

석류가 갱년기 장애를 유도한 흰쥐의 혈 중 지질 함량에 미치는 영향

박미라 · 김미향*

(주) 마린텍, 신라대학교 식품영양학과

Received November 8, 2007 / Accepted December 18, 2007

Effects of *Punica granatum* L. Extracts on Serum Lipids Level in Ovariectomized Rats. Mi-Ra Park and Mihyang kim*. *Marine Tech Co. Ltd., Department of food science and Nutrition, Silla University, Busan 617-736, Korea* - This study investigated the effects of *Punica granatum* L. (PG) ethanol extracts on serum lipid levels in ovariectomized rats. In order to elucidate the effects of PG ethanol extracts on the change of lipid concentration in rats, Sprague-Dawley female rats were randomly assigned to groups as follows : sham-operated rats (sham), ovariectomized control rats (OVX-control), ovariectomized rats supplemented with ethanol extracts of PG seed at 50 mg/kg bw/day (OVX-PS50), ovariectomized rats supplemented with ethanol extracts of PG seed at 200 mg/kg bw/day (OVX-PS200), ovariectomized rats supplemented with ethanol extracts of PG peel at 50 mg/kg bw/day (OVX-PP50), ovariectomized rats supplemented with ethanol extracts of PG peel at 200 mg/kg bw/day (OVX-PP200). PG ethanol extracts were orally supplemented at the level of 1mL per day for 7 weeks. The body weight gain, food intake and food efficiency ratio were not significantly different between groups by t-test. The levels of total-cholesterol and triglyceride in serum were not changed by supplementation of PG ethanol extracts. The level of HDL-cholesterol on serum of the OVX-PS50 and OVX-PS200 groups were similar to the OVX-control group, but the OVX-PP50 and OVX-PP200 groups were higher than sham group. These results suggest that ethanol extracts of PG peel were more effected than those of PG seed.

Key words : *Punica granatum* L., serum lipid concentration, ovariectomized rats

서 론

여성은 50대부터 폐경이 시작되어 인생의 1/3이상을 폐경 상태에서 보내게 되므로 이 시기의 삶을 향상시키기 위한 노력이 이루어지고 있다[2]. 갱년기 이후의 여성은 안면홍조, 심혈관질환, 골다공증의 위험성이 증가하여 이의 예방책으로 호르몬 대체요법(estrogen replacement therapy)이 제시되고 있으나 사용법, 용량, 안전성 등에 대한 결과는 없다[12]. 천연 식품 중의 phytoestrogen은 생식 호르몬 유사물질로 폐경기 증상 및 골다공증 예방 가능성이 주목받기 시작하면서 폐경기 이후의 여성에게 estrogen 대체작용을 할 수 있다는 것이 많이 연구 보고 되고 있다[5]. 현재 폐경기 증상 치료에 합성 estrogen 대체 요법이 이용되면서, 대부분의 여성들은 재 월경 현상, 유방의 연화 및 체중증가 등의 부작용을 경험하고 있고, 천연 식품 속에서의 식물성 estrogen 유사물질을 가진 식품섭취를 통한 폐경기 증상 완화는 부작용 해소에 많은 도움을 주리라 생각한다. 한편 식품 중의 에스트로젠성 물질이 폐경기 증상의 완화, 골다공증, 암, 심장질환 등의 예방에 중요한 역할을 하고 알츠하이머 질환을 예방하는데 도움을 줄 수 있다는 보고와 함께 다량의 식물성 에스트

로겐 섭취는 특히 발생 및 수정에 유해한 영향을 초래할 수 있고, 유방암, 자궁암 및 남성의 여성화 등을 촉진한다는 유해성의 연구도 알려져 있다[7,22]. 이렇게 여러 복합적인 이유로 인해 확실한 결론을 내리지 못하고 위해성이나 이익성에 대해서 많은 논란이 있는 실정이나 일부 보고 자료에 의하면 식품속의 estrogen 유사물질은 유효 생리 활성 효과가 있다고 알려져 있다[20].

에스트로젠은 혈장 콜레스테롤을 저하시키는 효과를 가지며 그 주요기전은 간 조직의 LDL 수용체의 증가로 인한 혈청 LDL 제거에 의한 것으로 알려져 있다[21]. 식생활 양상이 서구화됨에 따라 관상동맥질환 같은 순환기 질환에 의한 사망률이 증가하는 추세이며[27] 순환기계 질환 발생의 주원인은 혈 중 콜레스테롤과 중성지질농도의 증가이다[9,11]. 혈 중 콜레스테롤 강하제의 부작용이 사회문제로 대두되면서 최근에는 지질대사 개선기능을 갖는 천연물의 활성 성분에 대한 연구들이 보고 되고 있다[15,19,33,35].

본 연구에 사용된 석류(*Punica granatum* L.)는 석류과에 속하는 낙엽활엽교목의 열매로서 아열대 지방에서 널리 재배되고 있다. 원산지는 서아시아와 인도 서북부 지역이며 특히 석류는 이란에서 많이 재배되고 있는데, 약 80여종의 석류가 있으며 종에 따라 과실의 색깔 맛이 여러 가지이다[18]. 석류의 과즙은 빛깔이 고와 과일주를 담그거나 농축과즙을 만들어 음료나 과자를 만드는데 사용되어 왔으며, 예로부터 한방

*Corresponding author

Tel : +82-51-999-5620, Fax : +82-51-999-5620

E-mail : mihkim@silla.ac.kr

에서 열매와 줄기껍질과 뿌리의 껍질을 건조하는 것은 총량의 구제, 설사, 이질, 구내염, 장출혈에 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 탄닌성분이 많아 수렴성 건위약으로 사용되었다. 석류의 약효에 있어서 주요한 성분인 alkaloid인 isopelletierine이며 그 외 tannin인 punicalin, punicalagin 등과 inulin, mannitol, sorbitol, malic acid 등으로 알려져 있으며, 함량은 나무의 품종 및 그 부위에 따라 각각 다르다[13].

여성의 생식기계 질환을 치료할 목적으로 시행되는 난소 절제술은 estrogen의 생성을 저하시켜 인위적인 폐경을 야기하므로 이로 인한 심혈관계 질환의 발생연구에 광범위하게 이용되고 있다. 따라서 자연식품 중에서 체내 지질 및 갱년기 장애 개선효과가 있는 성분을 찾으려는 노력이 활발한 현 시점에서 본 연구에서는 석류 추출물을 이용하여 갱년기 장애 시 나타나는 혈 중 지질 함량 변화에 대한 개선 효과를 검토하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용한 석류(*Punica granatum L.*)는 부산 시내 마트(이란산)에서 구입하여 수세, 정선 및 탈수 과정을 거쳐서 씨 부분과 껍질부분을 분리한 후 동결 건조하여 실험 시료로 사용하였다. 석류를 동결 건조하여 얻어진 씨 50 g과 껍질 100 g에 대한 ethanol추출물의 수득율은 씨 26.4 g(52.8%), 껍질 40.4 g(40.4%)이었다.

시료의 제조

석류는 수세, 정선 및 탈수 과정을 거쳐 씨와 껍질부분을 분리하여 동결 건조하였다. 건조시료 (껍질 100 g, 씨 50 g)에 80% ethanol 1.8 l를 가해 2회 추출하여 감압 농축기로 농축한 후 씨 부분과 껍질 부분을 각각 동결 건조하여 분말화하여 동물실험에 사용하였다.

실험동물

실험동물은 체중이 평균 180 g 되는 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐를 효창 사이언스(대구)로부터 구입하여 본 실험실에서 고형사료(삼양유지사료)로 사육하였고, 실험 시작 전 1주일 동안 대조군 식이로 적응시킨 후 동물의 체중에 따라 각 군의 평균 체중을 192.9±1.9 g이 되도록 5~6마리씩 6군[난소절제 대조군(OVX-control), 비 난소절제 대조군(sham), 석류 씨 ethanol 추출물 50 mg/kg 투여군(OVX-PS50) 및 200 mg/kg 투여군(OVX-PS200), 석류 껍질 ethanol 추출물 50 mg/kg 투여군(OVX-PP50) 및 200 mg/kg 투여군(OVX-PP200)]으로 나누어 7주간 실험하였다(Table 1).

체중은 실험 사육 기간 중 격일로 오전 중에 측정하고, 식이 섭취량은 매일 식이 잔량을 측정하여 산출하였다. 동물실

Table 1. Experimental design of rats fed ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum L.*

Group	Supplement
Sham	sham - operated rats
OVX-control	ovariectomized rats
OVX-PS50	ovariectomized rats supplemented with <i>Punica granatum L.</i> seed ethanol extracts at 50 mg/kg/bw/day
OVX-PS200	ovariectomized rats supplemented with <i>Punica granatum L.</i> seed ethanol extracts at 200 mg/kg/bw/day
OVX-PP50	ovariectomized rats supplemented with <i>Punica granatum L.</i> peel ethanol extracts at 50 mg/kg/bw/day
OVX-PP200	ovariectomized rats supplemented with <i>Punica granatum L.</i> peel ethanol extracts at 200 mg/kg/bw/day

험실의 사육조건은 온도 24±2°C, 습도 55~60%를 유지시키며 물과 식이는 자유 공급하였고, 실험 시료는 0.9% 생리 식염수로 용해하여 매일 1 ml씩 경구 투여 하였고, 대조군(OVX-control, sham)은 동일용량의 0.9% 생리 식염수를 매일 경구 투여하였다.

난소 절제 수술

1주일 동안 주위환경에 적응시켜 체중에 따라 난괴법(Randomized Complete Block Design)에 의해 군을 나누어 난소절제 수술을 하였다. 수술은 ethyl ether로 마취 후 심마취기에 이르면 복부를 절개하여 난소를 제거하고 절개부는 봉합하였다. 시료는 수술 후 3일부터 매일 경구 투여하였다.

실험동물의 처리

실험 사육의 최종일에 24시간 절식시킨 후 ethyl ether 마취 하에서 개복 한 후 정맥에서 채혈하여 실온에서 30분 방치한 후 3,000 rpm, 4°C에서 10분간 원심분리에 의해 혈청을 분리하였고, 장기들은 혈액채취 후 즉시 적출하여 생리 식염수로 세척하고 여과지로 표면의 수분을 제거한 후 무게를 측정하였다. 장기 및 혈청시료는 분석 실험 전까지 -70°C 냉동고에 보관하였다.

혈청 중의 효소 활성 및 지질 농도 분석

분리한 혈청의 GPT와 GOT 활성은 Reitman-Frankel법[31]으로 측정하였고, total-cholesterol은 500 nm에서, triglyceride는 546 nm에서, HDL-cholesterol은 555 nm에서 kits를 사용하여 효소 비색법(Enzymatic Colorimetric Method)으로 분석하였다.

Table 2. The effects of ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum* L. on body weight gain, food intake and food efficiency in ovariectomized rats

Group ¹⁾	Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Body weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	FER ³⁾ (g/day)
Sham	193.50±6.35 ²⁾	253.33±8.48	1.44±0.05	14.65±1.38	0.10±0.04
OVX-control	191.50±3.62	274.83±31.01	1.91±0.07	15.46±1.47	0.12±0.05
OVX-PS50	190.60±3.85	320.20±13.27	2.87±2.25	17.64±1.89	0.16±0.09
OVX-PS200	194.41±6.36	301.40±12.74	2.38±2.53	16.62±1.88	0.14±0.05
OVX-PP50	195.50±6.09	302.00±25.87	2.37±0.10	16.43±1.61	0.14±0.06
OVX-PP200	191.80±7.29	290.20±39.66	2.08±0.10	16.38±1.69	0.13±0.06

¹⁾ Refer to table 1.

²⁾ Values are means±SD.

³⁾ Food efficiency ratio (FER): weight gain (g/day)/ food intake (g/day).
Not significant between groups by t-test.

통계처리

본 연구에 대한 모든 실험 결과는 평균치와 표준편차로 나타내었고, 통계적 유의성은 student's t-test를 이용하여 상호 비교하였다.

결과 및 고찰

실험동물의 체중 증가량, 사료 섭취 량 및 식이 효율

Table 2는 난소를 절제한 흰쥐에 투여한 석류 ethanol 추출물의 체중 증가량, 사료 섭취 량 및 식이 효율이다. 실험기간 동안 체중 증가량, 사료 섭취 량 및 식이 효율은 난소를 절제하지 않은 대조군(sham)보다 높은 결과를 나타내었다. 특히 난소 절제 후 석류 씨 추출물 50 mg/kg을 투여하는 실험군(OVX-PS50)이 다른 실험 군들에 비해 체중이 높게 나타났으나, 군 간의 유의성은 없었다. 실험동물의 체중은 건강상태를 나타내는 지표라 할 수 있으며 난소를 절제한 실험 군들의 체중이 증가하는 경향을 보였다. 이는 난소 절제 시 여성 호르몬의 분비가 감소됨으로서 체내 지방조직이 증가되어 여성 호르몬의 부재로 인한 장애를 지방조직에서 대체 하고자 하는 신체의 보상대책으로 여겨진다[1,3,34].

혈청 효소 활성

Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)는 간과 심장에 고 농도로 존재하고, 세포 장애 정도와 비교적 상관성이 좋을 뿐 아니라 간염, 간경변 등의 지표로 널리 사용되고 있다. Glutamic pyruvic transaminase (GPT)는 여러 조직에 광범위하게 존재하고 특히 간에 가장 높은 활성을 가지며 통상적으로 간염과 간 괴사, 간경변 등으로 인한 간의 손상으로 활성이 증가하는 성질이 있는 것으로 알려져 있다.

GOT는 간성질환 외에도 여러 장기(특히 심장, 신장, 골격, 근육)의 침해 시(예로 심근경색, 진행성 디스트로피 등) 상승하는데 반해 GPT는 각종 간질환(예로 급만성 간염, 약물 또는 alcohol성 중독, 간염, 간경변, 폐쇄성 황달, 간암)에 보다

특이적으로 상승한다. 정상인의 GOT 활성도는 5~40 U/l이고, GPT 활성도는 7~56 U/l이며 일반적인 흰쥐의 GOT, GPT 활성도는 각각 50~90 U/l, 5~40 U/l이라 한다[4,6,8,10,17].

Table 3에 석류 추출물이 혈청의 간 기능 지표 효소의 활성에 미치는 영향을 나타내었다. GOT의 경우 석류 추출물을 투여한 모든 실험군에서 난소를 절제한 대조군(OVX-control)에 비해 유의적으로 낮은 활성을 나타내었다(p<0.05). 이와 같은 결과로 미루어보아 석류 씨와 껍질의 ethanol 추출물이 간 손상을 어느 정도 회복시킬 수 있을 뿐만 아니라, 간의 기능을 향상시켜 정상적으로 기능을 유지시키고 간에서의 지질 대사를 촉진시키는데 이용될 수 있다는 것을 시사한다.

혈청중의 지질 농도

혈 중 cholesterol 증가는 주로 고열량 섭취, 고 cholesterol 식이 섭취, 비만, 동맥경화증, 고혈압, 심장병 등의 심혈관계 질환과 연관된 hypercholesteremia와 갑상선 기능 저하증, nephrosis, 당뇨병, 폐쇄성 황달, 지방 대사 장애에서 증가되고 만성 출혈, 류마티스 성 심장병, 담관염, 간종양, 간경변,

Table 3. The effects of ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum* L. on activities of glutamic oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase in the serum of ovariectomized rats (U/L)

Group ¹⁾	GOT	GPT
sham	69.50±5.63 ²⁾	33.31±3.04
OVX-control	73.64±6.18	13.68±2.51
OVX-PS50	56.74±13.34*	21.63±5.79*
OVX-PS200	49.96±13.47*	15.85±4.84
OVX-PP50	59.80±6.21*	17.03±4.07
OVX-PP200	52.67±7.48*	13.81±1.51

¹⁾ Refer to table 1.

²⁾ Values are means±SD.

* Values are significantly different from OVX-control at p<0.05 between groups by t-test.

사구체 신염, 갑상선 기능 항진증, 장폐색, 발열성 질환, 기아 등에서 감소한다. 심혈관계 질환의 위험한계는 200~239 mg/dl이다[6,17].

Total-cholesterol량은 석류 ethanol 추출물 투여군에 의한 감소는 나타나지 않았으나 모든 실험군에서 심혈관계 질환의 위험수준에 가지는 도달하지 않은 것으로 나타났다(Fig. 1). 혈 중 triglyceride는 고지방 섭취나 모든 고지혈증에서 증가하고 동맥경화증, 당뇨병, 신장질환, 췌장염, 갑상선 기능 저하증에서 증가한다. 인간에서 경계치인 150 mg/dl를 초과하였을 때 심혈관계 질환 유발의 위험성이 있다고 알려져 있다[4,6]. Fig. 2에 석류 추출물 투여 실험군의 혈 중 triglyceride량을 나타내었다. 석류 추출물 투여했을 때 난소를 절제한 대조군(OVX-control)에 비하여 뚜렷한 감소효과는 없었으나 껍질 추출물의 200 mg/kg·bw/day투여군에서는 OVX-control에 비하여 낮게 나타났다. HDL-cholesterol은 주로 간장에서 형성되고 단백질(apoprotein)분획을 50% 이상 함유하고 다른 지단백질과는 달리 심혈관계 질환의 유발 위험성을 감소(예방)하는 유익한 lipoprotein이다. 규칙적인 운동으로 증가하고 식이 섭취에 의해 크게 변동되지 않은 것이

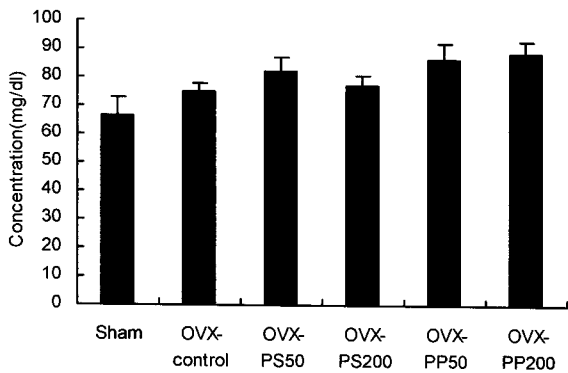


Fig. 1. The effects of ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum* L. on total-cholesterol concentration in the serum of ovariectomized rats.

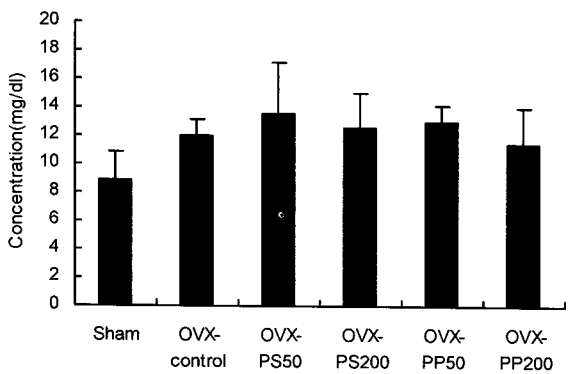


Fig. 2. The effects of ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum* L. on triglyceride concentration in the serum of ovariectomized rats.

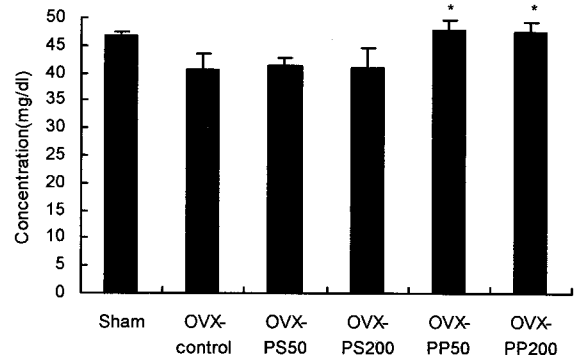


Fig. 3. The effects of ethanol extracts from seed or peel of *Punica granatum* L. on HDL-cholesterol concentration in the serum of ovariectomized rats. * Values are significantly different from OVX-control at $p < 0.05$ between groups by t-test.

특징이고 비만, 흡연, 당뇨병, 담석증에서 감소되며 사람의 정상 범위는 남자 29~67 mg/dl이고 여자가 35~86 mg/dl이다[6,10,17].

Fig. 3은 석류 추출물 투여와 석류 껍질의 분획물 투여 시 HDL-cholesterol 수치 변화를 나타낸 표이다. 석류 추출물 투여한 실험의 경우 OVX-control에 비해 모든 실험군에서 높게 나타났으며, 특히 껍질 추출물은 난소를 절제하지 않은 대조군(Sham)에 비해서도 높은 함량을 보였다. 난소 절제 후 석류의 껍질을 50 및 200 mg/kg·bw/day투여한 군은 OVX-control군에 비해 각각 약 18 및 17%씩 유의적으로 증가한 것으로 나타났다($p < 0.05$). 석류껍질의 기능성의 유효성분은 ellagic tannin, ellagic acid, gallic acid와 같은 페놀화합물로 보고되어 있으며[13,26], 이 중 tannin은 석류껍질에 58~60 g/kg의 함량이 들어있으며 이들은 punicalagin (80~85% w/w), ellagic acid (1.3% w/w)와 배당체들로 이루어졌다고 보고 된 연구[23,32]와 씨나 과육에 비해 껍질에 total phenolics, flavonoids, prothocyanidins와 같은 천연 항산화 물질이 풍부하고 FRAP, DPPH, β -carotenen linoleate, CuSO_4 에 의한 LDL산화법 등의 *in vitro* 항산화능 평가 실험에서 씨나 과육보다 껍질에서 뛰어난 항산화 효과를 보였다고 보고한 연구[16,24]의 결과에서와 같이 본 연구에서도 씨 부분 추출물보다 껍질부분의 추출물에서 유효한 효과가 나타났다. 최근에 Chung등과 Rhee와 Park은 정상흰쥐의 HDL-cholesterol을 각각 62.6, 40.3 mg/dl로 보고하였으며[28,29], 측정자에 따라 측정치 간에 상당한 차이를 보이고 있다. HDL-cholesterol은 항 동맥경화의 지표로서 콜레스테롤을 말초혈관에서 간으로 수송하여 동맥경화를 진행시키지 않는 방향으로 콜레스테롤을 운반하여 관상성 심장혈관에 대한 방어작용을 지니고 있다고 볼 수 있다[14,25,30]. 따라서 석류의 껍질 부분 ethanol 추출물의 관상성 심장질환에 대한 예방효과도 기대된다.

요약

석류(*Punica granatum L.*)는 생리활성이 강한 천연성분인 폴리페놀과 탄닌이 많이 함유되어 있어 예로부터 전통요법의 치료제로 사용되어 왔으며, 최근에는 석류의 phytoestrogen을 이용하여 갱년기 치료에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 따라서 본 연구에서는 석류의 씨와 껍질의 ethanol 추출물과 석류 껍질 분획물을 이용하여 인위적으로 난소를 절제하여 폐경을 야기 시킨 흰쥐에서의 혈 중 지질 농도의 변화를 검토하였다. 그 결과 혈 중 total-cholesterol 및 triglyceride 농도에 있어서는 석류 ethanol추출물 투여에 의한 유의적인 효과는 없었으나, triglyceride의 경우 석류 껍질 추출물의 200 mg/kg·bw/day투여군에서는 OVX-control에 비하여 낮게 나타났다. 또한 혈 중 HDL-cholesterol농도는 석류 씨와 껍질부분을 추출한 모든 실험군에서 동맥경화의 지표로서 관상성 심장질환에 대한 방어 작용을 가지고 있는 HDL-cholesterol 함량이 높게 나타났다. 특히 석류 껍질부분의 ethanol추출물의 경우 OVX-control에 비하여 유의적으로 나타나 갱년기장애로 인한 심혈관계 질환을 예방하는 천연 에스트로젠 대체 식품으로서의 귀추가 주목된다.

References

- Abe, T., J. W. Chow, M. Lean and T. J. Chambers. 1993. Estrogen does not restore bone lost after ovariectomy in the rat. *J. Bone Miner. Res.* **8**, 831-838.
- Ahn, H. S., J. R. Kwon and S. S. Lee. 1997. Effect of Dietary Lipids and Guar Gum on Lipid Metabolism in Ovariectomized Rats. *The Korean Nutr. Society* **30**, 1123-1131.
- Aiken, J. M., E. Armstrong, and J. B. Anderson. 1972. Osteoporosis after oophorectomy in the mature female rat and the effect of estrogen and/or progesterone replacement therapy in its prevention. *J. Endocrinol.* **55**, 79-87.
- Baker, H. J., J. R. Lindsey and S. H. Weisbroth. 1984. *The laboratory rats.* Academic Press Inc., New York, Vol. II, pp. 123-127.
- Baker, M., K. L. Medlock and D. M. Sheehan. 1998. Flavonoids inhibit estrogen binding to rat alpha-fetoprotein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217**, 317-321.
- Beeson, P. B., W. McDermott and J. B. Wyngaarden. 1979. Text book of medicine. pp. 77-100, Saunders Co., Philadelphia.
- Bickoff, E. M., A. L. Livingston, A. P. Hendrickson and A. N. Booth. 1962. Forage estrogens. Relative potencies of several estrogen-like compounds found in forages. *J. Agric. Food Chem.* **10**, 410-415.
- Chung, Y. J., S. Y. Lee and K. H. Ahn. 1991. Effects of glycosyl sucrose on blood glucose, serum lipids and activities of carbohydrate hydrolysing enzymes in rats. *J. Korean Soc. Food Nutr.* **20**, 519-526.
- Cooper, A. D. 1997. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J. Lipid Res.* **38**, 2173-2192.
- Corine, H. R. and S. W. Emma. 1984. Basic nutrition and diet therapy. 5th ed., Macmillan Co., New York, pp. 272-273.
- Dietschy, J. M. 1998. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J. Nutr.* **128**, 444S-448S.
- Ettinger, B. 1998. Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217**, 2-5.
- Gil, M. I., F. A. Tomás-Bárberan, B. Hess-Pierce, D. M. Holcroft and A. A. Kader. 2000. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J. Agric. Food Chem.* **48**, 4581-4589.
- Gordon, T., W. P. Casfelli, M. C. Hjortland, W. B. Kennel and T. R. Dawber. 1977. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart diseases, the Framingham study. *Am. J. Med.* **62**, 707-712.
- Gorinstein, S., G. W. Kulasek, E. Barmikowska, M. Leontowicz, M. Zemser, M. Morawiec and S. Trakhtenberg. 1998. The influence of persimmon peel and persimmon pulp on the lipid metabolism and antioxidant activity of rats fed cholesterol. *J. Nutr. Biochem.* **9**, 223-227.
- Guo, C. J., J. J. Yang, Y. Wei, Y. F. Li, J. Xu and Y. G. Jiang. 2003. Antioxidant activities of peel pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutr. Research* **23**, 1719-1726.
- Guyton. 1994. Text book of medical physiology. 8th ed., Saunders Co., Philadelphia, pp. 754-764.
- Kind, P. R. N. and E. J. King. 1954. Estimation of phosphatase by determination of hydrolyzed phenol with aminoantipyrine. *J. Clin. Patrol.* **7**, 322-326.
- Kimura, Y., H. Okuda, and K. Mori. 1984. Studies on the activities of tannis and related compounds from medicinal plant and drugs. IV. Effects of various extracts of *Geranii herba* and *Geraniin* on liver injury and lipid metabolism in rats fed peroxidized oil. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 1866-1871.
- Kovanen, P. T., M. S. Brown, and J. L. Goldstein. 1979. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 α -ethinyl estradiol. *J. Biol. Chem.* **254**, 11367-11373.
- Krichevsky, D. 1998. History of recommendations to the public about dietary fat. *J. Nutr.* **128**, 449S-452S.
- Kronenberg F, Fugh-Berman A. 2002. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann. Int. Med.* **137**, 805-813.
- Kwak, H. M., H. H. Jeong, B. H. Sohng, J. G. Kim, J. M. Lee, J. M. Hur and K. S. Song. 2005. Quantitative analysis of antioxidants in Korean pomegranate peel (*Granati pericarpium*) cultivated in different site. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **48**, 431-434.
- Li, Y., C. Guo, J. Yang, J. Wei, J. Xu and S. Dheng. 2006. Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel

- extract in comparison with pomegranate pulp extract. *Food Chem.* **96**, 254-260.
25. Miller, N. E., O. H. Forde, D. S. Telle and O. D. Mjos. 1962. The tromoso heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case. *Lekarstennie srestava Iz rasteniy* **8**, 378-382.
 26. Nasr, C. B., N. Ayed and M. Metche. 1996. Quantitative determination of the polyphenolic content of pomegranate peel. *Zeitschrift Fur Lebensmittel Untersuchung Und Forschung* **203**, 374-478.
 27. Olson, R. E. 1998. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *J. Nutr.* **128**, 439S-443S.
 28. Park, Y. S., J. Y. Song and T. J. Chung. 1977. Changes of lipids and apoprotein during lipolysis of high density lipoprotein in serum of liver necrosis patients. *Kyemyung Medical Bulletin* **4**, 28-33.
 29. Rhee, S. J. and G. Y. Park. 1997. Effects of green tea catechin on liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity and serum lipid levels in streptozotocin - induced diabetic rats. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **26**, 1187-1193.
 30. Rhoades, G. G., C. L. Gulbrandse and A. Kkagan. 1976. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men, *New Eng. J. Med.* **294**, 293-298.
 31. Reitman, S. and S. Frankel. 1963. A colorimetric method for determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathrol.* **28**, 56-61.
 32. Seeram N, R. Lee, M. Hardy, D. Heber. 2005. Rapid large scale purification of ellagitannins from pomegranate peel, a by product of the commercial juice industry. *Separ. Purif. Technol.* **41**, 49-55.
 33. Serougne, C., C. Felgines, J. Ferezou, T. Hajri, C. Bertin and A. Mazur, 1995. Hypercholesterolemia induced by cholesterol-or cystine-enriched diets is characterized by different plasma lipoprotein and apolipoprotein concentration in rats. *J. Nutr.* **125**, 34-41.
 34. Wronski, T. J., M. Cintron and L. M. Dann. 1988. Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover in ovariectomized rats. *Calcif. Tissue Int.* **43**, 179-183.
 35. Yugarani, T., B. K. H. Tan, M. The and N. P. Das. 1992. Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *J. Lipids* **27**, 181-186.