مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دوازدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۷۶ ـ ۷۱ (اردیبهشت ۱۳۸۹)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی بیان پروتئین IGF-I در نواحی مختلف مغز موش صحرایی مقاوم به انسولین

دکتر آزیتا پروانه‌تفرشی[۱]، دکتر راضیه جلال[۲]، شمیلا درویش‌علی‌پور[۱]، دکتر حوری سپهری[۳]، دکتر خسرو عادلی[۴]

۱) پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، ۲) دانشکده‌ی شیمی، دانشگاه فردوسی مشهد، ۳) گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، ۴) گروه بیوشیمی بالینی، بیمارستان کودکان، دانشگاه تورنتو، تورنتو، اونتاریو، کانادا؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، ۱۶۱-۱۴۹۶۵، دکتر آزیتا پروانه‌تفرشی؛ e-mail:tafreshi@nigeb.ac.ir

چکیده

مقدمه: انسولین در مغز نقشی در انتقال گلوکز به نورون‌ها ندارد، ولی با واسطه‌ی گزارش از بافت‌های محیطی به مغز جذب می‌شود که بر بقا و عملکرد نورون‌ها تأثیرگذار است. در مدل‌های حیوانی مقاوم به انسولین، جذب انسولین از بافت‌های محیطی به مغز کاهش می‌یابد. با توجه به این که عامل رشد شبه انسولینی (IGF-I) نیز به موازات انسولین و با واسطه‌ی گیرنده‌ی انسولین در مغز عمل می‌کند، بیان آن در بیشتر مناطق مغز موش بالغ مشاهده می‌شود و کاهش آن در سرم در شرایط مقاومت به انسولین گزارش شده است، این مطالعه به ارزیابی تغییرات در سطح این عامل در مغز مدل حیوانی مبتلا به مقاومت به انسولین پرداخته است. مواد و روش‌ها: با خوراندن آب فروکتوزدار (۱۰٪) مقاومت به انسولین در موش صحرایی ویستار القا شد و سطح بیان پروتئینIGF-I در برش‌های مغز با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که میزان بیان پروتئینIGF-I در بیشتر نواحی مغز افزایش یافته است. نتیجه‌گیری: به این ترتیب، با توجه به نقش موازی انسولین و IGF-I و با توجه به کاهش میزان جذب انسولین محیطی در مغز در شرایط مقاومت به انسولین، می‌توان از افزایش IGF-I مغز به عنوان یک گزینه‌ی جبرانی برای کاهش انسولین مغزی یاد کرد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، موش صحرایی، IGF-I

دریافت مقاله: ۸۸/۳/۶ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۸/۸/۹ ـ پذیرش مقاله: ۸۸/۹/۳

مقدمه

مطالعه‌های متعددی حکایت از نقش انسولین مغز در کنترل متابولیسم و بازجذب غذا دارند.[۱،۲] منشای اغلب انسولین مغز از پانکراس است و انتقال آن به مغز با واسطه‌ی گیرنده‌اش انجام می‌شود.[۳،۴] در حیوانات مبتلا به مقاومت به انسولین، قدرت جذب انسولین توسط مغز و میزان انسولین در مغز کاهش می‌یابد.[۵-۳] اعتقاد بر این است که مقاومت به انسولین به دلیل تغییر در آبشار گیرنده‌های انسولین و اختلال در مسیر انتقال پیام به وقوع می‌پیوندد.[۶] انسولین در مغز نقشی در انتقال گلوکز به نورون‌ها ندارد، ولی بر بقای نورونی و عملکرد آن تأثیرگذار است. اعمال انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-I)[i] با واسطه‌ی گیرنده‌ی انسولین در مغز به انجام می‌رسد.[۳،۴] موش‌های دارای ژن غیر فعال گیرنده‌ی انسولین در مغز، دارای اضافه

i- Insulin Like Growth Factor-I

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

وزن زیاد و عدم تحمل گلوکز بوده، به انسولین مقاوم هستند.[۷،۸] بر خلاف انسولین که در مغز سنتز نمی‌شود و یا به میزان کم سنتز می‌شود،[۹] فاکتور IGF-Iدر مغز سنتز و بیان آن در بیشتر نقاط مغز بالغ مشاهده می‌شود.[۷] در مجموع به نظر می‌رسد با توجه به دخالت انسولین در تنظیم مصرف انرژی در متابولیسم مغزی[۹] و نیاز مغز به انرژی بالا برای رشد نورونی و سایر فعالیت‌های پیچیده مانند تشکیل سیناپس و فعالیت‌های سیناپسی و با توجه به کاهش سطح انسولین سرم در بیماری مقاومت به انسولین[۱۰] وجود سیستم جایگزین مانند IGF و عملکرد اتوکراین و پاراکراین آن در تنظیم مصرف انرژی در مغز ضروری است[۱۱]. در این مطالعه سعی شد تا تغییرات IGF-I به عنوان عامل جایگزین انسولین در بافت مغز در این بیماری مورد بررسی قرار گیرد.

مواد روش‌ها

ایجاد مدل حیوانی مقاوم به انسولین

موش‌های صحرایی نژاد ویستار با وزن حدود ۲۰۰ گرم از انستیتو پاستورخریداری شدند. حیوانات ابتدا وزن شدند و سپس به صورت جداگانه در قفس‌های پلکسی کوچک دسته‌بندی شدند تا در دو گروه (شاهد و تیمار شده) با تعداد ۸ حیوان در هر گروه قرار گیرند. حیوانات گروه تیمارشده به وسیله‌ی آب دارای ۱۰٪ فروکتوز و حیوانات گروه شاهد به وسیله آب معمولی تغذیه شدند ولی هر دو گروه حیوانات از غذای معمولی استفاده کردند.

سنجش گلوکز، تری‌گلیسرید و انسولین سرم

برای سنجش گلوکز و تری‌گلیسرید سرم از کیت پارس آزمون در طول موج ۴۹۶ نانومتر و برای سنجش انسولین سرم از کیت DRG diagnostic در طول موج ۴۵۰ نانومتر استفاده شد.

پرفیوژن (perfusion)

برای انجام پرفیوژن، محلول فیکساتیو و محلول بافر فسفات تازه تهیه شده به میزان ۵۰۰ میلی‌لیتر برای هر حیوان مورد استفاده قرار گرفت. پس از ایجاد بیهوشی عمیق توسط محلول ۲۰٪ هیدرات کلرال حیوان بیهوش، و پرفیوژن انجام شد. پس از خاتمه‌ی پرفیوژن، جمجمه باز و مغز خارج شد و به مدت ۲۴ ساعت در همان فیکساتیو post fix شد. سپس بافت به مدت دو هفته به محلول ۳۰٪ سوکروز در فرمالین ۱۰٪ منتقل شد تا برای تهیه برش‌های انجمادی آماده گردد. فرمالین موجود در این محلول سبب فیکس شدن بهتر بافت می‌شود. جهت نگهداری بافت‌ها به مدت طولانی می‌توان از محلول ۳۰٪ سوکروز در PBS حاوی ۰/۰۵٪ سدیم آزاید در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد استفاده کرد.

ایمونوهسیتوشیمی

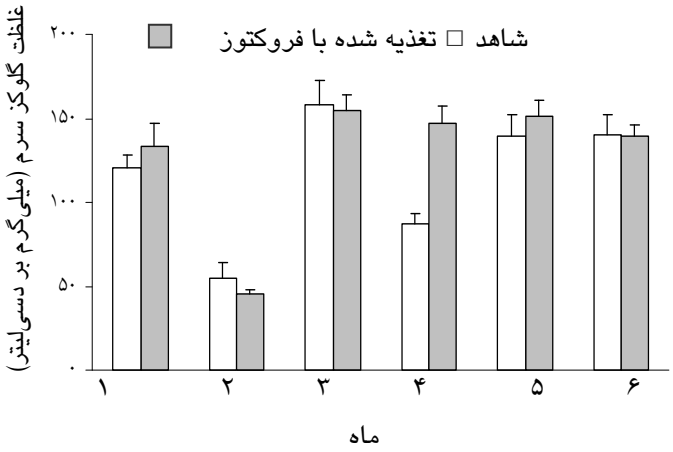
به منظورآماده‌سازی بافت‌ها برای ایمونوهیستوشیمی از لام‌های پوشیده شده با (Sigma) پلی‌ال‌لایزین استفاده شد. برش‌های انجمادی از بافت مغز غوطه‌ور شده در ماده‌ی O.C.T با استفاده از دستگاه کرایوستات تهیه شدند. برای آشکارسازی IGF در بافت مغز از سیستم HRP-Streptavidin (DAKO) و DAB استفاده شد. از مراحل کلیدی کار برای انجام روش ایمونوهسیتوشیمی، آشکارسازی قوی‌تر IGF با استفاده از محلول سیترات به مدت ۴۰ دقیقه در حمام آب ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و حذف آنتی‌ژن‌های زمینه (background) با استفاده از محلول پریودیک اسید (۰/۱٪) و محلول سدیم بوروهیدرید (۰/۱٪) بودند. انکوباسیون آنتی‌بادی مورد استفاده (anti-IGF cell signaling) در محیط مرطوب و در ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام گرفت.

یافته‌ها

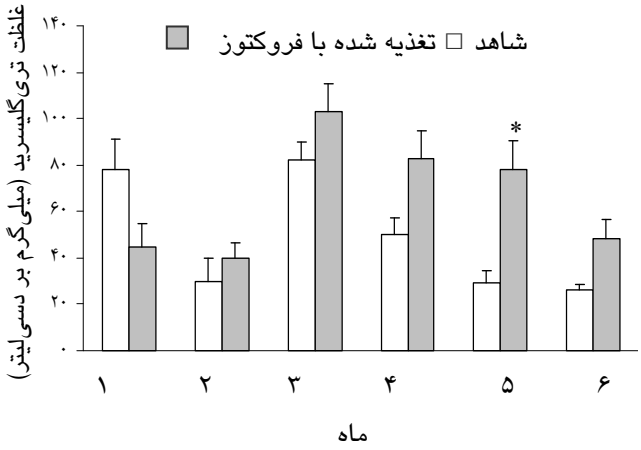
سنجش گلوکز و تری‌گلیسرید

متوسط سطح گلوکز در روند انجام آزمایش و پس از ماه ۴، تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان نداد (متوسط سطح گلوکز گروه تیمار شده با فروکتوز ۷±۳۹۱ و گروه شاهد ۱۲±۱۴۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر). سنجش‌های مکرر سطح تری‌گلیسرید در گروه تیمار شده با فروکتوز نسبت به گروه شاهد، تنها پس از ماه ۴ افزایش معنی‌دار نشان داد (۸/۵± ۴۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در گروه تیمار شده با فروکتوز و در گروه شاهد ۲/۲±۲۶ و P<۰/۰۵) (نمودارهای ۱ و ۲)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]



نمودار ۱- مقایسه‌ی سطح گلوکز سرم در گروه‌های شاهد و تیمار شده با فروکتوز در زمان‌های مختلف



نمودار ۲- مقایسه‌ی سطح تری‌گلیسرید سرم گروه شاهد و تیمار شده با فروکتوز (* P<۰/۰۵)

سنجش انسولین

متوسط غلظت انسولین سرم گروه تیمار شده با فروکتوز ۰/۱±۰/۸۸ و متوسط غلظت انسولین سرم گروه شاهد ۰/۲±۰/۲۵ میکروواحد بر میلی‌لیتر تعیین شد که دارای اختلاف معنی‌دار (P<۰/۰۲) بود.

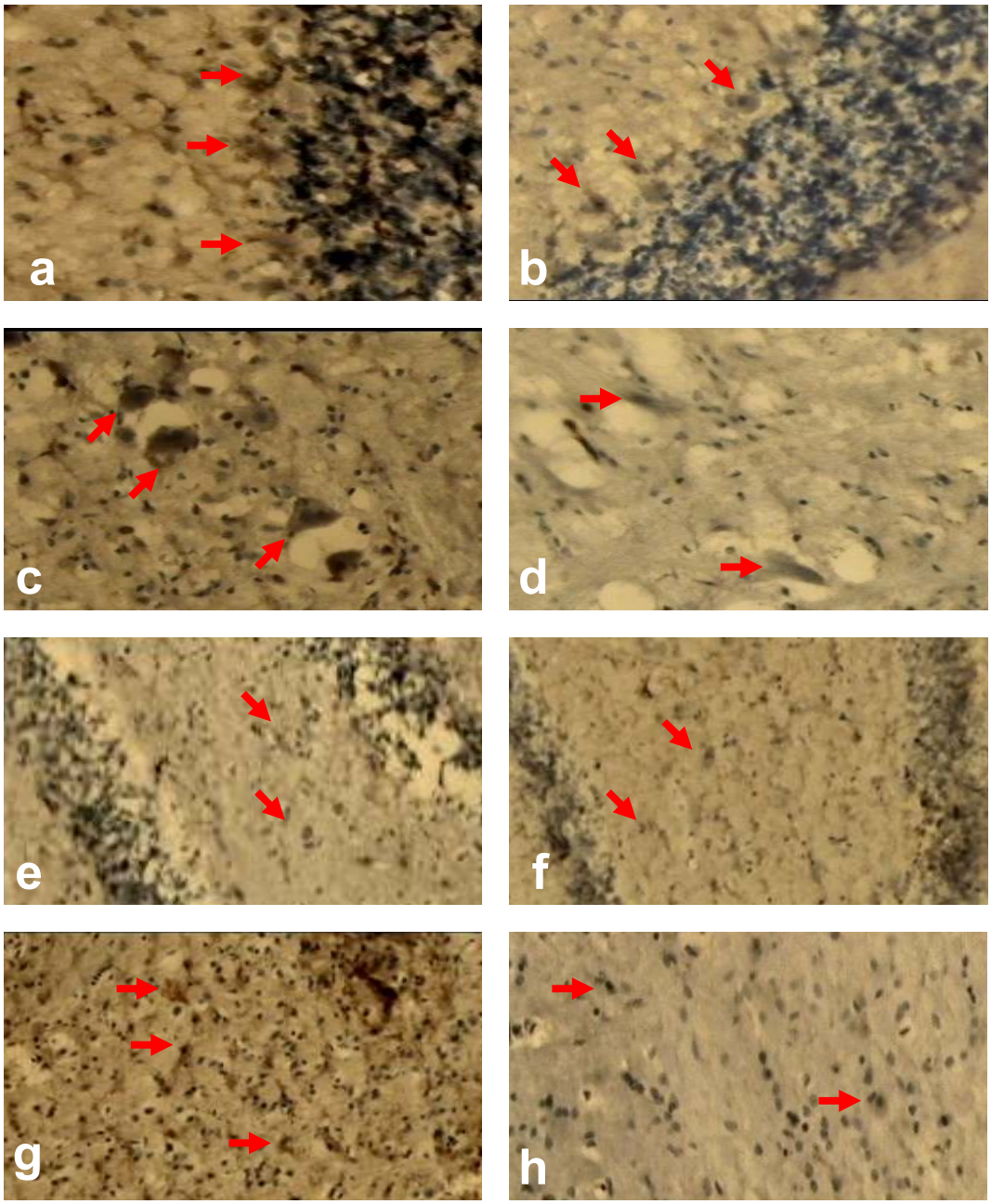
یافته‌های ایمونوراکتیویته‌ی IGF-I

بررسی ایمونوراکتیویته‌ی IGF-I در نواحی مختلف برش‌های مغز حیوانات گروه تیمار شده با فروکتوز و حیوانات گروه شاهد انجام شد. به منظور کمّی کردن یافته‌های ایمونوهیستوشیمی، شدت بیان پروتئین IGF-I با نور ثابت و در بزرگ‌نمایی ثابت در نمونه‌های شاهد (تعداد=۵) و نمونه‌های تجربی (تعداد=۵) مقایسه شد و یافته‌ها به صورت (کم=+)، (متوسط=++) و (شدید=+++) ارزیابی و به کمک آزمون‌های من‌ویتنی و کروسکال ـ والیسن تجزیه و تحلیل شدند. شدت ایمونوراکتیویته در گروه تیمار شده با فروکتوز و گروه شاهد به تفکیک مناطق مخچه، ساقه‌ی مغز، هیپوکمپ و تالاموس انجام شد. یافته‌های آماری نشان دادند که بیان IGF-I در بیشتر نواحی مغز در گروه تیمار شده با فروکتوز (a-g) در مقایسه با گروه ahin (b-h) به صورت معنی‌داری (P<۰/۰۵) افزایش یافته بود (شکل ۱).

جدول ۱- مقایسه‌ی شدت بیان پروتئین IGF-I در نواحی مختلف مغز در دو گروه تیمار (F) و شاهد (C)

	سلول‌های پورکنژ	ساقه‌ی مغزی	ناحیه‌ی هیپوکامپ	ناحیه‌ی تالاموسی
IGF-I (1)	F++ C+	F++ C+	F++ C+	F++ C+
IGF-I (2)	F++ C+	F++ C+	F++ C+	F++ C+
IGF-I (3)	F++ C+	F++ C+	F++ C+	F++ C+
IGF-I (4)	F++ C+	F++ C+	F+ C+	F+ C+
IGF-I (5)	F++ C+	F++ C+	F+ C++	F+++ C+
سطح معنی‌داری(p)	(P<۰/۰۵)	(P<۰/۰۵)	(P<۰/۰۵)	(P<۰/۰۵)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]



شکل ۱- فتومیکروگراف از ایمونوراکتیویته‌ی IGF-I در گروه تیمار شده با فروکتوز و شاهد، گروه تیمار شده با فروکتوز: a) سلول‌های پورکنژ c) ساقه‌ی مغز e) هیپوکامپ g) تالاموس، گروه شاهد: b)سلول‌های پورکنژ d) ساقه‌ی مغز f) هیپوکامپ h) تالاموس. افزایش معنی‌داری در بیان این پروتئین بین دو گروه در نواحی مختلف مغز مشاهده شد. مقیاس: ۱cm = ۹۰µm

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

بحث

فروکتوز عامل القای مقاومت به انسولین

افزایش روزانه‌ی دریافت کربوهیدرات‌های خاصی مانند فروکتوز به صورت شربت فروکتوز ذرت (HFCS) که به عنوان شیرین‌کننده در صنایع غذایی معمول است، خطر ابتلا به مقاومت به انسولین را افزایش داده، در ایجاد اختلال‌های متابولیک و مقاومت به انسولین نقش دارد[۱۲،۱۳]. در این مطالعه با الهام گرفتن از مطالعه‌های انسانی و حیوانی[۱۲-۱۵] از رژیم آب دارای فروکتوز به منظور ایجاد مدل حیوانی مقاوم به انسولین استفاده شد. یافته‌های سنجش‌های مکرر تری‌گلیسرید در سرم حیوانات تیمار شده با فروکتوز حاکی از افزایش تری‌گلیسرید همزمان با افزایش انسولین از اواسط ماه چهارم به بعد بود که مانند گزارش‌های هراتی و همکاران[۱۴] از شاخص‌های مؤید ایجاد مدل است. به این ترتیب، به منظور ایجاد این مدل با استفاده از رژیم آب دارای فروکتوز، می‌توان سنجش‌های انسولین، تری‌گلیسرید و قند را که بسیار زمان‌بر و پر هزینه هستند از ماه چهارم آغاز و پیگیری کرد. این زمان در مطالعه‌های موروز و همکاران[۱۶] نیز لحاظ شده است. آنها از رژیم غذای پرچرب به مدت ۱۶ ماه استفاده کردند و سنجش انسولین را به عنوان شاخص در نظر گرفتند.

افزایش بیان IGF-I در مغز موش‌های مقاوم به انسولین به عنوان یک سازوکار جبرانی

گزارش‌های پژوهشگران حاکی از عدم دخالت انسولین مغز در جذب گلوکز توسط سلول‌های نورونی است، اما به نظر می‌رسد انسولین مغز در تنظیم متابولیسم محیطی و کنترل غذا خوردن و وزن نقش بسزایی دارد. از آزمایش‌های مؤید این موضوع می‌توان به موش‌های فاقد گیرنده‌ی انسولین در مغز اشاره کرد که دچار اختلال در کنترل متابولیسم و خوردن می‌شوند و این امر در نهایت منجر به ایجاد مقاومت به انسولین در آنها می‌شود[۱،۲]. در مقاومت به انسولین، کاهش انتقال انسولین از کبد به مغز می‌تواند تبعاتی مانند اختلال در بقا و عملکرد نورونی را به دنبال داشته باشد که منجر به نقصان در حافظه و یادگیری می‌شود.[۱۶] داده‌ها حاکی از عملکرد IGF-I همولوگ انسولین به موازات انسولین است،[۹] بنابراین، در این مطالعه به پژوهش‌ها در زمینه‌ی تغییرات احتمالی در میزان IGF-I در مغز موش‌های دیابتی تغذیه شده با فروکتوز پرداخته شده است. بررسی‌های ما نشان‌دهنده‌ی افزایش در میزان بیان IGF-I در مناطق مختلف مغز است. در تأیید یافته‌های ما، موروز و همکاران[۱۶] در موش‌های تغذیه شده با غذای چرب و با سنجش میزان IGF-I^{mRNA} نشان دادند که IGF-I^{mRNA} در مغز این حیوانات افزایش می‌یابد. با در نظر داشتن این موضوع که IGF-I مسیرهای انتقال پیام انسولین را فعال می‌سازد، می‌توان ادعا کرد که افزایش در میزان IGF-I می‌تواند نقش جبرانی برای کمبود انسولین در مغز داشته باشد. به علاوه، با توجه به این که مطالعه‌های متعددی حکایت از کاهش سطح IGF-I در سرم و بافت‌های محیطی در دیابت نوع ۲ می‌کنند.[۱۷،۱۸] افزایش در میزان IGF-I می‌تواند یک نقش جبرانی ثانوی برای کاهش در میزان IGF-I محیطی باشد. مطالعه‌های بوسیگونیا و همکاران[۱۹] در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز به وجود ارتباط بین تغییر در میزان IGF-I محیطی و تغییرات سیستم IGF-I مغز اشاره کردند. در مجموع، می‌توان ادعا کرد که IGF-I و مسیر انتقال پیام فعال شده توسط آن یک مسیر مکمل انسولین است و تا زمانی‌که اختلال در سیستم انتقال پیام IGF-I رخ نداده است، اختلالی در متابولیسم و بقای نورونی ایجاد نمی‌شود اما در مواردی مانند بیماری آلزایمر و دیابت نوع ۳ مسیرهای انتقال پیام IGF-I حتی در مراحل اولیه‌ی بیماری مختل می‌شود[۲۰،۲۱] و به این ترتیب تغییرات عمده در مغز به وقوع می‌پیوندد.

References

1. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. Cell Mol Neurobiol 2003; 23: 1-25.
2. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes 2005;54: 1264-76.
3. Banks WA. The source of cerebral insulin. European Journal of Pharmacology 2004; 490: 5-12.
4. Anks WA, Jaspan JB, Kastin AJ. Effect of diabetes mellitus on the permeability of the blood-brain barrier to insulin. Peptides 1997;18: 1577-84.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

5. Baskin DG, Stein LJ, Ikeda H, Woods SC, Figlewicz DP, Porte D Jr,et al . Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content. Life Sci 1985;36: 627-33.
6. Mielke JG, Taghibiglou C, LIU L, Zhang Y, Jia Z, Adeli K, et al. A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. Journal of Neurochemistry 2005; 93: 1568-78.
7. Rotwein P, Hall LJ. Evolution of insulin-like growth factor II: characterization of the mouse IGF-II gene and identification of two pseudo-exons. DNA Cellular Biology 1990; 9: 725-35.
8. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al . Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science 2000; 289: 2122-5.
9. Cheng CM, Reinhardt RR, Lee WH, Joncas G, Patel SC, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000; 97: 10236-41.
10. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. J Clin Endocrin Metab 1998; 83: 3025-30.
11. Bondy CA, Cheng CM. Insulin-like growth factor-1 promotes neuronal glucose utilization during brain development and repair processes. Inter Rev Neurobiol 2002; 51: 189-217.
12. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose Weight gain, and the insulin resistance syndrome. Am J Clin Nutr 2002; 76: 911-22.
13. Bezerra RM, Ueno M, Silva MS, Tavares DQ, Carvalho CR, Saad MJ. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. J Nutr 2000;130: 1531-5.
14. Harati M, Ani M. Messripour M. Effect of Vanadyl Sulfate on Fructose-Induced Insulin Resistance Rat. Iranian Biomedical Journal 2003;7: 179-82.
15. Huang BW, Chiang MT, Yao HT, Chiang W. The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. Diabetes Obesity and Metabolism 2004; 6: 120-6.
16. Moroz N, Tong M, Longato L, Xu H, De la Monte SM. Limited Alzheimer-type neurodegeneration in experimental obesity and type 2 diabetes mellitus. J Alzheimers Dis 2008;15: 29-44.
17. Janssen JA, Lamberts SW. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible? Eur J Endocrin 2002; 46: 467-77.
18. Haluzik M, Yakar S, Gavrilova O, Setser J, Boisclair Y, LeRoith D. Insulin resistance in the liver-specific IGF-1 gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex: relative roles of growth hormone and IGF-1 in insulin resistance. Diabetes 2003; 52: 2483-9.
19. Busiguina S, Fernandez AM, Barrios V, Clark R, Tolbert DL, Berciano J, et al. Neurodegeneration is associated to changes in serum insulin-like growth factors. Neurobiol Dis 2000; 7: 657-65.
20. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? J Alzheimers Dis 2005; 7: 63-80.
21. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. J Alzheimers Disease 2005; 8: 247-68.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

Original Article

Level of The Brain IGF-I Protein Expression in The Insulin Resistant Animal Model

Parvaneh Tafreshi A[1], Jalal R[2], Darvishalipour S[1], Sepehri H[3], Adeli K[4]
[1]The National Research Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, [2]Department of Chemistry, Ferdowsi University of Mashad, [3]Department of Physiology, Tehran Faculty of Sciences,Tehran, I.R.Iran, [4]Department of Clinical Biochemistry, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
e-mail:tafreshi@nigeb.ac.ir
Received: 27/05/2009 **Accepted**: 24/11/2009

Abstract

Introduction: In insulin resistance animal models, insulin uptake from periphery to the brain is impaired. While insulin is not involved in glucose transfer to the neurons, it is required for neuron survival and function through binding to its receptor. Furthermore, an insulin homologue called insulin like growth factor (IGF-I) is abundantly expressed in mature rats, acts in parallel with the insulin in brain, binds to the insulin receptor and its serum levels reduced in insulin resistance. In this study, we sought to investigate whether the expression of brain IGF-I is altered in the insulin resistant animal model. Materials and Methods Wistar rats were fed with 10% fructose in their drinking water up to 4 months and induced with the insulin resistance. The rats were killed, perfused with 4% PFA, and their brains were sectioned and studied for the immunoreactivity of the IGF-I. Results: Results showed that there is an increased intensity of IGF-I in most brain areas. Conclusion: Altogether, despite the low levels or lack of insulin in brain of the insulin resistant animal model, increased expression of the brain suggests a compensatory mechanism to maintain the insulin function.

Keywords: Diabetes type 2, Insulin Resistance, Rats, IGF-I

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]