

Artículo científico

Potencial antioxidante y cicatrizante de extractos frescos de *Morus alba*Antioxidant and healing potential of fresh *Morus alba* extracts

Maykelis Díaz-Solares, Inelvis Castro-Cabrera, Yudit Lugo-Morales, Marlene Prieto-Abreu, Nancy Altunaga-Pérez y Onel López-Vigora

Estación Experimental de Pastos y Forrajes Indio Hatuey, Universidad de Matanzas, Ministerio de Educación Superior.
Central España Republicana, CP 44280, Matanzas, Cuba
Correo electrónico: maykelis.diaz@ihatuey.cu

Resumen

La morera es considerada una forrajera valiosa, en gran parte, por sus componentes fitoquímicos bioactivos que ejercen efectos positivos sobre la salud humana y animal. Sobre esta base, se realizó un estudio con los siguientes objetivos: determinar cuantitativamente la concentración de flavonoides, comparar las actividades específicas de las enzimas antioxidantes catalasa y peroxidasa, y evaluar el efecto cicatrizante *in vivo* de los extractos frescos de hoja, corteza y raíz, en la variedad tigreada de *Morus alba*. Se empleó el ANOVA de clasificación simple y la prueba de rangos múltiples de Duncan para la comparación de medias ($p < 0,05$). El extracto de hoja presentó la mayor concentración de flavonoides, catalasa y peroxidasa, y difirió significativamente de la corteza y la raíz que no difirieron entre ellos. Para evaluar la capacidad de cicatrización se utilizaron ratas Wistar como modelo animal. A los 18 días de realizada la incisión, los extractos de hoja y los de raíz no difirieron del control, ya que los porcentajes de heridas cerradas fueron de 99,92 y 99,94 % respectivamente; mientras que el extracto de corteza fue significativamente inferior, pero superior al control negativo, y mostró el 90,50 % de cierre. Se demostró el potencial antioxidante y cicatrizante de los extractos frescos de hoja y de raíz de morera, lo que incrementa su valor como planta multipropósito.

Palabras clave: catalasa, extractos vegetales, flavonoides.

Abstract

Mulberry is considered a valuable forage plant, mostly because of its bioactive phytochemical components that exert positive effects on human and animal health. Based on this, a study was conducted with the following objectives: to determine quantitatively the concentration of flavonoids, to compare the specific activities of the antioxidant enzymes catalase and peroxidase and to evaluate the *in vivo* healing effect of the fresh leaf, bark and root extracts, in the variety tigreada of *Morus alba*. The simple classification ANOVA and Duncan's multiple range test were carried out for mean comparison ($p < 0,05$). The leaf extract showed the highest concentration of flavonoids, catalase and peroxidase, and significantly differed from the bark and the root which did not differ from each other. In order to evaluate the healing capacity, Wistar rats were used as animal model. Eighteen days after the incision was made, the leaf and root extracts did not differ from the control, because the percentages of closed wounds were 99,92 and 99,94 %, respectively; while the bark extract was significantly lower, but higher than the negative control, and showed 90,50 % of closing. The antioxidant and healing potential of fresh mulberry leaf and root extracts was proven, increasing its value as multipurpose plant.

Keywords: catalase, plant extracts, flavonoids.

Introducción

Los extractos vegetales son ampliamente utilizados en la medicina tradicional para combatir diversas dolencias, entre las que se incluye la curación de heridas y quemaduras. Para este tipo de tratamiento se utilizan diferentes partes de la planta, como las flores, las hojas, los frutos, las raíces, los tallos y la corteza. El aumento de la resistencia a los antibióticos y la infección de las heridas por organismos patógenos han propiciado que se incremente el interés por los extractos de plantas como nueva alternativa de antisépticos y

agentes antimicrobianos (Agyare *et al.*, 2013b). El valor medicinal del reino vegetal radica en sus componentes fitoquímicos bioactivos, que producen una acción fisiológica en los organismos humano y animal. Estos constituyentes incluyen varias familias químicas, como los alcaloides, los aceites esenciales, los flavonoides, los taninos, los terpenoides, las saponinas y los compuestos fenólicos (Pereira y Bartolo, 2016).

La variedad tigreada de *Morus alba* está bien establecida y se ha estudiado ampliamente en Cuba desde el punto de vista morfoagronómico

y bromatológico; sin embargo, aún queda por investigar muchas de sus bondades medicinales (Noda y Martín, 2014; Pentón *et al.*, 2014; Prieto-Abreu *et al.*, 2016). La morera es una planta que posee muy buenas propiedades antioxidantes, lo cual pudiera estar dado fundamentalmente por el contenido de flavonoides. Estos comprenden un grupo de compuestos fenólicos producto del metabolismo secundario de las plantas. Estudios recientes indican que esta especie es una rica fuente de sustancias polifenólicas, tales como kaempferol, quercetina, kuwanons, morusina, rutina, sanggenons, entre otras (Chan *et al.*, 2016).

La actividad antioxidante de los flavonoides está dada por sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, la inhibición de oxidasas y la estimulación de otras enzimas con reconocidas propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa (Pérez-Trueba y Martínez-Sánchez, 2001).

El proceso de cicatrización se divide en tres fases que se sobreponen de forma continua y temporal: inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Mendoza y Coutinho-Netto, 2009). Dichas etapas están coordinadas de tal manera que una de sus funciones principales es recuperar la integridad del área dañada mediante mecanismos complejos y dinámicos de restauración de las estructuras celulares y capas de tejidos. En este proceso están involucrados numerosos tipos celulares como: citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y enzimas proteolíticas (Sgonc y Gruber, 2013).

La cicatrización de las heridas puede ser afectada adversamente por muchos factores, tales como la presencia de agentes oxidantes, la inflamación y las infecciones microbianas. Las heridas pueden ser tratadas de manera diferente para unas y otras, en dependencia de la forma en que se producen y el grado de la lesión (Agyare *et al.*, 2013b).

Los objetivos de esta investigación fueron determinar cuantitativamente la concentración de flavonoides, comparar las actividades específicas de las enzimas antioxidantes catalasa y peroxidasa, y evaluar el efecto cicatrizante *in vivo* de los diferentes extractos frescos de morera (hoja, corteza y raíz).

Materiales y Métodos

Material vegetal. Para los ensayos se utilizó la hoja, la corteza y la raíz de la variedad tigreada de *M. alba*, recolectada y referenciada en el herbario en la Estación Experimental de Pastos y Forrajes Indio

Hatuey –provincia de Matanzas, Cuba—. La colecta se realizó en el mismo momento, y se seleccionaron los órganos con semejante desarrollo vegetativo y condiciones de sanidad. Todo el material vegetal escogido se lavó con agua destilada, se secó, se congeló en nitrógeno líquido y se almacenó hasta su maceración.

Preparación del extracto. Se colectaron aleatoriamente muestras de hojas, cortezas y raíces de plantas diferentes de la variedad en estudio. El material vegetal fresco se homogenizó y se extrajeron 5 g por triplicado de cada órgano. Dichas muestras fueron pesadas, maceradas en nitrógeno líquido y posteriormente homogenizadas en una solución tampón fosfato de sodio, 100 mM, pH 7,0 en frío y con una relación masa/volumen 1:2. Se agitaron en vórtex durante 2 minutos y en agitación horizontal por 24 h a 100 rpm. Las muestras posteriormente se centrifugaron a 10 000 rpm, a 15 °C durante 15 minutos, y se colectó el sobrenadante para los ensayos posteriores. La concentración final fue de 500 mg mL⁻¹.

Determinación de flavonoides totales. El contenido de flavonoides totales se estimó mediante el método de cloruro de aluminio (Yang *et al.*, 2007). Se utilizó una concentración de muestras de 100 mg mL⁻¹ obtenida a partir de una dilución 1/5 de 500 mg mL⁻¹. Se mezclaron 100 µL de los extractos vegetales con 400 µL de agua destilada y 60 µL de una solución de nitrito de sodio (NaNO₂) al 5 %. El contenido se mezcló en vórtex durante 10 segundos y se dejó en reposo a temperatura ambiente por cinco minutos. Después se añadieron 60 µL de cloruro de aluminio (AlCl₃) (10 %), 400 µL de NaOH (1 mM) y 980 µL de agua destilada. Las soluciones se mezclaron bien y se dejaron reposar durante 15 minutos. La absorbancia de cada muestra se leyó a 415 nm. Se prepararon soluciones estándares de quercetina para obtener la curva de calibración, en un intervalo de concentraciones de 2,5 a 100 µg mL⁻¹. El contenido total de flavonoides se calculó usando la curva de calibración de los estándares de quercetina. Los resultados se expresaron en miligramos equivalentes de quercetina (EQ) por gramo de extracto.

Actividades específicas catalasa y peroxidasa. El procesamiento del material vegetal, la determinación de las actividades catalasa y guaiacol peroxidasa, la concentración de proteínas y el cálculo de la actividad específica se realizaron según lo descrito por Díaz *et al.* (2010).

Animales y grupos experimentales. Se utilizaron ratas albinas Wistar machos, suministradas por el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) –La Habana, Cuba–. El peso aproximado de los animales fue de 250 g, y se distribuyeron al azar en cinco grupos de ocho animales cada uno (tabla 1).

Tabla 1. Grupos y tratamientos utilizados en la experimentación.

Grupo	Tratamiento
Grupo I	Control positivo (crema Herbermin)
Grupo II	Control negativo (agua destilada)
Grupo III	Extracto de hoja
Grupo IV	Extracto de corteza
Grupo V	Extracto de raíz

Los animales se anestesiaron con éter dietílico. A todos se les practicó en la región dorsal una incisión en la piel y en el tejido celular cutáneo de 2 cm de diámetro, y se les aplicaron los diferentes tratamientos y sus componentes cada 24 h. Se respetaron las reglamentaciones y los principios éticos de experimentación con animales.

Evaluación de la actividad cicatrizante *in vivo*. Las heridas se observaron diariamente durante 21 días, tiempo suficiente para el cierre de las incisiones. La observación se realizó a ciegas y los animales se mantuvieron en condiciones asépticas óptimas de alimentación y ambientales, para evitar un estrés que pudiera falsear los resultados. Se evitó la presencia de infecciones secundarias. Durante el período se controló la presencia de costra hemática, signos de infección, grosor del borde de las heridas, color y aspecto de la piel regenerada.

El porcentaje de cicatrización se determinó a partir de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de cicatrización} = \frac{H1-H2}{H1} \times 100$$

Donde:

H1: tamaño inicial de la herida (mm).

H2: tamaño final de la herida (mm).

Análisis estadístico. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple para la determinación de diferencias entre las variables: contenido de flavonoides, actividades catalasa y peroxidasa y porcentaje de heridas cerradas. Las desigualdades entre medias se determinaron mediante la prueba de comparación de rangos múltiples de Duncan (1955), para lo que se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico INFOSTAT versión libre.

Resultados y Discusión

Para la determinación de los flavonoides en extractos vegetales se utilizó la quercetina como estándar. La recta patrón mostró un R^2 de 0,9937 (fig. 1). En estas condiciones se puede afirmar que dicha ecuación puede ser utilizada para la determinación cuantitativa de flavonoides, expresados como miligramos de quercetina.

Recientemente se ha demostrado que la quercetina es un potente agente terapéutico para la cicatrización de las heridas ocasionadas por quemaduras. Se ha sugerido que las especies reactivas de oxígeno (ERO), producidas debido a la lesión por quemadura por los macrófagos y neutrófilos, podrían conducir a un daño oxidativo que afecta no solo la piel quemada, sino también al área que la rodea. La quercetina inhibe el proceso llevado a cabo por los radicales libres en las células; por lo tanto, protege

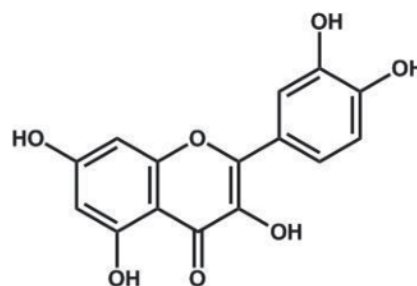
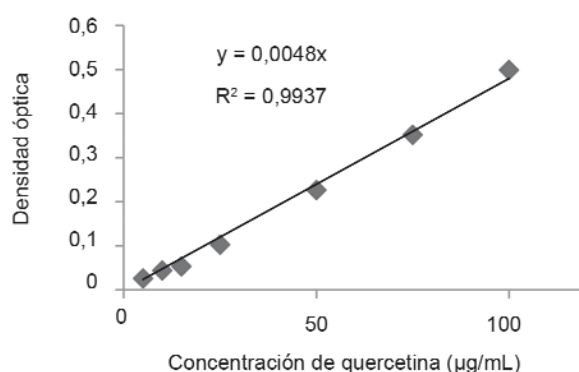


Figura 1. Curva patrón y estructura química de la quercetina.

del estrés oxidativo a las poblaciones celulares de tejido cutáneo, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales (Gouma *et al.*, 2016).

La quercetina presenta también importantes acciones antiinflamatorias. Es más fuerte que otros flavonoides en la inhibición del edema después del contacto con inflamógenos. Además, posee actividades inhibitoras sobre NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas que participa en la transcripción de genes proinflamatorios) y en la liberación de varias citoquinas involucradas en la inflamación. Este papel dual de antioxidante/antiinflamatorio convierte a este metabolito en una molécula prometedora para el tratamiento de heridas crónicas (Hatahet *et al.*, 2016).

La concentración de flavonoides en los diferentes extractos de morera, expresados en miligramos de quercetina por gramos de extracto fresco, se muestra en la figura 2. El extracto de la hoja presentó los mayores valores y difirió significativamente de los de la corteza y la raíz, que no presentaron diferencias significativas entre ellos.

Las hojas de la morera contienen altas concentraciones de quercetina, que es la responsable de reducir los procesos oxidativos tanto *in vivo* como *in vitro* (Priyanka, 2015). Los flavonoides intervienen en la cicatrización porque evitan la liberación de prostaglandinas e histaminas, y la migración de elementos formes (neutrófilos y otros). Además, estabilizan la membrana celular porque captan los radicales libres presentes y evitan el daño celular a través

de la activación del complejo sistema bioquímico para la regeneración del tejido (Havsteen, 2002).

En la tabla 2 se muestra la actividad específica de las enzimas antioxidantes catalasa y peroxidasa. Como puede apreciarse, en ambas enzimas los extractos de la hoja mostraron valores superiores y significativamente diferentes a los de la corteza y la raíz, que fueron semejantes y no difirieron estadísticamente. Resultados similares se reportaron para 10 variedades e híbridos de *M. alba*, en los cuales la hoja presentó la mayor actividad, seguidas de la corteza y de la raíz (Díaz *et al.*, 2010).

Tabla 2. Actividad específica catalasa y peroxidasa de los diferentes extractos de *M. alba*.

Extracto vegetal	Actividad específica (U/mg)	
	catalasa	peroxidasa
Hoja	1 077,84 ^a	10,03 ^a
Corteza	186,85 ^b	1,62 ^b
Raíz	92,45 ^b	0,87 ^b

Valores con superíndices no comunes en la misma fila difieren a $p < 0,05$

Un grupo de investigadores probaron el producto sintético mimético de superóxido dismutasa (SOD)/catalasa, EUK-207, para examinar el papel causal del estrés oxidativo en lesiones dérmicas. Para ello emplearon un modelo combinado de irradiación de la piel y lesiones por herida en ratas, empleadas como animales de experimentación. Se demostró que, administrado por vía sistémica, EUK-207 mitigó la dermatitis por radiación, supri-

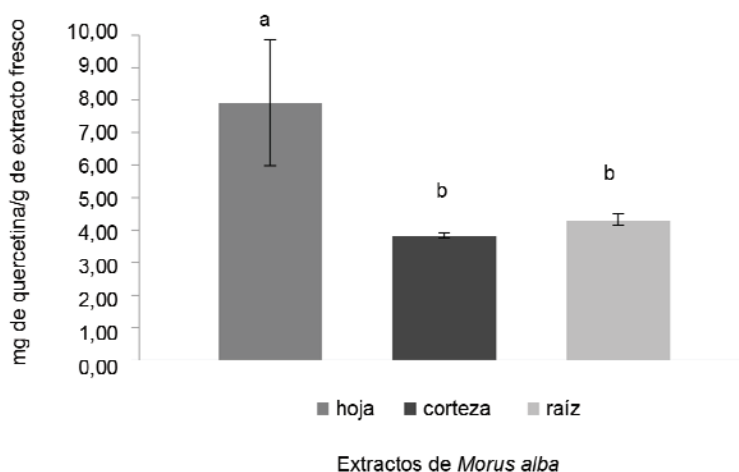


Figura 2. Concentración de flavonoides en los diferentes extractos de *M. alba*.

mió los indicadores de estrés oxidativo del tejido y favoreció la cicatrización de la herida. Además, observaron la regulación positiva significativa de varios genes clave implicados en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Dectrow *et al.*, 2013).

Los flavonoides son capaces de aumentar la disponibilidad de antioxidantes endógenos, así como la actividad de enzimas antioxidantes (Pérez Trueba y Martínez Sánchez, 2001). De ahí que pudiera justificarse el comportamiento similar de las enzimas antioxidantes catalasa y peroxidasa con la concentración de quercetina presente en cada uno de los extractos, y de los tres la hoja fue la de mayor valor, seguido de la corteza y la raíz que no difirieron entre sí.

Los datos de la investigación fueron recogidos en la fase proliferativa de la cicatrización. Dicha etapa se identifica por derivarse del proceso de inflamación y ser precursora de la fase de maduración; se inicia hacia el tercer día y dura aproximadamente de 15 a 20 días. El objetivo de esta fase es generar una barrera protectora, con el fin de aumentar los procesos regenerativos y evitar el ingreso de agentes nocivos; se caracteriza por la activación de dos grandes procesos: angiogénesis y migración

de fibroblastos, los cuales facilitan la formación de una matriz extracelular (MEC) provisional, que proporciona un andamiaje para la migración celular y la síntesis de una MEC madura (Guarín-Corredor y Quiroga-Santamaría, 2013). En la figura 3 se puede observar la apariencia de la piel de las ratas Wistar de cada tratamiento, a los 18 días después de la herida.

El proceso de cicatrización estimulado por el uso de compuestos bioactivos de plantas puede ser monitoreado mediante el seguimiento de la reducción del tamaño de la incisión. Los resultados de las observaciones macroscópicas del cierre de las heridas se describen a continuación. Dentro de los indicadores evaluados se tuvo en cuenta la coloración, que demostró evolución clínica dentro de lo previsto para cada etapa de la cicatrización. Se pudo observar en todos los grupos el predominio de una coloración rosada, que es característica de la epitelización y representa la fase final de la reparación de tejidos. Casi todos los animales comenzaron a presentar la formación de la costra hemática entre los tres y cuatro días y su caída inició a partir del día seis, sin diferencias entre los tratamientos. A partir del día ocho se observó el cierre de las heridas en los diferentes grupos y a los 18 días las

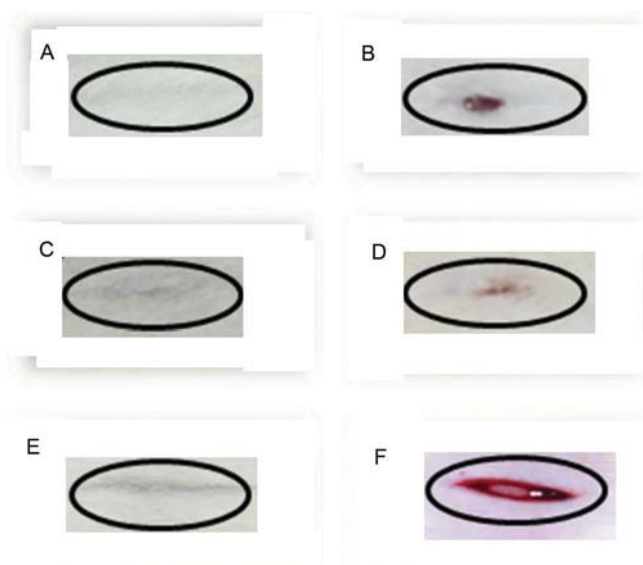


Figura 3. Cierre de las heridas a los 18 días de la incisión. A: grupo I (control positivo, Hebermin), B: grupo II (control negativo), C: grupo III (extracto de hoja), D: grupo IV (extracto de corteza), E: grupo V (extracto de raíz), F: herida recién realizada.

heridas en los grupos I, III y V estaban completamente cerradas; ello demostró la efectividad de los extractos frescos de hoja y de raíz en relación con el control (fig. 4).

En la tabla 3 se muestran los porcentajes de heridas cerradas a medida que fueron transcurriendo los días de cicatrización. El extracto de hoja (grupo III) y el de raíz (grupo V) no presentaron diferencias significativas con el control (grupo I) a los 18 días después de realizada la incisión. El extracto de corteza (grupo IV) fue significativamente inferior a los anteriormente descritos, pero superior al control negativo (grupo II), y mostró 90,5 % de cierre. Ello pudiera sugerir que las concentraciones de metabolitos secundarios de dicho tejido podrían estar actuando positivamente en el proceso de regeneración del área dañada, aunque no con la eficiencia de los presentes en la hoja y la raíz.

Los resultados sugieren que la actividad cicatrizante está estrechamente relacionada con las propiedades

antioxidantes, ya que al añadirse extractos frescos de morera pudo incrementarse la actividad de las enzimas antioxidantes en los animales de los diferentes tratamientos, y estas son las encargadas de la conversión de las especies reactivas del oxígeno en moléculas menos perjudiciales, de manera que protegen a los lípidos del daño oxidativo en el tejido naciente. Además, la presencia de flavonoides pudo contribuir favorablemente al complejo sistema de procesos bioquímicos involucrados en la inflamación y la cicatrización.

Las clorofilas y los carotenos presentes en las plantas están considerados como pigmentos que contribuyen favorablemente al proceso de cicatrización. Además, al contener vitaminas y minerales que regeneran los tejidos dañados por heridas, previenen la formación de nuevas cicatrices y el riesgo de infección (Mancebo Dorvigny *et al.*, 2016).

A pesar de que las concentraciones de flavonoides, catalasa y peroxidasa del extracto de la

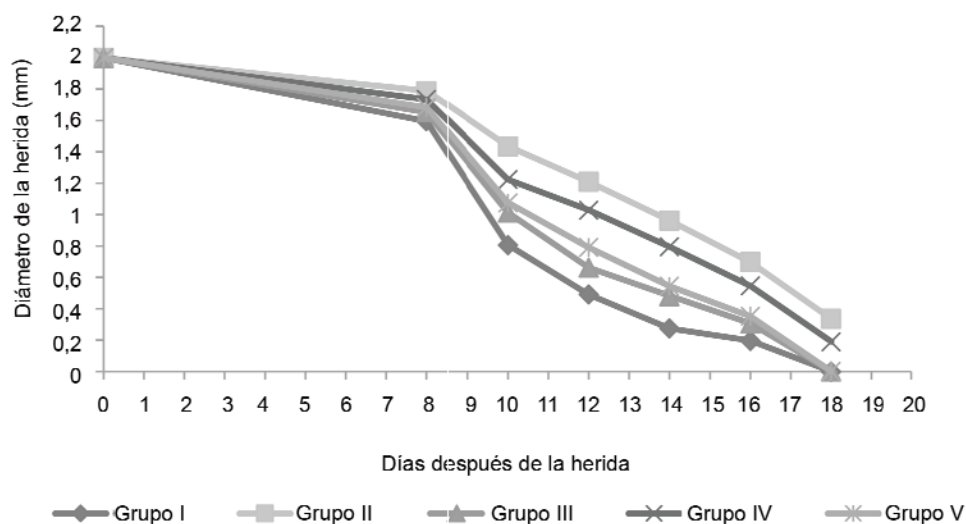


Figura 4. Influencia de los extractos frescos de *M. alba* en el cierre de las heridas durante 18 días en ratas Wistar. Los valores del diámetro son expresados como la media \pm DF (n = 8).

Tabla 3. Acumulado (%) de heridas cerradas en los diferentes días de observación.

Día de tratamiento	8	10	12	14	16	18
Grupo I	20,21 ^a	59,66 ^a	75,45 ^a	86,23 ^a	90,17 ^a	100,00 ^a
Grupo II	10,55 ^c	28,22 ^c	39,51 ^c	51,88 ^c	65,12 ^c	83,21 ^c
Grupo III	17,34 ^b	49,32 ^b	66,87 ^b	75,87 ^b	84,69 ^b	99,92 ^a
Grupo IV	13,28 ^d	38,79 ^d	48,52 ^d	60,24 ^d	72,67 ^d	90,50 ^b
Grupo V	15,81 ^c	46,20 ^c	60,44 ^c	72,80 ^c	82,38 ^c	99,94 ^a

Medias seguidas de letras diferentes en cada grupo indican diferencias significativas para $p \leq 0,05$ por día de observación.

raíz fueron diferentes significativamente a las de la hoja, dicho extracto mostró un 100 % de cierre de las heridas. Esto podría estar dado por la presencia de compuestos bioactivos en el extracto de la raíz, relacionados también con los procesos inflamatorios y cicatrizantes. Algunos metabolitos secundarios tales como flavonoides, alcaloides y taninos, entre otros, han sido estudiados por su actividad cicatrizante en diferentes modelos, tanto *in vitro* como *in vivo* (Agyare *et al.*, 2013a).

En el extracto de raíz de *Albizia lebbbeck* se encontró un alto potencial de cicatrización y se reportó la presencia de flavonoides, saponinas, fenoles y taninos (Joshi *et al.*, 2013); en *Mirabilis jalapa* se estudió la acción de terpenoides y flavonoides (Gogoi *et al.*, 2014); en *Strophanthus hispidus* se detectaron alcaloides, saponinas, esteroides, carbohidratos y taninos (Agyare *et al.*, 2013b); en *Ficus racemosa* se informaron saponinas, taninos, alcaloides y flavonoides (Murti y Kumar, 2012). En las raíces de *M. alba* se han descrito recientemente fitoquímicos tales como: terpenoides, alcaloides, flavonoides y cumarinas (Chan *et al.*, 2016). Además, en estudios moleculares se demostró que el extracto de raíz de *M. alba* presentó un alto poder reparador de heridas por la regulación positiva de filamentos de queratina y por la inducción de la señalización de la ruta metabólica CXCL12 / CXCR4 en cultivos de explantes de piel (Kim *et al.*, 2015).

Los compuestos bioactivos presentes en los extractos podrían ser también los responsables de evitar la infección por patógenos. El efecto sinérgico entre la actividad antimicrobiana y la antioxidante acelera el proceso de cicatrización de las heridas (Dwivedi *et al.*, 2016). Los flavonoides se han caracterizado por tener múltiples efectos biológicos, que incluyen los antioxidantes, los cicatrizantes y los antimicrobianos (Aditya *et al.*, 2012).

Diversas investigaciones indican que existen evidencias de correlación entre la actividad antimicrobiana y la cicatrización de las heridas, porque la infección puede causar serios problemas para la recuperación debido a la pobre granulación en la formación del nuevo tejido, lo que afecta la epitelización y provoca olores indeseables (Mulisa *et al.*, 2015). Se han reportado resultados positivos en este sentido en *Mallotus oppositifolius*, *Momordica charantia* (Agyare *et al.*, 2014), *Justicia flava*, *Lannea welwitschii* (Agyare *et al.*, 2013a), *Kigelia africana*, *Strophanthus hispidus* (Agyare *et al.*, 2013b), *Pinus caribaea* (Mancebo Dorvigny *et al.*, 2016), *Pongamia pinnata* (Dwivedi *et al.*, 2016) y *Anthocephalus*

cadamba (Umachigi *et al.*, 2007), entre otras. En *M. alba* se ha descrito la presencia, en la raíz, de kuwanon G (Park *et al.*, 2003), mulberrofuran G y albanol B, con potente actividad antimicrobiana (Sohn *et al.*, 2004). Asimismo, se ha informado actividad frente a patógenos en extractos confeccionados a partir de material seco de hojas de morera (Tirupathi *et al.*, 2011; Omidiran *et al.*, 2012; Rao *et al.*, 2012) y de tejido fresco de diferentes variedades (Díaz-Solares *et al.*, 2017). Los resultados de esta investigación reafirman la acción cicatrizante y antioxidante de los extractos frescos de la hoja y la raíz de la morera.

Conclusiones

La presencia de flavonoides y enzimas antioxidantes en los extractos de la variedad tigreada de morera podría considerarse dentro de los principales factores que influyen en el proceso de cicatrización. La aplicación tópica de los extractos frescos de hoja y de raíz produjo casi un 100 % de heridas cerradas, por lo que pudieran recomendarse para ser utilizados en la reparación de heridas cutáneas en humanos y animales como medicamento fitoterapéutico.

Referencias bibliográficas

- Aditya, R. S. J.; Ramesh, C. K.; Riaz, M., & Prabhakar, B. T. Anthelmintic and antimicrobial activities in some species of mulberry. *Int J Pharm Pharm Sci.* 4:335-338, 2012.
- Agyare, C., Amuah, E., Adarkwa-Yiadom, M., Osei-Asante, S., & Ossei, P. P. S. Medicinal plants used for treatment of wounds and skin infections: Assessment of wound healing and antimicrobial properties of *Mallotus oppositifolius* and *Momordica charantia*. *International journal of Phytomedicine*, 6(1): 50-58, 2014.
- Agyare, C., Bempah, S. B., Boakye, Y. D., Ayande, P. G., Adarkwa-Yiadom, M., & Mensah, K. B. Evaluation of antimicrobial and wound healing potential of *Justicia flava* and *Lannea welwitschii*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013a.
- Agyare, C., Dwobeng, A. S., Agyepong, N., Boakye, Y. D., Mensah, K. B., Ayande, P. G., & Adarkwa-Yiadom, M. Antimicrobial, antioxidant, and wound healing properties of *Kigelia africana* (Lam.) Beneth. and *Strophanthus hispidus* DC. *Advances in pharmacological sciences*. 2013b.
- Chan, E. W.; Lye, P. Y. & Wong, S. K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chin J Nat Med.* 7-30, 2016.
- Díaz, M., Pérez, Y., Cazaña, Y., Prieto, M., Wencomo, H., & Lugo, Y. Determinación de antioxidantes

- enzimáticos en variedades e híbridos de *Morus alba*. *Pastos y Forrajes*, 33(3), 2010.
- Díaz-Solares, Maykelis., Lugo-Morales, Yudit., Fonte-Carballo, Leydi., Castro-Cabrera, Inelvis., López-Vigoa, Onel. & Montejo-Sierra, Iván. L. Evaluación de la actividad antimicrobiana de extractos frescos de hoja de *Morus alba*. *Pastos y Forrajes* 40(1): 43-48, 2017.
- Doctrow, S. R., Lopez, A., Schock, A. M., Duncan, N. E., Jourdan, M. M., Olasz, E. B., Moulder, J. E. Fish, B. L., Mader, M., Lazar, J. & Lazarova, Z. A. synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-207 mitigates radiation dermatitis and promotes wound healing in irradiated rat skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 133(4): 1088-1096, 2013.
- Dwivedi, D., Dwivedi, M., Malviya, S., & Singh, V. Evaluation of wound healing, anti-microbial and antioxidant potential of *Pongamia pinnata* in wistar rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2016.
- Gogoi, J., Nakhuru, K. S., Chattopadhyay, P., Kumar Rai, A., & Veer, V. Hypertrophic scar formation on application of terpenoid fraction of tuberous root of *Mirabilis jalapa* L. on excision wound model in Wistar albino rats. *International Scholarly Research Notices*. 2014.
- Gouma, E., Simos, Y. V., Verginadis, I., Batistatou, A., Karkabounas, S., Evangelou, A., et al. Healing effects of quercetin on full thickness epidermal thermal injury in Wistar rats. *International Journal of Phytomedicine*. 8(2): 277-281, 2016.
- Guarín-Corredor, C., & Quiroga-Santamaría, P. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev. Fac. Med.* 61(4): 441-448, 2013.
- Hatahet, T., Morille, M., Hommoss, A., Devoisselle, J. M., Müller, R. H., & Bégu, S. Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics*. 108:41-53, 2016.
- Havsteen, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther.* 96(2-3):67-202, 2002.
- Joshi, A., Sengar, N., Prasad, S. K., Goel, R. K., Singh, A. & Hemalatha, S. Wound-healing potential of the root extract of *Albizia lebbeck*. *Planta Med.* 79(9):737-43, 2013.
- Kim, K. H., Chung, W. S., Kim, Y., Lee, I. S., Park, J. Y., Jeong, H. S., et al. Transcriptomic analysis reveals wound healing of *Morus alba* root extract by up-regulating keratin filament and CXCL12/CXCR4 signaling. *Phytotherapy Research*. 29: 1251-1258, 2015.
- Mancebo Dorvigny, B., Regalado Veloz, A. I., Hernández, E. L., Díaz Aguirre, S., Cordero Machado, E., & Sánchez Perera, L. M. Actividad citostática, citotóxica, antibacteriana y cicatrizante de extractos de *Pinus caribaea* Morelet var. *caribaea* (pino macho). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(1): 96-107, 2016.
- Mendoça, R. J. & Coutinho-Netto, J. Aspectos celulares da cicatrização. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 84(3):257-62, 2009.
- Mulisa, E., Asres, K., & Engidawork, E. Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* J. (Polygonaceae) in mice. *BMC complementary and alternative medicine*. 15:341, 2015.
- Murti, K. & Kumar, U. Enhancement of wound healing with roots of *Ficus racemosa* L. in albino rats. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2(4): 276-280, 2012.
- Noda, Y., & Martín, G. J. Influencia de la densidad de plantación y la fertilización nitrogenada en el rendimiento de *Morus alba* var. tigreada. *Pastos y Forrajes*. 37(3): 291-297, 2014.
- Omidiran, M. O., Baiyewu, R. A., Ademola, I. T. & Fakorede, O. C. Phytochemical analysis, nutritional composition and antimicrobial activities of white mulberry (*Morus alba*). *Pakistan Journal of Nutrition*. 11 (5): 456-460, 2012.
- Park, K. M.; You, J. S.; Lee, H. Y.; Baek, N. I. & Hwang, J. K. Kuwanon G: an antibacterial agent from the robark of *Morus alba* against oral pathogens. *J Ethnopharmacol*. 84(2):181-185, 2003.
- Pentón, G., Martín, G. J., & Rivera, R. Efecto de la combinación de HMA y fertilización química en las extracciones de nitrógeno y potasio realizadas por *Morus alba*. *Pastos y Forrajes*. 37(1): 38-46, 2014.
- Pereira, R.F., & Bartolo, P.J. Traditional therapies for skin wound healing. *Advances in wound care*. 5(5): 208-229, 2016.
- Pérez Trueba, G; Martínez Sánchez, G. Los flavonoides como antioxidantes naturales. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 20(4): 297-306, 2001.
- Prieto-Abreu, Marlene., Díaz-Solares, Maykelis., Pérez-Hernández, María del Carmen., & Martín-Prieto, Dayrom. Influencia de tres variedades de *Morus alba* L. en el crecimiento de *Bombyx mori* L. *Pastos y Forrajes*, 39(3): 212-217, 2016.
- Priyanka, V. Some of the medicinal plants with anti-ulcer activity- a review. *J. Pharm. Sci. & Res.* 7(9): 772-775, 2015.
- Rao, S. J. A., Ramesh, C. K., Mahmood, R., & Prabhakar, B. T. Anthelmintic and antimicrobial activities in some species of mulberry. *Int J Pharm Pharm Sci*. 4(5): 335-338, 2012.
- Sgonc, R., & Gruber, J. Age-related aspects of cutaneous wound healing: a mini-review. *Gerontology*, 59(2): 159-164, 2013.
- Sohn, H. Y., Son, K. H., Kwon, C. S., Kwon, G. S., & Kang, S. S. Antimicrobial and cytotoxic activity

- of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussnetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai. *Phytomedicine*. 11(7): 666-672, 2004.
- Tirupathi, R. G., Suresh, B. K., Kumar, J. U., Sujana, P., Rao, A. V., & Sreedhar, A. S. Anti-microbial principles of selected remedial plants from Southern India. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 1(4): 298-305, 2011.
- Umachigi, S. P., Kumar, G. S., Jayaveera, K. N., & Dhanapal, R. Antimicrobial, wound healing and antioxidant activities of *Anthocephalus cadamba*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 4(4): 481-487, 2007.
- Yang J, Paulino R, Janke-Stedronsky S, & Abawi F. Free radical scavenging activity and total phenols of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder in processing and storage. *Food Chem*. 102:302–308, 2007.

Recibido el 6 de enero del 2017

Aceptado el 2 de abril del 2017