



اثرات محافظتی عصاره هیدروالکلی ریواس بر میزان قند خون و ساختار هیستولوژیکی کلیه در موش صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوسین

عاطفه خسروانجم: دانش آموخته کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی جانوری گرایش سلولی- تکوینی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران
الهام صالحی: دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران (* نویسنده مسئول) esalehi@ardakan.ac.ir
 مجید مروتی شریف آباد: دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران
 زهرا لطفی: دانش آموخته کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی جانوری گرایش سلولی- تکوینی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

قندخون،
 عصاره هیدروالکلی برگ ریواس،
 لوله‌های گلوبمرولی،
 القا دیابت،
 بافت شناسی،
 موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۱۱/۱۴

زمینه و هدف: بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین بیماری‌های متابولیک و آندوکراین در انسان است و سبب اختلالاتی در متابولیسم قند، چربی و پروتئین و ایجاد نفروپاتی می‌شود. هدف این پژوهش بررسی اثر عصاره هیدرو الکی ریواس بر میزان قندخون و ساختار هیستولوژیکی کلیه در موش صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوسین است.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۶ سر موش نر نژاد ویستار به طور تصادفی در ۶ گروه قرار گرفتند. موش‌ها با استفاده از تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین (۶۵ میلی گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. موش‌ها در گروه‌های مکمل، عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه ریواس را با دوزهای ۷۵ و ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بر وزن بدن به روش گاوژ دریافت کردند. بعد از دوره‌ی تیمار، موش‌ها با کتامین و زایلازین بی‌هوش و آسان کشی شدند. خون‌گیری از قلب حیوانات برای بررسی سرولوژیک سطح سرمی گلوکز به عمل آمد. سپس بررسی بافتی بافت کلیه پس از تثبیت و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین-ئوزین به‌وسیله میکروسکوپ نوری انجام گرفت. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و توکی با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، عصاره‌ی هیدروالکلی ریواس تاثیر معنی داری بر روند بهبود هیستولوژی بافت پرخون و آتروفی گلوبمرولی موجود در بافت کلیه موش‌های دیابتی شده داشته است. میزان گلوکز و افزایش وزن در موش‌های تیمار شده با عصاره ریواس نسبت به گروه کنترل دیابتی، کاهش معنی‌داری یافته و میزان آنزیم‌های ALT و AST در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد. تیمار گروه‌ها بسته به دوز، سطح آنزیم‌ها را به طور معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ریواس دارای اثرات هیپوگلیسمیک بوده و می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که عصاره هیدروالکلی ریواس می‌تواند در سطح گلوکز خون، کاهش ایجاد نماید و باعث بهبودی آسیب بافتی دریافت کلیه بیماران دیابتی شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Khosrooanjam A, Salehi E, Morovati-Sharif Abad, Lotfi Z. Protective Effects of *Rheum Ribes* Hydroalcoholic Extract on Blood Glucose and Renal Histological Structure in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. Razi J Med Sci. 2024(3 Feb);30.180.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با 4.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Protective Effects of *Rheum Ribes* Hydroalcoholic Extract on Blood Glucose and Renal Histological Structure in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats

Atefeh Khosrooanjam, Master Student of Developmental Biology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Iran

Elham Salehi: Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Iran (* Corresponding Author) esalehi@ardakan.ac.ir

Majid Morovati-Sharif Abad: Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Iran

Zahra Lotfi: Master Student of Developmental Biology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Iran

Abstract

Background & Aims: Diabetes mellitus is one of the most common and significant metabolic and endocrine diseases in humans and causes disturbances in the metabolism of glucose, fat, and protein. Factors such as gender, age, genetic factors, environmental, economic, and geographic factors are involved in the spread of this disease. Diabetes causes complications in the kidneys, eyes, peripheral nerves, and blood pressure. Diabetes is also considered one of the causes of liver disorders. Many types of research show the relationship between liver disorders and mortality in type 2 diabetes.

In this disorder, the body loses the ability to clear glucose from the blood, and blood glucose increases abnormally. Diabetes is divided into two categories: type 1 and type 2 diabetes, which is type 1 insulin-dependent diabetes (IDDM). The main cause of this disease is the destruction of the beta cells Little islets of Langerhans by self-bodies. A chronic increase in blood glucose in the long term leads to damage to various organs, including the cardiovascular system, and eventually death. The use of antioxidant substances will play a significant role in reducing the consequences of diabetes, and among them, the use of compounds of plant origin, which usually have fewer side effects, has its importance. It seems that the hydroalcoholic extract of the rhubarb plant is important in the treatment of diabetes due to its antioxidant properties and the reduction of free radicals because its role in reducing oxidative stress resulting from the inflammatory process has been proven. Rhubarb has vitamins A, B, and C, calcium, sodium, and potassium salts, as well as anthraquinone compounds and oxalic acid, a substance called rai, fatty substances, a lot of starch, and a bitter substance called beta-glucosamine, which is stimulating the pancreas and makes it secrete insulin and lowers blood glucose The effect of decreased blood glucose in rhubarb was attributed to tannin. Tannin stimulates pancreatic beta cells. The effect of rhubarb on beta cell activity lowers glucose levels. The purpose of this research is to investigate the effect of the hydroalcoholic Rheum Ribe extract on blood glucose levels and the histological structure of the kidney in a male rat treated with streptozocin.

Methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats were randomly distributed in 6 groups. Rats were made diabetic by intragastric injection of streptozocin (65 mg/kg). They received the supplementation, hydroalcoholic extract of Rheum Ribes leaves with doses of 75 and 150 mg/kg of body weight by gavage

Keywords

Rheum ribes,
Diabetes,
Kidney,
Streptozotocin,
Rat

Received: 05/08/2023

Published: 03/02/2024

method. After the treatment period, the rats were anesthetized with ketamine and xylazine and died smoothly. Blood was taken from the heart of the animals for serological examination of the plasmatic glucose grade. Subsequently, histological examination of the renal tissue after fixation and staining with hematoxylin-eosin was performed under an optical microscope. Finally, the data were analyzed using Anova and Tukey's test, considering the significance level, $P < 0.05$.

Results: The results demonstrated a significant decrease in glucose and weight gain in rats treated with *Rheum Ribes* extract compared to the diabetic control group. The volume of ALT and AST enzymes in the diabetic control group increased significantly compared to the control group, and the treatment of the groups significantly reduced the level of the enzymes depending on the dose ($P < 0.05$).

Conclusion: Currently, insulin and oral hypoglycemic drugs are used to treat diabetes. Although the use of these drugs has relatively beneficial effects in reducing blood glucose, they can cause complications such as hypoglycemic shock (severe blood glucose reduction), liver disorders, and metabolic acidosis. Therefore, the need to find more effective compounds with fewer side effects is inevitable and the use of alternative drugs, including herbal drugs, has been considered. According to the results of the present research, the hydroalcoholic extract of rhubarb works effectively in reducing the damage caused by diabetes. Studies have shown that treatment with hydroalcoholic extract of rhubarb reduces blood glucose and ALT and AST enzymes and has a more clear effect for the treatment of diabetes. Therefore, the extract of this plant can be considered as a complementary medicine, although more biochemical and pharmacological research should be considered for its use.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Khosrooanjam A, Salehi E, Morovati-Sharif Abad, Lotfi Z. Protective Effects of *Rheum Ribes* Hydroalcoholic Extract on Blood Glucose and Renal Histological Structure in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. *Razi J Med Sci.* 2024(3 Feb);30:180.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین بیماری‌های متابولیک و آندوکراین در انسان است و سبب اختلالاتی در متابولیسم قند، چربی و پروتئین می‌شود (۱). فاکتورهای چون جنس، سن، عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی، اقتصادی و جغرافیایی در شیوع این بیماری دخالت دارد (۲). دیابت باعث بروز عوارضی در کلیه، چشم، اعصاب محیطی و فشار خون می‌شود. بیماری دیابت به عنوان یکی از عوامل شیوع اختلالات کبدی نیز محسوب می‌شود. بسیاری از تحقیقات ارتباط اختلالات کبدی با مرگ و میر در دیابت تیپ ۲ را نشان می‌دهند (۳). در این بیماری بدن توان پاکسازی گلوکز از خون را از دست می‌دهد و قند خون به طور غیر طبیعی افزایش پیدا می‌کند (۴). بیماری دیابت به دو دسته دیابت نوع ۱ و ۲ که دیابت نوع یک وابسته به انسولین (insulin-dependent diabetes -IDDM) است تقسیم می‌شود. علت اصلی این بیماری تخریب سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس توسط آنتی بادی‌های خودی است. این تخریب در کودکان معمولاً سریع و در بزرگسالان به صورت کند انجام می‌گیرد. اما دیابت نوع دو که اصطلاحاً دیابت غیر وابسته به انسولین (non insulin-dependent diabetes (NIDDM) نامیده می‌شود عمومی‌ترین نوع دیابت است که معمولاً بعد از سن ۳۰ سالگی بروز می‌کند و عموماً در بزرگسالان دیده می‌شود. این نوع دیابت شامل انواع وسیعی از اختلالات کربوهیدراتی می‌باشد که همیشه در ارتباط با پانکراس نیست (۵).

کبد بزرگ‌ترین عضو داخلی بدن است و همچنین محل اصلی پاکسازی انسولین به شمار می‌رود. در واقع حفظ ثبات سطح گلوکز خون از طریق گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز از وظایف کبد به شمار می‌رود. سلول‌های کبدی اکثراً محتوی گلیکوژن هستند. گلیکوژن کبد، منبعی برای گلوکز است و اگر قند خون به زیر مقدار طبیعی برسد، به حرکت در می‌آید. به این طریق، هپاتوسیت‌ها سطح گلوکز خون را تنظیم می‌کنند (۶). میزان ترشح انسولین در صورت عدم کنترل دیابت، عوارض کوتاه مدت و بلند مدتی از جمله آتروسکلروز ممکن است ایجاد نماید. از آنجا که افزایش تری گلیسیرید و کاهش کلسترول منجر به تسریع روند

آتروسکلروز می‌شود، در نتیجه بهترین راه کنترل وضعیت الگوی لیپیدی، بهبود سطح گلوکز خون می‌باشد (۷). افزایش مزمن قند خون در دراز مدت منجر به صدمه به ارگان‌های مختلف از جمله سیستم قلبی-عروقی و در نهایت مرگ می‌گردد (۸). کمبود انسولین باعث افزایش متابولیک چربی‌ها از طریق لیپولیز اندوخته چربی، افزایش غلظت کلسترول و فسفولیپیدهای پلاسما و آزادسازی اسیدهای چرب می‌شود. قسمت اعظم اختلالات ناشی از دیابت شامل کاهش ورود گلوکز از بافت‌های مختلف محیطی، افزایش آزاد شدن گلوکز به داخل جریان خون کبد، افزایش گلوکونئوژنز کبدی، کاهش ورود اسیدهای آمینه به داخل عضله و افزایش لیپولیز می‌باشد (۹).

استفاده از مواد آنتی اکسیدان نقش به‌سزایی در کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابت خواهد داشت و در این بین استفاده از ترکیباتی با منشاء گیاهی که با عوارض معمولاً جانبی کمتری همراه هستند، اهمیت خاص خود را دارد. به نظر می‌رسد که عصاره هیدروالکلی گیاه ریواس به علت داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد در درمان بیماری دیابت حائز اهمیت باشد، چرا که نقش آن در کاهش استرس اکسیداتیو حاصل از روند التهاب، به اثبات رسیده است (۱۰). در حال حاضر، درمان اصلی و موثر دیابت قندی استفاده از انسولین و داروهای شیمیایی کاهنده قند خون مانند گلیبن کلامید است، اما این ترکیب‌ها دارای عوارض جانبی متعددی هستند. گیاهان بسیار زیادی وجود دارند که در طب سنتی ملل مختلف برای دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱).

ریواس (Rheum ribes) گیاهی چند ساله، دولپه از خانواده هفت‌بندها یا ترشک‌ها می‌باشد که ارتفاع آن به ۱/۵ متر می‌رسد. رشد آن مستقیماً از جوانه‌های راس طوقه نیمه چوبی، شروع شده و سرانجام می‌میرند. در این زمان است که گیاه بیشتر از یک متر در سطح زمین گسترده شده است. ریواس دارای دو نوع ساقه است؛ یکی ساقه زیر زمینی یا ریزوم که پس از رشد، گوشتی و چوبی می‌شود. هر ساله در پاییز قسمت‌های هوایی بوته خشک شده و فقط ریزوم است که در خاک باقی می‌ماند. نوع دوم ساقه ریواس، کلفت و ایستاده و بزرگ می‌باشد که حدود یک متر رشد می‌کند (۱۲).

اساس سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس، در پاسخ به تغییرات اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب خون، انسولین ترشح می‌کنند. ترشح انسولین توسط سیگنال‌های نورونی خاص، هورمون‌ها و عوامل فارماکولوژیک، تنظیم و تعدیل می‌شود (۲۰).

روش کار

تهیه عصاره گیاهی: در این تحقیق عصاره گیاهی به روش پرکولاسیون تهیه شد. به این منظور، برگ گیاه ریواس با هماهنگی و تایید مرکز هرباریوم دانشکده کشاورزی دانشگاه یزد تهیه و در محیط تاریک و بدون رطوبت خشک شد. عصاره موجود در برگ خشک شده گیاه ریواس با استفاده از اتانول (۷۰٪ Merck-Germany) به عنوان حلال استخراج گردید. جهت حذف کامل حلال از عصاره به دست آمده، محلول در دستگاه روتاری با دمای ۴۵ درجه ساتی گراد و گردش ۵۰ دور در دقیقه قرار داده شد. در پایان عصاره با استفاده از پمپ خلا کاملاً تغلیظ گردید. از عصاره غلیظ به دست آمده دوزهای مورد نیاز برای آزمایش تهیه شده و تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شدند (۲۱، ۲۲).

حیوانات آزمایشگاهی: تعداد ۳۶ سر موش صحرایی بالغ از نژاد ویستار برای این تحقیق از پژوهشکده‌ی ناباروری رویان یزد خریداری شدند. حیوانات با میانگین وزنی بین ۲۹۰-۲۵۰ گرم در خانه حیوانات دانشکده پیرا دامپزشکی اردکان، درون قفس‌هایی از جنس پروپیلن به مدت ۲۸ روز نگهداری و تیمار شدند. شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دمای 25 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 50 ± 10 ٪ کاملاً رعایت شد. تمام حیوانات امکان دسترسی آزاد به آب و غذا در شرایط یکسان و نسبت‌های برابر را داشتند. غذای استاندارد (پلیت) شامل کنسانتره‌ی دامی، ذرت و گندم می‌باشد. کف قفسه‌ها با پوشال مخصوص پوشانده شده و هر ۴ روز یک بار تعویض گردید. در تمام طول هفته مطالعه مشاهدات بالینی و رفتاری همه‌ی گروه‌ها با دقت مشاهده و ثبت گردید.

گروه‌بندی حیوانات: موش‌های صحرایی پس از یک هفته سازگار شدن با محیط جدید و توزین، به صورت تصادفی به ۶ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه ۱

رویشگاه ریواس در ایران در دره توجال، شهرستانک، کرج، حصاربند، کوه‌های اراک، اشتران کوه، خراسان رضوی، فارس و شهرستان شهربابک است که به طور خودکار می‌روید (۱۳). ریواس دارای ویتامین‌های A و B و C، املاح کلسیم، سدیم و پتاسیم و همچنین ترکیب‌های آنتروکینونی و اسیدگزالیک، ماده‌ای به نام رئین، مواد چرب، نشاسته زیاد و ماده‌ای تلخ به نام بتا گلوکوگالین است که لوزالمعده را وادار به ترشح انسولین کرده و قند خون را کم می‌کند (۱۴). ریواس به عنوان فعال کننده‌ی عملکرد دستگاه گوارش ناقل نمک‌های صفراوی و محرک ترشح کبد شناخته شده است و همچنین به تنظیم جذب چربی از روده کمک می‌کند. خوردن ریواس برای درمان بیماری‌هایی مثل یرقان مفید است (۱۵). علاوه بر این رئین، یکی دیگر از اجزای ریواس است، که توانایی القاء مرگ سلولی در سلول‌های تومور و مهار تکثیر سلولی را دارد و به طور مؤثر جذب گلوکز را در سلول‌های سرطانی مهار می‌کند. ریواس اثر محافظتی در برابر فشار خون بالا در دوران بارداری دارد و همچنین باعث کاهش آسیب سلول‌های اندوتلیال عروقی شده و تعادل ایمنی در بدن ایجاد می‌کند که در درمان فشار خون بالا مؤثر است (۱۶).

در یک بررسی، ترکیب آنتراکینونی موجود در ریواس، به عنوان عامل ضد سرطان مورد مطالعه قرار گرفته است. امودین یکی از اجزای فعال موجود در ریشه و ریزوم ریواس است که دارای اعمال ضد تکثیری در بسیاری از سلول‌های سرطانی است، مانند سرطان پستان، سرطان ریه، لوسمی، سرطان پروستات (۱۷). ریواس حاوی ۷۴ درصد فیبر، که ۶۶ درصد نامحلول و ۸ درصد محلول است و می‌تواند منجر به بیان ژن گلوکاگون شده و جذب روده‌ای گلوکز را تنظیم کرده و موجب کاهش قند خون می‌شود (۱۸). اثر کاهنده قند خون در ریواس را به تانن نسبت داده‌اند. تانن باعث تحریک سلول‌های بتا پانکراس می‌شود. اثر ریواس بر فعالیت سلول‌های بتا، باعث کاهش قند خون می‌شود (۱۹). سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس که مسئول ترشح انسولین هستند نسبت به میزان گلوکز موجود در خون حساس بوده و در پاسخ به افزایش یا کاهش آن، ترشحات خود را افزایش یا کاهش می‌دهند. بر این

کنترل شد که افزایش قند خون به میزان بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نشان دهنده‌ی دیابتی بودن حیوانات بود (۲۳، ۲۴).

نحوه خون‌گیری از دم موش صحرائی: ابتدا موش مورد نظر را گرفته و سپس انتهای دم موش را خوب ماساژ داده، به این صورت که از بالا و قسمت پهن به سمت نوک باریک دم موش با دو انگشت کشیده تا دم موش با حرارت دست گرم شود و خون بیشتری در آن جریان یابد و خون به انتهای باریک دم هدایت شود. نوک باریک دم موش را توسط پنبه الکلی ضد عفونی کرده و سپس توسط یک لانس به انتهای باریک دم موش ضربه زده و بعد از بالای محل مورد نظر فشار داده تا خون خارج شود.

روش اندازه‌گیری سطح قند خون: برای این کار از گلوکومتر استفاده شد. در این روش ابتدا قطره‌ای از خون با لانس زدن دم حیوان بر روی نوار کاغذی گلوکومتر منتقل شد. بعد از چند ثانیه دستگاه غلظت گلوکز خون را بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نشان می‌داد. این کار در روزهای ۰، ۳، ۱۴ و ۲۸ انجام گرفت.

نمونه‌برداری: نمونه‌های کلیه پس از آسان‌کشی از تمامی حیوانات تحت تیمار جدا شد. بافت‌های کلیه مربوط به هر گروه به طور جداگانه در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند. سپس بعد از طی مراحل پردازش بافتی، نمونه‌ها با روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. لام‌های تهیه شده با میکروسکوپ نوری از نظر تغییرات ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفتند.

آنالیز آماری داده‌ها: نتایج به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ مورد بررسی قرار گرفت و از روش آماری ANOVA یک طرفه با تست تعقیبی توکی استفاده شد و سطح معنی‌داری برابر با $P < 0.05$ در نظر گرفته شد و مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف میانگین در جداول و نمودارها بیان گردید. داده‌های مشاهده‌ای نیز به‌صورت توصیفی بیان شدند.

یافته‌ها

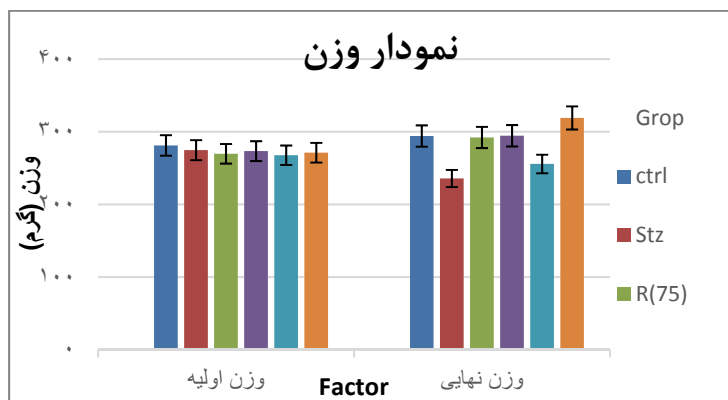
تاثیر عصاره هیدروالکلی ریواس بر میزان وزن بدن (میانگین \pm انحراف معیار): نتایج به‌دست آمده طبق نمودار ۱ و جدول ۱ و آزمون واریانس نشان

(کنترل-Ctrl): حیوانات این گروه به‌عنوان شاهد در نظر گرفته شده و هر حیوان ۱ میلی‌لیتر آب مقطر را به صورت گاوژ دریافت می‌کند. گروه ۲ (استرپتوزوسین-STZ): حیوانات این گروه به صورت تک دوز داروی استرپتوزوسین (Streptozotocin-STZ) را به میزان ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به‌صورت تزریق داخل صفاقی یک هفته قبل از اولین تیمار دریافت می‌کنند. گروه ۳ ریواس (R) (دوز پایین): حیوانات این گروه عصاره‌ی گیاه ریواس را روزانه به میزان ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت محلول در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر از طریق گاوژ دریافت می‌کنند. گروه ۴ ریواس (دوز بالا): حیوانات این گروه عصاره‌ی گیاه ریواس را روزانه به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت محلول در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر از طریق گاوژ دریافت می‌کنند. گروه ۵ استرپتوزوسین+ریواس (دوز پایین): حیوانات این گروه به صورت تک دوز داروی استرپتوزوسین را به میزان ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت خواهند کرد و پس از یک هفته عصاره‌ی گیاه ریواس را روزانه به میزان ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت محلول در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر از طریق گاوژ دریافت می‌کنند. گروه ۶ استرپتوزوسین+ریواس (STZ+R) (دوز بالا): حیوانات این گروه به‌صورت تک دوز داروی استرپتوزوسین را به میزان ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت خواهند کرد و پس از یک هفته عصاره‌ی گیاه ریواس را روزانه به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت محلول در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر از طریق گاوژ دریافت می‌کنند.

روش ایجاد دیابت در موش صحرائی: برای القا دیابت تجربی در موش‌ها با استرپتوزوسین، موش‌ها به مدت ۱۸ ساعت از غذا محروم بودند. استرپتوزوسین بلافاصله، پیش از انجام آزمایش در نرمال سالین حل شده و به طور درون صفاقی در دوز ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به موش‌ها تزریق شد. علائم دیابت شامل کاهش وزن، پرنوشی و پرادراری پس از گذشت ۲-۳ روز آشکار گردید. برای اطمینان بیشتر از دیابتی شدن موش‌ها، میزان قند خون آن‌ها با خون‌گیری دمی و لانس زدن مستقیم از دم حیوان توسط گلوکومتر

خون در روزهای ۰ و ۳ و ۱۴ و ۲۸ (میانگین \pm انحراف معیار): نتایج به دست آمده طبق نمودار ۲ و جدول ۲ و آزمون آنالیز واریانس جهت مقایسه گلوکز روز ۱۴ و ۲۸ با روز ۳ در گروه‌ها نشان می‌دهد که گروه STZ+R(۷۵)R(۱۵۰) در روز ۱۴ کاهش معنی‌دار گلوکز با روز ۳ مشاهده شده است و همچنین میانگین روز ۲۸ در این گروه در مقایسه با روز ۳ کاهش

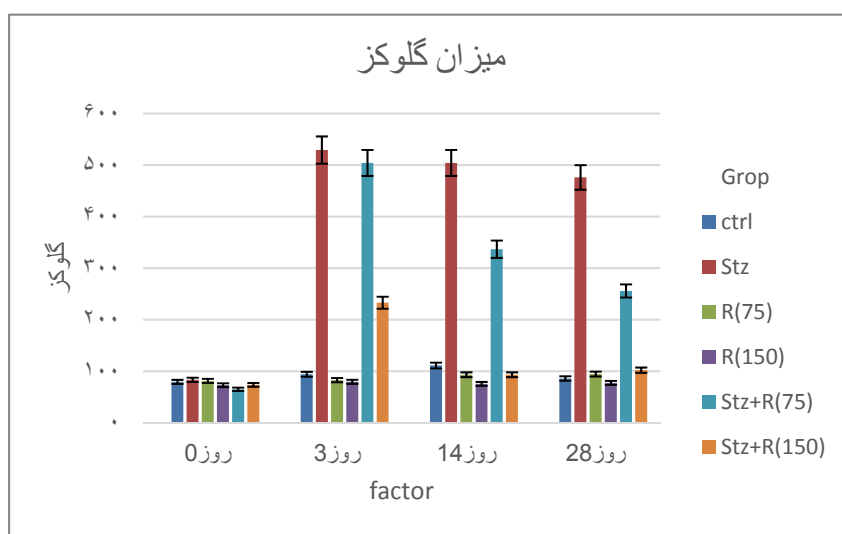
می‌دهد که در گروه STZ+R(۷۵) در روز ۲۸ کاهش وزن در مقایسه با روز صفر مشاهده شده است، اما این کاهش معنی‌دار نمی‌باشد. در گروه STZ تفاوت معنی‌داری بین وزن روز صفر و وزن روز ۲۸ وجود دارد و وزن کاهش یافته است، اما در گروه Ctrl وزن روز ۲۸ نسبت به روز صفر افزایش یافته است.
تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی ریواس بر میزان گلوکز



نمودار ۱- مقایسه میزان وزن اولیه و نهایی در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر متشابه بیانگر اختلاف معنی‌دار بین روزها در یک گروه و در سطح $P < 0.05$ می‌باشد.

جدول ۱- داده‌ها به صورت Mean \pm SEM بیان شده است. حروف غیر متشابه در هر ردیف مبین اختلاف معنی‌دار بین روزها می‌باشد ($P < 0.05$).

گروه‌ها	وزن اولیه (گرم) روز صفر	وزن نهایی (گرم) روز ۲۸
Ctrl	۲۸۱/۳۳ \pm ۱۷/۶۷۷	۲۹۹/۳۳ \pm ۱۷/۹۶۱
STZ	۲۷۴/۲۸ \pm ۶۷/۰۱۲	۲۲۵/۴۴ \pm ۶۷/۶۵۲
R(۷۵)	۲۶۹/۱۶ \pm ۶۷/۷۸۹	۲۹۲/۳۰ \pm ۱۷/۴۴۶
R(۱۵۰)	۲۷۳/۲۴ \pm ۲۳/۱۸۰	۳۱۱/۴۱ \pm ۱۷/۸۷۳
STZ+ R(۷۵)	۲۶۷/۱۹ \pm ۶۷/۲۸۴	۲۵۵/۳۷ \pm ۶۷/۳۱۳
STZ+ R(۱۵۰)	۲۷۱/۱۵ \pm ۱۷/۱۷۱	۳۱۹/۱۸ \pm ۰/۵۰۴



نمودار ۲- مقایسه میانگین گلوکز روزهای ۰ و ۳ و ۱۴ و ۲۸ در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر متشابه بیانگر اختلاف معنی‌دار بین روزهای یک گروه در سطح ($P < 0.05$) می‌باشد.

جدول ۲- داده‌ها به صورت Mean±SEM بیان شده است. حروف غیر متشابه در هر ردیف مبین اختلاف معنی‌دار بین روزهای یک گروه و در هر ستون مبین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد (P<۰/۰۵).

گروه‌ها	میزان گلوکز روز صفر برحسب میلی گرم بر دسی لیتر	میزان گلوکز روز سوم برحسب میلی گرم بر دسی لیتر	میزان گلوکز روز چهاردهم برحسب میلی گرم بر دسی لیتر	میزان گلوکز روز بیست و هشتم بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر
Ctrl	۸۰/۳±۶۷/۱۴۱	۹۴/۱۷±۱۲/۴۱۶	۹۶/۸۳±۱۴/۲۱۹	۹۳/۸۳±۱۴/۹۵۹
STZ	۸۱/۳۳±۱/۹۶۶	۵۲۹/۰۰±۳۶/۸۳۵	۵۰۴/۱۷±۳۵/۸۳۵	۴۷۶/۰۰±۶۸/۸۱۰
R(۷۵)	۸۲/۳۳±۲/۸۳۰	۸۲/۸۳±۳/۳۱۲	۹۳/۳۳±۱۱/۵۰۱	۹۵/۰۰±۱۱/۰۶۳
R(۱۵۰)	۸۰/۶۷±۳/۵۰۲	۷۹/۵۰±۱۱/۲۹۲	۷۵/۵۰±۷/۱۷۶	۷۷/۵۰±۹/۷۷۲
STZ+ R(۷۵)	۸۰/۸۳±۵/۹۱۳	۵۰۴/۱۷±۲۶/۶۴۴	۳۳۶/۸۳±۲۱/۰۳۷	۲۷۲/۵۰±۲۰/۶۱۸
STZ+ R(۱۵۰)	۸۲/۱۷±۳/۱۸۹	۲۳۳/۰۰±۱۰/۵۰۷	۹۳/۳۳±۱۰/۸۰۱	۹۲/۱۷±۱۵/۶۱۳

مقابله با این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۹). ریواس دارای ترکیبات فلاونوئیدی از جمله کوارستین با غلظت قابل ملاحظه است (۲۵). آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال آزاد اکسیژن در کاهش اختلالات متابولیسمی ناشی از استرس اکسیداسیون مؤثر هستند (۲۶).

استرپتوزوسین به علت تشابهات ساختمانی با گلوکز، از طریق گیرنده گلوکز به سلول‌های بتا متصل شده و یا وارد این سلول‌ها می‌شود. از طرفی، این ماده با تولید گونه‌های فعال اکسیژن در جزایر پانکراس، سبب تولید

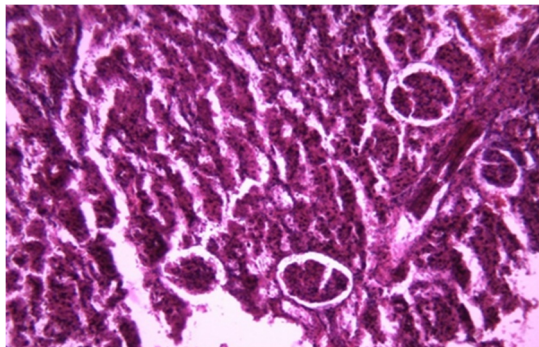
معنی‌داری داشته است. در گروه R(۷۵)R(۱۵۰) تفاوت معنی‌داری بین گلوکز روز ۳ و گلوکز روز ۱۴ و همچنین تفاوت معنی‌داری بین گلوکز روز ۳ و گلوکز روز ۲۸ وجود ندارد. در گروه STZ تفاوت معنی‌داری بین گلوکز روز ۳ با گلوکز روزهای دیگر یعنی ۱۴ و ۲۸ وجود نداشت. در گروه Ctrl تفاوت معنی‌داری بین گلوکز روز ۳ و گلوکز روز ۱۴ و همچنین تفاوت معنی‌داری بین گلوکز روز ۳ و گلوکز روز ۲۸ وجود ندارد.

تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی ریواس بر ساختار هیستولوژیکی کلیه در شکل‌های ۱ تا ۵ نشان داده شده است.

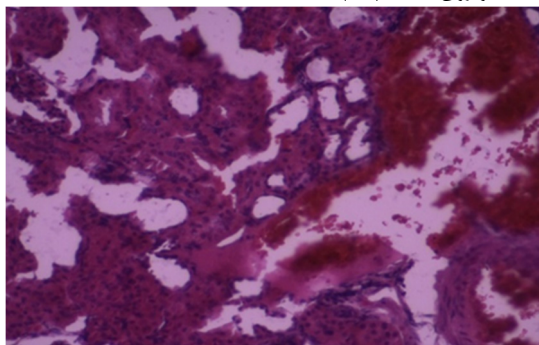
بحث

با توسعه سریع کاربرد داروهای سنتتیک در بیست سال اخیر، استفاده از گیاهان دارویی تا حدود زیادی منسوخ شده بود، ولی به دلیل بروز عوارض نامطلوب جانبی ترکیبات سنتتیک و عدم سازگاری آن‌ها با طبیعت انسان، بار دیگر توجه دانشمندان و محققین به گیاه درمانی و مواد مؤثر موجود در گیاهان دارویی معطوف گردیده است.

بیماری دیابت یکی از مهم‌ترین بیماری‌هایی می‌باشد که نه تنها از عوامل مهم خطر ساز بیماری‌های قلبی-عروقی به‌شمار می‌رود، بلکه در رگ‌های بزرگ و کوچک نیز اثرات نامطلوبی بر جا می‌گذارد که در نهایت صدمات اساسی در بافت‌های مهم بدن نظیر کبد، چشم، اعصاب، عروق محیطی وارد می‌سازد و باعث ناتوانی و نقص اعضای بسیار مهم بدن می‌گردد. امروزه جهت کنترل بیماری دیابت از انسولین و داروهای شیمیایی خوراکی پایین آورنده قند خون استفاده می‌شود. همچنین در طب سنتی، گیاهان دارویی بسیاری جهت



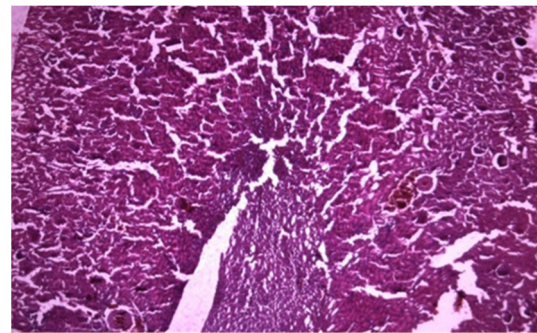
شکل ۱- (بافت کلیه در گروه کنترل): سلامت لوله‌های ادراری، فضای ادراری، شبکه گلومرولی H&E (۲۴x)



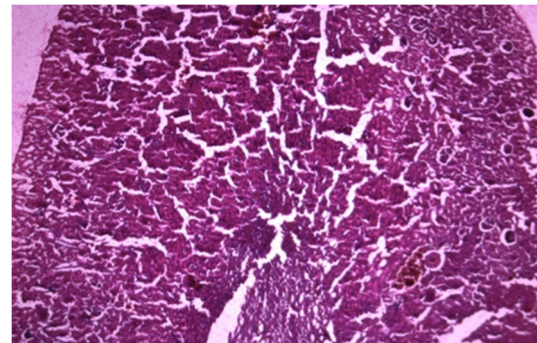
شکل ۲- (بافت کلیه در گروه دیابت تنها): پرخونی، خونریزی، آنروفی شبکه گلومرولی H&E (۴۸x)

می‌شود. اثر ریواس بر فعالیت سلول‌های بتا، باعث کاهش قند خون شده که این خود به تنظیم قندخون کمک می‌کند (۱۹). نورالیف و همکاران، در مطالعه خود اثر هیپوگلیسمی کوئرستین را در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان گزارش کردند. براساس نتیجه این تحقیق کوئرستین، LDL، قندخون و کلسترول را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد و فلاونوئید کوئرستین، جذب گلوکز در روده را مهار می‌کند. این عامل به طور اختصاصی بر روی ناقل گلوکز ۲ (GLUT2) صورت می‌گیرد.

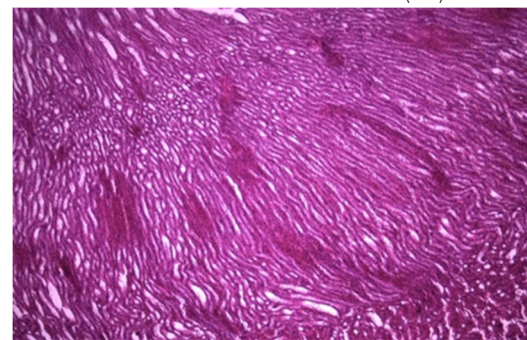
در دیابت قندی، تنظیم گلوکاگون و تشکیل AMP حلقوی در اثر کمبود انسولین مختل شده و منجر به پروتئولیز می‌شود. از آنجا که پروتئین‌های ساختاری بافت، ۴۰-۳۰٪ از وزن کل بدن را تشکیل می‌دهند، تجزیه بیش از حد پروتئین‌های بافت به علت پاسخ به کاهش انسولین و در دسترس نبودن کربوهیدرات برای تولید انرژی در دیابت باعث کاهش وزن بدن می‌شود (۲۸). فیربایرن طی تحقیقی بهبود وزن بدن در نتیجه مصرف ریواس را با کاهش قندخون و اصلاح گلوکز خون مرتبط دانست (۲۹). راوی و همکاران در یک مطالعه دیگر گزارش کردند میزان کلسترول و تری-گلیسرید در موش‌های دیابتی با استرپتوزوسین افزایش می‌یابد و علت آن است که انسولین فعالیت لیپاز حساس به هورمون را مهار می‌کند. در غیاب انسولین، لیپولیز افزایش یافته و در نتیجه اسیدهای چرب آزاد وارد گردش خون می‌شوند. با افزایش اسیدهای چرب، میزان بتا اکسیداسیون افزایش می‌یابد و در طول دیابت، استیل کوآنزیم آو کلسترول بیشتری تولید می‌شود. افزایش غلظت تری گلیسرید در بیماران دیابتی به دلیل کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز پلاسما می‌باشد. نشان داده شده است که درمان دیابت با انسولین و رسیدن لیپوپروتئین لیپاز به حد نرمال، سبب کاهش میزان تری گلیسرید پلاسما می‌شود (۳۰). لی و لیو گزارش کردند در یک مدل نارسایی کلیه در رت (نفرکتومی ۵/۶)، تجویز عصاره ریواس می‌تواند موجب کاهش کلسترول و تری گلیسرید پلاسما شود (۳۱). همچنین لی و یه (سال ۱۹۸۱) نیز با بررسی تأثیر عصاره ریواس در خرگوش سالم و هیپرلیپیدمیک نشان دادند، تجویز عصاره ریواس باعث کاهش معنی‌دار



شکل ۳- (بافت کلیه در گروه دیابت + ریواس دوز بالا): روند بهبودی در لوله‌های کلیه، کاهش پرخونی H&E (۱۲x)



شکل ۴- (بافت کلیه در گروه دیابت + ریواس دوز پایین): کلرومرول در حال دنزه شدن، فضای ادراری کاهش پیدا کرده لوله‌های دیستال و پروکسیمال نمایان شده H&E (۱۲x)



شکل ۵- (بافت کلیه در گروه ریواس دوز بالا): طبیعی بودن لوله‌های ادراری در بخش مدولا H&E (۱۲x)

استرس اکسیداتیو و افزایش غلظت قند خون به علت تخریب پانکراس و فقدان ترشح انسولین می‌گردد (۲۷). نتایج مطالعات نشان داده است فلاونوئیدها موجب کاهش قند خون می‌شوند. فلاونوئیدها جزء ترکیبات پلی فنولیک بوده و مهم‌ترین اثر آن‌ها اثر آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات است. عصاره ریواس به دلیل ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله فلاونوئیدها دارای خواص محافظت کننده در برابر رادیکال‌های آزاد است که باعث کاهش گلوکز خون می‌شود. گوئل و همکاران، اثر کاهنده قند خون در ریواس را به تانن نسبت دادند. آنان نشان دادند تانن باعث تحریک سلول‌های بتا پانکراس

با استرپتوزوسین افزایش می‌یابد و شنبلیله قند خون را پایین می‌آورد که با نتایج حاصل از این تحقیق هم-خوانی دارد. زیرا در رت‌های دیابتی شده افزایش قند خون مشاهده شد، در حالی که در گروه‌های تحت تیمار با عصاره، بسته به دوز مصرفی کاهش معنی‌دار گلوکز نسبت به گروه دیابتی مشاهده شد (۳۹).

نتیجه‌گیری

بر طبق نتایج تحقیق حاضر عصاره‌ی هیدروالکی ریواس به‌صورت مؤثری در کاهش آسیب‌های ناشی از دیابت عمل می‌نماید. مطالعات نشان داد که تیمار با عصاره هیدروالکی ریواس موجب کاهش قند خون، انسولین و آنزیم‌های ALT و AST و اثر مطلوب‌تری جهت درمان دیابت دارد. لذا، می‌توان عصاره این گیاه را به‌عنوان یک داروی مکمل در نظر گرفت؛ هر چند تحقیق‌های بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی بیشتری را باید جهت استفاده از آن مد نظر قرار داد.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه اردکان و همچنین خانم مهین دهستانی جهت همکاری در تهیه مقاطع بافتی این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Harris M. Definition and classification of diabetes mellitus and the new criteria for diagnosis. *Diabetes Mellitus: a fundamental and Clinical Text Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:326-34.5.*
- Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Rahbani M, Mohajeri D, Rezaie A, Rezaei Moghadam A. Effect of ethanolic extract of *Crocus sativus L.*(Saffron) stigma on serum levels of functional liver markers and hepatic tissue injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Veterinary Clinical Pathology The Quarterly Scientific Journal. 2011;5(3 (19) Autumn):1305-13.*
- Ghelanderi H. Evaluation of the effect of nettle leaf and root extract simultaneously on tissue and hormonal changes in testicular tissue in male Wistar diabetic rats[Farsi] 2017.
- Asadi A. The effect of edible mushroom extracts, nettle and insulin on blood sugar and triglyceride

کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما می‌شود (۳۲). آبه و همکاران (سال ۲۰۰۰) در مطالعه دیگری نشان دادند ریواس دارای اثر پایین آورنده کلسترول می‌باشد. آن‌ها همچنین عنوان کردند اثر مذکور ممکن است به اثر مهاری قوی موادی چون ترکیبات Galloyl glucose و Galloyl proanthocyanidin که در عصاره موجود است مربوط باشد. این ترکیبات می‌توانند آنزیم ++Squalen epoxidase را که یک آنزیم تعیین کننده سرعت (Rate-limiting) در بیوسنتز کلسترول است مهار کنند (۳۳). در تحقیقی عصاره ساقه گیاه ریواس بر چربی خون در بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به چربی خون بالا بررسی شد و نتایج نشان داد که ریواس به دلیل ترکیبات فلاونوئیدی، آنتی‌اکسیدان‌ها و ویتامین A، E، C در کاهش چربی و قند خون بیماران دیابتی مؤثر است (۲۵، ۳۴) در مطالعه‌ای دیگر به بررسی اثر ضد تریکومونایی عصاره‌های گیاهان ریواس و رازیانه بر روی تریکوموناس واژینالیس در شرایط آزمایشگاهی پرداخته شد و نتایج نشان داد که ریواس به دلیل دارا بودن ترکیبات اسیدپالمیتیک، تانن‌وئید و امودین دارای اثرات ضد انگلی است (۳۵).

پژوهش‌های وثوق و همکاران در سال ۲۰۱۰ مشخص نمود که فلاونوئیدها و ترکیبات فنولی موجود در ریواس افزایش لیپید خون را در موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد و پراکسیداسیون لیپید را بهبود می‌بخشد، سطح کلسترول LDL را کاهش و سطح HDL را افزایش می‌دهد (۳۶). ساتو و همکاران در سال ۲۰۰۵ در تحقیقی گزارش کردند که تیمار موش‌های صحرایی با عصاره ریواس باعث کاهش آنزیم‌های ALT و AST شده و همچنین به دلیل ترکیبات فلاونوئیدی، موجب کاهش قند خون پلاسما در موش‌های دیابتی می‌شود (۳۷). بولکنک و همکاران در سال ۲۰۰۰ اثر برگ چغندر را روی سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که در موش‌های دیابتی تحت تیمار با عصاره برگ چغندر تعداد جزایر لانگرهانس پانکراس نسبت به گروه دیابتی که از تعداد این جزایر کاسته شده بود، به طور معنی‌دار افزایش یافت (۳۸). ایکسو و همکاران در سال ۲۰۰۷ طی تحقیقی گزارش کردند که سطح گلوکز خون در موش‌های دیابتی شده

levels and pancreatic tissue changes in healthy and experimental diabetic rats. [Farsi] 1996

6. Mohammadian pour B. The effect of pomegranate peel extract on the tissue structure of pancreas, liver and kidney of diabetic rats[Farsi] 2018.

7. Avci G, Kupeli E, Eryavuz A, Yesilada E, Kucukkurt I. Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;107(3):418-23.

8. Sun JE, Ao ZH, Lu ZM, Xu HY, Zhang XM, Dou WF, et al. Antihyperglycemic and antilipidperoxidative effects of dry matter of culture broth of *Inonotus obliquus* in submerged culture on normal and alloxan-diabetes mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;118(1):7-13.

9. Ewald G, Mckenzie C. *Manual of Medicinal therapeutics* 28th ed. Alttle Brow. 1995:437-44.

10. Doustar Y, Mohajeri D. Antioxidant effect of extract of the grape seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2010;12(1).

11. Khosla P, Gupta D, Nagpal R. Effect of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) on blood glucose in normal and diabetic rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1995;39:173-.

12. Soleimani M. Introduction to rhubarb plant. *Zeytoon Magazine*. 2009;213:53. [Farsi]

13. Zarea zadeh A. *Medicinal Plants*[Farsi]2002.

14. Zargari A. *Rhubarbes. Medicinal plant*. 6 ed. tehran: Tehran University 1997.

15. Nabaei M, Roushanel P, Mohammad Khani A. Effective methods in seed dormancy failure and increased rhubarb seed germination (*Rheum ribes* L.). *Journal of Research of Medicinal and Aromatic Plants*. 2011;27(2):212-23.

16. Lin YJ, Zhen YZ, Zhao YF, Wei J, Hu G. Rhein lysinate induced S-phase arrest and increased the anti-tumor activity of 5-FU in HeLa cells. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2011;39(04):817-25.

17. Hamzeh S. Study of pancreatic tissue structure in diabetic rats treated with rhubarb and glibenclamide root[Farsi]: Faculty of Science, Department of Biology; 2013.

18. Vaoler S. Effects of different kinds of fiber on post prandial blood glucose in insulin dependent diabetes mellitus. *Q HKFA*, editor 1981.

19. Goel V, Oraikul B, Basu TK. Cholesterol lowering effects of rhubarb stalk fiber in hypercholesterolemic men. *Journal of the American College of Nutrition*. 1997;16(6):600-4.

20. Guyton. *Medical Physiology* 2016.

21. Abdolmaleki A, Rajabi A, Sanginabadi F. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of aqueous extract of peppermint (*Mentha*

piperita). *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2013;18(1).

22. Abdolmaleki A, Feredoni M, Farhadi Moghadam B, Asgari M. Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Hydroalcoholic Extract of *Salvia multicaulis* on Male Rats. *Internal Medicine Today*. 2015;21(2):121-8.

23. Carvalho ENd, Carvalho NASd, Ferreira LM. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2003;18:60-4.

24. Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*. 2015;70(1):5.47. 1-5.. 20.

25. Tosun F, Kizilay C. Anthraquinones and flavonoids from *Rheum ribes*. *J Fac Pharm Ankara*. 2003;32(1):31-5.

26. Hou L, Zhou B, Yang L, Liu Z-L. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chemistry and physics of lipids*. 2004;129(2):209-19.

27. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216-26.

28. IuN N, Avezov G. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eksperimental'naia I klinicheskaia Farmakologiya*. 1992;55(1):42-4.

29. Fairbairn DJ. Why breed early? A study of reproductive tactics in *Peromyscus*. *Canadian Journal of Zoology*. 1977;55(5):862-71.

30. Ravi K, Rajasekaran S, Subramanian S. Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2005;43(9):1433-9.

31. Li L, Liu Z. Clinical and experimental studies of rheum on preventing progression of chronic renal failure. *Chinese Journal of Modern Developments in Traditional Medicine*. 1991;11(7):392-6, 87.

32. Li C, Ye Y. Effects of rhapontin of rheum hotoense on serum lipid and lipoprotein levels (serum). *Acta Pharmaceutica Sinica*. 1981;16(9):699-702.

33. Abe I, Seki T, Noguchi H, Kashiwada Y. Galloyl esters from rhubarb are potent inhibitors of squalene epoxidase, a key enzyme in cholesterol biosynthesis. *Planta medica*. 2000;66(08):753-6.

34. Musa Özcan M, Dursun N, Arslan D. Some nutritional properties of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl and *Rheum ribes* L. stems growing wild in Turkey. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2007;58(2):162-7.

35. Gehrig S, Efferth T. Development of drug resistance in *Trichomonas vaginalis* and its overcoming with natural products. *The Open Bioactive Compounds Journal*. 2009;2(1).

36. Vosough-Ghanbari S, Rahimi R, Kharabaf S, Zeinali S, Mohammadirad A, Amini S, et al. Effects of *Satureja khuzestanica* on serum glucose, lipids and markers of oxidative stress in patients with type 2

diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2010;7(4):465-70.

37. Sato S, Kusakari T, Suda T, Kasai T, Kumazawa T, Onodera J-i, et al. Efficient synthesis of analogs of safflower yellow B, carthamin, and its precursor: two yellow and one red dimeric pigments in safflower petals. Tetrahedron. 2005;61(40):9630-6.

38. Bolkent Ş, Yanardağ R, Tabakoğlu-Oğuz A, Özsoy-Saçan Ö. Effects of chard (*Beta vulgaris* L. var. *cicla*) extract on pancreatic B cells in streptozotocin-diabetic rats: a morphological and biochemical study. Journal of ethnopharmacology. 2000;73(1-2):251-9.

39. Xue WL, Li XS, Zhang J, Liu YH, Wang ZL, Zhang RJ. Effect of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) extract on blood glucose, blood lipid and hemorheological properties in streptozotocin-induced diabetic rats. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16(Suppl 1):422-6.