مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی، شماره پنج، مرداد ۱۴۰۱
تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۱/۲۴
تاریخ پذیرش:۱۴۰۱/۰۲/۲۹

اهمیت و شیوه‌هایِ جراحیِ القایِ مدل‌هایِ اندومتریوز و استئوپروز متعاقب یائسگی در موش صحرایی؛ مطالعه‌ای مروری

ابوالفضل برزگر بفروئی[۱]، موسی جاودانی[*۲]

مقاله مروری

مقدمه: اندومتریوز از عمده‌ترین عوامل ایجاد دردهای لگنی و کم باروری است که به‌وسیله بافت‌های شبه اندومتریال خارج از رحم مشخص می‌شود و به شکل اولیه در محوطه پریتونئوم لگنی، تخمدان‌ها، دیواره بین راست روده و واژن و در موارد نادری در دیافراگم، جنب و پری‌کاردیوم ایجاد می‌شود. از جمله عوامل خطر ابتلا به اندومتریوز، انسداد در جریان خونریزی قاعدگی، افزایش مدت زمان استروژن‌های درون‌زاد، چرخه‌های قاعدگی کوتاه و زایمان در سنین پایین هستند. از طرفی، استئوپروز نوعی بیماری متابولیکی استخوانی است که به‌وسیلهٔ کاهش مواد معدنی استخوان و تخریب ساختار میکرواستخوانی مشخص می‌شود که خطر شکستگی استخوان را افزایش می‌دهد. حدود ۲۰۰ میلیون نفر در گسترهٔ جهانی مبتلا به استئوپروز هستند که ۳۴٪ از آن‌ها را زنان بالای ۵۰ سال تشکیل می‌دهند. اولین و رایج‌ترین مدل برای القای این بیماری، مدل اواریکتومی در موش صحرایی است که به‌نوعی مدلی از ارتباط بین استئوپروز و یائسگی را به ارمغان می‌آورد.

نتیجه‌گیری: مدل‌های حیوانی اندومتریوز به پیشرفتِ ابزارهای تشخیصی جدیدِ غیر تهاجمی و بهبود روش‌های درمانی در درمان اندومتریوز در زنان بسیار کمک‌کننده هستند. اگرچه هیچ از مدل‌های حیوانی کاملاً ایده‌آل و عالی نیست اما وجود شباهت‌های فراوانی در پاسخ سیستم اسکلتی انسان و موش صحرایی به کاهش میزان استروژن و ترکیبات درمانی سبب شده تا مدل اواریکتومی موش صحرایی، مدلی مناسب برای تحقیقات استئوپروز قلمداد شود. پاسخ استخوان‌های موش صحرایی به اواریکتومی به نوع استخوان (استخوان ترابکولار در برابر استخوان کورتیکال)، ناحیهٔ استخوان (استخوان ران، ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی و مهره‌های کمری) و مدت زمان سپری شده بعد از اواریکتومی (مدت زمان لازم برای کاهش میزان استروژن) بستگی دارد.

واژه‌های کلیدی: اندومتریوز، اواریکتومی، استئوپروز، مدل موش صحرایی

ارجاع: برزگر بفروئی ابوالفضل، جاودانی موسی. **اهمیت و شیوه‌هایِ جراحیِ القایِ مدل‌هایِ اندومتریوز و استئوپروز متعاقب یائسگی در موش صحرایی؛ مطالعه‌ای مروری.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۵): ۴۸۱۲-۴۷۹۳.

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، بخش مامایی و بیماری‌های تولید مثل دام، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۲- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، بخش جراحی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۳۸۳۲۳۲۴۴۲۷، پست الکترونیکی: javdani59@gmail.com، صندوق پستی: ۸۸۱۸۶۳۴۱۴۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

مقدمه

مدل‌های حیوانی اندومتریوز و اواریکتومی -که مدلی برای القای استئوپروز ناشی از یائسگی مدنظر قرار می‌گیرد- برای ارزیابی مکانیسم‌های پاتوفیزلوژی و پیشرفت این بیماری در حیطه علم زنان و زایمان از ارزش بسیار بالایی برخوردار است. از نقطه نظر این که فرآیند بازسازی استخوانی بین گونه‌های مختلف یا حتی در بین حیوانات مختص یک گونه نیز بسیار متفاوت است، مطالعات انسانی برای مطالعه در باب این فرآیند بسیار مناسب هستند (۱،۲) اما مطالعات انسانی را نمی‌توان به صورت اخلاقی انجام داد و هم‌چنین اخذ نمونه‌های تازهٔ انسانی کاری بس دشوار است. بنابراین، مدل‌های حیوانی به صورت جایگزین در سیستم‌های آزمایش برای تحقیقات زیست پزشکی برای حصول اطلاعات دربارهٔ داروها و درمان‌های جدید ترجیح داده می‌شوند (۳،۴). تحقیقاتی بر پایهٔ به‌کارگیری مدل‌های حیوانی، گامی ضروری در جهت سنتز مواد زیستی جدید برای درمان بیماران مبتلا به اندومتریوز و استئوپروز ناشی یائسگی به شمار می‌رود (۳،۵). اگرچه هیچ‌کدام از مدل‌های حیوانی کاملاً ایده‌آل نیستند، اما موش صحرایی گسترده‌ترین و بیشترین گونهٔ مورد استفاده در مطالعات مرتبط با بحث مامایی، زنان و زایمان است. مطالعات و تحقیقات درون‌تنی در این مدل‌ها موش صحرایی دارای معایبی از قبیل اختلاف بسیار زیاد آناتومیکی با انسان‌ها، تفاوت شکل هندسی آن‌ها و هم‌چنین دشواری انجام فرآیندهای مرتبط با رحم و تخمدان به علت اندازهٔ کوچک آن‌ها است. با این حال، استفاده از مدل‌های مرتبط با بحث زنان و زایمان موش صحرایی به علت مزایایی همانند تغییرات اندک خصوصیات فیزیکی، پاتوفیزیولوژیکی و خواص مکانیکی در بین حیوانات، قابلیت دست‌ورزی راحت، راندمان هزینهٔ خوب و در دسترس بودن آن پیشنهاد می‌شود. علی‌رغم وجود معایبی که مدل‌های حیوانی دارند، با این حال می‌توانند به عنوان ماکتی از سیستم‌های حقیقی عمل و به‌راحتی آن‌ها را مجسم کنند (۶). گونه‌های حیوانی پیشنهاد شده برای ایجاد این مدل‌ها دارای فوایدی همانند هزینهٔ کم، قابلیت تکرار نتایج و مدیریت در طول انجام آزمایش و حداقل پیامدهای اخلاقی/ اجتماعی هستند (۷). تقریباً در مطالعات درون‌تنی امکان جمع‌آوری مناسب داده‌ها با توجه به شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک میسر می‌شود که می‌توانند در ایجاد مداخلات بالینی مؤثرتر استفاده شوند (۸). در بین حیوانات مختلفی که برای القای اندومتریوز تجربی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، مدل‌های جوندگان نسبت به سایر گونه‌ها دارای چندین مزیت هستند (۹). آن‌ها به دلیل اندازه کوچک و زایمان زیاد مقرون به صرفه هستند و بارداری کوتاه‌مدت آن‌ها، تجزیه و تحلیل تراریخته را امکان پذیر می‌کند (۹). مدل‌های حیوانی استئوپروز، ابزارهای مناسبی برای مطالعهٔ روش‌ها و راهبردهای نوین پیشگیری و درمان این بیماری قلمداد می‌شوند. اولین و رایج‌ترین انتخاب در بین مدل‌های به‌کار گرفته شده برای القای این بیماری، مدل اواریکتومی در موش صحرایی است که به‌نوعی مدلی از ارتباط بین استئوپروز و یائسگی را به ارمغان می‌آورد (۱۰). مدل استئوپروز در موش صحرایی، نوعی مدل پیش‌بالینی عالی برای ایجاد استئوپروز متعاقب یائسگی است (۱۱). اهمیت روزافزون بیماری‌های اندومتریوز و استئوپروز متعاقب یائسگی از یک طرف و شیوع گستردهٔ این دو بیماری مهم در جامعه زنان ایرانی سبب تلاشی شد که ماحصل آن در قالب این مقالهٔ مروری به رشتهٔ تحریر درآمد. نویسندگان در هر بخش در ابتدا به اهمیت موضوع اندومتریوز و استئوپروز متعاقب یائسگی پرداخته و سپس طریقهٔ مدل‌سازی آن‌ها در موش صحرایی را مورد بررسی قرار داده‌اند.

روش بررسی

در نگارش این مقاله مروری از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Pubmed, Springer Science و Google scholar استفاده شدند. مجموعه مقالات بررسی شده شامل ۱۱۹ مقاله بود که تحقیقات کیفی و کمّی از سال ۱۹۸۶ تا سال ۲۰۲۱ را دربرداشت. این مقاله مروری بر پایه ۱۱۹ مقاله مذکور و با استفاده از کلمات کلیدی اندومتریوز، اواریکتومی، استئوپروز، مدل موش صحرایی نگارش شده است. در بررسی و انتخاب مقالات، فاکتورهایی از جمله اهمیت اندومتریوز و استئوپروز متعاقب یائسگی، طریقهٔ

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

انجام روش‌های القای اندومتریوز و اواریکتومی در مدل موش صحرایی و مقایسهٔ انواع روش‌ها با یک‌دیگر، مکانیسم ایجاد این دو بیماری در زنان و اهمیت به‌کار گیری مدل موش صحرایی مدنظر قرار داده شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل تمامی مقالات پژوهشی اصیل منتشرشده با تمرکز بر انجام روش‌های جراحی القای اندومتریوز و اواریکتومی در موش صحرایی، اهمیت و هم‌چنین فاکتورهای دخیل در ایجاد این دو بیماری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل گزارش مورد، مقالات همایش‌ها و نامه به سردبیر بود.

اندومتریوز

اندومتریوز یک بیماری التهابی مزمن وابسته به هورمون است که معمولاً با سطح بالای استروژن موضعی و سطوح غیر طبیعی سایتوکین‌ها همراه است که بیان آن‌ها به‌وسیله GATA-3 (GATA-binding factor 3) در لنفوسیت‌ها تنظیم می‌شود. GATA-3 یک فاکتور رونویسی اختصاصی سلول‌های T هلپر ۲ است که در سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر در بیماران مبتلا به اندومتریوز بیان می‌شود؛ بنابراین ممکن است GATA-3 بیان سایتوکین‌ها را در سلول‌های اندومتریال در بیماران مبتلا به اندومتریوز تنظیم کند. استروژن بیان GATA-3 را به‌صورت وابسته به دوز و زمان تنظیم می‌کند. استروژن جابه‌جایی GATA-3 را از سیتوپلاسم به هسته القاء می‌کند و ممکن است در بروز و پیشرفت بیماری اندومتریوز به وسیله تنظیم ترشح سایتوکین‌ها در سلول‌های اندومتریال نابه‌جا در بیماران مبتلا به اندومتریوز نقش داشته باشد. استروژن ارتباط تنگاتنگی با بروز و پیشرفت بیماری اندومتریوز دارد که وابسته به سلول‌های ایمنی Th_2 و عدم تنظیم بیان سایتوکین‌های Th_2 است (۱۲،۱۳). وجود غدد اندومتریال و سلول‌های شبه استروما در محیط خارج از رحم، دال بر اندومتریوز است (۱۴). این ضایعات می‌توانند به‌صورت ضایعات صفاقی، ایمپلنت‌ها یا کیست‌های سطحی در تخمدان و یا بیماری‌های نفوذکننده به اعماق این نواحی باشند (۱۵). فاکتورهای هورمونی، التهابی و ایمونولوژیک محیطی می‌توانند مشخص‌کننده ابقا یا عدم بقای ضایعات در محوطه لگنی باشند (۱۶). اندومتریوز، ۱۵٪- ۱۰٪ از زنان در سن تولید مثلی (۱۷) و ۷۰٪ زنان مبتلا به درد مزمن لگنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸). افزایش احتمال باروری طبیعی، یکی از فواید جراحی در درمان عدم باروری ناشی از اندومتریوز، به‌شمار می‌آید (۱۹). مداخله جراحی جهت درمان ناباروری یا درد، نرخ باروری را پس از جراحی افزایش می‌دهد (۲۰). مهارکننده‌های اینترفرون آلفا ۲(IFN-α 2) و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF)، در مدل حیوانی بررسی شده‌اند (۲۱). التهاب به‌عنوان شاه‌کلید اصلی در ارزیابی مؤلفه‌های طرق انتقال دهنده سیگنالینگ همانند پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوزن (MAPK) در اندومتریوز به شمار می‌رود (۲۲،۲۳). از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است (۲۴،۲۵). اندومتریوز از عمده‌ترین عوامل ایجاد دردهای لگنی و کم باروری است که به وسیله بافت‌های شبه اندومتریال خارج از رحم مشخص می‌شود که به شکل اولیه در محوطه پریتونئوم لگنی، تخمدان‌ها و دیواره بین راست روده و واژن و در موارد نادری در دیافراگم، جنب و پری‌کاردیوم ایجاد می‌شود. بیماری‌های پریتونئوم که برای رشد وابسته به استروژن هستند، از قاعدگی رتروگرید در بافت‌ها و سلول‌های اندومتریال حساس به هورمون‌های استروئیدی مشتق می‌شوند که در سطوح پریتونئال ایجاد شده و موجب یک پاسخ التهابی می‌شوند. پاسخ مذکور با رگزایی، چسبندگی‌ها، فیبروز، بافت اسکار، نفوذپذیری عصبی و اختلالات آناتومیکی همراه بوده که پیامد آن درد و عدم باروری است (۲۶). ریسک‌های ایجاد اندومتریوز؛ عبارتند از: انسداد در جریان خون‌ریزی قاعدگی (همانند ناهنجاری مولرین)، اکسپوز دی‌اتیل‌استیل‌بسترول در رحم (۲۷)، افزایش مدت زمان استروژن‌های درون‌زاد (به علت اولین قاعدگی زود هنگام، دیرشدن یائسگی یا چاقی)، چرخه‌های قاعدگی کوتاه و زایمان در سنین پایین (۲۸). اندومتریوز می‌تواند منشأ ژنتیکی نیز داشته باشد (۲۹). مصرف گوشت قرمز و اسیدهای چرب ترانس سبب افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز و استفاده از میوه‌ها، سبزیجات و اسیدهای چرب بلند زنجیر موجب کاهش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

خطر به اندومتریوز می‌شود (۳۰). شیردهی طولانی مدت یا چند آبستنی، اثر محافظتی دارند (۲۸). اعتقاد بر این است که ایجاد اندومتریوز در زنانی که در سن تولیدمثلی هستند، وابسته به استروژن است (۳۱) که وجود اندومتریوز، سبب افزایش نرخ ناباروری در زنان می‌شود (۳۲). در موارد اندومتریوز، دیس‌یوریا نیز ناشی از درگیری مثانه است. یکی از پیامدهای برداشت تخمدان قبل از سن یائسگی در زنان مبتلا به سرطان اندومتریال، فقدان هورمون‌های تخمدانی همانند استروژن است. فقدان استروژن، پارامترهای سلامتی‌های زنان همانند متابولیسم لیپیدها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۳).

روش‌های مدل‌سازی اندومتریوز

از جمله مدل‌های اندومتریوز می‌توان به تلقیح در تخم مرغ جنین‌دار اشاره کرد. گزارش گردیده که مدل مذکور یکی برای ایجاد اندومتریوز است که با کشت قطعاتی از بافت اندومتریوم انسانی روی لایه پایه غشا کوری‌آلاتوئیک تخم مرغ جنین‌دار ایجاد شده که پس از طی ۱۰- ۷ روز الگوی القا شده اندومتریوز مشاهده گردیده است (۳۴). هم‌چنین گزارش شده که در طول ۳ روز پس از گرافت بافت اندومتر انسانی، ضایعات اندومتریوز مانند در لایه پایه تخم مرغ جنین دار تشکیل شده است (۳۵). حیوانات دارای فاز استروس برخلاف انسان و پریمات‌های غیر انسان، قابلیت شدینگ (پراکندن) بافت اندومتر را ندارد و بنابراین اندومتریوز به صورت خود به خودی پیشرفت می‌کند. با وجود این، اندومتریوز را می‌توان به‌وسیله ایمپلنت بافت اندومتریوم در نواحی نابه‌جا القاء کرد. مدل‌های اندومتریوز به ۲ نوع همولوگ و غیرهمولوگ (هترولوگ) تقسیم می‌شود. در مدل‌های همولوگ، ایمپلنت جراحی اندومتر در همان حیوان یا حیوان مشابه (سینرژیست) که از لحاظ ایمنی سالم هستند، ایجاد می‌شود در حالی‌که در مدل‌های هترولوگ، قطعات بافت اندومتر انسان به‌صورت داخل صفاقی یا زیر جلدی به موش‌های دارای نقص ایمنی پیوند می‌شود. ایمپلنت بافت رحم خودی در نواحی نابه‌جا در حیوانات کوچک آزمایشگاهی، تنها در موش صحرایی (۳۶) و موش سوری (۳۷) گزارش نشده بلکه در همستر (۳۸) و خرگوش (۳۹) نیز گزارش گردیده است. در بسیاری از مطالعات جهت القاء اندومتریوز، بافت اندومتر از بافت مایومتر جدا نشده و از هر دو بافت مذکور در برقراری ایمپلنت استفاده شده است (۴۰). در مطالعه‌ای گزارش گردیده که بافت اندومتر از بافت مایومتر جدا شده و فقط از بافت اندومتر در برقراری ایمپلنت در نواحی نابه‌جایی جهت القای اندومتریوز در موش صحرایی (۴۱) و موش سوری (۴۲) استفاده شده است. نواحی ایمپلنت قطعات اندومتر رحم جهت القای اندومتریوز ترجیحاً روده، عضلات شکمی، کبد و بافت چربی اطراف اندام‌های شکمی است (۴۳). زمانی که رحم به محوطه صفاقی پیوند داده می‌شود، ممکن است چسبندگی‌های صفاقی پس از گذشت ۲ روز بعد از ایجاد ایمپلنت بروز کند. جهت القای اندومتریوز می‌توان از مدل پریمات‌ها نیز استفاده کرد. به علت القای خودبه‌خودی اندومتریوز در میمون‌ها که در یک دوره چندین ساله به‌صورت آهسته پیشرفت می‌کند، رویکردهایی برای القای مصنوعی این عارضه در میمون‌ها استفاده می‌شود. القای جراحی اندومتریوز در این حیوانات به‌وسیله بخیه قطعات بافت اندومتریوم در نواحی نابه‌جا یا به وسیله ایمپلنت محوطه صفاقی همراه با قطعات بافت اندومتریوم صورت می‌گیرد (۴۴). در گزارشی ایجاد اندومتریوز در مدل بابون با ایمپلنت داخل صفاقی بافت اندومتریوم، حاکی از وجود ضایعه اندومتریوز مشابه نوع بیماری گسترش یافته خود به خودی بود و ضایعات خارج رحمی با تلقیح اندومتر فاز قاعدگی در مقایسه با اندومتر فاز لوتئال، به‌طور کار آمدتری ایجاد شده بود (۴۵). علاوه بر این اندومتریوز را می‌توان به‌وسیله کاشت قطعاتی از شاخ رحم در سطح مزانتر روده القاء نمود (۴۶). به‌دنبال القاء و نگهداری تزریقی بی‌هوشی (ترکیب کتامین (با دوز ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) – زایلازین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) (۴۷))، قطعه‌ای از شاخ رحم به صورت طولی برداشته و جهت القا اندومتریوز تجربی به مزانتر روده بخیه می‌شود (۴۶). تمام ایمپلنت‌ها با نخ بخیه ویکریل ۰-۴ و پوست با نخ بخیه ۰-۴ سیلک بخیه می‌شوند. با گذشت ۴ هفته، کیست‌های اندومتریوزی ایجاد شده و می‌توان به‌صورت ظاهری و بافتی مورد ارزیابی قرار داد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

اهمیت مدل اندومتریوز و تأثیر فاکتورهای مختلف بر روند ایجاد این بیماری

در بین حیوانات مختلفی که برای القای اندومتریوز تجربی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، مدل‌های جوندگان نسبت به سایر گونه‌ها دارای چندین مزیت هستند (۹). آن‌ها به دلیل اندازه کوچک و زایمان زیاد مقرون به صرفه هستند و بارداری کوتاه مدت آن‌ها، تجزیه و تحلیل تراریخته را امکان پذیر می‌کند (۹). علاوه بر این دسترسی گسترده به دانش بی‌هوشی، آنتی‌بادی‌های علیه خانواده موش‌ها و پروتئین‌های موش صحرایی و ژنوم این خانواده از حیوانات، سبب مفید بودن این حیوانات برای مطالعاتی در باب بسیاری از بیماری‌ها همانند اندومتریوز شده است (۹). عدم تشخیص بافت اندومتر پراکنده‌شده در حفره صفاقی، که به عنوان یک بافت غیر طبیعی شناخته می‌شود، ممکن است به دلیل افزایش تحمل ایمنی باشد. بنابراین محققان سعی در آن داشته‌اند تا تغییرات ایمونولوژیک در بافت اندومتر را بر پایه پیشینه استفاده از رویکرد مشابه در اندازه‌گیری پارامترهای سرم بررسی کنند. از طرفی یکی از مکانیسم‌هایی که احتمالاً در پیشرفت ضایعات اندومتریوتیک مشارکت می‌کند، تعامل (واکنش) بین بافت اندومتر پراکنده شده و سیستم ایمنی بدن است که بدین سبب مقادیر مختلف سلول‌های ایمنی برای درک پاتوژنز این بیماری و فواید آن‌ها به عنوان بیومارکر نیز مورد بررسی قرار گرفته است. عملکرد غیر طبیعی ایمنی سلولی و هومورال و مکانیسم‌های سلولی متعدد، مشارکت مهمی در ایجاد و پیشرفت اندومتریوز دارند. به دلیل نقش احتمالی آنتی‌بادی‌های خودی در ایجاد بیماری اندومتریوز، پیشنهاد شده که مقادیر لنفوسیت B ممکن است در پیشرفت بیماری مهم باشد. توجه زیادی به آنتی‌بادی‌های سیستم گردش خون متمرکز شده است، زیرا ممکن است به‌عنوان مارکر اندومتریوز یا در پاتوژنز این بیماری دخیل باشند، به‌خصوص به دلیل این‌که تصور می‌شود تعامل بین سیستم ایمنی بدن و بافت اندومتر تأثیر عمده‌ای در چگونگی ایجاد و پیشرفت این بیماری دارد. IL-6 یک سایتوکین Th_2 است که سبب انتقال، موضع و رشد سلول‌های اندومتریال در بیماران مبتلا به اندومتریوز می‌شود. گزارش گردیده که IL-6 در بیماری اندومتریوز به وسیله استروژن کمتر بیان می‌شود. برخلاف استروژن، GATA-3 بیان IL-6 را القاء کرده و بنابراین افزایش بیان IL-6 در ضایعات موضعی بیماران مبتلا به اندومتریوز ممکن است در نتیجه برهم‌کنش اثرات GATA-3 و استروژن باشد (۴۸،۴۹). استروژن تنظیم بیان IL-8 را کاهش داده و بنابراین افزایش IL-8 در ضایعات موضعی بیماران مبتلا به اندومتریوز ممکن است در اثر هماهنگی بین فعالیت‌های GATA-3 و استروژن ایجاد شود. گزارش گردیده که IL-10 در مایعات صفاقی بیماران مبتلا به اندومتریوز افزایش می‌یابد (۵۰). IL-10، ایمنی سلولی را کاهش داده و مکانیسم اساسی در ایجاد و پیشرفت اندومتریوز را باعث می‌شود. استروژن سبب افزایش بیان IL-10 می‌شود (۵۱). همانند اثر استروژن، GATA-3 نیز سبب افزایش بیان IL-10 در سلول‌های اندومتریال می‌شود. گزارش گردیده که GATA-3 سبب افزایش بیان سایتوکین‌های Th_2 و مهار بیان سایتوکین‌های Th_1 می‌شود. فعالیت سینرژیستیک GATA-3 و استروژن سبب بروز تغییراتی در بیان بسیاری از سایتوکین‌های موضعی در بیماران مبتلا به اندومتریوز می‌شود. بنابراین GATA-3 و استروژن ممکن است مسبب افزایش میزان بروز و پیشرفت بیماری اندومتریوز باشند. TNF-α، در بسیاری از فرآیندهای تولیدمثلی فیزیولوژیکال و پاتولوژیکال مشارکت دارد و دارای اثرات مفید و خطرآفرین نیز هست. TNF-α به وسیله نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های فعال، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) تولیده شده و در کشت سلول‌های استرومال مزوتلیوم شناخته می‌شود (۵۲). نشان داده شده که TNF-α، پرولیفراسیون سلول‌های استرومال اندومتریوز را از طریق القای ژن اینترلوکین ۸ و بیان پروتئین آن القا می‌کند و می‌توان نتیجه گرفت که یکی از عوامل اصلی در پاتوژنز اندومتریوز است (۵۳). گزارش گردیده که در زنان مبتلا به اندومتریوز، غلظت TNF-α در مایع صفاقی با مرحله بیماری مرتبط است (۲۸،۵۲). TNF-α، در مایع صفاقی دارای فعالیت پیش‌برنده

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

التهابی و رگ‌زایی است که به‌وسیله مکانیسم‌های پیچیده در پیشرفت ضایعات صفاقی اندومتریوتیک مؤثر است (۵۴). علاوه بر این نشان داده شده که در سرم بیماران مبتلا به اندومتریوز (به‌خصوص در مراحل اولیه بیماری) در مقایسه با گروه کنترل سطوح بالاتری دارد و هم‌چنین در فرآیند التهابی حاد در این مراحل اولیه مشارکت می‌کند (۵۵،۵۶). مطالعات بر روی بابون (نوعی میمون) نشان داد که درمان با ترکیبات ضد TNF-α می‌تواند پیشرفت اندومتریوز را مهار یا حتی درمان کند (۵۷،۵۸). عنوان‌شده که توسعهٔ اندومتریوز با افزایش میزان ماکروفاژها و سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی شامل پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت‌ها نوع ۱، IL-6 و TNF-α مرتبط است (۵۹). از طرفی شواهد زیادی مبنی بر نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزولوژی اندومتریوز وجود دارد. پرواکسیژناز-۱ (PON-1)، یک آنزیم وابسته به لیپوپروتئین پرچگالی (HDL) است که از اکسیداسیون لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL) جلوگیری می‌کند. گزارش گردیده که در بیماران مبتلا به اندومتریوز (سطح خفیف بیماری) سطوح فعالیت PON-1 کاهش معنادار و سطوح هیدروپراکسید لیپید (LOOH) افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل داشته‌اند. یک کاهش معنادار بین فعالیت PON-1 و مرحله بیماری وجود دارد. گزارش گردیده که در زنان مبتلا به اندومتریوز کاهش معناداری فعالیت PON-1 و سطح HDL و افزایشی در سطوح LOOH، کلسترول تام، تری‌گلسیرید، LDL و لیپوپراکسیژنازها نشان داده‌اند (۶۰). گزارش شده که استرس اکسیداتیو یک فاکتور صفاقی شرکت‌کننده در پاتوفیزولوژی این بیماری است (۶۱). گزارش شده که سطوح سوپراکسید دیس‌موتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشته که هر دوی آن‌ها نقش مهمی در تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) دارند (۶۱). هم‌چنین مطالعاتی نشان داده‌اند که گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) ممکن است رشد و چسبندگی سلول‌های اندومتر در حفره صفاقی را افزایش دهد که باعث تحریک تشکیل اندومتریوز و ناباروری می‌شود، بنابراین در زنان مبتلا به اندومتریوز کاهش معنادار سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش معنادار LOOH مشاهده می‌شود (۶۱). PON-1، اساساً مسئول تجزیه پراکسیدهای لیپیدی قبل از تجمع در LDL و افزایش برداشت LDL هستند. PON-1 به طور مستقیم استرس اکسیداتیو ماکروفاژها را مهار می‌کند و بنابراین توانایی ماکروفاژها را فعال‌سازی آنیون‌های سوپراکسیداز و اکسیداسیون LDL کاهش می‌دهد (۶۲). علاوه بر این، PON-1 بیوسنتز کلسترول ماکروفاژها را مهار کرده و از HDL در برابر پراکسیداسیون لیپیدی محافظت می‌کند (۶۳). مهار اکسیداسیون HDL توسط PON-1، اثرات ضد آتروژنیک HDL را در انتقال معکوس کلسترول حفظ می‌کند (۶۴). هم‌چنین فعالیت ضد اکسیدانی HDL توسط PON-1 انجام می‌شود (۶۵). در نهایت احتمالاً افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در پیشرفت بیماری اندومتریوز ممکن است کاهش فعالیت PON-1 در اندومتریوز متوسط تا شدید را توضیح دهد.

اواریکتومی مدلی برای القای یائسگی و ارتباط آن با استئوپروز

استئوپروز نوعی بیماری متابولیکی استخوانی است که به‌وسیلهٔ کاهش مواد معدنی استخوان (BMD)، تخریب ساختار میکرواستخوانی مشخص می‌شود (۶۶،۶۷) که خطر شکستگی استخوان را افزایش می‌دهد (۷۰-۶۸). حدود ۲۰۰ میلیون نفر در گسترهٔ جهانی مبتلا به استئوپروز هستند که ۳۴٪ از آن‌ها را زنان بالای ۵۰ سال تشکیل می‌دهند (۷۱،۷۲). شکستگی‌های ناشی از استئوپروز، بار سنگین اقتصادی را به افراد مبتلا تحمیل می‌کند و میزان شیوع و مرگ و میر آن نیز در حال افزایش است؛ بنابراین توسعهٔ رویکردهای نوینی برای پیشگیری و درمان استئوپروز به‌عنوان ضرورتی در جامعهٔ جهانی خویش را در معرض نمایش قرار می‌دهد (۱۰،۷۲). نشان داده شده که ازدیاد کاهش مقادیر استخوان ناشی از کاهش استروژن ممکن است توسط افزایشی در سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی میانجی‌گری شود (۷۳). تسریع و تشدید کاهش مقادیر استخوان در بسیاری از بیماری‌های التهابی مشاهده شده است که نشانگر آن است که افزایش موضعی و سیستمیک سایتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهابی منجر به عدم پیوستگی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

بازسازی استخوان و تسهیل بازجذب استخوان می‌شود (۷۳). اگرچه به‌خوبی شناخته‌شده که هورمون‌های سیستم تولید مثلی زنان باعث کاهش تغذیه و وزن بدن می‌شوند اما پس از کاهش میزان هورمون استروژن در موش‌های صحرایی اواریکتومی‌شده (۷۴) و پس از یائسگی در زنان (۷۵)، افزایش قابل‌توجهی در وزن رخ می‌دهد. عنوان‌شده که کاهش استروژن با افزایش تودهٔ چربی بدن، برهم‌زدن تعادل پروفایل لیپیدهای پلاسمایی، دیابت نوع ۲ و سندرم‌های متابولیک در ارتباط است (۷۶). مدل‌های حیوانی استئوپروز، ابزارهای مناسبی برای مطالعهٔ روش‌ها و راهبردهای نوین پیشگیری و درمان این بیماری قلمداد می‌شوند. اولین و رایج‌ترین انتخاب در بین مدل‌های به‌کار گرفته شده برای القای این بیماری، مدل اواریکتومی در موش صحرایی است که به‌نوعی مدلی از ارتباط بین استئوپروز و یائسگی را به ارمغان می‌آورد (۱۰،۷۷). بر طبق دستورالعمل‌های سازمان غذا و دارو، مدل استئوپروز در موش صحرایی، نوعی مدل پیش‌بالینی عالی برای ایجاد استئوپروز متعاقب یائسگی است (۱۱). استئوپروز القاشده ناشی از مدل اواریکتومی در موش صحرایی تقلیدی از کاهش مقادیر استخوان (Bone Loss) متعاقب کاهش استروژن است که مشخصات بالینی استئوپروز پس از یائسگی را نشان می‌دهد (۷۸،۷۹). علاوه بر مطالب مذکور، ترکیبات درمانی متعددی همانند استروژن‌ها و بیس‌فسفانات‌ها معمولاً برای مدیریت و درمان استئوپروز در دسترس هستند که می‌توان میزان تأثیر آن‌ها در استئوپروز را در مدل موش صحرایی اواریکتومی شده به‌خوبی ارزیابی نمود (۶۶،۸۰،۸۱). رویکردهای نوین برای درمان استئوپروز در آزمایشگاه ارزیابی‌شده است، با این حال شاید اجرای برخی از آن‌ها در شرایط بالینی دارای صلاحیت لازم نباشد. برخی از عوامل شکست در اجرای این موارد در شرایط بالینی شامل تفاوت در انتخاب نوع استخوان، سن موش‌های صحرایی در زمان اواریکتومی و تفاوت در مدت زمان انجام اواریکتومی هستند (۸۲).

انتخاب سن مناسب برای اواریکتومی در موش صحرایی

موش‌های صحرایی غالباً در سنین ۱۸ تا ۲۴ ماهگی یائسه نمی‌شوند اما در این زمان، سالخورده و مسن محسوب می‌گردند (۸۳)؛ بنابراین در موش‌های صحرایی شواهدی مبنی بر یائسگی طبیعی دیده نمی‌شود. مدل اواریکتومی برای القای یائسگی در موش صحرایی استفاده می‌شود (۸۴). سن موش‌های صحرایی ماده در زمان اواریکتومی نقشی کلیدی مهمی برای استانداردشدن مدل یائسگی ایفا می‌کند (۸۵). موش‌های صحرایی در سن حدود ۲/۵ ماهگی به بلوغ جنسی و در سن حدود ۱۰ ماهگی به بلوغ اسکلتی دست می‌یابند (۸۲،۸۶). غالباً موش‌های صحرایی با سن ۲ تا ۱۱ ماهگی برای مدل اواریکتومی تحت جراحی قرار می‌گیرند که می‌توان آن را به ۳ بازهٔ زمانی کم‌تر از ۶ ماهگی، ۶ تا ۹ ماهگی و بالاتر از ۹ ماهگی تقسیم‌بندی نمود (۸۷،۸۸). موش‌های صحرایی با سن کم‌تر از ۶ ماه دارای عیوب عمده‌ای هستند که فواید آن‌ها را برای استفاد در مدل‌های تحقیقاتی استئوپروز متعاقب یائسگی محدود می‌کند. برای مثال در این گروه سنی، میزان رشد در قسمت فوقانی استخوان درشت‌نی، مهره‌های دمی و قسمت فوقانی استخوان ران به‌ترتیب حدوداً ۲۹/۵، ۴/۱۰ و ۵/۵ میکرومتر در روز است (۹۱-۸۹). در این گروه سنی آثار مضری در پاسخ به اواریکتومی ایجاد شده همانند افزایش ارتباطات ترابکولار در موش‌های صحرایی ۳ ماهه مشاهده می‌شود که ممکن است به‌علت میزان رشد سریع‌تر موش‌های صحرایی جوان در مقایسه با موش‌های صحرایی پیرتر باشد (۸۵). علاوه بر مطالب مذکور در بالا در موش‌های صحرایی زیر ۶ ماه میزان از دست‌دادن استخوان‌ها پس از اواریکتومی بیشتر، بازآرایی استخوان ترابکولار و هاورس کم‌تر و هم‌چنین مهره‌های کمری در مقایسه با استخوان‌های طویل حساسیت کم‌تری دارند و از جمله مشخصات نامطلوب این گروه سنی از موش‌های صحرایی برای اواریکتومی به‌شمار می‌آیند (۸۲،۹۲). در موش‌های صحرایی با سن ۶ تا ۹ ماه، رشد سیستم اسکلتی کاهش می‌یابد (۹۳) و رشد آن در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، مهره‌های دمی و ناحیهٔ فوقانی استخوان ران به‌ترتیب در حدود ۳/۳، ۱/۰۹ و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

کمتر از ۱ میکرومتر در روز می‌رسد (۹۱،۹۴). نشان داده شده که در موش‌های صحرایی با سن ۶ ماه، بهترین پاسخ به استئوپروز (ارتباطات ترابکولار کم‌تر و تغییرات بیشتر استخوان‌های ترابکولار از شکل کروی‌مانند به شکل میله‌ای مانند) در مقایسه با موش‌های صحرایی با سن ۳ تا ۱۰ ماه ایجاد می‌شود (۸۵). علاوه بر این موارد، موش‌های صحرایی در سن ۶ تا ۹ ماهگی دارای سطح ثابتی از مارکرهای ترن‌اوور استخوانی در سرم و ادرار هستند (۹۵). آثار مضر و مخل رشد طولی استخوان و سن به‌ترتیب در موش‌های صحرایی با سن کم‌تر از ۶ ماه و بالاتر از ۹ ماه مشاهده شده اما در موش‌های صحرایی با سن ۶ تا ۹ ماه دیده نشده است (۸۲). موارد مذکور در بالا پیشنهاد کنندهٔ آن است که حداقل و حداکثر سن موش‌های صحرایی برای استفاده در مطالعات استئوپروز باید به‌ترتیب ۶ و ۹ ماه باشد. موش‌های صحرایی با سن بالاتر از ۹ ماه برای مدل اواریکتومی و مطالعهٔ استئوپروز ایجادشده متعاقب آن مناسب نیستند. پاسخ این گروه سنی از موش‌های صحرایی به اواریکتومی و تجویز داروها آهسته است که عواقبی از جمله طولانی‌شدن زمان مطالعه و افزایش هزینه‌ها را در پی دارد (۸۸)؛ بنابراین آثار استئوپروز که پس از اواریکتومی بروز می‌کند ممکن است از فرآیند سال‌خوردگی ناشی شود تا استئوپروز القاشده (۸۵). علاوه بر این بر خلاف انسان، پاسخ کم استخوان کورتیکال در مقایسه با استخوان ترابکولار در موش‌های صحرایی با سن بالاتر از ۹ ماه وجود دارد.

روش جراحی اواریکتومی

برای انجام جراحی، ابتدا موش‌های صحرایی با ترکیب کتامین (با دوز ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی بی‌هوشی جراحی داده می‌شوند (۹۶). سپس پوست ناحیهٔ مدنظر جراحی کلیپ‌شده و با ترکیب کلرهگزیدین اسکراب و اتانول ۷۰٪، اسکراب شده و با بتادین ضد عفونی می‌شود (۹۷). اواریکتومی در موش‌های صحرایی با دو روش برش شکمی و پشتی قابل انجام است. در روش شکمی، می‌توان از یک برش شکمی استفاده کرد و عمل اواریکتومی را انجام داد. در روش برش شکمی، پوست به‌وسیلهٔ یک برش عرضی جانبی (۹۸) یا یک برش طولی (۹۹،۱۰۰) برش داده می‌شود. طول مدت جراحی و مدت زمان ترمیم زخم در این روش کوتاه است (به‌ترتیب کم‌تر از ۱۰ دقیقه و کم‌تر از ۹ روز) (۱۰۱،۱۰۲)؛ با این حال سیستم گوارش دست‌کاری شده (۱۰۳) و میزان مرگ و میر در ۲۴ ساعت اول جراحی بالای ۳۰٪ گزارش شده است (۱۰۴). مطالب مذکور دلایلی برای مناسب‌نبودن این روش برای مدل اواریکتومی را بیان می‌کند. در روش پشتی، پوست به‌وسیلهٔ یک برش در خط وسط (۱۰۵)، دو برش پشتی جانبی (۱۰۳) و یا یک برش پشتی جانبی برش داده می‌شود (۱۰۲). غالباً دو برش پشتی جانبی پیشنهاد می‌شود زیرا در صورت به کارگیری این روش به بخیهٔ عضلات نیازی نیست و هم‌چنین در مقایسه با یک برش در خط وسط، طول برش پوست (۱ تا ۱/۵ در مقایسه با ۱/۳ سانتی‌متر) و مدت زمان جراحی (کم‌تر از ۱۰ دقیقه در مقایسه با بیش‌تر از ۱۵ دقیقه) کوتاه‌تر و التیام زخم نیز سریع‌تر (۹ تا ۱۰ روز در مقایسه با ۱۰ تا ۱۴ روز) است (۱۰۱،۱۰۳،۱۰۶). پس از برش پوست در ناحیهٔ مدنظر، عروق خونی تخمدان‌ها لیگاتورشده و تخمدان‌ها برداشته می‌شوند. همواره باید به‌خاطر داشت که لوله‌های رحمی نیز لیگاتور می‌شوند. پس از برداشت تخمدان‌ها، عضلات با نخ بخیهٔ قابل جذب (مونوکریل ۴-۰) و پوست با نخ بخیهٔ غیر قابل جذب (نایلون ۳-۰) بخیه می‌شوند. برای جلوگیری از بروز عفونت‌های احتمالی پس از جراحی می‌توان از آمپی‌سیلین با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر ۱۲ ساعت یک‌بار برای مدت ۵ روز به‌صورت داخل عضلانی استفاده نمود (۴۷).

انتخاب نوع استخوان

در یک موش صحرایی بالغ، نواحی مختلف سیستم اسکلتی دارای نسبت متغیری از استخوان کورتیکال به استخوان ترابکولار هستند. برای مثال حجم استخوان ترابکولار در گردن استخوان ران، مهره‌های کمری و ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی به ترتیب حدوداً ۷۰٪، ۴۰٪ و ۳۰٪است (۱۱۰-۱۰۷). علاوه بر این، استخوان کورتیکال و استخوان ترابکولار الگوهای متفاوتی از کاهش استخوان

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

را پس از اواریکتومی نشان می‌دهند که در ذیل مورد بررسی قرار می‌گیرند.

استخوان ترابکولار

پس از اواریکتومی، حجم استخوان ترابکولار در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، مهره‌های کمری و استخوان ران الگوی متفاوتی از کاهش استخوان را نشان می‌دهند. حجم استخوان ترابکولار را در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی تا حدود ۸۰٪ با گذشت ۹۰ روز پس از اواریکتومی و در حدود ۹۹٪ با گذشت ۵۴۰ روز پس از اواریکتومی، کاهش می‌یابد (۱۱۰،۱۱۱). حجم استخوان ترابکولار در استخوان ران با گذشت ۳۰ تا ۹۰ روز در حدود ۲۵٪ و با گذشت ۱۸۰ روز در حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد که این میزان (۵۰٪) تا ۳۶۰ روز پس از اواریکتومی نیز ثابت می‌ماند (۹۱). حجم استخوان ترابکولار در مهره‌های کمری تا حدود ۲۵٪ با گذشت ۱۸۰ روز و تا حدود ۵۰٪ در بین روزهای ۱۸۰ تا ۲۷۰ کاهش می‌یابد و این میزان (۵۰٪) تا روز ۵۴۰ پس از اواریکتومی ثابت می‌ماند (۱۰۹)؛ بنابراین، کاهش استخوان متعاقب اواریکتومی در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی در مقایسه با استخوان ران و مهره‌های کمری، بیش‌تر و سریع‌تر است (۱۰۸،۱۰۹).

استخوان کورتیکال

اواریکتومی سبب افزایش کاهش استخوان در سطح اندوکورتیکال و هم‌چنین سبب افزایش تشکیل استخوان در سطح پری‌استئوم در استخوان کورتیکال می‌شود که سبب که منجر به افزایش فضای مدولای استخوان و افزایش قطر استخوان کورتیکال می‌شود (۷۸،۱۱۲،۱۱۳). کاهش ضخامت سطح اندوکورتیکال در مجاورت حفرهٔ مدولا، غالباً به‌عنوان شاخص حساسیت و غیر مستقیم کاهش استخوان کورتیکال در نظر گرفته می‌شود (۶۶،۷۸). متعاقب اواریکتومی، در بدنهٔ استخوان ران ضخامت استخوان کورتیکال تا ۹۰ روز تغییری نمی‌کند (۱۱۴) و با گذشت ۱۸۰ روز تنها در حدود ۱۰٪ ضخامت سطح اندوکورتیکال مجاور حفرهٔ مدولا در این ناحیه کاهش می‌یابد (۱۱۵). سریع‌ترین تغییرات در ضخامت استخوان کورتیکال و اندازهٔ حفرهٔ مدولا در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی و گردن استخوان ران به‌ترتیب با گذشت ۹۰ تا ۱۲۰ روز و ۳۶۰ روز پس از اواریکتومی مشاهده می‌شود (۱۱۲،۱۱۶،۱۱۷)؛ بنابراین کاهش استخوان در استخوان کورتیکال در مقایسه با استخوان ترابکولار بسیار کم‌تر و آهسته‌تر است (۱۱۷). به‌طور خلاصه می‌توان چنین استنباط نمود که استخوان ترابکولار در مقایسه با استخوان کورتیکال، بهتر و سریع‌تر به مداخلهٔ جراحی اواریکتومی پاسخ می‌دهد (۸۴،۸۸) و برای تحقیقات استئوپروز در موش صحرایی به‌دنبال اواریکتومی مناسب قلمداد می‌شود.

مدت زمان لازم برای القای موفقیت‌آمیز استئوپروز پس از اواریکتومی

در موش صحرایی پس از اواریکتومی، افزایش مفرط بازجذب استخوان در مقایسه با تشکیل استخوان سبب ایجاد کاهش استخوان می‌شود. کاهش معنادار (چشم‌گیر) استخوان ترابکولار در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، گردن استخوان ران و مهره‌های کمری به‌ترتیب با گذشت ۱۴، ۳۰ و ۶۰ روز پس از اواریکتومی مشاهده شده است (۹۱،۱۰۹،۱۱۰،۱۱۴). پس از آن بازجذب و تشکیل استخوان به وضعیت ثابتی می‌رسد که زمام لازم برای رسیدن به آن در موش صحرایی بسته به محل سیستم اسکلتی متفاوت است و گسترهٔ زمانی ۹۰ تا ۲۷۰ روز را شامل می‌شود (۶۶،۷۸). کاهش استخوان در حدود روز ۹۰ پس از اواریکتومی در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی (۱۱۱)، در حدود روز ۲۷۰ پس از اواریکتومی در بدنهٔ مهره‌های کمری (۱۰۹) و گردن استخوان ران (۹۱) به وضعیت ثابتی می‌رسد. گزارش‌شده که زمان لازم برای کاهش ۵۰٪ از استخوان متعاقب اواریکتومی در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، ۳۰ تا ۶۰ روز و در مهره‌های کمری و گردن استخوان ران، ۱۸۰ تا ۲۷۰ روز است (۱۰۹،۱۱۲)؛ بنابراین مطابق لازم برای ارزیابی پارامترهای استخوانی متعاقب اواریکتومی، ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی مناسب‌ترین ناحیهٔ استخوانی برای مطالعات کوتاه‌مدت است.

انتخاب ناحیهٔ استخوان

آثار اواریکتومی بر استخوان‌ها در سراسر سیستم اسکلتی یک‌سان نیست (۸۵)؛ علاوه بر این اواریکتومی سبب از دست

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

رفتن استخوان در برخی نواحی همانند متافیز تحتانی استخوان درشت‌نی و مهره‌های دمی نمی‌شود (۷۸،۱۱۸،۱۱۹). گزارش‌شده که کاهش یافتن استخوان در استخوان‌های طویل (شامل استخوان بازو، استخوان زند زیرین، ناحیهٔ تحتانی استخوان ران و ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی) در مقایسه با استخوان‌های مهره‌ها و هم‌چنین استخوان‌های جمجمه تا ۳۶ هفته پس از اواریکتومی سریع‌تر است (۸۲). علاوه بر این، کاهش چشم‌گیر استخوانی در استخوان‌های بازو، ران، درشت‌نی و مهره‌ها با گذشت ۴ هفته پس از اواریکتومی مشاهده می‌شود که حاکی از حساسیت بیش‌تر نواحی مذکور به استئوپروز متعاقب اواریکتومی است (۸۲). تفاوت در میزان پایهٔ ترن‌اوور استخوانی، میزان رشد طولی استخوان و وزن‌گیری مکانیکی در استخوان‌های نواحی مختلف ممکن است توضیحی برای تفاوت مشاهده شده در کاهش استخوان در مدل اواریکتومی باشد (۹۱)؛ بنابراین باید برای انتخاب محل استخوان مورد مطالعه دقت کافی به‌خرج داد زیرا همهٔ محل‌ها به روش شبیه انسان عمل نمی‌کنند (۸۸). نواحی مدنظر در انتخاب استخوان‌های موش صحرایی به ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، مهره‌های کمری و استخوان ران محدود هستند زیرا نواحی مذکور از نقاط اصلی شکستگی در انسان به‌شمار می‌روند و از منظر بالینی نیز با یک‌دیگر در ارتباط هستند (۸۵). هم‌چنین ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، مهره‌های کمری و استخوان ران در موش صحرایی با همتای استخوانی خویش در انسان قابل قیاس هستند زیرا استخوان‌های مذکور در موش صحرایی و انسان حساسیت بیشتری به اواریکتومی دارند (۸۲). علاوه بر این، کاهش استخوان القاشده به‌وسیلهٔ اواریکتومی در ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی در مقایسه با مهره‌های کمری و استخوان ران، زودتر و سریع‌تر مشاهده شده و هم‌چنین دارای حساسیت بیشتری به استئوپروز است (۸۲،۱۰۸-۱۱۰)؛ بنابراین جوابی برای چرایی توصیهٔ استفاده از ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی برای مطالعات کوتاه‌مدت استئوپروز به‌دنبال اواریکتومی را به ارمغان خواهد آورد.

نتیجه‌گیری

از جمله مکانیسم‌هایی که احتمالاً در پیشرفت ضایعات اندومتریوتیک مشارکت می‌کند، تعامل (واکنش) بین بافت اندومتر پراکنده شده و سیستم ایمنی بدن است که بدین سبب مقادیر مختلف سلول‌های ایمنی برای درک پاتوژنز این بیماری و فواید آن‌ها به عنوان بیومارکر نیز مورد بررسی قرار گرفته است. عملکرد غیر طبیعی ایمنی سلولی و هومورال و مکانیسم‌های سلولی متعدد، مشارکت مهمی در ایجاد و پیشرفت اندومتریوز دارند. از جمله مدل‌های اندومتریوز می‌توان به تلقیح در تخم‌مرغ جنین‌دار، ایمپلنت بافت رحم خودی در حیوانات کوچک آزمایشگاهی همانند موش صحرایی، موش سوری، همستر و خرگوش اشاره کرد. علاوه بر این جهت القای اندومتریوز می‌توان از مدل پریمات‌ها نیز استفاده کرد. نواحی ایمپلنت قطعات اندومتر رحم جهت القای اندومتریوز ترجیحاً روده، عضلات شکمی، کبد و بافت چربی اطراف اندام‌های شکمی است و هم‌چنین اندومتریوز را می‌توان به‌وسیله کاشت قطعاتی از شاخ رحم در سطح مزانتر روده القاء نمود. به دلیل نقش احتمالی آنتی‌بادی‌های خودی در ایجاد بیماری اندومتریوز، پیشنهاد شده که مقادیر لنفوسیت B ممکن است در پیشرفت بیماری مهم باشد. توجه زیادی به آنتی‌بادی‌های سیستم گردش خون متمرکز شده است، زیرا ممکن است به‌عنوان مارکر اندومتریوز یا در پاتوژنز این بیماری دخیل باشند، به‌خصوص به دلیل این‌که تصور می‌شود تعامل بین سیستم ایمنی بدن و بافت اندومتر تأثیر عمده‌ای در چگونگی ایجاد و پیشرفت این بیماری دارد. از طرفی شواهد زیادی مبنی بر نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزولوژی اندومتریوز وجود دارد. پرواکسیژناز-۱ (PON-1)، یک آنزیم وابسته به HDL است که از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند. در نهایت احتمالاً افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در پیشرفت بیماری اندومتریوز ممکن است کاهش فعالیت PON-1 در اندومتریوز متوسط تا شدید را توضیح دهد. در خاتمه لازم به ذکر است که اگرچه هیچ از مدل‌های حیوانی کاملاً ایده‌آل و عالی نیست اما وجود شباهت‌های فراوانی در پاسخ سیستم اسکلتی انسان و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

موش صحرایی به کاهش میزان استروژن و ترکیبات درمانی سبب شده تا مدل اواریکتومی موش صحرایی، مدلی مناسب برای تحقیقات استئوپروز قلمداد شود. انجام جراحی جهت القای مدل اواریکتومی در موش صحرایی با دو روش برش شکمی و پشتی قابل انجام است. در روش شکمی، می‌توان از یک برش شکمی استفاده کرد و عمل اواریکتومی را انجام داد. در روش برش شکمی، پوست به‌وسیلهٔ یک برش عرضی جانبی یا یک برش طولی برش داده می‌شود. در روش پشتی، پوست به‌وسیلهٔ یک برش در خط وسط، دو برش پشتی جانبی و یا یک برش پشتی جانبی برش داده می‌شود. غالباً دو برش پشتی جانبی پیشنهاد می‌شود. پس از برش پوست در ناحیهٔ مدنظر، عروق خونی تخمدان‌ها لیگاتورشده و تخمدان‌ها برداشته می‌شوند. همواره باید به‌خاطر داشت که لوله‌های رحمی نیز لیگاتور می‌شوند. استنتاج داده‌ها نشان می‌دهند که پاسخ استخوان‌های موش صحرایی به اواریکتومی به سن موش صحرایی در هنگام اواریکتومی (موش صحرایی با سن ۶ تا ۹ مناسب‌تر هستند)، نوع استخوان انتخاب‌شده برای نمونه‌گیری (نمونه‌گیری از استخوان ترابکولار توصیه می‌شود)، ناحیهٔ استخوان مدنظر (استفاده از ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، استخوان ران و بدنهٔ مهره‌های کمری) و مدت زمانی که از اواریکتومی سپری‌شده (۳۰،۱۴ و ۶۰ روز بعد از اواریکتومی به‌ترتیب برای ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی، استخوان ران و بدنهٔ مهره‌های کمری) بستگی دارد (جداول ۱ و ۲).

جدول ۱: شاخص‌های مناسب موش صحرایی در جراحی اواریکتومی

شاخص	مقادیر مناسب
سن مناسب موش صحرایی در هنگام اواریکتومی	۶ تا ۹ ماه
روش جراحی مناسب اواریکتومی	۲ برش پشتی جانبی
نوع استخوان مناسب برای نمونه‌گیری	استخوان ترابکولار
ناحیهٔ استخوانی مناسب برای نمونه‌گیری	استخوان درشت‌نی، استخوان ران و بدنهٔ مهره‌های کمری

جدول ۲: مدت زمان لازم برای القای موفقیت‌آمیز استئوپروز پس از اواریکتومی در استخوان ترابکولار در استخوان‌های مختلف

استخوان	مدت زمان لازم برای القای موفقیت‌آمیز استئوپروز پس از اواریکتومی در استخوان ترابکولار
ناحیهٔ فوقانی استخوان درشت‌نی	۱۴ روز
گردن استخوان ران	۳۰ روز
بدنهٔ مهره‌های کمری	۶۰ روز

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

References:

1- Peters F, Reif D. ***Functional Materials for Bone Regeneration from Beta-Tricalcium Phosphate***. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik: Entwicklung, Fertigung, Prüfung, Eigenschaften und Anwendungen Technischer Werkstoffe 2004; 35(4): 203-7.

2- Sheng SR, Wang XY, Xu HZ, Zhu GQ, Zhou YF. ***Anatomy of Large Animal Spines and its Comparison to the Human Spine: A Systematic Review***. Eur Spine J 2010; 19(1): 46-56.

3- Reinwald S, Burr D. ***Review of Nonprimate, Large Animal Models for Osteoporosis Research***. J Bone Miner Res 2008; 23(9): 1353-68.

4- Pellegrini G, Seol Y, Gruber R, Giannobile W. ***Pre-Clinical Models for Oral and Periodontal Reconstructive Therapies.*** J Dent Res 2009; 88(12): 1065-76.

5- Sumner D, Turner T, Urban R. ***Animal Models Relevant to Cementless Joint Replacement***. J Musculoskelet Neuronal Interact 2001; 1(4): 333-45.

6- Liebschner MA. ***Biomechanical Considerations of Animal Models Used in Tissue Engineering of Bone***. Biomaterials 2004; 25(9): 1697-714.

7- Cacciafesta V, Dalstra M, Melsen B, Andreassen TT. ***Growth Hormone Treatment Promotes Guided Bone Regeneration in Rat Calvarial Defects.*** Eur J Orth 2001; 23(6): 733-40.

8- Gomes P, Fernandes M***. Rodent Models in Bone-Related Research: The Relevance of Calvarial Defects in the Assessment of Bone Regeneration Strategies***. Lab Anim 2011; 45(1): 14-24.

9- Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. ***Rodent Models of Experimental Endometriosis: Identifying Mechanisms of Disease and Therapeutic Targets***. Curr Women's Health Rev 2018; 14(2): 173-88.

10- Lin X, Xiong D, Peng YQ, Sheng ZF, Wu XY, Wu XP, et al***. Epidemiology and Management of Osteoporosis in the People's Republic of China: Current Perspectives***. Clin Interv Aging 2015; 10: 1017-33.

11- Diez-Perez A, Adachi J, Agnusdei D, Bilezikian J, Compston J, Cummings S, et al. ***Treatment Failure in Osteoporosis***. Osteoporos Int 2012; 23: 2769-74.

12- Podgaec S, Abrao M, Dias Jr J, Rizzo L, De Oliveira R, Baracat E***. Endometriosis: An Inflammatory Disease with a Th2 Immune Response Component.*** Hum Reprod 2007; 22(5): 1373-9.

13- Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, Gutiérrez G, Jeschke U, Rabinovich GA, et al., editors. ***Neuroendocrine–Immune Disequilibrium and Endometriosis: An Interdisciplinary Approach***. Seminars in immunopathology; 2007: Springer.

14- Hortu I, Ozceltik G, Karadadas E, Erbas O, Yigitturk G, Ulukus M. ***The Role of Ankaferd Blood Stopper and Oxytocin as Potential Therapeutic Agents in Endometriosis: A Rat Model***. Curr Med Sci 2020; 40(3): 556-62.

15- Nisolle M, Donnez J. ***Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis, and Adenomyotic Nodules of the Rectovaginal Septum are Three Different Entities***. Fert and Steril 1997; 68(4): 585-96.

16- Buck Louis GM, Hediger ML, Pena JB. ***Intrauterine Exposures and Risk of Endometriosis***. Hum Reprod 2007; 22(12): 3232-6.

17- Giudice LC, Kao LC. ***Endometriosis***. The lancet 2004; 364(9447): 1789-99.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

18- Carter JE. ***Combined Hysteroscopic and Laparoscopic Findings in Patients with Chronic Pelvic Pain***. J American Association of Gynecologic Laparoscopists 1994; 2(1): 43-7.

19- Doumas BT, Peters Jr T. ***Serum and Urine Albumin: A Progress Report on their Measurement and Clinical Significance***. Clin Chim Acta 1997; 258(1): 3-20.

20- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow DH, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D***. Laparoscopic Surgery for Subfertility Associated with Endometriosis***. Cochrane Database Syst Rev 2010(1); CD001398.

21- Dickerman RD, Pertusi RM, Zachariah NY, Dufour DR, McConathy WJ. ***Anabolic Steroid-Induced Hepatotoxicity: Is it Overstated?*** Clin J Sport Med 1999; 9(1): 34-9.

22- McKinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, Bersinger NA, Mueller MD. ***Kinase Signalling Pathways in Endometriosis: Potential Targets for Non-Hormonal Therapeutics***. Hum Reprod Update 2016; 22(3): 382-403.

23- Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. ***Selective Attraction of Monocytes and T Lymphocytes of the Memory Phenotype by Cytokine Rantes***. Nature 1990; 347(6294): 669-71.

24- Dehkordi FM, Kaboutari J, Zendehdel M, Javdani M. ***The Antinociceptive Effect of Artemisinin on the Inflammatory Pain and Role of Gabaergic and Opioidergic Systems***. Korean J Pain 2019; 32(3): 160-7.

25- Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. ***Systemic Inflammatory Response Syndrome Due to Surgery and ITS Effective Therapeutic Approaches***. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 2614-34.

26- Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS**.** ***Nerve Fibres in Peritoneal Endometriosis***. Hum Reprod 2006; 21(11): 3001-7.

27- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. ***Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors***. Am J Epidemiol 2004; 160(8): 784-96.

28- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ**.** ***In Utero Exposures and the Incidence of Endometriosis***. Fertil Steril 2004; 82(6): 1501-8.

29- Moss DW. ***Physicochemical and Pathophysiological Factors in the Release of Membrane-Bound Alkaline Phosphatase from Cells***. Clin Chim Acta 1997; 257(1): 133-40.

30- Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. ***A Prospective Study of Dietary Fat Consumption aand Endometriosis Risk.*** Hum Reprod 2010; 25(6): 1528-35.

31- Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H***. Endometriosis: the Pathophysiology as an Estrogen-Dependent Disease.*** The J Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2002; 83(1-5): 149-55.

32- Ozkan S, Murk W, Arici A***. Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence-Based Treatments.*** Ann N Y Acad Sci 2008; 1127(1): 92-100.

33- Clegg DJ. ***Minireview: The Year in Review of Estrogen Regulation of Metabolism***. Mol Endocrinol 2012; 26(12): 1957-60.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

34-Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. ***Development of Endometriosis-Like Lesions after Transplantation of Human Endometrial Fragments onto the Chick Embryo Chorioallantoic Membrane***. Hum Reprod 2001; 16(4): 627-31.

35-Nap AW, Dunselman GA, de Goeij AF, Evers JL, Groothuis PG. ***Inhibiting MMP Activity Prevents the Development of Endometriosis in the Chicken Chorioallantoic Membrane Model***. Human Reprod 2004; 19(10): 2180-7.

36-Sharpe KL, Bertero MC, Muse KN, Vernon MW. ***Spontaneous and Steroid-Induced Recurrence of Endometriosis after Suppression by a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist in the Rat***. Am J Obstet Gynecol 1991; 164(1): 187-94.

37-Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Santorsola R, Cozzolino S, Filardo P, et al. ***Dynamic Aspects of Endometriosis in a Mouse Model through Analysis of Implantation and Progression***. Arch Gynecol Obstet 2000; 263(3): 102-7.

38-Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, Robin B, Cantor B***. Periovulatory Calcium Channel Blockade Enhances Reproductive Performance in an Animal Model for Endometriosis-Associated Subfertility.*** Am J Obstet Gynecol 1991; 164(4): 949-52.

39-Rock JA, Prendergast RA, Bobbie D, Green WR, Parmley TH, Dubin NH***. Intraocular Endometrium in the Rabbit as a Model for Endometriosis.*** Fertil Steril 1993; 59(1): 232-5.

40-Cummings AM, Metcalf JL***. Induction of Endometriosis in Mice: A New Model Sensitive to Estrogen***. Reprod Toxicol 1995; 9(3): 233-8.

41-Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al***. Effects of Dienogest, A Synthetic Steroid, on Experimental Endometriosis in Rats.*** European J Endocrinol 1998; 138(2): 216-26.

42-Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausamann J, et al. ***Validation of Rat Endometriosis Model by Using Raloxifene as a Positive Control for the Evaluation of Novel SERM Compounds***. J Invest Surg 2005; 18(4): 177-83.

43-Fortin M, Lépine M, Merlen Y, Thibeault I, Rancourt C, Gosselin D, et al. ***Quantitative Assessment of Human Endometriotic Tissue Maintenance and Regression in a Noninvasive Mouse Model of Endometriosis.*** Mol Ther 2004; 9(4): 540-7.

44-Fazleabas AT, Brudney A, Gurates B, Chai D, Bulun S. ***A Modified Baboon Model for Endometriosis.*** Ann N Y Acad Sci 2002; 955(1): 308-17.

45-D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. ***Intrapelvic Injection of Menstrual Endometrium Causes Endometriosis in Baboons (Papio Cynocephalus and Papio Anubis).*** Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1): 125-34.

46-Di Paola R, Fusco R, Gugliandolo E, Crupi R, Evangelista M, Granese R, et al. ***Co-Micronized Palmitoylethanolamide/Polydatin Treatment Causes Endometriotic Lesion Regression in a Rodent Model of Surgically Induced Endometriosis***. Front Pharmacol 2016; 7: 382.

47-Javdani M, Barzegar A, Khosravian P, Hashemnia M. ***Evaluation of Inflammatory Response Due to Use of Controlled Release Drug Delivery System of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

Chitosan Hydrogel Loaded with Buprenorphine and Ketorolac in Rat with Experimental Proximal Tibial Epiphysis Defect. J Invest Surg 2021: 35(5): 996-1011.

48- Garcia-Velasco JA, Arici A. ***Interleukin-8 Expression in Endometrial Stromal Cells is Regulated by Integrin-Dependent Cell Adhesion***. Mol Hum Reprod 1999; 5(12): 1135-40.

49- Arici A. ***Local Cytokines in Endometrial Tissue: the Role of Interleukin-8 in the Pathogenesis of Endometriosis.*** Ann N Y Acad Sci 2002; 955(1): 101-9.

50- Ho HN, Wu MY, Yang YS. ***Peritoneal Cellular Immunity and Endometriosis.*** Am J Reprod Immunol 1997; 38(6): 400-12.

51- Saia R, Bertozi G, Cunha F, Cárnio E. ***Estradiol and Thermoregulation in Adult Endotoxemic Rats Exposed to Lipopolysaccharide in Neonatal Life***. Acta Physiol 2011; 203(4): 429-39.

52- Zhang R-j, Wild RA, Ojago JM. ***Effect of Tumor Necrosis Factor-A on Adhesion of Human Endometrial Stromal Cells to Peritoneal Mesothelial Cells: An in Vitro System***. Fertil Steril 1993; 59(6): 1196-201.

53- Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. ***Tumor Necrosis Factor-A Promotes Proliferation of Endometriotic Stromal Cells by Inducing Interleukin-8 Gene and Protein Expression***. J Clin Endocrinol & Metab 2000; 85(2): 824-9.

54- Calhaz-Jorge C, Costa A, Barata M, Santos M, Melo A, Palma-Carlos M. ***Tumour Necrosis Factor a Concentrations in the Peritoneal Fluid of Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis are Lower in Patients with Red Lesions Only than In Patients without Red Lesions***. Hum Reprod 2000; 15(6): 1256-60.

55- Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. ***Behaviour of Cytokine Levels in Serum and Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis.*** Gynecol Obstet Investig 2002; 54(2) 82-7.

56- Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma R, Goldberg J, Attaran M, Nelson D, et al. ***Prediction of Endometriosis with Serum and Peritoneal Fluid Markers: A Prospective Controlled Trial***. Hum Reprod 2002; 17(2): 426-31.

57- Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. ***Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in the Treatment of Spontaneous Endometriosis in Baboons***. Fertil Steril 2004; 81: 775-9.

58- D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, et al***. Recombinant Human TNFRSF1A (R-Htbp1) Inhibits the Development of Endometriosis in Baboons: A Prospective, Randomized, Placebo-And Drug-Controlled Study***. Biol Reprod 2006; 74(1): 131-6.

59- Zhou A, Hong Y, Lv Y. ***Sulforaphane Attenuates Endometriosis in Rat Models through Inhibiting PI3K/Akt Signaling Pathway***. Dose Response 2019; 17(2): 1559325819855538.

60- Verit FF, Erel O, Celik N***. Serum Paraoxonase-1 Activity in Women with Endometriosis and its Relationship with the Stage of the Disease***. Hum Reprod 2008; 23(1): 100-4.

61- Jackson L, Schisterman E, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. ***Oxidative Stress and Endometriosis.*** Human Reproduction 2005; 20(7): 2014-20.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

62-Rozenberg O, Shih DM, Aviram M**. *Human Serum Paraoxonase 1 Decreases Macrophage Cholesterol Biosynthesis: Possible Role for its Phospholipase-A2–Like Activity and Lysophosphatidylcholine Formation***. Arterioscler, Thromb, Vascular Biol 2003; 23(3): 461-7.

63-Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. ***Paraoxonase (PON1) Deficiency is Associated with Increased Macrophage Oxidative Stress: Studies in PON1-Knockout Mice***. Free Radic Biol Med 2003; 34(6): 774-84.

64-Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. ***Paraoxonase Inhibits High-Density Lipoprotein Oxidation and Preserves its Functions. A Possible Peroxidative Role for Paraoxonase***. J Clin Investig 1998; 101(8): 1581-90.

65-Aviram M, Rosenblat M. ***Paraoxonases 1, 2, and 3, Oxidative Stress, and Macrophage Foam Cell Formation During Atherosclerosis Development***. Free Radic Biol Med 2004; 37(9): 1304-16.

66-Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. ***The Laboratory Rat as an Animal Model for Osteoporosis Research***. Comp Med 2008; 58(5): 424-30.

67-Bliuc D, Nguyen N, Alarkawi D, Nguyen T, Eisman J, Center J. ***Accelerated Bone Loss and Increased Post-Fracture Mortality in Elderly Women and Men***. Osteoporos Inter 2015; 26(4): 1331-9.

68-Wang Y, Zhou R, Zhong W, Hu C, Lu S, Chai Y. ***Association of Gout with Osteoporotic Fractures.*** Int Orthop 2018; 42(9): 2041-7.

69-Watts NB. ***Postmenopausal Osteoporosis: A Clinical Review.*** J women's health 2018; 27(9): 1093-6.

70-Xu H, Liu T, Hu L, Li J, Gan C, Xu J, et al. ***Effect of Caffeine on Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats***. Biomed Pharmacother 2019; 112: 108650.

71-Tian L, Yang R, Wei L, Liu J, Yang Y, Shao F, et al**. *Prevalence of Osteoporosis and Related Lifestyle and Metabolic Factors of Postmenopausal Women and Elderly Men: A Cross-Sectional Study in Gansu Province, Northwestern of China***. Medicine 2017; 96(43): e8294.

72-Pavone V, Testa G, Giardina S, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. ***Pharmacological Therapy of Osteoporosis: A Systematic Current Review of Literature***. Front in pharmacol 2017; 8: 803.

73-Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. ***A Review of the Occurrence and Mechanisms of Induction of Osteoporosis Following Spinal Cord Injury***. J S Si U 2021; 29(1): 3355-74.

74-Curtis KS, McCracken K, Espinosa E, Ong J, Buck DJ, Davis RL**. *Temporal and Site-Specific Changes in Central Neuroimmune Factors during Rapid Weight Gain after Ovariectomy in Rats.*** Neurochem Res 2018; 43(9): 1802-13.

75-Carroll MD, Navaneelan T, Bryan S, Ogden CL. ***Prevalence of Obesity among Children and Adolescents in the United States and Canada***. CDC Stacks 2015; 211: 1-4.

76-Dornellas APS, Boldarine VT, Pedroso AP, Carvalho LOT, de Andrade IS, Vulcani-Freitas TM, et al. ***High-Fat Feeding Improves Anxiety-Type Behavior Induced by Ovariectomy in Rats***. Front Neurosci 2018; 12: 557.

77-Zhu Z, Xie W, Li Y, Zhu Z, Zhang W. ***Effect of Naringin Treatment on Postmenopausal***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

Osteoporosis in Ovariectomized Rats: A Meta-Analysis and Systematic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2021; 2021: 1-8.

78-Jee W, Yao W. ***Overview: Animal Models of Osteopenia and Osteoporosis.*** J Musculoskelet Neuronal Interact 2001; 1(3): 193-207.

79-Kimmel DB. ***Animal Models for in Vivo Experimentation in Osteoporosis Research***. Osteoporosis: Elsevier 2001: 29-47.

80-Kavuncu V, Sahin S, Baydas G, Ilhan N, Ozercan I, Yasar A, et al. ***A Comparison of Estrogen and Two Different Doses of Calcitonin in Ovariectomized Rats***. Yonsei Medical J 2003; 44(3): 508-16.

81-Hornby S, Evans G, Hornby S, Pataki A, Glatt M, Green J. ***Long-Term Zoledronic Acid Treatment Increases Bone Structure and Mechanical Strength of Long Bones of Ovariectomized Adult Rats***. Calcified Tissue International 2003; 72(4): 519-27.

82-Liu XL, Li CL, Lu WW, Cai WX, Zheng LW**.** ***Skeletal Site-Specific Response to Ovariectomy in a Rat Model: Change in Bone Density and Microarchitecture***. Clinical Oral Implants Research 2015; 26(4): 392-8.

83-Brooks HL, Pollow DP, Hoyer PB. ***The VCD Mouse Model of Menopause and Perimenopause for the Study of Sex Differences in Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome***. Physiology 2016; 31(4): 250-7.

84-Turner AS. ***Animal Models of Osteoporosis—Necessity and Limitations***. Eur Cell Mater 2001; 1(66-81): 13.

85-Francisco JI, Yu Y, Oliver RA, Walsh WR. ***Relationship between Age, Skeletal Site, and Time Post-Ovariectomy on Bone Mineral and Trabecular Microarchitecture in Rats***. Journal of Orthopaedic Research 2011; 29(2): 189-96.

86-Jiang Z, Li Z, Zhang W, Yang Y, Han B, Liu W, et al. ***Dietary Natural N-Acetyl-D-Glucosamine Prevents Bone Loss in Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis***. Molecules 2018; 23(9): 2302.

87-Kalu DN. ***The Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Bone Loss***. Bone and Mineral 1991; 15(3): 175-91.

88-Grynpas MD, Chachra D, Lundon K. ***Bone Quality in Animal Models of Osteoporosis***. Drug Development Research 2000; 49(3): 146-58.

89-Erben RG. ***Trabecular and Endocortical Bone Surfaces in the Rat: Modeling or Remodeling?*** The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists 1996; 246(1): 39-46.

90-Li XJ, Jee WS**.** ***Adaptation of Diaphyseal Structure to Aging and Decreased Mechanical Loading in the Adult Rat: A Densitometric and Histomorphometric Study***. The Anatomical Record 1991; 229(3): 291-7.

91-Li M, Shen Y, Wronski T. ***Time Course of Femoral Neck Osteopenia in Ovariectomized Rats***. Bone 1997; 20(1): 55-61.

92-Liu CC, Kalu DN. ***Human Parathyroid Hormone-(1-34) Prevents Bone Loss and Augments Bone Formation in Sexually Mature Ovariectomized Rats***. J Bone Miner Res 1990; 5(9): 973-82.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

93-Johnston BD, Ward WE. ***The Ovariectomized Rat as a Model for Studying Alveolar Bone Loss in Postmenopausal Women.*** Biomed Res Int 2015; 2015: 635023.

94-Li X, Jee WSS, Ke HZ, Mori S, Akamine T. ***Age-Related Changes of Cancellous and Cortical Bone Histomorphometry in Female Sprague-Dawley Rats***. Cells and Materials supplement 1991; 1: 25-35.

95-Sims N, Morris H, Moore R, Durbridge T. ***Increased Bone Resorption Precedes Increased Bone Formation in the Ovariectomized Rat.*** Calcif Tissue Int 1996; 59(2): 121-7.

96-Javdani M, Ghorbani R, Hashemnia M. ***Histopathological Evaluation of Spinal Cord with Experimental Traumatic Injury Following Implantation of a Controlled Released Drug Delivery System of Chitosan Hydrogel Loaded with Selenium Nanoparticle***. Biol Trace Elem Res 2021; 199(7): 2677-86.

97-Ström JO, Theodorsson A, Ingberg E, Isaksson I-M, Theodorsson E. ***Ovariectomy and 17β-Estradiol Replacement in Rats and Mice: A Visual Demonstration.*** J Vis Exp 2012(64): e4013.

98-Sankar P, Veena P, Kumar R, Lakshmi ND, Kokila S. ***Ovariectomy in Forty Rats (Rattus Norvegicus).*** Indian J Animal Research 2014; 48(5): 516-7.

99-Popović T, Šrbić R, Matavulj M, Obradović Z, Sibinčić S. ***Experimental Model of Osteoporosis on 14 Weeks Old Ovariectomised Rats: Biochemical, Histological and Biomechanical Study***. Biologia Serbica 2016; 38(1): 18-27.

100- Zhang A-h, Ma Z-m, Sun H, Zhang Y, Liu J-h, Wu F-f, et al. ***High-Throughput Metabolomics Evaluate the Efficacy of Total Lignans from Acanthophanax Senticosus Stem Against Ovariectomized Osteoporosis Rat.*** Front Pharmacol 2019; 10: 553.

101- Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. ***Description of a New Method of Ovariectomy in Female Rats***. Rev Bras De Reumatol 2012; 52: 466-70.

102- Parhizkar S, Ibrahim R, Latiff LA. ***Incision Choice in Laparatomy: A Comparison of Two Incision Techniques in Ovariectomy of Rats***. World Appl Sci J 2008; 4(4): 537-40.

103- Lasota A, Danowska-Klonowska D. ***Experimental Osteoporosis-Different Methods of Ovariectomy in Female White Rats.*** Rocz Akad Med Bialymst 2004; 49(Suppl 1): 129-31.

104- Bazzigaluppi P, Adams C, Koletar MM, Dorr A, Pikula A, Carlen PL, et al. ***Oophorectomy Reduces Estradiol Levels and Long-Term Spontaneous Neurovascular Recovery in a Female Rat Model of Focal Ischemic Stroke.*** Frontiers in Molecular Neuroscience 2018; 11: 338.

105- Olson ME, Bruce J. ***Ovariectomy, Ovariohysterectomy and Orchidectomy in Rodents and Rabbits***. The Canadian Veterinary Journal 1986; 27(12): 523.

106- Park SB, Lee YJ, Chung CK. ***Bone Mineral Density Changes after Ovariectomy in Rats as an Osteopenic Model: Stepwise Description of Double Dorso-Lateral Approach***. Journal of Korean Neurosurgical Society 2010; 48(4): 309.

107- Bagi CM, Ammann P, Rizzoli R, Miller SC. ***Effect of Estrogen Deficiency on Cancellous and Cortical Bone Structure and Strength of the***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

Femoral Neck in Rats. Calcified Tissue International 1997; 61(4): 336-44.

108- Wronski T, Walsh C, Ignaszewski L. ***Histologic Evidence for Osteopenia and Increased Bone Turnover in Ovariectomized Rats***. Bone 1986; 7(2): 119-23.

109- Wronski T, Dann L, Horner S. ***Time Course of Vertebral Osteopenia in Ovariectomized Rats***. Bone 1989; 10(4): 295-301.

110- Wronski T, Dann L, Scott K, Cintron M. ***Long-Term Effects of Ovariectomy and Aging on the Rat Skeleton.*** Calcified Tissue International 1989; 45(6): 360-6.

111- Wronski T, Cintron M, Dann L. ***Temporal Relationship between Bone Loss and Increased Bone Turnover in Ovariectomized Rats.*** Calcified tissue international 1988; 43(3): 179-83.

112- Zhang Y, Lai WP, Leung PC, Wu CF, Wong MS. ***Short-To Mid-Term Effects of Ovariectomy on Bone Turnover, Bone Mass and Bone Strength in Rats***. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2007; 30(5): 898-903.

113- Sharma D, Larriera AI, Palacio-Mancheno PE, Gatti V, Fritton JC, Bromage TG, et al. ***The Effects of Estrogen Deficiency on Cortical Bone Microporosity and Mineralization***. Bone 2018; 110: 1-10.

114- Laib A, Kumer J, Majumdar S, Lane NE. ***The Temporal Changes of Trabecular Architecture in Ovariectomized Rats Assessed by Microct.*** Osteoporosis Int 2001; 12(11): 936-41.

115- Danielsen CC, Mosekilde L, Svenstrup B. ***Cortical Bone Mass, Composition, and Mechanical Properties in Female Rats in Relation to Age, Long-Term Ovariectomy, and Estrogen Substitution***. Calcif Tissue Int 1993; 52(1): 26-33.

116- Ke HZ, Jee WS, Zeng QQ, Li M, Lin BY. ***Prostaglandin E2 Increased Rat Cortical Bone Mass When Administered Immediately Following Ovariectomy***. Bone Miner 1993; 21(3): 189-201.

117- Kimmel DB, Wronski TJ. ***Nondestructive Measurement of Bone Mineral in Femurs from Ovariectomized Rats.*** Calcif tissue inter 1990; 46(2): 101-10.

118- Ma Y, Ke HZ, Jee WS. ***Prostaglaridin E2 Adds Bone to a Cancellous Bone Site with a Closed Growth Plate and Low Bone Turnover in Ovariectomized Rats***. Bone 1994; 15(2): 137-46.

119- Westerlind KC, Wronski TJ, Ritman EL, Luo Z-P, An KN, Bell NH, et al***. Estrogen Regulates the Rate of Bone Turnover but Bone Balance in Ovariectomized Rats is Modulated by Prevailing Mechanical Strain***. Proc National Acad Sci 1997; 94(8): 4199-204.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 30| Nov 5 | Aug 2022

Received: 13 Apr 2022
Accepted: 19 May 2022

Importance and Surgical Methods of Induction of Endometriosis and Osteoporosis Following Menopause in Rats: an Overview Study

Abolfazl Barzegar-Bafrouei[1], Moosa Javdani[†2]

Review Article

Introduction: Endometriosis is one of the main causes of pelvic pain and subfertility, which is characterized by endometrial-like tissues outside the uterus and primarily is created in the pelvic peritoneum, ovaries, walls between the rectum and vagina and in rare cases in the diaphragm, pleura and pericardium. Some risk factors for endometriosis are obstruction in menstrual hemorrhage, an increase in the duration of endogenous estrogen, short menstrual cycles and childbirth at an early age. On the other hand, osteoporosis is a metabolic disease that is determined by bone mineral density and the destruction of the bone microstructure that increases the risk of bone fracture. About 200 million people worldwide are suffering from osteoporosis, that 34% of them are women over 50 years old. The first and most commonly used model for the induction of this disease is the ovariectomy model in rats, which gives a model of the relationship between osteoporosis and menopause.

Conclusion: Endometriosis animal models are highly contributing to the development of new non-invasive diagnostic tools and improve therapeutic methods for treatment of endometriosis in women. Although no animal models are absolutely ideal and excellent, but the presence of many similarities in the response of the human skeletal system and rats to reduce estrogen levels and therapeutic compounds caused by the ovariectomy model of the rat, a suitable model for osteoporosis research. The response of rat bones to ovariectomy depends on the type of bone (trabecular against cortical), bone sites (femur, proximal Tibia, and lumbar vertebrae) and it depends on the time elapsed after ovariectomy (the time required to reduce the amount of estrogen levels).

Keywords: Endometriosis, Ovariectomy, Osteoporosis, Rat model.

Citation: Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. **Importance and Surgical Methods of Induction of Endometriosis and Osteoporosis Following Menopause in Rats: an Overview Study.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(5): 4793-4812.

[1]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Theriogenology Section, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran
[2]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Surgery Section, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 038-32324427**, email:** javdani59@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i5.10155]