Journal of Medicinal Plants Biotechnology
JMPB

Review Article

Garlic Bioactive Compounds and Phytopharmacological Functions of Allicin

Mani Jabbari [1], *Mitra Jabbari* [2]
1.Department of Horticultural Science and Engineering, Faculty of Agriculture, Birjand University, Iran
2.Department of Horticultural Science and Engineering, Faculty of Plant Production, Gorgan University of Agricultural Sciences and Natural Resources

ARTICLE INFO

Article history

Submitted :2025-3-3
Revised :2025-1-31
Accepted :2025-5-15

KEYWORDS

Apoptosis, Antimicrobial, Cancer, Sulfur Compounds.

ABSTRACT

The medicinal plant of garlic (*Allium sativum* L.) is known for its synthesis of allicin, a defense molecule that exhibits various biochemical activities. Traditional medicine uses this medicinal plant to alleviate numerous diseases due to its wide range of properties. Allicin is produced from alliin during the cutting of garlic by the activity of the enzyme allinase and is effective against a wide range of microorganisms. Allicin is hydrophobic in nature, can effectively cross the cell membrane, and behaves as an active sulfur species inside the cells. Allicin is physiologically active in microbial, plant and mammalian cells. Allicin can inhibit the growth of bacteria and fungi or kill cells completely in a concentration-dependent manner. In addition, in mammalian cell lines, including cancer cells, allicin causes cell death and inhibits cell proliferation. In plants, allicin prevents seed germination and reduces root growth. Allicin has antimicrobial, antioxidant, and anticancer properties, and can reduce cardiovascular disease, boost the immune system, and regulate blood sugar levels. Allicin prevents the occurrence and progression of cancer by blocking metastasis and inhibiting excessive cell proliferation. It is obvious that allicin has wide applications in medicine and agriculture (green), as a result of which garlic has become an important option in the pharmaceutical industry.

* Corresponding author: ***Mitra Jabbari***
✉ E-mail: *mani.jabbari.mp@gmail.com*

مجله زیست فناوری گیاهان دارویی
JMPB

مقاله مروری

ترکیبات زیست فعال سیر و عملکردهای فیتوفارماکولوژیکی آلیسین

مانی جباری [1]، میترا جباری [2]

۱کارشناس ارشد، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بیرجند، ایران
۲.کارشناس ارشد، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشکده تولید گیاهی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳-۱۲-۱۴۰۳
بازنگری: ۱۲- ۱۱-۱۴۰۳
پذیرش: ۲۵-۲-۱۴۰۴

چکیده: گیاه دارویی سیر (*Allium sativum* L.) به دلیل سنتز آلیسین، یک مولکول دفاعی که فعالیت‌های بیوشیمیایی مختلفی از خود نشان می‌دهد، شناخته شده است. طب سنتی به موجب طیف وسیعی از خواص سیر، از این گیاه دارویی برای کاهش بیماری‌های متعدد استفاده می‌کند. آلیسین، در طی برش در سیر در اثر فعالیت آنزیم آلیناز از آلئین تولید شده و بر روی گروه وسیعی از میکرارگانیسم‌ها موثر می‌باشد. آلیسین در طبیعت آبگریز است، می‌تواند به‌طور موثر از غشای سلولی عبور و به‌عنوان یک گونه سولفور فعال در داخل سلول‌ها رفتار کند. آلیسین از نظر فیزیولوژیکی در سلول‌های میکروبی، گیاهی و پستانداران فعال است. آلیسین به روشی وابسته به غلظت می‌تواند از تکثیر باکتری‌ها و قارچ‌ها جلوگیری یا سلول‌ها را کاملاً از بین ببرد، علاوه بر این، در رده‌های سلولی پستانداران، از جمله سلول‌های سرطانی، آلیسین باعث مرگ و مهار تکثیر سلولی می‌شود. در گیاهان، آلیسین از جوانه زنی بذر جلوگیری و رشد ریشه را کاهش می‌دهد. آلیسین دارای خاصیت ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی، ضد سرطانی، توانایی کاهش بیماری‌های قلبی و عروقی، بهبود سیستم ایمنی بدن و تنظیم قند خون می‌باشد. آلیسین با مسدود کردن متاستاز و جلوگیری از تکثیر بیش از حد سلول‌ها مانع از بروز و تشدید سرطان می‌شود. بدیهی است که آلیسین کاربردهای گسترده در پزشکی و کشاورزی (سبز) دارد، در نتیجه سیر به یک گزینه مهم در صنعت داروسازی تبدیل شده است.

واژگان کلیدی:

آپوپتوز، ضدمیکروبی، سرطان، ترکیبات گوگردی.

*نویسنده مسئول: **مانی جباری**

✉ E-mail: *jabbari.mp@gmail.com*
Journal homepage: ***jmpb.znu.ac.ir***

مقدمه

گیاهان از آغاز تمدن بشری مورد استفاده قرار گرفته‌اند (Fabricant and Farnsworth, 2001; Hechtman, 2018). گیاه دارویی سیر (*Allium sativum* L.) از خانواده *Alliaceae* از زمان‌های قدیم جزء ضروری غذای بشر بوده است (Rivlin, 2001) و منبعی غنی از ویتامین‌ها، مواد معدنی، ترکیبات گوگردی، اسانس‌ها، فنل‌ها و اسیدهای آمینه آزاد است (Sajid et al., 2014). برخی از اولین اشارات به این گیاه دارویی در اوستا، مجموعه‌ای از نوشته‌های مقدس زرتشتیان که احتمالاً در قرن ششم قبل از میلاد گردآوری شده است، یافت شده است (Dannesteter, 2003). کاربرد دارویی سیر در متون سانسکریت مربوط به حدود ۵۰۰۰ سال پیش و طب سنتی چینی حداقل ۳۰۰۰ سال از آن استفاده کرده است (Tattelman, 2005). ابن سینا (۱۹۸۸) در کتاب معروف خود به نام «قانون» سیر را به‌عنوان یک ترکیب مفید در درمان آرتریت، دندان درد، سرفه مزمن، یبوست، گزش مار و حشرات، بیماری‌های زنان و عفونی توصیه می کند. گمانه‌زنی‌ها در مورد منشأ کشت *Allium* وجود دارد - تیره‌ای که سیر، تره فرنگی (*A. porrum*)، پیاز (*A. cepa*)، پیازچه (*A. schoenoprasum*) و بیش از ۷۰۰ گونه دیگر به آن تعلق دارند، اما گزارش های مستند اولیه از افغانستان، قزاقستان، قرقیزستان، پاکستان، تاجیکستان، ترکمنستان، ازبکستان و شمال ایران وجود دارد (Rabinowitch and Currah, 2002; Brewster, 2008).

گیاه دارویی سیر، دارای ۳۳ ترکیب گوگردی (شکل ۱) از جمله آلیین[1]، آلیسین ($C_6H_{10}OS_2$) (دی آلیل تیوسولفینات)[2]، آجوئن[3]، *S*-آلیل-*L*-سیستئی (*SAC*[4])، دی‌آلیل‌دی سولفید (*DADS*[5])، S-آلیل‌مرکاپتو سیستئین (*SAMC*[6])، دی‌آلیل تری‌سولفید (*DATS*[7])، وینیل دیتین[8] و چندین آنزیم، ۱۷ اسید آمینه و مواد معدنی است (Omar and Al-Wabel, 2010).

ترکیب اصلی گوگرد در سیر خام و پودر سیر آلیین است. به طور متوسط، حبه سیر حاوی ۸ گرم در کیلوگرم آلیین

1 Alliin (S-Allyl Cysteine Sulfoxide)
2 Allicin (Diallylthiosulfinate)
3 Ajoene
4 S-Allyl-L-Cysteine (Sac)
5 Diallyl Disulfide
6 S-Allyl Mercapto Cysteine
7 Diallyl Trisulfide
8 Vinyldithiin

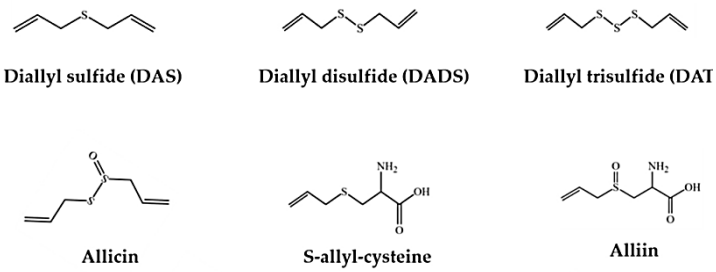
است. پودر سیر حداکثر حاوی ۱۰ گرم بر کیلوگرم آلیین ا ست، سیر خام له شده سرشار از آلیسین است که حاوی ۳۷ میلی‌گرم در گرم است (Miron et al., 2004). آلیل مرکاپتان، ترکیبی بدبو است که جزء اصلی بوی سیر پس از خوردن حبه سیر است. آلیل مرکاپتان به طور کمی از آلیسین یا دی آلیل دی سولفید همراه با سیستئین از طریق ترکیب میانی *S-allylmercaptocysteine* در هنگام تماس با خون کامل تشکیل می‌شود (Pierson, 1994). آلیسین که یک تیواسترسولفنیک اسید است، برای اولین بار در سال ۱۹۴۴ توسط چستر جان کاوالیتو و جان هیز بیلی جداسازی و شناسایی شد. آلیسین بوی متمایزی شبیه سیر تازه له شده دارد و به خوبی در آب حل نمی‌شود (Marchese et al., 2016). هنگامی که آسیب بافتی رخ می‌دهد، آنزیم آلیناز تبدیل آلیین را به آلیسین تسهیل می‌کند (Tesfaye and Mengesha, 2015). آلیسین دارای ویژگی‌های چربی دوست و وزن مولکولی کم است که نفوذپذیری بالایی به آن می‌دهد. این مورد به آلیسین اجازه می‌دهد تا به راحتی از دو لایه فسفولیپیدی و سد خونی مغزی عبور کند (Liu et al., 2015). نیمه عمر بیولوژیکی آلیسین، تقریباً یک سال در دمای ۴ درجه سانتیگراد تخمین زده می شود (Rahman, 2007).

بیوسنتز آلیسین

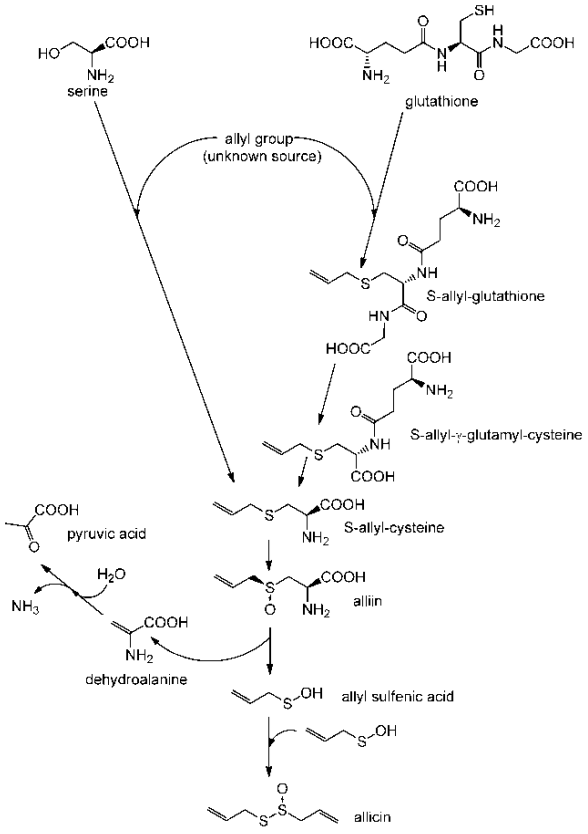
ساختار آلیسین توسط Stoll و Seebeck (۱۹۴۸) تعیین شد. در طبیعت آلیسین پس از آسیب به بافت گیاه در اثر یک واکنش آنزیمی تولید می شود. پیش ساز آلیسین، آلیین (*S-alyl-L-cysteine sulfoxide*) است (Cavallito et al., 1945). آلیین و سایر سولفوکسیدهای *S-alkyl-L-cysteine* توسط آنزیم آلیناز هیدرولیز می‌شوند و در مورد آلین این واکنش منجر به تولید دهیدروآلانین و آلیل سولفنیک اسید می شود (Stoll and Seebeck, 1949; Granroth, 1970). دو مولکول آلیل سولفنیک اسید به‌طور خود به خود به یک مولکول آلیسین متراکم می‌شوند (شکل ۲) (Ilić et al., 2011).

غلظت آلیسین در نمونه‌های پلاسمایی، ادرار و مدفوع انسان به‌دلیل ناپایداری نمی‌تواند به‌طور دقیق تعیین شود. وزن مولکولی آن ۱۶۲/۲۸ گرم در مول و حلالیت در آب تا ۲/۴۰× ۱۰۴

میلی‌گرم در لیتر است (Marchese et al., 2016). به دلیل ماهیت آبگریز خود می‌تواند به‌راحتی از غشاهای سلولی عبور کند و با تیول ها واکنش نشـــان د هد (Fujisawa et al., 2008; Sarvizadeh et al., 2021).



شکل ۱- ساختار شیمیایی برخی ترکیبات گوگردی موجود در گیاه دارویی سیر



شکل ۲- بیوسنتز آلیسین (Borlinghaus et al., 2014). بیوسنتز آلیسین ابتدا با تولید پیش‌ساز آلیین آغاز می‌شود. آلیین یک آمینواسید گوگردی است که در سیر وجود دارد و از اسید آمینه سیستئین ساخته می شود. اسید سیستئین تحت تاثیر آنزیم‌ها به آلیین تبدیل می شود. زمانی که سیر خرد یا له می شود، دیواره‌های سلولی گیاه آسیب می‌بینند و آنزیم آلییناز که در سلول‌ها به‌طور غیر فعال موجود است، فعال می‌شود. آلییناز به‌عنوان آنزیم اصلی در تبدیل آلیین به آلیسین نقش دارد. آنزیم آلییناز با ترکیب آلیین و آب، آلیسین را تولید می‌کند. در این فرایند، یک مولکول آب وارد ساختار آلیین شده و مولکول گوگرد در موقعیت مناسب قرار می گیرد که نتیجه آن تولید آلیسین است.

جذب آلیسین

گوگرد (S) یک عنصر خاکی فراوان در اکسید شده‌ترین شکل آن، سولفات (SO^{2-})است. با این وجود، حالت اکسیداسیون گوگرد در سولفات (SO^{2-})باید به سولفید (S^{2-}) کاهش یابد تا برخی مولکول های بیولوژیکی تشکیل شود، مانند اسیدهای آمینه متیونین و سیستئین، کوآنزیم A و .... انتقال الکترون این فرآیند از طریق عمل گروه خاصی از آنزیم‌ها انجام می شود که با استفاده از ATP در باکتری ها، قارچ‌ها و گیاهان را ایجاد می‌کنند. انسان‌ها و سایر حیوانات باید سولفیت را برای متابولیسم خود از طریق غذاهای رژیمی وارد کنند، زیرا آن ها مسیر های متابولیکی برای کاهش سولفات ندارند (Alberts et al., 2008). پیوندهای کووالانسی گوگرد-گوگرد رایج‌ترین پیوندهای عرضی در پروتئین‌ها هستند. چنین پیوندهای دی سولفیدی توسط آنزیمی تشکیل می‌شود که دو جفت را به هم می پیوندد، گروه‌های سولفیدریل آزاد از زنجیره‌های جانبی سیستئین در شبکه آندوپلاسمی. پروتئین دی سولفید ایزومراز یک پروتئین مهم در شبکه آندوپلاسمی است که اکسیداسیون گروه‌های سولفیدریل آزاد (SH) را روی سیستئین‌ها کاتالیز می‌کند تا پیوندهای دی سولفیدی (S-S) ایجاد کند. زنجیره های پلی‌پپتیدی پروتئین ها اغلب توسط پیوندهای کووالانسی تثبیت می‌شوند پیوند های گوگرد-

گوگرد، که می‌تواند دو سیستئین در یک پروتئین را به هم متصل کند، یا زنجیره های پلی پپتیدی مختلف را در یک پروتئین چند زیر واحدی به هم پیوند دهد. تقریباً تمام سیستئین‌ها در حوزه‌های پروتئینی که در معرض فضای خارج سلولی یا لومن اندامک‌ها در مسیرهای ترشحی و اندوسیتی قرار دارند، با پیوند دی سولفیدی هستند (Alberts et al., 2008).

آلین یک اسید آمینه است که تحت اثر آلیناز به اسید آلیل سولفنیک (۲-پروپن سولفنیک اسید)، یک ترکیب ناپایدار و بسیار فعال در دمای اتاق تبدیل می‌شود. سپس، دو مولکول آلیل سولفنیک اسید به‌طور خود به خود با حذف آب متراکم و آلیسین را تشکیل می‌دهند. آلیسین یک ترکیب ناپایدار است که به سرعت به سایر ترکیبات گوگرد آلی محلول در روغن و آب تجزیه می‌شود (Gao et al., 2013). علاوه‌براین، آلیسین نیز بسیار واکنش پذیر است و حتی قادر به تشکیل پیوندهای کووالانسی از طریق تبدیل زیستی واکنش اکسایش -کاهش است. اثر حذف الکترون اتم اکسیژن در تیوسولفینات‌ها یک مرکز گوگرد الکتروفیلیک ایجاد می‌کند که به راحتی با گروه های تیول واکنش می دهد (Leontiev et al., 2018). در واقع، اثر ضد میکروبی اصلی آلیسین از واکنش آن با گروه‌های تیول پروتئین‌ها، از جمله آنزیم‌های مختلف ناشی می شود (Mathialagan et al., 2017). به‌طور کلی، تشکیل پیوندهای دی سولفید در سیتوزول سلولی، به دلیل محیط احیاکننده زیاد، که پیوندهای *S-S* را به گروه های سیستئین *SH*- تبدیل می‌کند، با شکست مواجه می‌شود (Alberts et al., 2008).

فعالیت‌های دارویی سیر

در زمان‌های قدیم، مردم از گیاه دارویی سیر، برای رسیدگی به طیف وسیعی از مسائل بهداشتی ازجمله روماتیسم، درماتیت، درد شکم، سرفه، کاهش اشتها، تومورها، هاری، نیش مار، تب و آسم استفاده می‌کردند (Singh et al., 2020). ضد فشار خون، ضد میکروبی، ضد چربی، ضد دیابت، ضد قارچ، ضد سرطان، ضد کرم و ترمیم زخم (Tesfaye, 2021) و همچنین سرطان‌های پوست، دهان، کبد، معده، سینه، پروستات، مثانه، تخمدان،

لوزالمعده و ریه از جمله سرطان‌هایی هستند که با استفاده از سیر می‌توان از آن‌ها پیشگیری کرد (Mondal et al., 2022).

ازجمله فواید بی شمار گیاه دارویی سیر، تقویت سیستم ایمنی، پیشگیری از گزش کنه، درمان عفونت‌های باکتریایی و قارچی، کاهش استرس و خستگی و ارتقای عملکرد کبد. درمان بیماری هایی مانند رینیت آلرژیک، اسهال مسافرتی، فشار خون بالا در اواخر بارداری، سرماخوردگی و آنفولانزا، سیاتیک، سردرد، کمردرد، برونشیت، بیماری‌های پوستی، سوء هاضمه، درد قولنج و شکستگی استخوان است (Tesfaye and Mengesha, 2015).

فعالیت‌های بیوشیمیایی آلیسین

تنوع اثرات بیوشیمیایی، آلیسین را برای کاربردهای دارویی مهم می‌کند. در واقع، سیر برای قرن ها به دلیل خواص درمانی و ارتقاء سلامتی آن مورد استفاده قرار گرفته است (Block, 2010). مطالعات مصرف سیر و گنجاندن روغن سیر در رژیم غذایی را با مزایای ارتقای سلامتی مانند کاهش انتخابی غلظت تری اسیل گلیسرول کل و کلسترول *LDL* بدون هیچ‌گونه تغییری در سطح کلسترول *HDL* مرتبط دانسته‌اند (Kleijnen et al., 1989; Warshafsky et al., 1993; Ried et al., 2013). شواهد اپیدمیولوژیک ارتباط مثبتی بین مصرف سیر با کاهش بروز انواع مختلف سرطان‌ها نیز وجود دارد (Kris-Etherton et al., 2002; Ngo et al., 2007).

مطالعات متعدد بر روی پتانسیل درمانی آلیسین به‌عنوان یک آنتی اکسیدان (محرک تولید محصول آنتی اکسیدانی)، ضد سرطان (محرک آپوپتوز سلول‌های سرطانی و مهار رشد تومور)، ضد میکروبی (ممانعت از تولید سم و فعالیت میکروبی)، ضد فیبروتیک (کاهش دهنده فاکتور نکروز تومور-آلفا پروتئین) و فعالیت محافظت کننده قلبی متمرکز شده است (Okada et al., 2005; Chan et al., 2013; Mikaili et al., 2013; D'Argenio et al., 2013; Jiang et al., 2015). براساس این اثرات بیوشیمیایی قابل توجه، سیر به‌عنوان یک درمان جایگزین برای بسیاری از بیماری ها مورد استفاده قرار گرفته است (Chan et al., 2013; Ryu

and Kang, 2017; Peng and Hu, 2018). بنابراین، شواهد بالینی برای تأیید این ترکیب به‌عنوان یک داروی امیدوارکننده برای کاربردهای درمانی مؤثر و ایمن‌تر افزایش یافته است (Jiang et al., 2012; 2015).

اثر محافظتی عصبی

مطالعات متعددی با تمرکز بر روی ترکیبات فعال سیر مانند آلیسین (Borlinghaus et al., 2014)، دی آلیل تری‌سولفید، آجوئن و اس-آلیل سیستئین (Guo et al., 2011; Rojaset al., 2011; Yoo et al., 2014) مزایای بالقوه محافظت عصبی گیاه دارویی سیر (Song et al., 2019) را بررسی کرده‌اند.

یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آن آلیسین اثرات محافظت کننده عصبی را نشان می‌دهد، توانایی آن در کاهش سمیت عصبی ناشی از گلوتامات در نورون‌های نخاعی کشت شده اولیه است. محققان دریافتند که درمان با آلیسین منجر به کاهش قابل توجهی در آزادسازی لاکتات دهیدروژناز (LDH[1])، حفظ حیات سلولی و کاهش آپوپتوز در نورون‌های در معرض گلوتامات می شود. این اثر محافظتی به ظرفیت آلیسین در کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS[2]) نسبت داده می شود. پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را حفظ می‌کند (Liu et al., 2015). هم‌چنین آلیسین فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD[3])و هم‌چنین سطوح گلوتاتیون-S-ترانسفراز (GST[4]) و گلوتاتیون (GSH[5]) را در کبد، کلیه ها و مغز افزایش داد (Zhang et al., 2013; Wang et al., 2015). علاوه براین، آلیسین نقش مهمی در اتوفاژی دارد (Weeranantanapan et al., 2020).

فعالیت ضد آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD[6]) یک وضعیت عصبی است که به‌طور معمول در افراد مسن مشخص می‌شود. این شایع‌ترین علت زوال عقل، از دست دادن حافظه، افسردگی و اختلالات زبانی است

1 Lactate Dehydrogenase
2 Reactive Oxygen Species
3 Superoxide Dismutase
4 Glutathione S-Transferase
5 Glutathione
6 Alzheimer's Disease

Budson and Solomon, 2021). ویژگی‌های بالینی آن شامل وجود پلاک های آمیلوئید بتا ($A\beta$[1])، پیچیدگی‌های نوروفیبریلاری و آتروفی عصبی همراه با کاهش پیش‌رونده شناختی است. اختلال عملکرد بیوانرژیک میتوکندری، معمولاً در بیماری آلزایمر مشاهده می‌شود (Onyango, 2018).

علاوه‌براین، در یک مدل موش بیماری آلزایمر، تجویز آلیسین با غلظت ۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای بهبود شناخت یافت شد. این اثر احتمالاً به افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD[2])و کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS[3]) نسبت داده می شود (Li et al., 2010). علاوه براین ، محققان نشان دادند که درمان با آلیسین (۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۶ هفته در برابر نقص های شناختی ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی در موش صحرایی محافظت می‌کند (Zhu et al., 2015). آلیسین تنش اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، آپوپتوز را کاهش و التهاب عصبی را مهار می‌کند (Liu et al., 2015; Ding et al., 2016).

اثر آنتی اکسیدانی آلیسین

محصولات طبیعی به‌دلیل حداقل اثرات نامطلوب، به‌عنوان عوامل درمانی بهتری در برابر استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شوند (Koca et al., 2020). آلیسین، به‌عنوان یک درمان طبیعی قوی با اثرات نامطلوب محدود آن را به گزینه‌ای برای مدیریت تنش اکسیداتیو تبدیل کرده است (Koca et al., 2020). یک مطالعه اثربخشی آلیسین و پیش ساز آن، آلیین را به عنوان آنتی اکسیدان در سیستم تولید کننده رادیکال اکسیژن فنتون از طریق تعامل با آنزیم‌های حاوی تیول برجسته کرد (Rabinkov et al., 1998). این تعامل نشان می‌دهد که آلیسین می تواند به طور موثری رادیکال‌های مضر اکسیژن را خنثی و از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت کند. اعتقاد بر این است که خواص آنتی اکسیدانی آلیسین از توانایی آن در ممانعت از فعالیت رادیکال های هیدروکسیل و سوپراکسید ناشی می‌شود که گونه‌های

1 Amyloid-Beta
2 Superoxide Dismutase
3 Reactive Oxygen Species

بسیار واکنش‌پذیر درگیر در تنش اکسیداتیو هستند (Schwartz et al., 2002; Chung, 2006). هم چنین مطالعات تأثیر آلیسین را بر مسیرهای سلولی خاص و فرآیندهای مرتبط با استرس اکسیداتیو بررسی کرده‌اند. به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که آلیسین، آسیب کبدی ناشی از تری اکسید آرسنیک را کاهش می‌دهد (Yang et al., 2017). علاوه‌براین، آلیسین اثرات محافظتی در برابر آپوپتوز ناشی از H_2O_2 در سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسان نشان داده است (Chen et al., 2014).

مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از مدل های حیوانی نشان داده‌اند که آلیسین به‌طور موثر سطح گونه‌های فعال اکسیژن درون سلولی را در قلب کاهش و استرس اکسیداتیو را در شرایطی مانند هیپرتروفی قلبی کاهش می‌دهد. علاوه براین، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که آلیسین می‌تواند به طور قابل‌توجهی سطح گونه‌های فعال اکسیژن درون سلولی را در میو سیت‌های قلبی کاهش دهد، که نشان‌دهنده توانایی آن در حذف گونه‌های فعال اکسیژن و محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو است (Liu et al., 2010). علاوه براین، آلیسین، به‌دلیل توانایی خود در مقابله با رادیکال‌های هیدروکسیل و ۱،۱-دی فنیل-۲-پیکریل هیدرازیل (*DPPH*) شناخته شده است که بسیار واکنش پذیر و به تنش اکسیداتیو کمک می کنند (Ilić et al., 2015; Li et al., 2017). آلیسین اثر آنتی ژنوتوکسیک در برابر آسیب ژنوتوکسیک ناشی از متیل متان سولفونات نشان داد (Siddique and Afzal, 2005). سلول های اپیتلیال نقش مهمی در التهاب روده دارند و آلیسین خواص ضدالتهابی از خود نشان داد (Lang et al., 2004). طبق گزارشات آلیسین نقش مهمی در تنظیم H_2O_2 ایفا و از آسیب سلول‌های اپیتلیال رنگدانه شبکیه محافظت می‌کند (Tu et al., 2016).

فعالیت ضد سرطان

آلیسین خواص ضدتکثیری و پیش آپوپتوز را در برابر انواع مختلف سرطان ها نشان می‌دهد (Borlinghaus et al., 2014). اولین آزمایش در سال ۱۹۶۰ بر موش‌های دارای ریزنمونه

توموری که تحت درمان با آلیسین قرار گرفته بودند، انجام شد و نتایج نشان داد که برخلاف گروه کنترل، رشد بیشتری از ریزنمونه را نشان ندادند (DiPaolo and Carruthers, 1960).

براساس چندین مطالعه تحقیقاتی، ازجمله معده، دهانه رحم، پروستات، سینه، پانکراس، روده بزرگ، کلیه، ریه، کبد، مثانه. آلیسین با استفاده از مکانیسم های مختلف از سر طان جلوگیری می‌کند. به‌عنوان مثال، کاهش د فاع ردوکس، به‌طور قا بل توجهی بر مسیرهای سیگنالینگ سلول های پستا نداران تأثیر می گذارد، تشکیل گونه های فعال اکسیژن، مسیرهای سیگنال‌دهی آپوپتوز و بیان ژن همگی تحت تأثیر قرار می‌گیر ند (Chmelíkov´a et al., 2018). ترکیبات سولفور آلیل عوامل ضد توموری مهم هستند (Dirsch et al., 1998).

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یک فرآیند کنترل شده ژنتیکی است که به‌موجب آن سلول به‌طور فعال در تخریب خود در پاسخ به نشانه های محیطی یا رشدی شرکت می‌کند. آپوپتوز از نظر مورفولوژیکی با حباب غشایی، سیتوپلاسمی، تراکم هسته‌ای و کروماتین و قطعه قطعه شدن *DNA* مشخص می‌شود (Papini et al., 1997). آلیسین اثراتی بر روی پردازش *DNA*، سنتز *RNA* (Feldberg et al., 1988)، انتقال سیگنال و آپوپتوز نشان داد (Zheng et al., 1997). برخی از اثرات آلیسین از طریق تشکیل اکسید نیتریک انجام می‌شود (Dirsch et al., 1998).

توانایی آلیسین برای القای آپوپتوز و مهار زنده ماندن یا تکثیر سلولی به زمان و غلظت بستگی دارد (Zhang et al., 2010; Wang et al., 2012; Tyagi et al., 2014; Zhang et al., 2015). مکانیسم زیربنایی اثرات ضدسرطانی آلیسین شامل القای آپوپتوز است که می‌تواند توسط مسیرهای وابسته به کاسپاز (Oommen et al., 2004) و مسیرهای مستقل از کاسپاز (Park et al., 2005) واسطه شود، مشخص شده است که کاهش گلوتاتیون و تغییرات در وضعیت ردوکس داخل سلولی باعث فعال شدن مسیر آپوپتوز میتوکندری می‌شود که عملکرد ضد تکثیر آلیسین است (Miron et al.,

2008). خواص ضدتوموری آلیسین به مکانیسم‌های مختلفی از جمله ارتقای آپوپتوز، مهار سیگنال‌دهی *STAT3* (Li et al., 2018) تعدیل آنزیم‌های گلیکوزیلاسیون برای کاهش سنتز گلیکوزیلاسیون (Dhanarasu, 2017) و سرکوب فسفوریلاسیون نسبت داده شده است (Wang et al., 2016). ترکیب آلیسین با اینترلوکین-۲[1] نوترکیب (Wang et al., 2013) آلیسین با سیکلوفسفامید[2] (Gao et al., 2015) و آلیسین با راپامایسین (Xiang et al., 2018) منجر به سرکوب رشد تومور، زمان بقای طولانی مدت و مرگ سلولی وابسته به اتوفاژی شد.

ماکروفاژها با کشتن تومورها، نقش مهمی در دفاع میزبان در برابر تومورها ایفا می‌کنند که منجر به محافظت در برابر عفونت باکتریایی، ویروسی و رشد سلول‌های بدخیم می‌شود. آلیسین یک تعدیل‌کننده ایمنی کارآمد در فعالیت های ترشحی و سلولی ماکروفاژها است. اثر متفاوتی بر تولید سیتوکین ها و مولکول های سیتوتوکسیک دارد (Kang et al., 2001). آلیسین و سولفیت مربوط به آن از تکثیر و القای آپوپتوز چندین سلول بدخیم غیرلوسمی انسانی از جمله پستان، مثانه، کولورکتال، کبد، سرطان پروستات، لنفوم و رده‌های سلولی تومور پوست جلوگیری می‌کنند (Hassan, 2004).

همچنین توجه به این نکته مهم است که سطوح بالای گلوتاتیون احیا (*GSH*) با بسیاری از انواع تومور مرتبط است. گلوتاتیون احیا بالا از سلول‌های تومور در برابر تنش اکسیداتیو محافظت می‌کند و با فعالیت برخی از عوامل درمانی تداخل می‌کند (Estrela et al., 2006; Traverso et al., 2013). در این راستا، فعالیت آلیسین به‌عنوان یک معرف به دام انداختن تیول که به آسانی با مخزن گلوتاتیون احیا واکنش نشان می‌دهد و آن را تخلیه می‌کند ممکن است در مبارزه با سلول‌های تومور بسیار مفید باشد. در واقع، استراتژی‌های کاهش سطح گلوتاتیون احیا با درمان‌های تومور ترکیب شده‌اند، به‌عنوان مثال، مهارکننده سنتز گلوتاتیون احیا بوتیونین سولفوکسیمین

1 Interleukin-2

2 Cyclophosphamidum

(*BSO*[1]) همراه با مهارکننده الکتروفیل برای درمان نوروبلاستوما استفاده شد (O'Dwyer et al., 1996; Bailey et al., 1997).

اثر آلیسین بر بیماری های قلبی عروقی

سیر به‌عنوان یک داروی سنتی در فرهنگ های متعدد، اهمیت تاریخی فوق‌العاده‌ای پیدا کرده است. استفاده از آن در طب آیورودا و طب چینی باستان به ترتیب بیش از ۵۰۰۰ و ۳۰۰۰ سال پیش مشاهده شده است. استفاده از سیر به‌عنوان یک عامل پیشگیری کننده برای بیماری‌های قلبی در آفریقا بیش از ۳۵۰۰ سال پیش در مصر باستان گزارش شده است (Rastogi et al., 2016). بیماری های قلبی-عروقی (*CVD*[2]) تحت تاثیر چند عامل از جمله عواملی با منشاء ژنتیکی و محیطی، تنش، سبک زندگی کم تحرک و رژیم های غذایی نامتعادل، فشار خون بالا، سیگار، دیابت و کلسترول بالا که به طور همزمان در ایجاد آنها نقش دارند. بیماری های قلبی-عروقی که بر قلب و عروق خونی تأثیر می‌گذارد، عامل اصلی مرگ و میر و عوارض در کشورهای توسعه‌یافته و در سراسر جهان است بیماری‌های قلبی-عروقی هیچ مرزی ندارد. در اروپا ۵۲ درصد از کل مرگ و میرها در سال، در ایالات متحده آمریکا ۳۸ درصد، در آسیای جنوب شرقی کمتر از ۳۰ درصد، در حالی که در منطقه غربی اقیانوس آرام ۳۲ درصد از کل مرگ و میرها را تا سال ۲۰۲۰ تشکیل می دهند (Celermajer et al., 2012) و ۳۶/۳٪ از کل مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در سراسر جهان را پیش‌بینی کردند. در پیشگیری قلبی-عروقی نقش سبک زندگی مناسب در کنار درمان دارویی مناسب تاثیر زیادی دارد.

اختلالات قلبی-عروقی پیچیده هستند، زیرا تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارند. مطالعات اپیدمیولوژ یک متغیرهای بیشتری را کشف می‌کنند که به میزان‌های مختلف در ایجاد مشکلات قلبی-عروقی نقش دارند (Rahman and Lowe, 2006). مطالعات متعددی اثرات مفید مصرف سیر را بر عوامل خطر مختلف قلبی-

1 Buthionine Sulfoximine

2 Cardiovascular Disorders

عروقی بیان کرده است. نشان داده شده است که فشار خون را کاهش و از پیشرفت آترواسکلروز جلوگیری و سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم را کاهش و تجمع پلاکتی را مهار و فعالیت فیبرینولیتیک را افزایش می دهد (Singh et al., 2020). علاوه‌بر این، مصرف سیر با بهبود پروفایل لیپیدی سرم، ازجمله کاهش سطح تری گلیسیرید و کلسترول کل *LDL* و هم‌چنین افزایش سطح کلسترول *HDL* مرتبط است (Orekhov and Tertov, 1997). اثرات محافظتی قلبی آلیسین از طریق مکانیسم‌های متعددی انجام می‌شود. یکی از این مکانیسم‌ها شامل توانایی آلیسین برای اهدای سولفید هیدروژن است که نشان داده شده است فسفوریلاسیون را در محل فعال اکسید نیتریک سنتاز اندوتلیال (*eNOS*[1]) ترویج می‌کند. این به نوبه خود منجر به افزایش تولید و/یا آزاد شدن اکسید نیتریک اندوتلیال می‌شود که منجر به شل شدن عروق و افزایش فراهمی زیستی اکسید نیتریک اندوتلیال می‌شود و در نتیجه مکانیسم های محافظت از قلب را تحریک می کند (Ku et al., 2002). یکی دیگر از عوامل مهم اختلالات قلبی-عروقی، تجمع پلاکتی است که برای ایسکمی قلب و مغز نیز مهم است. تجمع پلاکتی یک فرآیند بیوشیمیایی پیچیده است. مشخص شده است که آلیسین به‌عنوان یک عامل ضد پلاکتی است (Mayeux et al., 1988). علاوه‌بر این، نشان داده شده است که آلیسین *NADPH* اکسیداز را مهار و تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی اندوتلیال را کاهش و در نتیجه تنش اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (Chen et al., 2016).

هیپرتروفی قلب، نگرانی اصلی قلبی عروقی در سراسر جهان است (Diaz et al., 2018) که می‌تواند منجر به ایست قلبی، اختلال عملکرد قلبی و مرگ ناگهانی قلبی شود (Tang et al., 2016). اتوفاژی، دومین نوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که مسئول خلاص شدن از شر پروتئین‌های فرسوده و اندامک‌های سلولی است (Lai et al., 2017). با این‌حال، تحت شرایط خاصی مانند شرایط سرطانی، اتوفاژی می‌تواند در

1 Endothelial Nitric Oxide Synthase

بازسازی سلولی نقش داشته باشد (Gu et al., 2016; Ferro et al., 2020). هم‌چنین اتوفاژی نقش مهمی در بروز بیماری‌های قلبی مانند هیپرتروفی قلب دارد. طبق بسیاری از گزارش‌های اخیر، سرکوب گونه‌های فعال اکسیژن، التهاب و اتوفاژی می تواند هیپرتروفی قلب را کاهش دهد (Abdel-Daim et al., 2017; Gao et al., 2021). آلیسین برای نقش حیاتی آن در هیپرلیپیدمی، نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد گزارش شده است (Li et al., 2012).

آلیسین به‌عنوان یک ضد فشار خون عمل می‌کند و دلیل آن را می توان در واکنش‌پذیری آلیسین یافت. از آنجایی که آلیسین به سرعت تجزیه می شود، نشان داده شده است که یک واکنش پیچیده با تیول‌ها (به‌ویژه گلوتاتیون) منجر به آزاد شدن سولفید هیدروژن (H_2S) می‌شود (Benavides et al., 2007). سولفید هیدروژن با شل کردن سلول‌های عضلانی صاف اطراف رگ خونی که می‌توانند منبسط شوند، فشار خون را کاهش می‌دهد و در نتیجه باعث کاهش فشار خون می‌شود (Benavides et al., 2007). در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که آلیسین به طرق مختلف با بیماری‌های قلبی-عروقی مقابله می‌کند. به‌دلیل تأثیر اپیدمیولوژیک بالا و شیوع بیماری های قلبی-عروقی (Epstein, 1996) و باتوجه‌به‌این واقعیت که آلیسین جزء سیر تازه موجود در غذا است (Block, 2010). تلاش برای درک جزئیات بیشتر اساس مولکولی عمل آلیسین ضروری است.

اثرات ضد دیابتی آلیسین

دیابت یک اختلال متابولیک پیچیده با علل زمینه‌ای بی‌شماری است که با افزایش سطح گلوکز خون و متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین به‌دلیل اختلال در ترشح انسولین و/یا عملکرد انسولین مشخص می شود (Han et al., 2017). براساس برآوردهای سازمان جهانی بهداشت، موارد ابتلا به دیابت از ۱۰۸ میلیون در سال ۱۹۸۰ به ۴۲۲ میلیون در سال ۲۰۱۴ افزایش یافته است. شیوع دیابت در بزرگسالان در سراسر جهان از ۴/۷ درصد در سال ۱۹۸۰ به ۸/۵ درصد در سال ۲۰۱۴ افزایش یافته است. هفتمین عامل مرگ

و میر در جهان تا سال ۲۰۳۰، هایپرگلیسمی و تنش اکسیداتیو، که به آسیب بافتی و عوارض دژنراتیو کمک می‌کند، مسئول بیماری‌های قلبی–عروقی بالاتر در بین بیماران دیابتی است (Yan et al., 2017). داروها و مواد مغذی زیادی در بازار موجود است که در طبیعت عوامل ضد دیابتی قوی هستند. در میان تمام مواد مغذی شناخته شده، گیاه دارویی سیر در فرمولاسیون‌های مختلف ثابت کرده است که هم مقاومت به انسولین و هم هیپرگلیسمی را کاهش می‌دهد و در نتیجه از افراد دیابتی در برابر بیماری‌های قلبی–عروقی و سایر عوارض محافظت می‌کند.

مطالعات مختلف خواص هیپوگلیسمی آلیسین را به‌ویژه در مدل های حیوانی نشان داده‌اند. در خرگوش های دیابتی القا شده با آلوکسان، آلیسین همراه با تولبوتامید به طور قابل توجهی سطح قند خون را کاهش داد که نشان دهنده پتانسیل آن به عنوان یک عامل کاهش قند خون است (Augusti, 1975). علاوه بر این، آلیسین برای کاهش فشار خون، انسولین و سطوح تری گلیسیرید گزارش شده است (Elkayam et al., 2001). علاوه‌براین، آلیسین بر سطح انسولین و قند خون تأثیر و هم چنین از بافت پانکراس محافظت می کند (Osman et al., 2012; Abdulghafoor et al., 2021). آلیسین در کاهش چاقی، فشار خون بالا و دیابت نوع دوم که عوامل خطر مهم بیماری قلبی متابولیک هستند حمایت می‌کند (Younis et al., 2010). مطالعات انجام شده بر روی موش‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین نشان داده است که آلیسین دارای مزایای درمانی برای آسیب قلبی مرتبط با دیابت است. اثرات محافظتی در برابر اختلال عملکرد قلبی، آپوپتوز و پیشرفت فیبروز میوکارد نشان داد (Liu et al., 2012). در مطالعات بالینی شامل بیماران دیابتی نوع ۲، قرص‌های سیر حاوی ۳۰۰ میلی‌گرم و ۱/۳ درصد آلیسین در کاهش قابل توجه سطح کلسترول و *LDL* سرم موثر بوده است. هم‌چنین این قرص‌ها افزایش متوسطی در سطح کلسترول *HDL* نشان دادند، در حالی که تأثیر قابل توجهی بر سطح تری گلیسیرید سرم نداشتند

(Ashraf et al., 2005). افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند یکی از علل زمینه‌ای مقاومت به انسولین در دیابت و عوارض مرتبط با آن باشد (Asaba et al., 2005). آلیسین نقش ا سا سی در از بین بردن رادیکال‌های آزاد دارد (Chen et al., 2016) در نتیجه از انسولین جلوگیری می‌کند. درمان با متفورمین و سیر در بیماران دیابتی به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش گلوکز خون ناشتا (*FBG*) شد، اما درصد تغییر در گلوکز خون ناشتا با متفورمین مکمل با سیر بیشتر از متفورمین به تنهایی بود (Kumar et al., 2013). عصاره سیر در کاهش مقاومت به انسولین موثر گزارش شده است (Padiya and Banerjee, 2013).

فعالیت محافظ کبد

ترکیبات گوگردی و خواص آنتی اکسیدانی آلیسین با توانایی آن در محافظت از کبد در برابر اختلالات کبدی مختلف که با تنش اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی مشخص می شود، مرتبط است (Ipsen et al., 2018). در یک مطالعه آزمایشگاهی، تجویز آلیسین سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی *ALT* و *AST* را نرمال و نشانگرهای التهابی *TNF-α* و *IL-6* را کاهش داد، در حالی که اختلالات پاتولوژیک سلولی کبدی را نیز بهبود بخشید. مشخص شد که آلیسین تنش التهابی مرتبط با مسیر *TLR4/NF-kB* داخل کبدی را مسدود می‌کند (Wu et al., 2015).

خواص آنتی اکسیدانی آلیسین، نقش مهمی در محافظت از کبد در برابر پراکسیداسیون بیش از حد چربی دارد. در آسیب کبدی ناشی از دی-گالاکتوزامین/لیپوپلی ساکارید، آلیسین باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی *sGOT* و *sGPT* و افزایش سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدان شده و تنش اکسیداتیو را کاهش داد (Vimal and Devaki, 2004). علاوه‌براین، تجویز خوراکی آلیسین عملکرد سرم کبد را ترمیم و التهاب را کاهش داد (Saleh et al., 2021). در مدل‌های موش صدمه کبدی ناشی از تتراکلریدکربن، آلیسین با مهار تغییرات مضر پاتولوژیک در بافت کبد، خواص محافظتی از کبد نشان داد و علائمی از آدنوکارسینوم مجرای صفراوی یا

سلول‌های تومور را نشان نداد (Attia and Magdy, 2006). علاوه بر این، درمان ترکیبی آلیسین و اسیدهای چرب امگا ۳ باعث بهبود بافت کبد در مدل سمیت کبدی ناشی از پاراستامول[1] شد (Elsafty et al., 2022). هم چنین بیان شده است که قبل از درمان با آلیسین، اثرات ضد توموری تاموکسیفن را افزایش می‌دهد و با کاهش تنش اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و التهاب کبد، در برابر آسیب کبدی محافظت می‌کند، در حالی که فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را تقویت می‌کند (Suddek, 2014). به‌علاوه آلیسین به‌طور موثری آپوپتوز سلول‌های کبدی را کاهش و باعث بهبود آسیب کبدی می‌شود (Chu et al., 2013).

فعالیت ضدمیکروبی آلیسین

اخیراً گسترش باکتری‌های مقاوم به دارو به یک نگرانی جدی جهانی در درمان بیماری‌های عفونی تبدیل شده است. تعدادی از آنتی بیوتیک‌ها ساخته شده و برای درمان بیماری‌های عفونی استفاده می‌شود. با این حال، افزایش فراوانی در استفاده از چنین آنتی بیوتیک‌هایی منجر به تغییراتی در ویژگی‌های باکتریایی شده است و باکتری‌ها از طریق جهش‌های مولکول های هدف دارو، بیان بیش از حد پمپ‌های خروجی، تغییر در ترکیب غشای سلولی، تولید آنزیم‌های متابولیزه کننده و تشکیل بیوفیلم، توانایی مقاوم به دارو را به دست می آورند (López et al., 2010). باکتری‌ها دارای یک سیستم مانع، تشکیل بیوفیلم هستند که از ورود مواد ضد عفونی کننده، آنتی بیوتیک‌ها و مولکول‌های ایمنی میزبان به سلول‌های باکتری جلوگیری می‌کند و عامل اصلی مقاومت باکتری‌ها در برابر دارو است (Høiby, 2017). آلیسین، با مهار چسبندگی اولیه باکتریایی و ترشح مواد پلیمری خارج سلولی (*EPS*[2]) از تشکیل بیوفیلم جلوگیری می‌کند (Matsuura et al., 1988; Lihua et al., 2013; Ranjbar-Omid et al., 2015).

گزارش شد که آلیسین فعالیت آنتی بیوتیکی را نشان داده است (Cavallito and Bailey, 1944; Cavallito et al., 1944; Block,

1 Paracetamol

2 Extracellular Polymeric Substances

1985; Hanley and Fenwick, 1985). در قرن نوزدهم رابرت کخ ثابت کرد که باکتری‌ها باعث ایجاد و انتقال سیاه زخم می‌شوند و نظریه میکروب بیماری متولد شد. گزارش‌ها در مورد استفاده هدفمند از سیر به عنوان یک عامل ضد میکروبی به لوئی پاستور (Pasteur, 1858) بر می‌گردد و در جنگ جهانی اول از عصاره سیر در درمان‌های ضد باکتری و ضد عفونی کننده استفاده می‌شد. جداسازی و آزمایش ترکیبات ارگانوسولفور سیر برای فعالیت ضدمیکروبی در دهه ۱۹۴۰ انجام شد (Cavallito and Bailey, 1944). آلیسین علیه هر دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی فعال است، در حالی که پنی سیلین عملاً در برابر دومی (گرم منفی) مؤثر نیست (Cavallito and Bailey, 1944). هم‌چنین آلیسین در برابر پاتوژن‌های انسانی که در برابر آنتی بیوتیک‌های خاص مقاوم هستند، فعال است. یک مورد برجسته از چنین میکروبی، استافیلوکوکوس اورئوس[1] مقاوم به متی سیلین (*MRSA*) است که منشاء اصلی بسیاری از عفونت‌های بیمارستانی است. نشان‌داده شده است که این پاتوژن مهم به‌طور موثر توسط آلیسین مهار می‌شود (Cutler and Wilson, 2004). باکری و داگلاس (۲۰۰۵) اثر مهاری عصاره سیر با آلیسین را بر روی باکتری‌های دهان شامل ۱۳ نوع باکتری گرم مثبت و ۶ باکتری گرم منفی و یک نوع قارچ مطالعه کردند. محققان گزارش کردند که بخار آلیسین فعالیت ضد میکروبی در برابر باکتری‌های بیماری زا ریه از خود نشان می‌دهد (Reiter et al., 2017).

به‌طورکلی، فعالیت ضدمیکروبی عصاره سیر با محتوای آلیسین (Cañizares et al., 2004) همبستگی دارد و اگر تشکیل آلیسین در طول استخراج مهار (Cavallito et al., 1945) یا حذف شود (Hughes and Lawson, 1991) عصاره فعالیت ضدمیکروبی خود را از دست می‌دهد. روش موثر عمل که توسط آن آلیسین فواید ضد میکروبی خود را نشان می‌دهد شامل چندین فرآیند فیزیولوژیکی است که شامل تولید *RNA* و لیپید می‌شود (Rahman, 2007). نشان داده شده

1 Staphylococcus Aureus

است که آلیسین سنتز استیل-کوآنزیم A را که مستلزم استات کیناز و فسفوترانس استیلاز است، مسدود می کند. برخی دیگر از روش‌های اثر آلیسین شامل انسداد استیل کوآسنتتاز و شروع اکسیداسیون گلوتاتیون است که منجر به تغییر در پتانسیل اکسیداسیون و کاهش سلولی، فعالیت سلول‌های ایمنی افزایش یافته، تحریک آپوپتوز، اختلال در غشاء منجر به نشت محتوای سلولی، جلوگیری از جوانه‌زنی اسپور و رشد میسلیوم می‌شود (Rahman, 2007; Borlinghaus et al., 2014). بااین‌حال، فوجیساوا[1] و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که براساس مول به مول، عصاره سیر حاوی آلیسین دو برابر آلیسین مصنوعی در مهار استافیلوکوکوس اورئوس موثر است. این یافته‌ها یا اثرات هم‌افزایی آلیسین با سایر اجزای موجود در عصاره و یا اثر اضافی سایر ترکیبات ضد میکروبی را نشان می‌دهد.

ژانگ[2] (۱۹۹۲) گزارش داد که استفاده از آلیسین برای پیشگیری از برفک دهان در نوزادان منجر به کاهش قابل‌توجهی در بروز بیماری در مقایسه با گروه شاهد شد، در حالی که در مورد بی‌کربنات سدیم، هیچ تغییر قابل توجهی مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که آلیسین و بی‌کربنات سدیم هر دو در برابر برفک دهان موثر هستند، اما آلیسین موثرتر است (Zhang, 1992; Martin and Ernst, 2003).

فعالیت ضد قارچی آلیسین

آلیسین فراتر از خواص ضد باکتریایی قوی خود که به خوبی مستند شده است، اثرات سمی نیز بر سلول‌های قارچی نشان می‌دهد و قادر به مهار جوانه‌زنی هاگ و رشد هیف در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی است (Curtis et al., 2004). تلاش‌هایی برای استفاده از این فعالیت و توسعه آلیسین برای کاربرد در درمان پزشکی و حفاظت از گیاهان انجام شده است (Auger et al., 2004; Khodavandi et al., 2011).

آلیسین هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن در برابر بسیاری از گونه‌های قارچی بیماری‌زای گیاهی، که از اهمیت اقتصادی برخوردار هستند،

1 Fujisawa

2 Zhang

فعالیت امیدوارکننده‌ای نشان‌داد. به عنوان مثال، *Botrytis cinerea*، *Plectospherella cucumerina*، *Alternaria brassicicola* و *Magnaporthe grisea* در شرایط آزمایشگاهی توسط آلیسین موجود در آب سیر تازه در روش انتشار بشقاب با استفاده از آگار با اسپور مهار شدند (Curtis et al., 2004). در مطالعاتی، ضدعفونی بذر یک کاربرد موثر و بالقوه آلیسین بود. نشان داده شد که دانه‌های هویج آلوده به گونه‌های *Alternaria* با تیمار آب سیر در درجه‌ای مشابه با یک محصول ضدعفونی بذر تجاری ضدعفونی شدند (Slusarenko et al., 2008). در روشی دیگر، جوانه‌زنی و رشد گیاهچه‌های گندم آلوده به بیماری‌زا با تیمار با آب سیر افزایش‌یافت (Perelló et al., 2013). بنابراین، به‌نظر می‌رسد آلیسین در برنامه‌های ضدعفونی بذر در کشاورزی دارای پتانسیل است. مطالعات مختلف در مورد اثر آلیسین بر مخمر نانوایی نشان می‌دهد که با سایر مواد سمی قارچی شناخته شده مانند مس به‌صورت هم‌افزایی عمل می کند (Ogita et al., 2005; 2006; 2009). آلیسین بیان ژن‌های کدکننده آنزیم‌های متابولیسم اسید آمینه (به ویژه متیونین)، جذب آهن، زنجیره تنفسی، متابولیسم تیامین و تخریب پروتئین پروتئازومی را مختل می‌کند (Yu et al., 2010).

اثرات ضد انگلی آلیسین

کاربرد آلیسین و عصاره سیر می‌تواند یک روش جایگزین پایدار برای کنترل بیولوژیکی نماتدهای انگلی حیوانی باشد، زیرا اثرات نماتدکشی و ضد کرمی قابل توجه آن‌ها، عمدتاً در برابر انگل‌هایی که در برابر داروهای شیمیایی مصنوعی مقاومت ایجاد کرده‌اند. محققان فعالیت داروهای ضد کرم، گیاه دارویی سیر و گل جعفری[1] را در برابر *Haemonchus contortus* از طریق آزمایش های *in vitro* و *in vivo* نشان داد که اثر هم‌افزایی هر دو عصاره را با کاهش ۸۷/۵ درصدی بر روی *H. contortus* زمانی که جربیل های آلوده به عنوان حیوان مدل استفاده می‌شدند، بیان کردند (Palacio-Landín et al., 2015). رضا و همکاران (۲۰۱۶) پتانسیل ضد

1 *Tagetes erecta*

کرم، در شرایط آزمایشگاهی گیاهان دارویی مختلف از جمله سیر را در برابر بیماری‌های آسکاریدیا گالی در پرندگان گزارش کرد. سینگ و ناگایچ[1] (۲۰۰۰) نشان دادند که اسانس سیر توانایی کاهش مصرف اکسیژن، جذب گلوکز و محتوای گلیکوژن را در کرم‌های انگلی، به‌ویژه *A.galli* و *Heterakis gallinarum* دارد. علاوه بر این، ولکرز[2] و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کرد که جزء آلیسین از عصاره آبی سیر دارای اثر ضد کرم در برابر عفونت *A. galli* را دارد. کورتس[3] و همکاران (۲۰۱۷) با استفاده از مدل موش اکینوستوما کاپرونی (*Echinostoma caproni*) اثرات ترماتوسیدال سیر را برای مدیریت ترماتودهای غذایی روده‌ای نشان داد. نتایج نشان داد که حیوانات تحت درمان با سیر فعالیت ضد کرمی را نشان دادند

سیر باعث ایجاد بو در تنفس و پوست می‌شود (Mader, 1990) و گاه به گاه واکنش های آلرژیک ایجاد می‌کند (Siegers, 1992). سایر عوارض جانبی مرتبط با سیر عبارت‌اند از: اختلالات معده و اسهال (Nakagawa et al., 1980; Caporaso et al., 1983; Desai et al., 1990)، کاهش پروتئین و کلسیم (Miyamoto et al., 1938; Shashikanth et al., 1986)، کم خونی (Katsunuma, 1932; 1934; Yu and Wu, 1989)، آسم (Lybarger et al., 1982; von Kirsten and Meister, 1985)، درماتیت‌تماسی (Mitchell, 1980; Burden et al., 1984; Parish et al., 1987; Lembo et al., 1991; McFadden et al., 1992; Garty, 1993)، مهار سوپرماتوژنز (Dixit and Joshi, 1982; Qian et al., 1986) و آسیب پوشش روده و معده (Kodera, 1997).

نتیجه‌گیری

سیر حاوی ترکیب فعال بیوشیمیایی آلیسین است و محتوای آنتی اکسیدانی بالای آن باعث بهبود سلامتی آن می شود. آلیسین یک ماده فرار است که از اسیدهای آمینه توسط واکنش‌های کاتالیزور آنزیمی در حبه‌های سیر له شده تولید می شود. علاوه بر این، سیر

1 Singh and Nagaich
2 Velkers
3 Cortes

به دلیل خواص ارگانولپتیک درمانی و منحصـــربه‌فرد خود، در فرهنگ غذایی به‌عنوان یک طعم‌دهنده طبیعی (ادویه) برای تهیه انواع غذاها در سرا سر جهان ا ستفاده می شود. اثر دارویی آلیسین از جمله: فعالیت محافظت‌کننده عصـــبی، ضـــد التهابی، ضـــد ســـرطانی، ضـــد اکســـیداتیو،ضـــد دیابت و محافظت از قلب و کبد می‌باشـــد. با توجه به اثرات مفید سیر و آلیسین جزء فعال زیستی آن، می‌توان از آن برای تولید محصولات دارویی و غذا های کاربردی اســـتفاده کرد. با این حال، تحقیقات بیشـــتر در قالب آزمایش های بالینی گســـترده و م طالعات کنترل کیفیت برای تعیین غلظت‌های منا سب و ارزیابی اثربخ شی آلیســـین برای درمـــان بیمـــاری‌هـــای مختلف ضـــروری اســـت. علاوه‌براین، تحقیقات بیشـــتری برای روشـــن کردن مکانیسم دقیق آلیسین لازم ا ست که در برابر بیماری ها محافظت می‌کند. امیدواریم این بررســـی کمک کند تا برخی از متون علمی در مورد اثرات آلیســـین مورد توجه محققان علاقه‌مند قرار گیرد که ممکن اســـت در ادامه به درک ما از این مولکول جذاب کمک کنند.

منابع

- Abdel-Daim, M.M., Kilany, O., Khalifa, H.A. and Ahmed, A.A.M. (2017). Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 80, 745–753.
- Abdulghafoor, H.A., Ramadhan, S.J. and Nawfal, AJ. (2021). Therapeutic effects of allicin against the diabetes mellitus induced by streptozotocin in male rats. Natural Volatiles and Essential Oils, 8, 8934–8945.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (2008). Molecular biology of the cell (5th ed.). New York: Garland Science.
- Asaba, K., Tojo, A., Onozato, M. L., Goto, A., Quinn, M. T. and Fujita, T. (2005). Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy. Kidney International, 67, 1890–1898.
- Ashraf, R., Aamir, K., Shaikh, A.R. and Ahmed, T. (2005). Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 17, 60–64.
- Attia, M.N.T. and Magdy, AA. (2006). Hepatoprotective activity of allicin against carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. Journal of Biological Sciences, 6, 457–468.
- Auger, J., Arnault, I., Diwo-Allain, S., Ravier, N., Molia, F. and Pettiti, M. (2004). Insecticidal and fungicidal potential of Allium substances as biofumigants. Agroindustria, 3, 5–8.
- Augusti, K.T. (1975). Studies on the effect of allicin (diallyl disulphide-oxide) on alloxan diabetes. Experientia, 31, 263–1265.
- Avicenna A. (1988). Al Qanoon Fil Tib. Translated by Sharafkandi, S. Soroosh Press, IV vol., PP.122-178, Tehran, Iran.
- Bailey, H.H., Ripple, G., Tutsch, K.D., Arzoomanian,

Slusarenko, A.J. (2014). Allicin: Chemistry and biological properties. Molecules, 19, 12591–12618.
- Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M.C.H., Nwachukwu, I.D. and Slusarenko, A.J. (2014). Allicin: Chemistry and biological properties, Molecules 19, 12591–12618.
- Brewster, J.L. (2008). Onions and Other Vegetable Alliums; CABI Publishing: Wallingford, UK.
- Budson, A.E. and Solomon, P.R. (2021). Memory Loss, Alzheimer's disease, and Dementia-E-Book: A Practical Guide for Clinicians; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands.
- Burden, E., Ahmed, S., Jain, M.K., Crecely, R.W., Apitz-Castro, R. and Cruz, M.R. (1984). Ajoene: A Potent Antithrombic Agent from Garlic. Journal of the American Chemical Society, 106, 8295–8296.
- Cañizares, P., Gracia, I., Gómez, L.A., García, A., de Argila, C.M., Boixeda, D. R.Z., Alberti, D., Feierabend, C., Mahvi, D., Schink, J., Pomplun, M. and Mulcahy, R.T. (1997). Phase I study of continuous-infusion L-S, R-buthionine sulfoximine with intravenous melphalan. Journal of the National Cancer Institute, 89, 1789–1796.
- Bakri, I.M. and Douglas, C.W.I. (2005). Inhibitory Effect of Garlic Extract on Oral Bacteria. Archives of Oral Biology, 50, 645–651.
- Benavides, G.A., Squadrito, G.L., Mills, R.W., Patel, H.D., Isbell, T.S., Patel, R.P., Darley Usmar, V.M., Doeller, J. and Kraus, D.W. (2007). Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104, 17977–17982.
- Block, E. (1985). The Chemistry of Garlic and Onions. Scientific American, 252, 114–119.
- Block, E. (2010). Garlic and Other Alliums—The Lore and The Science; RSC publishing: Cambridge, UK.
- Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C. H., Nwachukwu, I.D. and

Principle of Allium Sativum. II. Determination of the Chemical Structure. Journal of the American Chemical Society, 66, 1952–1954.
- Celermajer, D.S., Chow, C. K., Marijon, E., Anstey, N.M. and Woo, K.S. (2012). Cardiovascular disease in the developing world: Prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. Journal of the American College of Cardiology, 60, 1207–1216.
- Chan, J.Y.Y., Yuen, A.C., Chan, R.Y. and Chan, S. (2013). A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. Phytotherapy Research, 27, 637–646.
- Chen, S., Tang, Y., Qian, Y., Chen, R., Zhang, L. and Wo, L. (2014). Allicin prevents H2O2- induced apoptosis of HUVECs by inhibiting an oxidative stress pathway. BMC Complementary and Alternative Medicine, 14, 1–8.
- Chen, X., Pang, S., Lin, J., Xia, J. and Wang, Y. (2016). Allicin prevents oxidized low density lipoprotein and de Rafael, L. (2004). Thermal degradation of allicin in garlic extracts and its implication on the inhibition of the in vitro growth of helicobacter pylori. Biotechnology Progress, 20, 32–37.
- Caporaso, N., Smith, S.M. and Eng, R.H.K. (1983). Antifungal Activity in Human Urine and Serum after Ingestion of Garlic (Allium Sativum). Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23, 700–702.
- Cavallito, C., Bailey, J. and Buck, J. (1945). The antibacterial principle of Allium sativum. III. Its precursor and “essential oil of garlic”. Journal of the American Chemical Society, 67, 1032–1033.
- Cavallito, C.J. and Bailey, J.H. (1944). Allicin, the Antibacterial Principle of Allium Sativum. I. Isolation, Physical Properties and Antibacterial Action. Journal of the American Chemical Society, 66, 1950–1951.
- Cavallito, C.J., Buck, J.S. and Suter, C.M. (1944). Allicin, the Antibacterial

Antoli, C. (2017). Effects of dietary intake of garlic on intestinal trematodes. Parasitology Research, 116, 2119–2129.

- Curtis, H., Noll, U., Störmann, J. and Slusarenko, A.J. (2004). Broad-spectrum activity of the volatile phytoanticipin allicin in extracts of garlic (Allium sativum L.) against plant pathogenic bacteria, fungi and Oomycetes. Physiological and Molecular Plant Pathology, 65, 79–89.
- Cutler, R.R. and Wilson, P. (2004). Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. British Journal of Biomedical Science, 61, 71–74.
- D'Argenio, G., Mazzone, G., Ribecco, M.T., Lembo, V., Vitaglione, P. and Guarino, M. (2013). Garlic extracts attenuating rat liver fibrosis by inhibiting TGF-β1. Clinical Nutrition, 32, 252–258.
- Dannesteter, J. (2003). AVESTA: VENDIDAD: induced endothelial cell injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress pathway. BMC Complementary and Alternative Medicine, 16, 1–6.
- Chmelíkov´a, E., N˘eme˘cek, D., M Dvo˘r´akov´a, M., Heroutova´, I. and Sedmíkov´a, M. (2018). Organosulphur garlic compounds influence viability of mammalian cells: A review, Scientia Agriculturae Bohemica, 49, 9–16.
- Chu, Y.L., Ho, C.T., Chung, J.G., Raghu, R., Lo, Y.C. and Sheen, L.Y. (2013) Allicin induces anti human liver cancer cells through the p53 gene modulating apoptosis and autophagy. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 61, 9839–9848.
- Chung, L.Y. (2006). The antioxidant properties of garlic compounds: Allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. Journal of Medicinal Food, 9, 205–213.
- Cortes, A., Garcia-Ferrus, M., Sotillo, J., Esteban, J. G., Toledo, R. and Munoz-

Cellular Cardiology, 124, 1–11.
- Ding, G., Zhao, J. and Jiang, D. (2016). Allicin inhibits oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis by promoting PI3K/AKT and CREB/ERK signaling in osteoblast cells. Experimental and Therapeutic Medicine, 11, 2553–2560.
- DiPaolo, J.A. and Carruthers, C. (1960). The effect of allicin from garlic on tumor growth, Cancer Research, 20, 431–434.
- Dirsch, V.M., Kiemer, A.K., Wagner, H. and Vollmar, A.M. (1998). Effect of Allicin and Ajoene, 2 Compounds of Garlic, on Inducible Nitric Oxide Synthase. Atherosclerosis, 139, 333–339.
- Dixit, V.P. and Joshi, S. (1982). Effects of Chronic Administration of Garlic (Allium Sativum) on Testicular Function. Indian Journal of Experimental Biology, 20, 534–536.
- Elkayam, A., Mirelman, D., Peleg, E., Wilchek, M., Miron, T. and Rabinkov, A. Fargard 20: The origins of medicine.Translated from Sacred Books of the East, American Edition, New York, The Christian Literature Company, 1898, [online], Available at www.avesta.org.
- Desai, H.G., Kairo, R.H. and Choksi, A.P. (1990). Effect of Ginger and Garlic on DNA Content of Gastric Aspirate. Indian Journal of Medical Research, 92, 139–141.
- Dhanarasu, S. (2017). Protective role of allicin (Diallyl thiosulfinate) on cell surface glycoconjugate moieties in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced oral carcinogenesis. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 16, 1797–1804.
- Diaz, L.S., Schuman, M.L., Aisicovich, M., Toblli, J.E., Pirola, C.J., Landa, M.S. and García, S.I. (2018). Angiotensin II requires an intact cardiac thyrotropin-releasing hormone (TRH) system to induce cardiac hypertrophy in mouse. Journal of Molecular and

- Feldberg, R.S., Chang, S.C., Kotik, A.N., Nadler, M., Neuwirth, Z., Sundstrom, D.C. and Thompson, N.H. (1988). In Vitro Mechanism of Inhibition of Bacterial Cell Growth by Allicin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 32, 1763–1768.
- Ferro, F., Servais, S., Besson, P., Roger, S., Dumas, J.F. and Brisson, L. (2020). Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling. In Seminars in Cell Developmental Biology; Academic Press: Cambridge, MA, USA, Volume 98.
- Fujisawa, H., Suma, K., Origuchi, K., Seki, T. and Ariga, T. (2008). Thermostability of allicin determined by chemical and biological assays. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 72, 2877–2883.
- Fujisawa, H., Watanabe, K., Suma, K., Origuchi, K., Matsufuji, H., Seki, T. and Ariga, T. (2009). Antibacterial potential of garlic derived allicin and its (2001). The Effects of Allicin and Enalpril in Fructose-Induced Hyperinsulinemic, Hyperlipidemic, Hypertensive Rats. American Journal of Hypertension, 14, 377–381.
- Elsafty, M., Abdeen, A. and Aboubakr, M. (2022). Protective effect of allicin and omega-3 against paracetamol induced hepatic toxicity. Benha Veterinary Medical Journal, 43, 26–31.
- Epstein, F.H. (1996). Cardiovascular disease epidemiology: A journey from the past into the future. Circulation, 93, 1755–1764.
- Estrela, J.M., Ortega, A. and Obrador, E. (2006). Glutathione in cancer biology and therapy. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 43, 143–181.
- Fabricant, D.S. and Farnsworth, N.R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environmental Health Perspectives, 109, 69–75.

- Garty, B.Z. (1993). Garlic Burns. Pediatrics, 91, 658–659.
- Granroth, B. (1970). Biosynthesis and decomposition of cysteine derivatives in onion and other Allium species. Annales Academiæ Scientiarum Fennicæ, 154, 4–71.
- Gu, J., Hu, W., Song, Z.P., Chen, Y.G., Zhang, D.D. and Wang, C.Q. (2016). Rapamycin inhibits cardiac hypertrophy by promoting autophagy via the MEK/ERK/Beclin-1 pathway. Frontiers in Physiology, 7, 104.
- Guo, Y., Zhang, K., Wang, Q., Li, Z., Yin, Y. and Xu, Q. (2011). Neuroprotective effects of diallyl trisulfide in SOD1-G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Brain Research, 1374, 110–115.
- Han, X., Tao, Y.L., Deng, Y.P., Yu, J.W., Cai, J. and Ren, G.F. (2017). Metformin ameliorates insulitis in STZ-induced diabetic mice. peer journal, 5, e3155.
cancellation by sulfhydryl compounds. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 73, 1948–1955.
- Gao, C., Jiang, X., Wang, H., Zhao, Z. and Wang, W. (2013). Drug metabolism and pharmacokinetics of organosulfur compounds from garlic. Journal of Drug Metabolism & Toxicology, 4, 159.
- Gao, X.Y., Geng, X.J., Zhai, W.L., Zhang, X.W., Wei, Y. and Hou, G.J. (2015). Effect of combined treatment with cyclophosphamidum and allicin on neuroblastoma-bearing mice. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 8, 137–141.
- Gao, Y., Zhao, D., Xie, W.Z., Meng, T., Xu, C., Liu, Y., Zhang, P., Bi, X. and Zhao, Z. (2021). Rap1GAP Mediates Angiotensin II-Induced Cardiomyocyte Hypertrophy by Inhibiting Autophagy and Increasing Oxidative Stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 7848027.

allicin and its transformation products obtained by microwaves in methanol: Antioxidant activity and effect on cell growth. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 29, 189–194.
- Ilić, D., Nikolić, V., Nikolić, L., Stanković, M., Stanojević, L. and Cakić, M. (2011). Allicin and related compounds: Biosynthesis, synthesis and pharmacological activity. Physics, Chemistry and Technology, 9, 9–20.
- Ipsen, D.H., Lykkesfeldt, J. and Tveden-Nyborg, P. (2018) Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cellular and Molecular Life Sciences. 75, 3313–3327.
- Jiang, X., Zhang, Y., Li, F., Zhu, Y., Chen, Y., Yang, S. and Sun, G. (2015). Allicin as a possible adjunctive therapeutic drug for stage II oral submucous fibrosis: A preliminary clinical trial in a Chinese cohort. International Journal of Oral and
- Hanley, A.B. and Fenwick, G.R. (1985). Cultivated Alliums. Journal of Plant Foods, 6, 211–238.
- Hassan, H.T. (2004). Ajoene (Natural Garlic Compound): A New Anti-Leukaemia Agent for AML Therapy. Leukemia Research, 28, 667–671.
- Hechtman, L. (2018). Clinical Naturopathic Medicine; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands.
- Høiby, N. (2017). A short history of microbial biofilms and biofilm infections. APMIS, 125, 272-275.
- Hughes, B. and Lawson, L. (1991). Antimicrobial effects of Allium sativum L. (garlic), Allium ampeloprasum L. (elephant garlic), and Allium cepa L. (onion), garlic compounds and commercial garlic supplement products. Phytotherapy Research, 5, 154–158.
- Ili´c, D.P., Stojanovi´c, S., Najman, S., Nikolic, V.D., Stanojevi´c, L.P. and Ta´ci´c, A. (2015). Biological evaluation of synthesized

model. FEMS Microbiology Letters, 315, 87–93.
- Kleijnen, J., Knipschild, P. and ter Riet, G. (1989). Garlic, onions and cardiovascular risk factors. A review of the evidence from human experiments with emphasis on commercially available preparations. British Journal of Clinical Pharmacology, 28, 535–544.
- Koca, F.D., Yilmaz, D.D., Onmaz, N.E., Yilmaz, E. and Ocsoy, I. (2020). Green synthesis of allicin based hybrid nanoflowers with evaluation of their catalytic and antimicrobial activities. Biotechnology Letters, 42, 1683–1690.
- Kodera, Y. (1997). Dietary Tolerance/Absorption/Metab olism of Phytochemicals in Garlic. In: Nutra- ceuticals-Designer Foods III, Garlic, Soy and Licorice; Lanchance, P.; Ed.; Food and Nutrition Press: Trumbell, CT, 95–105.
- Kris-Etherton, P.M., Hecker, K.D., Bonanome, A., Coval, S.M., Binkoski, A.E., Hilpert, K.F., Griel, A.E. and Etherton, T.D. (2002). Maxillofacial Surgery, 44, 1540–1546.
- Jiang, X.W., Zhang, Y., Song, G.D., Li, F.F., Peng, H.Y., Yang, S.K. and Sun, G.L. (2012). Clinical evaluation of allicin oral adhesive tablets in the treatment of recurrent aphthous ulceration. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology, 113, 500–504.
- Kang, N.S., Moon, E.Y., Cho, C.G. and Pyo, S. (2001). Immunomodulating Effect of Garlic Component, Allicin, on Murine Peritoneal Macrophages. Nutrition Research, 21, 617–626.
- Katsunuma, S. (1932). On Effect of Garlic on Anemia. Experimental Medicine, 18, 442–444.
- Khodavandi, A., Alizadeh, F., Harmal, N.S., Sidik, S.M., Othman, F., Sekawi, Z., Jahromi, M.A.F., Ng, K.P. and Chong, P.P. (2011). Comparison between efficacy of allicin and fluconazole against Candida albicans in vitro and in a systemic candidiasis mouse

enzymes by allicin. Indian Journal of Pharmacology, 47, 444–446.
- Kuzutani, S. (1934). On Effects of Garlic (Allium Scorodoprasum L.) on Anemia. Clinical Hematology. 3, 1175–1233.
- Lai, L., Chen, J., Wang, N., Zhu, G., Duan, X. and Ling, F. (2017). MiRNA-30e mediated cardioprotection of ACE2 in rats with Doxorubicin- induced heart failure through inhibiting cardiomyocytes autophagy. Life Sciences, 169, 69–75.
- Landman, W.J.M. (2011). Efficacy of allicin from garlic against Ascaridia galli infection in chickens. Poultry Science, 90, 364–368.
- Lang, A., Lahav, M., Sakhnini, E., Barshack, I., Fidder, H.H., Avidan, B., Bardan, E., Hershkoviz, R., Bar-Meir, S. and Chowers, Y. (2004). Allicin Inhibits Spontaneous and TNF-Induced Secretion of Proinflammatory Cytokines and Chemokines from Intestinal Epithelial Cells. Clinical Nutrition, 23, 1199–1208.
Bioactive compounds in foods: Their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. American Journal of Medicine, 113, 71–88.
- Ku, D.D., Abdel-Razek, T.T., Dai, J., Kim-Park, S.A., Fallon, M.B. and Abrams, G.A. (2002). Garlic and its active metabolite allicin produce endothelium and nitric oxidedependent relaxation in rat pulmonary arteries. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 29, 84–91.
- Kumar, R., Chhatwal, S., Arora, S., Sharma, S., Singh, J., Singh, N., Bhandari, V. and Khurana, A. (2013). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, antiinflammatory and adenosine deaminase–lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 6, 49-56.
- Kumar, S. (2015). Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase

Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways. Cardiovascular Drugs and Therapy, 26, 457–465.

- Li, X.H., Li, C.Y., Xiang, Z.G., Zhong, F., Chen, Z.Y. and Lu, JM. (2010). Allicin can reduce neuronal death and ameliorate the spatial memory impairment in Alzheimer's disease models. Neurosciences, 15, 237–243.
- Lihua, L., Jianhuit, W., Jialini, Y., Yayin, L. and Guanxin, L. (2013). Effects of allicin on the formation of Pseudomonas aeruginosa biofinm and the production of quorum-sensing controlled virulence factors. Polish Journal of Microbiology, 62, 243-251.
- Liu, C., Cao, F., Tang, Q., Yan, L., Dong, Y. and Zhu, L. (2010). Allicin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis via attenuating reactive oxygen species dependent signaling pathways. Journal of Nutritional Biochemistry, 21, 1238–1250.
- Lembo, G., Balato, N., Patruno, C., Auricchio, L. and Ayala, F. (1991). Allergic Contact Dermatitis Due to Garlic (Allium Sativum). Contact Dermatitis, 25, 330–331.
- Leontiev, R., Hohaus, N., Jacob, C., Gruhlke, M.C.H. and Slusarenko, A.J. (2018). A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin. Scientific Reports, 8, 6763.
- Li, F., Li, Q., Wu, S. and Tan, Z. (2017). Salting-out extraction of allicin from garlic (Allium sativum L.) based on ethanol/ammonium sulfate in laboratory and pilot scale. Food Chemistry, 217, 91–97.
- Li, X., Ni, J., Tang, Y., Wang, X., Tang, H., and Li, H. (2018). Allicin inhibits mouse colorectal tumorigenesis through suppressing the activation of STAT3 signaling pathway. Natural Product Research, 33, 2722–2725.
- Li, X.H., Li, C.Y., Xiang, Z.G., Hu, J.J., Lu, J.M., Tian, R.B. and Jia, W. (2012).

I.L. (1982). Occupational Asthma Induced by Inhalation and Ingestion of Garlic. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 69, 448–454.
- Mader, F.H. (1990). Treatment of Hyperlipidaemia with Garlic Powder Tablets. Arzneimittel Forschung, 40, 3–8.
- Marchese, A., Barbieri, R., Sanches-Silva, A., Daglia, M., Nabavi, S.F., Jafari, N.J. and Nabavi, S.M. (2016). Antifungal and antibacterial activities of allicin: A review. Trends in Food Science and Technology, 52, 49–56.
- Martin, K.W. and Ernst, E. (2003). Herbal medicines for treatment of fungal infections: A systematic review of controlled clinical trials. Mycoses, 47, 87–92.
- Mathialagan, R., Mansor, N., Al-Khateeb, B., Mohamad, M. H. and Shamsuddin, M. R. (2017). Evaluation of allicin as soil urease inhibitor. Procedia engineering: Vol. 184, 449–459.
- Liu, H., Mao, P., Wang, J., Wang, T. and Xie, C.H. (2015). Allicin protects PC12 cells against 6-OHDA-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction via regulating mitochondrial dynamics. Cellular Physiology and Biochemistry, 36, 966–979.
- Liu, S.G., Ren, P.Y., Wang, G.Y., Yao, S.X. and He, X.J. (2015). Allicin protects spinal cord neurons from glutamate-induced oxidative stress through regulating the heat shock protein 70/inducible nitric oxide synthase pathway. Food & Function, 6, 321–330.
- Liu, Y., Qi, H., Wang, Y., Wu, M., Cao, Y. and Huang, W. (2012).Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine, 19, 693–698.
- López, D., Vlamakis, H. and Kolter, R. (2010). Biofilms. Cold Spring Harb Perspect Biol 2: a000398.
- Lybarger, J.A., Gallagher, J.S., Pulver, D.W., Litwin, A., Brooks, S. and Bernstein,

Allicin: Preparation and Applications. Analytical Biochemistry, 331, 364–369.
- Miron, T., Wilchek, M., Sharp, A., Nakagawa, Y., Naoi, M. and Nozawa, Y. (2008). Allicin inhibits cell growth and induces apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 and U937 cells. Journal of Nutritional Biochemistry, 19, 524–535.
- Mitchell, J.C. (1980). Contact Sensitivity to Garlic (Allium). Contact Dermatol, 6, 356–357.
- Miyamoto, T. (1938). Effects of Garlic Water-Soluble but Alcohol-Insoluble Component and Garlic Volatile Oil on Blood Serum Protein and Residual Nitrogen. Manchurian Thorn, 28, 285–296.
- Mondal, A., Banerjee, S., Bose, S., Mazumder, S., Haber, RA. and Farzaei, M.H. (2022). Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. Pharmacological Research, 175, 105837.
- Matsuura, H., Ushiroguchi, T., Itakura, Y., Hayashi, N. and Fuwa, T. (1988). A furostanol glycoside from garlic, bulbs of Allium sativum L. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 36, 3659-3663.
- Mayeux, P.R., Agrawal, K.C., Tou, J.S.H., King, B.T., Lippton, H.L. and Hyman, A.L. (1988). The pharmacological effects of allicin, a constituent of garlic oil. Agents and Actions, 25, 182–190.
- McFadden, J.P., White, I.R. and Rycroft, R.J. (1992). Allergic Contact Dermatitis from Garlic. Contact Dermatitis, 27, 333–334.
- Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S. and Sarahroodi, S. (2013). Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 16, 1031–1048.
- Miron, T., Bercovici, T., Rabinkov, A., Wilchek, M. and Mirelman, D. (2004).

ergosterol trafficking. Planta Medica, 75, 222–226.
- Ogita, A., Fujita, K., Taniguchi, M. and Tanaka, T. (2006). Enhancement of the fungicidal activity of amphotericin B by allicin, an allyl-sulfur compound from garlic, against the yeast Saccharomyces cerevisiae as a model system. Planta Medica, 72, 1247–1250.
- Ogita, A., Fujita, K.I., Taniguchi, M. and Tanaka, T. (2006). Dependence of synergistic fungicidal activity of Cu2+ and allicin, an allyl sulfur compound from garlic, on selective accumulation of the ion in the plasma membrane fraction via allicin-mediated phospholipid peroxidation. Planta Medica, 72, 875–880.
- Ogita, A., Hirooka, K., Yamamoto, Y., Tsutsui, N., Fujita, K.I., Taniguchi, M. and Tanaka, T. (2005). Synergistic fungicidal activity of Cu2+ and allicin, an allyl sulfur compound from garlic, and its relation to the role of alkyl hydroperoxide reductase 1 as a cell surface defense in
- Nakagawa, S., Masamoto, K. Sumiyoshi, H., Kunihiro, K. and Fuwa, T. (1980). Effect of Raw Garlic Juice and Aged Garlic Extract on Growth of Young Rats and Their Organs After Peroral Administration. Journal of Toxicological Sciences, 5, 91–112.
- Ngo, S.N.T., Williams, D.B., Cobiac, L. and Head, R.J. (2007). Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. Journal of Nutrition, 137, 2264–2269.
- O'Dwyer, P.J., Hamilton, T.C., LaCreta, F.P., Gallo, J.M., Kilpatrick, D., Halbherr, T., Brennan, J., Bookman, M.A., Hoffman, J. and Young, R.C. (1996). Phase I trial of buthionine sulfoximine in combination with melphalan in patients with cancer. Journal of Clinical Oncology, 14, 249–256.
- Ogita, A., Fujita, K. and Tanaka, T. (2009). Enhancement of the fungicidal activity of amphotericin B by allicin: Effects on intracellular

atherosclerotic human aortic cells, Lipids, 32, 1055–1060.
- Osman, M.T., Adnan, A., Bakar, N.S. and Alashkham, F. (2012). The potential immunomodulatory effect of allicin administration in autommune disease process of type 1 diabetes mellitus. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 4, 440–444.
- Padiya, R. and Banerjee, S.K. (2013). Garlic as an anti diabetic agent: recent progress and patent reviews. Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture, 5, 105- 127.
- Palacio-Landín, J., Mendoza-de Gives, P., Salinas-Sánchez, D.O., López-Arellano, M.E., Liébano-Hernández, E. and Hernández-Velázquez, V. M. (2015). In vitro and in vivo nematocidal activity of Allium sativum and Tagetes erecta extracts against Haemonchus contortus. Turkiye Parazitoloji Dergisi, 39, 260–264.
- Papini, E., Satin, B., Bucci, C., De Bernard, M., Telford, Saccharomyces cerevisiae. Toxicology, 215, 205–213.
- Okada, Y., Tanaka, K., Fujita, I., Sato, E. and Okajima, H. (2005). Antioxidant activity of thiosulfinates derived from garlic. Redox Report, 10, 96–102.
- Omar, S.H, and Al-Wabel, N.A. (2010). Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. Saudi Pharmaceutical Journal, 18, 51–58.
- Onyango, I.G. (2018). Modulation of mitochondrial bioenergetics as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease. Neural Regeneration Research, 13, 19–25.
- Oommen, S., Anto, R.J., Srinivas, G. and Karunagaran, D. (2004). Allicin (from garlic) induces caspasemediated apoptosis in cancer cells. European Journal of Pharmacology, 485, 97–103.
- Orekhov, A.N. and Tertov, V.V. (1997). In vitro effect of garlic powder extract on lipid content in normal and

- Perelló, A., Gruhlke, M. and Slusarenko, A.J. (2013). Effect of garlic extract on seed germination, seedling health, and vigour of pathogen infested wheat. Journal of Plant Protection Research, 53, 317–323.
- Pierson, S. (1994). Garlic Product Organosulfur Chemistry, Pharmacology and Toxicology: An Over-view for Pharmacists. Pharmalert.
- Qian, Y.X., Shen, P.J., Xu, R.Y., Liu, G.M., Yang, H.Q., Lu, Y.S., Sun, P., Zhang, R.W., Qi, L.M. and Lu, Q.H. (1986). Spermicidal Effect in Vitro by the Active Principle of Garlic. Contraception, 34, 295–302.
- Rabinkov, A., Miron, T., Konstantinovski, L., Wilchek, M., Mirelman, D. and Weiner, L. (1998). The mode of action of allicin: Trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1379, 233–244.
- Rabinowitch, H.D. and Currah, L. (2002). Allium J.L. and Manetti, R. (1997). The Small GTP Binding Protein Rab7 is Essential for Cellular Vacuolation Induced by Helicobacter Pylori Cytotoxin. European Molecular Biology Organization, 16, 15–24.
- Parish, R.A., Mcintrite, S. and Heimbach, D.M. (1987). Garlic Burns: A Naturopathic Remedy Gone Awry. Pediatric Emergency Care, 3, 258–260.
- Park, S.Y., Cho, S.J., Kwon, H.C., Lee, K.R., Rhee, D.K. and Pyo, S. (2005). Caspaseindependent cell death by allicin in human epithelial carcinoma cells: Involvement of PKA. Cancer Letters, 224, 123–132.
- Pasteur, L. (1858). Memoire sur la fermentation appelee lactique. Mémoires de la Société Royale des Sciences, de l'Agriculture et des Arts, a Lille, 5, 13–26.
- Peng, Y. and Hu, K. (2018). Effect of garlic on rats with chronic intermittent hypoxia combined with diabetes mellitus. Molecular Medicine Reports, 17, 6174–6184.

vivo anthelmintic potential of different medicinal plants against Ascaridia galli infection in poultry birds. World's Poultry Science Journal, 72, 115–123.
- Reiter, J., Levina, N., van der Linden, M., Gruhlke, M., Martin, C. and Slusarenko, A.J. (2017). Diallylthiosulfinate (allicin), a volatile antimicrobial from garlic (Allium sativum), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor. Molecules, 22, E1711.
- Ried, K., Toben, C. and Fakler, P. (2013). Effect of garlic on serum lipids: An updated meta-analysis. Nutrition Reviews, 71, 282–299.
- Rivlin, R.S. (2001). Historical perspective on the use of garlic. Journal of Nutrition, 131, 951S–954S.
- Rojas, P., Serrano-García, N., Medina-Campos, O.N., Pedraza-Chaverri, J., Maldonado, P.D., Ruiz-Sa´nchez, E. (2011). S-Allylcysteine, a garlic compound, protects against oxidative stress in 1-methyl-Crop Science: Recent Advances; CABI Publishing: Wallingford, UK.
- Rahman, K. and Lowe, G. (2006). Garlic and cardiovascular disease: A critical review. Journal of Nutrition, 136, 736–740.
- Rahman, M.S. (2007). Allicin and other functional active components in garlic: Health benefits and bioavailability. International Journal of Food Properties, 10, 245–268.
- Ranjbar-Omid, M., Arzanlou, M., Amani, M., Shokri Al-Hashem, S.K., Amir Mozafari, N. and Peeri Doghaheh, H. (2015). Allicin from garlic inhibits the biofilm formation and urease activity of Proteus mirabilis in vitro. FEMS Microbiology Letters, 362, fnv049.
- Rastogi, S., Pandey, M. M. and Rawat, A. (2016). Traditional herbs: A remedy for cardiovascular disorders. Phytomedicine, 23, 1082–1089.
- Raza, A., Muhammad, F., Bashir, S., Aslam, B., Anwar, M.I. and Naseer, M.U. (2016). In vitro and in

Opportunities. Frontiers in Oncology, 11, 650256.
- Schwartz, I.F., Hershkovitz, R., Iaina, A., Gnessin, E., Wollman, Y. and Chernichowski, T. (2002). Garlic attenuates nitric oxide production in rat cardiac myocytes through inhibition of inducible nitric oxide synthase and the arginine transporter CAT-2 (cationic amino acid transporter-2). Clinical Science, 102, 487–493.
- Shashikanth, K.N., Basappa, S.C. and Murthy, V.S. (1986). Effect of Feeding Raw and Boiled Garlic (A. Sativum L.) Extracts on the Growth, Caecal Microflora and Serum Proteins of Albino Rats. Nutritional Reports International, 33 (2), 313–319.
- Siddique, Y.H. and Afzal, M. (2005). Antigenotoxic Effect of Allicin Against Methyl Methanesulphonate Induced Genotoxic Damage. Journal of Environmental Biology, 26 (3), 547–550.
- Siegers, C.P. (1992). Allium Sativum. In Adverse Effects of Herbal Drug; Smet, P.A.; 4-phenylpyridinium-induced Parkinsonism in mice. Journal of Nutritional Biochemistry, 22, 937–944.
- Ryu, J.H. and Kang, D. (2017). Physicochemical properties, biological activity, health benefits, and general limitations of aged black garlic: a review. Molecules, 22, 919.
- Sajid, M., Butt, M.S., Shehzad, A. and Tanweer, S. (2014). Chemical and mineral analysis of garlic: A golden herb. Pakistan Journal of Food Sciences, 24, 108–110.
- Saleh, D.O., Mansour, D.F. and Fayez, AM. (2021). Thioacetamide-induced acute hepatic encephalopathy: central vs peripheral effect of Allicin. Metabolic Brain Disease, 36, 1331–1340.
- Sarvizadeh, M., Hasanpour, O., Ghale-Noie, Z.N., Mollazadeh, S., Rezaei, M., Pourghadamyari, H., Khooy, M.M., Aschner, M., Khan, H. and Rezaei, N. (2021). Allicin and Digestive System Cancers: From Chemical Structure to Its Therapeutic

(Review). Experimental and Therapeutic Medicine, 19, 1554–1559.
- Stoll, A. and Seebeck, E. (1948). Über Alliin, die genuine Muttersubstanz des Knoblauchöls. Helvetica Chimica Acta, 31, 189–210.
- Stoll, A. and Seebeck, E. (1949). Über die Spezifität der Alliinase und die Synthese mehrerer dem Alliin verwandter Verbindungen. Helvetica Chimica Acta, 32, 866–876.
- Suddek, G.M. (2014). Allicin enhances chemotherapeutic response and ameliorates tamoxifen induced liver injury in experimental animals. Pharmaceutical Biology, 52, 1009–1014.
- Tang, F., Lu, M., Yu, L., Wang, Q., Mei, M., Xu, C., Han, R., Hu, J., Wang, H. and Zhang, Y. (2016). Inhibition of TNF-α–mediated NF-κB Activation by Ginsenoside Rg1 Contributes the Attenuation of Cardiac Hypertrophy Induced by Abdominal Aorta Coarctation. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 68, 257–264.
Keller, G.M.; Hansel, K.R.; Chandler, R.F.; Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 73.
- Singh, K. and Nagaich, S. (2000). Studies on the anthelmintic activity of Allium sativum (Garlic) oil on common poultry worms Ascaridia galli and Heterakis gallinae. Journal of Parasitology and Applied Animal Biology, 9, 47–52.
- Singh, R.N., Kumar, P., Kumar, N. and Singh, DK. (2020). Garlic (Allium sativum): pharmaceutical uses for human health. international journal of pharmaceutical sciences and research, 11(9), 4214-28.
- Slusarenko, A.J., Patel, A. and Portz, D. (2008). Control of plant diseases by natural products: Allicin from garlic as a case study. European Journal of Plant Pathology, 121, 313–322.
- Song, H., Cui, J., Mossine, V., Greenlief, C., Fritsche, K. and Sun, G. (2019). Bioactive components from garlic on brain resiliency against neuroinflammation and neurodegeneration

retinal pigmented epithelial cells by regulating the levels of reactive oxygen species. Molecular Medicine Reports, 13, 2320–2326.
- Tyagi, G., Pradhan, S., Srivastava, T. and Mehrotra, R. (2014). Nucleic acid binding properties of allicin: Spectroscopic analysis and estimation of anti tumor potential. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1840, 350–356.
- Velkers, F.C., Dieho, K., Pecher, F.W.M., Vernooij, J.C.M., van Eck, J.H.H., von Kirsten, D. and Meister, W. (1985). Berufsbedingte Knoblauchallergie. Ale. Gologie Jahrgang, 8, 511–512.
- Vimal, V. and Devaki, T. (2004). Hepatoprotective effect of allicin on tissue defense system in galactosamine/endotoxin challenged rats. Journal of Ethnopharmacology, 90, 151–154.
- Wang, C.J., Wang, C., Han, J., Wang, Y.K., Tang, L. and Shen, D.W. (2013). Effect of combined treatment with
- Tattelman, E. (2005). Health effects of garlic. American Family Physician, 72, 103–106.
- Tesfaye, A. (2021). Revealing the therapeutic uses of garlic (Allium sativum) and its potential for drug discovery. Scientific World Journal, 2021.
- Tesfaye, A. and Mengesha, W. (2015). Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of garlic (Allium sativum) and its biological active compounds. International Journal of Scientific Research Engineering &Technology, 1, 142–148.
- Traverso, N., Ricciarelli, R., Nitti, M., Marengo, B., Furfaro, A.L., Pronzato, M.A., Marinari, U.M. and Domenicotti, C. (2013). Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, 972913.
- Tu, G., Zhang, Y.F., Wei, W., Li, L., Zhang, Y., Yang, J. and Xing, Y. (2016). Allicin attenuates H2O2-induced cytotoxicity in

analysis. Annals of Internal Medicine, 119, 599–605.
- Weeranantanapan, O., Satsantitham, K., Sritangos, P. and Chudapongse, N. (2020). Allicin suppresses human glioblastoma cell growth by inducing cell cycle arrest and apoptosis, and by promoting autophagy. Archives of Biological Sciences, 72, 313–319.
- Wu, K., Guo, C., Wu, X. and Su, M. (2015). Ameliorative effectiveness of allicin on acetaminophen-induced acute liver damage in mice. Journal of Functional Foods, 18, 665–672.
- Xiang, Y., Zhao, J., Zhao, M. and Wang, K. (2018). Allicin activates autophagic cell death to alleviate the malignant development of thyroid cancer. Experimental and Therapeutic Medicine, 15, 3537–3543.
- Yan, B., Ren, J., Zhang, Q., Gao, R., Zhao, F. and Wu, J. (2017). Antioxidative effects of natural products on diabetic cardiomyopathy. Journal of Diabetes Research.

recombinant interleukin-2 and allicin on pancreatic cancer. Molecular Biology Reports, 40, 6579–6585.
- Wang, E.T., Chen, D., Liu, H., Yan, H.Y. and Yuan, Y. (2015). Protective effect of allicin against glycidamide-induced toxicity in male and female mice. General Physiology and Biophysics, 34, 177–187.
- Wang, W., Du, Z., Nimiya, Y., Sukamtoh, E., Kim, D. and Zhang, G. (2016). Allicin inhibits lymphangiogenesis through suppressing activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor. Journal of Nutritional Biochemistry, 29, 83–89.
- Wang, Z., Liu, Z., Cao, Z. and Li, L. (2012). Allicin induces apoptosis in EL-4 cells in vitro by activation of expression of caspase-3 and -12 and up-regulation of the ratio of Bax/Bcl-2. Natural Product Research, 26, 1033–1037.
- Warshafsky, S., Kamer, R.S. and Sivak, S.L. (1993). Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-

Allicin-induced global gene expression profile of Saccharomyces cerevisiae. Applied Microbiology and Biotechnology, 88, 219–229.
- Yu, T. and Wu, C. (1989). Effects of pH on the Formation of Flavour Compounds of Disrupted Garlic. Journal of Chromatography, 462, 137–145.
- Zhang, L., Wang, E., Chen, F., Yan, H. and Yuan, Y. (2013). Potential protective effects of oral administration of allicin on acrylamide-induced toxicity in male mice. Food & Function, 4, 1229–1236.
- Zhang, R.S. (1992). A clinical study on allicin in the prevention of thrush in newborn infants. Chinese Journal of Integrative Medicine, 12, 28–29.
- Zhang, W., Ha, M., Gong, Y., Xu, Y., Dong, N. and Yuan, Y. (2010). Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. Oncology Reports, 24, 1585–1592.
- Yang, D., Lv, Z., Zhang, H., Liu, B., Jiang, H. and Tan, X. (2017). Activation of the Nrf2 signaling pathway involving KLF9 plays a critical role in allicin resisting against arsenic trioxide-induced hepatotoxicity in rats, Biological Trace Element Research, 176, 192–200.
- Yoo, D.Y., Kim, W., Nam, S.M., Yoo, M., Lee, S. and Yoon, Y.S. (2014). Neuroprotective effects of Z-ajoene, an organosulfur compound derived from oil-macerated garlic, in the gerbil hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia. Food and Chemical Toxicology, 72, 1–7.
- Younis, F., Mirelman, D., Rabinkov, A. and Rosenthal, T. (2010). S-Allyl-Mercapto-Captopril: A novel compound in the treatment of cohen-rosenthal diabetic hypertensive rats. Journal of Clinical Hypertension, 12, 451–455.
- Yu, L., Guo, N., Meng, R., Liu, B., Tang, X., Jin, J., Cui, Y. and Deng, X. (2010).

- Zhang, X., Zhu, Y., Duan, W., Feng, C. and He, X. (2015). Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. Molecular Medicine Reports, 11, 2755–2760.
- Zheng, S., Yang, H., Zhang, S., Wang, X., Yu, L., Lu, J. and Li, J. (1997). Initial Study on Naturally Occurring Products from Traditional Chinese Herbs and Vegetables for Chemoprevention. Journal of Cellular Biochemistry, 27, 106–112.
- Zhu, Y.F., Li, X.H., Yuan, Z.P., Li, C.Y., Tian, R.B. and Jia, W. (2015). Allicin improves endoplasmic reticulum stress-related cognitive deficits via PERK/Nrf2 antioxidative signaling pathway. European Journal of Pharmacology, 762, 239–246.