بررسی مقایسه ای تأثیر گرانیسترون بر پدیدهٔ آنژیوژنز در دو جنس نر و مادهٔ موش صحرایی

طاهره اعتراف اسکویی [۱،۲]، نسرین مالکی دیزجی [۳*]، مسلم نجفی [۳،۴]

[۱] دانشکدهٔ بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [۲] مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [۳] دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. [۴] مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۰ ، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۲/۲۷

The Comparative Effects of Granisetron on Angiogenesis in Male and Female rats

Eteraf Oskouei T. [1,2], Maleki- Dizaji N. [3]*, Najafi M. [3, 4]

[1] School of Health and Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, [2] Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, [3] School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, [4] Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 10 Dec. 2008, Accepted: 17 Mar. 2009

Objectives: The aim of this study is comparative effects of granisetron on angiogenesis in male and female rats adopting air pouch as an experimental model. **Methods:** Air pouch type carrageenan-induced inflammation model on the back of the male and female wistar rats was used. To induce an air pouch, rats were anesthetized; 20 ml and 10 ml of sterile air were injected subcutaneously on the back on day 0 and day 3 respectively. On day 6, inflammation was induced by injection of 1 ml of carrageenan 1% into pouches. Treatment groups received 1 ml granisetron by doses of 50 – 200 µg / pouch. Three days after the injection of carrageenan solution, the rats were sacrificed by halothane overdose. The pouches were flushed with PBS and granulation tissues that formed were dissected and weighed. For measuring of angiogenesis in granulation tissue, drabkin reagent was added to the granulation tissues and after homogenization, centrifuging and filtering, the hemoglobin value in the supernatant was determined spectrophotometrically by measuring absorbance at 540 nm and compared against a standard curve of hemoglobin. **Results:** Granisetron did not change angiogenesis in female rats. In male rat granisetron (50, 100 & 200 µg) decreased significantly ($P<0.05$, $P<0.001$ & $P<0.05$) hemoglobin level respectively **Conclusion:** The study confirms that the degree of angiogenesis induced in wistar rat air pouch model and the effects of granisetron on angiogenesis is gender-dependent, suggesting that gender may be a key consideration in the design of angiogenesis experiments.

Key Words: *Angiogenesis, Granisetron, Air Pouch, Gender.*

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای نقش گرانیسترون در آنژیوژنز در دو جنس نر و ماده با استفاده از مدل air pouch می باشد. **روش ها:** جهت بررسی آنژیوژنز مدل air pouch به کار رفته است. برای ایجاد این مدل بعد از بیهوش کردن مختصر موش های صحرایی نژاد ویستار روز اول و سوم به ترتیب ۱۰ و ۲۰ سی سی هوای استریل به طور زیر جلدی در ناحیهٔ پشتی حیوان تزریق گردید. در روز ششم با تزریق ۱ سی سی کاراژنین ۱٪ به داخل pouch مدل التهابی ایجاد شد. گروه های درمان، گرانیسترون را با دوزهای ۵۰ الی ۲۰۰ میکروگرم به میزان یک سی سی به صورت تزریق داخل pouch دریافت کردند. ۷۲ ساعت بعد از تزریق کاراژنین، حیوانات با دوز بالای هالوتان کشته شدند و pouch باز شده و بافت گرانولوما توزین گردید. به منظور بررسی آنژیوژنز، محلول درابکین به بافت گرانولوما اضافه شده و بعد از هموژنیزاسیون، سانتریفوژ و صاف کردن، مقدار هموگلوبین موجود در مایع روئی با استفاده از کیت هموگلوبین و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۵۴۰ نانومتر تعیین مقدار شد. **یافته ها:** گرانیسترون در جنس مؤنث تأثیر معنی داری بر آنژیوژنز نداشت ولی در جنس مذکر با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، میزان هموگلوبین در بافت گرانولومای تشکیل شده را به ترتیب با سطح آماری $P<0.05$ ، $P<0.001$ و $P<0.05$ کاهش داد. **نتیجه گیری:** در بررسی پدیدهٔ آنژیوژنز و همچنین در بررسی تأثیر گرانیسترون بر آنژیوژنز، جنسیت به عنوان یک پارامتر مهم، باید مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: *آنژیوژنز، گرانیسترون،* Air Pouch ، جنسیت.

*نویسنده مسئول: نسرین مالکی دیزجی، دانشیار، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۳۳۴۱۳۱۵-۰۴۱۱، نمابر: ۳۳۴۴۷۹۸-۰۴۱۱

**Corresponding Author: Nasrin Maleki-Dizaji, Associate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Tel: +98-411-334-1315, Fax: +98-411-334-4798; E-mail: nasrinmalekidizaji@yahoo.com*

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

آنژیوژنز یا رشد عروق خونی جدید که از فرآیندهای ضروری جهت تکامل جنین، دوره های تولید مثلی جنس مؤنث و ترمیم بافت ها است، قرنها توجه دانشمندان را به خود معطوف کرده است. علیرغم اهمیت آنژیوژنز در رشد و تولید مثل، آنژیوژنز کنترل نشده باعث بیماری نئوپلاستیک، رتینوپاتی و آرتریت روماتوئید می شود. فرآیند التهاب نیز می تواند باعث آنژیوژنز گردد زیرا بافت ملتهب اغلب هیپوکسیک است و هیپوکسی خود منجر به تحریک فاکتورهای مولد آنژیوژنز نظیر Vascular endothelial growth factor (VEGF) می گردد. نشت پروتئینهای پلاسمایی نظیر محصولات فیبرینوژن باعث رشد عروق خونی جدید می گردد. سلول های ایمنی مثل ماکروفاژها، لنفوسیت ها، مست سل ها، فیبروبلاست ها، فاکتورهای آنژیوژنیکی تولید می کنند که این فاکتورها رشد عروق خونی جدید را تحریک می کنند. بیشتر سایتوکاین های پیش التهابی مانند Tumor necrosis factor α (TNFα) در کنار خاصیت پیش التهابی خود، اثرات آنژیوژنیکی نیز دارند. التهاب همچنین بیان ژنی فاکتورهای رشدی آنژیوژنیکی را در سلول های ثابت مثل فیبروبلاست ها بیشتر می کند (۱).

پیشتر تصور می شد که سیستم ایمنی و سیستم عصبی، دو سیستم کاملاً جدایی هستند که راهبردهای متفاوتی را در بدن دنبال می کنند، چرا که با نگاه سطحی به نظر می رسید سیستم ایمنی برای حذف و مقابله با محرک های مزاحم و سیستم عصبی برای درک احساس و شعور سازماندهی شده است. اخیراً دانشمندان با مطالعات گسترده تر در این زمینه به این واقعیت پی برده اند که نه تنها این دو سیستم در سطح سلولی عملکرد کاملاً مشابهی دارند بلکه راهبردهای منطبق بر هم و همسوی هم نیز در بدن دارند و به عبارتی تعامل دو طرفه بین این دو سیستم در بدن وجود دارد. یکی از واسطه های اثرات متقابل دو سیستم عصبی و ایمنی، سروتونین است (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 های $5HT_3$ یکی از گیرنده های سروتونینی است که اخیراً نقش بارز آن در التهاب و فرآیند درد توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است (۷-۴) . گیرنده های $5HT_3$ در نورون های سیستم عصبی حسی و نورون های اتونومیک به صورت پیش و پس سیناپسی واقع شده اند (۸). این گیرنده ها در بیشتر سلول های ایمنی و سلول های سینوویال وجود دارد و به نظر پاره ای از محققان، نقش اساسی در روند التهاب دارند. در سال های اخیر بررسی های بیشتر بر روی آنتاگونیست های $5HT_3$، نشان داده است که این داروها در بهبود علائم التهابی مزمن نظیر آرتریت روماتوئید نقش دارند (۹).

این مطالعه، برای اولین بار با هدف بررسی نقش سیستم سروتونرژیک در آنژیوژنز با استفاده از گرانیسترون در مدل التهابی air pouch که از نظر ساختار و نوع سلول های موجود در آن، مناسب ترین مدل جهت بررسی داروهای مؤثر بر بافت سینوویال و التهاب مفاصل می باشد (۱۰) در موش صحرایی و با هدف بررسی مقایسه ای اثر دارو در دو جنس نر و ماده طراحی شده است. از آنجا که گرانیسترون بطور معمول در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان ها به کار می رود بررسی نقش آن در آنژیوژنز اهمیت ویژه ای خواهد داشت.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد

گرانیسترون از شرکت Roche آلمان، کاراژنین از شرکت سیگمای آلمان، هالوتان از شرکت نیکولاس هندوستان، کیت هموگلوبین، سدیم دی هیدروژن فسفات، پتاسیم منو هیدروژن فسفات، پتاسیم کلراید، سدیم کلراید، پنی سیلین جی، استرپتومایسین، الکل اتانل و نرمال سالین از شرکت های ایرانی تهیه گردید.

۲-۲: حیوانات

موش های صحرائی نژاد ویستار از هر دو جنس نر و ماده در محدوده وزنی ۲۵۰ -۲۰۰ گرم در گروه های حداقل ۶ تایی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی تبریز در

Archive of SID

www.SID.ir

دمای ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت ۱۰±۵۰ درصد و با چرخهٔ نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند.

۳-۲: مدل التهابی Air Pouch

برای ایجاد pouch زیر جلدی در ناحیه پشتی حیوان، موش های صحرائی با استفاده از هالوتان بیهوش شدند. بعد از تراشیدن موهای ناحیه پشت، ۲۰ سی سی هوای استریل به طور زیر جلدی تزریق گردید. سه روز بعد، دوباره ۱۰ سی سی هوای استریل به ناحیه مزبور تزریق شد. در روز ششم ۱ سی سی کاراژنین ۱٪ وزنی - حجمی به داخل pouch تزریق گردید. جهت جلوگیری از آلودگی میکروبی، سوسپانسیون کاراژنین قبل از تزریق در دمای ۱۲۱ درجه و به مدت ۱۵ دقیقه اتوکلاوشد. سپس به میزان ۱/ ۰ میلی گرم بازای هر میلی لیتر، آنتی بیوتیک های پنی سیلین G پتاسیم و استرپتومایسین اضافه شد (۱۱). بلافاصله قبل از تزریق کاراژنین در گروه درمان گرانیسترون با دوز های ۵۰ ، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر و در گروه کنترل ، سالین نرمال به میزان ۱ سی سی داخل pouch تزریق شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق کاراژنین، موش های صحرائی با دوز بالای هالوتان کشته شدند. بافت گرانولوما با قیچی تیز جراحی به دقت از حیوان و پوست بیرونی جدا شده و توزین گردید. به منظور بررسی آنژیوژنز کمی، بافت گرانولوما در محلول PBS (pH =۷/۴) به آرامی شسته شده و بعد با کاغذ صافی تمیز خشک گردید و سپس به قطعات ریز بریده شد. محلول درابکین (تهیه شده از کیت هموگلوبین) با حجم برابر وزن بافت، به آن اضافه شده و به مدت ۴ دقیقه با دور ۱۵۰۰۰ و در بستر یخ (۴ درجه سانتی گراد) توسط دستگاه هموژنایزر (HO4AP-B.Braun، آلمان) هموژنیزه شد. بافت هموژن به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد و با دور g ۱۰۰۰۰ توسط دستگاه سانتریفوژ (Avanti-JTM-25,Beckman ،آمریکا) سانتریفوژ شد (۱۲). مایع روئی توسط صافی میلی پور ۰/۲۲ میکرون صاف شد. مقدار هموگلوبین در مایع روئی به عنوان شاخص آنژیوژنز با استفاده از منحنی استاندارد کیت هموگلوبین و توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV (Pharmacia Biotech، Ultrospec 2000®، انگلستان) در طول موج ۵۴۰ نانومتر تعیین مقدار شد (۱۳).

۴-۲: روش های آماری

داده ها بصورت mean±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< ۰/۰۵ ارزیابی شد.

۳- نتایج

همانطور که از شکل ۱ بر می آید ۷۲ ساعت بعد از القاء التهاب، وزن بافت تشکیل شده در اطراف pouch، در موش صحرایی نر و ماده به ترتیب ۰/۴۳±۵/۰۸ گرم (n=۱۱) و ۰/۴۶±۳/۵۸ گرم (n=۸) بود که تفاوت بارزی نسبت بهم نشان دادند (P<۰/۰۵).

بررسی مقایسه ای آنژیوژنز در دو جنس نر و ماده نیز نشان داد که میزان آنژیوژنز در موش صحرایی نر نسبت به موش صحرایی ماده به طور جالب توجهی بالاست (شکل ۱).

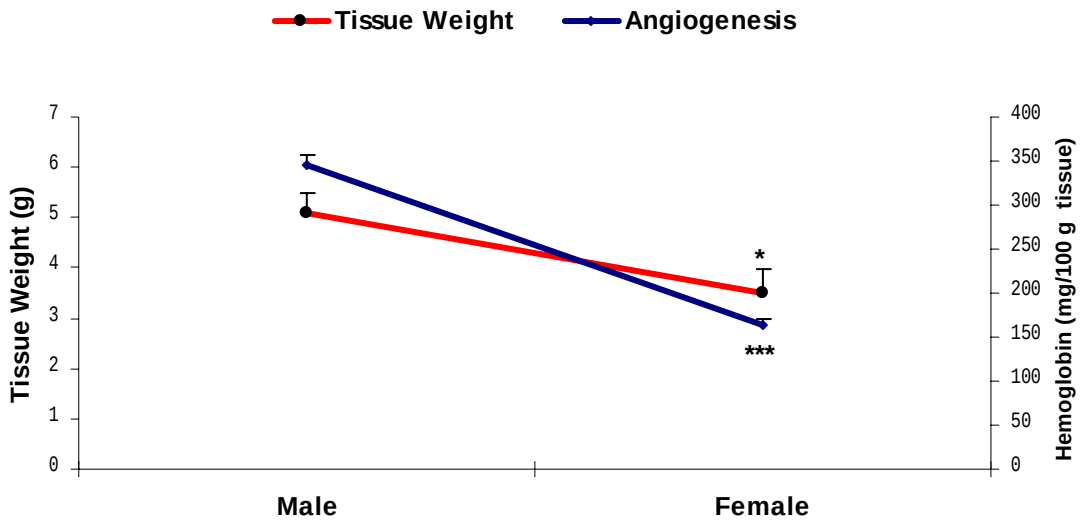
تزریق داخل pouch گرانیسترون با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بلافاصله قبل از تزریق کاراژنین و توزین بافت گرانولومای تشکیل شده ۷۲ ساعت بعد نشان داد که وزن بافت گرانولومای تشکیل شده در اطراف pouch در موش صحرایی ماده به ترتیب ۰/۲۳±۳/۱۲ گرم (n=۶)، ۰/۲۲±۴/۱۱ گرم (n=۶) و ۰/۳۷±۳/۷۷ گرم (n=۶) و در موش صحرایی نر به ترتیب ۰/۴۴±۴/۱۹ گرم (n=۶)، ۰/۲۴±۴/۲۱ گرم (n=۶) و ۰/۰۸±۳/۴۲ گرم (n=۶) برای دوزهای فوق بودند که هیچ کدام تفاوت آماری معنی داری با گروه کنترل نداشتند.

میزان هموگلوبین در بافت گرانولومای تشکیل شده موش های ماده به ترتیب ۱۵/۹±۱۶۸/۶ میلی گرم و ۲۳/۳±۱۹۹ میلی گرم و ۱۸/۶±۱۷۸/۶ میلی گرم (n=۶) بازای صدگرم بافت برای دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و۲۰۰ میکروگرم گرانیسترون بود که هیچ کدام تفاوت آماری معنی داری با گروه کنترل (۶/۸±۱۶۴/۳ میلی گرم بازای صد گرم بافت، n=۸) نشان ندادند (شکل ۲). در حالیکه در موش های صحرایی نر میزان هموگلوبین در بافت گرانولومای تشکیل شده به ترتیب ۳۲/۳±۲۵۹/۹ میلی گرم (n=۶)، ۱۲/۴±۲۲۳/۱ میلی گرم (n=۶) و ۱۸/۸±۲۶۷/۵ میلی گرم (n=۶) بازای صدگرم بافت

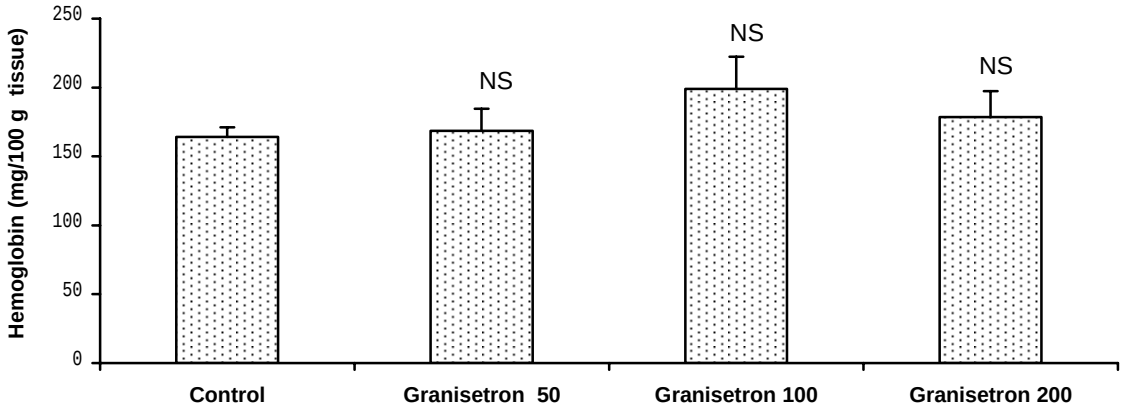
Archive of SID

www.SID.ir

به ترتیب برای دوزهـای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگـرم گرانیسترون بود که هر سه باعث کاهش آنژیوژنز بـه ترتیب با سطح آماری P<۰/۰۵ ، P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل (۹/۹±۳۴۶/۵ میلی گرم بـازای صدگرم بافت، n=۶) گردیدند (شکل ۳).

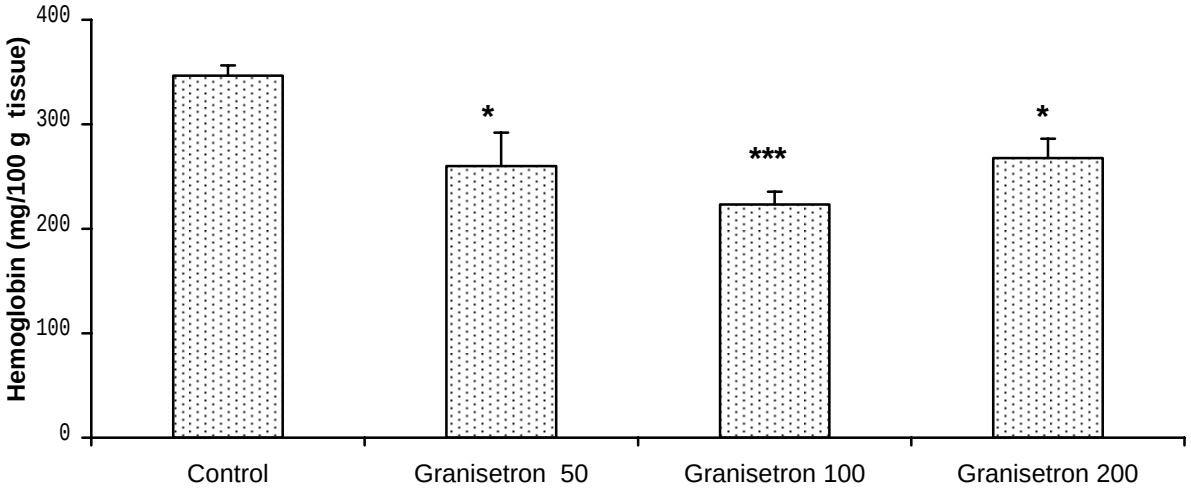


شکل ۱. تأثیر جنسیت در مدل التهابی air pouch از نظر وزن بافت گرانولوما و میزان هموگلوبین بافت گرانولوما (شاخص آنژیوژنز) ۷۲ ساعت پس از تزریق کاراژنین در موش صحرائی (۶ ≤ n)، ۱ میلی لیتر کاراژنین ۱ در صد داخل pouch تزریق شد، داده ها به صورت mean±SEM بیان شده اند، *: (P<۰/۰۵)، ***: (P<۰/۰۰۱).



شکل ۲. اثر تزریق داخل pouch گرانیسترون بر میزان هموگلوبین بافت گرانولوما (شاخص آنژیوژنز) ۷۲ ساعت پس از تزریـق کـاراژنین در مـدل التهـابی air pouch در موش صحرائی ماده (۶ ≤ n)، ۱ میلی لیتر کاراژنین ۱ درصد داخل pouch تزریق شد، گرانیسترون با دوز های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم با حجم ۱ میلی لیتر بلافاصله قبل از کاراژنین داخل pouch تزریق شد، ۷۲ ساعت بعد از تزریق، بافت گرانولوما هموژنیزه شد و میزان هموگلوبین آن با استفاده از کیت هموگلوبین تعیین مقـدار شـد، گـروه کنترل نرمال سالین و گروه درمان گرانیسترون را به طور داخل pouch دریافت کردند، داده ها به صورت mean±SEM بیان شده اند، NS: (P>۰/۰۵).

www.SID.ir



شکل۳. اثر تزریق داخل pouch گرانیسترون بر میزان هموگلوبین بافت گرانولوما (شاخص آنژیوژنز) ۷۲ ساعت پس از تزریق کاراژنین در مدل التهابی air pouch در موش صحرائی نر (n=۶)، ۱ میلی لیتر کاراژنین ۱ درصد داخل pouch تزریق شد، گرانیسترون با دوز های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم با حجم ۱ میلی لیتر بلافاصله قبل از کاراژنین داخل pouch تزریق شد، سه روز بعد از تزریق، بافت گرانولوما هموژنیزه شد و میزان هموگلوبین آن با استفاده از کیت هموگلوبین تعیین مقدار شد، گروه کنترل نرمال سالین و گروه درمان گرانیسترون را به طور داخل pouch دریافت کردند، داده ها به صورت mean±SEM بیان شده اند، *: (P<۰/۰۵)، ***: (P<۰/۰۰۱).

۴- بحث

بر اساس نتایج این مطالعه گرانیسترون آنژیوژنز را در بافت گرانولوماتوز موش صحرایی نر نژاد ویستار، به طور بارزی کاهش داد. اخیراً Seidel و همکاران دریافتند که التهاب ایجاد شده در مفصل سینوویال با تحریک گیرنده های سروتونینی $5HT_{2a}$ و $5HT_3$ ایجاد می شود (۱۴) و به دنبال آن بیان ژنی PGE_2 که مهم ترین پروستاگلندین اثر گذار در التهاب است افزایش می یابد (۱۵). گزارش شده است که PGE_2 آنژیوژنز را در بافت گرانولوما با اثر مستقیم بر تولیدVEGF تنظیم می کنند (۱۶) .

داروهای مهار کنندهٔ برداشت سروتونین، به صورت وابسته به زمان، در کنار تحریک پرولیفراسیون سلولی و اثر درمانی ضد افسردگی، باعث القاء پروتئین VEGF می شوند. این پروتئین در تحریک نفوذپذیری عروقی، پرولیفراسیون سلول های اندوتلیال و آنژیوژنز نقش بارز دارد. از طرف دیگر خود سروتونین هم با تحریک گیرنده های $5HT_2$ باعث پرولیفراسیون سلول های اندوتلیال می گردد (۱۷،۱۸). با در نظر گرفتن یافتهٔ این محققان، می توان چنین حدس زد که سروتونین با القاء بیان این پروتئین و تحریک پرولیفراسیون اندوتلیال، آنژیوژنز را تحریک می نماید. احتمالاً گرانیسترون به عنوان آنتاگونیست گیرندهٔ $5HT_3$، با بلوک اثر سروتونین و یا با مهار آزادسازی سروتونین از انتهای اعصاب موجود در محل التهاب و یا از خود سلول های ایمنی (۱۹) بیان ژن PGE_2 ، VEGF و پرولیفراسیون سلول های اندوتلیال را کاسته و به تبع آن آنژیوژنز را مهار می نماید.

نشان داده شده است که مدیاتورهای آزاد شده از مست سلهای جوندگان نظیر سروتونین و هیستامین، سنتز P-selectin را زیاد می کنند (۲۰). P-selectin گلیکوپروتئینی است که در سلول های اندوتلیال و پلاکت ها بیان می شود؛ و غلتیدن لکوسیت ها در طول اندوتلیال را در طی مرحلهٔ rolling (فرآیندی است که در پاسخ به التهاب ایجاد شده، اولین مرحلهٔ نشت عروقی لکوسیت ها را میانجی گری می کند) تسهیل می نماید. گزارش شده است که P-selectin نقش مهمی در ایجاد آنژیوژنز بازی می کند و هدف ملکولی احتمالی برای تنظیم آنژیوژنز التهابی بشمار می رود (۲۱).

با در نظر گرفتن نتایج این دو مطالعه می توان احتمال داد که یکی از مکانیسم های اثر گرانیسترون در مهار آنژیوژنز، کاهش سنتز P-selectin به علت کاهش

Archive of SID

www.SID.ir

آزادسازی سروتونین و یا مهار گیرنده های سروتونینی می باشد.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان دادند که در مدل التهابی air pouch و در جنس مؤنث، گرانیسترون نتوانست در محدودهٔ دوز به کار رفته تغییر محسوس و معنی داری در آنژیوژنز ایجاد کند. گروهی از محققان نشان داده اند که سطح پروتئین VEGF درپلاسمای سگ های نر نسبت به سگ های ماده بسیار بالا است (۲۲). با در نظر گرفتن اینکه پروتئین VEGF یکی از مهمترین و اختصاصی ترین تنظیم کننده های آنژیوژنز به شمار می رود (۲۳)، علت پایین بودن میزان آنژیوژنز در موش های صحرایی ماده نسبت به موش های نر، احتمالاً به دلیل کم بودن VEGF در موش های ماده باشد. از طرفی بر اساس مطالعات متعدد، جنس مؤنث در مواجهه با محرک های التهابی سایتوکاین های مؤثر بر روند آنژیوژنز نظیر TNF، Interleukin-1 (IL-1) و Interleukin-6 (IL-6) را به علت وجود هورمون استروژن، کمتر تولید می کند (۲۴).

سیستم سروتونرژیک در فرآیندهای مهم مغزی نظیر یادگیری، حافظه و عملکرد محور هیپوتالاموس – غدهٔ فوق کلیوی نقش بارزی ایفاء می کند. تمام عملکردهای تحت کنترل سیستم سروتونرژیک در دو جنس نر و ماده از هم متفاوتند که این اختلاف از جهات مختلف، متفاوت است. مثلاً جنس مؤنث حساسیت بالایی به اثرات ضد افسردگی آگونیست های $5HT_{1A}$ دارد، فیبر های سروتونرژیک موجود در هستهٔ nucleus–preoptic area جنس مؤنث نسبت به جنس مذکر بیشتر است. از طرفی استرادیول تراکم گیرنده های $5-HT_{2A}$ را در هستهٔ رافه بیشتر می کند (۲۵).

گزارشات اخیر حاکی از این است که یکی از طرقی که استروژن اثرات خود را بر فیزیولوژی و پاتولوژی جنس مؤنث اعمال می کند از طریق سروتونین می باشد. نقش استروژن اصلی جنس مؤنث (17-β estradiol) در تولید مثل منحصر بفرد است. از اثراتی که سروتونین در این زمینه و همراه با استروژن ایجاد می کند مهار سیستم ایمنی در طول حاملگی، تحریک سیستم ایمنی بعد از زایمان جهت تولید آنتی بادی های مترشحه به شیر، کمک به انعقاد خون و تنگ کردن عروق جهت جلوگیری از خونریزی رحمی و افزایش دسترسی به کلسیم برای افزایش کیفیت شیر می باشد (۲۶).

با توجه به اهمیت سروتونین در فیزیولوژی جنس ماده و بیان ژنی بالای سیستم سروتونرژیک و بیشتر بودن پتانسیل سروتونین مغزی در جنس ماده نسبت به جنس نر (۲۷) و با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه، می توان احتمال داد که گرانیسترون در محدودهٔ ۲۰۰–۵۰ میکروگرم نتوانسته است بر اثرات سروتونین در جنس مؤنث فائق آید. در تأیید نتایج بررسی حاضر، گروهی از محققان نیز اختلاف در پاسخ به آنتاگونیست های گیرندهٔ $5HT_3$ در دو جنس نر و ماده در فرآیند درد را گزارش کرده و علت احتمالی آن را مربوط به تنوع در پردازش درد احشائی، درسیستم عصبی جنس مذکر و مؤنث می دانند (۴).

۵- نتیجه گیری

طبق نتایج این بررسی در میزان آنژیوژنز بافت گرانولوما بین دو جنس نر و ماده موش صحرایی نژاد ویستار در مدل التهابی air pouch تفاوت بارزی وجود دارد و از طرفی تأثیر گرانیسترون بر پدیدهٔ آنژیوژنز نیز متأثر از جنسیت می باشد. بنابراین لازم است در بررسی پارامترهای التهابی و بررسی نقش گرانیسترون بر آنژیوژنز، جنسیت به عنوان یک پارامتر مهم مورد توجه قرار گیرد.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر خود را از مرکز تحقیقات کاربردی داروئی و همکاران شاغل در آن مرکز خانم ها دکتر افسانه قره باقری، دکتر رضوان صفدری اسکوئی و مینا اکبریان ابراز می دارند.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Griffioen A.W., Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation, Pharmacological reviews, 2000, 52(2): 237-268.
2. Mossner R., Lesch K.P. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions, Brain, behavior, and immunity, 1998, 12(4): 249-271.
3. Aune T.M., McGrath K.M., Sarr T., Bombara M.P., Kelley K.A. Expression of $5HT_{1a}$ receptors on activated human T cells. Regulation of cyclic AMP levels and T cell proliferation by 5-hydroxytryptamine, Journal of Immunology, 1993, 151(3): 1175-1183.
4. Farber L., Haus U., Spath M., Drechsler S. Physiology and Pathophysiology of the $5\text{-}HT_3$ receptor, Scandinavian Journal of rheumatology, 2000, Supplement 119(119): 2-8.
5. Riering K., Rewerts C. & Zieglgansberger W. Analgesic effects of $5\text{-}HT_3$ receptor antagonists, Scandinavian Journal of rheumatology, 2004, Supplement 119(119): 19-23.
6. Fiebich B.L., Akundi R.S., Lieb K., Candelario-Jalil E., Gmeiner D., Haus U., Muller W., Stratz T., Munoz E., Antiinflammatory effects of $5\text{-}HT_3$ receptor antagonists in lipopolysaccharide-stimulated primary human monocytes, Scandinavian Journal of rheumatology. 2004, Supplement 119(119): 28-32.
7. Schneider E.M., Ma X., Stratz T., Muller W., Lorenz I. & Seeling W.D. Immunomodulatory function of the $5\text{-}HT_3$ receptor antagonist tropisetron, Scandinavian journal of rheumatology. 2004, Supplement, 119 (119), 34-40.
8. Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors, Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2002, 71(4): 533-554.
9. Fiebich B.L., Akundi R.S., Seidel M., Geyer V., Haus U., Muller W., Stratz T., Candelario-Jalil E. Expression of $5\text{-}HT_{3A}$ receptors in cells of the immune system, Scandinavian journal of rheumatology, 2004, Supplement 119(119): 9-11.
10. Sedgwick A.D., Lees P. Studies of eicosanoid production in the air pouch model of synovial inflammation, Agents and actions, 1986, 18(3-4): 429-438.
11. Colville-Nash P., Lawrence T. Air-pouch models of inflammation and modifications for the study of granuloma-mediated cartilage degradation in: Winyard P.G., Willoughby D.A. Methods in Molecular Biology, The William harvey research institute, London, 2003, 181-189.
12. Ferreira M.A., Barcelos L.S., Campos P.P., Vasconcelos A.C., Teixeira M.M., Andrade S.P. Sponge-induced angiogenesis and inflammation in PAF receptor-deficient mice (PAFR-KO), British Journal of pharmacology, 2004, 141(7): 1185-1192.
13. Ghosh A.K., Hirasawa N., Ohtsu H., Watanabe T., Ohuchi K. Defective angiogenesis in the inflammatory granulation tissue in histidine decarboxylase-deficient mice but not in mast cell-deficient mice, The Journal of experimental medicine, 2002, 195(8): 973-982.
14. Seidel M.F., Fiebich B.L., Ulrich-Merzenich G., Candelario-Jalil E., Koch F.W., Vetter H. Serotonin mediates PGE(2) overexpression through 5-HT(2A) and 5-HT(3) receptor subtypes in serum-free tissue culture of macrophage-like synovial cells, Rheumatology international, 2008, 28(10): 1017-1022.
15. Foegh M.L, Ramwell P.W. The Eicosanoids, prostaglandines, thromboxane, leukotriene and related compounds in: Katzung BG: Basic and clinical pharmacology, 9th Ed, MC Graw-Hill, New York, 2004, 298-312.
16. Ghosh A.K. Regulation by prostaglandin E_2 and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue, Yakugaku zasshi, 2003, 123(5): 295-303.
17. Warner-Schmidt J.L., Duman R.S. VEGF as a potential target for therapeutic intervention in depression, Current opinion in pharmacology, 2008, 8(1): 14-19.
18. Warner-Schmidt J.L., Duman R.S. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(11): 4647-4652.
19. Muller W., Fiebich B.L., Stratz T. New treatment options using $5\text{-}HT_3$ receptor antagonists in rheumatic diseases, Current topics in medicinal chemistry, 2006, 6(18): 2035-2042.
20. Subramaniam M., Saffaripour S., Watson S.R., Mayadas T.N., Hynes R.O., Wagner D.D. Reduced recruitment of inflammatory cells in a contact hypersensitivity response in P-selectin-deficient mice, The Journal of experimental medicine, 1995, 181(6): 2277-2282.
21. Egami K., Murohara T., Aoki M., Matsuishi T. Ischemia-induced angiogenesis: role of inflammatory response mediated by P-selectin, Journal of leukocyte biology, 2006, 79(5): 971-976.
22. Kemp S.W., Reynolds A.J. and Duffy L.K. Gender differences in baseline levels of vascular endothelial growth factor in the plasma of Alaskan Sled dogs, American journal of biochemistry and biotechnology, 2005, 1(2): 111-114.
23. Gupta K. & Zhang J. Angiogenesis: a curse or cure? Postgraduate Medical Journal, 2005, 81(954): 236-242.
24. Sinha I., Cho B.S., Roelofs K.J., Stanley J.C., Henke P.K., Upchurch G.R. Female gender attenuates cytokine and chemokine expression and leukocyte recruitment in experimental rodent abdominal aortic aneurysms, Annals of

Archive of SID

www.SID.ir

the New York academy of sciences, 2006, 1085, 367-379.
25. Zhang L., Ma W., Barker J.L., Rubinow D.R. Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain: a possible role of testosterone", Neuroscience, 1999, 94(1): 251-259.
26. Rybaczyk L.A., Bashaw M.J., Pathak D.R., Moody S.M., Gilders R.M., Holzschu D.L. An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology, BMC women's health, 2005, 5, 12.
27. Carlsson M., Carlsson A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin, Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 1988, 12(1): 53-61.

Archive of SID

www.SID.ir