Archive of SID

اثرات جنستین، مهار کننده تیروزین کیناز، در التهاب حاد و مزمن در موش های دیابتی

دکتر زهرا فاتحی حسن آباد ، مصطفی جعفرزاده، دکتر محمد فاتحی

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

اثرات تیروزین کیناز بر التهاب حاد و مزمن در جریان دیابت هنوز به طور کامل مشخص نشده است. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثرات جنستین، یک مهارکننده پروتئین های تیروزین کیناز بر روند التهاب حاد و مزمن در موش های دیابتی می باشد.

موشها تحت درمان با نرمال سالین (گروه کنترل، ۰/۱ میلی لیتر، داخل صفاقی، تعداد=۱۴۴) و یا استرپتوزوتوسین (گروه دیابتی، STZ، ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی، تعداد=۱۴۴) قرار گرفتند. یک هفته پس از تزریق نرمال سالین یا استرپتوزوتوسین، التهاب حاد و مزمن به ترتیب با تزریق کاراژنین و کاشت ۲ دیسک پنبه ای (مورد استفاده در دندانپزشکی) ایجاد شد. ۹ موش از هر گروه (کنترل یا دیابت) قبل از تزریق کاراژنین و یا در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، جنستین (۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی) و یا ایندومتاسین (۲ میلی گرم به ازای وزن موش، داخل صفاقی) و یا L-NAME (۰/۱ میلی گرم به ازای وزن موش، داخل صفاقی) دریافت کردند.

میزان ادم ایجاد شده در پای موش و وزن دیسک های پنبه ای به طور قابل توجهی در گروه حیوانات دیابتی افزایش یافته بود. درمان موشها با ایندومتاسین و یا L-NAME التهاب حاد و مزمن را در موشهای دیابتی به طور قابل ملاحظه ای کاهش داد. درمان موشهای دیابتی با جنستین سبب کاهش التهاب مزمن به طور معناداری گردید ($P< ۰/۰۰۰۱$). این نتایج پیشنهاد می کنند که فعال شدن تیروزین کینازها نیز چون پروستاگلاندین ها و مسیر ال آرژنین - نیتریک اکساید در افزایش میزان التهاب مشاهده شده در حیوانات دیابتی نقش دارند.

کلمات کلیدی: التهاب ، تیروزین کیناز، جنستین، دیابت.

مقدمه

جنستین(۴- ۵ و ۷ تری هیدروکسی ایزوفلاونوئید)، یک ایزوفلاونوئید مشتق از سویا و مهارکننده پروتئین تیروزین کیناز می باشد. فسفریله شدن پروتئین ها در محل اسید آمینه تیروزین توسط پروتئین تیروزین کینازها نقش مهمی در تنظیم رشد و تقسیم سلولی و همچنین پدیده های سیگنالینگ سلولی در سیستم ایمنی دارند. افزایش فعالیت تیروزین کینازها در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماریهای التهابی نظیر پسوریازیس(۱) و شوک عفونی ثابت شده است (۶).

از طرف دیگر در جریان دیابت پاسخهای سلولی و عروقی دخیل در واکنشهای التهابی در مقایسه با حیوانات کنترل تغییر پیدا کرده اما ارتباطی میان این تغییر و میزان گلوکز خون وجود ندارد.گزارش شده است که تورم ایجاد شده در پاسخ به تزریق دکستران و کاراژنین درکف پای رت های دیابتی کاهش یافته است (۸). همچنین نشان داده شده که در حیوانات دیابتی، پاسخ بستر عروقی مزانتر به میانجی های التهابی چون هیستامین و برادی کینین دچار نقص شده است (۷). در مطالعه دیگری نشان داده شده که تعداد لکوسیت های پلی مورفونوکلئر(PMN) در ترشحات رت های دیابتی (نوع ۲) پس از تزریق داخل صفاقی کاراژنین شبیه به رت های کنترل می باشد (۴). از سوی دیگر، افزایش معناداری در میزان تولید سیتوکین ها در شروع دیابت در انسان گزارش شده است(۳، ۱۱).

سیتوکین های پیش التهابی مثل اینترلوکین ۱ و ۶ اثرات تحریکی در سنتز پروتئین های فاز حاد دارند (۵، ۱۴). این

www.SID.ir

Archive of SID

موضوع دارای اهمیت قابل توجهی است زیرا التهاب نقش مهمی در بیماریزایی دیابت و عوارض ناشی از آن دارد. همچنین ثابت شده است که غلظت بالای گلوکز به میزان قابل توجهی بیان مولکولهای چسبندگی اندوتلیال مثل ICAM-1، E-selectin و P-selectin را بر سطح سلولهای اندوتلیال ورید نافی در انسان افزایش می دهد (۱۵). بنابراین انواع مختلف دیابت نتایج متفاوتی از اثرات دیابت بر پاسخهای التهابی را به وجود آورده است. در برخی مطالعات دیابت باعث کاهش این پاسخها شده است (۷، ۸)، برخی بدون تغییر (۴) و حال آنکه سایر مطالعات نشان داده اند که دیابت پاسخ های التهابی را افزایش داده است (۳، ۱۱ ، ۱۵). به هر حال ارتباط بین سه سیستم ال-آرژنین نیتریک اکساید، پروستاگلاندین ها و تیروزین کینازها در پاسخهای التهابی در جریان دیابت مشخص نشده است.

بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات جنستین، به عنوان یک مهار کننده تیروزین کیناز، بر روند التهاب حاد و مزمن در موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می باشد. برای مقایسه اثرات جنستین در پاسخهای التهابی، ایندومتاسین و N^G-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) نیز استفاده شدند.

مواد و روش کار

حیوانات: موش های آلبینو با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم (اتاق حیوانات بیمارستان قائم، مشهد)، در این آزمایش استفاده شد. همه حیوانات تحت شرایط استاندارد و رژیم غذایی استاندارد بودند.

نحوه ایجاد دیابت: دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان که در ۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین حل شده بود، ایجاد شد. موشهای کنترل نیز با همین روش تحت تزریق همان مقدار نرمال سالین قرار گرفتند. موشهای با سطح قند خون بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند.

گرانولوم ایجاد شده با دیسک پنبه ای در موش (التهاب مزمن): التهاب مزمن به روش ایجاد گرانولوم با کاشت دیسک پنبه ای در موشها ایجاد شد (۹). حیوانات به طور تصادفی در ۸ گروه تجربی تقسیم شدند (جدول ۱). به طور خلاصه، تحت بیهوشی با کتامین (۶۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی) و گزیلازین (۶/۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی)، ۲ قطعه دیسک پنبه ای استریل شده (پنبه دندانپزشکی) با وزن ۳۰ میلی گرم به صورت زیر جلدی در ناحیه کتف موش، یک عدد در هر سمت، کاشته شد (تعداد=۱۴۴).

دیسک های پنبه ای در یک اوون در دمای ۱۲۱ درجه به مدت ۲۰ دقیقه استریل شدند. حیوانات در روز ۸ کشته شدند. بافت گرانولوم به همراه دیسک های پنبه ای در طی ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه خشک شده و وزن خشک آنها محاسبه گردید. وزن دیسک پنبه ای قبل از کاشت از وزن آن پس از خارج کردن از بدن حیوانات کسر گردید و مقادیرمشخص شد.

ادم ایجاد شده توسط تزریق کاراژنین در پای موش (التهاب حاد): حیوانات به طور تصادفی به ۸ گروه تجربی تقسیم شدند (جدول ۲). التهاب حاد با تزریق زیرپوستی ۰/۰۵ میلی لیتر کاراژنین یک درصد در کف پای عقبی موش ایجاد شد. حجم پای موش قبل و بعد از تزریق با روش پلتیسمومتری در دقایق ۶۰، ۱۵۰، ۳۰۰ و ۱۴۴۰ اندازه گیری شد. نتایج پس از کسر از حجم اولیه به صورت افزایش در حجم پا (به میلی لیتر) بیان شد.

داروها: در این مطالعه داروهای زیر استفاده شد: استرپتوزوتوسین (Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, USA)، کتامین (Rotexmedica, Germany)، جنستین، کاراژنین، N^G-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride، dimethyl sulphoxide (DMSO) و گزیلازین که از شرکت سیگما خریداری شدند. همه محلولها به صورت تازه در نرمال سالین آماده شدند. همه داروها به جز جنستین (که در دی متیل سولفوکساید حل شد) در آب مقطر حل شده و سپس با نرمال سالین رقیق شدند.

بررسی آماری داده ها: نتایج به صورت means ± S.E.M. بیان شدند و با روش ANOVA یک طرفه و به دنبال آن

www.SID.ir

Archive of SID

با استفاده از آزمون Tukey-Kramer multiple comparison test (برای مقایسه حجم پای موش و وزن دیسک های پنبه ای در گروه های مختلف) آنالیز شدند. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار تلقی شد.

نتایج

دیابت و التهاب مزمن

در اثر تزریق استرپتوزوتوسین حیوانات دچار علائمی چون پرنوشی و پرادراری شدند. وزن گرانولوم ایجاد شده توسط دیسک پنبه ای (که معیاری برای التهاب مزمن می باشد)، به طور قابل توجهی در گروه دیابتی بیشتر از گروه کنترل بود (کنترل: ۱۷±۱۷۲ میلی گرم، دیابتی: ۱۱± ۲۶۸ میلی گرم، P<۰/۰۰۱ ، شکل ۱- ب).

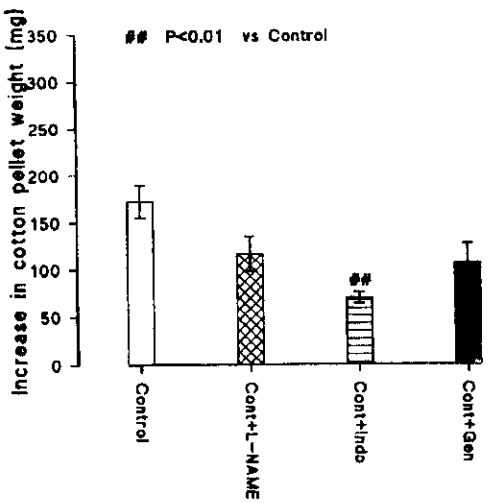
درمان موشها با جنستین (۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش) اثر ضد التهابی غیر معناداری را در گروه کنترل نشان داد، اما در گروه دیابتی اثر ضد التهابی معناداری ثبت شد (جنستین+ دیابت: ۹±۱۸۰ میلی گرم، P<۰/۰۰۰۱ در مقایسه با گروه دیابتی، شکل ۱). اثرات ضدالتهابی جنستین قابل مقایسه با اثرات L-NAME (۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی) و تا حدودی کمتر از اثرات ایندومتاسین (۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش، داخل صفاقی) می باشد.

دیابت و التهاب حاد

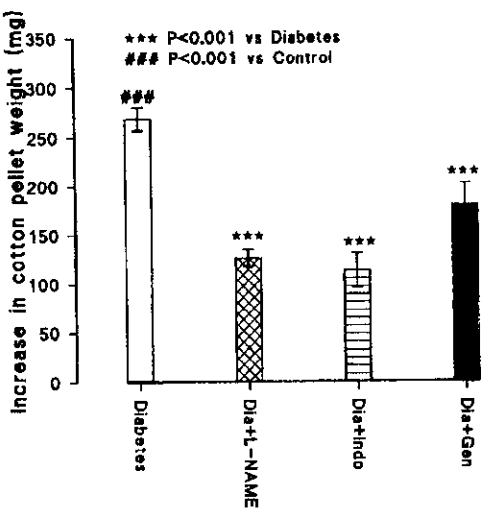
یک هفته پس از تجویز داخل صفاقی نرمال سالین یا استرپتوزوتوسین (۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش)، کاراژنین تزریق شد. ادم ایجاد شده توسط تزریق کاراژنین در کف پای موشهای دیابتی به میزان قابل توجهی در تمامی زمانها بیشتر از گروه سالم بود (جدول ۳).

درمان موشهای دیابتی با ایندومتاسین (۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش) یا L-NAME (۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش) قبل از تزریق کاراژنین، به میزان قابل توجهی حجم ادم را در موشهای دیابتی کاهش داد ولی تزریق جنستین به موشهای دیابتی (۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش) تغییری را در میزان ادم باعث نشد (جدول ۳).

الف:



ب:



شکل ۱: الف. نشان دهنده میانگین ± انحراف از میانگین در وزن دیسکهای پنبه ای در گروههای مختلف حیوانات کنترل می باشد. ب. نشان دهنده میانگین ± انحراف از میانگین در وزن دیسکهای پنبه ای در گروههای مختلف حیوانات دیابتی می باشد. آزمون ANOVA یک طرفه نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروههای مورد مطالعه بود (P <۰/۰۰۰۱). آزمون Tukey-kramer نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروههای دریافت کننده استرپتوزوتوسین در مقایسه با کنترل (### P کمتر از ۰/۰۰۱) می باشد. جنستین و L-NAME اثر قابل ملاحظه ای در وزن دیسکهای پنبه ای در گروه کنترل نشان ندادند، در حالی که تفاوت آماری معنی داری بین گروههای دیابتی در مقایسه با گروههای دیابتی که جنستین و L-NAME دریافت نموده بودند، وجود داشت (*** P کمتر از ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه دیابت).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: گروهای تجربی در التهاب مزمن.

گروههـــای تجربی در التهاب مزمن	تعداد	درمان
کنترل	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی
کنترل + جنستین	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی + ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش جنستین، داخل صفاقی در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای
کنترل + ایندومتاسین	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی+ ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش ایندومتاسین در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، داخل صفاقی
کنترل + L-NAME	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی+ ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش L-NAME در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، داخل صفاقی
دیابتی	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی
دیابتی + جنستین	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی + ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش جنستین در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، داخل صفاقی
دیابتی + ایندومتاسین	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی+ ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش ایندومتاسین در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، داخل صفاقی
دیابتی + L-NAME	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی+ ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش L-NAME در روز ۵ پس از کاشت دیسک پنبه ای، داخل صفاقی

جدول ۲: گروههای تجربی در التهاب حاد .

گروههـــای تجربی در التهاب حاد	تعداد	درمان
کنترل	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی
کنترل + جنستین	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی + ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش جنستین ، ۲ ساعت قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی
کنترل + ایندومتاسین	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی+ ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش ایندومتاسین، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی
کنترل + L-NAME	n=۹	۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین، داخل صفاقی+ ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش L-NAME، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی
دیابتی	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی
دیابتی + جنستین	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی+۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش جنستین، ۲ ساعت قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی
دیابتی + ایندومتاسین	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی+ ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش ایندومتاسین، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی
دیابتی + L-NAME	n=۹	۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش استرپتوزوتوسین، داخل صفاقی+۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن موش L-NAME، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کاراژنین، داخل صفاقی

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳: میزان افزایش در حجم پای موش پس از تزریق کاراژنین در گروههای مختلف مورد آزمایش. * P کمتر از ۰/۰۵ و ** P کمتر از ۰/۰۱ و *** P کمتر از ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل و # P کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابت را نشان می دهد.

زمان(دقیقه)	کنترل	دیابتی	کنترل + L-NAME	دیابتی + L-NAME	کنترل+ ایندومتاسین	دیابتی+ ایندومتاسین	کنترل+ جنستین	دیابتی+ جنستین
۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
۶۰	۷/۸ ± ۰/۸	۱۲±۱/۲**	۸±۲/۸	۱۰±۱/۴	۸/۳±۱/۵	۸/۱±۱/۲#	۶/۳±۱/۳	۱۰/۶±۱/۶
۱۵۰	۸/۱±۱/۳	۱۵/۶±۱/۶***	۵/۷±۱/۹	۹/۳±۱/۸#	۴/۱±۱/۱*	۹/۹±۱/۵#	۹/۷±۲/۴	۱۷±۱/۹
۳۰۰	۱۳±۱/۷	۲۱±۰/۹***	۱۱±۱/۱	۱۲±۱/۳#	۸±۱/۹۸*	۱۲±۰/۸#	۱۳±۱/۸	۲۳/۶±۲
۱۴۴۰	۱۹/۳±۱/۲	۲۶±۲**	۱۶±۱/۷	۱۴±۰/۹#	۱۲±۲*	۱۴±۱/۱#	۱۴/۸±۱/۴	۲۷±۲

بحث

نتایج مطالعه بیانگر این مطلب می باشند که تزریق STZ به موش باعث افزایش واضحی در سطح قند پلاسمای موش می شود که تایید کننده مطالعات دیگران است (۲، ۱۳). ارتباط میان میانجی های مختلف التهابی مثل C-reactive protein، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترلوکین ۶ و سندرم های متابولیکی مثل دیابت نیز قبلا نشان داده شده است (۱۰). در مطالعه حاضر ما نشان دادیم که پاسخهای التهابی در جواب به تزریق کاراژنین (تزریق به پای موش) و کاشتن دیسک پنبه ای به طور معنی داری در حیوانات دیابتی افزایش یافته است. میانجی های التهابی که در پاسخ به کاراژنین (تزریق به پای موش) در مقایسه با میانجی‌های که در پاسخ به کاشتن دیسک پنبه ای ایجاد می گردند، متفاوت می باشند. تشکیل ادم در پاسخ به کاراژنین در موش یک روند دو فازی می باشد (۲۰، ۲۱). فاز سریع (۱ تا ۲ ساعت) به علت آزاد شدن هیستامین، سرتونین و افزایش سنتز پروستاگلاندین (PG) در اطراف بافتهای آسیب دیده می باشد در حالی که فاز تاخیری اساسا به علت حضور برادی کینین، لکوترین ها، سلولهای پلی مورفونوکلئر و پروستاگلاندین های تولید شده در ماکروفاژهای بافتی می باشد. تجویز ایندومتاسین به حیوانات دیابتی به طور معنی داری حجم پای موش را در تمامی زمانهای اندازه گیری شده کاهش داد، در حالی که L-NAME باعث کاهش غیر معنی دار در ۶۰ دقیقه پس از تزریق کاراژنین و کاهش معنی دار در سایر بازه های زمانی شد (جدول ۱). مطالعات گذشته نشان داده اند که مهارکننده های نیتریک اکساید سنتتاز باعث کاهش میزان التهاب حاد ناشی از تزریق کاراژنین شده و در نتیجه برای نیتریک اکساید در پاتوفیزیولوژی التهاب حاد نقش مهمی قائل شده اند (۱۶، ۱۸، ۱۹). به نظر نمی رسد که عدم تاثیر L-NAME در فاز اولیه التهاب به خاطر دوز و یا روش تزریق آن باشد زیرا که قبلا نشان داده شده است که این میزان L-NAME به طور معنی داری التهاب را در رت های با شوک عفونی کاهش داده است (۶). یک توضیح احتمالی برای این اتفاق می تواند نقش مهمتر سایر میانجی‌ها در فاز اولیه التهاب حاد نسبت به نیتریک اکساید باشد. در موشهای دیابتی مهار تیروزین کیناز با استفاده از جنستین نتوانست حجم پای موش را کاهش دهد. تجویز جنستین ۲ ساعت پیش از ایجاد شوک سپتیک توانست به طور معنی داری میزان التهاب سیستمیک را در موشهای دچار شوک عفونی کاهش دهد (۶). بنابراین به نظر می رسد که آزاد شدن میانجی‌های مختلف به دنبال تزریق کاراژنین در گروه کنترل و دیابتی از طریق فعال شدن تیروزین کینازها نمی باشد. اگرچه جنستین نتوانست التهاب حاد را در موشهای دیابتی کاهش دهد، ولی باعث کاهش معنی داری در التهاب مزمن ایجاد شده (توسط دیسک های پنبه ای) در موشهای دیابتی شد. گرانولوم التهابی یک ویژگی بارز و تیپیک واکنشهای التهاب مزمن می باشد (۱۲) و وزن خشک دیسک پنبه ای معیار مناسبی برای میزان بافت گرانولوماتوز می باشد. برای مقایسه اثرات ضد التهابی جنستین، ایندومتاسین یک مهار کننده سنتز پروستاگلاندین ها، و L-NAME، یک مهار کننده سنتز نیتریک اکساید، استفاده شدند. همانطور که نشان داده شد، اثرات جنستین در کاهش التهاب قابل مقایسه با L-NAME و کمتر از ایندومتاسین می باشد. با توجه به دانسته های ما، این مشاهدات برای اولین بار شواهدی مبنی بر نقش مهم تیروزین

www.SID.ir

Archive of SID

کینازها در روند التهاب مزمن در حیوانات دیابتی در اختیار می گذارد. مطالعات بیشتر مورد نیاز است تا اثرات مفید مهارکننده های تیروزین کیناز را بر روی سایر مدلهای التهاب (مثل ادم ایجاد شده در پای موش با فرمآلدئید) و سایر گونه های حیوانی مشخص نماید.

References

1. Ben-Bassat H., Levitzki A., 2000, Inhibitiors of tyrosine kinases in the treatment of psoriasis, IMAJ, 2: 69-73.
2. Calcutt N. A., Li L., Yaksh T. L., Malmberg A. B., 1995, Different effects of two aldose reductase inhibitors on noiceptin and prostaglandin E, European J. Pharmacol. 285: 189-197.
3. Ciampolillo A., Guastamacchia E., Caragiulo L., Lollino G., De Robertis O., Latanzi V., Giorgino R., 1993, In vivo secretion of interleukin-1 beta and interferon-gamma by peripheral blood lymphomononuclear cells in diabetic patients, Diabetes Res. Clin. Pract., 21: 87-93.
4. Cuman R. K. N., Bersani-Amado C. A., Fortes Z. B., 2001, Influence of type 2 diabetes on the inflammatory response in rats, Inflamm. Res., 50: 460-465.
5. Dinarello C. A., 1991, Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism, Blood, 77: 1627-1652.
6. Fatehi M., Anvari K., Fatehi-hassanabad Z., 2002, The beneficial effects of protein tyrosine kinase inhibiton on the circulatory failure induced by endotoxin in the rat, Shock, 18: 450-455.
7. Fortes Z. B., Garcia-Leme J., Scivoletto R., 1983, Influence of diabetes on the reactivity of mesenteric microvessels to histamine, bradykinin and acetylcholine, Br. J. Pharmacol., 78: 39-48.
8. Garcia Leme J., Hamamura L., Migliorini R. H., Leite M. P., 1973, Influence of diabetes upon the inflammatory response of the rat. A pharmacological analysis, Eur. J. Pharmacol., 23: 74-81.
9. Goldstein S., Shemano I., Demes R., Beilier J. M., 1976, Cotten pellet granuloma method for evaluation of anti-inflammatory activity, Archive of International Pharmacodynamics and Therapeutics, 165: 294-301.
10. Han T. S., Sattar N., Williams K., Gonzalez-Villapando C., Lean M. E. J., Haffner S. M., 2002, Prospective study of c-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico city diabetes study, Diabetes Care, 25: 2016-2021.
11. Hussain M. J., Peakman M., Gallati H., Lo S. S., Hawa M., Viberti G. C., Wakins P. J., Leslie R. D., Vergani D., 1996, Eleveted serum levels of macrophafe-dervied cytokines precede and accompany the onset of IDDM, Diabetologia, 39: 60-69.
12. Ismail T. S., Gapalakrisan S., Begum V. H., Elango V., 1997, Anti-inflammatory activity of Salacia oblonga Wall and Azima tetracantha Lam, J. of Ethnopharmacol., 56: 145-152.
13. Kamei J., Saitoh A., 1996, Role of spleen or spleen products in the reduced locomotor-enhancing effect of morphine in diabetic mice, Neuroscience Letters, 210: 57-60.
14. Kushner I., 1993, Regulation of acute phase response by cytokines, Perspect. Biol. Med., 36: 611-622.
15. Omi H., Okayama N., Shimizu M., Okouachi M., Ito S., Fukutomi T., 2002, Participation of high glucose concentration in neutrophil adhesion and surface expression of adhesion molecules on cultured human endothelial cells Effect of antidiabetic medicines, J. Diabetes and its Complication, 16: 201-208.
16. Salvemini D., Wang Z. Q., Wyatt P., Bourdon D. M., Marino M. H., Manning P. T., Currie M. G., 1996, Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation, Br. J. Pharmacol., 118: 829-838.
17. Swingle K. F., Shideman F. E., 1972, Phases of inflammatory response to subcutaneous implantation of cotton pellet and other modifications by certain anti-inflammatory agents, J. Pharmacol. Exp. Thera., 183: 226-234.
18. Tomlinson A., Appleton I., Moore A. R., Gilroy D. W., Willis D., Mitchell J. A., Willoughby D. A., 1994, Cyclooxygenase and nitric oxide synthase isoforms in rat carrageenan-induced pleurisy, Br. J. Pharmacol., 113: 693-8.
19. Tracey W. R., Nakane M., Kuk J., Budzik G., Klinghofer V., Harris R., Carter G., 1995, The nitric oxide synthase inhibitor, L-NG-monomethylarginine, reduces carrageenan-induced pleuristy in the rat, J. Pharmacol. Exp. Thera., 273: 1295-1299.
20. Vinegar R., Schreiber W., Hugo R., 1969, Biphasic development of carrageenan oedema in rats, J. Pharmacol. Exp. Thera., 166: 96-103.
21. Vinegar R., Truax J. F., Selph J. H., Johnsstone P. R., Venable A. L., Mckenzie K. K., 1987, Pathway to carrageenan-induced inflammation of the hind limb of the rat, Federation Proceedings, 6: 118-126.

www.SID.ir