معاونت پژوهشی

کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه
فصلنامهٔ علمی دانشجویی دانشگاه
سال ۹، شمارهٔ ۲۵ و ۲۶، پاییز و زمستان ۸۴

مدلهای حیوانی در تحقیقات پزشکی و اصول ایجاد مدلهای دیابت، فشارخون و نارسایی قلب

فرزاد عابدی[۱]، پریسا نورآبادی[۲]

چکیده

امروزه مدلهای حیوانی یکی از عناصر غیرقابل اجتناب در تحقیقات بیولوژی، پزشکی و دیگر زمینه‌های مطالعاتی از قبیل تولید و کنترل داروها، واکسن‌ها و آنتی‌بادیها هستند. برخی از این فعالیتها قرنهاست که انجام می‌شود اما از حدود ۱۵۰ سال پیش به شکل برنامه‌ریزی شده و سیستماتیک امروزی در آمده است (۱).

در واقع مدلهای حیوانی آنالوگی از حالات مسبب بیماری در انسان هستند. دو فیلسوف صاحب نظر در این زمینه (Nial shemks و Hugh Lafollate) معتقدند که مدلهای حیوانی اساساً دو کاربرد اصلی دارند: ۱) پی بردن به پاسخ انسان به محرکهای مختلف از قبیل عفونت، تروما، سموم و یا پروسه‌های درمانی و دارویی ۲) ارائه راههای جدیدی در تفهیم خصوصیات آناتومیک، فیزیولوژیک و پاتولوژیک بیماریها (۲).

در ابتدای روند پزشکی مدرن تعداد کمی از حیوانات در مطالعات استفاده می‌شدند و یک سیستم تولید حیوانات آزمایشگاهی به منظور انجام مطالعات پزشکی وجود نداشت. افزایش نیاز و تقاضا یک زمینه کاری را برای تولید هدف دار حیوانات آزمایشگاهی به منظور استفاده در مطالعات بیولوژی، پزشکی و داروشناسی را فراهم آورد. روند توسعه این مطالعات مقارن با توسعهٔ علوم پزشکی و پایه در سراسردنیا بود اما این روند سرعت متفاوتی در کشورهای مختلف داشت (۱).

تعداد کل مطالعات حیوانی در سال ۲۰۰۳ در انگلستان ۲/۸ میلیون بوده که نسبت به سال ۲۰۰۲، دو درصد افزایش داشته است. مطالعات صورت گرفته روی مدلهای ژنتیکی (Genetic Modified Animal) نیز افزایشی معادل ۸ درصد داشته است.

۱- دانشجوی سال ششم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان
۲- دانشجوی سال چهارم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

از مدلهای حیوانی در مطالعات پزشکی در زمینه‌های مختلفی استفاده می‌شود که مهمترین آنها شامل:

۱) مطالعات دارویی: طبق آمارهای موجود ۵ درصد از کل بیماران بستری در بیمارستانها بدلیل واکنشهای شدید دارویی بستری می‌شوند و دو درصد از این افراد هم در نهایت می‌میرند. همین مسئله سبب شده است از حیوانات مدل در مطالعات داروشناسی استفاده شود. مشکلی که با این مطالعات وجود دارد این است که اولاً عوارضی از قبیل سردرد، اختلالات بینایی، سرگیجه و تهوع را نمی‌توان به آسانی در حیوانات تشخیص داد؛ در حالی که این عوارض از شایعترین شکایات بیماران در مصرف داروها هستند. ثانیاً به علت این که طول عمر حیوانات مدل ۴/۴ تا ۶۶ برابر کمتر از انسان است امکان بررسی عوارض طولانی مدت که بعضاً بعد از چند سال ظاهر می‌شود، وجود ندارد. مدل حیوانی انتخابی در مطالعات داروشناسی (واکنش های دارویی) میمونها هستند.

۲) بیماریهای قلبی و استروک: بیشترین علت این بیماریها در انسان آرتریواسکلروزیس است. مدل حیوانی انتخابی برای مطالعات قلبی- عروقی سگها هستند و برای مطالعات استروک هم بیشتر از رات و گربه استفاده می‌شود.

۳) سرطانها: بالغ بر ۲۰۰ سرطان مختلف در انسان وجود دارد. مدلهای حیوانی سرطان را از طریق قراردادن حیوانات در معرض عوامل سرطانزا از قبیل مواد شیمیایی، رادیاسیون، ویروسها و یا تزریق مستقیم سلولهای تومورال و یا به طریق ژنتیکی ایجاد می‌کنند. حیوان انتخابی در این زمینه تحقیقاتی Mice است.

۴) دیابت: مدلهای حیوانی مورد استفاده شامل جوندگان خصوصاً رات‌ها هستند. مشکلی که با این مدلها وجود دارد این است که اغلب بعد از تزریق استریتوزوسین (که با تخریب بتاسل های پانکراس سبب ایجاد دیابت می‌شود) افزایش سطح گلوگز خون که هال مارک دیابت در انسان است، مشاهده نمی‌شود. از طرفی به دلیل عمر کوتاه این جوندگان امکان بررسی عوارض دراز مدت دیابت که اساسی‌ترین مشکلات این بیماری در انسان است، وجود ندارد.

۵) اختلالات مغز و سیستم عصبی: به منظور بررسی اختلالات نرولوژیک و استروک بیشتر از پریماتها استفاده می‌شود و بیماریهای هسته‌های قاعده‌ایی مثل پارکینسون و هانتینگتون را بیشتر در Marmoset ها مطالعه می‌کنند.

۶) بیماریهای روانی: مطالعاتی در خصوص استرس‌های اموشنال، اختلالات اضطرابی، افسردگی و شیزوفرنی بر روی مدلهای حیوانی صورت گرفته است.

۷) پروسه‌های جراحی (۳)

بعد از این مقدمه کلی در خصوص مطالعات حیوانی به نحوهٔ ایجاد مدلهای Genetic

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

Modified و مدلهای دیابت، HTN* و H.F** می‌پردازیم.

مدلهای ژنتیکی (G.M) : آمارهای موجود نشان می‌دهند که استفاده از مدلهای G.M در تحقیقات پزشکی افزایش چشمگیری در سالهای اخیر داشته است، به طوری که در فاصله سالهای ۲۰۰۳-۱۹۹۰ تعداد این مطالعات از ۵۰۰۰۰ به ۷۵۰۰۰۰ رسیده است.

مدلهای G.M تلاش جدیدی در شبیه‌سازی هر چه بیشتر بیماریهای انسان می‌باشند به عنوان مثال در مورد دیابت، آترواسکلروزیس، آسم، فیبروزکیستیک و بسیاری از بیماریهای دیگر به صورت روتین از مدلهای G.M استفاده می‌شود.

نحوهٔ ایجاد این مدلها به این ترتیب است که حیوانات ماده جوان را با تزریق هورمون محرکه فولیکول و لوتئینی سوپراوووله کرده تا تعداد بیشتری اووم حاصل شود، سپس اووم ها را با اسپرم لقاح داده و داخل رحم می‌فرستند تا به مرحله امبریو برسد در این مرحله امبریو را از رحم خارج کرده و توالی ژنی مورد نظر را به داخل سلولهای امبریو منتقل می‌کنند. در مرحله آخر امبریوی دستکاری شده را وارد رحم حیوان دیگری که از قبل با تزریق هورمون آماده لانه گزینی شده است، می‌کنند و بعد از اتمام دوره بارداری مدل را از رحم حیوان خارج می‌کنند.

برای ایجاد مدلهای G.M بیشتر از رات، مایس، گربه، سگ و پریمات استفاده می‌شود. به دلیل این که این مدلها ساختار بدنی، بیوشیمی، رفتار، نیازها و پاسخهای متفاوتی با انسان دارند ممکن است گاهی حتی در بهترین حالت هم تشابهی سطحی با وضعیت بیماری در انسان داشته باشند. بنابراین علی‌رغم تمام استفاده‌های مثبتی که از مدلهای حیوانی در تحقیقات پزشکی و بیولوژی می‌شود باید این مسئله را هم مد نظر داشت که هیچگاه این مدلها چهرهٔ کاملی از تظاهرات فیزیکی و روانی بیماریهای انسان را نشان نمی‌دهند (۳).

نحوهٔ ایجاد مدل حیوانی پر فشاری خون:

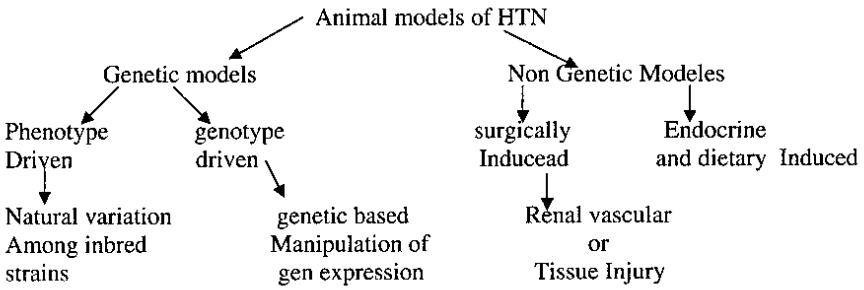
مدلهای حیوانی که در HTN، استفاده می‌شود شامل ۱) مدلهای ژنتیکی که خصوصاً مایس‌ها هستند ۲) مدلهای غیر ژنتیکی که بیشتر رات‌ها هستند.

یک مدل ئیده آل HTN مدلی است که از نظر آناتومی کاردیوواسکولار، همودینامیک و فیزیولوژی مشابه انسان باشد که البته مدلی که تمامی این خصوصیات را داشته باشد وجود ندارد (۴).

---

* Hyper Tension
** Heart Failure

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]



نحوه ایجاد مدلهای ژنتیکی قبلاً ذکر شده است، در این جا به نحوه ایجاد دیگر مدلها می‌پردازیم.

۱) **Surgically Induced HTN:** اولین مدل HTN ایجاد شده به طریق جراحی را Gold blatt و همکارانش در سال ۱۹۳۴ از طریق تنگ‌کردن یک طرفه شریان کلیوی در یک سگ ایجاد کردند. به دنبال آن کارهای مشابهی روی رات و خرگوش هم انجام گرفت. (۶و۵) HTN ایجاد شده در رات، خیلی بهتر از خرگوش و سگ حفظ می‌شود. ایجاد یک فشارخون بالا به صورت ثابت در سگ بسیار مشکل است چون ظرفیت سیستم خود تنظیمی کلیه آن بسیار کاراست. با این وجود می‌توان با جایگذاری یک استنت غیر قابل انعطاف و یا بخیه زدن شریان کلیوی HTN را ایجاد کرد. این فشارخون بالا فقط چند هفته دوام دارد و بعد بدلیل ایجاد کولترال‌های متعدد مجدداً فشار کاهش پیدا می‌کند (۷).

روشهای مختلف ایجاد HTN از طریق جراحی:

الف) بیشترین روش مورد استفاده **ایجاد تنگی دو طرفه در شریان کلیوی** مدلهاست. از طریق جایگذاری کویل‌های فلزی در شرائین کلیوی یک تحریک مزمن در انتیمای این عروق ایجاد می‌شود که سبب پرولیفراسیون سلولهای آن و تنگ شدن دیواره عروقی می‌شود و متعاقب آن جریان خون کلیوی کم شده و ترشح رنین و فعال شدن سیستم RAS (Renin Angiotensin System) سبب افزایش فشارخون می‌شود (۸). از روشهای دیگر ایجاد تنگی در شریان کلیوی، تنگ کردن شریان با بستن رگ توسط نخ سیلک است به این ترتیب که یک کوارکتاسیون در خود ئائورت درست بالای محل جدا شدن شریان کلیوی ایجاد می‌کنند. روش کار به این صورت است که بعد از بی‌هوش کردن حیوان یک انسزیون در سطح سیزدهمین دنده و با فاصلهٔ ۱/۵ cm از ستون

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

مهره‌ها زده می‌شود. ئائورت شکمی را expose کرده و سپس بالاتر از شرائین کلیوی هر دو طرف در ئائورت شکمی یک تنگی ایجاد می‌کنند به این ترتیب که یک نیدل با سایز ۲۳ را داخل ئائورت در محل مد نظر قرار می‌دهند و سپس با یک نخ سیلک ئائورت را از روی سوزن می‌بندند، سپس سوزن را از محل خارج کرده و شکم را می‌بندند. تنگی ایجاد شده سبب کاهش جریان خون کلیه می‌شود (۹).

ب) روش دیگری که کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد **انسداد کامل هر دو شریان کلیوی** است که بیشتر در سگ و خرگوش به هدف افزایش سریع و شدید فشارخون استفاده می‌شود. انسداد شرائین کلیوی از طریق فرایند امبولیزاسیون است (۱۰).

ج) **پیچیدن کلیه‌ها در یک پوشش سلفان یا سیلک:** در این روش اطراف کلیه را سیلک یا سلفان می‌پوشانند که سبب ایجاد پری نفریت و فشار روی بافت پارانشیم کلیه می‌شود. احتمالاً این روش هم از طریق افزایش RAS عمل می‌کند (۱۱).

د) **نفرکتومی توتال یا ساب توتال:** از روشهای دیگر ایجاد HTN است. میزان دریافت سدیم، مقدار پروتئین رژیم غذایی، میزان دریافت آب و باقی گذاشتن یا نگذاشتن غده فوق کلیوی روی نتیجه حاصله بسیار مؤثر است (۱۳).

ه) **ایجاد التهاب و تخریب در پارانشیم کلیه:** از طریق تزریق باکتری، جسم خارجی و یا آنتی‌بادی به داخل پارانشیم کلیه است که نتیجهٔ آن تخریب پارانشیم کلیه و HTN است. روشی که امروزه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، تزریق فنول در پل تحتانی کلیه است که یک HTN نروژنیک ایجاد می‌کند که احتمالاً از طریق افزایش آنژیوتانسین II عمل میکند (۱۳).

۲) **Endocrine Induced HTN :** ساده‌ترین روش در ایجاد HTN است که تقریباً از ۶۰ سال پیش شناخته شده است. به چند طریق می‌توانHTN را در این روش ایجاد کرد.

الف) تزریق منیرالو کورتیکوئیدها: خصوصاً از دزوکسی کورتیکواسترون استات (DOCA) استفاده می‌شود. این روش در رات و سگ کاربرد دارد ولی در مورد خوک قابل استفاده نمی‌باشد. البته این روش به تنهایی خیلی مؤثر نیست و باید همراه برداشتن قسمتی از بافت کلیه و یا رژیم پر نمک باشد (۱۴).

ب) از تزریق **گلوکو کورتیکوئیدها** هم برای ایجاد HTN در رات‌ها و مایس‌ها می‌توان استفاده کرد که البته خیلی روش مناسبی نمی‌باشد (۱۵).

ج) انفوزیون مداوم **المانهای سیستم RAS** هم در ایجاد HTN موفقیت‌آمیز بوده است که سبب ایجاد یک HTN از نوع رنوواسکولار می‌شود. انفوزیون مداوم این المانها سبب

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

Vascular Remodeling در عروق پری گلومرولار و نهایتاً ایجاد HTN می‌شود (۱۶).

۳) **Diet Induced HTN**: معمولاً صرف به کارگیری یک رژیم پر نمک سبب ایجاد HTN در مدلهای حیوانی نمی‌شود مگر در مواردی که مدل از قبل یک اختلال ژنتیکی (مثل راتهای حساس به نمک) داشته باشند (۱۷). رژیم با سطح بالای فروکتوز هم از طریق down regulation رسپتور انسولین و Up Regulation رسپتور آنژیوتانسین I، سبب HTN می‌شود (۱۸).

نحوهٔ ایجاد مدل‌های آزمایشگاهی نارسایی قلب:

۱) شایعترین روش مورد استفاده در ایجاد نارسایی قلبی ایجاد انفارکتوس در بافت عضله قلب است که از طریق بستن شریان کرونری میسر می‌شود. روش کار به این ترتیب است که ابتدا راتها را با فنوباربیتال (۵۰ mg/kg) تزریق داخل صفاقی) (۱۹) و یا Na. methohexital بی‌هوش می‌کنند. گاهی برای بی‌هوش کردن رات‌ها از xylazine (۱۰ mg/kg) (۲۰) و یا Katamin (۵۰ mg/kg) (۲۱) استفاده می‌شود. بعد از بی‌هوشی، حیوان را انتوبه کرده وبه ونتیلاتور وصل می‌کنند و سپس شریان کرونری چپ را ازفاصله ۲mm اوریژین آن با نخ سیلک 5.0 سوچور زده و می‌بندند. میزان مورتالیتی در این روش اگر برای بی‌هوش کردن رات ازپنتو باربیتال استفاده شده باشد در عرض ۴۸h اول ۴۰ درصد است. اما اگر از سدیم متوهگزیتال استفاده شده باشد مورتالیتی در عرض ۲۴h اول ۲۰٪ است (۱۹).

۲) روش دیگری که در ایجاد نارسایی قلب معمول است ایجاد Aortic Stenosis است که بعد از انسزیون توراکس یک هموکلیپ فلزی را در محل ئاثورت صعودی قرار می‌دهند. حدود ۴ هفته بعد از عمل مدلها به یک نارسایی قلبی مزمن مبتلا می‌شوند. بستن شریان ئاثورت سبب یک کاردیومیوپاتی هایپروتروفیک و سپس نارسایی قلب می‌شود (۲۲).

در برخی از مطالعات برای ایجاد نارسایی قلبی از سگ استفاده شده است روش کار به این ترتیب است که ابتدا ۱۲ ساعت قبل از جراحی ۵۰ mg/kg فنتانیل را به صورت ترانس درمال به سگ تزریق می‌کنند. بعد از ۱۲ ساعت ۳۰-۲۰ mg/kg ، فنوباربیتال سدیم را به صورت اینتراپریتونئال تزریق کرده و در نهایت برای تکمیل بی‌هوشی ۲۰-۱۰ mg/kg تیوپنتال سدیم را به صورت داخل وریدی تزریق می‌کنند. بعد از انتوبه‌کردن حیوان، بی‌هوشی ایجاد شده را با تجویز ایزوفلوران ۱/۵-۰/۵ درصد از طریق ونیتلاتور حفظ می‌کنند. به منظور پروفیلاکسی عفونت هم درست قبل از جراحی، ۱ گرم سفازولین به صورت IV تزریق می‌گردد.

روش جراحی به این ترتیب است که ابتدا از طریق پنجمین فضای بین دنده‌ای چپ توراکس را باز می‌کنند، سپس پریکارد را باز

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

کرده و آویزان می‌کنند. اولین شاخه دیاگونال شریان کرونری پائین رونده چپ را به اندازه حدود ۲ cm آزاد کرده و ناحیه دیستال آن را لیگاتور می‌کنند. در مرحله بعدی قبل از بستن chest یک chest tube با سایز 32-F را در محل ششمین فضای اینترکوستال سمت راست در محل خط آگزیلاری قدامی قرار داده و به ساکشن متصل می‌کنند. برای ثابت کردن دنده‌ها در محل خود از ۴-۳ سوچور O.vicryl استفاده می‌شود و استرنوم را هم از طریق سیم استیل 4.0 می‌بندند. (۲۳).

نحوه ایجاد مدلهای آزمایشگاهی دیابت

دو روش اصلی برای ایجاد دیابت در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.

۱) جراحی: در این روش Partial pancreatectomy می‌کنند. ابتدا رات‌ها را بوسیله ترکیبات بی‌هوش‌کننده (پنتوباربیتال یا ایزوفلوران) بی‌هوش می‌کنند و بعد از یک انسزیون مدلاین شکم، پانکراس در دسترس قرار می‌گیرد. باید در حدود ۷۰-۶۰ درصد بافت پانکراس به آرامی با cotton swab برداشته شود. به عبارتی تنها قسمتی از بافت که بلافاصله مجاور دئودنوم است را باقی می‌گذارند، سپس دیواره شکم را با سیلک 5.0 می‌دوزند (۲۴).

۲) تجویز استرپتوزوسین: در این روش ۲۰۰ mg/kg استرپتوزوسین را پس از یک شب کامل ناشتایی به صورت Intra peritoneal تزریق می‌کنند. STZ سبب تخریب سلولهای بتای پانکراس می‌شود. بعد از ۲۴ ساعت مقدار گلوکز خون را اندازه‌گیری می‌کنند که اگر بیشتر از ۲۰۰ mg/dlit باشد دیابت تلقی می‌شود (۲۵). داروهایی که در ایجاد دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرند باید در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شوند تا از دژنراسیون آنها جلوگیری شود (۲۶).

می‌توان استرپتوزوسین را به صورت داخل وریدی هم تزریق کرد که به مقدار ۶۵ mg/kg از استرپتوزوسین را در بافر سیترات سدیم ۰/۱ مولار سرد با PH= ۴/۵ حل کرده و سپس تزریق می‌کنند.

۳) تجویز دیگر داروهای دیابتوژنیک مثل دیتی زونا، آلوکسان، سرم آنتی‌انسولین. آلوکسان یک مشتق اسیداوریک است که در استفاده از آن مورتالیتی رات‌ها کمتر از دیگر داروها است. این دارو ۲۴ ساعت بعد از تزریق یک دیابت غیرقابل برگشت ایجاد می‌کند. روش کار به این ترتیب است که بعد از ۴۸ ساعت ناشتایی رات را بی هوش کرده و سپس ۴۰ mg/kg آلوکسان را که در سالین ۰/۹ درصد رقیق شده است به صورت تک دز به داخل ورید Penis تزریق می‌کنند. در این روش ۴۰٪ رات‌ها مبتلا به دیابت مزمن شده و ۲۰ درصد یا اصلاً مبتلا نمی‌شوند و یا دیابت خفیفی می‌گیرند و ۴۰

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

درصد هم در طول هفته اول بعد تجویز دارو، عموماً به دلیل اسیدوز تلف می‌شوند (۲۸-۲۷).

References:

1. Andre M, ... Animal experiments, march 2005, ISBN: 0-9545115-9-x
2. Stephen R, ...: perspectives on medical Research, rolume 4, 1993.
3. Stian E, ...: History of the Inter National council for laboratory animal science, 2004.
4. White CJ, ... : an atherogenic Model to assess early patency Rats of an endovascular stent
5. Wilson C, ...: Renal changes in malignane Hyper tension, lan cet: 1939: 1: 136-9
6. Pickering G, ...: Experimental Hypertension of Renal origion in Rabbit, clim sci 1937, 3: 327-68
7. Watkins BE, ... INcidense and pathophysiological changes In chronic tow-kidney Hypertension in the dog, Am J physiol, 1976, 231: 954-60
8. Lerman L, ...: Increased oxidative stress in experimental Reno rascular Hyper tension, 2001, 34: 541-6.
9. Nod virrizi, ...: Expression of Nox-I in the Aorta segments abore and below coarctation, Biochimica Biophysica Acta, 2005, 321-327
10. Moore S, ...: Micro embolic Renal Ischemia- Hypertension and Nephro sclerosis, Arch pathol 1968, 85: 623-30
11. Diamond JA, ...: Hypertension due to prinephric compression, Am J Hyperten, 2001, 14: 305
12. Katki KA, ... : Substance p in subtotal Nephrectomy Hypertension, 2002: 39: 389-93
13. Ye S, ...: Losartan Reuce central and peripheral sympathetic nerre Actevity in a rat model of HTN, 2002: 39: 1101-6
14. Terris JM, ...: Deoxy corticosterone HTN in the pig, clin sci 1979: 3
15. Dahl LK, ...: Effects of chronic excess salt Ingestion, J Exp med, 1965: 222: 533-45
16. Reckellhof JF, ...: Sub pressor dose of AT II, HTN 2000, 35: 476-9.
17. Dahl LK, ...: salt and HTN, Clin Nucev, 1972.
18. Hwang IS, ...: Fructose Induced HTN IN Rats, 1987: 10: 512
19. :YOuhua Z, ...: Sympathetic Inhibition with clonidine in experimental chronic Heart failure, J cardiol 2000, 157-162.
20. Paul M, ...: Selective ETA receptor blockade prevcnt left renticular remodeling , cardio vascular Research 39 (1998) 600-608.
21. Cheuk M, ...: Normalization of Renal aquaporinez water channel expression by fosino pril, valsartan in congestive heart failure, j mol cardiol, 2004, 445-453.
22. Elvira D, ...: Cardiaie and skeletal muscle energy metabolism in heart failure, cardio vascular Research (2002) 260-268.
23. Mikhail V, ... : Telemitrically monitored arrhychmogenic effects of doxorubicin in a dog model of H. failure , patho physiol, (2003) 241-248.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]

24. Andreas L, ...: No eridence for significant transdi frentiation of Bone marrow into pancreativ B-cells in viro
25. M. Maghrani, ...: study of hypoghycemic activity of fraxinas excelsior in an animal model of type 1 diabetes mellitus, J ethnopharma, 2004, 309-310.
26. Anddress A, ...: Regeneration of pancreatic BCells from intra-islet precursor cells in an experimental model of Diabetes.
27. Ahren R, ...: Long term effects of Aloxan induced hyperchycemia in rats, int J pancreatol, 1995: 2: 197-201.
28. Bhattacharya SK, ...: Activity of shilligit on aloxan Induced hyperchycemia in Rats, 1995, 116: 328-32.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2024-04-17]