Lipids in Health and Disease

**חומצה פוניצית: חומר בריאותי מרשים לי®“‘ למאבק בסינדרומים מטבוליים בבני-אדם**

מ' ע' שביר, מ' ר' חאן, מ' סעיד, ע' פאשה, א' א' חליל ונ' סיראג'

**תקציר**

חומצה פוניצית, תרכובת ביו-אקטיבית משמן זרעי רימון, מעוררת עניין גובר בשל הפוטנציאל הטיפולי שלה. מחקרים שונים שנוסו על חיות ובני אדם מצאו כי חומצה פוניצית אפקטיבית ביותר נגד מחלות כרוניות שונות. עבודות מעבדה משמעותיות נערכו כדי לשפר את יעילות החומצה הפוניצית ואת מנגנון הפעולה שלה על חיות. מטרת מאמר סקירה זה היא להציג את העובדות על המחקרים הקליניים שבוצעו על חומצה פוניצית ולדון באסטרטגיות אפשריות שניתן יהיה ליישם בעתיד בניסויים קליניים על בני אדם. למרות שחומצה פוניצית מייצגת גישה טיפולית לא שגרתית חדשנית לטיפול בהפרעות מסויימות, עדיין דרושים מחקרים ניסויים נוספים כדי לבחון את השפעתה על בני אדם.

**מילות מפתח** חומצה פוניצית, חומצה לינולאית מצומדת, חומצה לינולנית מצומדת, חומצות שומן, נוגד חימצון

© המחברים. 2017 Open Access מאמר זה מופץ בהתאם לתנאי רישיון Creative Commons Attribution 4.0 International License http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), המתיר שימוש, הפצה ויצירה נגזרת ללא הגבלות, בכל מדיום, בתנאי שתעניקו קרדיט הולם למחברים המקוריים ולמקור, תצרפו קישור לרישיון Creative Commons ותציינו אם בוצעו שינויים. כתב הוויתור של
ה-Creative Common Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) מתייחס לנתונים המופיעים במאמר זה, אלא אם צוין אחרת.

**רקע**

הפיכה של פירות וירקות לחומרים חיוניים מייצרת כמות גדולה של תוצרי לוואי שסבורים כי יש בהם תרכובות ביו-אקטיביות רבות[[1](#bookmark18)]. רימון הוא מקור למוצרים אכילים רבים, בעיקר גרגירים טריים, מיץ, נקטר, קונפיטורות וריבות. במהלך עיבור הרימון מיוצרת כמות גדולה של פסולת, שיש בה רכיבים תזונתיים רביים. לרוב, מושלכת פסולת זו ויוצרת זיהום סביבתי, אך גם מהווה בזבוז של רכיבים תזונתיים. בשנים האחרונות, נערכים מחקרים רבים על תוצרי-לוואי תעשייתיים של רימון. מחקרים אלה מצאו כי אותם תוצרי לוואי הם בעלי פעולה נוגדת חמצון, ופוטנציאל אנטי-גליקמי ואנטי-מיקרוביאלי. התכונות הפונקציונליות הרבות המדווחות של הרימון הופכות אותו לפרי ייחודי, בהשוואה לפירות אחרים. בשל פוטנציאל נוגד חמצון גבוה יותר של פירות הרימון ושל חלקיו האחרים, למשל. מיץ, גרגר, קליפה וכו ', התפרסמו מחקרים על יתרונותיו הבריאותיים של הפרי לגוף האדם. ממצאים אלה עודדו תזונאים ומדענים לגלות יותר מרכיבים ביו אקטיביים מועילים אפשריים, לטובת יישומים נוטרצבטיים (nutraceutical) ולתעשיית המזון [[2](#bookmark18)].

\*פרטי קשר:  nailaateeq02@gmail.com

המכון הלאומי למדעי המזון והטכנולוגיה, האוניברסיטה לחקלאות, פייסלאבד 38000, פקיסטן

0«0M־- Central

עיבוד רימונים מייצר פסולת הנותרת לאחר סחיטת המיץ. פסולת זו יכולה לשמש מרכיב חשוב במוצרים אכילים אחרים, אם כי שימושים אלה עדיין אינם נפוצם מאוד. עם זאת, מחקרים הראו כי שאריות זרעי הרימון יכולות לשמש למטרות שונות במוצרי מזון. שאריות זרעי הרימון מכילים סטֵרולים, פוליפנולים, טוקופרולים וחומצה אוקטדקטריאנואית (חומצה פוניצית). שאריות זרעי הרימון הם המקור העשיר ביותר לשמן זרעי רימון (שז"ר), שמן ארומתי, פירותי ואקזוטי המשמש בארומתרפיה לריפוי ועל פי כמה מחקרים בעל פעילות נוגדות-חימצון בסרטן העור ובסרטן השד. שז"ר שמוצה בשיטות מיצוי שונות, כולל תמצית אורגנית מסיסה, מיצוי תת-קריטי של פחמן דו-חמצני (SC-CO2) ותמצית בכבישה קרה. שז"ר במיצוי בכבישה קרה הוא בעל איכויות פיזיו-כימיקליות ותזונתיות טובות יותר ביחס לשיטות מיצוי אחרות [[3](#bookmark18), [4](#bookmark18)] ואין לו השפעה על הסביבה. בשיטת המיצוי התת-קריטי של פחמן דו-חמצני לחץ המיצוי הוא הגורם המשמעותי להפחתת ייצור השז"ר [[5](#bookmark18)]. בשז"ר רמה גבוהה של חומצה פוניצית (PA) וטוקופרולים שרמתם ירדה עם עליית הטמפרטורה והלחץ. עם זאת, פותחה מערכת מתוחכמת ויעילה כדי לחקור את השפעת הטמפרטורה והלחץ במהלך SC-CO2 על תנובת שז"ר ; נמצא שרשת נוירונים בהתקדמות לאחור (back propagation) עם תפקוד בסיס רדיאלי מפותח היטב, יכולה לסייע בחיזוי השפעת הטמפרטורה והלחץ על תפוקת השז"ר בתהליך מיצוי פחמן דו-חמצני תת-קריטי [6]. לשז"ר שהופק באמצעות הקסאן ב Soxhelt יש איכות טובה יותר בהשוואה לשמן שמוצה בפרופאן תת-קריטי ופחמן דו-חמצני תת-קריטי. בשיטת מיצוי ב-בפרופאן תת-קריטי ובפחמן דו-חמצני תת-קריטי ניתן היה למצות עד 77% ו-59% בהתאמה של שז"ר, בהשוואה למיצוי בשיטת Soxhelt [[7](#bookmark18)].

שז"ר שמוצה בשיטת מיצוי בסיוע אולטרא-סוני, עם תנאים מיטביים לתפוקה הטובה ביותר ביחס מוצק-נוזל של 1:12 גר/מ"ל, בטמפרטורת מיצוי של 51 מעלות צלזיוס ב-70 ואט ל-40 דקות ו-19% תפוקת שז"ר עם חומצות שומן עיקריות חומצה פוניצית (65%), חומצה לינולאית (10%) וחומצה אולאית (9%) [[8](#bookmark18)]. שז"ר יעיל כמיצוי במספר חומרים ממסים: petroleum ether>n-hexane>ethyl acetate>ether>acetone>isopropa-nol [9]. פרמטרים אחרים, כגון העוצמה אולטרה-סונית, זמן המיצוי, יחס מוצק:ממס וטמפרטורה עברו אופטימיזציה עם ether petroleum באמצעות שיטת תגובת שטח שז"ר שמוצה בשיטה אולטרסונית היה בעל איכות טובה יותר ותנובה רבה יותר בהשוואה למיצוי סופר-קריטי ולמיצוי Soxhelt. בדיקת ההשפעה של שיטות מיצוי שונות על התוכן הפנולי הכולל המופק מזרעי רימון של זן Malas מאיראן הראתה כי תנאי ניסוי שונים בשיטת מיצוי סופר-קריטית עשויים להשפיע על התוכן הפנולי. הטמפרטורה, הלחץ, והנפח של החומר המווסת modifier נמצאים ביחס הפוך למיצוי הפנולי [[10](#bookmark18)].

**חומצה פוניצית (PA)**

מחקרים שונים מדווחים כי רימון הוא פרי פונקציונלי, בשל העובדה שהוא מכיל מגוון רחב של פיטוכימיקלים [[11](#bookmark18)]. בתחילה, נבדק הפוטנציאל הטיפולי של התכונות נוגדות-החמצון של מיץ הרימון, הקליפה והזרעים, והתוצאות עודדו תזונאים להמשיך ולחקור את היישומים הנטורצבטיים והתעשייתיים שלהם. זרעי הרימון וקליפתו, הידועים בדרך כלל כפסולת המתקבלת במהלך העיבוד התעשייתי של מיץ הרימונים, מהווים מוקד להתעניינות חוקרים, בשל תכולתם של רכיבים נטורצבטיים. זרעי הרימון זוכים לעניין מדעי רב בשל ההרכב העשיר של השמן בהם [[12](#bookmark18)]. שמן זרעי רימון מכיל חומצת שומן רב בלתי רוויות, המורכבת בעיקר מחומצה פוניצית (~ 55%) , על פי Melo[[13](#bookmark18)]. סקירה זו מסכמת את תכונות החומצה הפוניצית ואת תפקידה כחומר נוטרצבטי בריאותי.

חומצה פוניצית מוכרת גם כ"חומצה טריכוזאנית" (Trichosanic acid), בעלת הנוסחה המולקולרית C18H30O2, מאסה מולרית של 278.43 גרם למול ונקודת המסה של 44-45 מעלות צלסיוס. חומצה פוניצית היא איזומר של חומצה אלפא-לינולנית מצומדת וחומצת שומן רב בלתי-רוויה 5-Q בעלת דמיון מבני לחומצת אלפא לינולאית מצומדת ולחומצה לינולנית, לדוגמה במספר הקשרים הכפולים וסידור האטומים. בשל היתרונות הבריאותיים המזוהים עם חומצות שומן אלה, מגלים מדענים עניין גובר בחקר התכונות הפונקציונליות והנוטרצבטיות של חומצה פוניצית, נגד מחלות מטבוליות שונות [[14](#bookmark18), [15](#bookmark18)].

האיגוד הבין-לאומי לכימיה טהורה ויישומית (IUPAC) נתן לחומצה הפוניצית את השמות 9Z, 11E, 13Z-octadeca-9, 11, 13-trienoic acid על בסיס שלושת הקשרים הכפולים (cis9, trans11 and cis13). עקרונית, החומצה היא איזומר של חומצה לינולאית מצומדת (c9t11) בעל קשר כפול ב"זנב". איזומרים אחרים של חומצה לינולאית הם חומצה קטלפית (trans9, trans11, cis13) חומצה אלפא-אלאוסטיארית (cis9, trans11, trans13) חומצה קלנדית *(trans8, trans10, cis12*) וחומצה ג'קרית *(cis8, trans10, cis12).* חומצה פוניצית קרויה על שם המקור העיקרי שלה - הרימון (Punica granatum L.). בשמן זרעי רימון (שז"ר) נמצאת הכמות הגבוהה ביותר של חומצה פוניצית. מקורות נוספים לחומצה פוניצית הם שמן זרעי דלעת [[16](#bookmark18)] וזרעי *richosanthes kirilowii* Maxim (טבלה 1) המכילים חומצה פוניצית בשיעור של 40-32 אחוזים מכלל משקל הזרע [50: 9: 32]. לעומתם, פרופיל חומצת שומן של שז"ר מכיל עד כ-74 - 85% חומצה לינולאית מצומדת בצורת חומצה פוניצית [[17](#bookmark18)] ויתרת 14 - 25 האחוזים הם איזומרים שלה [[18](#bookmark18)]. ניתן לסנתז חומצה פוניצית באמצעות ייבוש ואיזומרציה של תוצרי חמצון משני של חומצה לינולאית וחומצה אלפא-לינולנית [[19](#bookmark18), [20](#bookmark18)]. לאור מחקרים שדיווחו חומצה פוניצית אפקטיבית נגד מחלות כגון השמנת יתר, סוכרת, דלקות ותסמונות מטבוליות בניסויים חיים שונים (טבלה  [2](#bookmark8)), נחקרו מנות של ליפידים מזרעי רימון (תוצר לוואי עיקרי) לאחר סחיטת המיץ, מאחר שהאנזימים הליפוליטיים הופכים ללא-פעילים במהלך עיבוד בחום [[21](#bookmark18)].

**מטבוליזם של חומצה פוניצית**

מחקרים פארמקוקינטיים רביים נערכו על בעלי חיים כדי לבחון את המטבוליזם ואת הזמינות הביולוגית של חומצה פוניצית. תוצאות של מחקרי יעילות הציגו ראיות משמעותיות לכך שחומצה פוניצית הופכת בקלות לחומצה לינולאית מצומדת (c9t11) בתהליך חילוף חומרים, כמתואר בתרשים [1](#bookmark8) [[22](#bookmark18), [23](#bookmark18)]. בדומה לכך,

טבלה 1 מקורות לחומצה פוניצית

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| מקורות לחומצה פוניצית (PA) |  | מחברים |
| שמן (מזרעי רימון) |  | [[74](#bookmark25)] |
| רווי | 10% |  |
| חד-בלתי רווי | 10% |  |
| דו-בלתי רווי | 10% |  |
| חומצה פוניצית ואיזומר (C18: 3-9c,11t,13c) | 70% |  |
| Trichosanthes kiriiowii (שמן זרעים) |  | [[53](#bookmark25)] |
| רווי | 7.50% |  |
| חד-בלתי רווי | 22.91% |  |
| דו-בלתי רווי | 32.70% |  |
| חומצה פוניצית ואיזומר (C18: 3-9c,11t,13c) | 35.89% |  |

דה מאלו ועמיתים. [[15](#bookmark18)] מצאו כי מתן פומי של חומצה פוניצית לחולדות במשך 24 שעות גרם להפיכת חומצה פוניצית לחומצה לינולאית מצומדת (CLA) 9c, 11t בפלזמה ובאיברים אחרים של החולדות כגון כליות, כבד, מוח, לב ורקמות שומניות. חומצה זו ממלאת תפקיד משמעותית בתחזוקת גוף האדם ונחשבת למקור טבעי חשוב של CLA הנוצרת באמצעות פירוק ClnA. בניסוי על בני אדם שנערך במשך 28 יום, בליעת גרעיני Trichosanthes kirilowii המכילים 3 גר' חומצה פוניצית, ולאחריהם 7 ימים של אכילת זרעי חמנייה, העלתה לבסוף את רמת החומצה הפוניצית (c9t11c13) בממברנות של הפלזמה ושל תאי דם אדומים בשיעור 0.47% ו-0.37% בהתאמה.

Cis Trans Cis

**CH3(CH2)3CH=CHCH=CHCH=CH(CH2)7C00H**
**9c,** 11**t,**13c - 18:3 Octadecatrienoic acid (חומצה פוניצית)

I Saturase

***Trans Cis***

**CH3(CH2)5CH=CHCH=CH(CH2)7C00H**
**9c, Ilf - 18:2 Octadecadienoic acid**

(חומצה לינולאית מצומדת)

**תרשים 1: מטבוליזם של חומצה פוניצית**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| רמת חומצה פוניצית | מערכת מודל המחקר | מנגנון פעולה | תוצאות | מחברים |
| 5% חומצה פוניצית | עכברי ICR CD-1 | f CPTIactivity | הפחתה בשומן פרי-רנאלי ובתאי אשך | [[46](#bookmark25)] |
| 5% זרעי רימון (חומצה פוניצית) | חולדות OLEFT | פעילות דסטורזה l A9 | ירידה במשקל רקמות השומן | [[44](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית 1% | עכברי C57BI/J6 | - | ירידה במשקל רקמות השומן | [[17](#bookmark18)] |
| תערובת 10-100 פ"מ של איזומרים של ClnA (cis-9,trans- 11,c/s-15, ו-cis-9,trans-13,ds-15) | תאי 3T3-L1 | התבטאות גנים של *f* HSL ו-ATGL | הפחתה בתוכן טריגליצרידי | [[75](#bookmark25)] |
| זרעי רימון (חומצה פוניצית) בכמות 10 ו-50 פ"ג/מ"ל | תאי 3T3-L1 | l PPARy ו-C/EBPFAS | ירידה באדיפוגנזה ובהתמיינות פרה-אדיפוציטית | [[56](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית | עכברי C57Bl/J6 | - | הגברת רגישות לאינסולין באזורים הפריפריאליים | [[46](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית | תאי 3T3-L1 ועכברים במשקל-יתר | הפעלת PPARa ו-PPARg | שיפור סבילות לגלוקוז, עם שיפור בסוכרת | [[76](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית | תאי HepG2 | הפרשת apoB100 . עיכוב של אנזים stearoylCoA desaturase | טריגליצרידים בפלזמה. שדרוג ביחס חומצת שומן רוויה/חד בלתי-רוויה | [[47](#bookmark25)] |
| חומצה קטלפית, חומצה ג'קרית, חומצה קלנדית, חומצה אליאוסטיארית וחומצה פוניצית, | מיקרוזומים מבלוטות וסיקולריות של כבשים | עיכוב פעילות cyclooxygenase (עיכוב של סינתזת פרוסטגלנדין) | פעילות אנטי-דלקתית | [[77](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית | כבשים | עיכוב פעילות cyclooxygenase ו-lipoxygenase | פעילות אנטי-דלקתית | [[78](#bookmark25)] |
| תמצית רימון (חומצה פוניצית) | תאי 3T3-L1 | אקטיבטור ואגוניסט של קולטן PPARY (עיכוב התבטאות NF-Kg , ירידה ב-IL-6 ו-TNF-a בסרום) | דלקת כרונית מופחתת | [[76](#bookmark25)] |
| חומצה אלפא-אלאוסטיארית ופוניצית | חולדות סוכרתיות | עיכוב התבטאות של NF-Kg .כמות פחותה של סרום IL-6 ו-TNF-a. | פעילות אנטי-דלקתית | [[37](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית (70% שמן זרעי רימון) | - | הפחתה בהתבטאות של PPARy ו-C/EBPs וסינתזה של חומצת שומן. | מדכא בידול של אדיפוציטים וצבירת ליפידים | [[56](#bookmark25)] |
| חומצה פוניצית | עכברות שעברו כריתת שחלות | מווסת כלפי מטה את הביטוי של סמני התמיינות אוסטיאוקלסטיים ושל יעדי אותות RANK-RANKL בתאים דמויי-אוסטיאוקלסטים (RAW264.7) | שיפור בצפיפות מינרלי עצם ומניעת פגיעה במיני-ארכיטקטורה הטרבקולרית. | [[63](#bookmark25)] |
| איזומרים תזונתיים של חומצה אלפא-לינולנית חד-מצומדת (mono-conjugated alpha linolenic acid) | ולדות חזירים | - | בטוח לחיות | [[72](#bookmark25)] |
| תמצית זרעי רימון | חולדות | - | הפרשת אינסולין משופרת | [[48](#bookmark25)] |

טבלה 2 סיכום השפעות בריאותיות של חומצה פוניצית (PA) על חיות ובני אדם

בדומה לכך, ריכוז של חומצה לינולאית מצומדת 9c, 11t עלה מ 0.05 ל-0.23% ומ-0.03 ל-0.17% בפלזמה ובממברנות תאי דם אדומים, בהתאמה.

מחקרים שונים הראו כי קצב ספיגה של CLnA משתנה בתאי Caco-2 כאשר התפוצה/ההתפלגות וההפיכה של CLnAa (חומצה פוניצית, חומצה אליאוסטארית a ו-|3, וחומצה קטלפית) ל-CLA מתוכננים מראש. השוני ביעילות ההפיכה ל-CLA נובע מהבדל במבנה של הקשר הכפול A13 של CLnA. ה- CLnA מחולק בין נייטרלים לבין פוספוליפידים וחלוקה זו תלויה במספר הקשרים הכפולים [[24](#bookmark18)]. עם זאת, קיימת תיאוריה נוספת לגבי ההמרה של CLnA ל-CLA. בהתאם לכך, תיאוריה אחרת מסבירה את ההמרה המטבולית של CLnA ל-CLA בתגובות הרוויה של הקשר הכפול A13 שמעורר אנזים דוגמת nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) המוכר כאנזים ייחודי לסידור מחדש של חומצה טריאנואית מצומדת [[25](#bookmark18)].

במחקר אחר, תערובת אקווי-מולרית של חומצה לינולאית מצומדת (CLnA) (C18:3-9c, 11t, 15c and C18:3-9c, 13t, 15c) וחומצה רוּמֵנית (RA 18:2-9c, 11t) ניתנה דרך הפה לחולדות "ויסטר" כחומצות שומן חופשיות (FFA) וכטריאצילגליצרול (TAG). שני האיזומרים (RA ו-CLnA) עברו טרנספורמציה ביולוגית מלאה ברקמות, ובאופן דומה [[26](#bookmark18)]. אצל עכברים שקיבלו חומצה פוניצית בריכוז 1% במשך שישה שבועות נמצא ריכוז גבוה יותר של q-3 בפוספוליפידים של הכבד, בהשוואה לעכברים שקיבלו תוספת של חומצה אלפא-אליאוסטארית [[27](#bookmark18)] ניסוי אחר הניב תוצאות דומות כאשר לתזונה הוסיפו חומצה פוניצית (שז"ר) בריכוז 0.5% [[28](#bookmark18)] כאשר בחנו ספיגה ומסלולים מטבוליים של ח"פ וחומצה אלפא-אליאוסטארית (a-ESA), באמצעות ניתוח ספיגת השומנים בבלוטת המעי הגס, נמצא כי כמות מסוימת של איזומרים אלה הפכה ל- CLA במהירות וחלקם נותרו במעיים, ללא שינוי [[29](#bookmark18)] באופן יחסי, ח"פ מצטברת בריכוזים גבוהים יותר ברקמות הכבד יחסית ל a-ESA וקצב ההפיכה של a-ESA ל-CLA 9c, 11t- גם הוא מהיר יותר מאשר חומצה פוניצית [[27](#bookmark18)]. שיעור ההפיכה המקסימלי של ח"פ היה 76% ו-54.5%, בעוד ששיעור ההמרה הגבוה ביותר של a-ESA היה 91.8% ברקמות שומן, 91.4% בטחול, 90.7% בכליה ו-84.6% בלב [[27](#bookmark18)]

**פוטנציאל נוגד חמצון של חומצה פוניצית**

בהתחשב בתופעות הלוואי המזוהות עם שימוש בנוגדי-חמצון סינתטיים והעליה בהפרעות עקה חמצונית, גוברת חשיבות השימוש בנוגדי חמצון ממקור טבעי [[30](#bookmark18)]. מחקרים רבים גילו כי חומצה פוניצית היא חומר פעיל ביולוגית בבלימת הסכנות הנוגעות למנגנוני חמצון [[14](#bookmark18), [31](#bookmark18)]. על מנת להעריך את הפוטנציאל של ח"פ נגד פראוקסידציה של ליפידים, ניתנו ריכוזים שונים של ח"פ (שמן זרעי דלעת הנחש) לחולדות, לאחר שערבבו את החומר עם פולי סויה. ירידה משמעותית נצפתה בקצב העלייה במשקל הגוף, צריכת האנרגיה, הטריגליצרידים (TG), הכולסטרול הכולל (TC) והיחס TC / HDL במודל עכברים שקיבלו תזונה עתירת-שומן במשך חמישה שבועות, כאשר קיבלו תמצית עלי רימונים [[32](#bookmark18)]. חומצה פוניצית הראתה פעילות מעודדת חמצון (1.2%), ונוגדת חמצון (0.6%) והורידה משמעותית את ה- TC, את ה-LDL-C כאשר שולבו בתזונה, בהשוואה לתזונה של קבוצת הביקורת [[33](#bookmark18)]. במחקר אחר, נבדקה השפעתן של חומצה פוניצית ושל אלפא-טוקופרול (a-AT) נגד פראוקסידציה של ליפידים בחולדות עם סוכרת שנגרמה ממתן אלוקסן. הנתונים הראו ירידה משמעותית ב-LDL ובפראוקסידציה של ליפידים אריתרוציטיים. הירידה הגבוהה ביותר נמצאה ביחס לפראוקסידציה של כבד וממברנות, תודות להשפעה משולבת של חומצה פוניצית 0.25% עם אלפא-טוקופרול 0.15% [[34](#bookmark18)].

פעילויות של אנזימים נוגדי חמצון בהומוגנטים של הכבד, במוח, בפלזמה ובאריתרוציטים, השתנו באמצעות השראה (אינדוקציה) בסודיום ארסנייט [[35](#bookmark18), [36](#bookmark18)]. בשל תוספת איזומרים של CLnA, עלתה רמת הפעילות של האנזימים קטלאז (CAT), סופר-אוקסידז דיסמוטז (SOD) וגלוטטיון פראוקסידאז (GPx), ונצפתה ירידה בסינתאז של תחמוצת החנקן (NO). עם זאת, נמצא ש-a-ESA היה יעיל יותר בהפחתת עקה חמצונית, בהשוואה ל-CLnA. כאשר חקרו איזומרים אלה נגד סוכרת שנגרמה ע"י סטרפטוזוצין אצל חולדות לבקניות, נצפו תוצאות זהות למחקרים שהוזכרו לעיל נגד עקה חמצונית שנגרמה ע"י סודיום ארסנייט [[37](#bookmark25)]. אפקט סינרגיסטי מובהק יותר נצפה כאשר שני איזומרים אלה ניתנו במשולב [[38](#bookmark25)].

איזומרים של CLnA שיפרו את העקה החמצונית בכליות והראו השפעות סינרגיסטיות [[4](#bookmark18), [39](#bookmark25)]. מתן תוסף של שני האיזומרים של CLnA סייע לשפר את פרופיל חומצן השומן של מערכת הכליות. נצפתה ירידה בחמצון עם מתן תוסף של זרע TK (חומצה פוניצית 3 ג') הרמה הגבוהה של 8-iso-PGF2a נגרמה בשל פראוקסידציה לא-אנזימטית של חומצה אראכידונית [[40](#bookmark25), [41](#bookmark25)].

**תכונות נוגדות-סוכרת**

עד כה, המחקרים שנערכו לבדיקת השפעתה של חומצה פוניצית על ליפידים של סרום הדם, מטבוליזם של גלוקוז ותנגודת אינסולין הניבו תוצאות שנויות במחלוקת. כאשר ניתנה תזונה המכילה a-ESA ו/או חומצה פוניצית 1% במשך שישה שבועות, נמצאו תוצאות לא מובהקות ביחס למשקל גוף ורקמות [[42](#bookmark25)]. תוצאות דומות הושגו כאשר הזינו עכברים במשך שלושה שבועות בתזונה המכילה שז"ר בריכוז 0.12% ו-1.2% [[43](#bookmark25)]. האכלת חולדות בתזונת שז"ר 1% ובשמן חריע 9% במשך שבועיים הניבה תוצאות לא מובהקות ביחס למשקל רקמת השומן הלבנה [[44](#bookmark25)]. במחקר אחר, תזונה של a-ESA וחומצה פוניצית ניתנה לאוגרים במשך 6 שבועות ונצפתה ירידה ברמות הטריגליצרידים (TG) של רקמת הכבד, אך לא נמצאו תוצאות מובנות לגבי הכולסטרול הכולל (TC) של סרום הדם [[45](#bookmark25)]. עם זאת, במחקרים ניסיוניים אחרים, התקבלו תוצאות שסתרו את הממצאים שלעיל [[34](#bookmark18), [46](#bookmark25), [47](#bookmark25)]. מדענים מצאו השפעה משמעותית של חומצה פוניצית על הפחתת TC, apoB-100 ורמות TG של רקמות כבד.

אצל חולדות שקיבלו שז"ר נמדדו רמות גבוהות יותר של אינסולין בסרום הדם וכן פעילות גלוטטיון פראוקסידז (GOP), ללא הבדק מובהק ברמת הגלוקוז בדם בהשוואה לקבוצת הביקורת [[48](#bookmark25)]. שמן זרעי אדמונית העשיר בחומצה פוניצית הביא להפחת בכולסטרול הכולל (TC) טריגליצרידים, והמוגלובין מסוכרר((HbA1C בדם; כמו כן, נמדדה עליה בעלית משקל הגוף, ב-HDL-C, ברמת האינסולין בסרום וברמת הגליקוגן בכבד בעכברים [[49](#bookmark25)]. במחקר אחר, ניתן שז"ר לחולדות במשך 21. התוספת העלתה את רמת ה-TAG והפוספוליפידים בסרום, אך לא נצפתה עליה משמעותית ברמת ה-TC 50]]. ככל שעולה ריכוז השז"ר בתזונה, עולה רמת החומצה הפוניצית בתאי שומן של האשכים, סרום הדם, הכבד ובשכבות השומן המקיפות את הכליה. כאשר נתנו לעכברים תוסף תזונה של שמן חריע מהונדס גנטית (GMRO) בכמות המהווה 0.25% מכלל המזון, נמדדה ירידה ביחס הליפידים בגוף (lipid ratio) ונצפתה הגברה של חילוף החומרים של ליפידים בכבד, בהשוואה לכמות דומה של חומצה פוניצית שנלקחה ישירות מרימונים. נמצא כי שז"ר הפחית משמעותית את רמות ה-TG בכבד אך לא נמצאו השפעות מהותיות לגבי רמות הTG, TC, LDL-C- ו-HDL-C בסרום הדם [[13](#bookmark18)].

כאשר נתנו שז"ר למטופלים דיסליפידמיים במשך 4 שבועות, ירד ריכוז ה TNF-a בסרום הדם מ-15 ל 3.08 פ"ג/מ"ל בקבוצת המטופלים שקיבלו שז"ר [[51](#bookmark25)]. תרחיש דומה התרחש כאשר ניתן שז"ר לחולים שניזונו מתזונה עתירת שומן במשך ארבעה שבועות. לא התרחש שינוי בריכוזי TC, LDL-C וגלוקוז בסרום, או במשתני מרכיבי הגוף [[52](#bookmark25)]. נמצא כי מתן תוסף שז"ר במשך חודש לנבדקים היפרליפידמיים עשוי להשפיע השפעה מבטיחה על פרופיל הליפידים, בכלל זה על TAG ועל יחס TAG:HDL-C. בניגוד לכך, לא נמצא שינוי ברמות הגלוקוז ורמות האינסולין בסרום בצום ולא היה שוני מהותי ברגישות בשל מתן Trichosanthes kirilowii Maxim. תוספי תזונה נותחו בהערכת מודל הומיאוסתזיס - תנגודת לאינסולין (HOMA-IR) [[53](#bookmark25)].

עם זאת, כאשר ניתנה חומצה פוניצית לחולדות עם השמנת יתר באמצעות תזונה, נצפה שינוי ברמות הגלוקוז והאינסולין בפלזמה, וביכולת התנרמלות הגלוקוז שנמדדה במבחן סבילות לגלוקוז [[38](#bookmark25)]. נצפה שיפור לרגישות לאינסולין בעכברי CD-1 שקיבלו שז"ר (61 מ"ג/יום בממוצע), ולפיכך יתכן שניתן להפחית את הסיכון לסוכרת מסוג 2 [[54](#bookmark25)]. בנוסף, חוקרים שמו לב כי צריכת שז"ר משפרת את רמת הגלוקוז והרגישות לאינסולין בעכברים עם השמנת יתר שקיבלו תזונה עתירת שומן. כאשר ניתנה לעכברים חומצה פוניצית (שז"ר 1%) למשך 3 חודשים, נרשמה ירידה בשומנים ולאחריה ירידה במשקל הגוף, אשר בסופו של דבר הביאה לירידה במסת הגוף הכוללת [[17](#bookmark18)]. חומצה פוניצית שיפרה גם את הרגישות הפריפראלית לאינסולין, מבלי להשפיע על רגישות לאינסולין בכבד. אם כך, תוספת חומצה פוניצית ממקור תזונתי מועילה לטיפול בתנגודת לאינסולין ולהשמנה אצל עכברים עם תזונה עתירת שומן, ללא קשר לשינויים בצריכת המזון או ההוצאה האנרגטית.

Xanthigen (תרכובת ביו אקטיבית הנגזרת מרימון) הוא קודמן (פרקורסור) של חומצה פוניצית, ומוכרת יכולתו להפחתת שומנים בבעלי חיים ובבני אדם, אף שמנגנון הפעולה שלו אינו מובן לחלוטין. Xanthigen דיכא, בצורה חזקה ותלוית-מינון, הצטברות של טיפות שומן באדיפוציטים, בהשוואה לרכיבים הנפרדים שלו - פוקוקסנטין ושז"ר [[55](#bookmark25)]. מנגנונים שונים מעורבים בהכרעת/עצירת הצטברות של טריגליצרידים ובהתמיינות של אדיפוציטים על ידי Xanthigen והוא יכול לשמש כתרופה אפשרית לטיפול בחולי סוכרת. תערובת של חומצה פוניצית, קסנטיגן ופוקוקסנטין (70% בשז"ר) ניתנה לעכברים, כדי לחקור את ההשפעה המעכבת על התמיינות של פרה-אדיפוציטים 3T3-L1. נצפתה ירידה בהתבטאות הגנים שהסדירו את תהליך ההבחנה אשר מעלה את הצטברות הטרי-גליצרידים בפרה-אדיפוציטים 3T3-L1 שטופלו בחומצה פוניצית [[56](#bookmark25)].

**השפעה של חומצה פוניצית על אירועים מולקולריים**

ההפרעות הפיזיולוגיות הנפוצות ביותר בעולם, כגון דלקת מפרקים שגרונית, מחלת מעי דלקתית, תסמונת מטבולית וטרשת עורקים מובחנות על ידי הימצאות של תאים דלקתיים מעוררים ביותר, כמו מקרופאגים, נויטרופילים, מונוציטים ועודף יצור של מתווכים פרו-דלקתיים ושל מיני חמצן ריאקטיביים ( ROS). ניתן לשלוט ביעילות על מחלות אלה באמצעות כמה תוספי תזונה טבעיים. חומצה פוניצית (שז"ר) יעילה נגד נזק לרקמות בשל חמצן ריאקטיבי/מתווכים פרו דלקתיים. לחומצה פוניצית השפעה נוגדת-דלקת מרשימה ויכולה לשמש כחומר טיפולי טבעי (כתחליף טיפולי) נגד מחלות דלקתיות שונות [[14](#bookmark18)].

ראיות מולקולריות המתייחסות לניסויים בחי הראו כי ספיגה/נטילה של חומצה פוניצית מסדירה את התבטאות קולטני PPAR-5 במעי הגס, את את פקטור הצמיחה של תאי קרטינוציט ואת התבטאות הקולטן הגרעיני היתום (orphan nuclear receptor) RORy, מדכא TNT-a שנגרם ממקרופגים במעי הגס וב-M1. חומצה פוניצית העלתה גם את רמות ה IL-17 וy-IFN בתאי CD8+T בבלוטות הלימפה במזנטריות (כלומר, ב- mucosal inductive sites). חומצה פוניצית מסדירה את התגובות החיסוניות של הרקמה הרירית ומשפרת דלקות בטן באמצעות מנגנונים התלויים ב PPAR-y ו-5 [ [[28](#bookmark18), [58](#bookmark25). באופן דומה, חומצה פוניצית בתזונה מפחיתה את ריכוזי הגלוקוז בפלזמה בזמן צום ומשפרת את יכולת ההתנרמלות של גלוקוז ובסופו של דבר מדכאת את הפעלת ה-NF-kB ואת התבטאות ה-TNF-a. בסופו של דבר, ח"פ מסדירה את הגנים PPAR-a-responsive וresponsive--PPAR-y ברקמות שלד-שריר וברקמות שומן[[17](#bookmark18)]. ניסויים מראים גם כי חומצה פוניצית יכלה להתקשר ולהפעיל בצורה איתנה את ה- PPAR-y ולהגדיל

את ההתבטאות הגנטית ל PPAR-y-responsive, מה שמביא לשיפור בסוכרת ובדלקות. תנגודת לאינסולין בשל TNF קשורה לדיספונקציה מיטוכונדריאלית בתאי שומן 3T3-L1 וניתן להפחית אותה באמצעות חומצה פוניצית, שהיא אגוניסט של PPARy [59]

במחקר מעבדה שבדק את היעילות והפעלתנות של איזומרי ClnA מסויימים שנמצאו בשז"ר, כמווסתים סלקטיביים של קולטני אסטרוגן (SERMs), נמצא שחומצה פוניצית גם דיכאה את קולטני האסטרוגן a ו-l3 ב-7.2 ו-8.8 פ"מ בהתאמה [[28](#bookmark18), [60](#bookmark25)]. לפיכך, שני האיזומרים של ClnA יעילים כמווסתים סלקטיביים של קולטני אסטרוגן (SERMs). משמעות תוצאות אלו הן שחומצה פוניצית, הקיימת בשפע בשז"ר ומשמשת כמווסת סלקטיבי אפקטיבי של קולטני אסטרוגן, יכולה לשמש כחומר מונע-כימית לסרטן השד.

Saha and Ghosh [40] גילו כי תוספת ClnAs לתזונה (a-ESA וחומצה פוניצית באחוז שומן כולל של 0.5%) הפחיתה משמעותית דלקת בחולדות לבקניות החולות בסוכרת שנגרמה ע"י סטרפטוזוטוצין. הם הסיקו גם שצריכת התוספים האמורים לעיל הביאה להפחתת דלקת באמצעות הפחתת הביטוי של ציטוקינים דלקתיים, כגון TNF-a ו-IL-6 בדם ושל התבטאות NF-kB בכבד (p65), שהיה גבוה כתוצאה מגרימת הסוכרת. מחקר נוסף הצביע גם הוא על כך ש-400 מ"ג של שז"ר (העשיר בחומצה פוניצית) שניתנו פעמיים ביום לחולים דיסליפידמיים, לא השפיעו על TNF-a של הסרום [28, 51]. ממצאים אלה מראים כי החומצה הלינולנית המצומדת (CLnAs) בשז"ר ובמזונות אחרים עשויה להיות תחליף טיפולי מבטיח לסרטן ולמחלות דלקתיות. מחקרים נוספים דרושים כדי לבחון השפעות אלה על בני אדם [[37](#bookmark25), [57](#bookmark25)].

הפרעות נוירו-דגנרטיביות, דוגמת אלצהיימר, המתרחשות עקב הצטברות של חלבונים מעוותים, מתאפיינות כמעט באותן תכונות פתולוגיות של נזק חמצוני ומוות של תאי עצב. חומצה פוניצית ממלאת תפקיד חיוני בבלימת מחלות אלה [[61](#bookmark25)]. על מנת לבחון את ההשפעה של שז"ר על הפחתת הנזק החמצוני, הוא נארז בצורת נאנו-טיפות וניתן לעכברי TgMHu2ME199K (ששימשו כמודל ניסוי למחלת פריון - Prion - גנטית). שז"ר, כמקור עשיר בחומצת שומן רב בלתי רוויה נדירה (חומצה פוניצית) נבחן כיום כנוגד חמצון ביולוגי עוצמתי. כאשר הנאנו-שז"ר ניתן לעכברים חולים, הוא עיכב את הופעת המחלה ואף עצר את הידרדרותה. אנליזת המוח של עכברים אלה הראתה כי שז"ר הפחית את חמצון השומן ואת הנזק לתאי העצב, למרות שלא הפחית את הצטברות החלבון PrPSc. מכאן, ברור ששז"ר הוא חומר חזק להגנה נוירולוגית ואפקטיבי לא רק בטיפול בנבדקים פגיעים אלא גם לנבדקים שכבר סובלים מההפרעות הנוירו-דגנרטיביים. בתחום תעשיות התרופות, עשויות פורמולות כאלה לסייע בצמצום הפרעות נוירו-דגנרטיביות [[62](#bookmark25)]. אכן, נאנו-שז"ר נחשב לריאגנט בטוח וניתן להשתמש בו כתוסף מזון בטוח בטיפולים שונים.

שכיחותה של מחלת האוסטיאופורוזיס (הידלדלות עצם) הולכת וגוברת. גוברת ההבנה כי אוסטיאופורוזיס היא איום משמעותי על תוחלת חיים ארוכה ובריאה. מספר אסטרטגיות פותחו למניעת המחלה. שז"ר יעיל ביותר נגד תהליכים דלקתיים וחמצוניים דוגמת התהליכים המתרחשים באוסטיאופורוזיס. מחקר שנערך על עכברות שעברו כריתת שחלות ושקיבלו תוסף תזונה של שז"ר בריכוז 5%, גילה כי צפיפות מינרלי העצם של העכברות שקיבלו שז"ר השתפרה מהותית, ונמנעה פגיעה במיקרו-ארכיטקטורה הטרבקולרית באמצעות עיכוב של אוסטיאוקלסטוגנזיס ושיפור באוסטיאובלסטוגנזיס. לפיכך, ניתן לשער ששז"ר הינו אמצעי למניעת אוסטיאופורוזיס [[63](#bookmark25)].

**יישומים במזון**

זרעי רימון נחשבים כחלק מהפסולת המתקבלת לאחר עיבוד הפרי למוצרים שונים. שמן מזרעי רימון ומהקליפה הוכנס לגלידות כדי לחזק את התכונות הפונקציונליות שלה. נצפו שינויים משמעותיים ברמת החומציות (pH) של המוצר, בחומציות ובצבע. החלפת שומן החלב עם שז"ר שיפרה את פרופיל חומצת השומן באמצעות הגדלת שיעור רכיבי חומצת שומן מצומדת שיש להן תכונות נוגדות חמצון ונוגדות סוכרת, בשל הרכיבים הפנוליים במוצר [[64](#bookmark25)]. פוניקאלגאינים וחומצה פוניצית מהקליפה ומהזרעים מעניקים יתרונות בריאותיים ומשפרים תכונות פונקציונליות של מוצרים. תמצית אתנולית של זרעי רימון (PSEE) היא בעלת השפעה אנטי-פרוליפרטיבית (נוגדת שגשוג תאים סרטניים) ונוגדת חמצון, נגד קרצינומה הורמונלית של הערמונית ושל קווי-תא סרטן השד בבני אדם, והיא נחשבת לרכיב תזונתי נוטרצבטי/פונקציונלי למניעת מחלות קרצינוגניות [[65](#bookmark25)].

תמצית זרעי רימון מועילה כתחליף לנוגד-חמצון מלאכותי ברוב המוצרים, להגברת היציבות החמצונית במוצרים אלה. דייטקאל ועמיתים(Deyatkal et al.) [[66](#bookmark25)] שילבו בקציצות בשר אבקה מקליפת לימון ומתמציות קליפה וזרעים של רימון. ההשפעה נוגדת-החמצון הגבוהה ביותר נצפתה לגבי תמצית זרעי הרימון. על פי מחקרים מעין אלה, מאמינים כי תוצרי לוואי תעשייתיים של פירות וירקות הם מקור אפשרי לנוגדי חמצון. תמצית זרעי רימון מסייעת להפחית את יצירת האמינים ההטרוציקלים במוצרי בשר המבושלים בשיטות שונות, בטמפרטורות ובצורות חימום שונות [[67](#bookmark25)] ולפיכך זרעי רימון מועילים בהכנת מוצרים בטוחים.

Mohagheghi et al. [[68](#bookmark25)]שילבו שז"ר (באמולסיה של מים) כרכיב פונקציונלי במיץ ובמשקאות שבהם יש ריכוזים משתנים של "גאם ערביק" והעריכו את ההשפעה על מדד יציבות האמולסיה, על פיזור גודל הטיפות ועל קצב איבוד העכירות (=ההצטללות). תוצאות המחקר מראות כי תחליפי המשקה התנהגו כמו נוזלים ניוטוניים, וכי מחקר זה מהווה צעד ראשון בהפקת אמולסיות יציבות יחסית של שז"ר-במים כרכיב פונקציונלי בתעשיית המשקאות. האנקפסולציה (כימוס) של השז"ר ויישומי החומר באבקת חלב רזה כסוכן כימוס נבחנו ע"י [[69](#bookmark25)].

**הערכת בטיחות**

שז"ר נמצא בשימוש זמן רב בשל בטיחות השימוש בו כשמן בכבישה קרה, והוא נחשב לאמצעי אפקטיבי להפחתת ההיארעות והשכיחות של גידולים וריבוי/שגשוש (?). מחקרי ex-vivo ומחקרי מעבדה שבהם שימשו עכברים וחולדות כמודלים, תומכים גם הם בהערכה זו. עם זאת, עדיין קיים מידע מועט בלבד לגבי בטיחות וחששות רעילות של שז"ר, מעבר לראיות שצויינו לעיל. חומצה פוניצית היא רכיב מזון לא-רעיל, טבעי, פעיל אוראלית, שבני אדם מכירים וצורכים כבר מאות שנים [[70](#bookmark25), [71](#bookmark25)]. מוטגניות אפשרית של שז"ר הוערכה בניסויי in-vitro ובניסוי רעילות על חולדות "ויסטר" [72]. במהלך פעילות חילוף חומרים או בהיעדרה, שז"ר לא יכול להיות קלסטוגני או מוטגני בטבע. לא נצפו תופעות לוואי של שז"ר במינון של 4.3 גרם / ק"ג משקל גוף ליום, אך בריכוז גבוה יותר (150,000 חל"מ) של שז"ר, מתרחשת הפרעה בפעילות אנזים הכבד, בעיקר עקב עלייה במשקל הכבד וביחס משקל כבד:גוף.

הערכת בטיחות קצרת-טווח של איזומרים של חומצה אלפא-לינולנית חד-מצומדת, בוצעה על מודלים של חזירים. תוצאות הניסוי הראו כי צריכת mono-CLNA בטוחה בוולדות חזירים לפרקי זמן קצרים. בטיחות הערבוב של שני האיזומרים mono-CLnA c9-t11- c15-18:3 + c9-t13-c15-18:3 הוערכה בהשוואה לחומצות שומן אחרות שיש להם קשר-כפול אחד מצומד, מבני PUFA של n-3 או -6 (CLnA vs. CLA; CLnA vs. W3; CLnA vs. W6). התוצאות הראו שמתן תזונתי של אותם איזומרים של mono-CLnA בריכוז 1% למשך שבועיים, יכול להיחשב בטוח למודל החיות האמור [[73](#bookmark25)].

במחקר אחר נמצא כי במהלך האקטיבציה המטבולית, שז"ר לא הראתה השפעות קלסטוגנטיות או מוטגניות עד 33 פ"ג/מ"ל באמצעות מבחן אברציה כרומוזומלית או 5,000 פ"ג/לצלחת אגר במבחן איימס [[74](#bookmark25)]. אצל חולדות שקיבלו 2 גר' שז"ר לכל ק"ג משקל גוף לא נמצאו השפעות רעילות מהותיות. על פי הנחיות מבחן OECD 423, ערך הסף של LD50 אמור להיות גבוה יותר, בהשוואה ל-5 גר'/ק"ג משקל גוף וניתן לומר ששז"ר הוא מזון בטוח, ללא צורך בתווית או בסיווג מיוחד. במחקר על רעילות אוראלית, שנערך במשך 28 ימים, ניתן לחולדות ממין זכר ונקבה שז"ר בשיעור 150,000 חל"מ, עם צריכה ממוצעת של 1.39 גר' שז"ר לכל ק"ג משקל גוף ביום. נראה כי חל שיפור באנזימים לתפקוד הכבד בפלזמה ולאחר מכן נרשמה עליה של [משקל?] כבד ליחס משקל כבד:גוף. יתכן שתוצאות אלה נובעות מפעולות פיזיולוגיות הקשורות למינון גבוה של חומצה פוניצית. לפי המידע שלעיל, שז"ר (חומצה פוניצית) לא היה בעל השפעה רעילה כלשהי ברמה גבוהה כזו, מאחר שרמה כזו אינה חלק מתזונה שגרתית. נמצא כי רמת ה-NOAEL (הרמה הגבוהה ביותר שלגביה לא נצפתה השפעה שלילית)של חומצה פוניצית כשז"ר היא 50,000 חל"מ, אשר מקבילה ל 4.3 גרם שז"ר/ לק"ג משקל גוף / ליום.

**חששות עתידיים**

הנתונים המתפרסמים מניסויים קליניים בבעלי חיים ומודלים אנושיים מראים כי חומצה פוניצית היא תרכובת ביו-אקטיבית יעילה שיכולה לסייע לשיפור הבריאות ולמניעת מחלות כרוניות אצל בני אדם. מינון חד פעמי קטן של חומצה פוניצית מספיק כדי לשלב את ההשפעה הבריאותית הפיזיולוגית תוך שבועות או חודשים עם שינויים בריאותיים טיפוסיים, במיוחד בניסויים קליניים עם compromised health prestige. ההשפעה החיצונית לטווח קצר של תוספי איזומרים של ClnA הן בכבד והן במוח מצביעה על כך שיש לשקול ניסויים טוקסיקולוגיים לטווח ארוך בבעלי חיים לפני שעוברים למחקרים מקיפים וארוכי טווח. עם זאת, אין כל עדות להשפעות בריאותיות ארוכות טווח של התוסף, ולכן יש להמשיך ולחקור את השפעתו לפני מתן לתקופות זמן ארוכות בניסויים בבעלי חיים ולפני ביצוע ניסויים קליניים בבני אדם. ניתן להשתמש בחומצה פוניצית כחלופה מבטיחה בפיתוח אסטרטגיות חדשות לניהול התזונה ולטיפול בסיבוכים בריאותיים. יתר על כן, נדרשים מחקרים נוספים כדי להעריך את השפעתה של חומצה פוניצית על שיפור בריאותם של בני-אדם.

**מסקנה**

שמן מזרעי רימון (שז"ר) מכיל שפע של חומצה פוניצית, איזומר של חומצה לינולאית מצומדת, כפי שמאשרים מחקרים עדכניים בעולם. בהתחשב בתכונות המועילות של החומצה הפוניצית שהתגלו במחקרים שונים, היא מומלצת כרכיב נוטרצבטי ו/או פונקציונלי במוצרי מזון. עם זאת, חלק מהמחקרים שעסקו בהיבט הביו-אקטיבי של חומצה פוניצית אינם חד משמעיים ו/או אף מנוגדים. בחלק מהמחקרים, החומצה הפוניצית הביאה לתוצאות שונות בניסויים בבעלי חיים, בהשוואה לניסויים בבני אדם. יש צורך לערוך ניסויים בחומצה פוניצית על בני אדם, מאחר שמחקרים אלה עדיין מועטים. מחקרים כאלה יוכלו לקבוע את מנגנון הפעולה הוודאי של החומצה הפוניצית בשיפור בריאותם של בני אדם. יתר על כן, כך ניתן יהיה להבין את השפעת נטילת החומצה הפוניצית (CLnA) כמזון פונקציונלי, על חילוף החומרים בגוף האדום והשפעות בריאותיות פיזיולוגיות אחרות, ולפתח המלצות בטיחות לנטילת חומצה פוניצית.

**תודות**

המחברים מודים לסגל הפקולטה ולמדריכים המפקחים על הביקורת הבונה והעידוד לכתוב מאמר סקירה זה, ועל הערותיהם שתרמו למינימום טעויות בהיבטים הטכניים ביחס למאמרים מבוססי סקירת הספרות.

**מימון**

לא רלוונטי

**זמינות נתונים וחומרים**

הנתונים התומכים במסקנות מאמר זה זה כלולים במאמר עצמו.

**תרומת הכותבים**

מ"נ המשיג, הגיש סיוע טכני והוביל את איסוף הנתונים. מ"י סייע בכתיבת טיוטת המאמר. "אנו מאשרים שכל הכותבים קראו ואישרו את הנוסח הסופי של המאמר."

**ניגוד אינטרסים**

המחברים מצהירים כי לא קיים ניגוד אינטרסים.

**הסכמה לפרסום**

לא רלוונטי

**אישור אתי והסכמה להשתתפות**

לא רלוונטי

**הערת המוציא לאור**

Springer Nature שומרת על נייטרליות ביחס לטענות שיפוטיות במפות פרסומיות ושיוכים מוסדיים.

התקבל: 31 במרץ 2017 התקבל: 18 במאי, 2017 פורסם באופן מקוון: 30 במאי, 2017

**מקורות**

1. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, Perez-Alvarez JA. Effect of adding citrus waste water, thyme and oregano essential oil on the chemical, physical and sensory characteristics of a bologna sausage. Innovative Food Sci Emerg Technolog. 2009;10:655-60.
2. Johanningsmeier SD, Harris GK. Pomegranate as a functional food and nutraceutical source. Annu Rev Food Sci Technol. 2011;2:181-201.
3. Habibnia M, Ghavami M, Ansaripour M, Vosough S. Chemical evaluation of oils extracted from five different varieties of Iranian pomegranate seeds.

J Food Sci Technol. 2012;2:35-40.

1. Ali K, Che-Man YB, Roberts TH. Physico-chemical properties and fatty acid profile of seed oils from pomegranate (Punica granatum L.) extracted by cold pressing. Eur J Lipid Sci Technol. 2014;116:553-62.
2. Guangmin L, Xiang X, Ying G, Li H, Yanxiang G. Effects of supercritical CO2 extraction parameters on chemical composition and free radical-scavenging activity of pomegranate (Punica granatum L.) seed oil. Food Bio-products Processing. 2012;90:573-8.
3. Sargolzaei J, Moghaddam AH. Predicting the yield of pomegranate oil from supercritical extraction using artificial neural networks and an adaptive- network-based fuzzy inference system. Front Environ Sci Eng. 2013;7:357-65.
4. Ahangari B, Sargolzaei J. Extraction of pomegranate seed oil using subcritical propane and supercritical carbon dioxide. Theor Found Chem Eng. 2012;46: 258-65.
5. Yuan Y, Li MM, Li CB, Chen Q. Optimization of ultrasound-assisted extraction of pomegranate seed oil using response surface methodology and the composition analysis. Food Sci Technol. 2013;38:179-84.
6. Tian Y, Xu Z, Zheng B, Martin LY. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of pomegranate (Punica granatum L.) seed oil. Ultrason Sonochem. 2013;20:202-8.
7. Abbasi H, Rezaei K, Emamdjomeh Z, Mousavi SME. Effect of various extraction conditions on the phenolic contents of pomegranate seed oil.

Eur J Lipid Sci Technol. 2008;110(5):435-40.

1. Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. J Ethnopharmacol. 2007;109:177-206.
2. Kyralan M, Golukcu M, Tokgoz H. Oil and conjugated linolenic acid contents of seeds from important pomegranate cultivars (Punica granatum L.) grown in Turkey. J Am Oil Chem Soc. 2009;86:985-90.
3. Carvalho Filho JM. Pomegranate seed oil (Punica granatum L.): A source of punicic acid (conjugated a-linolenic acid). J Human Nutri Food Sci. 2014; 2(1):1 -11.
4. Aruna P, Venkataramanamma D, Singh AK, Singh R. Health Benefits of Punicic Acid: A Review. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2016;15:16-27.
5. de Melo ILP, de Oliveira e Silva AM, de Carvalho EB, Yoshime LT, JAG S, Mancini-Filho J. Incorporation and effects of punicic acid on muscle and adipose tissues of rats. Lipids Health Dis. 2016;15:1.
6. Hennessy AA, Ross PR, Fitzgerald GF, Stanton C. Sources and Bioactive Properties of Conjugated Dietary Fatty Acids. Lipids. 2016;51:377-97.
7. Vroegrijk IO, van Diepen JA, van den Berg S, Westbroek I, Keizer H, Gambelli L, et al. Pomegranate seed oil, a rich source of punicic acid, prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. Food Chem Toxicol. 2011;49:1426-30.
8. Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen™ in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. Diabetes Obes Metab. 2010;12:72-81.
9. Kinami T, Horii N, Narayan B, Arato S, Hosokawa M, Miyashita K, et al. Occurrence of conjugated linolenic acids in purified soybean oil.

J Am Oil Chem Soc. 2007;84:23-9.

1. Cao Y, Chen J, Yang L, Chen Z-Y. Differential incorporation of dietary conjugated linolenic and linoleic acids into milk lipids and liver phospholipids in lactating and suckling rats. J Nutr Biochem. 2009;20:685-93.
2. Verardo V, Garcia-Salas P, Baldi E, Segura-Carretero A, Fernandez-Gutierrez A, Caboni MF. Pomegranate seeds as a source of nutraceutical oil naturally rich in bioactive lipids. Food Res Int. 2014;65:445-52.
3. Lucci P, Pacetti D, Loizzo MR, Frega NG. Punica granatum cv. Dente di Cavallo seed ethanolic extract: antioxidant and antiproliferative activities. Food Chem. 2015;167:475-83.
4. Xu L, Xu Y, Wang S, Deng Q, Wu C-Y, Chen X-T, Wang H-L. Novel bitter melon extracts highly yielded from supercritical extraction reduce the adiposity through the enhanced lipid metabolism in mice fed a high-fat diet. J Nutri Intermed Metabol. 2016;6:26-32.
5. Wang L, Wang X, Wang P, Xiao Y, Liu Q. Optimization of supercritical carbon dioxide extraction, physicochemical and cytotoxicity properties of Gynostemma pentaphyllum seed oil: A potential source of conjugated linolenic acids. Sep Purif Technol. 2016;159:147-56.
6. Schneider A-C, Mignolet E, Schneider Y-J, Larondelle Y. Uptake of conjugated linolenic acids and conversion to cis-9, trans-11-or trans-9, trans-11-conjugated linoleic acids in Caco-2 cells. Br J Nutr. 2013;109:57-64.
7. Melo ILM. Evaluation of the effects of pomegranate seed oil (Punicagranatum L.) on tissue lipid profile and its influence on biochemical parameters in oxidative processes of rats [thesis]. Sao Paulo (SP): Pharmaceutical Science Faculty of Sao Paulo University; 2012.
8. Stiti N, Chandrasekar B, Strubl L, Mohammed S, Bartels D, van der Hoorn RA. Nicotinamide Cofactors Suppress Active-site Labeling of Aldehyde Dehydrogenases. ACS Chem Biol. 2016;11(6):1578-86.
9. Plourde M, Sergiel J-P, Chardigny J-M, Gregoire S, Angers P, Sebedio J-L. Absorption and metabolism of conjugated a-linolenic acid given as free fatty acids or triacylglycerols in rats. Nutr Metab. 2006;3:1.
10. Yuan GF, Sinclair AJ, Sun HY, Li D. Fatty acid composition in tissues of mice fed diets containing conjugated linolenic acid and conjugated linoleic acid.

J Food Lipids. 2009;16:148-63.

1. Tsuzuki T, Kawakami Y, Abe R, Nakagawa K, Koba K, Imamura J, et al. Conjugated linolenic acid is slowly absorbed in rat intestine, but quickly converted to conjugated linoleic acid. J Nutr. 2006;136:2153-9.
2. Yuan G, Sun H, Sinclair AJ, Li D. Effects of conjugated linolenic acid and conjugated linoleic acid on lipid metabolism in mice. Eur J Lipid Sci Technol. 2009;111:537-45.
3. Fernandes L, Pereira JA, Lopez-Cortes I, Salazar DM, Ramalhosa E, Casal S. 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. 2015;39:13-22.

1. Harzallah A, Hammami M, Kppczynska MA, Hislop DC, Arch JR, Cawthorne MA, et al. Comparison of potential preventive effects of pomegranate flower, peel and seed oil on insulin resistance and inflammation in high-fat and high-sucrose diet-induced obesity mice model. Arch Physiol Biochem. 2016;122:75-87.
2. Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. Adv Biomed Res. 2014;3:100.
3. Mukherjee C, Bhattacharyya S, Ghosh S, Bhattacharyya DK. Dietary Effects of Punicic Acid on the Composition and Peroxidation of Rat Plasma Lipid. JOleo Sci. 2002;51:513-22.
4. Dhar P, Bhattacharyya D, Bhattacharyya D, Ghosh S. Dietary comparison of conjugated linolenic acid (9 cis, 11 trans, 13 trans) and a-tocopherol effects on blood lipids and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. Lipids. 2006;41:49-54.
5. Saha SS, Ghosh M. Antioxidant effect of vegetable oils containing conjugated linolenic acid isomers against induced tissue lipid peroxidation and inflammation in rat model. Chem Biol Interact. 2011;190:109-20.
6. Tandon N, Roy M, Roy S, Gupta N. Protective effect of Psidium guajava in arsenic-induced oxidative stress and cytological damage in rats. Toxicol Int. 2012;19:245.
7. Mabrouk A, Cheikh HB. Thymoquinone ameliorates lead-induced suppression of the antioxidant system in rat kidneys. Libyan J Med. 2016;11(1):1-5.
8. Saha SS, Ghosh M. Antioxidant and anti-inflammatory effect of conjugated linolenic acid isomers against streptozotocin-induced diabetes. Br J Nutr. 2012;108:974-83.
9. Saha SS, Dasgupta P, Sengupta S, Ghosh M. Synergistic effect of conjugated linolenic acid isomers against induced oxidative stress, inflammation and erythrocyte membrane disintegrity in rat model. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2012;1820:1951-70.
10. Saha SS, Ghosh M. Protective effect of conjugated linolenic acid isomers present in vegetable oils against arsenite-induced renal toxicity in rat model. Nutrition. 2013;29:903-10.
11. Yoshida Y, Umeno A, Akazawa Y, Shichiri M, Murotomi K, Horie M.

Chemistry of lipid peroxidation products and their use as biomarkers in early detection of diseases. J Oleo Sci. 2015;64:347-56.

1. Tassone EJ, Perticone M, Sciacqua A, Mafrici SF, Settino C, Malara N, et al. Low dose of acetylsalicylic acid and oxidative stress-mediated endothelial dysfunction in diabetes: a short-term evaluation. Acta Diabetol. 2015;52: 249-56.
2. Boroushaki MT, Mollazadeh H, Afshari AR. Pomegranate seed oil: A comprehensive review on its therapeutic effects. Int J Pharm Sci Res.

2016;7:430.

1. Liu WN, Leung KN. The Immunomodulatory Activity of Jacaric Acid, a Conjugated Linolenic Acid Isomer, on Murine Peritoneal Macrophages.

PloS One. 2015;10:e0143684.

1. Arao K, Wang Y-M, Inoue N, Hirata J, Cha J-Y, Nagao K, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil rich in 9cis, 11trans, 13cis conjugated linolenic acid on lipid metabolism in obese, hyperlipidemic OLETF rats. Lipids Health Dis. 2004;3:1.
2. Yang L, Leung KY, Cao Y, Huang Y, Ratnayake W. Chen Z-Y: a-Linolenic acid but not conjugated linolenic acid is hypocholesterolaemic in hamsters.

Br J Nutr. 2005;93:433-8.

1. Koba K, Imamura J, Akashoshi A, Kohno-Murase J, Nishizono S, Iwabuchi M, et al. 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. 2007;55:3741 -8.

1. Arao K, Yotsumoto H, Han S-Y, Nagao K, Yanagita T. The 9 cis, 11 trans, 13 cis isomer of conjugated linolenic acid reduces apolipoprotein B100 secretion and triacylglycerol synthesis in HepG2 cells. Biosci Biotechnol Biochem. 2004;68:2643-5.
2. Nekooeian AA, Eftekhari MH, Adibi S, Rajaeifard A. Effects of pomegranate seed oil on insulin release in rats with type 2 diabetes. Iran J Med Sci. 2014;39:130-5.
3. Su J, Wang H, Ma C, Lou Z, Liu C, Rahman MT, et al. Anti-diabetic activity of peony seed oil, a new resource food in STZ-induced diabetic mice. Food Funct. 2015;6:2930-8.
4. Yamasaki M, Kitagawa T, Koyanagi N, Chujo H, Maeda H, Kohno-Murase J, et al. Dietary effect of pomegranate seed oil on immune function and lipid metabolism in mice. Nutrition. 2006;22:54-9.
5. Yuan GF, Sinclair AJ, Sun HY, Li D. Fatty acid composition in tissues of mice fed diets containing conjugated linolenic acid and conjugated linoleic acid.

J Food Lipids. 2009;16(2):148-63.

1. Asghari G, Sheikholeslami S, Mirmiran P, Chary A, Hedayati M, Shafiee A, et al. Effect of pomegranate seed oil on serum TNF-a level in dyslipidemic patients. Int. J Food Sci Nutr. 2012;63:368-71.
2. Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Br J Nutr. 2010;104:402-6.
3. Yuan G-F, Yuan J-Q, Li D. Punicic acid from Trichosanthes kirilowii seed oil is rapidly metabolized to conjugated linoleic acid in rats. J Med Food. 2009;12: 416-22.
4. McFarlin BK, Strohacker KA, Kueht ML. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. Br J Nutr. 2009;102:54-9.
5. Lange KW, Hauser J, Nakamura Y, Kanaya S. Dietary seaweeds and obesity. Food Sci Human Wellness. 2015;4:87-96.
6. Lai C-S, Tsai M-L, Badmaev V, Jimenez M, Ho C-T, Pan M-H. Xanthigen suppresses preadipocyte differentiation and adipogenesis through down- regulation of PPARy and C/EBPs and modulation of SIRT-1, AMPK, and FoxO pathways. J Agric Food Chem. 2012;60:1094-101.
7. Boussetta T, Raad H, Letteron P, Gougerot-Pocidalo M-A, Marie J-C, Driss F, et al. Punicic acid a conjugated linolenic acid inhibits TNFa-induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats. PloS One. 2009;4:e6458.
8. Bassaganya-Riera J, Diguardo M, Climent M, Vives C, de Horna A, Sanchez S, et al. Punicic acid modulates mucosal immune responses and prevents gut inflammation through PPAR gamma- and delta-dependent mechanisms. FASEB J. 2010;24:926.926.
9. Rodriguez J, Gilson H, Jamart C, Naslain D, Pierre N, Deldicque L, et al. Pomegranate and green tea extracts protect against ER stress induced by a high-fat diet in skeletal muscle of mice. Eur J Nutr. 2015;54:377-89.
10. Cam M, Erdogan F, Aslan D, Dinc M. Enrichment of functional properties of ice cream with pomegranate by-products. J Food Sci. 2013;78:1543-50.
11. Mudie K, Gebregzabher A, Kassa D. investigation of the biochemical mechanism of action of antioxidants in the prevention of cancer. Int J Pharm Sci Res. 2015;6:4556.
12. Devatkal SK, Narsaiah K, Borah A. Anti-oxidant effect of extracts of kinnow rind, pomegranate rind and seed powders in cooked goat meat patties. Meat Sci. 2010;85:155-9.
13. Keskekoglu H, Uren A. Inhibitory effects of pomegranate seed extract on the formation of heterocyclic aromatic amines in beef and chicken meatballs after cooking by four different methods. Meat Sci. 2014;96:1446-51.
14. Mohagheghi M, Rezaei K, Labbafi M, Mousavi M. Pomegranate seed oil as a functional ingredient in beverages. Eur J Lipid Sci Technol. 2011;113:730-6.
15. Goula AM, Adamopoulos KG. A method for pomegranate seed application in food industries: Seed oil encapsulation. Food Bioprod Process. 2012;90: 639-52.
16. Anusree S, Nisha V, Priyanka A, Raghu K. Insulin resistance by TNF-a is associated with mitochondrial dysfunction in 3T3-L1 adipocytes and is ameliorated by punicic acid, a PPARy agonist. Mol Cell Endocrinol.

2015;413:120-8.

1. Tran HNA, Bae S-Y, Song B-H, Lee B-H, Bae Y-S, Kim Y-H, et al. Pomegranate (Punica granatum) seed linolenic acid isomers: concentration-dependent modulation of estrogen receptor activity. Endocr Res. 2010;35:1-16.
2. Thakur A, Mandal SC, Banerjee S. Compounds of Natural Origin and Acupuncture for the Treatment of Diseases Caused by Estrogen Deficiency.

J Acupunct Meridian Stud. 2016;9(3):109-17.

1. Mizrahi M, Friedman-Levi Y, Larush L, Frid K, Binyamin O, Dori D, et al. Pomegranate seed oil nanoemulsions for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases: the case of genetic CJD. Nanomed: Nanotechnol, Biol Med. 2014;10:1353-63.
2. Spilmont M, Leotoing L, Davicco M-J, Lebecque P, Mercier S, Miot-Noirault E, et al. Pomegranate seed oil prevents bone loss in a mice model of osteoporosis, through osteoblastic stimulation, osteoclastic inhibition and decreased inflammatory status. J Nutr Biochem. 2013;24:1840-8.
3. Bassaganya-Riera J. Method of using punicic acid to enhance immune response and prevent metabolic disorders. Google Patents. 2014;8,822,543.
4. Wang L, Li W, Lin M, Garcia M, Mulholland D, Lilly M, Martins-Green M. Luteolin, ellagic acid and punicic acid are natural products that inhibit prostate cancer metastasis. Carcinogenesis. 2014;35(10):2321 -30.
5. Meerts I, Verspeek-Rip C, Buskens C, Keizer H, Bassaganya-Riera J, Jouni Z,

et al. Toxicological evaluation of pomegranate seed oil. Food Chem Toxicol. 2009;47:1085-92.

1. Castellano C-A, Plourde M, Briand SI, Angers P, Giguere A, Matte JJ. Safety of dietary conjugated a-linolenic acid (CLNA) in a neonatal pig model. Food Chem Toxicol. 2014;64:119-25.