

## مطالعه اثر گرانسترون بر پارامترهای التهابی در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرائی

طاهره اعتراف اسکویی<sup>۱</sup>، نسرين مالکی دیزجی<sup>۲</sup>، سید هادی ملجایی<sup>۳</sup>، افسانه قره باقری<sup>۱</sup>، مسلم نجفی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، <sup>۲</sup>دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، <sup>۳</sup>دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، <sup>۴</sup>مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۱۰، تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۸

### Study of the effects of Granisetron on the inflammation Parameters in the Air Pouch Model of Inflammation in rats

Eteraf Oskouei T.<sup>1</sup>, Maleki Dizaji N.<sup>2</sup>, Maljaei SH.<sup>3</sup>, Gharehbagheri A.<sup>1</sup>, Najafi M.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, <sup>2</sup>School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, <sup>3</sup>School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, <sup>4</sup>Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 2007/12/31, Accepted: 2008/2/27

**Objectives:** Possible serotonergic modulation of acute peripheral inflammation was investigated in rat adopting air pouch as an experimental model. **Methods:** Air pouch type carrageenan-induced inflammation model on the back of the male Wistar rats was used. Injection of carrageenan solution into an air pouch induced gradual increases in the pouch fluid volume and leukocytes accumulation in the pouch exudates as well as granulation tissue weight. Granisetron (12.5, 25, 50, 100, 200, 400 & 800 $\mu$ g) was injected at the same time as the carrageenan. **Results:** Granisetron (50, 100 & 200, 400  $\mu$ g) was found to inhibit the number of white cells in the exudates at 6 hours after the carrageenan injection significantly (from  $119.6 \pm 7.8$  million in control group to  $62.5 \pm 6.7$  million,  $69.5 \pm 9.8$  million,  $82.5 \pm 4.8$  million and  $86.3 \pm 6.3$  million respectively). The pouches fluid volumes were decreased significantly by doses of 12.5 $\mu$ g ( $3.6 \pm 0.1$  ml), 25 $\mu$ g ( $3.4 \pm 0.1$  ml), 100 $\mu$ g ( $3.6 \pm 0.2$  ml), 400 $\mu$ g ( $3.7 \pm 0.1$  ml), 800 $\mu$ g ( $3.6 \pm 0.1$  ml) of granisetron compare to control ( $4.1 \pm 0.08$  ml). Tissues weight at 6 hr after carrageenan injection was increased by doses of 12.5  $\mu$ g ( $5.04 \pm 0.6$  g), 25  $\mu$ g ( $3.06 \pm 0.5$  g) and 800  $\mu$ g ( $4.7 \pm 0.2$  g) and was decreased with 100  $\mu$ g granisetron ( $1.3 \pm 0.2$  g) significantly compare to control group ( $5.04 \pm 0.6$  g). **Conclusion:** The study confirms that the serotonergic system is capable of modulating peripheral inflammation via 5HT<sub>3</sub> receptors.

**Key words:** 5HT<sub>3</sub> receptors, granisetron, air pouch, carrageenan.

**زمینه و هدف:** هدف از این مطالعه بررسی نقش سیستم سروتونرژیک بر التهاب محیطی در مدل التهابی Air Pouch است. **روشها:** ادم ایجاد شده با کاراژنین در مدل Air Pouch در موش صحرائی نر بعنوان مدل التهابی موضعی مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات داروی گرانسترون را با دوزهای متعدد از ۱۲/۵ میکروگرم تا ۸۰۰ میکروگرم بصورت داخل پاچ همزمان با القای التهاب دریافت کردند. **یافته ها:** گرانسترون ۶ ساعت بعد از القای التهاب باعث مهار معنی دار تجمع لکوسیتی در مایع اگزودا با دوز ۵۰ میکروگرم ( $62/5 \pm 6/7$  میلیون)، ۱۰۰ میکروگرم ( $69/5 \pm 9/8$  میلیون،  $P < 0.01$ )، ۲۰۰ میکروگرم ( $82/5 \pm 4/8$  میلیون،  $P < 0.05$ ) و ۴۰۰ میکروگرم ( $86/3 \pm 6/3$  میلیون،  $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل ( $119/6 \pm 7/8$  میلیون) گردید. حجم اگزودای مترشحه با دوزهای ۱۲/۵ میکروگرم ( $3/6 \pm 0/1$  ml)، ۲۵ میکروگرم ( $3/4 \pm 0/1$  ml)، ۱۰۰ میکروگرم ( $3/6 \pm 0/2$  ml)، ۴۰۰ میکروگرم ( $3/7 \pm 0/1$  ml) و ۸۰۰ میکروگرم گرانسترون ( $3/6 \pm 0/1$  ml) نسبت به گروه کنترل ( $4/1 \pm 0/08$  ml) کاهش معنی داری نشان داد. وزن بافت گرانوله با دوزهای ۱۲/۵ میکروگرم ( $5/04 \pm 0/6$  g)، ۲۵ میکروگرم ( $3/06 \pm 0/5$  g) و ۸۰۰ میکروگرم ( $4/7 \pm 0/2$  g) افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل ( $5/04 \pm 0/6$  g) و بر عکس دوز ۱۰۰ میکروگرم منجر به کاهش معنی دار وزن بافت گرانوله ( $1/3 \pm 0/23$  g) شد. **نتیجه گیری:** این مطالعه اثرات مداخله گرانه سیستم سروتونرژیک بر التهاب محیطی را از طریق گیرنده های 5HT<sub>3</sub> نشان میدهد.

\*نویسنده مسئول: دکتر طاهره اعتراف اسکویی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۳۳۶۳۳۳۴، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸

\*Corresponding Author: Dr. Tahereh Eteraf Oskouei, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences. Tel: 0411-3363234; Fax: 0411-3344798; E-mail: eteraf\_t@yahoo.com

## ۱- مقدمه

سیستم عصبی و سیستم ایمنی از نظر شیوه عملکرد کلی، کاملاً متفاوت هستند. با وجود این دو سیستم از منظر عملکرد جزئی مشابه هم هستند و استراتژیهای کاملاً مشابهی را در بدن دنبال می کنند. ارتباط بین این دو سیستم یک گفتگوی متقابل و دو طرفه است. سایتوکاینهای مترشحه از سیستم ایمنی می توانند بر سیستم عصبی تأثیر گذارند و بطور متقابل سلولهای سیستم عصبی قادر هستند پیامبرهای شیمیائی سنتز کنند که منجر به تغییر در اعمال و رفتار سلول های سیستم ایمنی شوند. سروتونین (5HT) یکی از مواد شیمیائی مترشحه توسط سیستم عصبی است که نقش آن در CNS و دستگاه گوارش بخوبی مشخص شده است (۱) سروتونین می تواند از طریق تأثیر بر سلولهای سیستم ایمنی و مدیاتورهای شیمیائی پاسخ های التهابی را تنظیم نماید. بر اساس بررسی اخیر در آزمایشگاه ایمنوفارماکولوژی دانشکده داروسازی تبریز، تخلیه سروتونین بدن با استفاده از PCPA، التهاب ناشی از کارائزین را در مدل التهابی ادم پا کاهش داد و تجویز داخل مغزی سروتونین بطور وابسته به دوز و زمان، اثرات مداخله گرانه بر التهاب ناشی از کارائزین نشان داد (۲). نشان داده شده است که سلول های ایمنی نه تنها قادر به تولید سروتونین هستند بلکه برخی از آنها حاوی گیرنده های این نوروترانسمیتر نیز می باشند (۳). گیرنده 5HT<sub>3</sub> از جمله کانالهای کاتیونی Ligand gated است که در سیستم عصبی محیطی و مرکزی و برخی دیگر از سلولهای بدن یافت می شود (۴).

آنتاگونیستهای گیرنده 5HT<sub>3</sub> داروهای ضد تهوع جدیدی هستند که در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطانها بکار می روند. اثرات ضد دردی این داروها با مطالعه بر روی انسان و نمونه های حیوانی در سالهای اخیر گزارش شده است. تحقیقات اخیر نشان داده است که این داروها اثرات خوبی بر روی خستگی و درد ناشی از بیماری فیبرومیالژیا دارد و بیماری های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید، پری آرتروپاتیس، تندینوپاتیس، بولیمیا، سندرومهای درد مثل دردهای نوروپاتیک مزمن و میگرن نیز به این داروها پاسخ خوبی داده اند (۵).

در این مطالعه سعی شده است که در مدل التهابی حاد محیطی Air Pouch تأثیر گرانیسترون بعنوان یک آنتاگونیست گیرنده های 5HT<sub>3</sub> بر روی پارامتر های التهابی شامل حجم آگزودا، تعداد لوکوسیت های تجمع یافته در آگزودا و بافت گرانولوماتوز بررسی گردد.

## ۲- مواد و روش ها

### ۲-۱: مواد

گرانیسترون از شرکت Roche آلمان، کارائزین از شرکت سیگمای آلمان، سدیم دی هیدروژن فسفات پتاسیم منو هیدروژن فسفات، پتاسیم کلراید، سدیم کلراید، EDTA از شرکت مرک آلمان، پنی سیلین جی، استرپتومایسین هالوتان، الکل اتانل و نرمال سالین از شرکت های ایرانی تهیه گردید.

### ۲-۲: حیوانات

موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم در گروه های ۲۱-۶ تایی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و در حیوانخانه مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵۰ درصد و با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند.

### ۲-۳: مدل التهابی Air Pouch

برای ایجاد پاچ زیر جلدی در ناحیه پشتی حیوان، رتھا با استفاده از هالوتان بیهوش شدند. بعد از تراشیدن موهای ناحیه پشت، ۲۰ سی سی هوای استریل بطور زیر جلدی تزریق گردید. سه روز بعد، دوباره ۱۰ سی سی هوای استریل به ناحیه مزبور تزریق شد. در روز ششم ۱ سی سی کارائزین ۱٪ وزنی -حجمی به محل پاچ تزریق گردید. جهت جلوگیری از آلودگی میکروبی، سوسپانسیون کارائزین قبل از تزریق در دمای ۱۲۱ درجه و بمدت ۱۵ دقیقه اتوکلاو شد. سپس به میزان ۰/۱ میلی گرم بازای هر میلی لیتر، آنتی بیوتیک های پنی سیلین G پتاسیم و استرپتومایسین اضافه شد (۶). همزمان با تزریق کارائزین در گروه درمان گرانیسترون با دوز های ۱۲/۵ الی ۸۰۰ میکروگرم در میلی لیتر و در گروه کنترل، سالین نرمال به میزان یک سی سی داخل پاچ تزریق شد. ۶ ساعت بعد از تزریق کارائزین، رتھا با دوز بالای هالوتان کشته شده و پاچ ها پس از شستشو با ۳ سی سی PBS باز شده و حجم آگزودا اندازه گیری شد. بعلت ویسکوزیته بالای آگزودای التهابی، از PBS جهت ترفیق آگزودا استفاده شد و سپس تعداد لکوسیتها توسط لام نئوبار و میکروسکوپ نوری شمارش گردید. بافت گرانوله با قیچی تیز جراحی بدقت از حیوان و پوست بیرونی جدا شده و توزین گردید.

### ۲-۴: روش های آماری

داده ها بصورت Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده اند. مقایسه داده های گروه های مختلف مورد مطالعه با روش آماری Unpaired t Test انجام گرفت. تفاوت داده های بین گروه های مختلف با سطح معنی داری P<0.05 ارزیابی شد.

## ۳- نتایج

## ۱- ۳: تعداد تام لکوسیت ها در مایع اگزودا

نتایج تجمع لکوسیتی نیز مطابق شکل ۲ گویای این است که تجویز داخل پاچ گرانسترون منجر به کاهش تجمع تام لکوسیتی در مایع اگزودا ۶ ساعت بعد از القای التهاب با دوز ۵۰ میکروگرم ( $62/5 \pm 6/7$  میلیون،  $P < 0.001$ )، ۱۰۰ میکروگرم ( $69/5 \pm 9/8$  میلیون،  $P < 0.01$ )، ۲۰۰ میکروگرم ( $82/5 \pm 4/8$  میلیون،  $P < 0.05$ ) و ۴۰۰ میکروگرم ( $86/3 \pm 6/3$  میلیون،  $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل ( $119/6 \pm 7/8$  میلیون) گردید.

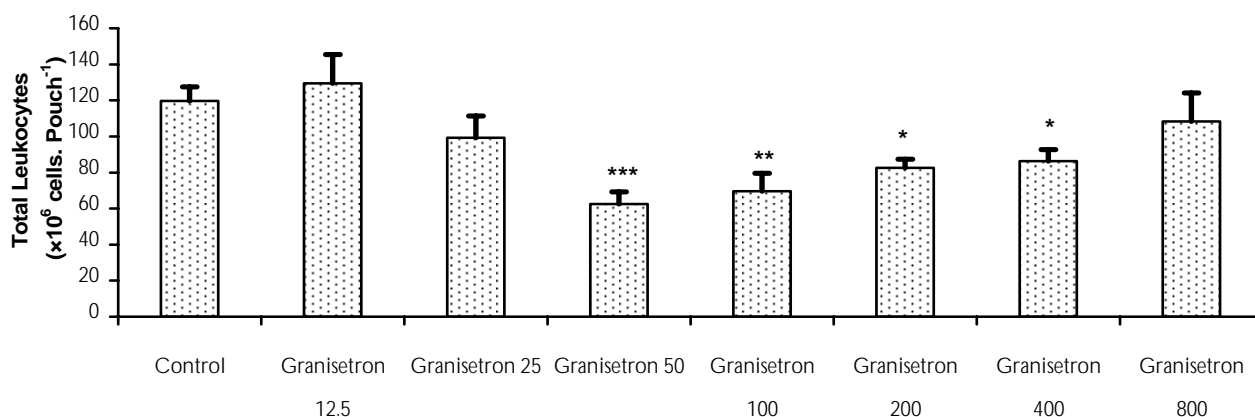
## ۲- ۳: حجم اگزودا

همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است تجویز داخل پاچ گرانسترون با دوز های ۱۲/۵ الی ۸۰۰ میکروگرم در میلی لیتر و اندازه گیری حجم اگزودا ۶ ساعت بعد از ایجاد التهاب منجر به نتایج متفاوتی در میزان اگزودای مترشحه به پاچ گردیده است.

دوز های ۱۲/۵ میکروگرم ( $3/6 \pm 0/1$  ml)، ۲۵ میکروگرم ( $3/6 \pm 0/2$  ml)، ۱۰۰ میکروگرم ( $3/4 \pm 0/1$  ml) و ۸۰۰ میکروگرم ( $3/7 \pm 0/1$  ml) نسبت به گروه کنترل ( $4/1 \pm 0/08$  ml) باعث کاهش در حجم اگزودای مترشحه به داخل پاچ به ترتیب با سطح معنی داری  $P < 0.05$ ،  $P < 0.001$ ،  $P < 0.05$ ،  $P < 0.05$  و  $P < 0.05$  گردید در حالیکه بقیه دوز ها تأثیر معنی داری بر میزان حجم اگزودا نداشتند.

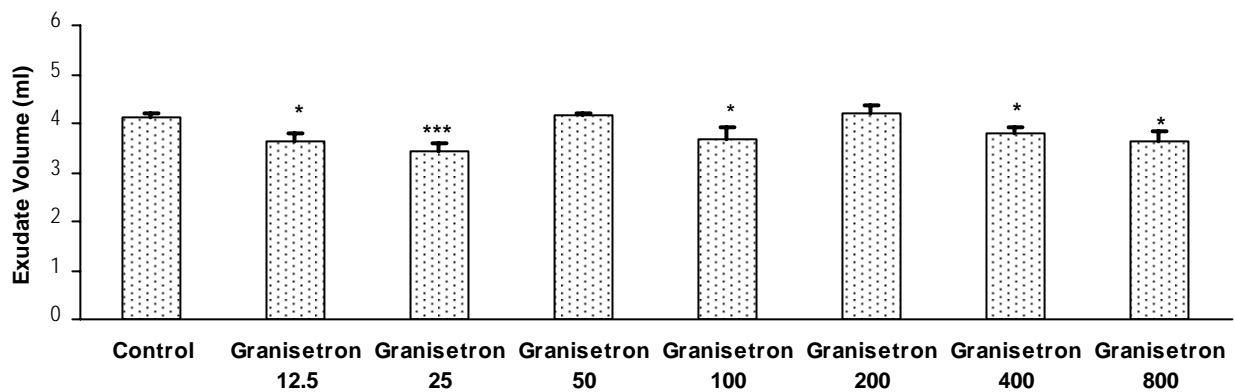
## ۳-۳: وزن بافت گرانوله

دوز های ۱۲/۵ میکروگرم ( $5/04 \pm 0/6$  g)، ۲۵ میکروگرم ( $3/06 \pm 0/5$  g) و ۸۰۰ میکروگرم ( $4/7 \pm 0/2$  g) باعث افزایش معنی داری در وزن بافت گرانوله نسبت به گروه کنترل ( $2/4 \pm 0/2$  g) گردید، بر عکس دوز ۱۰۰ میکروگرم منجر به کاهش معنی دار وزن بافت گرانوله ( $1/3 \pm 0/2$  g،  $P < 0.05$ ) شد (شکل ۳).

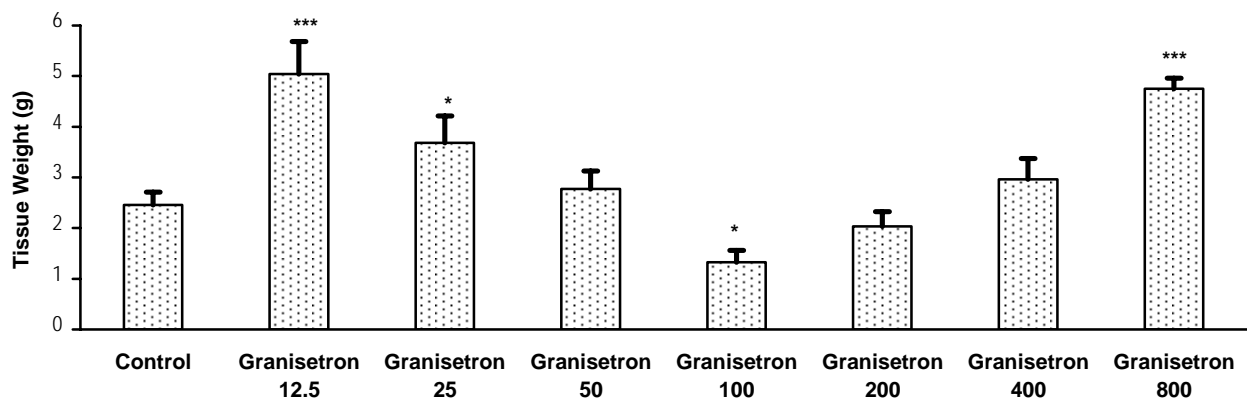


شکل ۱: اثر گرانی سترون بر روی حجم اگزودا در طول ۶ ساعت بعد از تزریق کارازینین در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرایی نر. گروه کنترل نرمال سالیب و گروه درمان گرانی سترون را بطور داخل پاچ دریافت کردند داده ها بصورت  $Mean \pm SEM$  بیان شده اند.  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.001$  \*\*\* در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از

تست آماری Unpaired t test



شکل ۲: اثر گرانی سترون بر روی تجمع تام لکوسیتی در آگزودای التهابی در طول ۶ ساعت بعد از تزریق کارائینین در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرائی نر. گروه کنترل نرمال سالین و گروه درمان گرانی سترون را بطور داخل پاچ دریافت کردند داده ها بصورت Mean  $\pm$  SEM بیان شده اند.  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.01$  \*\* و  $P < 0.001$  \*\*\* در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از تست آماری Unpaired t test



شکل ۳: اثر گرانی سترون بر روی وزن بافت گرانوله در طول ۶ ساعت بعد از تزریق کارائینین در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرائی نر. گروه کنترل نرمال سالین و گروه درمان گرانی سترون را بطور داخل پاچ دریافت کردند داده ها بصورت Mean  $\pm$  SEM بیان شده اند.  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.01$  \*\* و  $P < 0.001$  \*\*\* در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از تست آماری Unpaired t test

۴- بحث

مدل التهابی Air Pouch یکی از جدیدترین مدلها جهت بررسی التهاب است. از مزایای این مدل می توان به مطالعه هر دو حالت التهاب حاد و مزمن با مواد التهاب زای مختلف، امکان دسترسی به آگزودای التهابی و بررسی تجمع لکوسیتی و مدیاتورهای التهابی در زمانهای متعدد و وجود بافت گرانوله که از نظر ساختمان و عملکرد بسیار شبیه حفره سینوویال است، اشاره کرد (۸و۷).

سروتونین یکی از نوروترانسمیترهای مهم مغزی است که علاوه بر سیستم عصبی در تعدادی از بافتهای محیطی از جمله در مست سل ها و پلاکتها به حالت ذخیره ای وجود دارد. در محل التهاب بعلت حضور بالای پلاکتها بهم چسبیده، سروتونین یکی از عمده مدیاتورهای آزاد شده است که اثرات خود را بر سیستم ایمنی و عناصر محل

التهاب از طریق ساب تایپ های مختلف رسپتوری اعمال می کند (۹). از طرفی به علت حضور پایانه های عصبی در محل التهاب، غلظت سروتونین در مغز و سایر قسمت های بدن بدنال القاء التهاب، دستخوش تغییر می شود. مشخص شده است که سروتونین آزاد شده با تأثیر بر منابع فاکتورهای کموتاکتیک نظیر سلولهای T فعال شده سلولهای اندوتلیال، لکوسیت های خون محیطی، سلولهای مزانشیمال سلولهای کبد اثرات متعدد از جمله افزایش فعالیت گرانولوسیتها (۱۰) افزایش بیان ژنی تعدادی از سایتوکینها از جمله IL-6 و TNF $\alpha$  (۱۱) و تأثیر بر نفوذپذیری عروقی (۱۲) روند التهاب را دستخوش تغییر می کند.

رسپتورهای 5HT<sub>3</sub> در بیشتر سلولهای ایمنی وجود دارد و بنظر پاره ای از محققان این رسپتور نقش اساسی در روند التهاب بازی می کند. در تأیید این مطلب اثر قوی

بافت گرانولوما با مهاجرت ماکروفاژها و فیبروبلاستها به محل التهاب شکل می گیرد. سروتونین باعث پرولیفراسیون فیبروبلاستها در بافت گرانولوما میشود، تحریک رشد فیبروبلاستها در حضور سروتونین بطور *in vitro* هم به اثبات رسیده است. این اثر هم مشابه سایر اثرات سروتونین وابسته به دوز می باشد. از طرفی تأثیر سروتونین بر عملکرد ماکروفاژها از طریق ریلیز  $IFN\gamma$  نیز به اثبات رسیده است (۱۸). بررسی حاضر نیز نشان می دهد که گرانسترون توانایی افزایش یا کاهش وزن بافت گرانولوما را بصورت وابسته به دوز دارد.

در مطالعات پره کلینیکی و کلینیکی سیستم عصبی مرکزی، منحنی دوز-رسپانس زنگوله ای شکل سروتونین و آنتاگونیستهای آن از جمله آنتاگونیستهای رسپتور  $5HT_3$  بسیار گزارش شده است. هنوز مکانیسم اصلی این موضوع روشن نشده است، با این حال عوامل متعددی را می توان در این رابطه دخیل دانست، از جمله اینکه دوزهای بالاتر داخل سلولی دارو ممکن است در محل اتصال دارو به رسپتور مانع فضایی ایجاد نماید. از طرفی ممکن است دوزهای مختلف آنتاگونیست، به سبب تایپهای مختلف رسپتور  $5HT_3$  از جمله  $5HT_{3A}$  یا  $5HT_{3AB}$  متصل گردد. بنظر میرسد که بلوک رسپتورهای  $5HT_3$  توسط گرانسترون، دستیابی سایر رسپتورهای سروتونرژیک موجود در محل التهاب را به سروتونین زیاد می کند و رفتارهای التهابی زایی یا ضد التهابی سروتونین بعلاوه درگیری سبب تایپهای مختلف رسپتورهای سروتونینی مشاهده می شود (۵).

بطور خلاصه نتایج بدست آمده بیانگر تأثیر گرانسترون بعنوان آنتاگونیست رسپتورهای  $5HT_3$  سروتونین بر شدت التهاب محیطی با مکانیسمهای مختلف است. طبیعت پیچیده سروتونین و وجود گیرنده های متعدد سروتونینی که بالغ بر ۱۵ نوع تاکنون گزارش شده است (۱۹) واز طرفی وجود ۷ نوع سبب تایپ رسپتور  $5HT_3$  (۵) آنالیز نقش آنتاگونیستهای سروتونین را در پدیده التهاب پیچیده تر می کند.

## ۵- تقدیر و تشکر

وظیفه خود می دانیم از همکاریهای صمیمانه سرکار خانم دکتر رعنا کیهان منش، جناب آقای دکتر حسین بابایی و جناب آقای دکتر صفر فرج نیا تشکر نماییم.

تروپیسترون در مهار  $TNF\alpha$  و  $IL-1\beta$  در یک بررسی مشخص گردیده است (۱۳).

مطالعه حاضر نشان می دهد که گرانسترون بعنوان آنتاگونیست رسپتور  $5HT_3$  در محدوده غلظتی ۴۰۰-۵۰ میکروگرم دارای خاصیت ضد تجمع لکوسیتی موثری است و غلظتهای بالاتر و پایین تر از آن چنین اثری از خود نشان نمی دهد. Sandler و همکارانش دریافتند که سروتونین اثر کموتاکسیک دارد و حداکثر اثر کموتاکسیک خود را با غلظت ۱۰ میکرومول نشان میدهد ولی غلظتهای بالاتر قادر به این کار نیستند و حتی در مواردی منجر به کاهش کموتاکسی نیز می گردند (۱۴). اثر وابسته به دوز و زمان سروتونین در ادم پا ناشی از تزریق کارازین، ریلیز مواد جاذب نوتروفیلی و تجمع لکوسیتی در بررسی های دیگر نیز مشخص گردیده است (۱۵ و ۱۶).

بر اساس نتایج این بررسی در کنار کاهش تجمع لکوسیتی گرانسترون در محدوده ای از دوزها منجر به کاهش آگزودای مترشحه به داخل پاچ نیز می گردد ولی گرانسترون در این مدل بر روی شاخص التهابی "حجم آگزودا" اثر انتخابی ندارد. تصور بر این است که گرانسترون احتمالاً با یکسری فاکتورهای ناشناخته بر روی حجم آگزودا تأثیر داشته است و اثبات این پدیده به مطالعات بیشتری نیازمند است.

مکانیسم های مختلفی ممکن است مسئول اثرات ضد التهابی گرانسترون باشد. تحریک پایانه نوروں های حسی توسط محرکهای درد از جمله سروتونین منجر به ریلیز نوروپپتیدهایی نظیر CGRP، Substance P و ... می گردد که این پپتیدها در کنار ایجاد درد، مدیاتورهای قوی پروسه التهابی نیز می باشند و بر روی ماکروفاژها، مست سلها و سایر سلولهای ایمنی تأثیر دارند. تحریک این سلولها باعث ریلیز ثانویه سایر مدیاتورهای التهابی نظیر سایتوکینها، پروستاگلندینها، لکوترینها و سروتونین می شود. بلوک رسپتورهای  $5HT_3$  منجر به مهار ریلیز نوروپپتیدها از پایانه عصبی حسی می شود. از طرفی رسپتورهای  $5HT_3$  در خود سلولهای ایمنی نیز وجود دارند و بلوک این رسپتورها از طرفی مانع تحریک این سلولها توسط نوروپپتیدها شده و از طرف دیگر باعث مهار ریلیز پاره ای از مدیاتورهای التهابی نظیر  $TNF\alpha$ ،  $IL-2\beta$ ،  $IL-6$  می شود و به این ترتیب پروسه التهاب که دو مشخصه عمده آن تجمع لکوسیتی و ادم می باشد، مهار میگردد (۱۷).

## 7 -References

1. Serafeim A, Gordon J. The immune system gets nervous. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001 Aug; 1(4):398-403.
2. Maleki N, Mohajjel Nayebi A, Garjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Inter. Immunopharm.* 2005; 5: 1723-1730.
3. Aune TM, McGrath KM, Sarr T, Bombara MP, Kelley KA. Expression of 5HT<sub>1A</sub> receptors on activated human T cells. Regulation of cyclic AMP levels and T cell proliferation by 5-hydroxytryptamine. *J. Immunol.* 1993 Aug 1; 151(3):1175-1183.
4. Fiebich BL, Akundi RS, Lieb K, Candelario-Jalil E, Gmeiner D, Haus U, et al. Antiinflammatory effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in lipopolysaccharide-stimulated primary human monocytes. *Scand J. Rheumatol. Suppl.* 2004; 119: 28-32.
5. Faerber L, Drechsler S, Ladenburger S, Gschaidmeier H, Fischer W. The neuronal 5-HT<sub>3</sub> receptor network after 20 years of research--evolving concepts in management of pain and inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2007 Mar 29; 560(1):1-8.
6. Colville-Nash P, Lawrence T. Air-pouch models of inflammation and modifications for the study of granuloma-mediated cartilage degradation. *Methods Mol. Biol.* 2003; 225:181-189.
7. Hooper KA, Nickolas TL, Yurkow EJ, Kohn J, Laskin DL. Characterization of the inflammatory response to biomaterials using a rodent air pouch model. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000 Jun 5; 50(3):365-374.
8. Sedgwick AD, Lees P. Studies of eicosanoid production in the air pouch model of synovial inflammation. *Agents Actions* 1986 Jun; 18(3-4):429-438.
9. Freire-Garabal M, Nunez MJ, Balboa J, Lopez-Delgado P, Gallego R, Garcia-Caballero T, et al. Serotonin upregulates the activity of phagocytosis through 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003 May; 139(2):457-463.
10. Mossner R, Lesch KP. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions. *Brain Behav. Immun.* 1998 Dec; 12(4):249-271.
11. Pousset F, Fournier J, Legoux P, Keane P, Shire D, Soubrie P. Effect of serotonin on cytokine mRNA expression in rat hippocampal. *Mol. Brain Res.* 1996; 38(1): 54-62.
12. Omata M, Watanabe M, Hirasawa N, Tsurufuji S, Mue S, Ohuchi K. A role of peripheral leukocytes in vascular permeability and edema formation in air pouch type allergic inflammation in rats. *J. Pharmacobiodyn* 1991 May; 14(5):267-275.
13. Fiebich BL, Akundi RS, Seidel M, Geyer V, Haus U, Muller W, et al. Expression of 5-HT<sub>3A</sub> receptors in cells of the immune system. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 2004; 33: 9-11.
14. Sandler JA, Gallin JJ, Vaughan M. Effects of serotonin, carbamylcholine, and ascorbic acid on leukocyte cyclic GMP and chemotaxis. *J. Cell Biol.* 1975 Nov; 67:480-484.
15. Nomura H, Sato E, Koyama S, Haniuda M, Kubo K, Nagai S, et al. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *J. Lab. Clin. Med.* 2001 Oct; 138(4):226-235.
16. Yamaki K, Thorlacius H, Xie X, Lindbom L, Hedqvist P, Raud J. Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery. *Br. J. Pharmacol.* 1998 Feb; 123(3):390-399.
17. Muller W, Fiebich BL, Stratz T. New treatment options using 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in rheumatic diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6(18):2035-2042.
18. Bazin S, Pelletier M, Delaunay A. The influence of chemical mediators of acute inflammation on the cells of a subacute inflammation. *Agents Actions* 1973 Dec; 3(5):317-322.
19. Harbuz MS, Marti O, Lightman SL, Jessop DS. Altration of central serotonin modifies and severity of adjvant-induced arthritis in the rat. *Br. J. Rhematol.* 1998; 37:1077-83.