

بررسی اثر گیاه کرفس کوهی بر پیدایش و پیشرفت آترواسکلروز در خرگوش تحت رژیم پرکلسترول

صدیقه عسگری* PhD: فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
غلامعلی نادری: PhD: بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
مژگان قاری پور: کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان
غلامرضا دشتی: PhD: آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
علی سجادیان: پزشک عمومی، دانشگاه آزاد نجف‌آباد

چکیده

مقدمه: مطالعات جدید آترواسکلروز را بیماری التهابی معرفی نموده‌اند. از این رو استفاده از داروهای ضدالتهاب ممکن است در پیشگیری یا کنترل آترواسکلروز مفید باشد. یافتن داروهایی با منشأ طبیعی (گیاهی) و بدون عوارض جانبی مفید به نظر می‌رسد. کرفس کوهی از خانواده چتریان می‌باشد که دارای آثار ضدالتهابی و ضد درد بوده است. لذا مطالعه حاضر جهت بررسی اثر گیاه مزبور بر پیدایش و پیشرفت آترواسکلروز طراحی شد.

روشها: بیست خرگوش نر بالغ سفید خریداری شده از انستیتو پاستور ایران به مدت دو هفته تحت رژیم پایه قرار گرفتند و پس از آن به‌طور تصادفی به چهار گروه پنج‌تایی تقسیم شدند (گروه اول: دارای رژیم معمولی، گروه دوم: رژیم پرکلسترول، گروه سوم: رژیم معمولی به‌علاوه کرفس کوهی و گروه چهارم: رژیم پرکلسترول به‌علاوه کرفس کوهی) و به مدت سه ماه تحت رژیم‌های مربوطه قرار گرفتند. قبل و بعد از اتمام دوره از حیوانات آزمایشهای بیوشیمیایی به‌عمل آمد و مقادیر کلسترول تام، HDL-کلسترول، LDL-کلسترول، تری‌گلیسرید و قند خون ناشتا توسط روش آنزیمی با کیت مربوطه و CRP کمی توسط روش کدورت‌سنجی و مالون دی‌آلدید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی با روش اسپکتروفوتومتریک تعیین گردید. در پایان پس از اتوپسی، نمونه آئورت و کرونرهای راست و چپ مورد بررسی آسیب‌شناختی قرار گرفت.

یافته‌ها: در حیواناتی که تحت رژیم معمولی یا رژیم معمولی به اضافه کرفس بودند، در هیچ‌کدام از عروق آئورت، کرونر راست و چپ رگ‌های چربی ایجاد نشد. همچنین در رژیم حاوی کلسترول و کرفس کوهی نیز پیدایش رگ‌های چربی در آئورت، کرونر راست و چپ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه مصرف‌کننده کلسترول بود و در آنها کلسترول، LDL-کلسترول و CRP کمی در گروه‌های مصرف‌کننده کرفس کوهی به‌طور معنی‌داری کمتر بود.

نتیجه‌گیری: گیاه کرفس کوهی احتمالاً اثر مفیدی در جلوگیری از پیدایش و پیشرفت رگ‌های چربی دارد. جهت یافتن مکانیسم‌های دقیق چنین اثری، مطالعات دیگری باید انجام گیرد.

کلیدواژه‌ها: آترواسکلروز، التهاب، کرفس کوهی، خرگوش

می‌باشد (۱-۲). یافتن مکانیسم‌های جدید جهت شناخت بیماریهای قلبی - عروقی و به‌ویژه آترواسکلروز همواره مد نظر بوده است. مطالعات جدید آترواسکلروز را یک بیماری التهابی معرفی نموده است. عوامل مختلفی بر شروع و پیشرفت التهاب اثر می‌گذارند که از آن جمله می‌توان از

مقدمه

بیماریهای قلبی - عروقی همچنان علت اصلی مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا، اروپا و اکثر کشورهای آسیایی

* **نشانی:** اصفهان، میدان جمهوری اسلامی، خیابان خرم، مرکز درمانی - تحقیقاتی صدیقه طاهره^(س)، صندوق پستی: ۸۱۴۶۵-۱۱۴۸

تلفن: ۳۳۵۹۶۹۶ و ۳۳۵۹۷۹۷ - ۰۳۱۱؛ نمابر: ۳۳۷۳۴۳۵ - ۰۳۱۱؛ پست الکترونیک: crc@mui.ac.ir

پرچربی دارد، تعداد ۲۰ عدد خرگوش نر بالغ سفید با وزن متوسط ۲-۲/۵kg و سن تقریبی ۱۰ هفته از انستیتو پاستور ایران خریداری و تحت شرایط استاندارد از لحاظ نور و درجه حرارت نگهداری شدند. به مدت دو هفته حیوانات تحت رژیم پایه super flosskorn standard rabbit chow که حاوی ۱۴g/kg پروتئین، ۱۵۰g/kg فیبر و ۳۰g/kg چربی می‌باشد، قرار گرفتند و پس از آن در چهار گروه پنج‌تایی به‌طور تصادفی تقسیم شدند. گروه اول رژیم معمولی، گروه دوم رژیم پرکلسترول، گروه سوم رژیم معمولی به‌علاوه کرفس کوهی و گروه چهارم رژیم پرکلسترول به‌علاوه کرفس کوهی داشتند، مقدار کرفس کوهی ۵ گرم روزانه به‌ازای هر خرگوش بوده است (گروه اول و دوم به‌عنوان گروه‌های شاهد تلقی شدند). طول دوره ۱۴ هفته بود و قبل و بعد از اتمام دوره از حیوانات آزمایش‌های بیوشیمیایی به‌عمل آمد و مقادیر کلسترول تام، HDL-کلسترول، LDL-کلسترول، تری‌گلیسرید و قندخون ناشتا توسط روش آنزیمی با کیت مربوط و CRP کمی توسط روش کدورت‌سنجی و مالون دی‌آلدید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی با روش اسپکتروفتومتریک با دستگاه مدل Shimadzu تعیین گردید (۱۷-۱۸). جهت تهیه رژیم پرکلسترول، کلسترول تهیه شده از کارخانه مرک آلمان، در دی‌اتیل‌تر حل و سپس بر مبنای ۱٪ وزن به غذای روزانه خرگوشها افزوده گشت. در خاتمه دوره، خرگوشها به‌وسیله محلول پنتوباریتال ۵٪ بیهوش شده و پس از جمع‌آوری نمونه لخته و پلاسما توسط متخصص مربوط، کرومر راست و چپ و آنورت جداسازی، در فرمالین ۱۰٪ نگهداری و سپس نمونه میکروسکوپی بافت تهیه گردید و نمونه‌ها با ذکر کدهای مربوطه به پاتولوژیست تحویل داده شد، به‌طوری که هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد گروه‌های مربوطه در اختیار پاتولوژیست قرار نگرفته باشد. آنورت و کرومر راست و چپ از نظر وجود و شدت رگه‌های چربی (fatty streaks) بررسی و از ۰ تا ۴ نمره‌گذاری شدند (جدول ۱) (۱۹). کلیه داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک طرفه مقایسه شدند و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید. جهت تعیین تفاوت بین گروهها از آزمون ANOVA استفاده شد.

رادیکالهای آزاد، پرفشاری خون، دیابت قندی، تغییرات ژنتیکی، هیپرکلسترولمی، غلظت بالای هوموسیستین پلاسما و برخی از میکروارگانیزم‌ها از جمله ویروس هرپس و کلامیدیا نام برد (۳-۹). در پاسخ به تغییرکارکرد آندوتلیال، در منطقه آسیب‌دیده پاسخهای هم‌ایستایی (homeostatic) طبیعی مثل حضور مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها مشاهده می‌شود (۱۰-۱۱). آزاد شدن فاکتورهای التهابی از قبیل اترلوکین ۱، CD14 و TNF نشان می‌دهد که آترواسکلروز منشأ التهابی دارد و این فاکتورها در تنظیم فرایند التهاب نقش دارند (۱۲-۱۳).

استفاده از داروهای ضدالتهاب ممکن است در پیشگیری یا تخفیف عوارض آترواسکلروز مفید باشد. پیروکسیکام، دیکلوفناک، کتوروفن، تنوکسیکام با وجود مؤثر بودن، آثار جانبی زیادی بر دستگاه‌های مختلف بدن دارند (۱۴). از این رو یافتن داروهایی با منشأ طبیعی (گیاهی) بدون عوارض جانبی مفید به نظر می‌رسد. کرفس کوهی از خانواده چتریان است و دارای آثار ضدالتهابی و ضد درد می‌باشد. مطالعات انجام شده بر جنس *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian* وجود فلاونویدهایی از قبیل روتین، ۳ و ۴ و ۷ تری‌هیدروکسی فلاونول، کافیک اسید و فتالیدها را به اثبات رسانیده‌اند (۱۵، ۱۶). با توجه به اینکه فتالیدهای موجود در این گیاه که از مواد متشکله روغنی فرار می‌باشند احتمالاً اثر ضدالتهاب خوبی دارند و در طب سنتی ایران کرفس کوهی را گیاهی با خواص ضدالتهاب معرفی نموده‌اند. همچنین وجود فلاونویدها و انواع اسانس‌های فرار سرشار از فتالیدها در این گیاه به اثبات رسیده است.

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر کرفس کوهی بر جلوگیری از پیدایش و پیشرفت آترواسکلروز و فاکتورهای بیوشیمیایی طراحی شد.

روشها

ابتدا گیاه کرفس کوهی *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian* از مناطق چهارمحال و بختیاری تهیه و پس از شناسایی در گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی اصفهان، پودر گیاه تهیه شد. از آنجا که خرگوش مدل حیوانی مناسبی برای مطالعات تغذیه‌ای بلندمدت است و استعداد خوبی جهت پیشرفت آتروم در پاسخ به رژیم

یافته‌ها

آنتی‌اکسیدانی در گروه پرکلسترول به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه معمولی است. HDL در رژیم تحت درمان با کرفس کوهی تغییر محسوسی نداشته است (جدول ۳). آنالیز آماری از نظر عوامل بیوشیمیایی در ابتدای دوره نشان می‌دهد که تفاوت آماری معنی‌داری برای هیچ‌یک از فاکتورهای بیوشیمیایی و نیز وزن خرگوشها در چهار گروه وجود نداشته است ($P < 0.05$).

بحث

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آترواسکلروز نوعی بیماری التهابی است (۲۰). در این مطالعه نقش کرفس کوهی به‌عنوان داروی ضدالتهاب گیاهی در پیدایش و پیشرفت رگه‌های چربی در حیوانات آزمایشگاهی تحت رژیم

در جدول ۱ چگونگی ارزیابی میزان رگه‌های چربی مطابق فرانس ۱۹ بیان گردیده است. نتایج این مطالعه در دو قسمت نتایج آسیب‌شناختی و عوامل بیوشیمیایی خون مورد بررسی قرار گرفت. آئورت و کرونر راست و چپ از لحاظ وجود رگه‌های چربی بررسی شد (جدول ۲). مشاهده شد که در رژیمهای معمولی و رژیم معمولی به اضافه کرفس کوهی هیچ‌گونه پلاکی تشکیل نشده است. در گروهی که کلسترول به اضافه کرفس کوهی را دریافت کرده‌اند به‌وضوح کاهش پلاک دیده می‌شود که از لحاظ آماری معنی‌دار است. بررسی عوامل بیوشیمیایی در گروههای تحت درمان با کلسترول به‌علاوه کرفس کوهی نشان داده است که مصرف این گیاه کلسترول، LDL و CRP را به‌طور معنی‌دار کاهش داده است. ظرفیت

جدول ۱- طبقه‌بندی ارزیابی پاتولوژی شاخه‌های شریان کرونری راست و چپ و سرخرگ آئورت از نظر وجود و شدت رگه‌های چربی (fatty streaks)

ارزیابی	مرحله (stage)	توضیح
-	۰	وجود سطح صاف عاری از هر گونه ضایعه
+	۱	وجود رگه‌ها (fatty streaks) و نقطه‌های چربی (fatty dots) به میزان اندک
++	۲	وجود رگه‌ها و نقطه‌های چربی به میزان متوسط
+++	۳	وجود رگه‌ها و نقطه‌های چربی در قسمت اعظم عروق
++++	۴	وجود رگه‌ها و نقطه‌های چربی در سراسر عروق

جدول ۲- مقایسه میانگین وضعیت رگه‌های چربی در شریان آئورت، کرونر راست و کرونر چپ در کلیه گروهها

آئورت (mean ± SD)	کرونر راست (mean ± SD)	کرونر چپ (mean ± SD)
۰ ± ۰	۰ ± ۰	۰ ± ۰
۰ ± ۰	۰ ± ۰	۰ ± ۰
۳ ± ۰/۷	۲/۴ ± ۱/۱	۲/۸ ± ۰/۸
۲/۲ ± ۱/۳	۲/۲ ± ۱/۱	۱/۸ ± ۰/۸

$P < 0.0001$

پس از دوازده هفته استفاده از رژیم‌های ذکر شده خرگوش‌ها به وسیله پنتوباریتال ۵٪ بیهوش شدند و کرونر راست، چپ و آئورت خارج گردید و از نظر وجود و شدت رگه‌های چربی به‌صورت blind توسط آسیب‌شناس بررسی و از ۰ تا ۴ نمره‌دهی شد. هر عدد میانگین اندازه‌گیری شده در پنج عدد خرگوش است.

پرکلسترون مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ما نشان داد که کرفس کوهی از ایجاد و پیشرفت رگه‌های چربی ممانعت به عمل آورده است. از طرف دیگر با توجه به یافته‌های بیوشیمیایی به نظر می‌رسد که این اثر را از طریق کاهش CRP کمی که یکی از فاکتورهای بیوشیمیایی بیانگر التهاب می‌باشد، نشان داده است. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که مصرف داروهای ضدالتهاب شیمیایی (پیروکسیکام) نیز به طور معنی‌دار از ایجاد آترواسکلروز در حیوانات آزمایشگاهی جلوگیری می‌نماید (۲۱). این مشاهدات سبب افزایش این احتمال می‌شود که درمانهای ضدالتهاب ممکن است حوادث آترواسکلروتیک را کاهش دهد. کرفس کوهی گونه جدیدی است که به علت خواص ضدالتهاب در طب سنتی کاربرد دارد. بررسی فراکسیون‌های عصاره تام این گیاه نشان‌دهنده وجود روتین^۳ و ۴ و ۷ تری‌هیدروکسی فلاونول، کافیک اسید و فتالید بوده است (۲۲). از آنجا که فلاونوئیدهای مزبور به فرم آگلیکون هستند، به دلیل شکل فضایی خاص خود، جذب روده‌ای سریع و اثر ضدالتهاب قابل توجهی دارند. مطالعات

قبلی نشان داده است که این فلاونوئیدها موجب مهار متابولیسم آراشیدونیک اسید می‌گردند، همچنین وجود گروه ۵ هیدروکسی در ساختار فلاونوئید باعث افزایش مهار پروستاگلاندین‌ها می‌شود. حضور گروه ۴ هیدروکسی و عدم ممانعت در ناحیه ۳ باعث می‌شود که حلقه B فلاونوئید چرخش آزاد داشته باشد و به این طریق مهار آنزیم ۵-لیپواکسیژناز را تشدید کند (۲۳).

از آنجا که مصرف کرفس کوهی در حیوانات تحت رژیم معمولی یا رژیم پرکلسترون سبب کاهش CRP به صورت معنی‌دار شده است، این گیاه احتمالاً از طریق مهار مکانیسمهای التهابی قادر بوده است ایجاد رگه‌های چربی را مهار کند و علاوه بر آن کاهش کلسترول و LDL توانسته است از پیشرفت آترواسکلروز ممانعت نماید. از سوی دیگر کافیک اسید موجود در این گیاه با داشتن گروههای O کینول خواص آنتی‌اکسیدانی دارد و همچنان‌که در جدول نیز مشاهده می‌شود افزایش خاصیت آنتی‌اکسیدانی در گروههای تحت رژیم کرفس کوهی دیده

جدول ۳- مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی در گروه‌های مورد مطالعه در پایان دوره

کلسترول (mg/dl)	تری‌گلیسرید (mg/dl)	LDL-کلسترول (mg/dl)	HDL-کلسترول (mg/dl)	قندخون ناشتا (mg/dl)	CRP* (mg/L)	مالون‌دی‌آلدید (μmol/L)	ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (%)
۴۰/۷۵ ± ۱۱/۵۸	۸۰/۵ ± ۱۵/۶۷	۱۴/۲ ± ۱۰/۷۴	۱۹/۷۵ ± ۷/۱۳	۹۷/۷۵ ± ۶/۶۵	۳/۴ ± ۰/۷۳	۱/۱ ± ۰/۲۲	۷۶/۲۵ ± ۸/۴۲
۴۹/۲ ± ۲۲/۵۳	۶۴/۶ ± ۲۲/۶۷	۱۴/۶۸ ± ۱۲/۶۵	۲۱/۶ ± ۸/۲۹	۹۱ ± ۹/۳۵	۲/۸۸ ± ۲/۳۳	۰/۹۶ ± ۰/۰۶	۶۷/۶ ± ۱۰/۴۳
۲۸/۰۶ ± ۸۸۴/۲۳	۲۲۱ ± ۱۴۹/۱۲	۲۷۴۰ ± ۸۵۸/۸۹	۲۱/۸ ± ۲/۲۸	۸۳/۴ ± ۱۱/۴	۵/۴۲ ± ۱/۶۸	۱/۲۳ ± ۰/۴۳	۴۸/۸ ± ۱۸/۳۶
۱۳/۰۵ ± ۱۱۳۸/۳۳	۱۹۵/۴۴ ± ۱۳۸/۸	۱۰۶۰ ± ۹۷۲/۲۵	۲۱/۶ ± ۳/۰۴	۸۰/۲ ± ۲۵	۳/۱۱ ± ۴/۳۶	۱/۲۷ ± ۰/۲۴	۶۵/۲ ± ۱۵/۳
۰/۰۰۰۱	۰/۱۷	۰/۰۰۰۱	۰/۹۴	۰/۳۵	۰/۰۴	۰/۳۴	۰/۵۷
P value							

نتیجه آزمون ANOVA: کلسترول تام، LDL و CRP کمی نسبت به سایر متغیرها در پایان دوره دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد.

C-reactive protein : CRP*

پس از دوازده هفته استفاده از رژیم‌های ذکر شده آزمایشهای بیوشیمیایی مختلف انجام شد و میانگین هر فاکتور بیوشیمیایی در هر گروه نسبت به سایر گروهها توسط آزمون آماری ANOVA مقایسه گشت.

سیاسگزاری

این پژوهش براساس طرح تحقیقاتی شماره ۷۸۲۹۰ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده و مؤلفان مراتب سپاس خود را از این معاونت اعلام می‌دارند.

شده است (۲۴). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که با توجه به خواص ضدالتهاب مشاهده شده در کرفس کوهی می‌توان از گیاه مزبور جهت ممانعت از پیدایش و پیشرفت آترواسکلروز سود جست. پیشنهاد می‌شود مطالعات *in vivo* جهت یافتن مکانیسم دقیق فرایند فوق انجام گیرد.

مآخذ

1. Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases, NIH finding decreases. *Nature Medicine* 1997; 3: 600-1.
2. Braunwald E. Shattuk lecture -cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1360-9.
3. National Cholesterol Education Program. *Second report of expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults in adults (adult treatment panel II)*. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1993. Bethesda. NIH publication no.93-3095.
4. Verhoe FP, Stempfer MJ. Prospective study of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutrition Reviews* 1995; 53: 283-8.
5. Idem. The pathogenesis of atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 1976; 295: 369-77, 420-5.
6. Rose R, Glomset JA. Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesion of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-9.
7. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertension Research* 1995; 18: 87-98.
8. Libby P, Ega1-D, Skarlots S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-103.
9. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo CC, Cappuccio AL, Lee MJ, et al. Specificity of detection of chlamydia pneumonia in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *American Journal of Pathology* 1997; 150: 1785-90.
10. Jannason L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T-cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
11. Van der wal AC, Das PK, Bentz van de berg D, van der loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Laboratory Investigation* 1989; 61: 166-70.
12. Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (editors). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p 585-94.
13. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: Futer V, Ross R, Topol EJ (editors). *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p 539-55.
14. Katleen P, Sean CS, Paul SB. Anne V. Analgesic anti-inflammatory drugs and antipyretics. In: Martindale the complete drug reference; 1999. p 63-7, 80-2.
۱۵. گندم‌کار، م. بررسی فیتوشیمی روغن فرار گیاه کرفس کوهی. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی. اصفهان. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ سال تحصیلی ۱۳۷۸. ص ۴-۵، ۳۸.
۱۶. دادخواه تهرانی، ز. بررسی فیتوشیمیایی گیاه *Amirkabiria Odoratissima Mozaffarin* پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی. اصفهان. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ سال تحصیلی ۱۳۷۸. ص ۵، ۲۹، ۵۴.
17. Miki M, Tamai H, Mino M, Yamamoto Y, Nike E. Free-radical chain oxidation of rat red blood cells by molecular oxygen and its inhibition by A-tocopherol. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1987; 258: 373-80.

18. Kostner K, Yang P, N:teu.fl T, Glogar D, Weidirger F, Maurer G, Huber K. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? a study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovascular Research* 1997; 36: 330-6.
19. Nematbakhsh M, Rajabi P, Samarian S.H, Soltani N. Estrogen attenuates endothelial permeability and fatty streaks in chol-fed male rabbit aorta. *Atroskleroze* 1998; 2: 3-7.
20. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 115-26.
۲۱. سجادیان، علی. بررسی تأثیر استفاده از داروهای ضدالتهاب گیاهی در تشکیل و توسعه Fatty Streak در حیوانات آزمایشگاهی. پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای عمومی.
22. Harborne JB. *The Flavonoids Advances in Research Science*. London: Chapman & Hall; 1994. p 1-20, 292-5, 480-500.
23. Kerry N, Rice Evans C. Peroxynitrite oxidizes catecholes to quinones. *FEBS Letters* 1998; 437: 167-71.
24. Kaovajjii M. Nouveaa glycoside bephtalide chezgentiona pedicellata. *Journal of Natural Products* 1986; 49: 872.