مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال سوم، شماره۳، پاییز ۱۳۸۷ ، صفحات ۶۳-۵۳

تأثیر روغن‌های خوراکی بر کولیت ناشی از *سیتروباکتر* رودنتیوم

آزیتا حکمت دوست[۱]، عباس میرشفیعی[۲]، ابوالقاسم جزایری[۳]، محمد رضا اشراقیان[۴]، محمد مهدی فیض آبادی[۵] ، رضا صداقت[۶]، کوان جکوبسون[۷]

۱- دانش‌آموخته دکترای علوم تغذیه، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دانشیار گروه ایمونولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران پست الکترونیکی: djazayery@yahoo.com
۴- دانشیار گروه آمار حیاتی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۵- دانشیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۶- دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شاهد
۷- استادیار بخش گوارش بیمارستان کودکان ونکوور، بریتیش کلمبیا، کانادا

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۱۰ تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۴

چکیده

سابقه و هدف: شواهد متعددی مبنی بر نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش التهاب ناشی از مواد شیمیایی وجود دارد. اما تا کنون، هیچ مطالعه‌ای اثر اسیدهای چرب مختلف را بر کولیت ناشی از *سیتروباکتر* بررسی نکرده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر روغن ماهی، روغن کانولا و روغن گلرنگ بر کولیت ناشی از *سیتروباکتر* است.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به طور تصادفی تحت رژیم با کالری یکسان و تنها متفاوت در نوع چربی به مدت ۳ هفته قبل و۱۰روز بعد از القای *سیتروباکتر* قرار گرفتند. هر گروه شامل ۹عدد موش بود. در روز دهم بعد از عفونت، قسمت انتهایی روده از نظر شاخص‌های التهابی، هسیتوپاتولوژی و تعداد *سیتروباکترها* بررسی شد.

یافته ها: تعداد *سیتروباکترها* در تمام گروه‌ها مشابه بود، اما درجه التهاب در گروه تغذیه شده با روغن ماهی کمترین مقدار را داشت که به ترتیب در گروه روغن گلرنگ، روغن کانولا و رژیم معمولی درجه آن افزایش می‌یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، بیانگر آن است که در مدل کولیت التهابیِ ناشی از *سیتروباکتر*، هرچه نسبت مصرف امگا-۳ به امگا-۶ بیشتر باشد، میزان التهاب، کمتر است، اما اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیری بر تعداد *سیتروباکترها* نداشته و تأثیر آنها فقط از طریق خاصیت ضدالتهابی ظاهر می‌شود.

واژگان کلیدی: *سیتروباکتر رودنتیوم*، روغن ماهی، روغن کانولا، روغن گلرنگ، التهاب روده (کولیت)

• مقدمه

بیماری التهابی روده با حملات و بهبود مکرر التهاب مزمن مشخص می‌شود که برای درمان آن، تعدیل عوامل التهابی و ضدالتهابی اهمیت ویژه‌ای دارند(۱). اسیدهای چرب غیر اشباع، یکی از مهم‌ترین عوامل قابل تغییر محیطی هستند که نقش مهمی در بیماری‌های التهابی مختلف از طریق دخالت در غشای سلولی، سنتز ایکوزانوئیدها، تأثیر مستقیم در بیان بعضی ژن‌ها و ارسال پیام‌های داخل سلولی دارند(۲). اثر درمانی اسیدهای چرب امگا-۳ در مدل تجربی کولیت ناشی از تری نیتروبنزن سولفونیک اسید (TNBS) (۶-۳)، دکستران سولفات سدیم (۷) و اسید استیک (۸) در مطالعات گذشته نشان داده شده است.

سیتروباکتر رودنتیوم یک مدل ایده‌آل برای بررسی اثر متقابل پاتوژن و دستگاه ایمنی میزبان دستگاه گوارش است. از این باکتری به عنوان یک ارگانیسم غیرتهاجمی برای بررسی پاسخ ایمنی بدن و چگو نگی تشخیص فلور

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

طبیعی از پاتوژن، توسط دستگاه ایمنی بدن در دستگاه گوارش استفاده شده است. بعداز القای *سیتروباکتر* به موش جوان، باکتری در نیمهٔ انتهایی روده تجمع و تکثیر یافته و باعث ضخیم شدگی مخاط روده می‌شود که ۱۰تا ۱۲ روز بعد از عفونت به حداکثر میزان خود می‌رسد (۱۰، ۹). آسیب ناشی از این عفونت، شباهت زیادی به مدل‌های متداول بیماری التهابی روده در موش دارد(۱۱). برخی از جمله این شباهت‌ها عبارتند از بازخوانی سلول‌های لنفاوی T ، تولید سیتوکین‌ها و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیالی روده (۱۲).

با استفاده از این مدل موش که درآن شروع التهاب مشخص است، اثر روغن‌های حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ بر التهاب ناشی از *سیتروباکتر* بررسی شد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر روغن‌های مختلف خوراکی بر تعداد *سیتروباکترها* و عوامل خارج سلولی اپی‌تلیوم و ایمنی میزبان در حالت عفونت با *سیتروباکتر* و گروه کنترل است.

• مواد و روش‌ها

حیوانات و رژیم غذایی: موش ماده از نژاد C57BL/6 ، سن ۶ تا ۸ هفته از آزمایشگاه جکسون (Bar Harbor, Maine, USA) خریداری شد. موش‌ها در شرایط استریل در قفس‌های با سقف فیلتردار نگهداری شدند و در زیر هود کشت سلولی مورد بررسی قرار گرفتند. موش‌ها که در حیوانخانه دانشگاه بریتیش کلمبیا نگهداری می‌شدند، آزادانه به آب و غذای مخصوص دسترسی داشتند. شرایط حیوانخانه به صورت ۱۲ساعت روشنایی، ۱۲ساعت تاریکی و دمای $21\pm1^{\circ}C$ بود. حیوانات به طور تصادفی با رژیم‌های زیر تغذیه می‌شدند:

الف- رژیم استاندارد معمولی که چربی آن، پیه بود.

ب- رژیم مصنوعی با ۲۰٪ انرژی از چربی‌های روغن گلرنگ با n- ۶ ۲ :۱۸ بالا یا روغن کانولا با n- ۳ ۳ : ۱۸ و n- ۹ ۱ : ۱۸ بالا یا روغن ماهی با n- ۳ ۵ : ۲۰ و n- ۳ ۶ : ۲۲ بالا (جدول شماره ۱). همهٔ این رژیم‌های به طور دستی تهیه شده و کالری،کربوهیدرات، چربی و پروتئین یکسانی داشتند (جدول ۲). کلیه رژیم‌ها در دمای $4^{\circ}C$ نگهداری شده و به مدت ۳ هفته قبل و۱۰روز بعد از وارد کردن باکتری، به طور روزانه به حیوانات داده شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه بریتیش کلمبیا تأئید شد.

ایجاد کولیت به وسیله *سیتروباکتر*: در موش‌ها به وسیله ۱۰۰ul از محلول حاوی *سیتروباکتر* رودنتیوم بیوتیپ ۴۲۸۰ گونه ۱۰۰ DBS کولیت ایجاد شد (۱۳). هرگروه شامل ۹ عدد موش بود. وزن و مرگ و میر موش‌ها به طور روزانه بررسی شد. در روز دهم بعد از وارد کردن باکتری موش‌ها تحت بیهوشی با کلروفرم به روش قطع نخاع گردنی کشته شدند. بافت انتهایی روده و محتویات آن برای بررسی عوامل التهابی و تعداد *سیتروباکترها* جمع‌آوری شد.

جدول ۱- ترکیب اسیدهای چرب در رژیم‌های مختلف

اسیدهای چرب	روغن ماهی	روغن کانولا	روغن گلرنگ
16:0	۲۱/۹	۵/۲۲	۷/۲۵
18:0	۷،۵	۱/۷۹	۲/۲۰
18:1n-9	۲۵/۲	۵۹/۳۷	۱۴/۸۴
18:2n-6	۱/۶	۲۱/۰۱	۷۴/۳۰
20:4n6	۲/۵	۰/۰۱	۰/۰۰
18:3n3	۰/۶	۹/۷۷	۰/۲۹
20:5n3	۷/۲	۰/۰۰	۰/۰۰
22:6n3	۲۴/۶	۰/۰۰	۰/۰۰
18:2n-6:18:3n-3 ratio	۲/۶۷	۲/۱۵	۲۵۶

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

جدول ۲- ترکیب رژیم‌های مختلف

	روغن ماهی (گرم در ۱۰۰ گرم)	روغن کانولا (گرم در ۱۰۰ گرم)	روغن گلرنگ (گرم در ۱۰۰ گرم)
کازیین	۱۹	۱۹	۱۹
سوکروز	۲۲	۲۲	۲۲
آرد ذرت	۳۸	۳۸	۳۸
روغن گلرنگ	۱	۰	۱۰
روغن کانولا	۰	۱۰	۰
روغن ماهی	۹	۰	۰
مخلوط ویتامین (AIN-76)	۱	۱	۱
مخلوط مواد معدنی(AIN-93)	۵	۵	۵
کلرید کولین	۰/۱	۰/۱	۰/۱
متیونین	۰/۳	۰/۳	۰/۳
سلولز	۵	۵	۵
اکسید سلنیم	۰/۰۸۴	۰/۰۸۴	۰/۰۸۴
کلرید منگنز	۰/۰۳	۰/۰۳	۰/۰۳

اندازه‌گیری بقاء و وزن حیوانات: برای بررسی تأثیر سیستمیک رژیم‌ها بر روند عفونت، میزان بقاء و تغییرات وزن حیوانات اندازه‌گیری شد. موش‌ها بعد از وارد کردن باکتری به طور دقیق ارزیابی شدند. اگر هر یک از علائم ضعف و بی‌حالی شدید را نشان می‌دادند، تحت بیهوشی به روش قطع نخاع گردنی کشته می‌شدند. وزن موش‌ها قبل از القاء عفونت و هر روز بعد از القاء آن اندازه‌گیری شد. تغییرات وزن به طور متوسط در هر گروه اندازه‌گیری و میزان بقاء (به صورت درصد موش‌های زنده مانده، نسبت به تعداد موش‌های اولیه) در هر گروه در هر روز محاسبه شد.

جمع‌آوری مدفوع و بافت: درروز دهم بعد از القای عفونت، موش‌ها کشته شدند بعد از باز کردن شکم ۴cm انتهایی کولون جمع آوری و ۱cm انتهایی بافت در محلول بافر خنثی فرمالین جهت بررسی هیستوپاتولوژی قرار داده شد. تکه‌های مدفوعی و بافت کولون به طور جداگانه توزین و در محلول فسفات بافر سالین (pH = ۴/۷) روی یخ تا زمان کشت نگهداری شدند.

شمارش باکتری‌ها: بافت کولون (شستشه شده با فسفات بافرسالین) و مدفوع داخل آن به طور جداگانه توزین و با استفاده از دستگاه هموژنیزه کننده بافت کینماتیک (Brinkmann, USA) با سرعت پایین هموژنیزه شدند. سپس محلول‌های هموژنیزه شده به صورت سریال در محلول نمکی که با فسفات، بافری شده بود رقیق شدند و در پلیت‌های حاوی محیط کشت آگار مک کانکی (Mac Conkey) کشت داده شدند. تعداد کلنی‌های باکتری، روز بعد شمارش شد. کلنی‌های *سیتروباکتر* به علت داشتن ظاهر و اندازه مشخص به راحتی قابل تشخیص بودند (مرکز صورتی با حلقه سفید اطراف آن). اعتبار این رویکرد به وسیله PCR برای ژن لی (LEE) تأیید شده است (۱۴).

بررسی هیستوپاتولوژی: برای ارزیابی پاتولوژی بافت از معیار درجه‌بندی مطالعات گذشته کمک گرفتیم (۱۵، ۱۴). از بافت‌های کلنی محصور شده با پارافین، برش‌های ۳ میلی‌متری تهیه و با هماتوکسیلین – ائوزین رنگ‌آمیزی شد. برش‌ها توسط دو فرد که از گروه‌های مورد نظر اطلاعی نداشتند، بررسی شد. ۲ نمونه بافتی از ۵ موش در هر گروه، مورد بررسی قرار گرفت. معیار درجه بندی به این شرح بود: اِدم زیر مخاطی (۰ = بدون ادم ، ۱=ادم خفیف ، ۲ = ادم متوسط ، ۳ = ادم شدید)؛ تخریب

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

سلول‌های گابلت، بر اساس تعداد سلول‌های گابلت درهر فیلد که متوسط ۵ فیلد مختلف با بزرگنمایی ۴۰۰ می‌باشد(۰ = > ۵۰ ، ۱ = ۲۵- ۵۰ ، ۲= ۱۰- ۲۵ ۳ = >۱۰) ؛ هیپرپلازی اپی تلیوم، با درجه‌بندی براساس درصد بالاتر بودن ازحد نرمال(۰ = بدون تغییر ، ۱= ۱-۵۰٪ ، ۲= ۵۱- ۱۰۰٪ ، ۳ = > ۱۰۰٪) ؛ انسجام اپی‌تلیوم (۰= بدون تغییر، ۱ = < ۱۰ ریزش سلول اپی‌تیلوم درهر ضایعه، ۲= ۱۱-۲۰ ریزش سلول اپیتیلوم در هر ضایعه ، ۳ = زخم شدگی اپی تلیوم ، ۴ = زخم شدگی اپی تلیوم همراه با تخریب شدید کریپت)؛ انفیلتر اسیون نوتروفیل و مونوسیت‌ها (۰ = هیچ، ۱= خفیف، ۲= متوسط، ۳ = شدید)؛ حداکثر درجه پاتولوژی براین اساس ۱۶ است.

رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس بافت کلنی: رنگ آمیزی ایمونوفلورسانس بافت‌ها به روش مطالعات قبلی انجام شد (۱۷، ۱۶). به طور خلاصه، بافت‌ها در محلول فسفات با فرسالین شسته شده و توسط ترکیب مناسب برای برش optimal cutting template (OCT / Sakura / Finetech/ Japan) محصور شده وتوسط ایزوپنتان و نیتروژن منجمد شده ودر فریزر $-70^{\circ}C$ نگهداری شد. سپس برش‌های ۶ میکرومتری ازآن تهیه شده و به مدت ۱۰ دقیقه در استون سرد شده با یخ نگهداری شد. سپس برش‌ها با سرم آلبومین گاوی ۱٪ بلوکه شده و به آن آنتی‌بادی بر علیه مارکر F۴/۸۰ ماکروفاژها (Serotec, USA) یا آنتی بادی علیه مارکر MPO نوتروفیل‌ها (Serotec, USA) یا آنتی‌بادی علیه مارکر ki67 پرولیفراسیون سلولی (Abcam, USA) اضافه شد. بعد از شستشوی مکرر با محلول نمکی بافری شده تریس به آنها آنتی‌بادی ثانویه الکسا ۴۸۸ یا الکسا ۵۸۸ اضافه شده و در نهایت به آنها DAPI جهت رنگ آمیزی DNA سلول‌ها اضافه شد.

آنالیز آماری: یافته‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار درهر گروه محاسبه شد. آنالیز آماری به روش ANOVA و در صورت وجود اختلاف معنی دار با استفاده از Posthoc و به روش tukey انجام شد ارزش P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

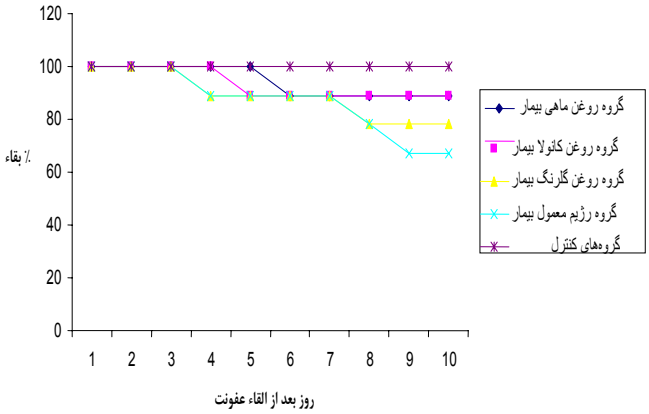
• یافته‌ها

حساسیت به عفونت با *سیتروباکتر*رودنیتوم: روغن ماهی، بقا را در موش‌های عفونی شده به طور خفیفی افزایش داد (شکل ۱). از مجموع ۹ عدد موش در هر گروه عفونی شده، یک موش در گروه روغن ماهی، در روز ۶، یک موش در گروه روغن کانولا، در روز ۵، دو موش در گروه گلرنگ در روزهای ۴ و ۸ و سه موش در گروه رژیم معمول در روزهای ۴ ، ۸ و ۹ از بین رفتند. درحالی که درگروه کنترل (بدون عفونت) هیچ موشی از بین نرفت.

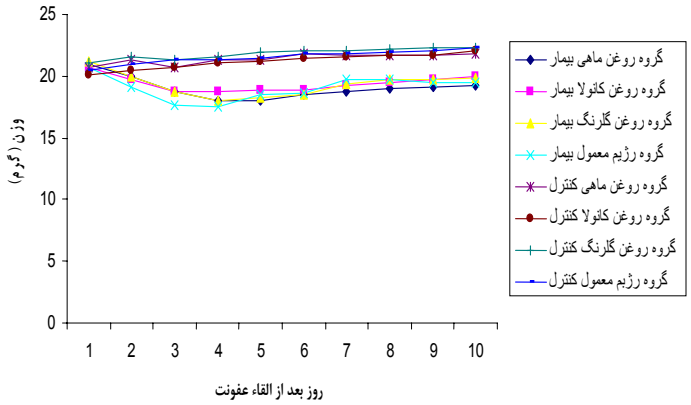
در تمام گروه‌های عفونی شده وزن به تدریج تا روز چهارم بعداز القاء عفونت کاهش و سپس به آرامی افزایش یافت. درحالی که در گروه کنترل در این مدت وزن به طور معمول افزایش یافت (شکل شماره ۲).

بررسی هیستوپاتولوژی: بیشترین تخریب پاتولوژیک درگروهی دیده شد که رژیم معمولی داشتند و به دنبال آن به ترتیب در گروه‌های روغن گلرنگ، روغن کانولا و روغن ماهی میزان آن کاهش یافت. (شکل ۳ الف) درجه‌بندی کمی این تخریب با استفاده از سیستم درجه‌بندی هیستوپاتولوژی مشخص شد (شکل ۳ ب) که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده شد ($p < ۰/۰۱$). این تخریب با تخریب کریپت ها، از بین رفتن سلول‌های گابلت و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی به داخل مخاط و زیر مخاط و ریزش سلول‌های اپی‌تلیالی همراه بود.

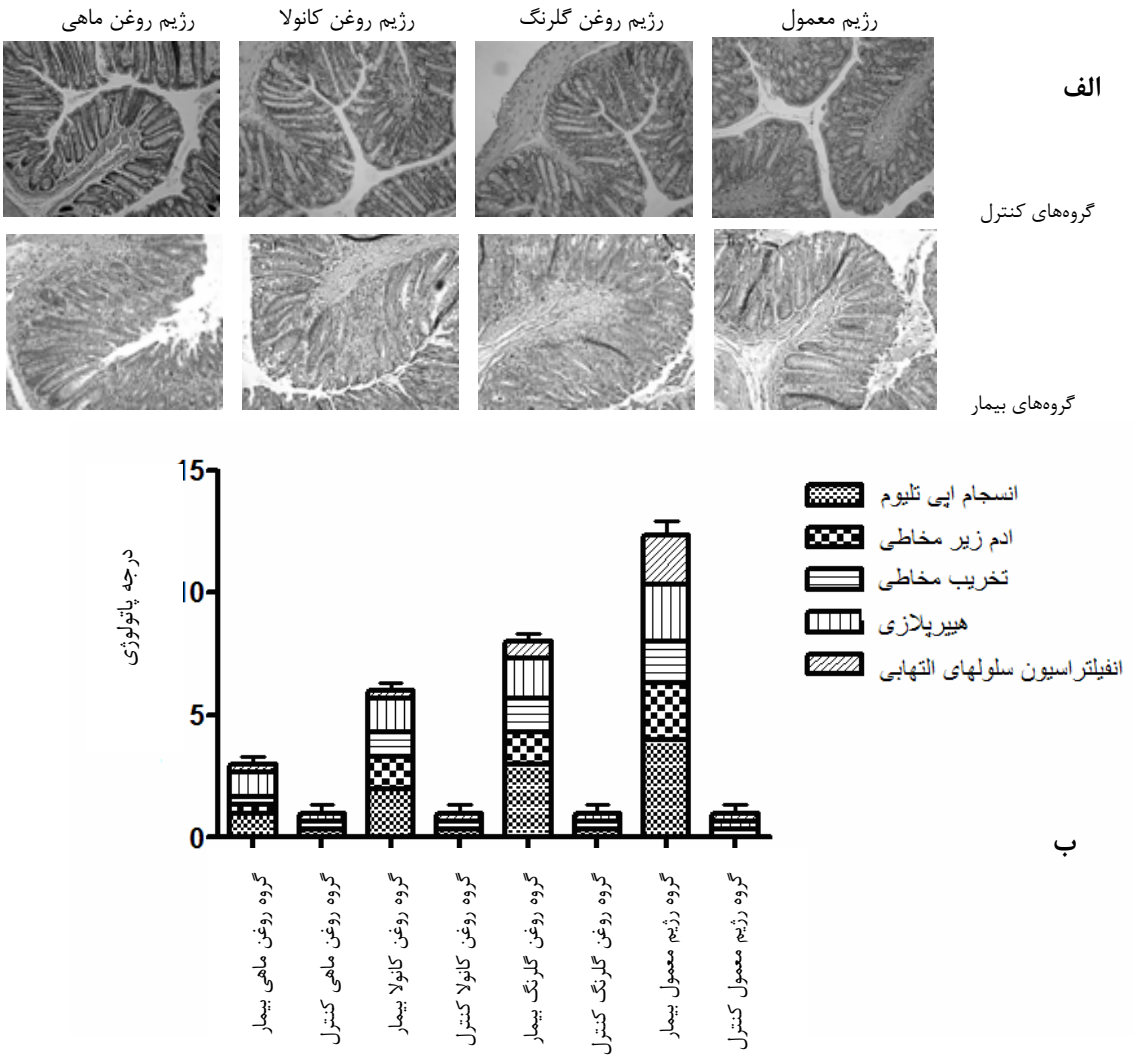
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]



شکل۱- بقای موش‌ها در گروه‌های مختلف



شکل۲- وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف بعد از القای کولیت



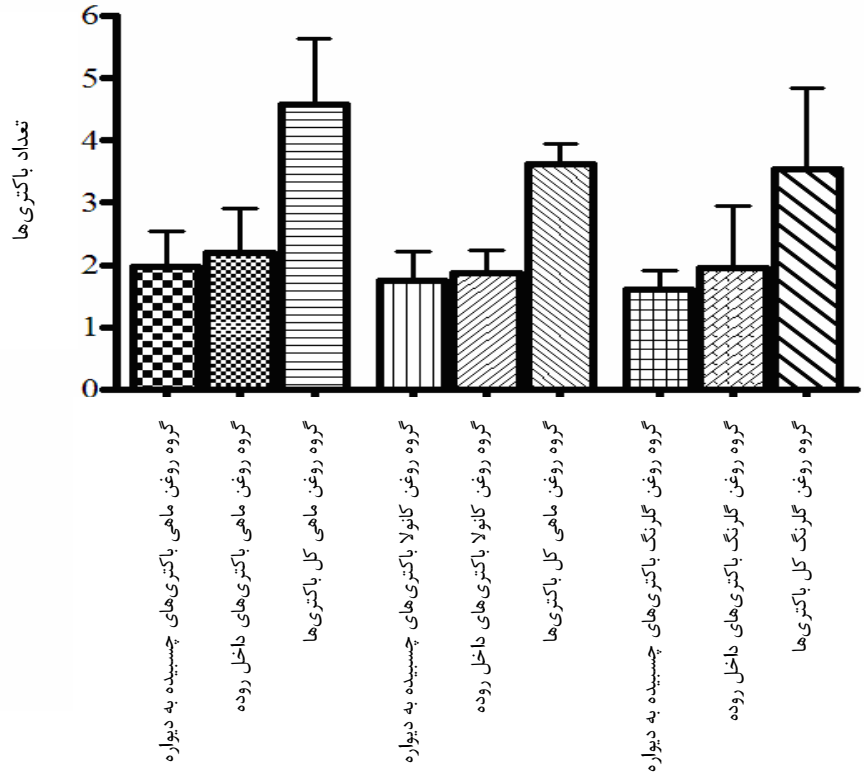
شکل ۳ الف- بررسی هیستوپاتولوژی در گروه‌های مختلف ب- درجه‌بندی هیستوپاتولوژی در گروه‌های مختلف

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

شمارش *سیتروباکترها*: برای آنکه مشخص شود این تغییر در میزان پاتولوژی به چه علت است، ابتدا تعداد *سیتروباکترها* در روده وسپس فاکتورهای مربوط به سیستم ایمنی بدن بررسی شد. در مورد شمارش تعداد *سیتروباکترها* هم در داخل لومن وهم در داخل بافت کولون تعداد باکتری درتمام گروه‌ها مشابه بود(شکل ۴). بنابراین، برای یافتن مکانیسم عمل روغن‌های مختلف در کاهش درجه پاتولوژی، فاکتورهای ایمنی بدن بررسی شد.

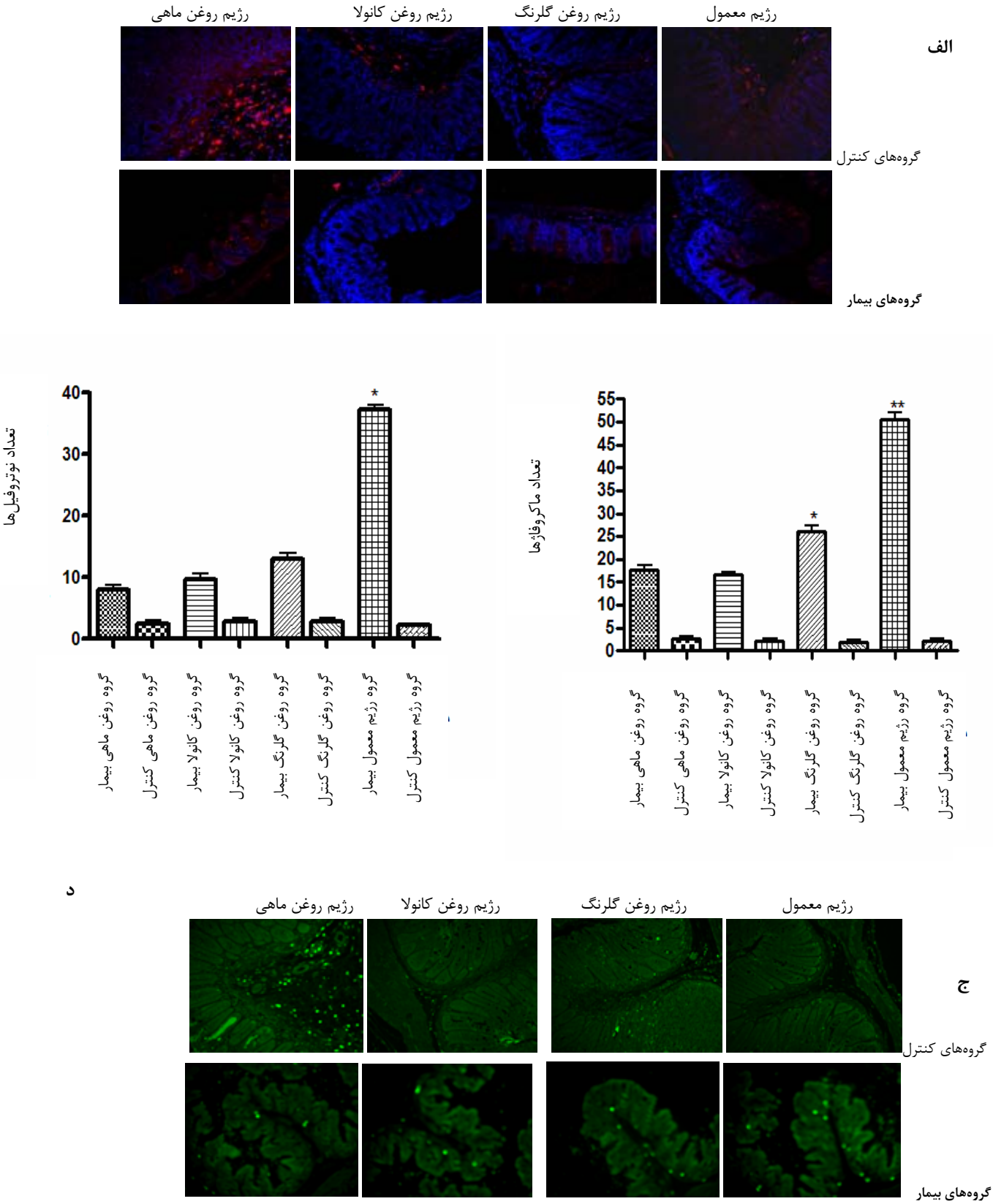
بازخوانی سلول‌های التهابی: بافت‌های عفونی شده وکنترل، توسط آنتی بادی علیه F4/80 ، MPO و ki67 به عنوان مارکرهای سلول‌های ماکروفاژ ، نوتروفیل و پرولیفراسیون سلولی رنگ آمیزی ایمونولوژیک شدند. در بافت‌های کنترل ماکروفاژهای اندکی در ناحیه زیر اپی‌تلیوم وپایه کریپت‌ها مشاهده شد(شکل ۵ الف). به طور مشابهی، تعداد اندکی نوتروفیل نیز در گروه کنترل مشاهده شد (شکل ۵ ج). برخلاف تعداد اندک ماکروفاژها در گروه کنترل و گروه تغذیه شده با روغن ماهی و روغن کانولا تعداد ماکروفاژها در ناحیه مخاطی و زیر مخاطی در گروه روغن گلرنگ و به خصوص گروه رژیم معمولی، بسیار زیاد بود(شکل ۵ ب). به طور مشابهی، در حالی که نوتروفیل‌ها در بافت کلنی گروه کنترل و گروه‌های تغذیه شده با روغن‌های مختلف، به ندرت دیده می‌شدند، تعداد آنها در مخاط و زیر مخاط گروه تغذیه شده با رژیم معمولی زیاد بود(شکل ۵).

با توجه به مطالعات اخیر مبنی بر اثر اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش پرولیفراسیون سلول‌های کلنی(۱۸) در این مطالعه، پرولیفراسیون سلولی نیز بررسی شد. در گروه روغن ماهی میزان Ki67 که مارکر پرولیفراسیون سلولی است ۱/۵ برابر کمتر از سایر گروه‌ها بود (شکل ۶).



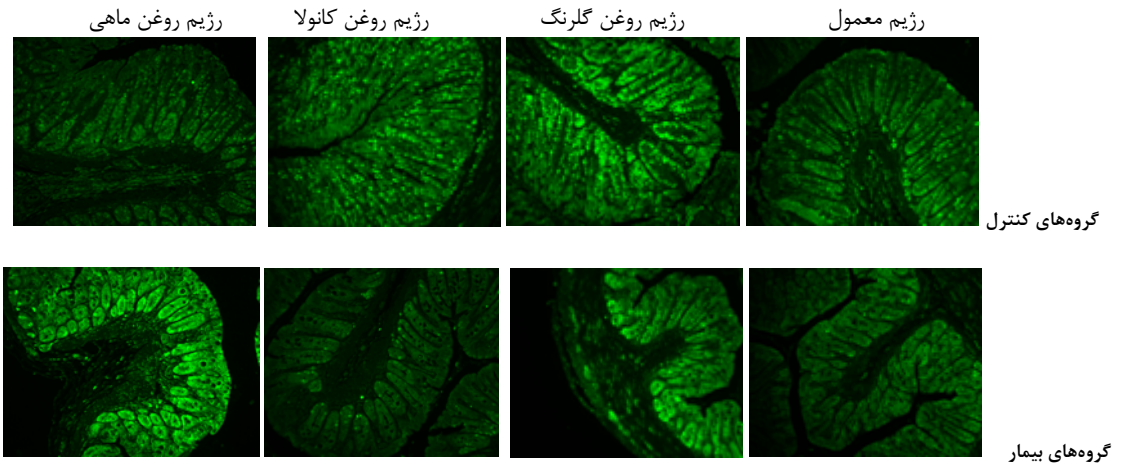
شکل۴- تعداد *سیتروباکترها* در گروه‌های مختلف

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

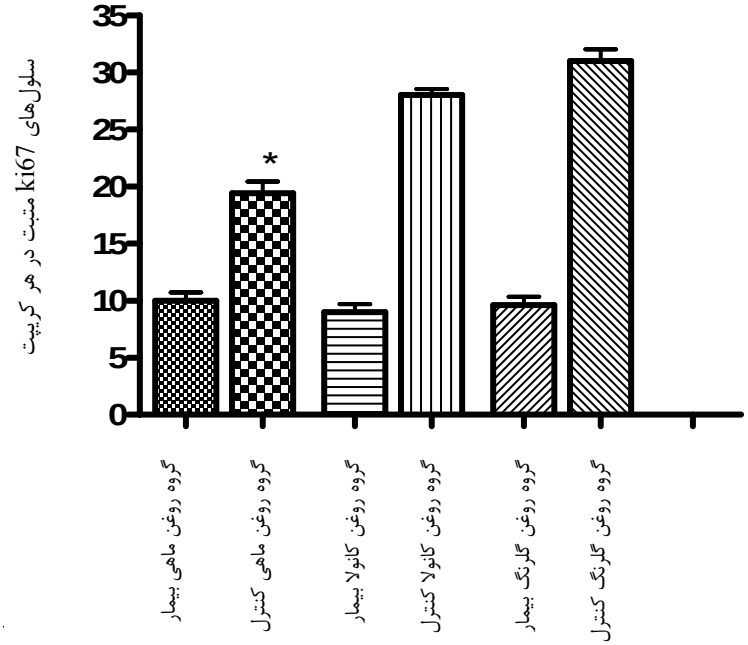


شکل ۵ الف- بازخوانی ماکروفاژها در گروه‌های مختلف ب- تعداد متوسط ماکروفاژها در هر کریپت در گروه‌های مختلف ج- بازخوانی نوتروفیل‌ها در گروه‌های مختلف د- تعداد متوسط نوتروفیل‌ها در هر کریپت در گروه‌های مختلف

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]



الف



ب

شکل ۶ الف- میزان پرولیفراسیون سلولی در گروه‌های مختلف ب- تعداد متوسط سلول‌های ki67 مثبت در هر کریپت

• بحث

در این مطالعه تأثیر روغن‌های مختلف خوراکی را به عنوان تنها متغیر بر کولیت ناشی از *سیتروباکتررودنتیوم* بررسی شد. این پژوهش، اولین مطالعه‌ای است که نشان می‌دهد روغن‌های مختلف خوراکی می‌توانند کولیت ناشی از *سیتروباکتر* را تحت تأثیر قرار دهند. ما به موش‌ها رژیم نیمه مصنوعی با ۲۰٪ انرژی از روغن‌های ماهی، کانولا و گلرنگ دادیم. کمترین نسبت اسیدهای چرب امگا -۶ به امگا - ۳ در روغن ماهی است. در این مطالعه، روغن ماهی توانست میزان بقاء را در موش‌های بیمار اندکی افزایش دهد، ولی تأثیری در وزن‌گیری آنها نداشت که می‌تواند به علت تأثیر اسیدهای چرب امگا- ۶ در افزایش تولید بافت چربی باشد(۱۹).

مانند مطالعات انجام شده در زمینه کولیت ناشی از مواد شیمیایی (۸-۳) روغن ماهی توانست التهاب را در کولیت ناشی از *سیتروباکتر* هم کاهش دهد. به طوری که

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

میزان تخریب پاتولوژیک در گروه تغذیه شده با روغن ماهی، کمترین مقدار بود. این میزان به ترتیب در گروه کانولا، گلرنگ و رژیم معمولی افزایش معنی‌داری پیدا کرد. برای آنکه دریابیم، این اختلاف درجه هیستوپاتوژی به علت اثر روغن‌های مختلف بر *سیتروباکتر* است یا به علت اثر آنها بر فاکتورهای ایمنی بدن، به بررسی تعداد باکتری‌ها در روده و مقایسه آن در گروه‌های مختلف پرداختیم با توجه به اینکه تعداد باکتری‌ها در گروه‌های مختلف چه در داخل مجرا و چه در داخل بافت کولون مشابه بود، نتیجه گرفتیم که اثر روغن‌های مختلف بر هیستوپاتولوژی کولون، ناشی از تأثیر آنها بر *سیتروباکتر* نبوده ومربوط به نقش آنها در تغییر فاکتورهای ایمنی و التهابی بدن است. به همین دلیل، مکانیسم اثر این روغن‌ها را بر سیستم ایمنی بدن بررسی کردیم.

ابتدا میزان فراخوانی سلول‌های التهابی را بررسی کردیم. به این منظور، ماکروفاژ/ مونوسیت‌ها را تحت رنگ‌آمیزی ایمونولوژیک بر علیه مارکر F4/80 و نوتروفیل‌ها را تحت رنگ آمیزی علیه مارکر MPO قرار دادیم نتایج آن، کاهش قابل توجه این سلول‌های التهابی در گروه تغذیه شده با روغن ماهی بود. این یافته مطابق نتایج مطالعات گذشته در این رابطه است. مطالعات گذشته نیز نشان داده بودند که ترکیبات روغن ماهی می‌توانند کموتاکسی نوتروفیل‌ها و عملکرد ماکروفاژها را کاهش دهند (۲۱، ۲۰). در مطالعه‌ای که توسط *لی* و همکارانش (۲۲) روی افراد سالم انجام شد، ترکیبات روغن ماهی میزان پاسخ کموتاکسیک به LTB4 را به میزان ۷۰٪ کاهش دادند. مکانیسم این اثر می‌تواند به علت تغییر اسیدهای چرب فسفولیپیدهای غشای این سلول‌ها و در نتیجه، تغییر در اتصال فاکتورهای کموتاکتیک به غشای این سلول‌ها باشد (۲۱).

همچنین، با توجه به مطالعات دیگر که نشان داده بودند اسیدهای چرب امگا-۳ میزان پرولیفراسیون سلولی را کاهش می‌دهند(۲۳، ۱۸) در این مطالعه، این اثر را نیز با رنگ آمیزی ایمونولوژیک علیه مارکر Ki67 بررسی کردیم. نتایج مؤید آن است که روغن ماهی، پرولیفراسیون سلول‌های اپی‌تلیوم را کاهش می‌دهد. این کاهش در پرولیفراسیون سلولی می‌تواند در اثر القای آپوپتوز یا مهار فاکتورهای ضد اپوپتوز باشد. در مطالعات قبلی، شواهدی مبنی بر این اثر روغن ماهی وجود دارد. به عنوان مثال، مطالعات گذشته نشان دادند که اسیدهای چرب حاوی امگا-۳ بیان آنزیم فسفوکیناز C را کاهش می‌دهند و از این طریق میزان اپوپتوز در پرزهای روده افزایش می‌یابد (۲۵، ۲۴). همچنین، روغن ماهی قادر است میزان بیان Bcl-2 را که یک پروتیین ضد اپوپتوز است کاهش دهد و از این طریق هم میزان اپوپتوز سلولی را افزایش داده و موجب کاهش پرولیفراسیون سلولی شود (۲۷، ۲۶).

اخیرا در مطالعه‌ای نشان داده شد که TLR4 نقش کلیدی در التهاب ناشی از *سیتروباکتر* رودنتیوم دارد (۱۴). اگرچه در مطالعه حاضر مکانیسم اثر ضد التهابی اسیدهای چرب امگا-۳ را به خوبی بررسی نشده، ولی می‌تواند مؤید نتایج مطالعات اخیر باشد. به این معنی که روغن ماهی می‌تواند باعث مهار TLR4 و جلوگیری از بیان بیشتر گیرنده‌های سطح ایمنی و تولید سیتوکاین‌های التهابی شود (۲۹، ۲۸). زیرا در کولیت ناشی از *سیتروباکتر*، در واقع لیپوپلی ساکارید موجود در دیواره باکتری با اتصال به TLR4 آغاز کننده التهاب است. احتمالاً در این مدل نیز روغن ماهی با مهار TLR4 توانسته التهاب را مهار کند.

البته، اثر ضدالتهابی اسیدهای چرب امگا-۳ در اثر نقش آنها در تولید ایکوزانوئیدهای با خاصیت التهابی کمتر و اثر مهاری رقابتی آنها در کاهش تولید ایکوزانوئیدها و سیتوکین‌های با خاصیت التهابی بیشتر نیز باید مد نظر قرار گیرد (۳۰).

از آنجا که روغن کانولا نیز مانند روغن ماهی، حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ ولی با زنجیره کوتاه است، گروه تغذیه شده با روغن کانولا نیز التهاب کمتری را نشان دادند. این یافته، مؤید نتایج مطالعات قبلی می‌باشد که نشان دادند اسیدهای چرب امگا- ۳ با زنجیره کوتاه مثل آلفا لینولنیک نمی‌توانند عملکرد و غشای سلول را به خوبی اسیدهای چرب امگا- ۳ با زنجیره بلند تعدیل کنند(۳۱).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

در این مطالعه، گروه تغذیه شده با روغن گلرنگ در مقایسه با گروه تغذیه شده با رژیم معمول که چربی آن پیه است، التهاب کمتری را نشان دادند. به نظر می‌رسد که علت التهاب بیشتر در گروه تحت رژیم معمولی، تاثیر اسیدهای چرب اشباع در تحریک TLR4 و در نتیجه، فعال سازی مسیر NFkb و تولید فاکتورهای التهابی از این طریق است (۳۲).

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که روغن‌های حاوی نسبت کمتر امگا- ۶ به امگا-۳ می‌توانند التهاب را در مدل کولیت ناشی از *سیتروباکتر* هم کاهش دهند. در حالی که بر تعداد این باکتری‌ها تأثیر نداشت و کاهش التهاب در اثر کاهش فراخوانی سلول‌های التهابی و احتمالاً کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی و مهار TLR4 است. انجام مطالعات بیشتر با استفاده از مدل موش بدون ژن MYD/88 برای پی بردن به مکانیسم دقیق عملکرد این روغن‌ها توصیه می‌شود.

• References

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002; 347: 417-29.
2. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to clinic. 2003;38:343-52.
3. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Therapeutic efficacy of N-3 polyunsaturated fatty acid in experimental Crohn's disease. J Gastroenterol 1995; 30 (Suppl. 8):98–101.
4. Vilaseca J, Salas A, Guarner F, Rodriguez R, Martinez M, Malagelada JR. Dietary fish oil reduces progression of chronic inflammatory lesions in a rat model of granulomatous colitis. Gut 1990;31:539–44.
5. Andoh A, Tsujikawa T, Ishizuka I, Araki Y, Sasaki M, Koyama S, et al. N-3 fatty acid rich diet prevents early response of IL-6 elevation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced enteritis. Int J Mol Med 2003;12: 721-25.
6. Nieto N, Fernandez MI, Torres MI, Rios A, Suarez MD, Gil A. Dietary monounsaturated n-3 and n-6 long chain polyunsaturated fatty acids affect cellular antioxidant defense system in rats with experimental colitis induced by trinitrobenzen sulfonic acid. Dig Dis Sci 1998;43:2676-87.
7. Hirata I, Murano M, Nitta M, Sasaki S, Toshina K, Maemura K, et al. Estimation of mucosal inflammatory mediators in rat DSS-induced colitis. Possible role of PGE2 in protection against mucosal damage. Digestion 2001; 63 (Suppl. 1):73–80.
8. Empey LR, Jewell LD, Garg ML, Thomson AB, Clandinin MT, Fedorak RN. Fish oil-enriched diet is mucosal protective against acetic acid-induced colitis in rats. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69:480–7.
9. Wiles S, Clare S, Harker J, Huett A, Young D, Dougan G, Frankel G. Organ specificity, colonization and clearance dynamics in vivo following oral challenges with the murine pathogen *Citrobacter rodentium*. Cell Microbiol 2004;6:963–972.
10. Mundy R, Mac Donald TT, Dougan G, Frankel G, Wiles S. *Citrobacter rodentium* of mice and man. Cellular Microbiology 2005;7(12): 1697-1706.
11. Frankel G, Philips AD, Novakova M, Field H, Candy DCA, et al. Intimin from enteropathogenic Escherichia coli restores murine virulence to a Citrobacter rodentium eaeA mutant: induction of an immunoglobulin A response to intimin and EspB. Infect. Immun 1996;64:5315–5325.
12. Hoggins LM, Frankel G, Douce G, Dougan G, MacDonald TT. Citrobacter rodentium infection in mice elicits a mucosal Th1 cytokine response and lesions similar to those in murine inflammatory bowel disease. Inf Immun 1999;67(6):3031-3039.
13. Mundy R, MacDonald TT, Dougan G, Frankel G, Wiles S. *Citrobacter rodentium* of mice and man. Cellular Microbiology. 2005; 12;, 1697–1706.
14. Khan MA, Ma C, Knodler LA, Valdez Y, Rosenberger CM, Deng W, et al. Toll-like receptor 4 contributes to colitis development but not to host defense during Citrobacter rodentium infection in mice. Infect Immun. 2006;74:2522–2536.
15. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a Salmonella enterica serovar Typhimurium colitis model that allows analysis of both pathogen and host. Infect Immun 2003;71:2839–2858.
16. Deng, WBA, Vallance Y, Li JL. Puente BB. Finlay. *Citrobacter rodentium* translocated intimin receptor (Tir) is an essential virulence factor needed for actin condensation, intestinal colonization and colonic hyperplasia in mice. Mol. Microbiol 2003; 48:95–115.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

17. Vallance BA, Deng W, Knodler LA, Finlay BB. Mice lacking T and B lymphocytes develop transient colitis and crypt hyperplasia yet suffer impaired bacterial clearance during Citrobacter rodentium infection. Infect Immun 2002;70:2070–2081.

18.Cheng J, Ogawa K, Kuriki K, Yokoyama Y, Kamiya T, Seno K, et al. Increased intake of n-3 polyunsaturated fatty acids elevates the level of apoptosis in the normal sigmoid colon of patients polypectomized for adenomas/tumors. Cancer Lett. 2003;193:17–24.

19.Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, Murata T, Kobayashi T, Narumiya S, et al. Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern? J Lipid Res. 2003;44:271-279.

20. Halvorsen DS, Hansen JB, Grimsgaard S, Bonaa KH, Kierulf P, Nordoy A. The effect of highly purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on monocyte phagocytosis in man. Lipids 1997;32: 935–942.

21. Tomobe YI, Morizawa K, Tsuchida M, Hibino H, Nakano Y, Tanaka Y. Dietary docosahexaenoic acid suppresses inflammation and immunoresponses in contact hypersensitivity reaction in mice. Lipids 2000;35: 61–69.

22. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3rd, Spur BW, Robinson DR, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. N Engl J Med 1985;312, 1217–1224.

23. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. Pharmacol Ther. 1999; 83: 217–244.

24. Davidson L, Brown R, Chang W, Morris J, Wang N, Carroll R, et al. Morphodensitometric analysis of protein kinase C beta (II) expression in rat colon: modulation by diet and relation to in situ cell proliferation and apoptosis. Carcinogenesis 2000;21:1513–9.

25. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. Cell 1995; 83: 493–501.

26. Narayanan B, Narayanan N, Reddy B. Docosahexaenoic acid regulated genes and transcription factors inducing apoptosis in human colon cancer cells. Int J Oncol 2001;19:1255–62.

27. Chiu L, Wang J. Induction of apoptosis in HL-60 cells by eicosapentaenoic acid (EPA) is associated with downregulation of bcl-2 expression. Cancer Lett 1999;145:17–27.

28. Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Youn HS, et al. Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids Reciprocally Modulate Dendritic Cell Functions Mediated through TLR4. J Immunol, 2005;174:5390–5397.

29. Lee J.Y, Plakidas A, Lee W.H, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, Hwang D.H. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. J Lipid Res. 2003;44:479–486.

30. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. Eur J Clin Invest 2000; 30, 260–274.

31. Friedberg CE, Heine RJ, Janssen MJFM, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. Diabetes Care 1998; 21:494-500.

32.Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. Mol Cells 2006;21:174–185.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-12]