Physiology and Pharmacology, 12(1), 68 - 75
Spring 2008 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Does PGE_2 mediate indomethacin and theophylline effects on joint diameter and vascular response to saphenous nerve stimulation in chronically inflamed rat knee joint?

Iran Pouraboli[1*], Sohrab Hajizadeh[2], Hamid Najafipour[3], Ali Khoshbaten[4], MohammadJavad Rasaei[5]

1. Dept. Biology, School of Sciences, Shaheed Bahonar Univ. Kerman, Iran
2. Dept. Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares Univ. Tehran, Iran
3. Dept. Physiology, School of Medicine, Kerman Univ. Med. Sci., Kerman, Iran
4. Dept. Physiology, School of Medicine, Baghiyatallah (a.s) Univ. Tehran, Iran
5. Dept. Biotechnology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares Univ. Tehran, Iran

Received: 15 Aug 2007 **Revised:** 19 Jan 2008 **Accepted:** 17 Fab 2008

Archive of SID

Abstract

Introduction: In this study the role of PGE_2 as an important inflammatory mediator in indomethacin and theophylline effects on joint diameter and vascular response to saphenous nerve stimulation in chronically inflamed rat knee joint was investigated.

Methods: Inflammation was induced by intraarticular injection of 0.2 ml Freunds Complete Adjuvant (FCA). 3, 7, 14 and 21 days post injection, knee joint diameter, blood flow changes induced by saphenous nerve stimulation and PGE_2 content of the joint were assessed using micrometer, laser Doppler flowmeter and an enzyme immunoassay kit, respectively. These variables were also determined in another three groups, control, inflamed receiving indomethacin or inflamed receiving theophylline. also

Results: After induction of inflammation in the knee joint, constrictory response of the joint vessels to saphenous nerve stimulation was reduced but joint diameter was enhanced significantly. Theophylline administration decreased both vascular response of the knee joint to nerve stimulation and joint diameter. Daily administration of indomethacin had no effect on joint edema but increased the constrictory response of the joint vessels to nerve stimulation. Furthermore PGE_2 content increased in inflamed knee joint in comparison with control (un-inflamed) during two weeks but in rats receiving indomethacin it was reduced significantly on days 3, 14. Also in inflammation induced rats treated by theophylline, PGE_2 content was significantly decreased only on day 14.

Conclusion: In chronic inflammation, PGE_2 as an inflammatory mediator play an important role in edema and modulation of constrictory response of the joint vessels to nerve stimulation. Furthermore antiedema effect of theophylline also may be mediated by PGE_2 through reduction of vascular permeability.

Keywords: Indomethacin, Theophylline, PGE_2, Chronic inflammation

* Coresponding Author Email: pouraboli_i@mail.uk.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۲ (۱)، ۶۸ – ۷۵
بهار ۱۳۸۷

آیا PGE_2 اثرات ایندومتاسین و تئوفیلین بر قطر و پاسخ‌دهی عروق مفصل زانوی موش صحرایی به تحریک الکتریکی عصب صافن را در التهاب مزمن واسطه گری می‌نماید؟

ایران پورابولی[1*]، سهراب حاجی زاده[2]، حمید نجفی پور[3]، علی خوش باطن[4]، محمدجواد رسایی[5]
۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنرکرمان، کرمان
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۴. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران
۵. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

دریافت: مرداد ۸۶ بازبینی: دی ۸۶ پذیرش: بهمن ۸۶

چکیده

مقدمه: در این مطالعه نقش PGE_2 به عنوان یک واسطه التهابی مهم در بروز اثرات ایندومتاسین و تئوفیلین بر ادم و پاسخدهی عروق مفصلی به تحریک عصب صافن در التهاب مزمن، بررسی شد.

روش‌ها: با تزریق ۰/۲ ml FCA (Freund's Complete Adjuvant) به داخل مفصل زانوی موش صحرایی التهاب القا گردید ۱۴،۷،۳ و۲۱ روز پس از آن، میزان تغییرات قطر مفصل، جریان خون عروق مفصل زانو پس از تحریک الکتریکی عصب صافن و محتوای PGE_2 مفصل بترتیب با کولیس، دستگاه جریان سنج لیزری و کیت آنزیم ایمونواسی (EIA) اندازه‌گیری شد. در سه گروه دیگر یعنی حیوانات سالم، ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین (۳mg/kg, i.p روزانه) و یا تئوفیلین (۵۰mg/kg, i.p هر ۱۲ساعت) نیز، مقادیر متغیرهای فوق تعیین شد.

یافته‌ها: التهاب مزمن، علاوه بر افزایش قطر مفصل، پاسخ انقباضی عروق مفصل به تحریک عصب صافن را هم کاهش داد. ضمنا کاربرد تئوفیلین نیز طی التهاب پاسخ تنگی عروقی به تحریک عصب و همچنین قطر مفصل را کاهش داد، درحالیکه ایندومتاسین بدون تاثیر معنی دار بر میزان ادم، سبب افزایش پاسخ تنگی عروقی گردید. مقایسه مقادیر PGE_2 اندازه‌گیری شده در مفصل زانوی موشهای صحرایی نشان داد که التهاب سبب افزایش معنی دار مقدار PGE_2 در مفصل زانو در روزهای ۳، ۷ و ۱۴ و تزریق روزانه ایندومتاسین در گروه ملتهب سبب کاهش معنی دار مقدار PGE_2 در مفصل ملتهب در روزهای ۳ و ۱۴ گردید درحالیکه تئوفیلین سبب کاهش مقدار PGE_2 در مفصل ملتهب تنها در روز ۱۴ گردید.

نتیجه‌گیری: PGE_2 در ادم التهابی و پاسخ تنگی عروقی کاهش یافته به تحریک عصب صافن در طی التهاب مزمن نقش دارد. ضمنا تئوفیلین ممکن است با کاهش مقدار PGE_2 در مفصل و کاهش نفوذپذیری عروق آن، سبب کاهش ادم التهابی شده باشد.

واژه‌های کلیدی: ایندومتاسین، تئوفیلین، PGE_2، التهاب مزمن

مقدمه

رماتیسم مفصلی یاآرتریت روماتوئید (RA) یکی از بیماریهای التهابی مفصل است که با التهاب بافت سینویال، تکثیر ماکروفاژها و سلولهای شبه فیبروبلاستی و تخریب غضروف و استخوان در ناحیه مفصل همراه است [۳]. از آنجا که بافت غضروف فاقد عروق خونی است و تغذیه آن متکی به روند انتشار می‌باشد، بنابراین ناکافی بودن جریان خون مفصل

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: pouraboli_i@mail.uk.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

می‌تواند یکی از علل اصلی و اولیه تخریب این بافت باشد. لذا مطالعه فاکتورهای تنظیم کننده جریان خون مفصل،از دیر باز مورد توجه محققین میباشد. سیستم عصبی سمپاتیک که عروق سینویوم را عصب دهی می‌نماید از مهمترین تنظیم کننده‌های جریان خون این ناحیه محسوب می‌شود. نشان داده شده است که در شرایط التهاب مزمن کاهش پاسخدهی گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک به نورآدرنالین و فنیل افرین و همچنین کاهش پاسخ انقباضی به تحریک سمپاتیک وجود دارد که در نتیجه آن جریان خون مفصل افزایش یافته و این امر به بهبود آسیب مفصلی ایجاد شده کمک می‌نماید [۲۷،۲۴،۲۳،۲۲]. البته ساز و کارهای مسئول این تضعیف پاسخدهی سمپاتیک در روند التهاب مزمن به مقدار اندک شناخته شده است.

در مدلهای تجربی التهاب مزمن که با تزریق FCA به داخل مفصل زانوی موش صحرایی، التهاب القا شد، نقش NO[1] و نوروپپتیدهای SP[2] و CGRP[3] که از پایانه‌های اعصاب حسی ناحیه مفصلی رها می‌شوند، در تعدیل پاسخهای سمپاتیکی عروق مفصلی به اثبات رسید [۲۱،۶].

پروستاگلاندین‌ها که توسط آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) در مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک در پاسخ به محرکهای مختلف تولید می‌شوند و در بسیاری از وقایع فیزیولوژیک و پاتولوژیک از جمله التهاب درگیر هستند [۲۴،۲۳]. مهارگران آنزیم COX (داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) مانند ایندومتاسین که تولید پروستاگلاندین‌ها را متوقف می‌کنند، در درمان علامتی بیماری رماتیسم مفصلی و کاهش ادم التهابی ناشی از آن به طور وسیعی بکار میروند [۱۸].

گزارش شده است که پروستاگلاندین‌ها در تضعیف اثرات سیستم آدرنرژیک روی عروق خونی در شرایط in vitro دخالت دارند [۳۳،۸]، در حالیکه نقش آنها در تضعیف پاسخدهی سمپاتیکی عروق در شرایط التهاب حاد به اثبات نرسیده است [۲۸]. اما در پژوهشی دیگر بیان شده است که در موشهای صحرایی دریافت کننده FCA کاربرد ایندومتاسین نتوانسته است پاسخ‌دهی عروق مفصلی به کاربرد موضعی فنیل افرین را متاثر سازد [۱]. بنابراین اطلاعات چندانی در زمینه اثرات پروستاگلاندین‌ها در تنظیم جریان خون مفصل و تغییر آن در شرایط التهاب مزمن پس از تحریک الکتریکی عصب صافن در دسترس نیست. از طرف دیگر رهایش ATP همراه با نور اپی نفرین از پایانه سمپاتیکی و وجود گیرنده‌های آدنوزینی A_1 و A_2 در عروق سینویوم قبلا محرز گردیده است [۳۰]. ولی در شرایط التهاب مزمن گزارشات محدود و متناقضی در زمینه نقش گیرنده‌های آدنوزینی A_1/A_2 در ادم و پاسخدهی عروق مفصلی به تحریک عصب سمپاتیک وجود دارد [۱۱،۲۵]. از آنجا که گزارش شده است، پروستاگلاندین E_2 (PGE_2)، بطور عمده در واکنشهای پیش التهابی و بروز علائم بیماری RA نقش داشته و به مقدار زیاد در مایع سینویال بیماران مبتلا به RA یافت می‌شود [۲۹،۱۹] و ضمنا نشان داده شده است که از پایانه‌های پس عقده‌ای سمپاتیک، ATP همراه با نور اپی نفرین رها گردیده و این پایانه‌ها قادر به سنتز پروستاگلاندین E_2 هستند [۱۴،۱۰] که سنتز آن توسط ATP تحریک می‌گردد [۳۱] و پروستاگلاندین‌ها سبب مهار رهایش نوراپی نفرین می‌شوند [۱۵،۱۳] لذا PGE_2 ممکن است مستقیما یا از طریق مهار رهایش نوراپی نفرین و یا مهار گیرنده‌های A_1 پس سیناپسی بر روی عضله صاف در تعدیل tone عروقی در التهاب مزمن درگیر باشد [۳۵،۲۵،۱۲].

بنابراین هدف این مطالعه بررسی اثرات ایندومتاسین و تئوفیلین بر ادم و پاسخدهی عروق مفصلی به تحریک عصب صافن در التهاب مزمن و نقش PGE2 به عنوان یک واسطه التهابی مهم در بروز این اثرات می‌باشد.

مواد و روش‌ها

FCA (Freund's Complete Adjuvant) از سیگما انگلیس، ایندومتاسین و تئو فیلین بترتیب از شرکتهای بهداشت کار و داروپخش ایران، Prostaglandin E_2 EIA kitاز شرکت آمریکاییCayman Chemical و بقیه مواد از Merck آلمان ویا داخل کشور تهیه شدند. ضمنا ایندومتاسین به کمک کربنات سدیم ۳۰mM و تئوفیلین در سالین نرمال تهیه شد.

برای ایجاد التهاب مزمن حیوانات با اتر بیهوش می‌شدند و سپس با تزریق FCA ۰/۲ml بوسیله یک سرنگ انسولین به

[1] - Nitric Oxide
[2] - Substance P
[3] - Calcitonin Gene Related Peptide

Archive of SID
www.SID.ir

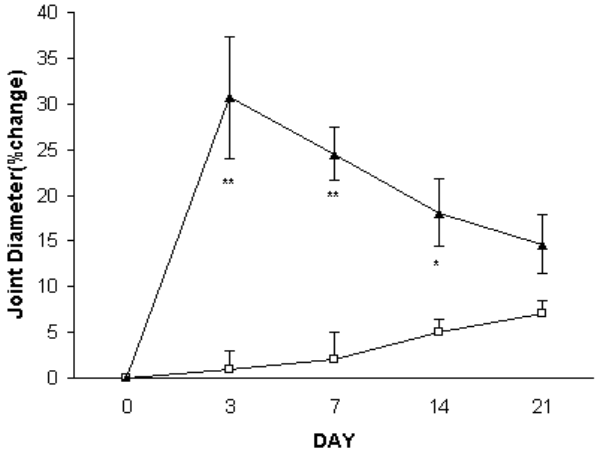
داخل مفصل زانوی پای راست، التهاب القا می‌شد [۲۲،۲۱،۵].

قطر مفصل زانو با کولیس در گروههای مختلف قبل از تزریق FCA ۱۴،۷،۳ و۲۱ روز بعد از تزریق اندازه‌گیری و درصد تغییرات آن محاسبه گردید.

برای اندازه‌گیری تغییرات جریان خون در پاسخ به تحریک عصب صافن،عصب را که در قسمت داخلی-جانبی ران قرار دارد از بافتهای اطراف جدا واز قسمت پروکسیمال بر روی یک الکترود دو قطبی ازجنس فولاد زنگ نزن قرار داده وموج تحریک مربعی با مشخصات: دامنه ۱۰ولت، پهنای ۱ میلی ثانیه و بسامد۳۰ هرتز بوسیله یک دستگاه stimulator تولید و به مدت ۳۰ ثانیه بر عصب اعمال می‌شد و تغییرات جریان خون در پاسخ به تحریک، در عروق ناحیه مفصلی با دستگاه جریان سنج لیزری داپلری(مدل (DRT4)ساخت شرکت Moor انگلستان اندازه‌گیری شد.

برای اندازه‌گیری مقدار PGE_2 در مفصل از روش (EIA) Enzyme Immunoassay و کیت مربوطه استفاده شد [۱۷،۱۶]. ولی قبل از اندازه‌گیری نمونه‌ها بوسیله این کیت، بایستی مراحل استخراج و تخلیص PGE_2 از نمونه بافت مورد نظر صورت گیرد، بدین منظور ابتدا حیوان موردنظر با تیوپنتال (۵۰ mg/kg, i.p) بیهوش شده و مفصل پای مورد نظر خارج و پس از جدا کردن عضلات و بافتهای اضافی و توزین، با نیتروژن مایع منجمد وسپس در هاون کوبیده شد و بافر مخصوص بافت به آن اضافه و عصاره بافتی حاصل که بر روی یخ نگهداری می‌شد با هوموژنایزر یکنواخت شده و سپس سانتریفیوژ گشته وپس از حذف رسوبات، محلول رویی برای تخلیص و اندازه گیریPGE_2 طبق دستورالعمل کیت استفاده شد. مقدار PGE_2 در کل حجم نمونه محاسبه شد و با توجه به وزن بافت مفصل، مقدار PGE_2 نمونه‌ها در هر میلی گرم بافت مفصل محاسبه گردید.

حیوانات مورد مطالعه تعداد ۱۴۳ سر موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم بودند که در شرایط مناسب (دمای ۲±۲۵ درجه سانتیگراد، دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی کافی به آب و غذا) در حیوانخانه نگهداری می‌شدند، ودر دو بخش بکار رفتند. در بخش اول ۱۰۴ سر از آنها در گروه‌های کنترل، ملتهب، ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین که هر روز ایندومتاسین را به میزان (۳ mg/kg, i.p) دریافت



شکل ۱- تغییرات قطر مفصل زانوی موش صحرایی(میانگین درصد تغییرات ±خطای معیار n=۸) در گروه کنترل (-□-)و گروه دریافت کنندهٔFCA (-▲-) **P<۰/۰۱ *P<۰/ ۰۵

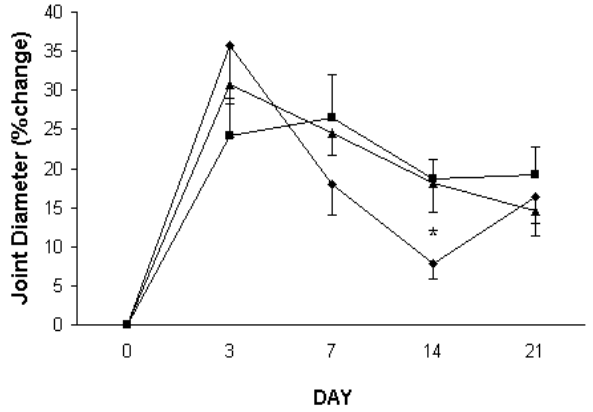
می‌کردند و گروه ملتهب دریافت کننده تئوفیلین که هر ۱۲ ساعت آن را به میزان (۵۰mg/kg, i.p) دریافت می‌نمودند قرار گرفته و تغییرات قطر مفصل زانو و تغییرات جریان خون عروق مفصل در پاسخ به تحریک عصب در آنها اندازه‌گیری می‌شد (n= ۸). در بخش دوم برای اندازه‌گیری مقدار PGE_2 در مفصل، بدلیل محدودیت تعداد نمونه قابل اندازه‌گیری به وسیله کیت، با توجه به نتایج بدست آمده در بخش اول، تعداد ۳۹ سر موش صحرایی نر دیگر، در گروههای کنترل، ملتهب، ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین و ملتهب دریافت کننده تئوفیلین قرار گرفته و ۳، ۷، ۱۴و ۲۱ روز پس از القای التهاب برای اندازه‌گیری مقدار PGE_2 مورد استفاده قرار گرفتند. لازم به ذکر است که دراین بخش در هر گروه ۳ موش قرار گرفت و از هر موش دو نمونه از عصاره بافتی برای اندازه‌گیری مقدار PGE_2 بکار رفت.

آزمون ANOVA دوطرفه و پس آزمون Tukey برای مقایسه پارامترها در گروههای مختلف در روزهای متفاوت بکار رفت. سطح معنی داری اختلاف بین گروهها $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد، و داده‌ها در نمودارها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است.

یافته‌ها

مقایسه درصد تغییرات قطر مفصل زانو در گروه کنترل و ملتهب در روزهای مختلف پس از تزریق FCA نشان می‌دهد

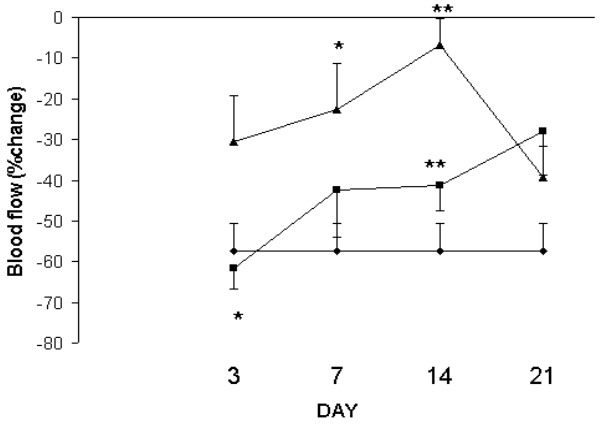
Archive of SID
www.SID.ir



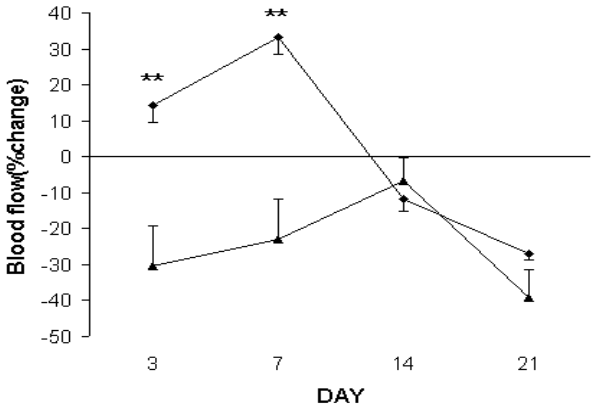
شکل ۲- تغییرات قطر مفصل زانوی موش صحرایی(میانگین درصد تغییرات ±خطای معیار n=۸) در گروه دریافت کنندهٔFCA (-▲-)، گروه ملتهب درمان شده با ایندومتاسین ((۳mg/kg, i.p روزانه) (-■-) و گروه ملتهب دریافت کنندهٔ تئوفیلین (۵۰ mg/kg, i.p هر ۱۲ ساعت) (-◆-). *P<۰/۰۵

که در روزهای ۳،۷ و ۱۴ قطر مفصل افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد (شکل۱). مقایسه درصد تغییرات قطر مفصل زانو در گروه ملتهب و گروه ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین روزانه به میزان (۳mg/kg, i.p) نشان میدهد که اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود ندارد در حالیکه تئوفیلین (mg/kg, i.p ۵۰) هر ۱۲ ساعت سبب کاهش قطر مفصل زانو در روز ۱۴ پس از القای التهاب گردیده است (شکل۲).

بررسی تغییرات جریان خون در پاسخ به تحریک عصب نشان می‌دهد که التهاب سبب کاهش معنی دار پاسخ انقباضی عروق مفصل به تحریک عصب در روزهای ۷و بویژه ۱۴ پس از القائ التهاب گردیده است در حالیکه ایندومتاسین سبب افزایش



شکل ۳- میزان تغییرات جریان خون کپسول قدامی مفصل زانوی موش صحرایی در پاسخ به تحریک عصب صافن (میانگین درصد تغییرات ± خطای معیار n=۸) گروه کنترل (-◆-)، گروه ملتهب (-▲-) و گروه ملتهب دریافت کنندهٔ ایندومتاسین به میزان mg/kg, i.p ۳ روزانه (■) در روزهای ۳، ۷، ۱۴و ۲۱ پس از القاء التهاب. *P<۰/۰۵ **P<۰/۰۱

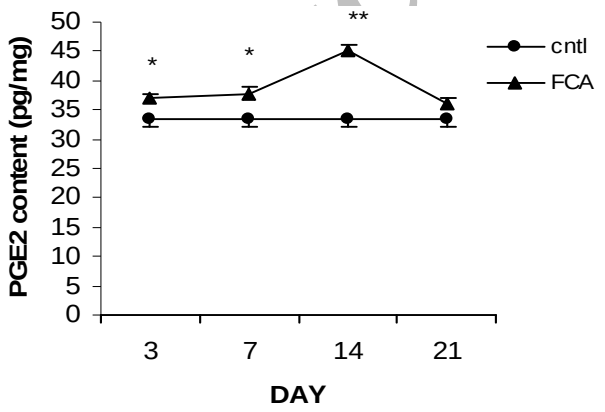


شکل ۴- میزان تغییرات جریان خون کپسول قدامی مفصل زانوی موش صحرایی در پاسخ به تحریک عصب صافن (میانگین درصد تغییرات ± خطای معیار، n=۸). در گروه ملتهب (▲)و گروه ملتهب دریافت کننده تئوفیلین (◆) به میزان mg/kg, i.p ۵۰ هر ۱۲ ساعت در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از تزریق FCA. *P<۰/۰۵ **P<۰/۰۱

معنی‌دار پاسخ انقباضی عروق در روزهای ۳و۱۴ پس از القای التهاب می‌گردد (شکل۳). ضمنا تئوفیلین در شرایط التهاب سبب تشدید پاسخ گشادی عروقی در روزهای ۳و ۷ پس از القای التهاب می‌گردد (شکل ۴).

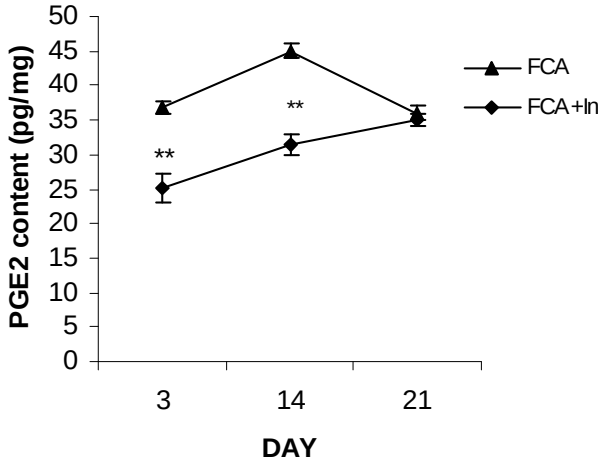
مقایسه مقادیر PGE_2 در مفصل زانوی ملتهب و سالم در روزهای مختلف پس از القای التهاب نشان میدهد که مقدار PGE_2 در گروه ملتهب در همه روزها به جز روز ۲۱ افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد و بیشترین مقدار آن در روز ۱۴ دیده می‌شود (شکل ۵).

در گروه ملتهب و ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین (۳ mg/kg, i.p)، مقادیر PGE_2 اندازه‌گیری شده ۳،۱۴ و ۲۱

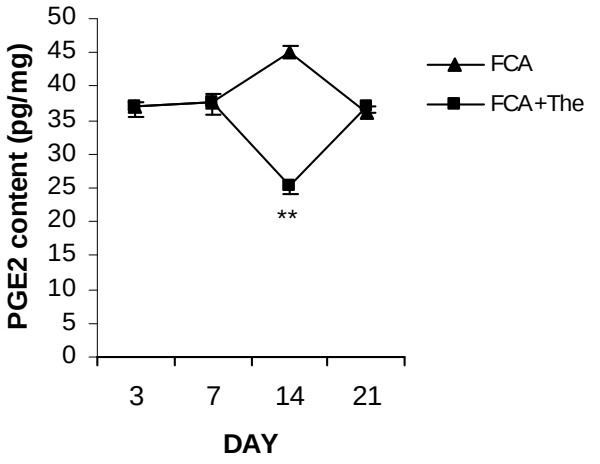


شکل ۵- مقایسه مقدار PGE_2در مفصل زانوی موش صحرایی (میانگین ± خطای معیار، n=۶) در گروههای کنترل (cntl)و ملتهب (FCA) در روزهای مختلف پس از القای التهاب. P< ۰/۰۱ **، * P < ۰/۰۵

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۶- مقایسه مقدار PGE_2 در مفصل زانوی موش صحرایی (میانگین ± خطای معیار، n=۶) در گروههای ملتهب (FCA) و ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین (FCA + In) در روزهای مختلف پس از القای التهاب.



شکل ۷- مقایسه مقدار PGE_2در مفصل زانوی موش صحرایی(میانگین ± خطای معیار، n=۶) در گروههای ملتهب (FCA) و ملتهب دریافت کننده تئوفیلین (FCA + The) در روزهای مختلف پس از القای التهاب. ** P< ۰/۰۱

روز پس از القای التهاب بیانگر کاهش معنی دار آن در روزهای ۳ و ۱۴ نسبت به گروه ملتهب میباشد (شکل ۶) در حالیکه در گروه ملتهب دریافت کننده تئوفیلین مقادیر PGE_2 اندازه‌گیری شده در مفصل زانو نشان داد که مصرف مزمن تئوفیلین (۵۰mg/kg, i.p، هر ۱۲ ساعت)، سبب کاهش معنی دار مقدارPGE_2 در روز ۱۴ نسبت به گروه ملتهب در همین روز گردید (شکل ۷).

بحث

دراین مطالعه نقش پروستاگلاندین‌ها و گیرنده‌های آدنوزینی A_1/A_2 در پدیده‌های ادم وتغییرات جریان خون عروق مفصلی در پاسخ به تحریک عصب صافن، در التهاب مزمن، بررسی شد. بدین منظور از مهارگر تولید PGs (ایندومتاسین) و آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزینی A_1/A_2 (تئوفیلین) استفاده شد ضمنا بدنبال یافتن نقش PGE_2 در واسطه گری اثرات فوق، مقدار PGE_2 بعنوان یکی از عمده ترین متابولیتهای التهابی در طی یک دوره ۲۱ روزه پس از القای التهاب مزمن، در روزهای معین سنجش و اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری قطر مفصل زانو در طی التهاب، نشان داد که قطر مفصل (شاخص ادم التهابی) نسبت به کنترل افزایش می‌یابد (شکل ۱). نتایج مربوط به اندازه‌گیری مقدار PGE_2 در مفصل زانو (شکل ۵) نشان داد که التهاب با افزایش مقدار PGE_2در مفصل زانو همراه است و بنابراینPGE_2 ممکن است در ایجاد ادم التهابی نقش داشته باشد. گزارش شده است که افزایش مفدار PGE_2 درالتهاب حاد و مزمن سبب خروج پلاسما از عروق و ایجاد ادم می‌گردد [۳۷،۴]. نتایج مربوط به اندازه‌گیری مقدار PGE_2در مایع مفصلی زانوی خرگوش مبتلا به آرتریت تجربی نشان داد که مقدار PGE_2 و TXA_2 بین روزهای ۱۵-۵ افزایش یافته است [۱۶]. در گزارشی دیگر بیان شده است که طی ۲۴ساعت پس از القای التهاب حداکثر مقدار PGE_2، پروستاسیکلین و TXA_2 در مفاصل آرتریتی وجود دارد [۳۶، ۳۴، ۹]. در بررسی نقش PGs در ادم التهابی نشان داده شد که مصرف روزانه ایندومتاسین (۳۰mg/kg, i.p) تأثیری بر قطر مفصل زانوی ملتهب ندارد اگر چه ظاهرا آن را کاهش داده (شکل۲) ولی مقدار PGE_2 را در مفصل بخصوص در روزهای ۱۴ و ۳ کاهش میدهد (شکل ۶)، بنابراین ایندومتاسین سبب مهار تولید PGs از جمله PGE_2 در التهاب مزمن می‌گردد. گزارشهای زیادی وجود دارد که در آنها ایندومتاسین بعنوان کاهنده ادم التهابی معرفی شده است [۳۰، ۴، ۱] که با توجه به نقش ادم زای PGE_2 [۲۰] و کاهش آن توسط ایندومتاسین به نظر نمی‌رسد که اندازه‌گیری با کولیس کاملا دقیق باشد.البته عده‌ای دیگر از پژوهشگران گزارش کرده‌اند که مصرف روزانه ایندومتاسین اثری بر ورم انگشتان و کف پا ناشی از تزریق کلاژن در موشهای صحرایی ندارد [۵] که تاحدودی با نتایج این مطالعه مطابقت دارد.

Archive of SID
www.SID.ir

در بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزینی در ادم التهابی، نشان داده شد که مصرف مزمن تئوفیلین سبب کاهش معنی دار ادم در روز ۱۴ می‌گردد (شکل ۲) و مقدار PGE_2 اندازه‌گیری شده در مفصل در همین روز نیز کاهش معنی داری را نشان داد (شکل ۶)، لذا ممکن است نقش ضد تورمی تئوفیلین از طریق کاهش دادن مقدار PGE_2 در مفصل باشد. گزارش شده است که در موشهای کوچک آزمایشگاهی فاقد گیرنده‌های A_{2a} نشت عروقی کاهش می‌یابد [۲۶]. لذا انتظار می‌رود که مهار این گیرنده‌ها توسط تئوفیلین نیز سبب کاهش ادم گردد که بانتایج اخیر مطابقت دارد. ازسوی دیگر گزارش شده است که ATP سبب تحریک تولید PGs در پایانهٔ سمپاتیک می‌گردد [۳۲، ۱۱] بنابراین تئوفیلین بعنوان مهارگر گیرنده‌های آدنوزینی ممکن است سبب کاهش تولید PGsوادم گردد.

تحریک عصب صافن که حاوی شاخه‌های سمپاتیک است و عروق مفصل را عصب دهی می‌نماید و ثبت میزان جریان خون مفصل زانوی ملتهب، نشان داد که التهاب سبب تضعیف پاسخدهی عروق مفصل به تحریک سمپاتیک میگردد و PGs در این تعدیل پاسخدهی در روزهای ۳ و ۱۴ پس از القای التهاب نقش دارند (شکل ۳). مقادیر PGE_2 اندازه‌گیری شده در مفصل موشهای ملتهب دریافت کننده ایندومتاسین نیز نشانگر کاهش قابل ملاحظهٔ این متابولیت التهابی در این روزها می‌باشد (شکل ۶). بنابراین PGE_2 ممکن است ایفاگر این نقش تعدیل کنندگی PGs باشد.محققین دیگر هم نشان داده‌اند که ایندومتاسین پاسخ تنگی عروقی به کاربرد موضعی فنیل افرین را در شرایط التهاب مزمن افزایش می‌دهد [۱] که موید نتایج اخیر ما می‌باشد.

مصرف مزمن تئوفیلین در موشهای ملتهب نشان داد که التهاب اثر تئوفیلین در ایجاد گشادی عروقی که قبلا در موشهای سالم مشاهده شده است [۲] را در روزهای ۳ و ۷ پس از القائ التهاب تشدید میکند (شکل۴). گزارش شده است، که آگونیستهای گیرنده‌های A2a سبب مهار تولید NO از سلولهای غضروف مفصلی گردیده و لذا تئوفیلین با مهار آنها و افزایش رهایش NO سبب افزایش جریان خون مفصل می‌گردد [۷] که با نتایج اخیر مطابقت دارد. ضمنا بیان شده است که ATP رها شده همراه با نوراپی نفرین از پایانه عصب سمپاتیک در تولید و سنتز PGsدر پایانه عصب دخالت دارد [۳۲] ولی مقدار PGE_2 در مفصل در این روزها تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است (شکل۷)، لذا به نظر نمی‌رسد که تئوفیلین و گیرنده‌های آدنوزینی A_1/A_2 با تغییر غلظت PGs بویژه PGE_2 در پاسخ تعدیل یافتهٔ عروق به تحریک عصب درالتهاب مزمن نقش داشته باشند و این اثر آنها مستقل از غلظت PGs است.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم میدانند که از گروههای فیزیولوژی و بیوتکنولوژی دانشگاه تربیت مدرس و گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در انجام این مطالعه همکاری نمودند تشکر نموده و همچنین مراتب قدردانی خود را از دکتر کریمیان، دکتر خوانین، دکتر علامه، مهندس سلطانی نژاد و سرکار خانم محسنی ابراز نمایند.

منابع

[۱] پژهان اکبر، نقش پروستاگلاندینها در تعدیل پاسخدهی عروق زانوی موش صحرایی به فنیل افرین در التهاب مزمن. فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱ (۱۳۸۰) ۴۳ تا ۵۴

[۲] پورابولی ایران، حاجی زاده سهراب، نجفی پور حمید، خوش باطن علی، اثر ایندومتاسین و تئوفیلین بر ادم و تغییرات جریان خون مفصل زانوی موش صحرایی پس از تحریک الکتریکی عصب صافن در شرایط التهاب مزمن. *مجله پزشکی کوثر ۲ (۱۳۸۳) ۱۰۱ تا ۱۱۰.*

[3] Akaogi J, Nozaki T, Satoh M, Yamada H, Role of PGE2 and EP receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and as a novel therapeutic strategy. ***Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*** 4 (2006) 383-94.

[4] Anderson GD, Hauser SD, Mcgraity KL, Bremer ME, Isakson PC, Gregory SA, Selective inhibition of cyclooxygenase (Cox)-2 reverses inflammation expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. ***J Clin Invest*** 97 (1996) 2672-79.

[5] Anderson SE, and Ekstrom GM, Changes in vascular porosity and joint blood flow during development of collagen induced arthritis in the rat. Modulation by indomethacin and L-NAME. ***J Rhematol*** 24 (1997) 2188-95.

[6] Badavi M, Khoshbaten A, Hajizadeh S, Decreased response of knee joint blood vessels to phenylephrine in

Archive of SID
www.SID.ir

chronic inflammation: involvement of nitric oxide. ***Exp Physiol*** 85 (2000) 49-55.

[7] Benton HP, Mcdonald MH, Tesch AM, Effects of adenosine on bacterial lipopolysaccharide and interleukine-1 induced nitric oxide release from equine articular chondrocytes. ***Am J Vet Res*** 2 (2002) 204-10.

[8] Blumberg AL, Denny SE, Marshal GR, Needelman P, Blood vessel-hormon interactions: angiotensin, bradykinin, and prostaglandins. ***Am J Physiol*** 232 (1997) 305-310.

[9] Brodie MJ, Hensby CN, Park A, Gordon D, Is prostacyclin the major pro-inflammatory prostanoid in joint fluid? ***Life Sci*** 27 (1980) 603-608.

[10] Burch RM, Axelrod J, Dissociation bradykinin-induced prostaglandin formation from phosphatidylinositol turnover in Swiss 3T3 fibroblasts: evidence for G-protein regulation of phosphalipase A_2. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 84 (1987) 6374-78.

[11] Cronstein BN, Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. ***J Appl Physiol*** 1 (1994) 5-13.

[12] Green PG, Basbaum A, Helm SC, Purinergic regulation of bradykinin-induced plasma extravasation and adjuvant-induced arthritis in the rat. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 88 (1991) 4162-4165.

[13] GryGlewski RJ, Korbut R, Prostaglandin feedback mechanism limits vasoconstrictor action of norepinephrine in perfused rabbit ear. ***Experientia*** 31 (1) (1975) 89-91.

[14] Gustad M, Wennmalm A, On the release of prostaglandin E2 from the rabbit heart following infusion of noradrenaline. ***Acta Physiol Scand*** 87 (1973) 573-74

[15] Hedqvist P, Effects of prostaglandins on autonomic neurotransmission. In: Karim SMM, editor. ***Prostaglandins: Physiological, Pharmacological and pathological aspects.*** Baltimor: University Park, 1976, p. 37-61.

[16] Henderson B, Higgs GA, Synthesis of arachidonate oxidation products by synovial joint tissues during the development of chronic erosive arthritis. ***Arthritis Rheum*** 10 (1987) 1149-56.

[17] Hennerbichler A, Fermor B, Hennerbichler D, Weinberg JB, Guilac F, Regional differences in prostaglandin E2 and nitric oxide production in the knee meniscus in response to dynamic compression. ***Biochem Bioph Res Co*** 358 (2007) 1047-1053.

[18] Honda T, Nishida ES, Miyachi Y, Narumiya S, Prostacyclin-IP signaling and prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling both mediate joint inflammation in mouse collagen-induced arthritis. ***J Exp Med*** 2 (2006) 325-335.

[19] Inoue H, Takamori M, Shimoyama Y, Ishibashi H, Yamamoto S, Koshihara Y, Regulation by PGE2 of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. ***Br J Pharmacol*** 136 (2002) 287-295.

[20] Kammer GM, Birch RE, Polmer SH, Impaired immunoregulation in systemic lupus erythematosus: defective adenosine induced suppressor T lymphocyte generation. ***J Immunol*** 130 (1983) 1706-1712.

[21] Karimian SM, Mcdougall JJ, Ferrell WR, Neuropeptidergic and autonomic control of the vasculature of the rat knee joint revealed by laser Doppler perfusion imaging. ***Exp Physiol*** 80 (1995) 341-8.

[22] Lam FY, Ferrell WR, Acute inflammation in the rat knee joint attenuates sympathetic vasoconstriction but enhances neuropeptide-mediated vasodilation assessed by laser Doppler perfusion imaging. ***Neuroscience*** 52 (1993) 443-449.

[23] Mcdougall JJ, Karimian SM, Ferrell WR, Alteration of substance- P mediated vasodilation and sympathetic vasoconstriction in the rat knee joint by adjuvant-induced inflammation. ***Neurosci Lett*** 174 (1994) 127-129.

[24] Mcdougall JJ, Karimian SM, Ferrell WR, Prolonged alteration of vasoconstrictor and vasodilator responses in rat knee joints by adjuvant monoarthritis. ***Exp Physiol*** 80 (1995) 349-357.

[25] Montesinos MC, Yap JS, Desai A, Posadas I, Cronstein BN, Reversal of the anti inflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists Theophylline and caffeine. ***Arthritis Rheum*** 3 (2000) 656-63.

[26] Montesinos MC, Desai A, Chen JF, Yee H, Cronstein BN, Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A2a receptors. ***Am J Pathol*** 6 (2002) 2009-18.

[27] Najafipour H, Ferrell WR, Nitric oxide modulates sympathetic vasoconstriction and basal blood flow in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. ***Exp Physiol*** 78 (1993) 615-624.

[28] Najafipour H, Ferrell WR, Role of prostaglandins in

Archive of SID

www.SID.ir

regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. ***Exp Physiol*** 79 (1994) 93-101.

[29] Pelletier JM, Pelletier JP, Fahmi H, New insights into prostaglandin biology. ***J Rhematol*** 31 (2004) 14-16.

[30] Pettipher ERM, Henderson B, Edward JC, Higgs GA, Effect of indomethacin on swelling, lymphocyte influence and cartillage proteoglycan depletion in experimental arthritis. ***Ann Rheum Dis*** 8 (1989) 623-27.

[31] Post SR, Jaconson JP, Insel PA, P2 purinergic receptor agonists enhance cAMP production in Madin-Darby canine kidney epithelial cells via an autocrine/paracrine mechanism. ***J Biol Chem*** 271 (1996) 2029-2032.

[32] Shaw JE, Prostaglandin release from adipose tissue in vitro evoked by nerve stimulation or catecholamines. ***Federation Proc*** 25 (1966) 770.

[33] Smith GCS, McGrath JC, Prostaglandin E2 and fetal oxygen tension synergistically inhibit response of isolated fetal rabbit ductus arteriosous to norepinephrine. ***J Cardiovasc Pharm*** 17 (1991) 861-866.

[34] Sturge RA, Yates DB, Gordon D, Franco M, Paul W, Bray MA, Morley J, Prostaglandin production in arthritis. ***Ann Rheum Dis*** 37 (1978) 315-320.

[35] Tabrizchi R, Bedi S, Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. ***Pharmacol Therapeut*** 91 (2001) 133-147.

[36] Trang LE, Granstrom E, Lovgren O, Levels of prostaglandins F2α and E2 and thromboxane B2 in joint fluid in rheumatoid arthritis. ***Scand J Rheumatol*** 6 (1977) 151-154.

[37] Wang B, Effects of indomethacin on secretory function of synoviocytes from adjuvant arthritis in rats. ***Int J Tissue React*** 3 (1998) 91-4.

Archive of SID

www.SID.ir