

بررسی اثر کنگر (*Gundelia tournefortii* L.) بر برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی موثر در آترواسکلروز در مدل حیوانی

صدیقه عسگری^{۱*}، احمد موحدیان عطار^۲، اکبر بدیعی^۳، غلامعلی نادری^۴، فرحناز امینی^۵، زهرا حمیدزاده^۶

۱- دانشیار، واحد علوم پایه، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴- دانشیار، واحد علوم پایه، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵- کارشناسی ارشد، واحد علوم پایه، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۶- دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*آدرس مکاتبه: اصفهان، میدان جمهوری اسلامی، خیابان خرم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مجتمع مراکز

درمانی تحقیقاتی حضرت صدیقه طاهره (س)، صندوق پستی: ۱۱۴۸ - ۸۱۴۶۵

تلفن: ۳۳۵۹۶۹۶، ۳۳۵۹۷۹۷ (۰۳۱۱)، شماره: ۳۳۷۳۴۳۵ (۰۳۱۱)

پست الکترونیک: sasgary@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۷/۶/۲۵

تاریخ دریافت: ۸۶/۳/۲۹

چکیده

مقدمه: کوشش‌های فراوان صنایع دارویی، در جهت دستیابی به داروهای موثر در پیشگیری و درمان اترواسکلروز، از جمله کنترل فاکتورهای لیپیدی که از عوامل موثر در ایجاد پلاک‌های اترواسکلروز می‌باشد، هنوز به هیچ نتیجه قطعی نرسیده است و همچنان تمایل مردم سراسر دنیا به استفاده از داروهای گیاهی رو به افزایش است.

هدف: مطالعه حاضر اقدام به بررسی اثر کنگر در تعدیل عوامل خطر بیماری اترواسکلروز در مدل حیوانی نمود.

روش بررسی: ۲۰ خرگوش نر بالغ از نژاد نیوزیلندی به طور تصادفی و براساس نوع تغذیه، به ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند: (۱) رژیم غذایی معمولی، (۲) رژیم غذایی معمولی به همراه کنگر، (۳) رژیم غذایی پرکلسترول، (۴) رژیم غذایی پرکلسترول به همراه کنگر. خرگوش‌ها به مدت ۶۰ روز تیمار شدند. در ابتدا و پایان دوره از خرگوش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و فاکتورهای سرمی آنها بررسی شد.

نتایج: نتایج نشان داد که کنگر سبب کاهش سطح کلسترول، تری گلیسیرید، LDL کلسترول، VLDL کلسترول، آپولیپروتئین B، LDL اکساید و فاکتور هفت و هم‌چنین افزایش سطح HDL کلسترول و آپولیپروتئین A نسبت به گروه پرکلسترول شد. نتیجه‌گیری: به طور کلی نتیجه گرفته شد که کنگر با تعدیل لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرمی و ریسک فاکتورهای جدید به خصوص آپولیپروتئین B که یکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی است و کاهش اکسیداسیون LDL کلسترول و عوامل انعقادی باعث جلوگیری از اترواسکلروز می‌شود.

کل واژگان: اترواسکلروز، کلسترول، LDL اکساید، آپولیپروتئین، کنگر (*Gundelia tournefortii* L.)



مقدمه

برای کاهش چربی‌های خون به خصوص کلسترول مفید است [۸].

مطالعه حاضر برای بررسی فرضیه خواص آنتی‌آترواسکلروزیس کنگر ایرانی از طریق کاهش لیپیدهای خون انجام شد.

مواد و روش‌ها

گیاه کنگر از اداره منابع طبیعی استان اصفهان تهیه و جنس و گونه این گیاه توسط آقای مهندس عسکرزاده، گیاه‌شناس مرکز تحقیقات منابع طبیعی استان اصفهان تایید شد. بخش‌های هوایی کنگر در هوای آزاد خشک شده و سپس پودر شد. ۲۰ عدد خرگوش نر بالغ سفید با وزن متوسط ۲ تا ۲/۵ کیلوگرم و سن تقریبی ۱۰ هفته از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. خرگوش‌ها به مدت ۲ هفته تحت شرایط استاندارد از لحاظ نور و درجه حرارت و با رژیم پایه (Super Fosskorn standard rabbit chow) که حاوی ۱۴۰ g/kg پروتئین، ۱۵۰ g/kg فیبر و ۳۰ g/kg چربی می‌باشد، قرار گرفتند. رژیم پایه از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. خرگوش‌ها دسترسی آزاد به آب داشته و روزانه با ۱۰۰ گرم غذای مخصوص تغذیه شدند. بعد از دو هفته خرگوش‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه پنج تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

(۱) رژیم غذایی عادی (۲) رژیم غذایی عادی با کنگر (۳) رژیم غذایی پرکلسترول (۱ درصد) (۴) رژیم غذایی پرکلسترول + کنگر.

برای تهیه رژیم پرکلسترول ۱ گرم پودر کلسترول خالص (Merck) در ۴ میلی‌لیتر روغن زیتون حرارت داده شد و به ۱۰۰ گرم غذای معمولی حیوان اضافه شد. برای اضافه کردن کنگر به غذای خرگوش‌ها، ۱/۵ گرم از پودر خشک شده کنگر با ۹۸/۵ گرم غذای پایه مخلوط شد.

به غذای گروه‌های ۱ و ۲، حجم مشابه روغن زیتون مشابه گروه‌های پرکلسترول اضافه شد. از آنجا که کلسترول در روغن زیتون حل شده بود به دلیل حذف اثرات احتمالی آن به سایر

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر علوم زیستی از جمله نقشه‌برداری از ژنوم انسان، دستیابی به تکنیک‌های جدید درمانی در علوم پزشکی و کشف روش‌های تشخیصی مولکولی و شناسایی عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی در ایجاد بیماری‌های غیرواگیر، هم‌چنان بیماری اترواسکلروز مهم‌ترین عامل مرگ و میر انسان‌ها در هزاره سوم می‌باشد. از سوی دیگر کوشش‌های فراوان صنایع دارویی، در جهت دستیابی به داروهای موثر در پیشگیری و درمان اترواسکلروز هنوز به هیچ نتیجه قطعی نرسیده است و هم‌چنان تمایل مردم سراسر دنیا به استفاده از داروهای گیاهی رو به افزایش است.

تحقیقات نشان داده است که برخی از گیاهان با خواصی چون کنترل میزان اکسیداسیون، تنظیم چربی‌های خون و کاهش التهابات، قادر به مهار مرحله تشکیل و حتی پیشرفت اترواسکلروز از طریق مکانیزم‌های مختلف مثل کنترل تشکیل رگه‌های چربی (که اولین مرحله در شروع آسیب‌های اترواسکلروز است) هستند. در واقع تشکیل رگه‌های چربی که پس از تهاجم ماکروفاژها و انتقال لیوپروتئین‌ها به خصوص ذرات LDL کلسترول و LDL اکساید به فضای درونی دیواره رگ‌ها، آغاز می‌شود [۱،۲،۳،۴] پدیده‌ای قابل کنترل به نظر می‌آید.

کنگر گیاهی گل‌دار و بوته مانند و پوشیده از خار است که از جنس *Gundelia* و خانواده گل آفتاب‌گردان یا *Asteraceae* است. این گیاه در نواحی نیمه بیابانی ارمنستان، آسیای صغیر، ایران و عراق می‌روید [۵] کنگر به صورت وحشی (خودرو) و در اوایل پاییز و اواخر زمستان در تپه‌های نواحی غربی و جنوبی ایران یافت می‌شود [۶]. ساقه این گیاه در قسمت‌های مختلف ایران به عنوان یک ماده غذایی و هم‌چنین به عنوان یک داروی سنتی استفاده می‌شود [۶،۷]. در طب سنتی برای ساقه این گیاه خواص محافظتی برای کبد و تصفیه خون ذکر شده است [۵]. هم‌چنین در طب سنتی خواص کنگر را شبیه کنگر فرنگی^۱ ذکر نموده و معتقدند که

^۱ *Cynara scolymus* L.



به طور کلی همان‌طور که شکل‌های شماره ۳ - ۱ نشان می‌دهند: (۱) در ابتدای دوره میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشته است. (۲) در انتهای مطالعه رژیم پرکلسترول سبب افزایش معنی‌دار غلظت کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL کلسترول، HDL کلسترول، VLDL کلسترول و فاکتور هفت نسبت به گروه معمولی و گروه تیمار شده با رژیم معمولی به همراه کنگر شده است. (۳) در خرگوش‌هایی که با رژیم معمولی به همراه کنگر مورد تیمار قرار گرفته بودند، تغییر معنی‌داری بین فاکتورهای بیوشیمیایی با گروه با رژیم غذایی معمولی وجود نداشت.

بحث

کاهش فاکتورهای کلسترول، VLDL کلسترول، آپولیپوپروتئین B، LDL کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL اکساید، فاکتور ۷ و افزایش فاکتورهای آپولیپوپروتئین A و HDL کلسترول، در خرگوش‌های با رژیم غذایی پرکلسترول اما تیمار شده با کنگر که در مطالعه حاضر مشاهده شد، نشان‌دهنده اثر آنتی‌اترواسکلروز این گیاه است.

تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که رابطه معکوسی میان بیماری‌های قلبی - عروقی و غلظت دو فاکتور HDL کلسترول و آپولیپوپروتئین A وجود دارد [۹] چون هر دوی این فاکتورها دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌ترومبوتیک و ضدالتهابی بوده و باعث مهار پدیده آتروژنیک می‌شوند [۱۰، ۱۱، ۱۲]. از سوی دیگر، آپولیپوپروتئین B به عنوان یک عامل خطر جدید در بیماری‌های قلبی - عروقی شناخته شده و میزان آن نشان‌دهنده میزان ذرات آتروژنیک است، بنابراین کاهش میزان آپولیپوپروتئین B منجر به کاهش عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد [۱۳]. هم‌چنین، Ox-LDL به عنوان یک عامل مهم در پاتوژنز بیماری آترواسکلروز و جزو اولین وقایع موثر در ایجاد آن محسوب می‌شود [۱۴، ۱۵] بنابراین اثر کنگر در کاهش این فاکتورها، قابل ملاحظه است.

گروه‌ها نیز همان حجم روغن زیتون به غذای آنها اضافه شد. بعد از آن حیوانات به مدت ۶۰ روز تحت رژیم خاص مذکور قرار گرفتند، قبل و بعد از این دوره از شریان مرکزی گوش خرگوش‌ها (پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن) ۵ میلی‌لیتر خون گرفته و آزمایش‌های بیوشیمیایی روی آنها انجام شد. فاکتورهای کلسترول (Ch)، تری‌گلیسیرید (TG)، کلسترول LDL، کلسترول VLDL، کلسترول HDL در ابتدا و انتهای مطالعه و فاکتورهای آپولیپوپروتئین A، آپولیپوپروتئین B، LDL اکساید و فاکتور هفت، فقط در انتهای مطالعه اندازه‌گیری شدند.

خرگوش‌ها در لانه حیوانات مرکز تحقیقات پروفیسور ترابی‌نژاد واقع در دانشکده دندان‌پزشکی و تحت نظارت آقای دکتر شهریار ادیبی نگهداری شدند.

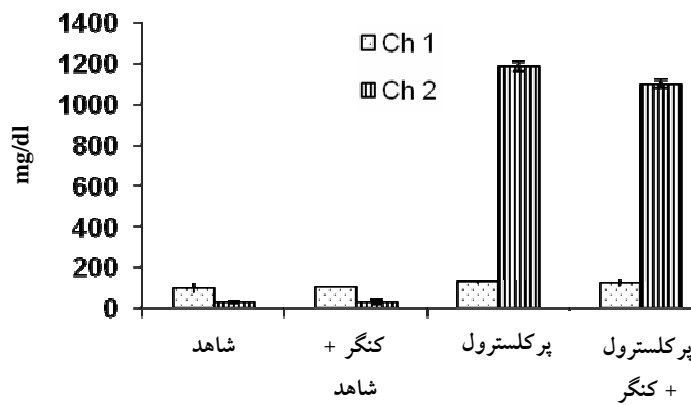
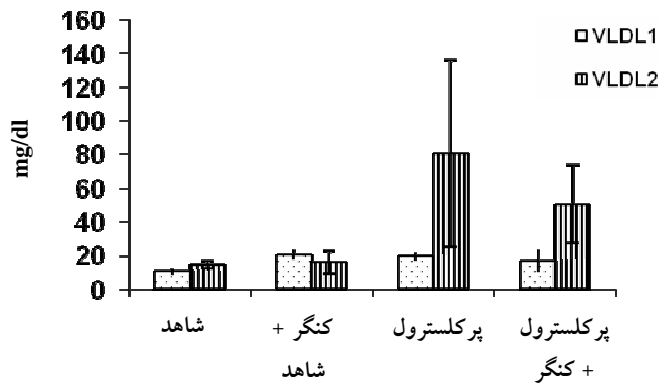
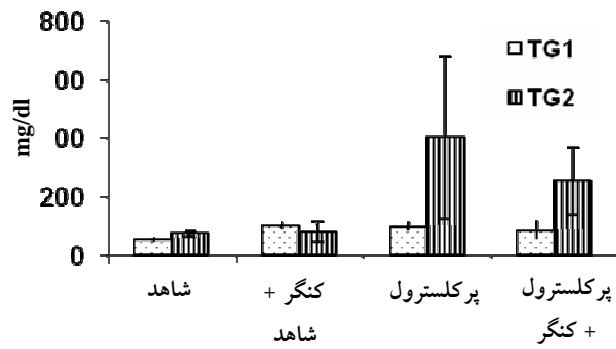
آنالیز آماری

نتایج به صورت $Mean \pm SD$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته است. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروه‌های آزمایشی از آزمون Kruskal-Wallis به کمک نرم‌افزار SPSS 13 استفاده شد. $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد. کلیه نمودارهای مربوط نیز، در برنامه نرم‌افزاری Excel رسم شد.

نتایج

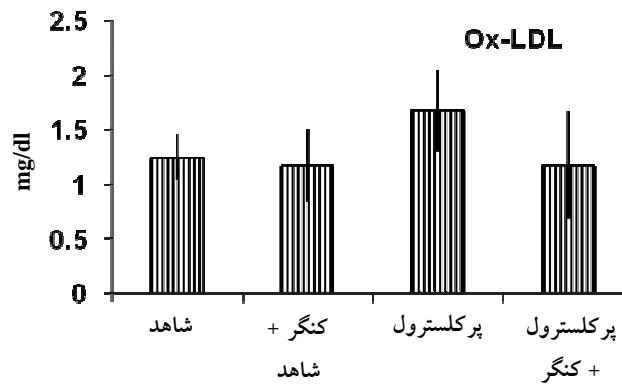
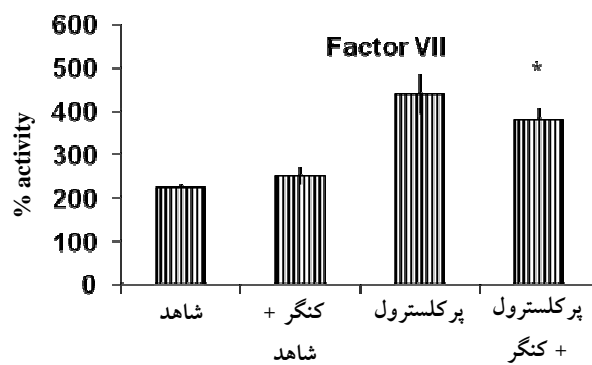
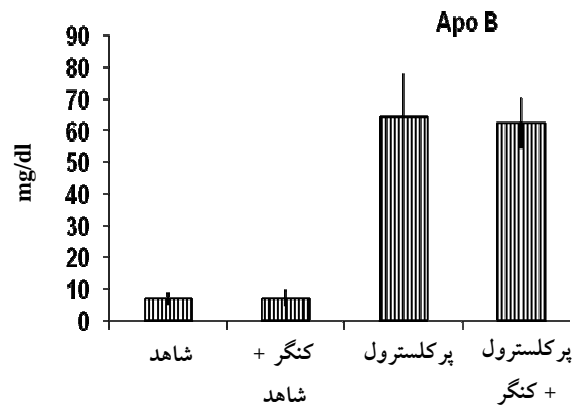
نتایج حاصل از مقایسه تغییرات VLDL کلسترول، کلسترول، تری‌گلیسیرید، آپولیپوپروتئین B، LDL کلسترول، در پایان دوره مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه، نشان‌دهنده کاهش غیر معنی‌دار ($p < 0/05$) این فاکتورها و کاهش معنی‌دار فاکتور هفت در گروه پرکلسترول تیمار شده با کنگر نسبت به گروه‌های پرکلسترول است (شکل شماره ۳-۱). از سوی دیگر شکل شماره ۳ نشان‌دهنده افزایش غیر معنی‌دار HDL کلسترول و کاهش غیر معنی‌دار LDL اکساید در گروه پرکلسترول تیمار شده با کنگر نسبت به گروه پرکلسترول در پایان دوره مطالعه است.





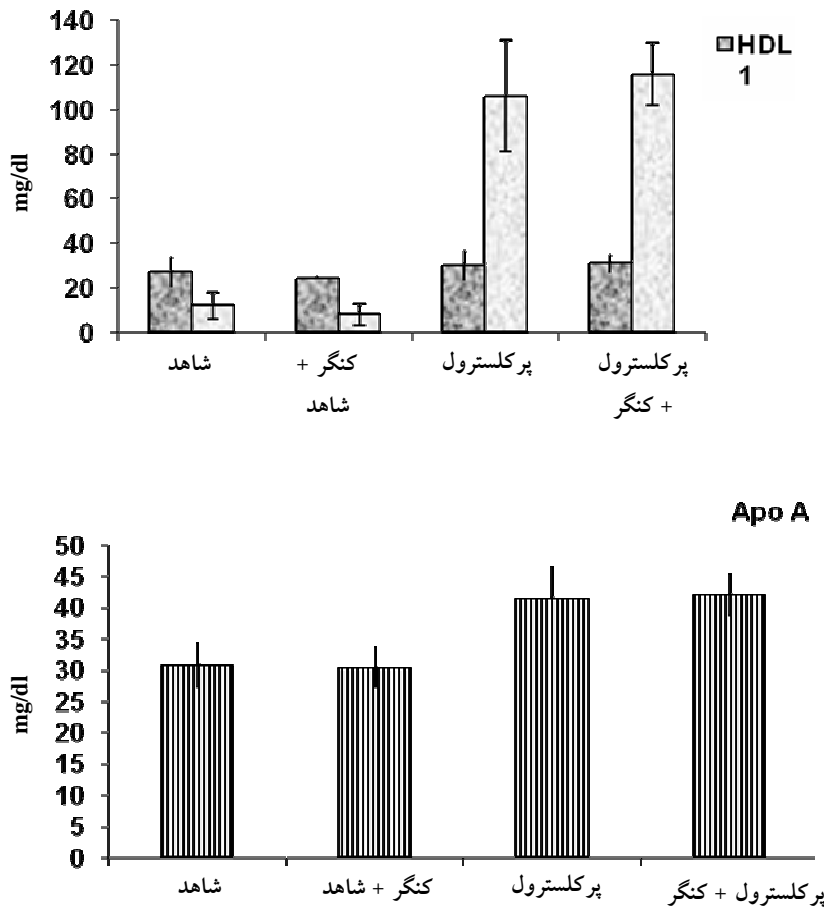
شکل شماره ۱- اثر کنگر بر فاکتورهای VLDL کلسترول، تری گلیسرید و کلسترول اندازه‌گیری شده در ابتدای مطالعه (۱) و پس از ۶۰ روز مداخله با کنگر (۲). Ch: کلسترول، TG: تری گلیسرید. هر ستون انحراف معیار \pm میانگین را نشان می‌دهد. (Mean \pm SD)





شکل شماره ۲ - اثر کنگر بر LDL اکساید، آپولیپوپروتئین B و فاکتور هفت اندازه‌گیری شده در انتهای مطالعه. ($p < 0.05$) * معنی‌دار بودن گروه‌های گروه‌های پرکلسترولی تیمار شده با کنگر نسبت به گروه پرکلسترول. هر ستون انحراف معیار \pm میانگین را نشان می‌دهد. (Mean \pm SD)





شکل شماره ۳- اثر کنگر بر HDL کلسترول اندازه گیری شده در ابتدا و انتهای مطالعه و آپولیپوپروتئین A اندازه گیری شده در انتهای مطالعه. هر ستون انحراف معیار \pm میانگین را نشان می دهد. (Mean \pm SD)

و فرهنگ‌های متفاوت، مستلزم وقت و زمان، آموزش مستمر و اصولاً هزینه بسیار است. در این میان یکی از منطقی‌ترین، ساده‌ترین و سهل‌الوصول‌ترین شیوه‌ها، تشویق مردم به استفاده بیشتر از برخی از مواد غذایی کم هزینه ولی پر فایده مثل سبزیجات و میوه‌ها می‌باشد، چرا که متأسفانه بسیاری از روش‌های اصلاح عادات غذایی مثل مصرف روغن‌های مایع با منشای گیاهی یا مصرف گوشت‌های کم چرب مثل گوشت سفید برای افراد کم درآمد جامعه به سختی امکان‌پذیر است. حال آنکه نتایج به دست آمده از بسیاری از تحقیقات نشان می‌دهد افزودن برخی از گیاهان دارویی و سبزیجات و میوه به رژیم غذایی حتی رژیم‌های غذایی پرچربی می‌تواند باعث مهار اثرات سوء تغذیه رژیم‌های ناسالم باشد.

نتایج تحقیقات بسیار نشان می‌دهد که علی‌رغم کوشش‌های فراوان برای دستیابی به دانش و استراتژی‌های کاربردی برای کاهش میزان مرگ و میر حاصل از بیماری‌های قلبی - عروقی، این بیماری همچنان جزو اولین عوامل مرگ و میر در بسیاری از کشورهای دنیا محسوب می‌شود [۱۶،۱۷]. تشویق مردم به اصلاح عوامل خطر قابل تغییر و بهبود شیوه‌های زندگی به منظور مهار میزان مرگ و میر حاصل از بیماری‌های غیرواگیر مثل آترواسکلروز اگرچه در بسیاری از جوامع تاحدی موجب کنترل این بیماری شده است، اما آمارها نشان می‌دهد هنوز تا دستیابی به یک سطح قابل قبول از میزان شیوع این بیماری راه درازی در پیش روی است [۱۹]. از سوی دیگر، تغییر رژیم غذایی و شیوه‌های زندگی در بین جمعیت‌ها



G و اریترومیسین مقاوم بودند، سبب توقف رشد باکتری‌ها شد [۲۱]. هم‌چنین نتایج حاصل از یک تحقیق از ایران، نظریه طب سنتی درباره اثرات محافظتی هیپاتوسیت و اثرات مفید آن در درمان بیماری‌های کبدی را تایید کرد البته غلظت بالای عصاره هیدروالکلی این گیاه اثر سمی بر کبد داشت [۶]. به هر حال، نتایج این تحقیق نیز موافق با نظرات برخی از منابع طب سنتی است که معتقدند خواص کنگر با گیاه کنگرفرنگی مشابه است [۸]. همان‌طور که امروزه بسیاری از محققین نشان داده‌اند که کنگر فرنگی با خواصی چون آنتی‌اکسیدانی، کاهش کلسترول به وسیله مهار سنتز آن و ممانعت از اکسیداسیون LDL کلسترول دارای خاصیت ضداترواسکلروز بوده [۲۲، ۲۳، ۲۴] و گیاه مناسبی برای تعدیل و اصلاح رژیم غذایی است.

به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که اثر کنگر در تعدیل لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ایجاد و پیشرفت اترواسکلروز، قابل ملاحظه است.

کنگر یکی از گیاهان بومی مناطق آسیایی از جمله ایران است که گل، برگ، دانه و ریشه آن مصرف غذایی و دارویی دارد (Ertug ۲۰۰۰). در کشورهای خاورمیانه و ایران، جوانه و گل‌های تازه این گیاه در فصل بهار در بازارهای محلی به فروش می‌رسد [۲۰]. در طب سنتی ترکیه از دانه‌های خشک شده این گیاه برای درمان بیماری vitiligo استفاده می‌شود حال آن‌که برگ‌های تازه آن ادرارآور است [۲۱]. اگر چه تحقیقات پراکنده‌ای بر روی خواص متفاوت این گیاه انجام گرفته است، اما به نظر می‌آید که این نخستین تحقیق بر روی تاثیر این گیاه بر فاکتورهای لیپیدی خون است. مثلاً Coruh و همکارانش (۲۰۰۷) نشان دادند که عصاره متانولی قسمت‌های هوایی و دانه این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی نسبت به آلفاتوکوفرول دارد. آنها نشان دادند که محتوی پلی‌فنلیک دانه گیاه بیشتر از قسمت‌های هوایی آن است و در نتیجه خاصیت آنتی‌اکسیدانی دانه از سایر قسمت‌ها بیشتر است. تحقیق دیگری از اردن نشان داد که اضافه کردن کنگر به محیط برخی از باکتری‌های گونه سودوموناس که به پنی‌سیلین

منابع

- Jay W. Heinecke Is the Emperor Wearing Clothes? Clinical Trials of Vitamin E and the LDL Oxidation Hypothesis *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol.* 2001, 21: 1261.
- Batt KV, Avella M, Moore EH, Jackson B, Suckling KA Botham KM. Differential Effects of Low-Density Lipoprotein and Chylomicron Remnants on Lipid Accumulation in Human Macrophages: *Experimental Biol. and Medicine* 2004; 229: 528 - 37.
- Zhdanov VS, Sternby NH, Voronova OV, Galakhov IE, Argunov VA. Monitoring of aortic and coronary atherosclerosis in native and non-native males of Yakutsk over 40 years. *Atherosclerosis* 2006 Article Press.
- Gugliucci A, Menini T. Three different pathways for human LDL oxidation are inhibited in vitro by water extracts of the medicinal herb *Achyrocline satureoides*. *Life Sci.* 2002; 71: 693 – 705.
- Karis PO, Eldenas P, Kallersjo M. New evidence for the systematic position of *Gundelia L.* –*Taxon* 2001; 50: 105-114.
- Jamishdzadeh A, Fereidooni F, Salehi Z, Niknahad H. Hepatoprotective activity of *Gundelia tourenfortii*. *J. of Ethnopharmacol.* 2005; 101 (1-3): 233 - 7.
- Coruh N, Sag Ducog Lu Celep AG, Ozgokce F, Iscan M Antioxidant capacities of *Gundelia tournefortii L.* extracts and inhibition on glutathione-S-transferase activity. *Food Chem.* 2006.
- Mirheidar H. Introduction of herbal medicine. Islamic Farhang publication. 1377, vol 1, pp: 240-1.



9. Jiaa L, Baia H, Fua M, Xub Y, Yanga Y, Long S. Relationship between plasma HDL subclasses distribution and apoA-I gene polymorphisms. *Clinica Chimica Acta* 2005; 360: 37 – 45.
10. Forte TM and McCall MR. The role of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994; 5: 354 – 64.
11. Banka CL. High density lipoprotein and lipoprotein oxidation. *Curr. Opin. Lipidol.* 1996; 7: 139 – 42.
12. Vadas MA, Gamble JR, Rye K, Barter P. Regulation of leucocyte- endothelial interactions of special relevance to atherogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1997; 24: A33 – 5.
13. Schmidt C, Fagerberg B. ApoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques in 64-year-old women also in cases with low LDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2008; 196 (2): 817 - 22.
14. Stocker R, Keane JF. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis *Physiol. Rev.* 2004; 84: 1381 - 478.
15. Karam G, Reisi M, Kaseb A A, Khaksari M, Mohammadi A, Mahmoodi M. Effects opium addiction on some serum factors in addicts with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Addic. Biol.* 2004; 9: 53 - 8.
16. Sarrafzadegan N, Baghaei A, Sadri G, Kelishadi R, Malekafzali H, Boshtam M, Amani A, Rabie K, Moatarian A, Rezaeiashtiani A, Paradis G, O'Loughlin J. Isfahan healthy heart program: Evaluation of comprehensive, community-based interventions for non-communicable disease prevention. *Prevention and Control* 2006; 2: 73 – 84.
17. Ramachandran S. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease, Molecular Basis and Practical Considerations. *Circula.* 2006; 113: 2335 - 62.
18. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circula.* 1998; 97: 596 - 601.
19. Sturm A C. Cardiovascular genetics: are we there yet? *J. of Medical Genet.* 2004; 41: 321 - 3.
20. Kunkel G. An excellent book for the dedicated. A comprehensive listing of latin names with a brief list of edible parts. Plants for human consumption. Koeltz Scientific Books. 1984, pp: 347 - 8.
21. Aburajai A, Darwish RM, Al-Kalil S, Mahafzah A, Al-Abbadi A. Screening of antibiotic resistant inhibitors from local plant materials against two different strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. of Ethnopharmacol.* 2001; 76 (1): 39 - 44.
22. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *J. of Pharmacol. and Exp. Ther.* 1998; 287, 1122 – 8.
23. Coinu R, Carta S, Urgeghe PP, Mulinacci N, Pinelli P, Franconi F, Romani A. Dose-effect study on the antioxidant properties of leaves and outer bracts of extracts obtained from Violetto di Toscana artichoke. *Food Chem.* 2007; 101: 524 – 31.
24. Jimenez-Escrig A, Dragsted LO, Daneshvar B, Pulido R, Saura- Calixto F. In vitro antioxidant activities of edile artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats. *J. of Agr. and Food Chem.* 2003; 51, 5540 – 5.

