



بررسی اثر اصلاح جیره غذایی بر وضعیت التهاب پوست زخم‌دار

موش‌های آزمایشگاهی نژاد C57BL/6

روزبه فلاحی^۱، محمد اسلام‌پناه^۲

^۱ بخش تحقیق، تولید و پرورش حیوانات آزمایشگاهی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

^۲ بخش پاتولوژی و اپیدمیولوژی دام، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

تاریخ دریافت: ۲۰ دی ماه ۱۳۹۹، تاریخ پذیرش: ۱۵ فروردین ۱۴۰۰

doi: 10.22059/jvr.2020.296337.3017 <https://dorl.net/dor/20.1001.1.20082525.1400.76.2.4.4>

چکیده

زمینه مطالعه: تأمین کامل نیازهای غذایی موش نژاد C57BL/6 نقش مهمی در جلوگیری از بروز سندروم التهاب پوست زخم‌دار ایفا می‌کند.

هدف: بررسی وضعیت التهاب پوست زخم‌دار در کلنی موش‌های نژاد C57BL/6 و اقدام برای کاهش آن از طریق اصلاح جیره غذایی بود.

روش کار: طی دوره دو ساله، کلنی موش‌های نژاد C57BL/6 یک مرکز پرورش از نظر وجود این سندروم تحت بررسی قرار گرفتند. در سال اول، حیوانات از غذای فشرده موش‌های غیر همخون و در سال دوم از جیره اصلاح شده بر اساس نیازهای غذایی این موش همخون استفاده کردند.

نتایج: در سال اول میانگین تعداد نوزادان متولد شده در هر زایمان موش‌های ماده، ۳ سر و در سال دوم ۶ سر بود. میزان تلفات نوزادان در سال اول ۷۵ درصد و در سال دوم صفر بود. تعداد کل موش‌های باقیمانده در کلنی، در سال اول ۲۲۰ سر و در سال دوم به ۱۱۰۰ سر افزایش پیدا کرد. از نظر علائم، در سال اول ۴۰ درصد موش‌های بالغ به این سندروم مبتلا شدند. مورخستگی‌ها بیشتر در پشت گردن و پشت بدن بود و شدت علائم از ملایم تا شدید مشاهده گردید. تلفات حتی در موارد شدید مشاهده نشد و بهبودی آن‌ها خود به خودی ولی بسیار کند بود. در کالبدگشایی، علائم بزرگی غدد لنفاوی زیر بغل و نیز بزرگی طحال و کبد مشاهده شد. در آزمایشات هیستوپاتولوژی زخم‌های پوستی، تجمع سلول‌های التهابی و اسفنجی شدن سلول‌های شاخی مشاهده گردید. در نمونه‌های غدد لنفاوی، طحال و کبد، تغییرات پاتولوژیکی از تجمع سلول‌های التهابی تا نکروز مشاهده شد. در سال دوم، تعداد مبتلایان کاهش چشمگیری داشته و به ۲ درصد رسید. شدت علائم خفیف و روند بهبود یافتگی آن‌ها سریع‌تر از سال قبل بود.

نتیجه‌گیری نهایی: با تأمین کامل نیازهای غذایی موش آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 می‌توان به میزان قابل توجهی از بروز سندروم التهاب پوست زخم‌دار جلوگیری کرد.

کلمات کلیدی: التهاب پوست زخم‌دار، سندروم، مورخستگی، موش آزمایشگاهی، C57BL/6

کپی‌رایت © تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است.

نویسنده مسئول: روزبه فلاحی، بخش تحقیق، تولید و پرورش حیوانات آزمایشگاهی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

پست الکترونیکی: fallahiroozbeh@gmail.com

مقدمه

(Atherosclerosis)، بیماری اتوایمیون اسکلوئیدرما (Scleroderma) و نیز به لحاظ وقوع بالای میکروفتالمی، تراکم کم استخوان و هیدروسفالی ارثی مورد استفاده قرار می‌گیرد. ولی متأسفانه حساس‌ترین نژاد به سندروم التهاب پوست زخم‌دار (Ulcerative dermatitis) می‌باشد. التهاب پوست زخم‌دار سندرومی وابسته به سن و با علت نامشخص در موش‌های آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 و نیز

موش آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 همخون (Inbred) بوده و یکی از نژادهای منحصر بفرد است که بیش از ۶ دهه در تحقیقات زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴). نسبت به سایر نژادها پرخاشگرتر، فعالیت بدنی بیشتر و طول عمر بیشتری دارد. در برابر تومورها به نسبت مقاوم می‌باشند. در تحقیقات قلبی عروقی، دیابت (نوع ۲) و چاقی، ژنتیک، ایمنی‌شناسی، نورو زیست‌شناسی، تصلب شرائین

نژادهایی که از آن به دست آمده‌اند می‌باشد که به حالت معمول و خود به خودی ایجاد می‌گردد (۱،۴). موربختگی بیشتر در پشت گردن، کتف‌ها، شانه‌ها، پشت بدن و کشاله ران که در ابتدا به حالت ملایم و به صورت منفرد و یا چندتایی و به شکل پوسته پوسته دیده می‌شود و سپس خارش شدید از نواحی سطحی به عمق پوست گسترش یافته و منجر به زخم می‌گردد. با بروز التهاب، تجمع سلول‌های نوتروفیل، لنفوسیت، ماکروفاژ و ماست سل (Mast cell) در ناحیه زخم ایجاد می‌گردد و در نهایت منجر به هیپرپلازی سلول‌های اپی‌تلیال، هیپرکراتوز، فیبروز شدن بافت مبتلا و نکروز می‌شود و ترمیم به تأخیر می‌افتد. در موارد معدودی علائم لنفادنوپاتی موضعی به صورت تورم غدد لنفاوی زیر بغل (Axillary lymph nodes) و نیز بزرگ شدن کبد و طحال که ناشی از واکنش‌های ایمنی می‌باشد نیز گزارش شده است (۱،۷،۸،۹،۱۱،۱۵) اولین گزارش این سندروم در موش‌های نژاد C57BL/6 در سال ۱۹۷۱ منتشر گردید (۹). گرچه علت ایجاد این سندروم نامشخص است ولی عوامل متعددی نظیر سن، جنس، عوامل محیطی (تغییرات درجه حرارت و رطوبت)، جیره غذایی و تغذیه، فصل، عفونت‌های میکروبی، وجود اجسام خارجی (مانند شماره گوش)، انگل‌های خارجی (بیشتر جرب‌ها)، زخم‌های حاصل از نزاع، تابیدن اشعه‌ها و اسکولیت ناشی از کمپلکس ایمنی (Immune Complex Vasculitis) (رسوب ایمونوگلوبولین‌ها یا کمپلمان‌ها در دیواره عروق) و تحلیل فولیکل‌های مو ناشی از نقص در متابولیسم ویتامین A به عنوان عوامل مستعدکننده در بروز و پیشرفت آن دخیل هستند (۱،۷،۱۵). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بروز التهاب پوست زخم‌دار ممکن است در اثر الگوهای رفتاری موش‌های C57BL/6 باشد و نه با منشأ ساختاری پوست. زیرا در موش‌های مبتلا حالاتی شبیه به اختلال کندن مو (Trichotillomania) و اختلال کندن پوست (Skin picking disorder) در انسان دیده شده است. این اختلالات روانی در ۴ درصد از جمعیت انسانی وجود دارد و متأسفانه اکثر مبتلایان بدنبال درمان آن نیستند. بنابراین موش‌های C57BL/6 مبتلا به التهاب پوست زخم‌دار الگوی بسیار مناسبی جهت تحقیقات بر روی این اختلالات رفتاری در انسان می‌باشند (۱۵). تاکنون هیچ روش درمانی به طور

کامل در درمان این سندروم مؤثر نبوده ولی با توجه به عوامل مستعدکننده ذکر شده، استفاده از بعضی مواد و روش‌ها، نتایج درمانی متنوعی را به همراه داشته است (۱۵). از جمله این روش‌ها می‌توان به استفاده از سیترات ماروپیتانت (Maropitant citrate)، ویتامین E، سیکلوسپورین (Cyclosporine)، لوسیون کالادریل (Caladryl)، کلر هگزیدین (Chlorhexidine)، افزودن اسیدهای چرب امگا ۳ به جیره غذایی و کوتاه کردن ناخن‌ها اشاره کرد (۱۵). مشخص شده که افزایش مقدار سروتونین مغزی باعث افزایش خارش پوست و به دنبال آن، افزایش احتمال التهاب پوست زخم‌دار می‌شود. سیترات ماروپیتانت که یک آنتاگونیست گیرنده‌های Tachykinin neurokinin 1 می‌باشد، با این سازوکار در درمان این سندروم تأثیر دارد که باعث کاهش خارش و کاهش اندازه زخم می‌گردد (۱۱،۱۵). استفاده از داروی ایبوپروفن به صورت خوراکی باعث ترمیم لبه‌های زخم، کاهش التهاب و درد می‌گردد (۱۱). از آنجا که در درمان اختلالات کندن پوست و مو در انسان، از N-Acetylcystein استفاده می‌گردد، مشخص شده که این ماده در درمان سندروم التهاب پوست زخم‌دار هم مؤثر می‌باشد. سازوکار عمل آن از طریق تولید آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون (Glutathione) در مغز می‌باشد. استفاده هم زمان N-Acetylcystein و گلوتاتیون اثر درمانی بیشتری دارد (۴). یکی از روش‌های توصیه شده جهت پیشگیری از بروز این سندروم، کوتاه کردن ناخن‌های موش‌های مبتلا به ویژه در پاهای عقبی، دست کم هر دو هفته یک بار می‌باشد (۱،۵،۱۵). همچنین از آنجا که واکنش‌های استرس اکسیدکننده می‌توانند در بروز التهاب پوست زخم‌دار دخیل باشند، بنابراین استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین E، نتایج موفقیت‌آمیزی در درمان داشته است. ویتامین E باعث فعال نمودن واسطه‌های التهابی و نیز اسید آراشیدونیک (Arachidonic acid)، سیکلو اکسیژناز (Cyclooxygenase) و سیتوکین‌های پیش التهابی می‌گردد. همچنین باعث افزایش اپیتلیالیزه شدن پوست می‌شود (۱،۱۱). نقش آنزیم پروکسی ردوکسین ۶ (Peroxiredoxin 6) در ترمیم زخم‌های پوستی انسان و موش مشخص گردیده است. در مطالعه‌ای که Williams و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام دادند مشخص شد که مقدار

از تراشه (پوشال) استریل چوب درخت سپیدار به عنوان بستر استفاده می‌گردید. تعویض قفس و پوشال دو مرتبه در هفته صورت می‌گرفت. دمای سالن پرورشی ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد، میزان رطوبت ۴۵-۵۵ درصد، میزان تهویه هوا ۸-۱۰ مرتبه سه دقیقه‌ای در ساعت و دوره روشنایی/ تاریکی به صورت ۱۲:۱۲ ساعت در شبانه‌روز و میزان شدت نور کمتر از ۳۲۵ لوکس بود. در این مطالعه دو ساله، با مشاهده علائم سندروم التهاب پوست زخم‌دار، نمونه‌برداری از آن‌ها صورت می‌گرفت. هنگامی که در بیش از ۱۰ درصد سطح بدن موش‌های مبتلا، موربختگی و زخم مشاهده می‌شد، جداسازی حیوانات، معدوم سازی و نمونه برداری از آن‌ها صورت گرفت. همچنین روند پیشرفت بیماری در حیوانات مبتلا، تحت نظر قرار گرفت. جهت نمونه‌برداری، ابتدا بر طبق اصول اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی، مرگ آسان موش‌ها (با ترکیب کتامین به میزان ۲۲۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم و زایلازین به میزان ۳۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم و تزریق داخل صفاقی) صورت گرفت. نمونه‌برداری از محل‌های ضایعه دیده، جهت بررسی وجود انگل‌های خارجی (جرب‌ها) انجام شد. سپس در زیر هود لامینار فلو، به منظور کشت باکتریایی، نمونه‌هایی از نواحی مبتلا (پوست و لبه‌های آن) و در محیط‌های بلاد آگار، مک کانکی آگار (MacConkey agar)، دکستروز آگار سابورو (Sabouraud dextrose agar) و کشت‌های بی‌هوازی در بلادآگار و از کلنی‌های رشد یافته، لام تهیه و با رنگ گرم، رنگ‌آمیزی و به روش‌های استاندارد تشخیص داده شدند. پس از کالبدگشایی، جهت بررسی، بافت‌های غدد لنفاوی زیر بغل، کبد و طحال از هر موش جمع‌آوری و به منظور انجام آزمایشات هیستوپاتولوژی، در محلول بافر فرمالین خنثی ۱۰ درصد قرار داده شدند. بافت‌ها به صورت معمول فرآوری شده و در پارافین قرار گرفتند. بلوک‌های پارافینه در مقاطع ۵-۶ میکرومتر، برش داده شده و سپس با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) جهت بررسی با میکروسکوپ نوری رنگ شدند. در این مطالعه، مقایسه بین دو گروه، در دو محدوده زمانی عنوان شده، به صورت کیفی و بر اساس مشاهدات میکروسکوپی صورت گرفته بود. جهت معدوم نمودن لاشه موش‌های استفاده شده از دستگاه امحاء زباله‌های عفونی (بی خطر ساز) استفاده گردید. جهت آنالیز آماری اطلاعات به دست آمده غیر از

این آنزیم در موش‌های C57BL/6 مبتلا به التهاب پوست زخم‌دار به میزان قابل توجهی افزایش یافته است (۱۵). Kastenmayer و همکاران در سال ۲۰۰۶ در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های مبتلا انجام دادند دریافتند که نقص در ژن Nitric oxide synthase در ابتلا به این سندروم دخالت دارد. Nitric oxide نقش مهمی در ترمیم پوست ایفا می‌کند (۹). هدف از این مطالعه بررسی وضعیت التهاب پوست زخم‌دار در کلنی موش‌های نژاد C57BL/6 یک مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی و اقدام برای کاهش آن از طریق اصلاح جیره غذایی بر اساس تأمین کامل نیازهای غذایی آن نژاد بود.

مواد و روش کار

طی دوره دو ساله (۱۳۹۷-۱۳۹۶) کلنی موش‌های آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 یک مرکز تولید و پرورش حیوانات آزمایشگاهی از نظر وجود سندروم التهاب پوست زخم‌دار تحت بررسی قرار گرفت. حیوانات از نظر ظاهری سالم و در آزمایش‌های به‌عمل آمده آلودگی به انگل‌های خارجی و داخلی منفی بوده و بیماری خاصی نداشتند. در شروع بررسی در سال اول، تعداد موش‌های نر و ماده بالغ، هر کدام ۵۰ سر بودند. حیوانات همانند سال‌های قبل از غذای فشرده (پلت) استاندارد موش‌های آزمایشگاهی غیر همخون (۱۹/۵ درصد پروتئین، ۱۳۶۵ کیلوکالری در پوند، انرژی، ۴/۵ درصد چربی، ۳/۸ درصد فیبر خام، ۱/۲ درصد کلسیم، ۰/۴ درصد فسفر، ۱۷/۸ واحد بین‌المللی در کیلوگرم، ویتامین E و ۱۴/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم، ویتامین A) و آب به میزان دلخواه استفاده می‌کردند. در سال دوم به منظور افزایش میزان بهره‌وری تولید مثل، جیره اصلاح شده بر اساس نیازهای غذایی موش C57BL/6 (۲۴ درصد پروتئین، ۱۵۰۰ کیلوکالری در پوند، انرژی، ۱۲/۵ درصد چربی، ۲/۳ درصد فیبر خام، ۱ درصد کلسیم، ۱/۳ درصد فسفر، ۸۲/۳۲ واحد بین‌المللی در کیلوگرم، ویتامین E و ۵۴ میلی‌گرم در کیلوگرم، ویتامین A) در اختیار حیوانات قرار داده شد (۶). سیستم پرورش موش‌ها از نوع متعارفی (Conventional) و در قفس‌های جعبه کفشی (Shoe box) تیپ ۲ از جنس پلی‌کربنات بوده و در هر قفس یک سر موش ماده و یک سر نر نگهداری می‌شدند. بعد از زایمان و پس از دوره شیرواری ۲۱ روزه، نوزادان جدا و پس از تعیین جنسیت به قفس‌های دیگر منتقل می‌شدند.

حضور سلول‌های التهابی مشاهده گردید (تصویر ۳). در نمونه‌های غده لنفاوی، کاهش جمعیت لنفوسیت‌ها (خط عمود) و تخلیه بافت لنفاوی (پیکان مشکی) به همراه اتساع سینوزوئیدها مشاهده شد (تصویر ۴). در طحال، پر خونی در سینوزوئیدها مشاهده گردید (تصویر ۵). در کبد، شروع تخلیه بافت لنفاوی به همراه کانون‌های متعدد و پراکنده خون‌ریزی در پارانشیم بافت و نیز نواحی نکروزه مشاهده شد (تصویر ۶). در سال دوم و با اصلاح جیره غذایی که بر اساس تأمین کامل نیازهای غذایی موش‌های همخون نژاد C57BL/6 صورت گرفت تعداد نوزادان در هر زایمان به طور میانگین به ۶ سر افزایش پیدا کرد. میزان تلفات نوزادان متولد شده تا سن ۱-۲۱ روزگی به صفر درصد کاهش یافت. تعداد کل موش‌های باقیمانده اعم از نوزادان و بالغین پس از ۳-۴ مرتبه زایمان به ۱۱۰۰ سر افزایش یافت. از نظر مشاهده علائم سندروم، در سال دوم تعداد مبتلایان کاهش چشمگیری داشته و به ۲ درصد رسید. از نظر کیفی، شدت ضایعات مشاهده شده جلدی (شامل موریختگی و زخم پوست)، به میزان قابل توجهی خفیف‌تر بود. تلفاتی در موش‌های مبتلا، مشاهده نشد و بهبودی آن‌ها خود به خودی و سریع‌تر نسبت به سال اول (۱-۲ ماه) بود. نتایج نمونه‌برداری از ضایعات پوستی از لحاظ وجود انگل‌های خارجی، منفی و در کشت باکتریایی و قارچی در محیط‌های بلاد آگار، مک کانکی آگار، دکستروز آگار سابورو، همگی منفی و تنها در یک نمونه از کشت‌های بی‌هوازی در بلاد آگار، باکتری *Clostridium sordellii* جداسازی و تشخیص داده شد. در کالبدگشایی، علائم بزرگی غدد لنفاوی زیر بغل و نیز بزرگی طحال و کبد مشاهده گردید (تصویر ۲). در آزمایشات هیستوپاتولوژی نمونه‌های برداشت شده از نواحی زخم‌های پوستی، کنده شدن لایه پوست و

نتایج هیستوپاتولوژی، با استفاده از آزمون مربع کای بررسی و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

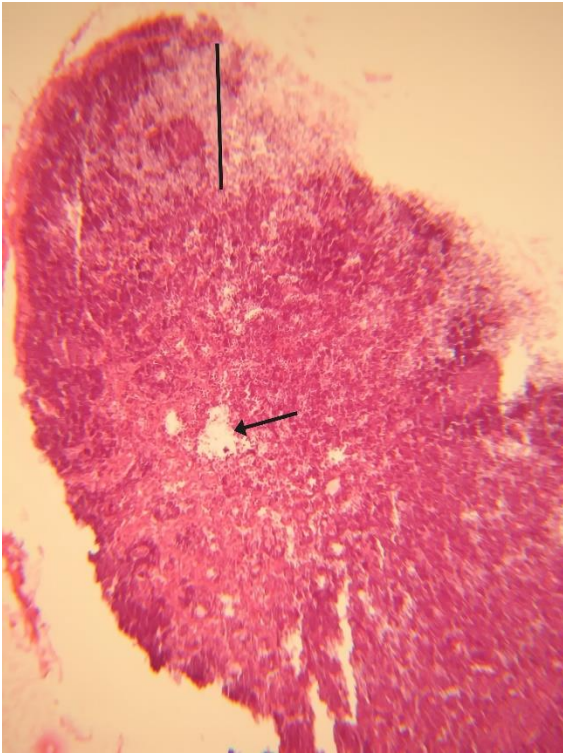
در سال اول که کلنی موش‌های همخون نژاد C57BL/6 طبق روال همیشگی آن مرکز از جیره غذایی موش‌های غیر همخون استفاده می‌کردند، تعداد نوزادان متولد شده در هر زایمان به طور میانگین ۳ سر بود ولی ۷۵ درصد از آن‌ها در سن ۱-۲۱ روزگی تلف می‌شدند. تعداد کل موش‌ها اعم از نوزادان و بالغین (پس از ۳-۴ مرتبه زایمان) در سال اول ۲۲۰ سر بود. از نظر مشاهده علائم سندروم التهاب پوست زخم‌دار، در سال اول ۴۰ درصد موش‌های بالغ به این سندروم مبتلا شدند. ۸۰ درصد مبتلایان از جنس ماده و ۲۰ درصد، نر بودند و سن ابتلا از ۸ هفتهگی به بالا بود. در موش‌های مبتلا، موریختگی‌ها به طور عمده در نواحی پشت گردن و پشت بدن بود و حدت علائم از ملایم تا شدید مشاهده گردید (تصویر ۱). تلفاتی در موش‌های مبتلا، حتی در موارد شدید مشاهده نشد و بهبودی آن‌ها خود به خودی ولی کند (۳-۴ ماه) بود. نتایج نمونه‌برداری از ضایعات پوستی از لحاظ وجود انگل‌های خارجی، منفی و در کشت باکتریایی و قارچی در محیط‌های بلاد آگار، مک کانکی آگار، دکستروز آگار سابورو، همگی منفی و تنها در یک نمونه از کشت‌های بی‌هوازی در بلاد آگار، باکتری *Clostridium sordellii* جداسازی و تشخیص داده شد. در کالبدگشایی، علائم بزرگی غدد لنفاوی زیر بغل و نیز بزرگی طحال و کبد مشاهده گردید (تصویر ۲). در آزمایشات هیستوپاتولوژی نمونه‌های برداشت شده از نواحی زخم‌های پوستی، کنده شدن لایه پوست و



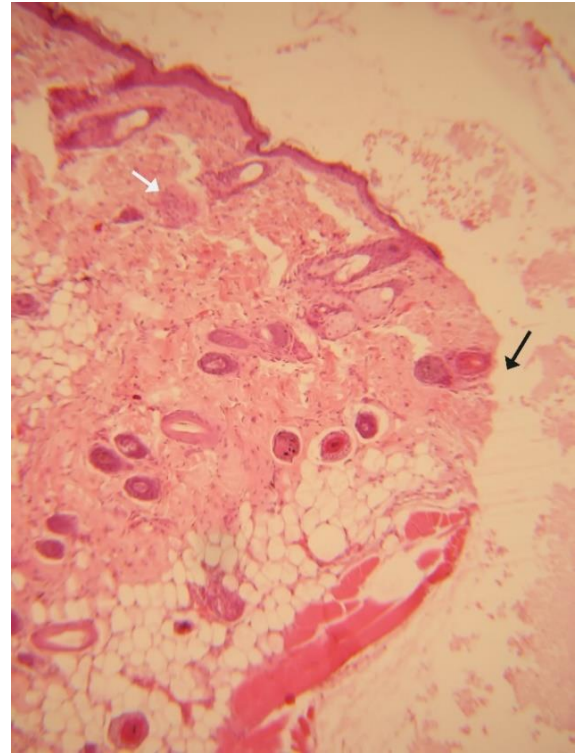
تصویر ۲. طحال موش سالم (سمت راست) و موش مبتلا به علائم التهاب پوست زخم‌دار (سمت چپ) در سال اول.



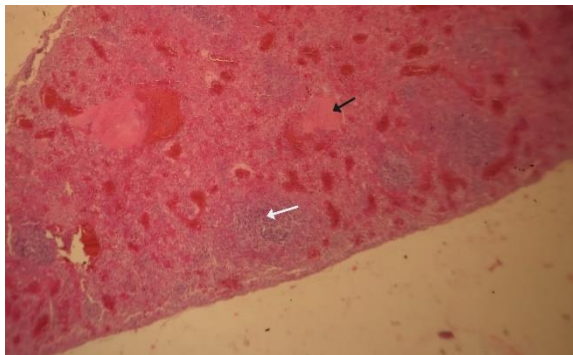
تصویر ۱. ضایعات شدید پوستی به صورت موریختگی و ایجاد زخم در نواحی گردن و پشت بدن یکی از موش‌های مبتلا در سال اول.



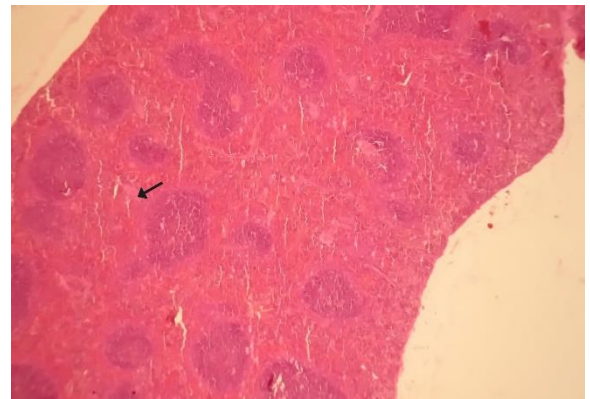
تصویر ۴. غده لنفاوی موش - کاهش جمعیت لنفوسیت‌ها (خط عمود) و تخلیه بافت لنفاوی (پیکان مشکی) به همراه اتساع سینوزوئیدها. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، بزرگنمایی: $\times 400$.



تصویر ۳. پوست موش - کنده شدن لایه پوست (پیکان مشکی) و حضور سلول‌های التهابی در برش پوست ناحیه آسیب دیده (نوک پیکان سفید) رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، بزرگنمایی: $\times 400$.



تصویر ۶. شروع تخلیه بافت لنفاوی (پیکان سفید) به همراه کانون‌های متعدد و پراکنده خون‌ریزی در پارانشیم بافت کبد و نواحی نکروزه (پیکان مشکی). (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، بزرگنمایی: $\times 400$).



تصویر ۵. پر خونی در سینوزوئیدها در طحال موش مبتلا. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین، بزرگنمایی: $\times 400$).

منتشر گردیده است (۷،۹،۱۲،۱۳). از نظر جنس، موش‌های ماده به مراتب حساس‌تر از نرها به این سندروم می‌باشند و ابتلا به بیماری در موش‌های ماده به مراتب بیشتر از نرها می‌باشد و به طور معمول در سنین بالا مشاهده می‌گردد، گرچه در موش‌های جوان نیز دیده شده است (۹،۱۱). نتایج این بررسی با سایر مطالعات مطابقت دارد. در انسان هم اختلالات روانی کندن پوست و مو بیشتر در زنان و در سنین بلوغ مشاهده می‌گردد (۵). همچنین مشخص شده که جیره‌های غذایی پر چرب و چاق کننده (۳۵ درصد چربی و

بحث

میزان ابتلا به سندروم التهاب پوست زخم‌دار در کلنی موش آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 در گزارش‌های مختلف از ۳۵-۴۱ درصد متفاوت بوده است (۷،۸،۹). در این مطالعه میزان ابتلا ۴۰ درصد برآورد گردید. از نظر سنی، این سندروم بیشتر در سنین بالا دیده می‌شود. مطالعات مختلفی از بروز این حالت در محدوده سنی نزدیک به بلوغ و ۲-۳ ماهگی، ۱۰-۱۶ ماهگی، ۱۳ ماهگی، ۱۹ ماهگی، ۱۳-۲۴ ماهگی

شده است. گرچه گزارشاتی از بیشترین میزان شیوع در بهار و پاییز هم وجود دارد. تأثیر شیوع فصلی شاید ناشی از عوامل حساسیت‌زای محیطی مانند گرده گیاهان و یا اسپور قارچ‌ها باشد که به همراه لباس کارکنان، جیره غذایی و یا بستر، وارد سالن‌های پرورش حیوانات آزمایشگاهی می‌شوند (۹). در مطالعه‌ای که Adams و همکاران در سال ۲۰۱۶ در خصوص درمان این سندروم انجام دادند، استفاده از داروی ترسادرم (Tresaderm) که ترکیبی از ماده ضد قارچ، کورتیکواستروئید و آنتی بیوتیک وسیع‌الطیف است به میزان ۲۵/۴ درصد ولی همراه با کوتاه کردن ناخن‌ها، باعث ۹۰ درصد موفقیت در درمان شده است (۱). Michaud و همکاران در سال ۲۰۱۶ در بررسی روش‌های درمان با داروهای ترکیبی، میزان موفقیت آمیز بودن استفاده از سه دارو شامل باسیتراسین، نئومايسين و پلی میکسین B را ۳۴ درصد، استفاده توأم بتادین و سولفادیازین را ۳۴ درصد و نیز درمان با هیپوکلوئید را ۷۱ درصد ارائه نمودند (۱۱). در این مطالعه با اصلاح جیره غذایی در سال دوم که تأمین کننده نیازهای غذایی این نژاد موش می‌باشد و نیز استفاده از منبع چربی انتخاب شده که سرشار از ویتامین‌های E و A است موجب افزایش مقادیر آن‌ها به میزان ۵-۴ برابر جیره‌های معمولی گردید و باعث شد افزایش قابل توجه در میزان بهره‌وری تولید مثل صورت گیرد. همچنین بروز این سندروم از میزان ۴۰ درصد به ۲ درصد کاهش پیدا کرد و نیز شدت و علائم بیماری کمتر و در مدت کوتاه‌تری درمان کامل حاصل شد. بنابراین با تأمین کامل نیازهای غذایی موش آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 می‌توان به میزان قابل توجهی از بروز سندروم التهاب پوست زخم‌دار جلوگیری کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از همکاران بخش تولید و پرورش حیوانات آزمایشگاهی موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

کربوهیدرات بالا) و نیز کمبود مواد معدنی و متعادل نبودن آن‌ها، در میزان شیوع و حدت این سندروم مؤثر می‌باشند. هر چه چربی و کمبود مواد معدنی جیره بیشتر باشد میزان شیوع بالاتر خواهد بود (۲۰۱۲). همچنین کمبود ویتامین E و نقص در متابولیسم ویتامین A به عنوان عواملی مستعدکننده در پیشرفت علائم این سندروم مطرح می‌باشند (۲). Michaud و همکاران در سال ۲۰۱۶ در بررسی روند سندروم التهاب پوست زخم‌دار به این نتایج دست یافتند که افزایش میزان چربی جیره به ۳۵ درصد، ابتلا به آن را افزایش و کاهش میزان کالری جیره به ۶۰ درصد مقدار استاندارد، ابتلا به آن را کاهش می‌دهد (۱۱). Hampton و همکاران در سال ۲۰۱۵ که در زمینه درمان موش‌های مبتلا به این سندروم تحقیق می‌کردند ابراز داشتند که میزان شیوع، علائم بالینی و تغییرات بافت‌شناسی در زخم‌های موش‌های مبتلا، در اثر استفاده از جیره‌های غذایی پرچرب، افزایش و اضافه نمودن مکمل‌های معدنی تهیه شده از جلبک دریایی قرمز که سرشار از کلسیم و سایر مواد معدنی است، از میزان آن‌ها می‌کاهد. سازوکار اثر آن نامشخص بوده ولی ممکن است به علت اثر آنتی‌اکسیدانی یا ضد التهابی آن باشد. این مکمل‌های معدنی در درمان استئوآرتریت و تقویت استخوانی و سلامت دستگاه گوارش مصرف می‌گردند (۸). کلسیم یکی از مواد معدنی کاتیونی و مهم می‌باشد که نقش مؤثری در رشد سلول‌های اپی‌تلیال و نیز بهبود عملکرد سیستم‌های حفاظتی پوست و کاهش اثرات آماسی بر روی سلول‌ها دارد. نقش سایر مواد معدنی نظیر مس، روی، سلنیم، منگنز و به ویژه مولیبدن که اثر آنتی‌اکسیدانی نیز دارد، در درمان این سندروم مشخص گردیده است (۸). مشخص شده است که عفونت‌های باکتریایی فرصت‌طلب نظیر *Staphylococcus aureus* و *Staphylococcus xylosum* در پیشرفت زخم‌های پوستی سندروم التهاب پوست زخم‌دار تأثیرگذار هستند. حتی کلسترییدیوم‌های موجود در محیط و سطح پوست، توانایی رشد در نواحی عمیق زخم را خواهند داشت (۳). گرچه درمان با داروهای مؤثر برای این باکتری‌ها، نظیر تریمتوپریم/سولفامتوکسازول، نتیجه مؤثری در درمان این سندروم نداشته است (۹،۱۰). در خصوص فصل شیوع، در تعدادی از مطالعات، تابستان بیشترین فصل شیوع معرفی

References

- Adams, S.C., Garner, J.P., Felt, S.A., Geronimo, J.T., Chu, D.K. (2016). A "Pedi" cures all: toenail trimming and the treatment of ulcerative dermatitis in mice. PLOS ONE, 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144871> PMID: [26735497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26735497/)
- Burkholder, T., Foltz, C., Karlsson, E., Linton, C.G., Smith, J.M. (2012). Health evaluation of experimental laboratory mice. Curr Protoc Mouse Biol, 2, 145-165. <https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo110217> PMID: [22822473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22822473/)
- Fallahi, R., Mansouri, M.A. (2018). Health monitoring of Razi Institute laboratory mice (NIH strain) to *Clostridium piliforme* in 1395. Vet Res Biol Prod, 117, 78-84. <https://doi.org/10.22034/vj.2017.109301.1263>
- Fox, J.G., Anderson, L.C., Loew, F.M., Quimby, F.W. (2002). Laboratory Animal Medicine (2nd ed.) Academic Press, USA, p. 84-86.
- George, N.M., Whitaker, J., Vieira, G., Geronimo, J.T., Bellinger, D.A., Fletcher, C.A., Garner, J.P. (2015). Antioxidant therapies for ulcerative dermatitis: A potential model for skin picking disorder. PLOS ONE, 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132092>
- Green, E.L. (1966). Biology of the Laboratory Mouse. (2nd ed.), Dover Publications, INC, New York, USA, p. 12-14.
- Hampton, A.L., Hish, G. A., Aslam, M.N., Rothman, E.D., Bergin, I.L., Patterson, K.A., Naik, M., Paruchuri, T., Varani, J., Rush, H.G. (2012). Progression of ulcerative dermatitis lesions in C57BL/6Cr1 mice and the development of a scoring system for dermatitis lesions. J Am Assoc Lab Anim Sci, 51(5), 586-593. PMID: [23312087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312087/)
- Hampton, A.L., Aslam, M.N., Naik, M.K., Bergin, I.L., Allen, R.M., Craig, R.A., Kunkel, S.L., Veerapaneni, I., Paruchuri, T., Patterson, K.A., Rothman, E.D., Hish, G.A., Varani, J., Rush, H.G. (2015). Ulcerative dermatitis in C57BL/6NCr1 mice on a low-fat or high-fat diet with or without a mineralized red-algae supplement. J Am Assoc Lab Anim Sci, 54(5), 487-496. PMID: [26424246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424246/)
- Kastenmayer, R.G., Fain, M.A., Perdue, K.A. (2006). A retrospective study of idiopathic ulcerative dermatitis in mice with a C57BL/6 background. J Am Assoc Lab Anim Sci, 45(6), 8-12. PMID: [17089984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17089984/)
- Kimura, T. (2012). Mast-cell rich perivascular dermatitis accompanying the ulcerative lesions resulting from infection of Staphylococcus aureus in C57BL/6 mice. Hum Vet Med, 4(2), 63-67.
- Michaud, C.R., Qin, J., Elkins, W.R., Gozalo, A.S. (2016). Comparison of 3 topical treatments against ulcerative dermatitis in mice with a C57BL/6 background. Comp Med, 66(2), 100-104. PMID: [27053563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053563/)
- Palaniyandi, S., Huber, E., Radhakrishnan, S.V., Orchard, E.A., Hildebrandt, G.C. (2014). Beneficiary effect of autologous hematopoietic cell transplantation in idiopathic ulcerative dermatitis C57BL/6 mice. J Bone Marrow Res, 2(1), 1-3. <https://doi.org/10.4172/2329-8820.1000139>
- Sargent, J.L., Koewler, N.J., Diggs, H.E. (2015). Systematic literature review of risk factors and treatments for ulcerative dermatitis in C57BL/6 mice. Comp Med, 65(6), 465-472. PMID: [26678363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678363/)
- Sundberg, J.P., Taylor, D., Lorch, G., Miller, J., Silva, K. A., Sundberg, B.A., Roopenian, D., Sperling, L., Ong, D., King, L.E., Everts, H. (2011). Primary follicular dystrophy with scarring dermatitis in C57BL/6 mouse substrains resembles central centrifugal cicatricial alopecia in humans. Vet Pathol, 48, 2, 513-524. <https://doi.org/10.1177/0300985810379431> PMID: [20861494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861494/)
- Williams, L.K., Csaki, L.S., Cantor, R.M., Reue, K., Lawson, G.W. (2012). Ulcerative dermatitis in C57BL/6 mice exhibits an oxidative stress response consistent with normal wound healing. Comp Med, 62(3), 166-171. PMID: [22776048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776048/)



Effect of Dietary Modification on Ulcerative Dermatitis Status of C57BL/6 Mice

Roozbeh Fallahi¹, Mohammad Eslampanah²

¹ Department of Research, Breeding and Production of Laboratory Animals, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

² Department of Animal Epidemiology and Pathology, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran

[10.22059/jvr.2020.296337.3017](https://doi.org/10.22059/jvr.2020.296337.3017)

Received: 9 January 2021, Accepted: 4 April 2021

Abstract

BACKGROUND: Full supply of the nutritional requirements of C57BL/6 mice plays an important role in preventing ulcerative dermatitis syndrome.

OBJECTIVES: We conducted this work to assess ulcerative dermatitis in C57BL/6 mice colony and reduce it through dietary modification.

METHODS: During a two-years period, a C57BL/6 mice colony in a laboratory animal breeding center was monitored for the presence of ulcerative dermatitis syndrome. In the first year, the animals were fed with outbred laboratory mice pellet and in the second year, the modified diet was used based on the nutritional requirements of this inbred mouse.

RESULTS: The average numbers of litters per parturition were 3 and 6 in the first year and the second year, respectively. The litter's mortality rate in the first year was 75 % and zero in the second year. The total number of mice remaining in the colony was 220 in the first year, which increased to 1100 in the next year. Syndrome symptoms were observed in the adult mice in the first year. Alopecia was observed mainly in the back and neck and the severity of the symptoms was mild to severe. No mortality was observed in the mice, even in severe cases, and their recovery was spontaneous, yet very slow. In the necropsy, axillary lymphadenopathy, splenomegaly, and hepatomegaly were observed. In histopathological samples taken from the skin lesions, the accumulation of inflammatory cells and the spongiosis of cornea cells were observed. In lymph nodes, spleen, and liver, pathological changes were observed from the accumulation of inflammatory cells to necrosis. In the second year, the number of cases reduced significantly to 2 %. The severity of the symptoms was mild and their recovery was faster than that in the previous year.

CONCLUSIONS: By fully supplying the nutritional requirements of C57BL/6 mice, we could significantly prevent the occurrence of ulcerative dermatitis syndrome.

Keywords: Ulcerative dermatitis, Syndrome, Alopecia, Laboratory mice, C57BL/6

Copyright © 2020. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- 4.0 International License which permits Share, copy and redistribution of the material in any medium or format or adapt, remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

Corresponding author's email: fallahiroozbeh@gmail.com Tel/Fax: 026-34570038/026-34552194

How to cite this article:

Fallahi, R., Eslampanah, M. (2021). Effect of Dietary Modification on Ulcerative Dermatitis Status of C57BL/6 Mice. J Vet Res, 76(2), 171-178. <https://doi.org/10.22059/jvr.2020.296337.3017>

Figure Legends and Table Captions

Figure 1. Severe skin lesions such as alopecia and ulcer on the neck and back of one of the infected mice in the first year.

Figure 2. Spleen of healthy mouse (right) and mouse spleen with ulcerative dermatitis symptoms (left) in the first year.

Figure 3. Mouse skin - peeling of the skin layer (black arrow) and the presence of inflammatory cells in the skin incision of the affected area (white arrow tip) hematoxylin and eosin staining, magnification: 40x.

Figure 4. Mouse lymph node - decrease in lymphocyte population (vertical line) and drainage of Lymphatic tissue (black arrow) with sinusoid dilation. Hematoxylin and eosin staining, magnification: x40.

Figure 5. Congestion in the sinusoids in the spleen of infected mice. Hematoxylin and eosin staining, magnification: x40.

Figure 6. In the liver, lymph node drainage (white arrow) with multiple and scattered foci of hemorrhage in the tissue parenchyma and necrotic areas (black arrow) Hematoxylin and eosin staining, magnification: x40.