

از اسید استیک تا اکسازولون: مروری مقایسه‌ای بر مدل‌های القای شیمیایی کولیت اولسراتیو

زهرا نکویی شهرکی^۱، نفیسه عبدالحی^۱، فاطمه صحرانیان^۱، محمدعلی تخشید^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: کولیت اولسراتیو، یک بیماری التهابی مزمن روده بزرگ است که شیوع بالایی در جوانان دارد. ارایه‌ی راه‌های پیشگیری و درمان نیاز به مطالعات انسانی و بکارگیری مدل‌های حیوانی دارد. هدف این مطالعه‌ی مروری، بررسی روش‌های اصلی القا شیمیایی کولیت در مدل‌های حیوانی می‌باشد.

روش‌ها: PubMed و Google Scholar با کلمات کلیدی «کولیت اولسراتیو» و «مدل حیوانی» و «القاء شیمیایی مورد جستجو قرار گرفت. اطلاعات مربوط به مواد شیمیایی اصلی، حیوانات مورد استفاده و ویژگی بالینی هر روش جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که اسید استیک، سدیم دکستران سولفات، تری‌نیترو بنزویک اسید و اکسازولون بیشترین کاربرد در مدل‌های القا شیمیایی کولیت دارند. هر روش ویژگی‌های آسیب‌زایی خاص خود دارد و با جنبه‌ای از بیماری کولیت در انسان انطباق دارد. موش‌های صحرایی و موش‌های کوچک بیشترین کاربرد را در ایجاد مدل‌های کولیت دارند. در کنار آنها از خوک و سگ با دستگاه گوارش شبیه انسان نیز استفاده می‌گردد. عوامل متعددی مانند دوز و غلظت ماده‌ی شیمیایی، دفعات تجویز، جنسیت، سن و نژاد حیوان بر نتایج مطالعات اثرگذار هستند.

نتیجه‌گیری: مدل‌های حیوانی کولیت اولسراتیو می‌توانند به شناخت آسیب‌شناسی، تشخیص و درمان کولیت اولسراتیو کمک کنند. با توجه به چندگانگی نحوه‌ی ایجاد بیماری کولیت در انسان، مدل‌های شیمیایی می‌تواند به شخصی‌سازی درمان بیماران کولیت کمک کند.

واژگان کلیدی: کولیت اولسراتیو، مدل‌های حیوانی، القا شیمیایی

ارجاع: نکویی شهرکی زهرا، عبدالحی نفیسه، صحرانیان فاطمه، تخشید محمدعلی. از اسید استیک تا اکسازولون: مروری مقایسه‌ای بر مدل‌های القای شیمیایی کولیت اولسراتیو. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۴): ۸۸۹-۸۹۷.

مقدمه

کولیت اولسراتیو، یک بیماری التهابی دستگاه گوارش است که التهابی روده بزرگ و کولون را درگیر می‌کند (۱). شیوع این بیماری در همه جوامع افزایش یافته و تبدیل به یک مشکل جهانی شده است (۲). این بیماری همراه با دوره‌های بهبودی و عود مکرر است و می‌تواند منجر به فیبروز و سرطان روده بزرگ در بیماران گردد (۳). کولیت اولسراتیو، اغلب در سنین کار و فعالیت اجتماعی یعنی ۱۵ تا ۳۰ سالگی آغاز می‌شود و عواقب اقتصادی و اجتماعی زیادی به همراه دارد (۴).

۵-آمینوسالیسیلیک اسید برای بیماران با فعالیت خفیف تا متوسط و کورتیکواستروئیدها برای بیمارانی با کولیت اولسراتیو با شدت متوسط تا شدید تجویز می‌شوند. آزاتیوپرین، مهارکننده‌های JAK

کیناز، و اوستکینوماپ از سایر داروهای این بیماری محسوب می‌گردند (۵). متأسفانه، تا ۳۰ درصد از بیماران به این درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند و نیاز به درمان‌های آندوسکوپی و جراحی دارند. علاوه بر این، استفاده از این داروها می‌تواند منجر به عوارض جانبی متعددی شود. از این‌رو به روش‌های درمانی جدیدی برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی نیاز است (۱). در همین زمینه اثربخشی داروهای گیاهی مانند سیلی مارین (۶)، روغن هسته انگور (۷)، و عصاره شیرین بیان (۸) در کنترل التهاب در مدل‌های حیوانی کولیت نشان داده شده است.

برنامه‌ی تحقیقاتی بنیاد کرون و کولیت ۲۰۲۴-۲۰۲۹ بر پیشگیری، بهبودی و بازگرداندن بیماران به عملکرد طبیعی و بهبود کیفیت زندگی

۱- کارشناس، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- استاد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمدعلی تخشید: استاد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Email: takhshidma@sums.ac.ir

امکان بررسی اولیه را پیش از به کارگیری در بیماران فراهم می‌سازند (۱۸). با این وجود هر روش محدودیت‌هایی در تطابق با شرایط انسانی دارند (۱۹، ۲۰). در این مقاله‌ی مروری به بررسی مزایا و معایب روش‌های اصلی القا شیمیایی کولیت اولسراتیو پرداخته می‌شود. امید است با ایجاد یک جمع‌بندی جامع از اطلاعات موجود در منابع علمی، ابزاری مهم برای تحقیقات آینده در زمینه‌ی روش‌های نوین دارویی در درمان کولیت اولسراتیو فراهم آید (شکل ۱).

روش‌ها

در این مطالعه، موتورهای جستجوگر PubMed و Google Scholar با کلمات کلیدی «کولیت اولسراتیو» و «مدل حیوانی» و القاء شیمیایی مورد جستجو قرار گرفت. چهار ماده اسید استیک، سدیم دکستران سولفات، تری‌نیترو بنزوئیک اسید، و آگرازولون که بیشترین کاربرد در مدل‌های القا شیمیایی کولیت در حیوانات آزمایشگاهی دارند انتخاب شدند. ویژگی‌های مورد بررسی شامل نحوه‌ی آسیب‌زایی، تغییرات ایمنولوژیک، شباهت آناتومیک و فیزیولوژیک مدل حیوانی با انسان، دوز و غلظت ماده شیمیایی مورد نیاز، تعداد دفعات تجویز و اثر جنسیت، سن و نژاد مدل‌های حیوانی و میزان انطباق آن با کولیت اولسراتیو در انسان مورد بررسی قرار گرفت.

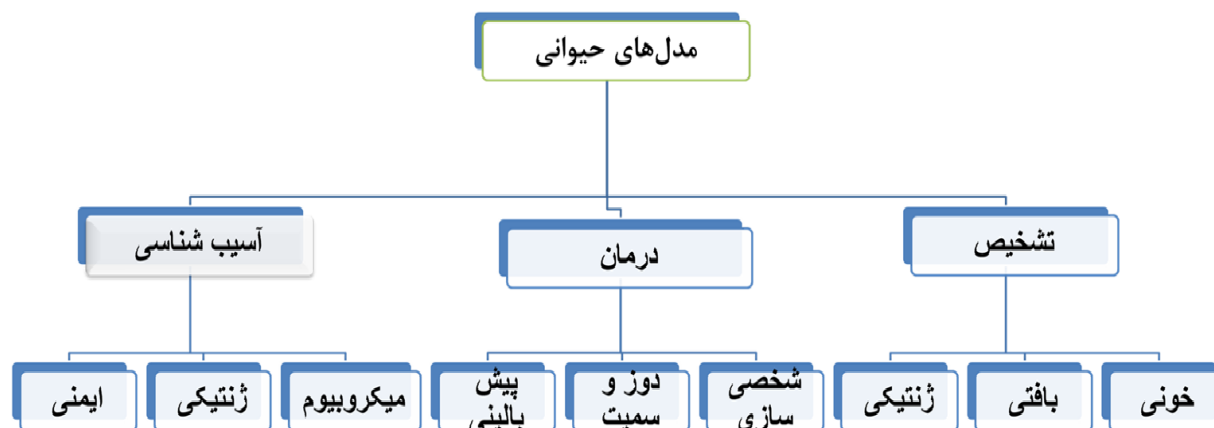
یافته‌ها

مواد شیمیایی مورد استفاده جهت القا کولیت:

بررسی منابع موجود نشان داد که چهار ماده‌ی دکستران سدیم سولفات (DSS)، اسید استیک، تری‌نیترو بنزن سولفونیک اسید (TNBS) و آگرازولون به ترتیب دارای بیشترین استفاده در مطالعات مربوط به القا شیمیایی کولیت در مدل‌های حیوانی می‌باشند. در ادامه به بررسی ویژگی هر یک از این مدل‌ها پرداخته می‌شود (جدول ۱).

متمرکز شده است. در این برنامه بر ضرورت استفاده از مدل‌های حیوانی به عنوان یک بخش مکمل مطالعات انسانی تأکید شده است (۹). مدل‌های حیوانی کولیت اولسراتیو عمدتاً در جوندگانی مانند موش با استفاده از مواد شیمیایی محرک مانند دکستران سولفات سدیم (DSS (Dextran sulfate sodium)، تری‌نیترو بنزن سولفونیک (TNBS)، آگرازولون، و اسید استیک ایجاد می‌شوند. مکانیسم ایجاد بیماری در هر مدل متفاوت و جنبه خاصی از بیماری را در برمی‌گیرد. مدل DSS با تخریب سد اپیتلیال موجب نفوذ نوتروفیل‌ها، از دست رفتن ساختار کریپت‌ها و خونریزی می‌شود که مشابه آسیب‌های کولیت اولسراتیو انسانی است (۱۰). آگرازولون باعث التهاب از نوع Th2 و کاهش سلول‌های جامی و التهاب مخاطی می‌شود که شباهت‌های بافت شناختی با کولیت اولسراتیو دارد (۱۱). مدل TNBS عمدتاً به عنوان مدل بیماری کرون استفاده می‌شود، اما در برخی شرایط خاص می‌تواند برای مطالعات مرتبط با کولیت اولسراتیو نیز به کار رود (۱۲). در مدل القا شده با اسید استیک، التهاب، نکروز مخاط و زیر مخاط، نفوذ نوتروفیل‌ها، گشاد شدن عروق، ادم و زخم ایجاد می‌گردد که شباهت زیادی با کولیت اولسراتیو انسانی دارد (۱۳، ۱۴).

مدل‌های حیوانی کولیت اولسراتیو می‌توانند به شناخت آسیب شناسی، تشخیص و درمان کولیت اولسراتیو کمک کنند (شکل ۱). این مدل‌ها به شناخت نقش سیستم ایمنی، اختلال سد اپیتلیال، عوامل ژنتیکی و میکروبیوتا در ایجاد کولیت کمک نموده است (۱۵). از مدل‌های حیوانی همچنین برای آزمودن اثر داروهای ضدالتهابی پیش از ورود به کارآزمایی بالینی استفاده می‌گردد (۱۶) و به پژوهشگران امکان می‌دهند داروها را در شرایطی مشابه با تنوع بیماران آزمایش و به پزشکی فرد محور کمک کنند (۱۷). جبران محدودیت‌های کارآزمایی بالینی اهمیت دیگر مدل‌های حیوانی می‌باشد. برخی درمان‌های آزمایشی پرخطر یا تهاجمی هستند و مدل‌های حیوانی



شکل ۱. نقش مدل‌های حیوانی در آسیب‌شناسی، تشخیص و درمان کولیت اولسراتیو

جدول ۱. ویژگی‌های مواد شیمیایی مورد استفاده در ایجاد کولیت اولسراتیو تجربی

مدل / ویژگی	DSS	اسید استیک	TNBS	اگزازولون
نوع آسیب	آسیب مستقیم به اپیتلیوم	نکروز شیمیایی مخاط کولون	پاسخ ایمنی	پاسخ ایمنی
نوع التهاب	حاد یا مزمن	حاد و موقتی	مزمن	حاد
پاسخ ایمنی	Th1/Th17	نفوذ نوتروفیل‌ها	Th1 مانند کرون	Th2 مانند کولیت
مدت بروز	۵-۷ روز	۱-۳ روز	۳-۷ روز	۲-۴ روز
روش تجویز	محلول در آب آشامیدنی	تزریق رکتال	تزریق رکتال	تزریق رکتال
مدل انسانی	کولیت اولسراتیو	کولیت حاد ساده	بیماری کرون	کولیت اولسراتیو
کنترل‌پذیری	با دوز و مدت مصرف	قابل کنترل با غلظت	وابسته به دوز	بسیار حساس به دوز
حیوانات	موش و رت	موش و رت	موش و رت	معمولاً موش
مزایا	سادگی، مدل مزمن	ارزان، سریع	شباهت به کرون	شباهت بالا به کولیت
معایب	غیر اختصاصی	برگشت‌پذیر سریع	نیاز به اتانول	مرگ و میر در دوز بالا

دکستران سولفات سدیم

متداول‌ترین روش القا شیمیایی کولیت در حیوانات آزمایشگاهی استفاده از DSS است. DSS پلی‌ساکاریدی محلول در آب می‌باشد. از DSS با وزن مولکولی ۴۰ تا ۵۰ کیلو دالتونی در آب آشامیدنی برای ایجاد کولیت استفاده می‌گردد. DSS موجب آسیب لایه اپیتلیوم روده و ورود باکتری‌ها و آنتی‌ژن‌های لومینال به مخاط و گسترش التهاب در بافت کولون می‌شود (۲۱). مدل القایی DSS در مقایسه با سایر مدل‌های القایی ساده‌تر و سطحی از یکنواخت‌تری از ضایعه را روده بزرگ ایجاد می‌کند. علائم کولیت ناشی از DSS در روز سوم تا هفتم ظاهر می‌گردند با تنظیم دوز و مدت زمان تجویز DSS، امکان ایجاد مدل‌های حاد و مزمن وجود دارد. دوز DSS از ۱ درصد (با علائم خفیف و شروع تأخیری) تا ۳ درصد متغیر است. کولیت حاد با تجویز ۴ تا ۹ روزه DSS و کولیت مزمن با تجویز مداوم غلظت‌های پایین DSS یا تجویز دوره‌ای DSS برای مثال، ۴ دوره تجویز با DSS به مدت ۷ روز القا می‌شود (۲۲). کولیت ناشی از DSS همراه با افزایش تولید $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-6 و IL-1 β در روزهای اولیه القا بیماری می‌باشد (۲۳).

اسید استیک

کولیت ناشی از اسید استیک از نظر آسیب‌شناسی، ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک و نوع واسطه‌های التهابی مشابه کولیت در انسان است. این روش، ارزان‌ترین و در دسترس‌ترین روش ایجاد کولیت می‌باشد. تجویز محلول اسید استیک به صورت داخل رکتومی باعث افزایش نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت روده، نکروز گسترده پوشش مخاطی و زیر مخاطی، اتساع رگ‌های خونی، ادم و زخم می‌شود که در کولیت انسانی شایع است (۸). القای کولیت با استفاده از اسید استیک با بیهوشی سریع در موش‌ها با اتر آغاز می‌شود. متعاقباً، با استفاده از یک لوله پلی اورتان با قطر خارجی ۲ میلی‌متر، ۱-۲ میلی‌لیتر اسید استیک (۳-۴ درصد) در عمق ۶-۸ سانتی‌متری کولون تزریق می‌شود. بسته به غلظت اسید

استیک ۱ تا ۳ روز بعد کولیت ایجاد می‌گردد (۱۴). مشیری و همکاران نشان دادند که تزریق درون رکتومی ۱۰۰ میکرولیتر اسید استیک ۴ درصد می‌تواند به عنوان یک دوز بهینه جهت القای کولیت حاد تجربی در موش‌های BALB/c مورد استفاده قرار گیرد (۲۴).

دی و تری‌نیترو بنزن سولفونیک اسید

استفاده از تری‌نیترو بنزن سولفونیک اسید (TNBS) جهت القاء کولیت در بررسی پیش‌بالینی اثر ترکیبات طبیعی مانند ضد التهاب‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها استفاده می‌شود (۲۵). در شروع القا کولیت ناشی از TNBS، یک دوز واحد تجویز می‌شود تا منجر به التهاب حاد شود. این باعث ایجاد پاسخ Th1 می‌شود که طی ۲-۳ روز رخ می‌دهد. حساسیت اولیه با TNBS می‌تواند به صورت رکتال یا از طریق پوست انجام شود. سپس تجویز به مدت ۶ روز ادامه می‌یابد تا پاسخ حساسیت تأخیری ایجاد شود. شدت و درجه التهاب در کولیت ناشی از TNBS بسته به عوامل ژنتیکی حیوان و وجود یا عدم وجود باکتری‌های فعال‌کننده سلول‌های T متفاوت است. سلول‌های CD4 T به شدت با پاسخ‌های ایمنی با واسطه Th1 از طریق سیتوکین IL-12 مرتبط هستند، که علائم آن را شبیه به بیماری مزمن می‌کند (۲۶).

دی نیترو بنزن سولفونیک اسید (DNBS) همانند TNBS باعث التهاب و نکروز و ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد. در مقایسه با القای TNBS، DNBS به دلیل ماهیت بسیار اکسیداتیو خود خطرناک‌تر است و خطر انفجار را در تماس با بازیهایی مانند هیدروکسیدهای سدیم و پتاسیم افزایش می‌دهد. بنابراین DNBS از این جهت به TNBS برای القای کولیت برتری دارد. کولیت ناشی از DNBS یک مدل مناسب برای مطالعه نقش افسردگی و پیامدهای آن بر فعال شدن مجدد کولیت در موش‌ها است (۲۷).

اگزازولون

تجویز درون رکتومی دوزهای بالای اگزازولون (۶ میلی‌گرم در اتانول) دو روز پس از تجویز، التهاب سریعی را در قسمت انتهایی

برای مدل کولیت اولسراتیو القا شده توسط DSS با واسطه Th2 قابل استفاده هستند، در حالی که مدل TNBS با واسطه Th1 برای موش‌های BALB/c مناسب‌تر است (۳۳). برخی از محققان معتقدند که مدل موشی DSS کولیت انسانی را منعکس می‌کند، در حالی که کولیت ناشی از TNBS، بر اساس مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، بیشتر شبیه بیماری کرون است (۳۴). در مقایسه با موش‌های صحرایی، موش‌ها مزایای بی‌شماری در مطالعه‌ی پاتوژنز و مکانیسم‌های درمانی مرتبط با ژن‌های خاص ارائه می‌دهند. با این حال، به دلیل تفاوت‌های بین موش و انسان، محدودیت‌هایی همچنان وجود دارد.

خوکچه هندی

از کولیت ناشی از TNBS در خوکچه هندی برای بررسی همبستگی بین آسیب سیستم عصبی روده و کولیت استفاده شده است (۳۵). در میان جوندگان، خوکچه هندی حساس‌ترین حیوان به مواد ایجادکننده کولیت است و آنها را به یک مدل ایده‌آل برای تحقیقات ایمونولوژیکی تبدیل کرده است (۳۶). کولیت ناشی از DSS در خوکچه‌های هندی برای بررسی اثرات دارو بر سد اپیتلیال روده و مطالعه جنبه‌های عصبی و ایمونولوژیکی بیماری التهابی روده مناسب هستند. با این وجود، هزینه بالای مراقبت از حیوان محدودیت این مدل است (۳۶).

مدل‌های پستانداران غیر جونده:

خرگوش سفید نیوزیلندی، سگ، خوک و میمون از مدل‌های پستانداران غیر جونده می‌باشند (جدول ۳). در مقایسه با جوندگان، غیرجوندگان کمتر در تحقیقات کولیت استفاده می‌شوند. خرگوش سفید نیوزیلندی، به دلیل اندازه بزرگترش، امکان روش‌های بیوپسی آندوسکوپی را تسهیل می‌کند. القا کولیت در این حیوانات به روش DSS، امکان نظارت بر پیشرفت بیماری، از التهاب حاد تا فیبروز مزمن را فراهم می‌کند (۳۷). بیماری التهابی روده در سگ‌ها معمولاً

روده بزرگ موش‌های صحرایی ایجاد می‌کند که با التهاب شدید و خونریزی دهنده و ادم زیر مخاط مشخص می‌شود. کولیت ناشی از اگزازولون اغلب التهاب نوع Th2 را نشان داده است (۲۸). مطالعات نشان داده‌اند که کولیت ناشی از اگزازولون فقط بر روده بزرگ انتهایی تأثیر می‌گذارد. در این مدل، ویژگی‌های بافت‌شناسی و تولید سیتوکین‌های Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) از سلول‌های T لامینا پروپریا، مشابه کولیت اولسراتیو در انسان است (۲۹).

مدل‌های حیوانی مورد استفاده در ایجاد کولیت تجربی

جوندگان

جوندگان، متداول‌ترین مدل حیوانی جهت ایجاد کولیت تجربی می‌باشند. از سه گونه موش موش‌های صحرایی (Rats)، موش‌ها (Mice) و به میزان کمتر خوکچه هندی در این مطالعات استفاده می‌گردد. ویژگی‌های این سه مدل در جدول ۲ مقایسه شده است.

موش‌های صحرایی (Rats)

موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ-داولی و نژاد ویستار، سویه‌های رایج برای ایجاد کولیت اولسراتیو هستند. در موش‌های صحرایی کولیت با نوشیدن یا تنقیه مواد شیمیایی مانند اسید استیک (۱۴)، (۳۰) TNBS، (۳۱) DSS و اکسازولون (۳۲) القا می‌شود. تاکنون مطالعه‌ای در مورد حساسیت این دو گونه به روش‌های مختلف انجام نشده است. مدل موش صحرایی به دلیل ویژگی‌های آسیب واضح و پایداری آن به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. محدودیت مدل کولیت در موش صحرایی تفاوت‌های آن با کولیت انسانی است.

موش‌ها (Mice)

دوسویه‌ها از موش‌ها شامل BALB/c و C57BL/6J، مدل‌سازی القا شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. DSS و TNBS پرکاربردترین مواد شیمیایی برای ایجاد مدل‌های حیوانی کولیت در موش هستند. موش‌های C57BL/6J در برابر TNBS مقاوم هستند و

جدول ۲. ویژگی‌های جوندگان جهت ایجاد مدل کولیت اولسراتیو

ویژگی‌ها / حیوانات	موش	موش صحرایی	خوکچه هندی
حجم کولون	کوچک	متوسط	کوچک تا متوسط
سهولت نگهداری	آسان و ارزان	آسان	نسبتاً آسان
نژاد و سویه	BALB/c, C57BL/6	اسپراگ-داولی و ویستار	محدود
پاسخ ایمنی	شبیه انسان، مدل‌های ژنتیکی موجود	شبیه انسان	کمتر استفاده می‌شود
مدل رایج کولیت	AA, Oxazolone, TNBS, DSS	AA, TNBS, DSS	TNBS و DSS
مدت زمان القا	کوتاه تا متوسط	متوسط	کوتاه تا متوسط
اندازه نمونه بافتی	کوچک، نیاز به میکروسکوپ قوی	بزرگ‌تر و آسان‌تر	کوچک، مشابه موش
هزینه نگهداری	کم	متوسط	متوسط
دستکاری ژنتیکی	بسیار بالا	کم	ندارد

دکسترون سولفات سدیم (DSS)، تری نیتروبنزن سولفونیک (TNBS)، اسید استیک (AA)

جدول ۳. ویژگی‌های غیر جوندگان جهت ایجاد مدل کولیت اولسراتیو

ویژگی‌ها / حیوانات	خرگوش	سگ	میمون	خوک
حجم کولون	متوسط	بزرگ	بزرگ	بزرگ
هزینه نگهداری	متوسط	بسیار بالا	بسیار بالا	بالا
سهولت نگهداری	نسبتاً آسان	دشوار	بسیار دشوار	نسبتاً دشوار
سازگاری با آزمایش	نسبتاً آرام	نیاز به آموزش	بسیار حساس	آرام و سازگار
شباهت سیستم ایمنی به انسان	متوسط	بالا	بسیار بالا	بالا
مدل رایج القا کولیت	DSS, TNBS	مدل‌های جراحی	DSS, TNBS	DSS, TNBS
امکان نمونه برداری	آسان	آسان	محدود	آسان

دکسترین سولفات سدیم (DSS)، تری نیتروبنزن سولفونیک (TNBS)

خود به خود ایجاد می‌شود و دارای علت‌شناسی چند عاملی مشابه بیماری التهابی روده در انسان است (۳۸). علائم بیماری التهابی روده در سگ‌ها شبیه انسان و شامل استفراغ، اسهال، کاهش وزن و تغییرات التهابی می‌باشد (۳۹) تنقیه TNBS و اسید استیک ۶ درصد، نیز می‌توانند در سگ‌ها علائم بالینی و تغییرات بافتی مشابه با بیماران کولیت ایجاد کند (۴۰). سگ به دلیل شباهت به شرایط انسانی، به عنوان یک مدل حیوانی عالی برای مطالعه کولیت است اما هزینه‌ی بالای استفاده از سگ‌ها یک عیب بالقوه می‌باشد. خوک‌ها نیازهای غذایی، پاسخ‌های ایمنولوژیکی و ویژگی‌های آناتومیکی و فیزیولوژیکی مشابه با انسان دارند. از این‌رو استفاده از خوک‌ها علیرغم هزینه‌ی بالا، مدل مناسبی برای مطالعه کولیت مرتبط با تغذیه، متابولیسم و ایمنی می‌باشند. در همین رابطه کولیت ناشی از DSS با موفقیت در بچه خوک‌های ۳ تا ۱۵ روزه ایجاد شده است (۴۱). تجویز DSS با فعال سازی مسیر NF- κ B موجب التهاب گسترده در روده بزرگ خوک می‌گردد (۴۲).

میمون‌ها به دلیل شباهت بیولوژیکی به انسان‌ها، منبع ارزشمندی برای تحقیقات زیست پزشکی هستند. تحقیقات نشان داده است که میمون‌های رزوس دچار التهاب روده خود به خودی می‌شوند که شبیه

بیماری التهابی روده در انسان است. میمون‌ها ویژگی‌های بالینی، پاسخ‌های ایمنی و الگوهای بیان ژنی مشابه کولیت انسانی را نشان می‌دهند با این حال، محدودیت دسترسی به آنها، استفاده از آنها را در تحقیقات پیش‌بالینی را محدود می‌کند (۴۳).

مدل‌های غیر پستانداران

مگس سرکه، گورخرماهی، و کرم الگانس از جمله مدل‌های غیر پستاندار می‌باشند. ویژگی‌های این مدل‌ها در جدول ۴ خلاصه شده است. این گونه‌ها دارای شباهت ژنی و آناتومیکی با انسان هستند. برخلاف مدل‌های پستانداران اندازه کوچک‌تر و سرعت تولید مثل بیشتری دارند. به عنوان یک حیوان آزمایشگاهی کم هزینه، گورخرماهی مزایای برجسته‌ای در مطالعه جنبه‌های ژنتیکی و محیطی ایجاد کولیت دارد و به دلیل شفافیت نوری امکان ردیابی مستقیم و پویا توسعه بیماری را فراهم می‌کند. التهاب روده گورخرماهی ناشی از TNBS یا DSS با اختلالات میکروبیوتای روده، پاسخ‌های ایمنی و تغییرات عصبی، مشابه کولیت انسان است (۴۴، ۴۵).

مگس سرکه (دروزوفیلا ملانوغاستر) چندین ویژگی آناتومیکی شبیه به انسان دارد. تکثیر و تمایز سلول‌های اپیتلیال روده در این مدل مشابه روده مهره‌داران است و به ارائه بینش در مورد مکانیسم‌های

جدول ۴. ویژگی‌های مدل‌های غیر پستاندار جهت ایجاد مدل کولیت اولسراتیو

حیوان/ویژگی	ماهی زبرا	مورغ	زنوبوس	مگس سرکه
رده‌ی جانوری	ماهی استخوانی	پرند	دوزیست	حشره
اندازه بدن	بسیار کوچک	متوسط	کوچک	بسیار کوچک
هزینه نگهداری	بسیار پایین	پایین	پایین تا متوسط	بسیار پایین
اصلاح ژنتیکی	بسیار بالا	متوسط	متوسط	بسیار بالا
مشاهده زنده بافت	بالا (شفاف بودن لاروها)	کم	متوسط	کم
نوع کولیت القایی	DSS, TNBS	تغذیه‌ای / التهابی	دارویی یا میکروبی	تغذیه و استرس اکسیداتیو
نوع پاسخ ایمنی	ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی	ایمنی ذاتی و تطبیقی	بیشتر ایمنی ذاتی	ایمنی ذاتی اولیه
مدت زمان آزمایش	کوتاه (۷-۳ روز)	متوسط	کوتاه	بسیار کوتاه (۱-۳ روز)

دکسترین سولفات سدیم (DSS)، تری نیتروبنزن سولفونیک (TNBS)

در انسان را پوشش می‌دهند. و محققان با توجه به هدف مطالعه مدل متناسب را انتخاب کنند. چون هر یک از این مدل‌ها بخشی از آسیب‌شناسی کولیت را در برمی‌گیرند تکرار یک تحقیق در مدل‌های مختلف می‌تواند اطلاعات جامع‌تری در مورد یک روش درمانی در اختیار محققان قرار دهد. در این میان مدل‌های جوندگان موش صحرایی و موش به طور گسترده‌ای برای بررسی آسیب‌زایی و ارزیابی روش‌های جدید درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. خوکچه هندی برای مطالعه جنبه‌های عصبی و ایمنولوژیکی کولیت مناسب است و خرگوش نیوزیلندی در روش‌های بیوپسی آندوسکوپی برتری دارد. در حالی که پستانداران بزرگتر مانند میمون‌ها و سگ‌ها اغلب کولیت خود به خودی را نشان می‌دهند که شباهت بیشتری به بیماران انسانی دارد. خوک‌ها مدل ارزشمندی برای مطالعه جنبه‌های تغذیه، متابولیسم و ایمنی مرتبط با کولیت ارائه می‌دهند. با وجود طیف وسیعی از مدل‌های موجود، هیچ‌کدام به طور کامل کولیت انسانی را شبیه‌سازی نمی‌کنند. تلاش‌های بیشتری برای توسعه یک درمان مناسب و کارآمد برای کولیت القایی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز به جهت فراهم آوردن زمینه این کار پژوهشی تشکر می‌گردد.

آسیب و ترمیم اپیتلیال روده کمک می‌کند (۴۶). کرم الگانس (*Caenorhabditis elegans*) در طول مرحله رشد بدنی شفاف دارد، بنابراین سلول‌های آن را می‌توان به راحتی با میکروسکوپ مشاهده کرد. همچنین تعاملات سلول‌های باکتریایی- روده‌ای را می‌توان به راحتی با کرم‌ها مطالعه کرد. با استفاده از DSS در کرم الگانس مدلی از کولیت اولسراتیو ایجاد و اثر محافظتی پلی‌فنول‌ها در بهبود استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت (۴۷). با این وجود کاربرد کرم‌ها در مطالعات کولیت به دلیل فقدان سیستم‌های ایمنی و گردش خون محدود است. به طور کلی و به دلیل تفاوت مدل‌های غیرپستاندار با انسان تعمیم یافته‌های تحقیقاتی حاصل از آنها به بیماری التهابی روده انسان با محدودیت مواجه است.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که مکانیسم شناخته شده، سهولت در تنظیم مدل حاد یا مزمن، تکرارپذیری و شباهت با کولیت انسانی چهار ویژگی مهم در استفاده از یک ماده شیمیایی در میان القا کولیت در حیوانات آزمایشگاهی است و به همین دلیل در بین چهار ماده DSS، TNBS، اگزازولون و اسید استیک، DSS دارای بیشترین استفاده در ایجاد کولیت اولسراتیو است (۴۸). نتایج این مطالعه نشان داد که هر مدل‌های حیوانی ویژگی‌های خاصی دارد و بخشی از پاتولوژی کولیت

References

- Modesto R, Estarreja J, Silva I, Rocha J, Pinto R, Mateus V. Chemically induced colitis-associated cancer models in rodents for pharmacological modulation: a systematic review. *J Clin Med* 2022; 11(10): 2739.
- Catalan-Serra I, Sebastian S. Global Inflammatory Bowel Disease: Opportunities and Challenges for a New Era. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(8): 1410-17.
- Yamamoto-Furusho JK, Gutierrez-Herrera FD. Molecular Mechanisms and Clinical Aspects of Colitis-Associated Cancer in Ulcerative Colitis. *Cells* 2025; 14(3): 162.
- Low D, Nguyen DD, Mizoguchi E. Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. *Drug Des Devel Ther* 2013; 17: 1341-57.
- Guo M, Wang X. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: A review. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(37): e35020.
- Takhshid MA, Rosta A, Tavasouli AR, Khabaz Z. Protective effects of silymarin on acetic acid-induced colitis in rats [in Persian]. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 21(84): 53-61.
- Takhshid M, Ai J, Tavasoli A, Ebrahimi L, Momenzadeh D. Protective effects of diets enriched with fish oil and grape seed extract on acetic acid induced colitis in Rat [in Persian]. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010; 12(1): 1-8.
- Takhshid M, Mehrabani D, Ai J, Zarepoor M. The healing effect of licorice extract in acetic acid-induced ulcerative colitis in rat model. *Com Clin Path* 2012; 21(6): 1139-44.
- Long D. Crohn's disease and ulcerative colitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines* 2024; 12(3): 689.
- Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 2014; 104(1): 15.25. 1-15.25. 14.
- Weigmann B, Neurath MF. Oxazolone-induced colitis as a model of Th2 immune responses in the intestinal mucosa. *Methods Mol Biol* 2016; 1422: 253-261.
- Silva I, Solas J, Pinto R, Mateus V. Chronic experimental model of TNBS-induced colitis to study inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(9): 4739.
- Takhshid MA, Ai J, Alavi SJ, Tavasoli AR. Effects of diets enriched with fish oil, vitamin A and vitamin E on experimental ulcerative colitis in rat's [in Persian]. *Feyz Med Sci J* 2007; 11(3): 8-14.
- Mousavinejad SN, Heydari S, Derakhshanfar A, Sabet Sarvestani R, Takhshid MA. The impact of metformin

- on reducing inflammation, edema, and colonic tissue damage in rats with acetic acid-induced ulcerative colitis [in Persian]. *J Mazandara Univ Med* 2025; 35(246): 12-21.
15. Hu Y, Ye Z, Wu M, She Y, Li L, Xu Y, et al. The communication between intestinal microbiota and ulcerative colitis: an exploration of pathogenesis, animal models, and potential therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 766126.
 16. Singh KNM, Koli PG. Animal models for preclinical drug research on ulcerative colitis: A review. *J sci soc* 2018; 45(2): 80-3.
 17. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 10(11): 1756283X17745029.
 18. Bilsborough J, Fiorino MF, Henkle BW. Select animal models of colitis and their value in predicting clinical efficacy of biological therapies in ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Dis* 2021; 16(5): 567-77.
 19. Tie S, Chen Y, Tan M. An evaluation of animal models for using bioactive compounds in the treatment of inflammatory bowel disease. *Food Frontiers* 2024; 5(2): 474-93.
 20. Wen C, Chen D, Zhong R, Peng X. Animal models of inflammatory bowel disease: category and evaluation indexes. *Gastroenterol Rep* 2024; 12 goae021.
 21. Takahashi N, Kitazawa C, Itani Y, Awaga Y, Hama A, Hayashi I, et al. Exploratory clinical characterization of experimentally-induced ulcerative colitis nonhuman primates. *Heliyon* 2020; 6(1): e03178
 22. Randhawa PK, Singh K, Singh N, Jaggi AS. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18(4): 279-88.
 23. Wang H, Fan C, Zhao Z, Zhai Z, Hao Y. Anti-inflammatory effect of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* A6 on DSS-induced colitis in mice. *J Appl Microbiol* 2022; 133(3): 2063-73.
 24. Moshiri M, Faghhih M, Ahmadzadeh F, Abedian Kenari S. Evaluation of different doses of acetic acid on the induction of acute ulcerative colitis and cytokine profile in BALB/c mice; An experimental study [in Persian]. *AUMJ* 2023; 12(4): 438-47.
 25. Rezende KS, Fernandes MR, de Faria BB, Guimarães RC, Freitas KC. Use of Animal Models in the Study of Colitis. *Experimental Animal Models of Human Diseases-An Effective Therapeutic Strategy: IntechOpen*; 2018.
 26. Mizoguchi A. Animal models of inflammatory bowel disease. *Prog Mol Biol Trans Sci* 2012; 105: 263-320.
 27. Morampudi V, Bhinder G, Wu X, Dai C, Sham HP, Vallance BA, et al. DNBS/TNBS colitis models: providing insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fat. *J Vis Exp* 2014; (84): e51297.
 28. Hoving JC, Keeton R, Höft MA, Ozturk M, Otieno-Odhiambo P, Brombacher F. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant Role in Oxazolone Colitis. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 4361043.
 29. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014; 15(7): 676-86.
 30. Qiu J, Wu C, Gao Q, Li S, Li Y. Effect of fecal microbiota transplantation on the TGF- β 1/Smad signaling pathway in rats with TNBS-induced colitis. *Ann Trans Med* 2022; 10(15): 825.
 31. Zhang H, Cai W, Xu D, Liu J, Zhao Q, Shao S. Effects of mesenchymal stem cells on Treg cells in rats with colitis. *Clin Exp Immunol* 2023; 214(3): 296-303
 32. El-Mahdy NA, El-Sayad ME, El-Kadem AH, Abu-Risha SE. Metformin alleviates inflammation in oxazolone induced ulcerative colitis in rats: plausible role of sphingosine kinase 1/sphingosine 1 phosphate signaling pathway. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021; 43(2): 192-202.
 33. Scheffele F, Fuss IJ. Induction of TNBS colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 2002; 49(1): 15.9. 1-9. 4.
 34. Li Y, Liu X-J, Su S-L, Yan H, Guo S, Qian D-W, et al. Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant Effects of Chrysanthemum Stem and Leaf extract on zebrafish inflammatory bowel Disease Model. *Molecules* 2022; 27(7): 2114.
 35. Robinson AM, Miller S, Payne N, Boyd R, Sakkal S, Nurgali K. Neuroprotective potential of mesenchymal stem cell-based therapy in acute stages of TNBS-induced colitis in guinea-pigs. *PLoS One* 2015; 10(9): e0139023.
 36. Sharma M, Sharma S, Wadhwa J. Improved uptake and therapeutic intervention of curcumin via designing binary lipid nanoparticulate formulation for oral delivery in inflammatory bowel disorder. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1): 45-55.
 37. Lei H, Johnson LA, Eaton KA, Liu S, Ni J, Wang X, et al. Characterizing intestinal strictures of Crohn's disease in vivo by endoscopic photoacoustic imaging. *Biomed Opt Express* 2019; 10(5): 2542-2555.
 38. Vázquez-Baeza Y, Hyde ER, Suchodolski JS, Knight R. Dog and human inflammatory bowel disease rely on overlapping yet distinct dysbiosis networks. *Nat Microbiol* 2016; 1(12): 1-5.
 39. Otoni CC, Heilmann RM, García-Sancho M, Sainz A, Ackermann MR, Suchodolski JS, et al. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2018; 32(3): 999-1008
 40. Kim R, Islam MS, Yoo Y-J, Shin H-Y, Lee JH, Cho J-H, et al. Anti-inflammatory effects of the *Aralia elata* and *Cirsium japonicum* in Raw264. 7 cells and in vivo colitis model in mice and dogs. *Biomed Pharmacother* 2022; 151: 113186.
 41. Pistol GC, Marin DE, Rotar MC, Ropota M, Taranu I. Bioactive compounds from dietary whole grape seed meal improved colonic inflammation via inhibition of MAPKs and NF- κ B signaling in pigs with DSS induced colitis. *J Funct Foods* 2020; 66: 103708
 42. Nielsen TS, Fredborg M, Theil PK, Yue Y, Bruhn LV, Andersen V, et al. Dietary red meat adversely affects disease severity in a pig model of DSS-induced colitis despite reduction in colonic pro-inflammatory gene expression. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1728.
 43. Wood J, Peck O. Idiopathic colitis and colon cancer in the cotton-top tamarin. *The Effects of Immune Cells*

- and Inflammation On Smooth Muscle and Enteric Nerves: CRC Press; 2020. p. 351-60.
44. Uyttebroek L, Pype C, Hubens G, Timmermans J-P, Van Nassauw L. Effect of TNBS-induced colitis on enteric neuronal subpopulations in adult zebrafish. *Eur J Histochem* 2020 ;64(3): 3161.
45. Hanyang L, Xuanzhe L, Xuyang C, Yujia Q, Jiarong F, Jun S, et al. Application of Zebrafish Models in Inflammatory Bowel Disease. *Fron Immunol* 2017;8: 501.
46. Lin J, Hackam DJ. Worms, flies and four-legged friends: the applicability of biological models to the understanding of intestinal inflammatory diseases. *Dis Model Mecha* 2011; 4(4): 447-56.
47. Wang W, Fu X, Xu J, Lv W, Han S, Wang Y, et al. Baicalein from *Scutellaria baicalensis* mitigates oxidative stress through the IIS pathway in a *C. elegans* model of ulcerative colitis. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1592244.
48. Adamkova P, Hradicka P, Kupcova Skalnikova H, Cizkova V, Vodicka P, Farkasova Iannaccone S, et al. Dextran Sulphate Sodium Acute Colitis Rat Model: A Suitable Tool for Advancing Our Understanding of Immune and Microbial Mechanisms in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Vet Sci* 2022; 9(5): 238.

From Acetic Acid to Oxazolone: A Comparative Review of Chemically Induced Ulcerative Colitis Models

Zahra Nekoei Shahraki¹, Nafise Abdollahi¹, Fatemeh Sahraeian¹, Mohammad Ali Takhshid²

Review Article

Abstract

Background: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease with a high prevalence in young adults. Developing strategies for prevention and treatment requires both clinical studies and the use of animal models. This review aimed to examine the main methods of chemically induced colitis in animal models.

Methods: PubMed and Google Scholar were searched using the keywords “*ulcerative colitis*”, “*animal model*”, and “*chemical induction*.” Data on the primary chemical agents, the animal species used, and the clinical features of each method were collected.

Findings: The findings indicate that acetic acid, dextran sodium sulphate, trinitrobenzene sulfonic acid, and oxazolone are the most commonly used agents for inducing colitis. Each method has its own pathogenic features and corresponds to specific aspects of ulcerative colitis in humans. Rats and mice are the most frequently used species for establishing colitis models. Pigs and dogs—due to gastrointestinal similarities to humans—are also employed. Several factors, including the dose and concentration of the chemical agent, frequency of administration, as well as the sex, age, and strain of the animals, significantly influence study outcomes.

Conclusion: Animal models of ulcerative colitis can contribute to understanding the pathogenesis, diagnosis, and treatment of the disease. Given the heterogeneous nature of ulcerative colitis in humans, chemically induced models may also support the development of personalized therapeutic approaches for patients.

Keywords: Ulcerative colitis, Disease Models, Chemically induced

Citation: Nekoei Shahraki Z, Abdollahi N, Sahraeian F, Takhshid MA. **From Acetic Acid to Oxazolone: A Comparative Review of Chemically Induced Ulcerative Colitis Models.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(864): 889- 97.

1- BS, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Shiraz, Iran

2- Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Mohammad Ali Takhshid, Professor, Department of Laboratory Sciences, School of Paramedical Sciences, Shiraz, Iran; Email: takhshidma@sums.ac.ir