

اثرات محافظتی عصاره هیدروالکلی بن سرخ (*Allium jesdianum*) بر بیان ژن GLUT4 و تعديل درد در مدل دیابت موش صحرایی

مریم رفیعی راد^{۱*} مشعان نومان سعود^۲؛ زهرا شبانی^۳

- گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

- گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

* Rafieirad6542@gmail.com

09163116542

چکیده

زمینه و هدف: ژن GLUT4 که از مهمترین انتقال دهنده‌های گلوکز است که در بافت‌های حساس به انسولین، از جمله کبد، بیان می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر عصاره بن سرخ بر میزان قند خون، درد و بیان GLUT4 در موش‌های دیابتی طراحی شد. موارد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ موش صحرایی نر ویستار (g ۲۵۰-۳۰۰) در چهار گروه بررسی شدند: کنترل سالم، دیابتی درمان‌نشده، دیابتی درمان شده با دوز 250 mg/kg عصاره بن سرخ و دیابتی درمان شده با دوز 500mg/kg عصاره بن سرخ. دیابت با تزریق داخل صفاقی STZ (60 mg/kg) القا شد. پس از پنج روز، موش‌هایی با قند خون بالای 200 mg/dL دیابتی تلقی شدند. گروه‌های درمانی به مدت ۲۸ روز عصاره بن سرخ دریافت کردند. در پایان، قند خون اندازه‌گیری و بیان ژن GLUT4 در بافت کبد با Real-time PCR بررسی شد. داده‌ها با آزمون واریانس دوطرفه و توکی تحلیل شدند. (P<0.05) نتایج: تزریق STZ موجب افزایش معنی‌دار سطح گلوکز خون در موش‌های دیابتی شد. درمان با عصاره بن سرخ در دوزهای ۲۵۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg (P<0.01) موجب کاهش معنی‌دار قند خون شد. موش‌های دیابتی حساسیت بیشتری به درد نشان دادند، اما درمان با دوز 500mg/kg عصاره بن سرخ آستانه درد را افزایش داد. تجویز عصاره بن سرخ بیان ژن GLUT4 را در موش‌های دیابتی کاهش داد. نتیجه‌گیری: عصاره بن سرخ قادر به کاهش سطح گلوکز خون و کاهش درد نوروپاتی دیابتی در موش‌های دیابتی است. همچنین به نظر می‌رسد با کاهش بیان ژن GLUT4 در بافت کبد، بر مکانیسم تنظیم گلوکز تأثیر بگذارد.

واژگان کلیدی: عصاره بن سرخ، دیابت، درد، GLUT4، موش صحرایی

Protective effects of hydroalcoholic extract of *Allium jesdianum* on GLUT4 gene expression and pain modulation in a rat model of diabetes.

Maryam Rafieirad^{1*}, Mashaan Noman Souod², Zahra Shaibani³

1. Department of Biology, Iz.C., Islamic Azad University, Izeh, Iran
2. Department of Biology, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran
3. Department of Biology, Payam Noor University, Tehran, Iran

* maryamrafieirad@iau.ac.ir

09163116542

Abstract

Background and Objective: The GLUT4 gene is one of the most important glucose transporters expressed in insulin-sensitive tissues, including the liver. This study aimed to investigate the effect of Allium jesdianum extract on glucose levels, pain, and GLUT4 expression in diabetic rats. **Materials and Methods:** In this experimental study, 32 male Wistar rats (250–300 g) were divided into four groups: healthy control, untreated diabetic, diabetic treated with 250 mg/kg red root extract, and diabetic treated with 500 mg/kg red root extract. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of STZ (60 mg/kg). Five days after injection, rats with glucose levels above 200 mg/dL were considered diabetic. The treatment groups received red root extract via gavage for 28 days. At the end of the experiment, glucose levels were measured, and GLUT4 gene expression in liver tissue was analyzed using Real-time PCR. Data were analyzed using two-way ANOVA and Tukey's post hoc test ($P<0.05$). **Results:** STZ significantly increased glucose levels in diabetic rats. Treatment with red root extract at 250 mg/kg ($P<0.01$) and 500 mg/kg ($P<0.001$) significantly reduced glucose levels. Diabetic rats showed greater sensitivity to pain, but treatment with 500 mg/kg red root extract increased pain threshold. Administration of red root extract decreased GLUT4 gene expression in diabetic rats. **Conclusion:** Allium jesdianum extract effectively lowers glucose levels and alleviates diabetic neuropathic pain in diabetic rats. Additionally, it appears to reduce GLUT4 gene expression in liver tissue, influencing glucose regulation mechanisms.

Keywords: Allium jesdianum, Diabetes, pain, GLUT4, Rat

مقدمه

متعلق به خانواده *Alliaceae* یکی از گیاهان بومی و در معرض خطر ایران محسوب می‌شود (Shamsipour Nehzomi & Shirani, 2024). این گیاه در ارتفاعات بالای رشته کوه زاگرس (۱۸۰۰ تا ۲۶۰۰ متر) رشد می‌کند و اهالی منطقه از پیاز و بخش‌های هوایی آن برای درمان سرماخوردگی، درد معده، دردهای روماتیسمی، بیماری‌های ناشی از رطوبت، و مشکلات کلیوی استفاده می‌کنند و دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بالای نیز می‌باشد با وجود کاربردهای درمانی این گیاه، تحقیقات اندکی درباره ترکیبات شیمیایی و فعالیت‌های زیستی آن منتشر شده است (Amiri, 2007; Kamranfar et al., 2023). گونه بن سرخ حاوی ترکیبات شیمیایی مختلفی مانند فلاونوئیدها، پلی‌فولوها و ترکیبات گوگردی است. همچنین، خواص آنتی اکسیدانی، ضدسرطانی، ضددرد، ضدافسردگی، ضدقارچی، ضدبакتریایی، محافظت‌کننده کلیه و کبد، تقویت‌کننده سیستم ایمنی، پرتوهدی محافظتی و خون‌ساز این گیاه اثبات شده است. علاوه بر این، بن سرخ می‌تواند به عنوان نگهدارنده طبیعی برای بهبود پایداری اکسیداتیو مواد غذایی غنی از اسیدهای چرب غیر اشباع، کنترل رشد میکرووارگانیسم‌ها و افزایش ایمنی مواد غذایی مورد استفاده قرار گیرد (Shamsipour Nehzomi & Shirani, 2024). ترکیبات سولفیدی و ترپنوتئیدی، بخش اصلی انسان‌گیاه را تشکیل می‌دهند (Gholami et al., 2016). با توجه‌به عوارض جانبی کم-تر گیاهان دارویی نسبت‌به داورهای صنعتی و شیمیایی در این مطالعه تأثیر عصاره هیدرولکلی گیاه بن سرخ بر میزان قندخون، درد و بیان ژن ترانسپورتر 4 در رت-های نر ویستار دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

گروه بندی حیوانات و القاء دیابت

در این تحقیق تجربی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط دمایی مناسب (۲۲±۲) و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت خاموشی با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان در لانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی ایذه نگهداری شدند. برای آسان شدن کار و سازش با شرایط محیط و آزمایش کننده، حیوانات روزانه چند دقیقه دست

دیابت یک بیماری متابولیکی است که عمدتاً به دلیل اختلال در گیرنده‌های انسولین یا کاهش انسولین ایجاد می‌شود و عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در بروز این بیماری مؤثر هستند. این بیماری دارای عوارض مختلفی مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، اختلال بینایی و نوروپاتی دیابتی می‌باشد. دیابت شیرین شامل مجموعه‌ای از بیماری‌های مزمن است که با افزایش قندخون (هیپرگلیسمی) همراه است (Li et al., 2025). هیپرگلیسمی مزمن باعث فعال شدن پروتئین کیناز C، افزایش واکنش غیرآنزیمی قندها با پروتئین‌ها و لیپیدها و در نتیجه تغییر در فعالیت آنزیم‌های سلول می‌شود (Robertson et al., 2007). از طرفی، اتو اکسیداسیون گلوکز، تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن را افزایش می‌دهد و باعث القای استرس اکسیداتیو در مبتلایان به دیابت می‌شود. در بیش از ۶۰٪ افراد مبتلا به دیابت، آسیب نورون‌های محیطی ناشی از استرس اکسیداتیو Babaei-Balderlou et al., 2010) نوروپاتی محیطی قابل تشخیص است (Babaei-Balderlou et al., 2010). نوروپاتی محیطی در مراحل اولیه با افزایش فعالیت فیبرهای عصبی همراه است و باعث اختلال در حساسیت طبیعی سیستم عصبی به محرک‌های دردزا و ایجاد درد حرارتی دیابتی می‌شود. درد نوروپاتی از دردهای شایع بیماران مبتلا به دیابت بوده و یک درد مزمن با منشأ محیطی و مرکزی است که به دلایل مختلف ایجاد می‌شود (Morrow, 2004). ناقل غشائی گلوکز ایزوفرم 4 (GLUT-4) از مهم ترین انتقال دهنده‌های گلوکز در پستانداران است که در بافت‌های حساس به انسولین از جمله بافت عضلانی، بافت کبد و بافت قلب بیان می‌شود (Kotani et al., 2004). گلوکز به طور آزادانه از غشاء پلاسمای عبور نمی‌کند بلکه انتقال آن در سلول با پروتئین انتقال دهنده غشاء انجام می‌شود. در بیماری دیابت بدليل عدم وجود حساسیت کافی به انسولین، عملکرد GLUT4 در غشاء سلول‌ها کاهش پیدا می‌نماید و این مسئله منجر به کاهش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها شده و سبب افزایش قندخون می‌گردد (Khamaisi et al., 1997). اغلب ترکیبات طبیعی و بخصوص گیاهان طبی می‌توانند منبع یافتن ترکیبات جدید باشند. گیاه بن سرخ (*Allium jesdianum* Boiss. & Buhse)

به هم زده شد. در پایان 11 ساعت مخلوط الكل و پودر از صافی های ریزی عبور داده شده تا عصاره آن بدست آید. عصاره بدست آمده در خلاً تحت تقطیر قرار گرفت تا الكل آن به طور کامل تبخیر شد. در پایان پس از تبخیر الكل، عصاره به صورت پودر قهوهای بدست آمد. درجه خلوص عصاره 31٪ محاسبه گردید (زنگنه et al., 2015).

ارزیابی آستانه درد

در این روش ابتدا حیوان درون یک محدود کننده قرار گرفت، سپس حیوان روی جایگاه در دستگاه تیل فلیک (شرکت برج صنعت، ایران) قرار داده شد. با تاباندن گرمای 50 درجه سانتی گراد روی نقطه ای در فاصله 8 سانتی متری از نوک دم موش های صحراوی، مدت زمان تأخیر پس کشیدن رفلکسی و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت گردید. زمان قطع گرما (Cut Off Time) به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم، روی 10 ثانیه تنظیم و کنترل شد. مدت زمان تأخیر در کشیدن دم در سه مرتبه و به فاصله 180 دقیقه، پس از مرحله سنجش خون بعد از پایان تجویز عصاره بن سرخ، اندازه گیری شد و میانگین آنها به عنوان زمان تأخیر هر موش اعلام گردید. این عمل برای تمامی گروهای مورد آزمایش انجام گرفت (Zangeneh et al., 2015).

انجام تکنیک Real Time RT-PCR

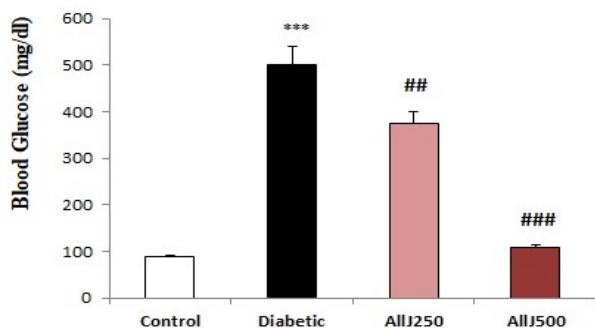
استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری کشور QIAGEN شرکت RNeasy mini kit لهستان انجام گرفت. تعیین mRNA به وسیله دستگاه روتور ژن One Step SYBR Green 6000 از شرکت تاکارا(ژاپن) مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید (Shaibani, Rafieirad, 2024). آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتور ژن در Real time-PCR شامل: ° ۹۵ به مدت 2 دقیقه و ۴۰ سیکل با ° ۴۲ به مدت 20 دقیقه، ° ۶۰ به مدت 40 ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دمای ۵۰°C درجه سانتی گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از RNA Polymerase II به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان

آموز می-شدند. روش کار این تحقیق با کد IR.IAU.SHK.REC.1403.179 در پژوهش واحد شهرکرد قرار گرفت. حیوانات جهت انجام آزمایش به گروه‌های 8 تایی بصورت زیر تقسیم-بندی شدند. گروه سالم بدون دریافت عصاره (سالین)، گروه دیابتی درمان نشده (بدون دریافت عصاره)، گروه‌های دیابتی درمان شده با دوزهای 250 و 500 میلی-گرم بر کیلوگرم عصاره بمدت 28 روز، روزانه به روش تجویز داخل معده یا گاواز دریافت نمودند (Kalantari Khalilabad et al., 2018). در این مطالعه برای دیابتی کردن موش-ها از طریق تزریق درون صفاقی mg/kg 60 داروی استریپتوزوتوسین (STZ) (Sاخت کشور آمریکا) استفاده شد. ابتدا در روز سوم و سپس روز پنجم، ضمن خونگیری از ناحیه- دم موش-ها، با استفاده از نوار گلوكوپاپ و دستگاه Rightest Bionime GM110، شرکت خسرو مدیسا طب ایران) قند خون موش-ها اندازه-گیری قند خون (گلوكومتر مدل Asadi et al., 2024). 24 ساعت پس از آخرین تجویز مجدداً میزان قندخون ناشتاوی حیوانات اندازه-گیری گردید و در پایان، حیوانات با کتابخانه ایالازین بصورت عمیق بیهوش شده و جهت ارزیابی شاخص-های بیوشیمیایی خون، از قلب آنها خونگیری بعمل آمد و بافت کبد جداسازی شده، به آزمایشگاه منتقل شدند.

تهیه عصاره گیاه بن سرخ

گیاه بن سرخ در اواسط فصل بهار از حوالی شهرستان ایذه جمع آوری شده و پس از شناسایی توسط کارشناسان گیاه شناسی (Allium jesdianum Boiss) دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه به عنوان در هوای آزاد و استفاده شد. سپس برگهای آن جدا شده در هرگاهی در سایه به مدت یک هفته خشک شد. پس از خشک شدن برگ ها مقدار مورد نظر توزیع و توسط آسیاب برقی (شرکت پارس خزر ساخت ایران) به پودر بسیار ریز تبدیل شدند. پودر سپس به مدت 11 ساعت در اتانول 10 درجه و در دمای اتاق خیسانده شد. مخلوط پودر گیاه و الكل هر روز به اندازه کافی و در چندین نوبت

دیابت⁺ عصاره 250 mg/kg و دیابت⁺ عصاره 500 mg/kg تفاوت معناداری در سطوح GLUT4 وجود دارد. میزان بیان ژن GLUT4 در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز 250 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ نسبت به گروه دیابتی افزایش یافت که از نظر آماری معنادار نبود. تیمار حیوانات دیابتی با دوز 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ توانست به طور معنی داری میزان بیان ژن GLUT4 را در گروه های دیابتی تحت تیمار نسبت به گروه دیابتی کاهش دهد ($p<0.001$). نتایج (نمودار 3) بررسی حاضر نشان داد زمان تاخیر دم در دور کردن دم از منبع گرما در گروه دیابت نسبت به گروه کنترل سالم 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ در گروه های دیابتی موجب افزایش آستانه درد نسبت به گروه دیابت گردید و دوز 250mg/kg عصاره بن سرخ تاثیری نداشت.



نمودار 1: مقایسه (میانگین \pm انحراف معیار از میانگین) میزان گلوکز خون گروه کنترل، دیابتی، دیابتی، گروههای دیابتی دریافت کننده دوزهای 250 و 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ. علامت (*): بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار با گروه های دیابتی. آنالیز واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی

استفاده گردید. الگوی توالی پرایمرها در جدول شماره 1 بیان شده اند. CT های مربوط به واکنش ها توسط نرم افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید.

Gene	Primer pair
GAPDH	Forward: 5'-GGAGAACCTGCCAAGTATG-3' Reverse: 5'-GAGTTGCTGTGAAGTCACA-3'
Slc2a4/GLU4	Forward: 5'-CTGTTTCTACTATTCAACCGAGCA-3' Reverse: 5'-CTACTAAGAGCACCGAGACCA-3'

جدول 1: جدول پرایمرهای مورد استفاده

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های این تحقیق به صورت Mean \pm SEM ارائه و سپس با روش‌های مناسب آماری در محیط‌های نرم افزارهای SPSS و ANOVA one-way ، استفاده از روش‌های Dunnett.test آنالیز شدند و تفاوت نتایج بین گروه‌های مختلف با حداقل $P<0.05$ معنی دار تلقی شد.

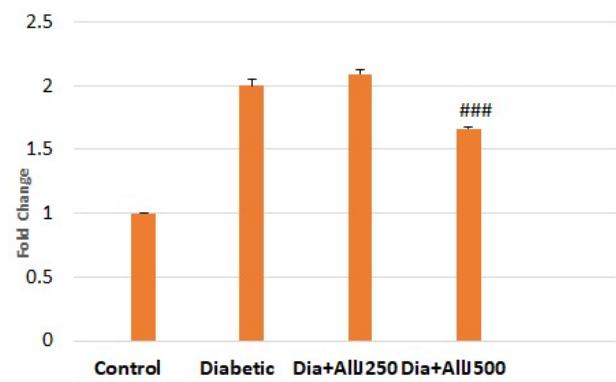
نتایج

همانگونه که نمودار 1 نشان می دهد تزریق STZ، موجب شده سطوح گلوکز خون در گروه های دیابتی نسبت به گروه های کنترل غیر دیابتی به طور معنی داری افزایش یابد ($p<0.001$). از سوی دیگر سطوح گلوکز خون در گروه های دیابتی دریافت کننده دوزهای 250 (0.01) و 500 (0.001) میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی داری را نشان داد، این کاهش در دوز 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ بیشتر بود. با توجه به نتایج نمودار 2 مشخص می شود که تفاوت معناداری بین حداقل یک گروه در متغیرهای مورد بررسی وجود دارد. در ادامه برای بررسی اینکه کدام گروه ها با هم اختلاف معنادار دارند از آزمون تعییبی توکی استفاده شد. نتایج نشان داد بین گروه های کنترل ، دیابت و

بيان ژن GLUT4 را در رت های نژاد ویستار افزایش می دهد. میزان بیان ژن GLUT4 در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ نسبت به گروه دیابتی کاهش یافت. تحقیقات نشان داده اند گونه های *Allium* دارای مجموعه ای غنی از ترکیبات فعال زیستی هستند که به دلیل خواص آنتی اکسیدانی و مکانیسم های متنوع خود در هدف قرار دادن سلول های سلطانی مورد توجه قرار گرفته اند. ترکیباتی مانند آلیسین، فلاونوئیدها و ترکیبات گوگردی آلی (OSCs) دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد سلطانی قابل توجهی هستند که بر فرآیندهای القای آپوپتوز، توقف چرخه سلولی و مهار تکثیر تومور تأثیر می گذارند (Iwar et al., 2024). مطالعات نشان داده اند فلاونوئیدهای موجود در *Allium* قادر به مهار هضم کربوهیدرات و جذب گلوکز، همراه با تنظیم ترشح انسولین از طریق مسیرهای سیگنالینگ متعدد هستند (Li et al., 2018). مطالعات متعدد نشان داده اند فلاونوئیدهای رژیمی با تحریک انتقال GLUT4 به سطح سلول، مهار گلیکوژن در کبد و کاهش جذب گلوکز در روده کوچک از طریق فعال سازیAMPK ، به بهبود متابولیسم گلوکز کمک می کنند. این یافته ها نشان می دهند چندین مکانیسم در تنظیم سطح گلوکز نقش دارند (Bondonno et al., 2021; Hatanaka et al., 2024). عصاره بن سرخ تأثیر قابل توجهی در بهبود علائم مرتبط با سنگ کلیه دارد. این عصاره با افزایش نرخ دفع سنگ، تقویت عملکرد کلیه، کاهش درد و کنترل سایر علائم همراه، نقش مهمی در تسکین ناراحتی های مرتبط با این بیماری ایفا می کند. همچنین، خواص ضد التهابی و محافظتی کلیوی این گیاه می تواند به عنوان یک رویکرد مکمل در مدیریت مشکلات کلیوی مورد بررسی قرار گیرد (Shamsipour Nehzomi & Shirani, 2024).

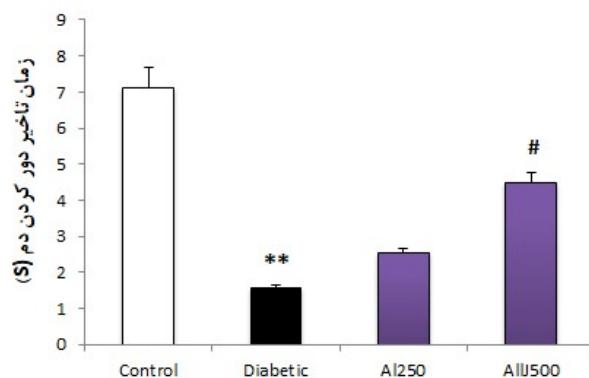
گونه های آلیوم مانند سیر و پیاز حاوی ترکیبات زیستی فعال مانند آلیسین هستند که به دلیل اثرات محافظتی بر سیستم عصبی شناخته شده اند. آلیسین دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است که به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب کمک می کند. این ویژگی ها موجب افزایش علاقه به گونه های آلیوم، به ویژه بن سرخ، به عنوان درمان های طبیعی بالقوه برای حمایت از سلامت عصبی و پیشگیری از بیماری های نورودژنراتیو شده است (Yousefsani et al., 2024).

تحقیقات نشان می دهد درد و حساسیت اغلب ناشی از التهاب ناشی از آسیب های بافتی و عفونت ها هستند که



SLC2A4

نمودار 2: مقایسه (میانگین ± انحراف معیار از میانگین) میزان بیان ژن GLUT4 گروه کنترل، دیابتی، دیابتی، گروه های دیابتی دریافت کننده دوز های 250 و 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ. علامت (*) بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار با گروه های دیابتی. آنالیز واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی)



نمودار 3: مقایسه (میانگین ± انحراف معیار از میانگین) ارزیابی آستانه درد با مدت زمان تاخیر دور کردن دم از کانون گرمایی گروه کنترل، دیابتی، گروه های دیابتی دریافت کننده دوز های 250 و 500 میلی گرم بر کیلوگرم عصاره بن سرخ. علامت (*) بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار با گروه های دیابتی. آنالیز واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی)

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد، تجویز عصاره هیدروالکلی بن سرخ به مدت چهار هفته می -تواند میزان گلوکز خون در موس -های صحرایی دیابتی شده با STZ را بطور معنی -دار کاهش دهد. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد، دیابت سطح

سپاسگزاری

نویسندهای مقاله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه به خاطر همکاری در انجام امور آزمایشگاهی کمال سپاس و قدردانی را دارند.

References

- Amiri, H. (2007). Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Allium jesdianum* Boiss. & Buhse From Iran [Research]. *Journal of Medicinal Plants*, 6(21), 39-44. <http://jmp.ir/article-1-578-en.html>
- Asadi, A., Rafieirad ,M., & Javid ,A. (2024). Effect of Oleuropein on blood glucose and gene expression of pyruvate kinase in Streptozotocin-induced diabetic male rats. 2(17), 27-43. <http://sanad.iau.ir/fa/Article/1104123>
- Babaei-Balderlou, F., Zare, S., Heidari, R., & Farrokhi, F. (2010). Effects of Melatonin and Vitamin E on Peripheral Neuropathic Pain in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 13(2), 1-8. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2010.5074>
- Bondonno, N. P., Dalgaard, F., Murray, K., Davey , R. J., Bondonno, C. P., Cassidy, A., Lewis, J. R., Kyrø, C., Gislason, G., Scalbert, A., Tjønneland, A., & Hodgson, J. M. (2021). Higher Habitual Flavonoid Intakes Are Associated with a Lower Incidence of Diabetes. *The Journal of Nutrition*, 151(11), 353 .3542-3 https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jn/nxa_b269
- Gholami, A., Arabestani, M. R., & Ahmadi, M. (2016). Evaluation of antibacterial activity of aqueous and methanol extracts of *Allium Jesdianum* plant on a number of pathogenic bacteria resistant to antibiotics [Research Article]. *Pajouhan Scientific Journal*, 14(4), 18-26. <https://doi.org/10.21859/psj-140418>
- Hassani, F. V., Rezaee, R., Sazegara, H., Hashemzaei, M., Shirani, K., & Karimi, G. (2015). Effects of silymarin on neuropathic pain and formalin-induced nociception in mice. *Iran J Basic Med Sci*, 18(7), 715-720 .

اعصاب را تحریک کرده و باعث آزادسازی موادی مانند پروستاگلاندین‌ها می‌شوند و درد را افزایش می‌دهند. به دلیل عوارض جانبی داروهای مصنوعی طولانی‌مدت برای تسکین درد، مطالعات بسیاری به بررسی خواص ضد درد و ضدالتاہبی عصاره‌های گیاهی به عنوان جایگزین‌های طبیعی پرداخته‌اند تا درد را بدون اثرات منفی داروهای مصنوعی کاهش دهند(Hassani et al., 2015). مطالعه خاکسازیان و همکاران (۲۰۱۶) (تأثیر دوزهای ۰.۵ تا ۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره بن سرخ و دوزهای ۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر روغن انسانی آن را بر فعالیت آنزیم‌های سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1) و سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) بررسی کرد. نتایج نشان داد ، عصاره بن سرخ فعالیت COX-1 را کاهش داده اما فعالیت COX-2 را افزایش می‌دهد. در مقابل، روغن انسانی این گیاه فعالیت COX-1 را افزایش داده اما تأثیری بر COX-2 ندارد(Khaksarian et al., 2017). در مطالعه دیگری عصاره هیدروالکلی برگ‌های بن سرخ را بررسی کرده است، خواص ضد درد قبل توجهی را نشان داد. این اثرات از طریق نواحی مختلف Khaksarian et al., (2008) مغز و سیستم اپیتونیکی ایجاد می‌شوند) تریگونولین یک آکالالوئید پیریدینی قطبی و آب‌دوست است که از گونه‌های گیاهی مختلفی شامل *Trigonella* و *Coffea sp* *Allium sepapea foenum-graecum* مشتق می‌شود. این ترکیب با تنظیم مسیر سیگنالینگ Lycopersicon esculentum PPAR- γ /GLUT4-leptin/TNF- α موجب کاهش استرس اکسیداتیو کلیوی، مهار آپوپتوز سلول‌های کلیوی و کاهش فیبروز کلیه می‌شود(Li et al., 2019). در مطالعه ای نشان داده شده است، عصاره دانه کاسیا نقش مهمی در تنظیم مسیر سیگنالینگ LKB1-AMPK-GLUT4 در عضله اسکلتی موش‌های دیابتی دارد. این تنظیم موجب بهبود حساسیت انسولینی عضله اسکلتی شده (Wang et al., 2019).

نتیجه گیری: عصاره بن سرخ می‌تواند به طور قبل توجهی قند خون درد و بیان ژن Glut4 در موش‌های دیابتی را کاهش داد . مکانیسم این اثر ممکن است با ترمیم آسیب مسیر سیگنالینگ GLUT4 کاهش استرس اکسیداتیو در بافت کبد مرتبط باشد و می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه در مدیریت دیابت مورد بررسی قرار گیرد.

- Kotani, K., Peroni, O. D., Minokoshi, Y., Boss, O., & Kahn, B. B. (2004). GLUT4 glucose transporter deficiency increases hepatic lipid production and peripheral lipid utilization. *J Clin Invest*, 114(11), 1666-1675. <https://doi.org/10.1172/jci21341>
- Li, M., Zhu, X., Tian, J., Liu, M., & Wang, G. (2018). Dietary flavonoids from Allium mongolicum Regel promotes growth, improves immune, antioxidant status, immune-related signaling molecules and disease resistance in juvenile northern snakehead fish (*Channa argus*). *Aquaculture*, 501. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.12.011>
- Li, X., Huang, B., Liu, Y., Wang, M., & Cui, J. Q. (2025). Uric acid in diabetic microvascular complications: Mechanisms and therapy. *J Diabetes Complications*, 39(2), 108929. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108929>
- Li, Y., Li, Q., Wang, C., Lou, Z., & Li, Q. (2019). Trigonelline reduced diabetic nephropathy and insulin resistance in type 2 diabetic rats through peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Exp Ther Med*, 18(2), 1331-1337. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7698>
- Morrow, T. J. (2004). Animal models of painful diabetic neuropathy: the STZ rat model. *Curr Protoc Neurosci, Chapter 9*, Unit 9.18. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0918s29>
- Robertson, R., Zhou, H., Zhang, T., & Harmon, J. S. (2007). Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*, 48(2-3), 139-146. <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0026-5>
- Shamsipour Nehzomi, Z., & Shirani, K. (2024). A comprehensive review of the pharmacological properties and medicinal uses of Allium jesdianum Boiss. & Buhse [Review]. *Journal of Medicinal Plants*, 23(90), 1-16. <https://doi.org/10.61186/jmp.23.90.1>
- Wang, Q. Y., Tong, A. H., Pan, Y. Y., Zhang, X. D., Ding, W. Y., & Xiong, W. (2019). The effect of cassia seed extract on the regulation of the LKB1-AMPK-GLUT4 signaling pathway in the skeletal muscle of Hatanaka, R., Taguchi, A., Nagao, Y., Yorimoto, K., Takesato, A., Masuda, K., Ono, T., Samukawa, Y., Tanizawa, Y., & Ohta, Y. (2024). The flavonoid Sudachitin regulates glucose metabolism via PDE inhibition. *Heliyon*, 10(16), e35978. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35978>
- Iwar, K., Ochar, K., Seo, Y. A., Ha, B. K., & Kim, S. H. (2024). Alliums as Potential Antioxidants and Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*, 25(1), .(5) <https://doi.org/10.3390/ijms25158079>
- Kalantari Khalilabad, H., Danesh, M., Kheradmand, P., Goodarzian, M., & Zeidooni, L. (2018). Nephroprotective Effect of Hydroalcoholic Extract Allium jesdianum Boiss against Carbon Tetrachloride Induced Nephrotoxicity via Stress Oxidative in Mice. *Pharmaceutical Sciences*, 24, 89-96. <https://doi.org/10.15171/PS.2018.14>
- Kamranfar, F., Jaktaji, R. P., Shirani, K., Jamshidi, A., Samiei, F., Arjmand, A., Khoramjouy, M., Faizi, M., & Pourahmad, J. (2023). Protective effect of a standardized Allium jesdianum extract in an Alzheimer's disease induced rat model. *Neuroscience Letters*, 815, 137491. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neul.2023.137491>
- Khaksarian, M., Alsadat, M. H. M., Farazifard, R., & Safarpour, F. (2008). A Study of Chemistry and Antinociceptive Properties of Medicinal Plant Allium Jesdianum Leaves and the Probable Role of Opioidergic System. *Yafteh*, 9, 21-26.
- Khaksarian, M., Gholami, E., Alipour, M., Sabooteh, T., & Asadi-Samani, M. (2017). Investigation of the effects of the essence and extract of Allium jesdianum on the activity of COX-1 and COX-2 enzymes. 8, 1095-1101.
- Khamaisi, M., Potashnik, R., Tirosh, A., Demshchak, E., Rudich, A., Tritschler, H., Wessel, K., & Bashan, N. (1997). Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism*, 46(7), 763-768. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(97\)90120-7](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(97)90120-7)

- Plants*, 23(89), 68-82.
<https://doi.org/10.61186/jmp.23.89.68>
- Zanganeh, M. S., Rafieiad, M., & Sazger, H. (2015). The effect of aqueous alcoholic extract of Biarum Bovei on pain threshold of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Herbs, "J. Med Herb"* (Formerly known as *Journal of Herbal Drugs or J. Herb Drug*), 3(6), 137-142. <http://sanad.iau.ir/fa/Article/1009060>
- diabetic rats to improve the insulin sensitivity of the skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*, 11, 108. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0504-0>
- Yousefsani, B. S., Ghobadi, A., & Shirani, K. (2024). Uncovering the neuroprotective powers of Allium sativum: exploring its potential to alleviate malathion- associated Parkinson's-like behavioral symptoms in a rat model [Research]. *Journal of Medicinal*