment of Depression, From the Viewpoint of Islam and Medical Sciences. Islamic Lifestyle Centered on Health 2013. 1(3).
22. Sabry Walaa M, Vohra A. Role of Islam in the management of Psychiatric disorders. Indian journal of psychiatry 2013; (55, no.) (Suppl 2): S205.
23. Kulayni M. Furu al-Kafi. Tehran: Darol al-Kotob al-Islamey Publication; 1980. p. 288-329.

24. Barqi H, Al-Mahasen Va Al-Adab. Dar AlkotobAl-eslameyyah Publication. (1972): 475.
25. Azarpour E. Maral Moraditochae, and Hamid Reza Bozorgi. Study Quranic plants in Hadiths. Biol Forum-An Internat J 2015; 7(1): 119-125.
26. Heravi abunasri, Ghasem-e-bn-e- yusef. Ershado zerae heravi. vol 1. Tehran: amirkabir publication; 1977.
27. Rypka J. History of Iranian literature. Springer Science & Business Media, 2013.
28. Manouchehri Damghani. [Divan e Manouchehri]. Corrected by Dei Siaghi M. Tehran: Zavar, 1991. (Persian)
29. Adelazadeh P, Pashaei Fakhri K. Holy plants and flowers in people beliefs. Biological Forum Research Trend 2015; 7(1): 26.
30. Tonekaboni MM. Tohfatul Momineen. In Edited by Shams Ardakani MR, Rahimi R, Farjadmand F. Tehran: Nashre shahr; 2008. 13.
31. Aghili MH. Makhzan-al-Advia. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2009. 328.
32. Antaki DZ. Tazkirah-ulil-Albab. Cairo, Egypt. Matba Aamirah Sharfyyah. 1930.
33. Heravi MAA. Alabnieh an-Haghayegh al-Advieh. Tehran: Tehran University Publications; 1967.
34. Zargarán A, Mehdizadeh A, Zarshenas MM, Mohagheghzadeh A. Avicenna (980–1037 AD). Journal of neurology 2012; 259(2): 389-390.
35. Nitsch JP, Pratt C, Nitsch C, Shaulis NJ. Natural growth substances in Concord and Concord Seedless grapes in relation to berry development. American Journal of Botany 1960: 566-576.
36. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. Clinical Nutrition 2006; 25(5): 824-831.
37. Said, Shaheed Hakim Mohammed. Kitab al-Jamahir fi Ma'rifat al-Jawahir (Part-III). Journal of the Pakistan Historical Society 2008; 48(3): 1.
38. Sai Mrudula B, Devi NKD, Madhavi BR, Ravali PL, Manasa N. Fruits are the chokefull treasure of nutrition. RJPBCS 2010; 1(3): 353.
39. Hsu CP, Lin YH, Chou CC, Zhou SP, Hsu YC, Liu CL, et al. Mechanisms of grape seed procyanidin-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells. Anticancer Research 2009; 29: 283-290.
40. Kaur M, Singh RP, Gu M, Agarwal R, Agarwal C. Grape seed extract inhibits in vitro and in vivo growth of human colorectal carcinoma cells. Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 1): 6194-6202.
41. Engelbrecht AM, Mattheyse M, Ellis B, Loos B, Thomas M, Smith R, et al. Proanthocyanidin from grape seeds inactivates the PI3-kinase/PKB pathway and induces apoptosis in a colon cancer cell line. Cancer Lett 2007; 258(1): 144-153.
42. Bak MJ, Jun M, Jeong WS. Procyanidins from wildgrape (*Vitis amurensis*) seeds regulate ARE-mediated enzyme expression via Nrf2 coupled with p38 and PI3K/Akt pathway in HepG2 cells. Int J Mol Sci 2012; 13(1): 801-818.
43. Agarwal C, Sharma Y, Agarwal R. Anticarcinogenic effect of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in human prostate carcinoma DU145 cells: modulation of mitogenic signaling and cell-cycle regulators

-
- and induction of G1 arrest and apoptosis. *Mol Carcinog* 2000; 28(3): 129-138.
44. Dhanalakshmi S, Agarwal R, Agarwal C. Inhibition of NFkappaB pathway in grape seed extract-induced apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells. *Int J Oncol* 2003; 23(3): 721-727.
45. Park SY, Lee YH, Choi KC, Seong AR, Choi HK, Lee OH, et al. Grape seed extract regulates androgen receptor-mediated transcription in prostate cancer cells through potent anti-histone acetyltransferase activity. *J Med Food* 2011; 14(1-2): 9-16.
46. Li Y, Cozzi PJ. Targeting uPA/uPAR in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(6): 521-527.
47. Uchino R, Madhyastha R, Madhyastha H, Dhungana S, Nakajima Y, Omura S, et al. NFkappaB-dependent regulation of urokinase plasminogen activator by proanthocyanidin-rich grape seed extract: effect on invasion by prostate cancer cells. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(6): 528-533.
48. Tyagi A, Agarwal R, Agarwal C. Grape seed extract inhibits EGF-induced and constitutively active mitogenic signaling but activates JNK in human prostate carcinoma DU145 cells: possible role in antiproliferation and apoptosis. *Oncogene* 2003; 22(9): 1302-1316.
49. Eng ET, Ye J, Williams D, Phung S, Moore RE, Young MK, et al. Suppression of estrogen biosynthesis by procyanidin dimers in red wine and grape seeds. *Cancer Res* 2003; 63(23): 8516-8522.
50. Lu J, Zhang K, Chen S, Wen W. Grape seed extract inhibits VEGF expression via reducing HIF-1alpha protein expression. *Carcinogenesis* 2009; 30(4): 636-644.
51. Mantena SK, Baliga MS, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2006; 27(8): 1682-1691.
52. Meeran SM, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins promote apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells through alterations in Cdk1-Cdk-cyclin cascade, and caspase-3 activation via loss of mitochondrial membrane potential. *Exp Dermatol* 2007; 16(5): 405-415.
53. Lin YS, Chen SF, Liu CL, Nieh S. The chemoadjuvant potential of grape seed procyanidins on p53-related cell death in oral cancer cells. *J Oral Pathol Med* 2012; 41(4): 322-331.
54. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases, angiogenesis, and cancer: commentary re: A.C. Lockhart et al. Reduction of wound angiogenesis in patients treated with BMS-275291, a broad spectrum matrix metalloproteinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2003; 9(2): 551-554.
55. Whitlock NC, Baek SJ. The anticancer effects of resveratrol-Modulation of transcription factors. *Nutr Cancer* 2012; 64(4): 493-502.
56. Dietrich C, Kaina B. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the regulation of cell-cell contact and tumor growth. *Carcinogenesis* 2010; 31(8): 1319-1328.
57. Beedanagari SR, Bebenek I, Bui P, Hankinson O. Resveratrol inhibits dioxin-induced expression of human CYP1A1 and CYP1B1 by inhibiting recruitment of the aryl hydrocarbon receptor complex and RNA Polymerase II to the regulatory regions of the corresponding genes. *Toxicol Sci* 2009; 110(1): 61-67.
58. Kensler TW, Wakabayashi N. Nrf2: friend or foe for chemoprevention? *Carcinogenesis* 2010; 31(1): 90-99.
-

59. Kawai Y, Garduño L, Theodore M, Yang J, Arinze IJ. Acetylation-deacetylation of the transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) regulates its transcriptional activity and nucleocytoplasmic localization. *J Biol Chem* 2011; 286(9): 7629-7640.
60. Lu F, Zahid M, Wang C, Saeed M, Cavalieri EL, Rogan EG. Resveratrol prevents estrogen-DNA adduct formation and neoplastic transformation in MCF-10F cells. *Cancer Prev Res* 2008; 1(2): 135-145.
61. Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, Yang SR, Megson IL, Rahman I. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(3): L478-488.
62. Hsieh Tc, Lu X, Wang Z, Wu JM. Induction of quinone reductase NQO1 by resveratrol in human K562 cells involves the antioxidant response element and is accompanied by nuclear translocation of transcription factor Nrf2. *Med Chem* 2006; 2(3): 275-285.
63. Goodsell DS. The Molecular Perspective: p53 Tumor Suppressor. *oncologist* 1999; 4(2): 138-139.
64. Tyagi A, Singh RP, Agarwal C, Siriwardana S, Sclafani RA, Agarwal R. Resveratrol causes Cdc2-tyr15 phosphorylation via ATM/ATR-Chk1/2-Cdc25C pathway as a central mechanism for S phase arrest in human ovarian carcinoma Ovar-3 cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(11): 1978-1987.
65. Singh N, Nigam M, Ranjan V, Sharma R, Balapure AK, Rath SK. Caspase mediated enhanced apoptotic action of cyclophosphamide and resveratrol-treated MCF-7 cells. *J Pharmacol Sci* 2009; 109(4): 472-485.
66. Fan E, Jiang S, Zhang L, Bai Y. Molecular mechanism of apoptosis induction by resveratrol, a natural cancer chemopreventive agent. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78(1): 3-8.
67. Bishayee A, Dhir N. Resveratrol-mediated chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis: Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Chem Biol Interact* 2009; 179(2-3): 131-144.
68. Madan E, Prasad S, Roy P, George J, Shukla Y. Regulation of apoptosis by resveratrol through JAK/STAT and mitochondria mediated pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377(4): 1232-1237.
69. Shankar S, Siddiqui I, Srivastava RK. Molecular mechanisms of resveratrol (3,4,5-trihydroxy-transstilbene) and its interaction with TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in androgeninsensitive prostate cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2007; 304(1-2): 273-285.
70. Jazirehi AR, Bonavida B. Resveratrol modifies the expression of apoptotic regulatory proteins and sensitizes non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma cell lines to paclitaxel-induced apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2004; 3(1): 71-84.
71. Fu Z, Tindall DJ. FOXOs, cancer and regulation of apoptosis. *Oncogene* 2008; 27(16): 2312-2319.
72. Chen Q, Ganapathy S, Singh KP, Shankar S, Srivastava RK. Resveratrol induces growth arrest and apoptosis through activation of FOXO transcription factors in prostate cancer cells. *PLoS ONE* 2010; 5(12): e15288.
73. Ganapathy S, Chen Q, Singh KP, Shankar S, Srivastava RK. Resveratrol enhances antitumor activity of TRAIL in prostate cancer xenografts through activation of FOXO

-
- transcription factor. *PLoS ONE* 2010; 5: e15627.
74. Muriel P. NF- κ B in liver diseases: a target for drug therapy. *J Appl Toxicol* 2009; 29(2): 91-100.
75. Estrov Z, Shishodia S, Faderl S, Harris D, Van Q, Kantarjian HM, et al. Resveratrol blocks interleukin-1 β -induced activation of the nuclear transcription factor NF- κ B, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Blood* 2003; 102(3): 987-995.
76. Yu H, Pan C, Zhao S, Wang Z, Zhang H, Wu W. Resveratrol inhibits tumor necrosis factor- α - mediated matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2008; 62(6): 366-372.
77. Bottone FG Jr, Moon Y, Kim JS, Alston-Mills B, Ishibashi M, Eling TE. The anti-invasive activity of cyclooxygenase inhibitors is regulated by the transcription factor ATF3 (activating transcription factor 3). *Mol Cancer Ther* 2005; 4(5): 693-703.
78. Fan F, Jin S, Amundson SA, Tong T, Fan W, Zhao H, et al. ATF3 induction following DNA damage is regulated by distinct signaling pathways and over-expression of ATF3 protein suppresses cell growth. *Oncogene* 2002; 21(49): 7488-7495.
79. Huang X, Li X, Guo B. KLF6 induces apoptosis in prostate cancer cells through up-regulation of ATF3. *J Biol Chem* 2008; 283(44): 29795-29801.
80. Whitlock NC, Bahn JH, Lee SH, Eling TE, Baek SJ. Resveratrol-induced apoptosis is mediated by early growth response-1, krüppel-like factor 4, and activating transcription factor 3. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(1): 116-127.
81. Wang Y, Lee KW, Chan FL, Chen S, Leung LK. The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on Aromatase in breast cancer cells. *Toxicol Sci* 2006; 92(1): 71-77.
82. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337(6): 408-416.
83. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-160.
84. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341(8852): 1103-1104.
85. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115(10): 1285-1295.
86. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyány C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *BiolChem* 2002; 383(3-4): 547-552.
87. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1): III27-III32.
88. Folts JD. Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 505: 95-111.
89. Aldini G, Carini M, Piccoli A, Rossoni G, Facino RM. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. *Life Sci* 2003; 73(22): 2883-2898.
-

90. Woodward DL, Shanmuganayagam D, Folts JD. Grape extracts and risk factors for cardiovascular disease. *USCardiol* 2004; 18: 45-55.
91. Vitseva O, Varghese S, Chakrabarti S, Folts JD, Freedman JE. Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(4): 445-451.
92. Shanmuganayagam D, Beahm MR, Kuhns MA, Krueger CG, Reed JD, Folts JD. Differential effects of grape (*Vitis vinifera*) skin polyphenolics on human platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation. *J Agric Food Chem* 2012; 60(23): 5787-5794.
93. Hassan HMM. Hepatoprotective effect of red grape seed extracts against ethanol-induced cytotoxicity. *GJBBR* 2012; 7(2): 30-37.
94. Imlay JA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988; 240(4857): 1302-1309.
95. Anderson D, Phillips BJ. Comparative in vitro and in vivo effects of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(9-10): 1015-1025.
96. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275(5297): 218-220.
97. Park MK, Park JS, Cho ML, Oh HJ, Heo YJ, Woo YJ, et al. Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) differentially regulates Foxp(+) regulatory and IL-17(+) pathogenic T cell in autoimmune arthritis. *Immunol Lett* 2011 135(1-2): 50-58.
98. OC, Adumanya, Uwakwe AA, and Onwuka FC. The effects of vitamin C and grape fruit juice supplements on the potency and efficacy of some selected anti-malarial drugs. *GJRMI* 2012; I(5): 164-171.
99. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007; 62(8): 677-683.
100. Montealegre RR, Peces RR, Vozmediano JLC, Gascuena JM, Romero EG. Phenolic compounds in skins and seeds of ten grape. *J Food Compos Anal* 2006; 19(6-7): 687-693.
101. Kammerer D, Claus A, Carle R, Schieber A. Phenolic screening of pomace from red and white grape varieties (*Vitis vinifera* L.) by HPLC-DAD-MS/MS. *J Agric Food Chem* 2004; 52(14): 4360-4367.
102. Ko SungKwon. Effects of stilbene derivatives from *Rheum Undulatum* on 5 α -reductase activity. *Korean J Pharmacogn* 2000; 31(2): 245-248.
103. Pan MH, Chiou YS, Chen WJ, Wang JM, Badmaev V, Ho CT. Pterostilbene inhibited tumor invasion via suppressing multiple signal transduction pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 2009; 30(7): 1234-1242.
104. Pereko T, Jancinova V, Drabikova K, Nosal R, Harmatha J. Structure-efficiency relationship in derivatives of stilbene. Comparison of resveratrol, pinosylvin and pterostilbene. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(5): 802-805.
105. Rakic B, Sagan SM, Noestheden M, Bélanger S, Nan X, Evans CL, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha antagonism inhibits hepatitis C virus replication. *Chem Biol* 2006; 13(1): 23-30.
106. Ram MH, Chang YH, Badmaev V, Nagabhushanam K, Ho CT. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in

-
- human gastric carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 2007; 55(19): 7777-7785.
107. Cichocki M, Paluszczak J, Szafer H, Piechowiak A, Rimando AM, Baer-Dubowska W. Pterostilbene is equally potent as resveratrol in inhibiting 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate activated NF Kappa B, AP-1, COX-2 and iNOS in mouse epidermis. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(suppl 1): s62-70.
108. Ruch RJ, Cheng SJ, Klaunig JE. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis* 1989; 10(6): 1003-1008.
109. Zhao B, Guo Q, Xin W. Free radical scavenging by green tea polyphenols. *Methods Enzymol* 2001; 335: 217-231.
110. Nanjo F, Mori M, Goto K, Hara Y. Radical scavenging activity of tea catechins and their related compounds. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63(9): 1621-1623.
111. Sawai Y, Sakata K. NMR analytical approach to clarify the antioxidative molecular mechanism of catechins using 1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl. *J Agric Food Chem* 1998; 46(1): 111-114.
112. Kelly MR, Geigerman CM, Loo G. Epigallocatechin gallate protects U937 cells against nitric oxide-induced cell cycle arrest and apoptosis. *J Cell Biochem* 2001; 81(4): 647-658.
113. Guo Q, Zhao B, Li M, Shen S, Xin W. Studies on protective mechanisms of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1304(3): 210-222.
114. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5(6): 834-842.
115. Fraga CG, Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Carrasquedo F, Lotito SB, Lazarus S, et al. Regular consumption of a flavanol-rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(1): 11-17.
116. Mackenzie GG, Delfino JM, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI. Dimeric procyanidins are inhibitors of NF-kappaB-DNA binding. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(9): 1252-1262.
117. Terra X, Valls J, Vitrac X, Mérrillon JM, Arola L, Ardèvol A, et al. Grape-seed procyanidins act as antiinflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NFkB signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2007; 55(11): 4357-4365.
118. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Strynadko K, Lakey JR, Rajotte RV. Human pancreatic islet beta-cell destruction by cytokines involves oxygen free radicals and aldehyde production. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3197-3202.
119. Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and antienzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(5): 592-601.
120. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health disease and prevention. *Toxicology* 2000; 148(2-3): 187-197.
121. Fan PH, Lou HX. Isolation and structure identification of grape seed polyphenols and its effects on oxidative damage to cellular

- DNA. Yao Xue Xue Bao 2004; 39(11): 869-875.
122. Nam NH. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. Mini Rev Med Chem 2006; 6(8): 945-951.
123. Hamalainen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavones, isorhamnetin naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. Mediators Inflamm 2007; 2007: 45673.
124. Shin JC, Jung HY, Harikishore A, Kwon OD, Yoon HS, Kim KT, Choi BH. The flavonoid myricetin reduces nocturnal melatonin levels in the blood through the inhibition of serotonin N-acetyltransferase. Biochem Biophys Res Commun 2013; 440(2): 312-316.
125. Pekkarinen SS, Heinonen IM, Hopia AI. Flavonoids quercetin, myricetin, kaempferol and (+)-catechin as antioxidants in methyl linoleate. J Sci Food Agric 1999; 79(4): 499-506.
126. Laranjinha J, Viera O, Madeira V, Almeida L. Two related phenolic antioxidants with opposite effects on vitamin E content in low density lipoproteins oxidized by ferrylmyoglobin: consumption vs regeneration. Arch Biochem Biophys 1995; 323(2): 373-381.
127. Zheng ZS, Xue GZ, Grunberger D, Prystowsky JH. Caffeic acid phenethyl ester inhibits proliferation of human keratinocytes and interferes with the EGF regulation of ornithine decarboxylase. Oncol Res 1995; 7(9): 445-452.
128. Natarajan K, Singh S, Burke TR Jr, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappaB. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93(17): 9090-9095.
129. Schubert SY, Lansky EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. J Ethnopharmacol 1999; 66(1): 11-17.
130. Dell'Agli M, Galli GV, Vrhovsek U, Mattivi F, Bosisio E. In vitro inhibition of human cGMP-specific phosphodiesterase-5 by polyphenols from red grapes. J Agric Food Chem 2005; 53(6): 1960-1965.
131. Andreasen MF, Landbo AK, Christensen LP, Hansen A, Meyer AS. Antioxidant effects of phenolic rye (*Secale cereale* L.) extracts, monomeric hydroxycinnamates, and ferulic acid dehydrodimers on human low-density lipoproteins. J Agric Food Chem 2001; 49(8): 4090-4096.
132. Jin Y, Yan EZ, Fan Y, Zong ZH, Qi ZM, Li Z. Sodiumferulate prevents amyloid-beta-induced neurotoxicity through suppression of p38 MAPK and upregulation of ERK-1/2 and Akt/protein kinase B in rat hippocampus. Acta Pharmacol Sin 2005; 26(8): 943-951.
133. Gélinas P, McKinnon CM. Effect of wheat variety, farming site, and bread-baking on total phenolics. Int J Food Sci Technol 2006; 41(3): 329-332.
134. Beejmohun V, Fliniaux O, Grand É, Lamblin F, Bensaddek L, Christen P, et al. Microwave-assisted extraction of the main phenolic compounds in flaxseed. Phytochem Anal 2007; 18(4): 275-282.
135. Quinde-Axtell Z, Baik BK. Phenolic compounds of barley grain and their

-
- implication in food product discoloration. *J Agric Food Chem* 2006; 54(26): 9978-9984.
136. Kaur M, Velmurugan B, Rajamanickam S, Agarwal R, Agarwal C. Gallic acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against prostate carcinoma xenograft growth in nude Mice. *Pharm Res* 2009; 26(9): 2133-2140.
137. Agarwal C, Tyagi A, Agarwal R. Gallic acid, the major active constituent in grape seed extract, causes S phase arrest via activation of ATM-Chk1/2-Cdc25A/C-Cdc2 pathway, and leads to caspase-mediated apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res* 2006; 66; 1318.
138. Chaudiere J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol* 1999; 37(9-10): 949-962.
139. Sujak A, Gabrielska J, Grudziński W, Borc R, Mazurek P, Gruszecki WI. Lutein and Zeaxanthin as Protectors of Lipid Membranes against Oxidative Damage: The Structural Aspects. *Arch Biochem Biophys* 1999; 371(2): 301-307.