Experimental Models of Rheumatoid Arthritis: Acute and Chronic Pain

Ali-Mohammad Khanizadeh[1, 2], Fariba Karimzadeh[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **9 Apr 2016** ***Accepted*****: 4 Dec 2016**

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory autoimmune disease with unknown etiology and pathophysiology with various symptoms, such as pain, hyperalgesia, and edema. Changes in the level of cytokines, such as TNF-α, IL-6 and IL-1β, are among mechanisms which have been suggested to cause chronic inflammation and have a key role in the design of experimental models of rheumatoid arthritis. The main experimental models of rheumatoid arthritis are Carageen, CFA, collagen-induced arthritis and Zymosan models. In these models, occurrence of thermal hyperalgesia, mechanical allodynia, and pain-induced motor impairment have been reported. These models assess the effectiveness of medications and the mechanisms of pain relief in rheumatoid arthritis. ***Conclusion:*** The use of a valid model of rheumatoid arthritis could help to investigate the pathophysiological mechanisms of pain and improve our studies on appropriate treatments for pain.

Key words:

1. Arthritis, Rheumatoid
2. Pain
3. Disease

Corresponding Author: Fariba Karimzadeh
E-mail: *Fariba_karimzade@yahoo.com*
doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

مدل‌های آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید: درد حاد و مزمن

علی محمد خانی زاده[۱،۲]، فریبا کریم زاده[*۳]

[۱]مرکزتحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۱ فرودین ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۱۴ آذر ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: آرتریت روماتوئید شایع‌ترین بیماری خود ایمن التهابی مزمن با علت و پاتوفیزیولوژی ناشناخته با علایم مختلف از قبیل درد، هایپرآلژزی و ادم است. تغییرات در سطح سایتوکین‌هایی از قبیل فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱ بتا در میان مکانیسم‌هایی که پیشنهاد شده‌اند برای علت التهاب مزمن هستند و یک نقش کلیدی در طراحی مدل‌های آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید دارند. مدل‌های اصلی آزمایشگاهی آرتریت روماتوئید مدل‌های Carageen، CFA و Collagen-induced artherit و Zymosan هستند. در این مدل‌ها هایپرآلژزی حرارتی، آلودنیای مکانیکی و اختلال حرکتی ناشی از درد گزارش شده است. این مدل‌ها اثر بخشی داروها و مکانیسم‌های تسکین درد در آرتریت روماتوئید را ارزیابی می‌کنند.

نتیجه‌گیری: استفاده از یک مدل معتبر آرتریت روماتوئید می‌تواند به بررسی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی درد و بهبود مطالعات ما در درمان‌های مناسب برای درد کمک کند.

کلید واژه‌ها:

۱. آرتریت روماتوئید
۲. درد
۳. بیماری

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده

آدرس الکترونیکی: *Fariba_karimzade@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

مقدمه

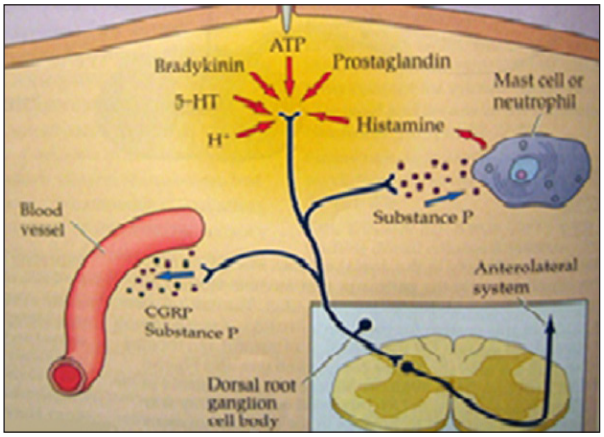
التهاب پاسخ فیزیولوژی بدن به آسیب‌های بافتی ناشی از مواد شیمیایی، میکروارگانیسم‌ها، تروما، اجسام خارجی و تابش‌های یونیزه و غیره است که باعث ایجاد علایمی مثل درد، قرمزی، گرما و ادم در ناحیهٔ آسیب دیده می‌گردد. درد ناشی از التهاب می‌تواند با فشار ناشی از ادم و ترشح عوامل مختلف روی پایانه‌های عصبی و تحریک شیمیایی توسط مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده القاء شود. از فاکتورهای مختلفی که در این فرایند دخالت دارند سایتوکین‌های[1] التهابی جایگاه ویژه چه از نظر مطالعات روند التهاب و چه از نظر بررسی زمان و روند درمان برخوردار هستند (۲-۱).

سایتوکین‌های التهابی شامل خانوادهٔ اینترلوکین‌ها[2]، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)[3]، اینترفرون و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت‌ها و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت -مونوسیت می‌باشند (۴-۳).

فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین-۶ (IL-6) در بسیاری از فرایندهای پاتولوژی دخیل در ایجاد درد و التهاب نقش اساسی بازی می‌کنند. اثر بیولوژی آن از طریق تحریک و فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل عفونت و فعال کردن آن‌ها برای ریشه کنی میکروب‌هاست. این سایتوکین‌ها در ایجاد واکنش‌های التهاب موضعی که باعث آسیب‌های بافتی می‌شود نیز دخالت دارند (۶-۵). نقش مهمی در پیشرفت هایپرآلژزی[4] دارند (۷). TNF-α و IL-6 در سیستم عصبی محیطی از طریق تعدیل چندین کانال یونی از جمله گیرنده‌های کاپسایسین مانند TRPV1[5]، کانال ولتاژی سدیم، کلسیم و پتاسیم باعث افزایش حساس سازی گیرندهٔ درد می‌شوند (۸). همچنین باعث افزایش جریان کلسیمی انتهای نورون‌ها شده و حساسیت به نوروتوکسین‌هایی مانند کاپسایسین را افزایش می‌دهند (۱۰، ۹). همچنین این سایتوکین‌ها نقش مهمی در افزایش حساسیت در مسیرهای مرکزی انتقال درد دارند (۱۱) به‌ویژه در لامینای ۲ شاخ خلفی نخاع از طریق بهبود انتقالات وابسته به NMDA این عمل را انجام می‌دهند (۱۴-۱۲).

TNF-α و IL-6 سایتوکین‌هایی هستند که در ایجاد ادم نیز نقش دارند، در این خصوص TNF-α بیان CD18[6] بر روی نوتروفیل‌ها و ICAM-1[7] در اندوتلیال عروق را افزایش می‌دهد (۱۸-۱۶).

TNF- α باعث افزایش بیان گیرندهٔ برادی‌کنین شده و با از بین بردن یکپارچگی اسکلت سلولی عروق، سبب ایجاد منافذی در آن‌ها می‌شود که ایجاد این شرایط باعث آسیب اندوتلیال، افزایش نفوذپذیری عروقی و ادم می‌گردد (۲۲-۱۹).



تصویر ۱- ایجاد حساسیت محیطی به درد.
در حساس شدن محیطی پایانه‌های عصبی نسبت به محرک‌های حسی (محرک‌های دردناک یا غیر دردناک) در ناحیهٔ ضایعهٔ بافتی حس درد را انتقال می‌دهند. برخی از عوامل یا مواد شیمیایی که باعث حساس شدن محیطی می‌گردند عبارتند از: برادی‌کینین، پروستاگلاندین، گرما و سرما، عوامل مکانیکی، فاکتورهای رشد عصبی، مادهٔ P، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین، هیستامین، سروتونین، کاتیون‌ها، استیل کولین، لوکوترین‌ها و ATP که با افزایش میزان این مدیاتورها انتقال درد حتی با محرک‌های غیر درد زا نیز انجام می‌گیرد. سایتوکین‌های التهابی (TNF-α و IL-6) در سیستم عصبی محیطی از طریق گیرنده‌های کاپسایسین، کانال ولتاژی سدیم، کلسیم و پتاسیم باعث افزایش حساس سازی گیرندهٔ درد می‌شوند (۱۵، ۸، ۲).

آرتریت روماتوئید شایع‌ترین بیماری اتو ایمیون و التهابی مزمن با سبب‌شناسی[8] نامشخص می‌باشد و باعث بروز علایم التهابی مانند هایپرآلژزی، ادم و خوردگی مفاصل درگیر می‌شود (۲۳). نقش این سایتوکین‌ها در بروز علایم آرتریت روماتوئید آن‌چنان زیاد است که استفاده از مهار کننده‌های برخی از این سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α و IL-6 برای کاهش شدت این بیماری مورد توجه محققین می‌باشد (۲۵، ۲۴، ۳). ترشح سایتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-6 و IL-1β باعث افزایش فعالیت میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. در دو دههٔ اخیر توجه بسیار زیادی به نقش سلول‌های گلیال از جمله میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در فرایند درد شده است (۲۶، ۲۷).

در سال ۱۹۹۱ Garrison و همکارانش متوجه شدند که پس از ایجاد درد نوروپاتیک تعداد آستروسیت‌های فعال در نخاع افزایش می‌یابد و بعد از این مطالعه، گزارش‌های بسیار زیادی مبنی بر فعال شدن آستروسیت‌ها منتشر شد (۲۸). به طوری که مشاهدات زیادی نشان داد که بیان پروتئین GFAP[9] پس از ایجاد درد نوروپاتیک ناشی از آسیب‌های اعصاب محیطی، نخاع و عصب تری ژمینال افزایش می‌یابد (۳۰، ۲۹). آستروسیت‌های فعال شده نیز موجب تحریک و فعال شدن میکروگلیاها می‌شوند (۳۱). ایمپالس‌های ناشی از فیبرهای قطور مانند A-α و A-β جهت فعال شدن میکروگلیاها مورد نیاز می‌باشند اما تحریک فیبرهایی مانند C موجب تحریک و فعال

[1] Cytokine
[2] Interleukins
[3] Tumor necrosis factor
[4] Hyperalgesia
[5] Transient receptor potential cation channel subfamily V member
[6] Cluster of differentiation
[7] Intercellular adhesion molecule 1
[8] Etiology
[9] Glial fibrillary acidic protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

شدن این میکروگلیاها نمی‌گردند (۳۲). میکروگلیاها و آستروسیت‌ها دارای مجموعهٔ گیرنده‌هایی برای ناقلین عصبی[10] هستند و آزاد شدن مداوم ناقلین عصبی، ATP و نوروپتیدهایی مانند مادهٔ P (SubP)[11] در تغییر شکل و عملکرد میکروگلیاهای نخاع دخیل می‌باشند و باعث افزایش انتقال پیام درد می‌شوند (۳۵-۳۳). مطالعات زیادی نشان داد که مدل‌های التهابی مانند فرمالین، کارگینان، CFA[12] و Zymosan موجب افزایش فعالیت آستروسیت‌ها و میکروگلیاها می‌گردند (۳۹-۳۶).

میکروگلیا و آستروسیت‌ها پس از دریافت حس درد از گیرنده‌ها دچار تغییراتی در ساختار و عملکرد خود مانند از دست دادن توانایی بافر کردن ناقلین عصبی تحریکی و مهاری مانند گلوتامات و گابا، از بین رفتن ظرفیت بافری جهت یون‌ها و افزایش ترشح مدیاتورهای درد زا، پروستاگلاندین‌ها، نیتریت اکساید و سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شوند (۴۲-۳۹، ۲۶).

مطالعات اخیر نشان داده است که پس از ایجاد التهاب محیطی، فعال شدن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در نخاع موجب شروع تسهیل حس درد و ایجاد درد مزمن می‌شوند. سایتوکین‌های ترشح شده از میکروگلیا موجب افزایش فعالیت سیناپس‌های تحریکی شده و درد مرکزی را شدت می‌بخشند (۴۶-۴۳). این سایتوکین‌های مترشحه از سلول‌های گلیا و آستروسیت‌ها علاوه بر موارد ذکر شده موجب افزایش نوروتروفین‌ها مانند BDNF و پروستاگلاندین‌ها شده و از این مسیرها موجب ایجاد افزایش شدت آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی می‌گردند (۴۹-۴۷). همچنین CCL2/MCP-1 مشتق شده از آستروسیت‌ها جریان مهاری گابا را تضعیف و جریان تحریکی ناشی از گلوتامات را تحریک می‌کند و درد را تشدید می‌نمایند (۵۰). فعال شدن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها پس از ایجاد درد فقط محدود به نخاع نیست و مطالعاتی فعال شدن میکروگلیا در تالاموس را به دنبال آسیب نخاعی و آستروسیت‌ها را در قشر سینگولیت پس از بسته شدن عصب سیاتیک و ایجاد درد نوروپاتیک نشان داده‌اند (۵۱، ۵۰). بر اساس این شواهد امروزه استفاده از داروهایی که موجب جلوگیری از فعال شدن میکروگلیاها می‌شود یک رویکرد برای جلوگیری از بروز و تسکین درد می‌باشد (۵۳، ۵۲). در این راستا باید اشاره نمود که TNF-α و IL-6 سایتوکین‌هایی هستند که با حمله به غشای سینوویال و ایجاد التهاب مزمن نقش کلیدی در ایجاد درد التهابی مزمن و آرتریت روماتوئید بازی می‌کنند (۵۴). لذا مدل‌های تجربی رایج در آزمایشگاه‌ها ابزار مناسبی برای مطالعه بر روی دردهای مزمن و التهابی می‌باشند.

[14] Allodynia
[15] Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
[16] Neuronal nitric oxide synthases

مدل‌های تجربی مختلفی برای ایجاد آرتریت روماتوئید استفاده می شودکه عبارتند از:

۱- CFA ۲- Carrageenan ۳- CIA[13] ۴- Zymosan

در تمام این مدل‌ها پیدایش هایپرآلژزی حرارتی، آلودنیای مکانیکی[14] و اختلال حرکتی ناشی از درد گزارش شده است (۵۵).

مدل CFA

CFA که حاوی باکتری مایکوباکتروم توبرکلوزیس کشته شده است، در روغن معدنی استریل معلق می‌باشد و به طور گسترده به‌عنوان مدل تجربی آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. از آن جا که این مدل قادر است این بیماری را به خوبی تقلید کند به یکی از مدل‌های حیوانی آرتریت روماتوئید تبدیل گشته است. این مدل جهت شناخت عملکرد داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID)[15] مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین جهت ارزیابی درد نیز کاربرد دارد (۵۷، ۵۶).

مونوآرتریت ایجاد شده با CFA دارای دو فاز است، فاز اول (التهابی) که افزایش آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α و IL-6 و IL-1β باعث ایجاد ادم، هایپرآلژزی و آلودینیای مکانیکی می‌گردد (۵۹، ۵۸). فاز دوم (آرتریتی) که ناشی از بالا ماندن سطح سرمی سایتوکین‌های مذکور و آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۶۰، ۵۸).

بنابراین التهاب ایجاد شده توسط CFA با افزایش فعالیت سایتوکین‌ها و ایجاد رادیکال‌های آزاد همراه است که نقش مهمی در ایجاد علایم پاتولوژی مانند التهاب ایفاء می‌کند. آنتی اکسیدانت‌ها دارای اثرات حفاظتی علیه آسیب‌های ایجاد شده به وسیلهٔ رادیکال‌های آزاد اکسیژنی هستند بنابراین دارای اثرات درمانی بر روی علایم التهابی می‌باشند (۶۱).

تزریق CFA موجب افزایش تولید نیتریک اکساید سنتاز عصبی (nNOS)[16] می‌گردد به طوری که مهار تولید این عامل باعث کاهش معنی‌دار هایپرآلژزی و ادم می‌گردد (۶۲).

از دیگر عوامل اصلی ایجاد حساسیت مرکزی در نخاع می‌توان به nNOS اشاره نمود که موجب افزایش بیان CGRP در نورون‌ها در سیستم عصبی می‌گردد (۶۲). التهاب محیطی ناشی از تجویز CFA منجر به تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود که به دنبال آن رفتارهایی مانند آلودنیای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی بروز می‌کند. مطالعات نشان داده است که به دنبال التهاب محیطی ناشی از القاء CFA، میکروگلیاها توسط

[10] Neurotransmitters
[11] Substance P
[12] Complete freund's adjuvant
[13] Collagen-induced arthritis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

سایتوکین‌های پیش التهابی فعال می‌شوند که فعالیت این سلول‌ها همراه با آستروگلیاها موجب بروز آلودینای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی می‌شوند (۶۴، ۶۳). به طوری که امروزه استفاده از مهار کنندهٔ میکروگلیاها مانند مینوسایکلین[17]، فلوئوروسیترات[18]، پروپنتیفیلین[19] و آلفا -آمینو آدیپات[20] برای کاهش شدت درد و جلوگیری از ایجاد درد مزمن مورد توجه محققین قرار گرفته است (۳۹).

تجویز داروی مینوسایکلین به‌عنوان مهارکنندهٔ میکروگلیا در مدل التهابی ناشی از تزریق CFA موجب کاهش شدت درد حاد و مزمن و علایم التهاب در هر دو فاز حاد و مزمن می‌گردد (۶۵).

القاء التهاب با استفاده از CFA باعث بروز هایپرآلژزی از روز اول تزریق می‌گردد که آن را به سایتوکین‌هایی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۶ نسبت داده‌اند. به طوری که سایتوکین‌های مذکور علاوه بر کاهش آستانهٔ تحریک گیرنده‌های درد از طریق سیستم عصبی مرکزی، با تحریک ترشح ناقلین عصبی مانند مادهٔ P و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (CGRP)[21] موجب تسهیل درد می‌گردند (۶۶).

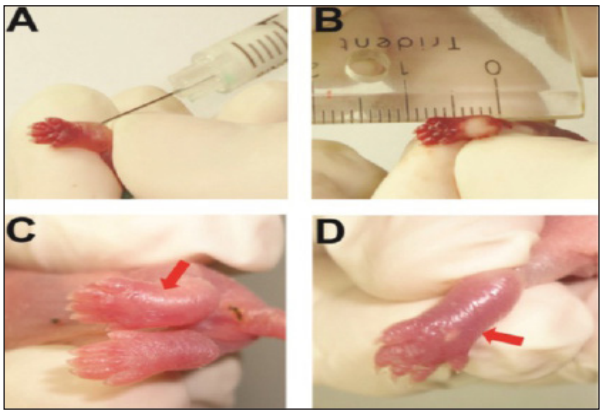
تغییرات هایپرآلژزی ناشی از القاء التهاب در پای تزریق شده از حیوان آزمایشگاهی مشاهده شده است و این در حالی است که Taniguchi و همکارانش نشان دادند تداوم التهاب ناشی از تزریق CFA باعث ایجاد هایپرآلژزی در هر دو پای موش می‌شود و اندام‌های دیگر را نیز درگیر می‌کند (۶۷).

مطالعات دکتر زرین قلم و همکارانش نشان داده است که تزریق کف‌پایی CFA منجر به هایپر آلژزی حرارتی در پای تزریق شده می‌شود (۶۸).

مطالعات دیگر بیانگر این مطلب هستند که حیوان پای آرتریتی خود را جهت حرکت کردن استفاده می‌کند و غیر از تفاوت ظاهری، تفاوت دیگری از نظر فعالیتی معمولاً دیده نمی‌شود. مهم‌ترین مشخصهٔ مقایسه‌ای این نوع درد التهابی القاء هایپر آلژزی و آلودینیا در پای تزریق شده است (۶۹). تزریق CFA باید درگونه‌های مختلف حیوانی بر اساس مکان تزریق با مقادیر داده شده صورت گیرد. افزایش میزان تزریق باعث بروز آسیب‌های بافتی در محل مورد تزریق می‌گردد. یکی از جنبه‌های مفید این روش این است که با تزریق تک دوز کف پایی مدل القاء می‌گردد. جزئیات نحوه و میزان تزریق در جدول ۱ نوشته شده است.

در ادامه باید اشاره نمود که تغییر سایتوکین‌های التهابی و همچنین تغییر در رفتار سلول‌های خونی درگیر در ایمنی در طول دردهای التهابی و پاسخگویی به درمان‌های رایج درد التهابی مانند کورتیکو آستروئیدها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۷۱، ۷۰). علاوه بر ثابت شدن نقش سایتوکین IL-6 در روند درد و التهاب ناشی از تزریق CFA، مطالعاتی اثرات ضد درد مهارکنندهٔ این سایتوکین را نشان می‌دهد (۷۲).

تزریق کف‌پایی CFA باعث افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF-α و IL-6 و IL-1β شده که موجب القای هایپرآلژزی و آلودینیای مکانیکی در پای محل تزریق می‌گردد. این سایتوکین‌ها با افزایش بیان گیرندهٔ برادی‌کنین باعث از بین رفتن سایتو اسکلت عروق و ایجاد منافذی در آن‌ها می‌شود که ایجاد این



تصویر ۲- التهاب ایجاد شدهٔ ناشی از تزریق کف‌پایی CFA (۷۳).
تصویر A: در لحظهٔ تزریق CFA، تصویر B: همان روز پس از تزریق CFA، تصویر C: سه روز پس از تزریق CFA، تصویر D : شش روز پس از تزریق CFA.

جدول ۱- نحوه و میزان تزریق در مدل CFA.

گونه	زیر جلدی(ml)	درون جلدی(ml)	درون صفاقی (ml)	کف‌پایی (ml)
موش سوری	<۰/۱	-	<۰/۰۵	<۰/۰۵
موش صحرایی	<۰/۱	<۰/۰۵	<۰/۱	<۰/۱
خرگوش	<۰/۲۵	<۰/۰۵	-	<۰/۲۵

[17] Minocycline
[18] Fluorocitrate
[19] Propentophylline
[20] Alpha-aminoadipate
[21] Calcitonin gene related peptide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

شرایط باعث آسیب اندوتلیال، افزایش نفوذپذیری عروقی و ادم می‌گردد. از سوی دیگر تزریق CFA موجب افزایش تولید نیتریک اکساید (NO)[22] شده که از عوامل بسیار مهم در افزایش جریان بافت‌ها و نفوذپذیری عروق و ایجاد ادم می‌باشد.

مدل Carrageenan

کارژینان اسم تجاری است که برای پلی ساکارید سولفاتهٔ استخراج شده از نوعی جلبک دریایی به کار می‌رود. این نوع جلبک بر حسب حل شدن در پتاسیم کلر به انواع: κ, ι, ε, μ و λ تقسیم می‌گردد (۷۴).

این ماده باعث ایجاد ادم در پای حیوانات مانند موش شده و یک روش معمول و ساده برای ایجاد التهاب در محل مورد نظر بدون ایجاد آسیب و جراحت می‌باشد. از این مدل می‌توان جهت بررسی درد ناحیهٔ پا استفاده نمود (۷۵، ۷۶).

برای ایجاد التهاب از کارژینان یک تا سه درصد محلول در نرمال سالین با دوز ۵۰ تا ۱۵۰ میکرولیتر به صورت کف‌پایی استفاده می‌شود (۷۷).

معمولاً از دوزهای بالاتر به منظور ایجاد مدل‌های آزمایشگاهی و پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید استفاده می‌گردد (۷۸، ۷۹).

ادم ایجاد شدهٔ ناشی از تزریق کارژینان وابسته به سن و دو فازی می‌باشد. در این التهاب میانجی‌های متفاوتی مانند هیستامین، سرتونین، برادی‌کنین و پروستاگلاندین دخیل هستند که باعث افزایش نفوذپذیری عروق شده و التهاب را شدت می‌بخشد (۸۰-۸۲). التهاب ناشی از تزریق کارژینان باعث افزایش حضور نوتروفیل‌ها در محل آسیب می‌گردد (۸۳).

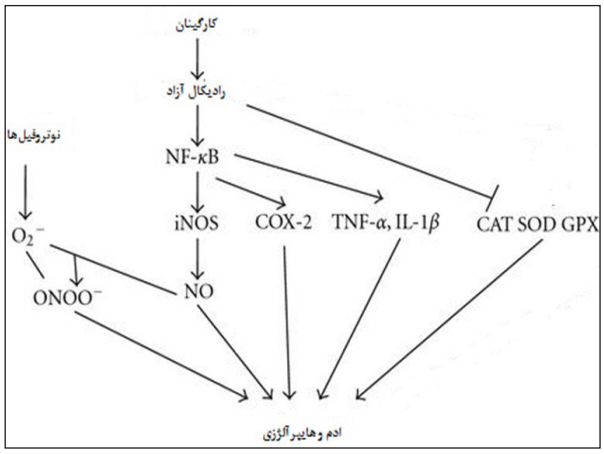
در تزریق سیستمیک و یا موضعی کارژینان، میانجی‌هایی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱ بتا و اینترلوکین ۶ افزایش می‌یابد.

التهاب محیطی ناشی از تجویز کارژینان منجر به شرایطی می‌شود که با آزاد شدن سایتوکین‌های التهابی و فعال‌شدن میکروگلیاها در سیستم عصبی مرکزی رفتارهایی مانند آلودنیای مکانیکی و هایپرآلژزی حرارتی ایجاد می‌گردد (۸۰، ۸۴، ۸۵). التهاب محیطی ناشی از این مدل باعث فعال شدن میکروگلیاها در نخاع گردیده و به شروع و مزمن شدن درد کمک می‌کند. گزارشات حاکی از آن است که پس از تزریق ماینوسایکلین میزان درد و آلودنیای مکانیکی کاهش می‌یابد (۸۶).

البته مطالعات اخیر نشان داده است که میزان سیکلو اکسیژناز (COX)[23] نیز در محل آسیب افزایش چشمگیری پیدا می‌کنند که این علایم می‌توانند با استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بهبود یابد (۸۷).

فاکتور مهم دیگر در التهاب حاد، وجود نیتریک اکساید می‌باشد که در شرایط پاتولوژی و در سه ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز عصبی، نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS)[24] و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)[25] وجود دارد (۸۸). کارژینان موجب افزایش تولید و آزاد شدن نیتریک اکساید در محل آسیب می‌گردد (۸۸).

تزریق مهارکنندهٔ غیر اختصاصی نیتریک اکساید سنتاز (NOS)[26] مانند ان جی –مونو متیل ال -آرژنین (L-NMMA)[27] موجب مهار نیتریک اکساید سنتاز ایجاد شده به دنبال تزریق کارژینان می‌گردد (۸۸). مطالعات نشان داده‌اند که التهاب ناشی از کارژینان مرتبط با آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌باشد که باعث افزایش مسیر NF-κB[28] می‌گردد (۸۹-۹۱). NF-κB خود از عوامل تحریک تولید iNOS می‌باشد که موجب افزایش تولید NO و ایجاد ادم و هایپرآلژزی می‌گردد (۹۲-۹۶).



تصویر ۳- روند ایجاد التهاب در مدل کارژینان (۹۷).

تزریق کارژینان با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد موجب افزایش بیان NF-κB شده و به واسطهٔ آن رونویسی و بیان سایتوکین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-1β را افزایش داده و این سایتوکین‌ها موجب ایجاد علایم التهاب مانند ادم و هایپرآلژزی می‌گردد. NF-κB از عوامل تحریک کنندهٔ تولید NO و COX بوده و از این مسیر نیز به افزایش علایم التهاب کمک می‌کند. از سوی دیگر افزایش رادیکال‌های آزاد باعث کاهش سطح آنزیم آنتی اکسیدانتی مانند SOD[29]، CAT[30] و GPX[31] شده و از این

[22] Nitric oxide
[23] Cyclooxygenase
[24] Inducible nitric oxide synthases
[25] Endothelial nitric oxide synthases
[26] Nitric oxide synthases
[27] NG-monomethyl L-arginine
[28] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
[29] Superoxide dismutase
[30] Catalase
[31] Glutathione peroxidase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

طریق موجب افزایش شدت التهاب می‌گردد.

از نقاط قوت این مدل می‌توان به قدرت و سرعت ایجاد التهاب و ایجاد علایمی نظیر ادم و هایپر آلژزی و درگیر کردن سلول‌های T و افزایش سایتوکین‌های التهابی و همچنین پاسخ دهی به داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی اشاره کرد. این درحالی است که آسیب رساندن به سیستم ایمنی و به‌خصوص ماکروفاژها در دوزهای بالا از نقاط ضعف این روش محسوب می‌گردد. همچنین به سبب تضعیف شدید سیستم ایمنی انواع سرطان ایجاد می‌گردد و این دارو دارای اثرات سمیتی روی کبد و کلیه می‌باشد (۹۸، ۸۸).

مدل Collagen-Induced Arthritis

این مدل که به طور معمول برای ایجاد آرتریت روماتوئید القاء می‌گردد، دارای علایم بسیار زیادی شبیه آرتریت می‌باشد (۹۹). CIA بر روی فراوان‌ترین پروتئین غضروف که محل اثر بیماری آرتریت روماتوئید می‌باشد اثر گذاشته و باعث افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی مثل فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱ بتا می‌گردد.

این مدل برای شناخت مکانیسم احتمالی بیماری‌های خود ایمنی و نقش سلول‌های خودی در شروع و پیشرفت بیماری و طراحی روش‌های درمانی جدید کاربرد دارد (۱۰۰).

امروزه این روش برای ارزیابی عملکرد بیولوژی دارو و درمان‌های جدید که هدف اثر آن‌ها بر عوامل سایتوکینی مثل فاکتور نکروز تومور آلفا واینترلوکین ۱ بتا می‌باشد، تجاری سازی شده است (۱۰۰).

اگر چه تعداد مطالعات انجام شده برای بررسی میگروگلیاها محدود می‌باشد اما در این مدل نیز مانند نمونه‌هایی که ذکر شد فعال شدن میکروگلیاها را پس از ایجاد التهاب محیطی مشاهده می‌کنیم که درمان جهت جلوگیری از فعال شدن این گلیاها باعث کاهش حس درد می‌شود (۱۰۱).

مدل CIA دارای شباهت‌های بسیار زیادی با آرتریت روماتوئید است که شامل هایپرآلژزی در سینوویال، افزایش ترشحات سلول‌های تک هسته‌ای، از بین رفتن غضروف مفاصل و بیان ژن‌های کلاس دو مجموعهٔ سازگاری بافتی (MHC)[32] اصلی می‌باشد. مهم‌ترین تفاوت این مدل با آرتریت روماتوئید، عدم بیان روماتوئید فاکتور (RF)[33] در این مدل بر خلاف آرتریت روماتوئید می‌باشد. اگر چه سلول‌های ایمنی B و T مانند آرتریت روماتوئید بیان می‌شوند که ایمونو پاتولوژی این مدل ناشی از فعالیت همین سلول‌ها (B و T) در برابر کلاژن نوع دو است (۱۰۲، ۱۰۰).

این مدل با تزریق کلاژن نوع دو همراه با محلول در دم موش انجام می‌شود. در موش سوری این محلول CFA و در موش صحرایی محلول IFA[34] می‌باشد.

تزریق باید با دقت و به مقدار ۵۰ میکرولیتر انجام شود در غیر این صورت موجب آسیب بافتی و التهاب شدید در ناحیهٔ تزریق می‌گردد (۱۰۳).

مدل زایموزان

زایموزان یک ترکیب شیمیایی است که از پلی ساکاریدهای دیوارهٔ سلولی Saccharomyces cerevisiae که دارای واحدهای تکرار شونده از گلوگز است، تشکیل شده است (۱۰۴). تزریق آن به پای موش موجب واکنش‌های التهابی می‌گردد (۱۰۶، ۱۰۵).

این مدل با تزریق این ماده با غلظت ۰/۳۱۳ میلی‌گرم تا حداکثر ۶/۲۵ میلی‌گرم در کف پای موش ایجاد شده و باعث ایجاد هایپرآلژزی حرارتی و مکانیکی و ادم می‌گردد. میزان و شدت این علایم وابسته به مدت زمان پس از تزریق و دوز مادهٔ تزریق شده می‌باشد. به طوری که هایپرآلژزی حرارتی در دوزهای بالاتر از ۲/۵ میلی‌گرم ایجاد می‌گردد (۱۰۶).

همچنین بیشترین هایپرآلژزی را در ساعت چهار بعد از تزریق دیده می‌شود. در مقابل در هایپرآلژزی حرارتی در دو نوبت به بیشینهٔ خود می‌رسد. به صورتی که با دوز ۲/۵ میلی‌گرم بیشینهٔ هایپرآلژزی در دقیقهٔ ۳۰ اتفاق می افتد اما با دوز۲۵/۶ میلی‌گرم بیشینه در چهارمین ساعت پس از تزریق خواهد بود.

از نقاط قوت این مدل می‌توان به درگیر بودن سیستم ایمنی و سایتوکین‌ها اشاره نمود (۱۰۷).

در مدل التهاب ناشی از تزریق زایموزان نیز فعال شدن میکروگلیاها هم در سیستم عصبی مرکزی در مدل حیوانی و هم در مدل کشت سلولی مشاهده شده است. این سلول‌ها با ترشح ناقل عصبی گلوتامات اثرات تحریکی خود را اعمال می‌کنند. مطالعات نشان داده که تزریق این ماده باعث فعال شدن میکروگلیاها و ایجاد التهاب در سیستم عصبی مرکزی می‌شود و استفاده از داروی مینوسایکلین باعث جلوگیری از فعال شدن این سلول‌ها و به دنبال آن کاهش التهاب در این قسمت می‌گردد (۱۰۹، ۱۰۸).

نتیجه‌گیری

با استفاده از مدل‌های التهابی علاوه بر بررسی تغییرات رفتار و مکانیسم‌های سلولی مولکولی دخیل در ایجاد درد حاد و مزمن ناشی از آرتریت روماتوئید می‌توان

[32] Major histocompatibility complex
[33] Rheumatoid factor
[34] Incomplete freund's adjuvant

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

تأثیر درمان‌های مختلف را در حیوانات مبتلا مطالعه نمود. هرچه مدل انتخاب شده به شرایط انسانی نزدیک‌تر باشد از ارزش بیشتری برخوردار خواهد بود. در بین مدل‌های ارائه شده CIA پر کاربردترین مدل می‌باشد ولی مسلماً انتخاب مناسب‌ترین مدل به نوع مطالعه و موضوع مورد پژوهش بستگی دارد. این مقاله با جمع آوری انواع مدل‌های تجربی رایج در این زمینه سعی به معرفی رایج‌ترین مدل‌های تجربی داشته است. مکانیسم‌های ایجاد آرتریت روماتوئید و همچنین درد حاد و مزمن در هر یک از مدل‌های ارائه شده متفاوت است لذا انتخاب یک مدل مناسب، وابستگی غیر قابل اغماض به نوع مطالعه و طراحی آن دارد.

منابع

1. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. Am J Med. 2007; 120(11): 936-9.

2. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31(5): 986-1000.

3. Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N, Buchan G, Tang B, et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 1988; 18(11): 1797-802.

4. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007; 45(2): 27.

5. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990; 41(3): 273-81.

6. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-α, IL-1α, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. J Clin Rheumatol. 1998; 17(4): 288-92.

7. Ahmad SF, Ansari MA, Zoheir KM, Bakheet SA, Korashy HM, Nadeem A, et al. Regulation of TNF-α and NF-κB activation through the JAK/STAT signaling pathway downstream of histamine 4 receptor in a rat model of LPS-induced joint inflammation. J Immunol. 2015; 220(7): 889-98.

8. Park C-K, Lü N, Xu Z-Z, Liu T, Serhan CN, Ji R-R. Resolving TRPV1-and TNF-α-mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1. J Neurosci. 2011; 31(42): 15072-85.

9. Khan A, Diogenes A, Jeske N, Henry M, Akopian A, Hargreaves K. Tumor necrosis factor α enhances the sensitivity of rat trigeminal neurons to capsaicin. Neuroscience. 2008; 155(2): 503-9.

10. Sappington RM, Calkins DJ. Contribution of TRPV1 to microglia-derived IL-6 and NFκB translocation with elevated hydrostatic pressure. Invest Ophthalmol Vis. 2008; 49(7): 3004-17.

11. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng J-K, Ji R-R. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. J Neurosci. 2008; 28(20): 5189-94.

12. 菊池宏信. Thermo-sensitive transient receptor potential vanilloid (trpv) channels in mouse adipocytes. University of Tokyo. 2014. http://hdl.handle.net/2261/58150.

13. Kikuchi H, Oguri G, Yamamoto Y, Takano N, Tanaka T, Takahashi M, et al. Thermo-Sensitive transient receptor potential vanilloid (trpv) channels regulate il-6 expression in mouse adipocytes. J Cardiovasc Pharmacol. 2015; 4(4).

14. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. Int J Biol Sci. 2012; 8(9): 1254-66.

15. Proprioceptor, cutaneous receptor and pain receptor. http://katie humanbio. blogspot.com/2008/04/proprioceptors - cutaneous - receptors - pain.html.

16. Lo SK, Everitt J, Gu J, Malik AB. Tumor necrosis factor mediates experimental pulmonary edema by ICAM-1 and CD18-dependent mechanisms. J Clin Invest. 1992; 89(3): 981.

17. Chandrasekharan UM, Siemionow M, Unsal M, Yang L, Poptic E, Bohn J, et al. Tumor necrosis factor α (TNF-α) receptor-II is required for TNF-α–induced leukocyte-endothelial interaction in vivo. Blood. 2007; 109(5): 1938-44.

18. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. J Endocrinol. 1992; 131(2): 710-4.

19. Campos MM, Souza GE, Calixto JB. Modulation of kinin B 1 but not B 2 receptors-mediated rat paw edema by IL-1β and TNFα. Peptides. 1998; 19(7): 1269-76.

20. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. Basic Res Cardiol. 2009; 104(1): 78-89.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

21. Goldblum SE, Sun WL. Tumor necrosis factor-alpha augments pulmonary arterial transendothelial albumin flux in vitro. Am J Physiol. 1990; 258(2): L57-L67.

22. Angelini DJ, Hyun S-W, Grigoryev DN, Garg P, Gong P, Singh IS, et al. TNF-α increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006; 291(6): L1232-L45.

23. Di Giovine FS, Nuki G, Duff GW. Tumour necrosis factor in synovial exudates. Ann Rheum Dis. 1988; 47(9): 768-72.

24. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). Biomed Rep. 2013; 1(2): 177-84.

25. Woodrick R, Ruderman EM. Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2010; 68(3): 211-7.

26. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat. Rev. Neurosci. 2009; 10(1): 23-36.

27. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nat Neurosci. 2007; 10(11): 1361-8.

28. Garrison C, Dougherty P, Kajander K, Carlton S. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. Brain Res. 1991; 565(1): 1-7.

29. Vega-Avelaira D, Moss A, Fitzgerald M. Age-related changes in the spinal cord microglial and astrocytic response profile to nerve injury. Brain Behav. 2007; 21(5): 617-23.

30. Stuesse S, Crisp T, McBurney D, Schechter J, Lovell J, Cruce W. Neuropathic pain in aged rats: behavioral responses and astrocytic activation. Experimental Brain Research. 2001; 137(2): 219-27.

31. Röhl C, Lucius R, Sievers J. The effect of activated microglia on astrogliosis parameters in astrocyte cultures. Brain Res. 2007; 1129: 43-52.

32. Suter MR, Berta T, Gao Y-J, Decosterd I, Ji R-R. Large a-fiber activity is required for microglial proliferation and p38 MAPK activation in the spinal cord: different effects of resiniferatoxin and bupivacaine on spinal microglial changes after spared nerve injury. Mol Pain. 2009; 5: 53. doi: 10.1186/1744-8069-5-53.

33. D'Antoni S, Berretta A, Bonaccorso CM, Bruno V, Aronica E, Nicoletti F, et al. Metabotropic glutamate receptors in glial cells. Neurochem Res. 2008; 33(12): 2436-43.

34. Masmoudi-Kouki O, Gandolfo P, Leprince J, Vaudry D, Pelletier G, Fournier A, et al. PACAP stimulates biosynthesis and release of endozepines from rat astrocytes. Ann N. Y Acad Sci. 2006; 1070: 411-6.

35. Gosselin R, Dansereau M, Pohl M, Kitabgi P, Beaudet N, Sarret P, et al. Chemokine network in the nervous system: a new target for pain relief. Curr Med Chem. 2008; 15(27): 2866-75.

36. Shan S, Hong C, Mei H, Ting-Ting L, Hai-Li P, Zhi-Qi Z, et al. New evidence for the involvement of spinal fractalkine receptor in pain facilitation and spinal glial activation in rat model of monoarthritis. Pain. 2007; 129(1): 64-75.

37. Sweitzer S, Colburn R, Rutkowski M, DeLeo J. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1β expression that correlates with pain behavior in the rat. Brain Res. 1999; 829(1): 209-21.

38. Sun Y-N, Luo J-Y, Rao Z-R, Lan L, Duan L. GFAP and Fos immunoreactivity in lumbo-sacral spinal cord and medulla oblongata after chronic colonic inflammation in rats. World J Gastroenterol. 2005; 11(31): 4827-32.

39. Gosselin R-D, Suter MR, Ji R-R, Decosterd I. Glial cells and chronic pain. Neuroscientist. 2010; 16(5): 519-31.

40. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends Neurosci. 2001; 24(8): 450-5.

41. Ghorbani Gazar S, Talebi F. Immune System in central nervous system. Shefaye Khatam. 2013; 1(1): 49-54.

42. Sajadian A, Jafarian M, Khodaie B, Mohammad Sadeghi S, Ghaemi A. Reduction of neuroinflammation in epilepsy by using induced pluripotent stem (ips) cells-derived astrocytes. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 56-64.

43. Xu J-T, Xin W-J, Zang Y, Wu C-Y, Liu X-G. The role of tumor necrosis factor-alpha in the neuropathic pain induced by Lumbar 5 ventral root transection in rat. Pain. 2006; 123(3): 306-21.

44. Stohwasser R, Giesebrecht J, Kraft R, Müller EC, Häusler KG, Kettenmann H, et al. Biochemical analysis of proteasomes from mouse microglia: Induction of immunoproteasomes by interferon-γ and

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

lipopolysaccharide. Glia. 2000; 29(4): 355-65.

45. Breder CD, Tsujimoto M, Terano Y, Scott DW, Saper CB. Distribution and characterization of tumor necrosis factor-α-like immunoreactivity in the murine central nervous system. J Comp Neurol. 1993; 337(4): 543-67.

46. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science. 2000; 288(5472): 1765-8.

47. Li C-Q, Xu J-M, Liu D, Zhang J-Y, Dai R-P. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to the pain hypersensitivity following surgical incision in the rats. Mol Pain. 2008; 4: 27. doi: 10.1186/1744-8069-4-27.

48. Lu VB, Biggs JE, Stebbing MJ, Balasubramanyan S, Todd KG, Lai AY, et al. Brain-derived neurotrophic factor drives the changes in excitatory synaptic transmission in the rat superficial dorsal horn that follow sciatic nerve injury. J Physiol. 2009; 587(5): 1013-32.

49. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. Exp Neurol. 2005; 192(2): 444-62.

50. Gao Y-J, Zhang L, Samad OA, Suter MR, Yasuhiko K, Xu Z-Z, et al. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain. J Neurosci. 2009; 29(13): 4096-108.

51. Kuzumaki N, Narita M, Hareyama N, Niikura K, Nagumo Y, et al. Chronic pain-induced astrocyte activation in the cingulate cortex with no change in neural or glial differentiation from neural stem cells in mice. Neurosci Lett. 2007; 415(1): 22-7.

52. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. J Neurosci. 2003; 23(3): 1026-40.

53. Svensson CI, Marsala M, Westerlund A, Calcutt NA, Campana WM, Freshwater JD, et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia is a critical link in inflammation-induced spinal pain processing. J Neurochem. 2003; 86(6): 1534-44.

54. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. Arthritis Res Ther. 2005; 7(4): R807-16.

55. Nagakura Y, Okada M, Kohara A, Kiso T, Toya T, Iwai A, et al. Allodynia and hyperalgesia in adjuvant-induced arthritic rats: time course of progression and efficacy of analgesics. J Pharm Exp Ther. 2003; 306(2): 490-7.

56. Philippe L, Gegout-Pottie P, Guingamp C, Bordji K, Terlain B, Netter P, et al. Relations between functional, inflammatory, and degenerative parameters during adjuvant arthritis in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1997; 273(4): R1550-R6.

57. Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. J Leukoc Biol. 2001; 70(6): 849-60.

58. Zaringhalam J, Akbari A, Tekieh E, Manaheji H, Rezazadeh S. Achillea santolina reduced serum IL-6 level and hyperalgesia during CFA-induced inflammation in male Wistar rats. J Chin Integr Med. 2010; 12: 1180-9.

59. Boyce-Rustay JM, Zhong C, Kohnken R, Baker SJ, Simler GH, Wensink EJ, et al. Comparison of mechanical allodynia and the affective component of inflammatory pain in rats. Neuropharmacol. 2010; 58(2): 537-43.

60. Rodriguez-Vita J, Lawrence T. The resolution of inflammation and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2010; 21(1): 61-5.

61. Fraser GL, Gaudreau GA, Clarke P, Ménard DP, Perkins MN. Antihyperalgesic effects of δ opioid agonists in a rat model of chronic inflammation. Br J Pharmacol. 2000; 129(8): 1668-72.

62. Boettger MK, Üceyler N, Zelenka M, Schmitt A, Reif A, Chen Y, et al. Differences in inflammatory pain in nNOS-, iNOS-and eNOS-deficient mice. Eur J Pain. 2007; 11(7): 810-8.

63. Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Complete freunds adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. Eur J Neurosci. 2004; 20(2): 467-73.

64. Clark AK, Gentry C, Bradbury EJ, McMahon SB, Malcangio M. Role of spinal microglia in rat models of peripheral nerve injury and inflammation. Eur J Pain. 2007; 11(2): 223-30.

65. Nasseri B, Nazemian V, Manaheji H, Zaringhalam J. Microglia are involve in pain related behaviors during the acute and chronic phase of arthritis inflammation. J Cell Mol Anesth. 2016; 1(4): 137-45.

66. Cahill C, Morinville A, Hoffert C, O'Donnell D, Beaudet A. Up-regulation and trafficking of δ opioid receptor in a model of chronic inflammation: implications

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

for pain control. Pain. 2003; 101(1): 199-208.

67. Taniguchi N, Kanai S, Kawamoto M, Endo H, Higashino H. Study on application of static magnetic field for adjuvant arthritis rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2004; 1(2): 187-91.

68. Zaringhalam J, Manaheji H, Mghsoodi N, Farokhi B, Mirzaiee V. Spinal μ-opioid receptor expression and hyperalgesia with dexamethasone in chronic adjuvant-induced arthritis in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008; 35(11): 1309-15.

69. Chover-Gonzalez AJ, Harbuz MS, Tejedor-Real P, Gibert-Rahola J, Larsen PJ, Jessop DS. Effects of stress on susceptibility and severity of inflammation in adjuvant-induced arthritisa. Ann N Y Acad Sci. 1999; 876(1): 276-86.

70. LeHoang P, Sterkers M, Thillaye B, De Kozak Y, Coscas G, Faure JP. Primate model of uveoretinitis and vasculitis/experimental autoimmune uveoretinitis induced in cynomolgus monkeys by retinal s antigen. Ophthalmic Res. 2008; 40(3-4): 181-8.

71. Guex-Crosier Y, Raber J, Chan C-C, Kriete MS, Benichou J, Pilson RS, et al. Humanized antibodies against the alpha-chain of the IL-2 receptor and against the beta-chain shared by the IL-2 and IL-15 receptors in a monkey uveitis model of autoimmune diseases. J Immunol. 1997; 158(1): 452-8.

72. Tekieh E, Manaheji H, Zeinalzadeh E. Role of serum interleukin-6 level on hyperalgesia and spinal mu-opioid receptor expression during the complete Freund's adjuvant-induced chronic inflammation. Kaums Journal (FEYZ). 2012; 16(3): 196-204.

73. Malheiros JM, Amaral C, Leslie ATS, Guinsburg R, Covolan L. An experimental model of neonatal nociceptive stimulation in rats. Bio Protocol. 2014; 4(21): 1-5.

74. van de Velde F, Lourenço ND, Pinheiro HM, Bakker M. Carrageenan: a food-grade and biocompatible support for immobilisation techniques. Adv Synth Catal. 2002; 344(8): 815-35.

75. Henriques MG, Silva PM, Martins MA, Flores CA, Cunha FQ, Assreuy-Filho J, et al. Mouse paw edema. a new model for inflammation? Braz. J. Med. Biol. Res. 1986; 20(2): 243-9.

76. Sugishit AE, Amagaya S, Ogihara Y. Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of mice and rats. J Pharmacobio-Dyn. 1981; 4(8): 565-75.

77. Rosen A, Lundeberg T, Bytner B, Nylander I. Central changes in nociceptin dynorphin B and Met-enkephalin-Arg-Phe in different models of nociception. Brain Res. 2000; 857(1): 212-8.

78. Radhakrishnan R, Bement MKH, Skyba D, Sluka KA, Kehl LJ. Models of muscle pain: carrageenan model and acidic saline model. Curr Protoc Pharmacol. 2004; 5(35): doi: 10.1002/0471141755.ph0535s25.

79. Porto G-G, Vasconcelos B, Silva-Junior V-A, Souza Andrade E. The use of carrageenan for limiting the mandibular movement in rats: A preliminary experimental study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010; 15(4): 653-7.

80. Cuzzocrea S, Sautebin L, De Sarro G, Costantino G, Rombolà L, Mazzon E, et al. Role of IL-6 in the pleurisy and lung injury caused by carrageenan. J Immunol. 1999; 163(9): 5094-104.

81. Rosa MD, Willoughby D. Screens for anti-inflammatory drugs. J Pharm Pharmacol. 1971; 23(4): 297-8.

82. Di Rosa M, Giroud J, Willoughby D. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J Patho. 1971; 104(1): 15-29.

83. Lyons CR. The role of nitric oxide in inflammation. Adv Immunol. 1995; 60: 323-71.

84. Yao Z-a, Xu L, Wu H-g. Immunomodulatory function of κ-carrageenan oligosaccharides acting on LPS-activated microglial cells. Neurochem Res. 2014; 39(2): 333-43.

85. Choi H-S, Roh D-H, Yoon S-Y, Moon J-Y, Choi S-R, Kwon S-G, et al. Microglial interleukin-1β in the ipsilateral dorsal horn inhibits the development of mirror-image contralateral mechanical allodynia through astrocyte activation in a rat model of inflammatory pain. Pain. 2015; 156(6): 1046-59.

86. Schreiber KL, Beitz AJ, Wilcox GL. Activation of spinal microglia in a murine model of peripheral inflammation-induced, long-lasting contralateral allodynia. Neurosci Lett. 2008; 440(1): 63-7.

87. Handy RLC, Moore PK. A comparison of the effects of L-NAME, 7-NI and L-NIL on carrageenan-induced hindpaw oedema and NOS activity. Br J Pharmacol. 1998; 123(6): 1119-26.

88. Omote K, Hazama K, Kawamata T, Kawamata M,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]

Nakayaka Y, Toriyabe M, et al. Peripheral nitric oxide in carrageenan-induced inflammation. Brain Res. 2001; 912(2): 171-5.

89. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. Free Radic Biol Med. 1990; 9(6): 515-40.

90. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact. Acta Biochim Pol. 2012; 59(3): 323-31.

91. Moyana T, Lalonde J. Carrageenan-induced intestinal injury: possible role of oxygen free radicals. Ann Clin Lab Sci. 1991; 21(4): 258-63.

92. Yang Y, Yu T, Lian Y-j, Ma R, Yang S, Cho JY. Nitric oxide synthase inhibitors: a review of patents from 2011 to the present. Expert Opin Ther Pat. 2015; 25(1): 49-68.

93. Watanabe K, Inai S, Jinnouchi K, Bada S, Hess A, Michel O, et al. Nuclear-factor kappa B (NF-kappa B)-inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) pathway damages the stria vascularis in cisplatin-treated mice. Anticancer Res. 2001; 22(6C): 4081-5.

94. Sakaguchi Y, Shirahase H, Kunishiro K, Ichikawa A, Kanda M, Uehara Y. Synergistic effect of nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibitors on carrageenan-induced paw edema in rats. Arzneimittelforschung. 2006; 56(10): 695-9.

95. Meller S, Cummings C, Traub R, Gebhart G. The role of nitric oxide in the development and maintenance of the hyperalgesia produced by intraplantar injection of carrageenan in the rat. Neuroscience. 1994; 60(2): 367-74.

96. Gautam M, Kumar R, Prasoon P, Ray SB. Antinociceptive effect of 1400 W, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, following hind paw incision in rats. Nitric Oxide. 2015; 50: 98-104.

97. Huang SS, Chiu CS, Chen HJ, Hou WC, Sheu MJ, Lin YC, et al. Antinociceptive activities and the mechanisms of anti-inflammation of asiatic Acid in mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011: 1-10. doi:10.1155/2011/895857.

98. Wakabayashi K, Inagaki T, Fujimoto Y, Fukuda Y. Induction by degraded carrageenan of colorectal tumors in rats. Cancer Lett. 1978; 4: 171-6.

99. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. J Exp Med. 1977; 146(3): 857-68.

100. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α. Arthritis Rheum. 1993; 36(12): 1681-90.

101. Patro N, Sharma A, Kariaya K, Patro I. Spirulina platensis protects neurons via suppression of glial activation and peripheral sensitization leading to restoration of motor function in collagen-induced arthritic rats. Indian J Exp Biol. 2011; 49: 739-48.

102. Holmdahl R, Andersson ME, Goldschmidt TJ, Jansson L, Karlsson M, Malmstrom V, et al. Collagen induced arthritis as an experimental model for rheumatoid arthritis. APMIS. 1989; 97(7-12): 575-84.

103. Holmdahl R, Jansson L, Larsson E, Rubin K, Klareskog L. Homologous type II collagen induces chronic and progressive arthritis in mice. Arthritis Rheum. 1986; 29(1): 106-13.

104. Sato M, Sano H, Iwaki D, Kudo K, Konishi M, Takahashi H, et al. Direct binding of Toll-like receptor 2 to zymosan, and zymosan-induced NF-κB activation and TNF-α secretion are down-regulated by lung collectin surfactant protein A. J Immunol. 2003; 171(1): 417-25.

105. Gemmell DK, Cottney J, Lewis AJ. Comparative effects of drugs on four paw oedema models in the rat. Agents Actions. 1979; 9(1): 107-16.

106. Damas J, Remacle-Volon G. Mast cell amines and the oedema induced by zymosan and carrageenans in rats. Eur J Pharmacol. 1986; 121(3): 367-76.

107. Meller S, Gebhart G. Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat. Eur J Pain. 1997; 1(1): 43-52.

108. Converse AK, Larsen EC, Engle JW, Barnhart TE, Nickles RJ, Duncan ID. 11C-(R)-PK11195 PET imaging of microglial activation and response to minocycline in zymosan-treated rats. J Nucl Med. 2011; 52(2): 257-62.

109. Harrigan TJ, Abdullaev IF, Jourd'heuil D, Mongin AA. Activation of microglia with zymosan promotes excitatory amino acid release via volume-regulated anion channels: the role of NADPH oxidases. J Neurochem. 2008; 106(6): 2449-62.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.98]