

بررسی تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی غشای آمیوتیک در کاهش فاکتورهای التهابی ایجاد شده در نارسایی قلبی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۴ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۵/۰۱

روژین همتی^۱، مریم ناصرالاسلامی^{۱*}،
ناهید ابوطالب^۲، ندا موسوی نیری^۳

۱- گروه علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

زمینه و هدف: نارسایی قلبی یکی از شایع‌ترین اختلالات قلبی عروقی است و امروزه از سلول‌های بنیادی در درمان این بیماری استفاده می‌شود. با توجه به اینکه سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی، نقش مهمی دارند هدف از این مطالعه بررسی تزریق وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی غشای آمیوتیک انسانی بر میزان اینترلوکین ۴ و ۱۲ در سرم موش‌های صحرایی نر در مدل نارسایی قلبی رت‌های نر بود.

روش بررسی: این یک مطالعه تجربی است که از مهر ماه ۱۳۹۷ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۸ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. در این پژوهش ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۰۰-۱۸۰ g) به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه مبتلا به نارسایی قلبی، گروه نارسایی قلبی دریافت‌کننده محیط کشت و گروه نارسایی قلبی دریافت‌کننده سلول از طریق تزریق وریدی. پس از ۳۰ روز اکوکاردیوگرافی انجام شد و سپس میزان سرمی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۲ در این گروه‌ها توسط تست الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که تزریق وریدی سلول‌های بنیادی به رت‌های نر مبتلا به نارسایی قلبی باعث بهبود پارامترهای اکوکاردیوگرافی EF و FS در گروه تزریق سلول نسبت به گروه نارسایی قلبی شد. همچنین میزان سایتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۲ به میزان قابل توجهی در گروه تزریق سلول در مقایسه با گروه رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی کم شد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به بهبود پارامترهای قلبی و کاهش سایتوکاین‌های التهابی به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی غشای آمیوتیک انسانی با کاهش التهاب نقش مهمی در بهبود نارسایی قلبی دارد.

کلمات کلیدی: غشاء آمیوتیک، نارسایی قلبی، اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۱۲، سلول بنیادی مزانشیمی.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، گروه علوم سلولی مولکولی.
تلفن: ۰۲۱-۲۲۰۶۶۶۰
E-mail: naseroleslami@gmail.com

مقدمه

نارسایی قلبی یکی از شایع‌ترین اختلالات قلبی و عروقی است که به‌عنوان یک اختلال مزمن پیش‌رونده و ناتوان‌کننده امروزه مطرح می‌شود.^۱ شواهد رو به افزایشی نشان می‌دهند سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در پیش‌بینی و پیش‌گویی بیماری‌های قلبی عروقی از

حساسیت و دقت بیشتری برخوردار بوده و نقش مهمی در پاتوژنز آترواسکلروز دارند.^۲ اینترلوکین‌های ۴ و ۱۲ از جمله سایتوکاین‌های التهابی هستند که میزان آن‌ها در بیماری نارسایی قلبی افزایش پیدا می‌کند. افزایش اینترلوکین چهار در نهایت باعث پیشرفت فیبروزیس از طریق سنتز کلاژن‌ها توسط فیبروبلاست می‌گردد، که این امر خود موجب کاهش عملکرد سیستمولیک و دیاستولیک قلب از طرق کاهش

روش بررسی

این یک مطالعه تجربی است که از مهر ماه ۱۳۹۷ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۸ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد.

تهیه و کشت سلول: سلول‌های جدا شده از غشای آمیوتیک پس از دفریز شدن در محیط کشت DMEM حاوی FBS ۱۰٪، ال‌گلوتامین (۲ mM)، پنی‌سیلین (۱۰۰ U/mL)، استروپتومایسین (شرکت Sigma Aldrich)، اسیدهای آمینه غیرضروری (۱٪ Gibco) در ۳۷°C و ۵٪ CO₂ کشت شدند.^{۱۴}

انتخاب حیوان: در این پژوهش ۲۸ سر رت نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، نارسایی قلب، نارسایی قلبی دریافت‌کننده محیط کشت، گروه نارسایی قلبی دریافت‌کننده سلول تقسیم شدند. یک ماه پس از تزریق و انجام اکوکاردیوگرافی خون‌گیری انجام شد و فاکتورهای التهابی توسط تست الیزا بررسی شد. حیوانات در شرایط استاندارد و در دمای محیط در مرکز نگه‌داری حیوانات با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند و در تمام موارد مسایل اخلاقی براساس استانداردهای کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران رعایت گردید.

ایجاد نارسایی قلبی در رت‌ها: برای ایجاد مدل نارسایی قلبی مقدار ۱۷۰ mg/kg/d ایزوپروترونول (Isoproterenol)، (شرکت Sigma Aldrich) در نرمال سالین حل شده و به‌مدت چهار روز متوالی به‌صورت زیر پوستی به حیوانات تزریق شد.

تیمار رت‌ها: در گروه تزریق محیط کشت، ۱۵۰ µl محیط کشت DMEM فاقد سلول بنیادی در ورید دمی تزریق شد و در گروه تزریق سلول بنیادی تعداد ۲×۱۰^۶ سلول بنیادی به ازای ۱ kg از وزن موش در ۲ ml از محیط کشت حل شده و از طریق ورید دمی به حیوان تزریق شد. بررسی عملکرد قلب توسط اکوکاردیوگرافی: چهار هفته پس از تزریق سلول از حیوانات مورد آزمایش در دامپزشکی دانشگاه تهران اکوکاردیوگرافی با دستگاه GE Vingmed Ultrasound, VIVID 7 (Norway) به‌عمل آمد. بدین منظور ابتدا رت‌ها با تزریق IM زایلوزین (۱۰ mg/kg) (Xylazine) و کتامین (Ketamine)، (۵۰ mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس ناحیه سینه رت‌ها شیو شده و در وضعیت چپ قرار داده شدند و زیر مانیتورینگ مداوم EKG توسط متخصص.

خاصیت ارتجاعی می‌گردد و پاسخ‌های التهابی را راه‌اندازی می‌کند. اینترلوکین ۱۲ نیز سبب فعال‌سازی پاسخ‌های التهابی می‌شود و افزایش سطح سرمی آن همراه با افزایش سطح لیپوپروتئین‌ها و کلسترول می‌باشد.^{۱۵}

در نتیجه اشارات بالا و تخریب ساختمانی و سلولی مولکولی و ریمادلینگ (remodeling) قلب، برای درمان نارسایی قلبی چندین تصمیم اتخاذ شده است.

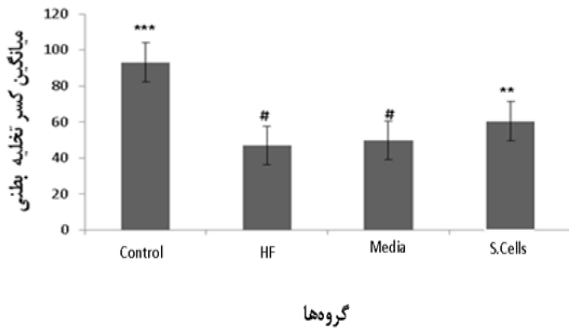
مصرف داروهای قلبی که بهبود موقت را به‌همراه دارد و چندان مقرون به‌صرفه نیست، با بسیاری از داروها تداخل دارند و به نوعی محدودیت محسوب می‌شود و بیماران مدت زمان بسیاری از عمر خود را باید به مصرف این داروها بپردازد. پس از توصیه و تجویز دارو گاهی به‌دلیل اینکه مشکل قلب بیمار جدی است باید دست به روش‌های درمانی دیگر مثل عمل جراحی و پیوند قلب زد.

این روش که در واقع روشی تهاجمی است، مشکلاتی نظیر پس زدن قلب پس از پیوند، هزینه و انتظار در صف پیوند را دارد. بنابراین، محققان به‌دنبال روش‌های جدیدی برای درمان نارسایی قلبی و سلول‌های آسیب‌دیده قلبی هستند. از آنجایی که کاردیومیوسیت‌ها (Cardiomyocytes) توان اندکی برای نوسازی خود دارند بنابراین، ضرورت نیاز به درمان جایگزین و جدید امری بدیهی می‌باشد.

امروزه استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماری‌های قلبی به‌طور فزاینده‌ای در حال افزایش است که علت آن دارا بودن توان و پتانسیل لازم برای جایگزینی میوکارد آسیب‌دیده و نیز ارتقاء بازسازی قلب توسط ترشحات این سلول‌هاست.^{۱۶،۹}

مطالعات نشان داده است که سلول‌های بنیادی غشای آمیوتیک انسانی (HAMCS) هم در *in vivo* و هم در *in vitro* قادرند به کاردیومیوسیت تبدیل شوند. از نظر استخراج نیز تهیه این سلول‌ها از کیسه آمیوتیک فوق‌العاده آسان است و هیچ عارضه‌ای برای اهداکننده سلول ندارد و همچنین این سلول‌ها قادر به ترشح فاکتورهای پاراکرائینی هستند که در رگ‌زایی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی و تکثیر سلولی نقش مهمی دارند.^{۱۵،۱۳}

بنابراین در این مطالعه با توجه به مزایایی که برای سلول‌های غشای آمیوتیک ذکر شد اثر تزریق وریدی این سلول‌ها بر التهاب ایجاد شده در نارسایی قلبی بررسی شد.

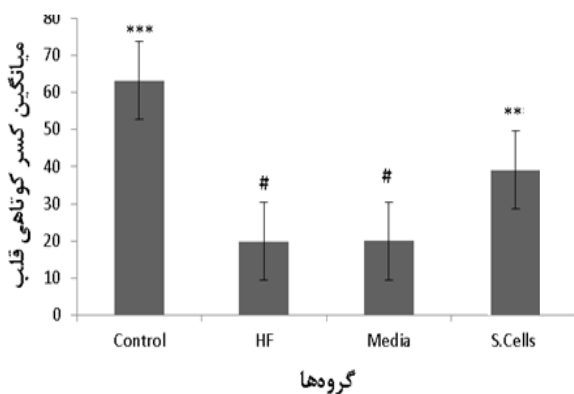


نمودار ۱: مقایسه میانگین کسر تخلیه بطنی در گروه‌های مختلف.

مقایسه گروه تزریق سلول با نارسایی قلبی ($P < 0.01$)، *** مقایسه گروه کنترل با نارسایی قلبی ($P < 0.001$)، # مقایسه تزریق محیط کشت و نارسایی قلبی با کنترل ($P < 0.05$).

در مقایسه با رت‌های گروه HF و آن‌هایی که محیط کشت به آن‌ها تزریق شده بود بهتر بود ($P < 0.05$) ($60/67 \pm 6$). (نمودار ۱).

بالاترین میزان کسر کوتاهی قلب در گروه رت‌های کنترل دیده شد ($63/2 \pm 1/59$). کمترین میزان کسر کوتاهی قلب در گروه رت‌های نارسایی قلبی (HF) مشاهده شد ($19/8 \pm 0/73$). کسر کوتاهی قلب در گروهی که سلول‌های بنیادی غشای آمینوتیک را دریافت کرده بودند در مقایسه با رت‌های گروه HF و آن‌هایی که محیط کشت به آن‌ها تزریق شده بود بیشتر بود ($39/4 \pm 4/19$). ($P < 0.05$) (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه میانگین کسر کوتاهی قلب در گروه‌های مختلف

مقایسه گروه تزریق سلول با نارسایی قلبی ($P < 0.01$)، *** مقایسه گروه کنترل با نارسایی قلبی ($P < 0.001$)، # مقایسه تزریق محیط کشت و نارسایی قلبی با کنترل ($P < 0.05$).

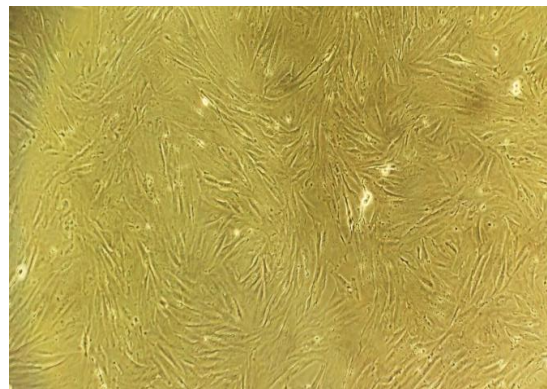
اکوکاردیوگرافی حیوانات پارامترهای Ejection Fraction (EF%) و Fraction Shortening (FS%) در گروه‌ها بررسی گردید.

سنجش سایتوکاین: چهار هفته پس از تزریق، برای تعیین سطح سایتوکاین‌های سرم، تست الیزا برای فاکتورهای التهابی طبق دستورالعمل کیت انجام شد. پلیت‌های ELISA با استفاده از ELISA Reader (ELISA reader, Synergy MX BioTek, USA) در طول موج (450 nm) خوانده شد و نتایج به صورت (pg/ml) گزارش شد. روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ($SD \pm Mean$) بیان گردید. از نرم افزار SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) آنالیز آماری نتایج استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه Anova و از تست Post-hoc analysis استفاده شد و اختلاف بین گروه‌ها در صورتی معنادار تلقی شد که $P < 0.05$ باشد.

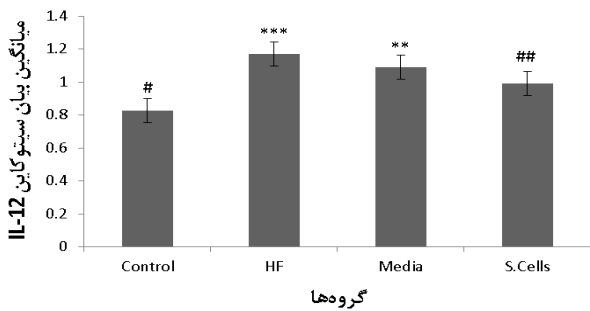
یافته‌ها

کشت سلول: سلول‌های بنیادی مزانشیمال جدا شده از غشای آمینوتیک از لحاظ مورفولوژیکی شبیه به سلول‌های فیبروبلاستی و دوکی شکل هستند (شکل ۱)

اکوکاردیوگرافی: بالاترین میزان کسر تخلیه در گروه رت‌های کنترل دیده شد ($93/2 \pm 0/86$). کمترین میزان کسر تخلیه در گروه رت‌های نارسایی قلبی (HF) مشاهده شد ($47 \pm 1/14$). کسر تخلیه در گروهی که سلول‌های بنیادی غشای آمینوتیک را دریافت کرده بودند



شکل ۱: سلول‌های بنیادی غشای آمینوتیک در پاساژ ۴ با بزرگ‌نمایی ۲۰۰



نمودار ۴: مقایسه میانگین اینترلوکین ۱۲ در گروه‌های مختلف

مقایسه گروه تزریق سلول با نارسایی قلبی ($P < 0.01$)، # مقایسه گروه کنترل با نارسایی قلبی ($P < 0.05$)، ** مقایسه تزریق محیط کشت با کنترل ($P < 0.01$)، *** مقایسه نارسایی قلبی با کنترل ($P < 0.001$).

توانایی سلول‌های آمیوتیک در کاهش بیان التهاب، پتانسیل مهمی برای درمان بیماری‌های التهابی ارائه می‌کند. در حقیقت، سلول‌های آمیوتیک به‌طور موفق‌تری در مدل‌های بیماری پری‌کلینیکال مختلف که در آن‌ها التهاب شدید رخ می‌دهد نظیر فیبروز ریه، فیبروز کبد، ترمیم زخم، آرتريت القا شده توسط کلاژن، بیماری روده التهابی و آسیب تروماتیک مغزی به‌کار رفته است.^{۲۰،۱۸}

غیر از نوع سلول روش تزریق سلول هم از اهمیت زیادی برخوردار است، تزریق داخل بطنی این سلول‌ها به‌دلیل انجام بی‌هوشی و باز کردن قفسه سینه ممکن است باعث آرتیمی و مرگ بیمار نارسایی قلبی گردد، بنابراین در این طرح سلول‌ها داخل ورید تزریق شد. همچنین روش‌های مختلفی برای ایجاد مدل‌های HF در حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.^{۲۱}

در این مطالعه برای القای نارسایی قلبی از ایزوپرنول استفاده شد، زیرا HF القا شده توسط ایزوپرنول یک روش استاندارد است که در آن آسیب گسترده میوکاردیال به‌تدریج پیشرفت می‌کند.^{۲۲} ضمن این‌که سیستم عروقی به‌صورت دست‌نخورده در قلب باقی می‌ماند که بیشتر شبیه به فرایندی است که در شرایط طبیعی در خلال HF رخ می‌دهد.

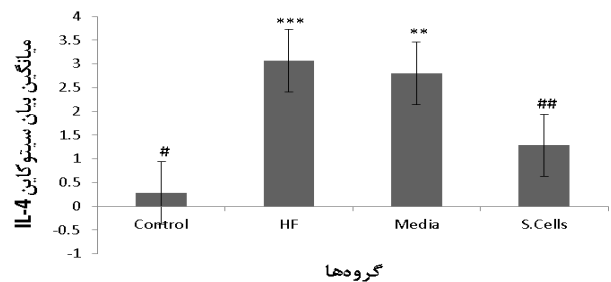
نتایج مطالعه نشان داد که تزریق وریدی سلول‌های بنیادی غشاء آمیوتیک به رت‌های نر مبتلا به نارسایی قلبی باعث بهبود پارامترهای اکوکاردیوگرافی نظیر EF و FS در مقایسه با رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی بدون تیمار و تیمار شده با محیط کشت شد.

سنجش سیتوکاین: پایین‌ترین بیان سیتوکاین التهابی IL-4 در گروه رت‌های کنترل مشاهده شد (0.28 ± 0.02). با این حال، گروه رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی (HF) بیشترین بیان سیتوکاین التهابی IL-4 را نشان دادند (3.07 ± 0.08) و پس از آن گروه رت‌هایی که به آن‌ها محیط کشت تزریق شده بود قرار داشت (2.80 ± 0.06). گروه رت‌هایی که سلول‌های بنیادی غشاء آمیوتیک به آن‌ها تزریق شده بود بیان کم سیتوکاین التهابی IL-4 (1.28 ± 0.04) را نشان دادند ($P < 0.05$) (نمودار ۳).

پایین‌ترین بیان سیتوکاین التهابی IL-12 در گروه رت‌های کنترل مشاهده شد (0.82 ± 0.01). با این حال، گروه رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی (HF) بیشترین بیان سیتوکاین التهابی IL-12 را نشان دادند (1.17 ± 0.07) و پس از آن گروه رت‌هایی که به آن‌ها محیط کشت تزریق شده بود قرار داشت (1.09 ± 0.02). گروه رت‌هایی که سلول‌های بنیادی غشاء آمیوتیک به آن‌ها تزریق شده بود بیان کم سیتوکاین التهابی IL-12 (0.99 ± 0.08) را نشان دادند ($P < 0.05$) (نمودار ۴).

بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر تزریق وریدی سلول‌های بنیادی غشای آمیوتیک بر میزان التهاب ایجاد شده در نارسایی قلبی انجام شد. گزارشاتی وجود دارند که نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی حاصل از غشاء آمیوتیک دارای پتانسیل درمانی در بیماری‌های قلبی عروقی، کبدی و استئوآرتیکولار (Osteoarticular) می‌باشند.^{۱۷،۱۶}



نمودار ۳: مقایسه میانگین اینترلوکین ۴ در گروه‌های مختلف

مقایسه گروه تزریق سلول با نارسایی قلبی ($P < 0.01$)، # مقایسه گروه کنترل با نارسایی قلبی ($P < 0.05$)، ** مقایسه تزریق محیط کشت با کنترل ($P < 0.01$)، *** مقایسه نارسایی قلبی با کنترل ($P < 0.001$).

دارند و در آنجا اثرات بهبود پارامترهای کاردیوگرافی نشان داده شد. با توجه به این که التهاب نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های قلبی از جمله نارسایی قلبی دارد و کاهش پارامترهای التهابی در اثر تزریق سلول‌ها دیده شده است، می‌توان نتیجه گرفت یکی از اثرات تزریق سلول‌های بنیادی در بهبود نارسایی قلبی، کاهش التهاب است.

سپاسگزار: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان بررسی اثر تزریق سلول‌های بنیادی غشای آمیوتیک بر میزان اینترلوکین ۴ و ۱۲ در مدل نارسایی قلبی در رت‌های نر در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۸ و کد ۴۷۲۸ می‌باشد که با حمایت مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران اجرا شده است.

نتایج ما یافته‌های مطالعات پیشین را تایید کرد.^{۳۳و۳۴} همچنین نتایج حاکی از این بود که بیان سیتوکاین‌های التهابی IL-4 و IL-12 در رت‌های تیمار شده با سلول‌های بنیادی غشاء آمیوتیک به میزان قابل توجهی در مقایسه با رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی بدون تیمار و تیمار شده با محیط کشت کم شد. این یافته‌ها حاکی از این می‌باشد که سلول‌های بنیادی غشاء آمیوتیک دارای ویژگی‌های ضدالتهابی هستند. پیشنهاد شده است که سلول‌های بنیادی ظرفیت برای قرارگرفتن در بافت‌های آسیب‌دیده دارند و قادر به مهاجرت به بافت‌های التهابی هستند.^{۲۴}

در این مطالعه نیز نشان داده شد که سلول‌های بنیادی حاصل از غشاء آمیوتیک با تزریق وریدی توانایی مهاجرت به بافت قلب را

References

1. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017;377(20):1964-75.
2. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;378(5):417-27.
3. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012;122(1):23-35.
4. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):19-285.
5. Yang Z, Kang L, Wang Y, Xiang J, Wu Q, Xu C, Zhou Y, Chen S, Fang H, Liu J, Dong M. Role of IL-37 in Cardiovascular Disease Inflammation. *Can J Cardiol* 2019;35(7):923-30.
6. Peng H, Sarwar Z, Yang XP, Peterson EL, Xu J, Janic B, et al. Profibrotic Role for Interleukin-4 in Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Hypertension* 2015;66(3):582-9.
7. Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine* 2019;122:154188.
8. Roselló-Lletí E, Rivera M, Bertomeu V, Cortés R, Jordán A, González-Molina A. Interleucina-4 y fibrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca [Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(7):777-80.
9. Müller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases - Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem* 2018;48(6):2607-55.
10. Tehzeeb J, Manzoor A, Ahmed MM. Is Stem Cell Therapy an Answer to Heart Failure: A Literature Search. *Cureus* 2019;11(10):e5959.
11. Li Li S, Wang X, Li J, Zhang J, Zhang F, Hu J, et al. Advances in the Treatment of Ischemic Diseases by Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2016;2016:5896061.
12. Pandey AC, Lancaster JJ, Harris DT, Goldman S, Juneman E. Cellular Therapeutics for Heart Failure: Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2017;2017:9640108.
13. Li J, Zhou Z, Wen J, Jiang F, Xia Y. Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells Promote Endogenous Bone Regeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:543623.
14. Naseroleslami M, Aboutaleb N. Human amniotic membrane mesenchymal stem cells exert cardioprotective effects against isoproterenol (ISO)-induced myocardial injury through suppression of inflammation and modulation of inflammatory MAPK/NF-κB pathway. *Cell Tissue Bank*. 2021 Mar 17.
15. Jiao H, Shi K, Zhang W, Yang L, Yang L, Guan F, et al. Therapeutic potential of human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells in APP transgenic mice. *Oncol Lett* 2016;12(3):1877-83.
16. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol* 2007;25(1):100-6.
17. Liu QW, Huang QM, Wu HY, Zuo GS, Gu HC, Deng KY, et al. Characteristics and Therapeutic Potential of Human Amnion-Derived Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):970.
18. Cui P, Xin H, Yao Y, Xiao S, Zhu F, Gong Z, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells alleviate lung injury induced by white smoke inhalation in rats. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):101.
19. Kuk N, Hodge A, Sun Y, Correia J, Alhomrani M, Samuel C, et al. Human amnion epithelial cells and their soluble factors reduce liver fibrosis in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(8):1441-9.
20. Tuca AC, Ertl J, Hingerl K, Pichlsberger M, Fuchs J, Wurzer P, et al. Comparison of Matrigel and Matriderm as a carrier for human amnion-derived mesenchymal stem cells in wound healing. *Placenta* 2016;48:99-103.
21. Carll AP, Willis MS, Lust RM, Costa DL, Farraj AK. Merits of non-invasive rat models of left ventricular heart failure. *Cardiovasc Toxicol* 2011;11(2):91-112.
22. Ward MR, et al.. Concise Review: Rational Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Heart Disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(7):543-550. doi:10.1002/sctm.17-0210
23. Nagaya N, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Dec;287(6):H2670-6. doi: 10.1152/ajpheart.01071.2003. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15284059.
24. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004;95(12):1140-53.

Evaluation of intravenous injection of amniotic membrane stem cells to reduce inflammatory factors in heart failure

Abstract

Received: 24 Apr. 2021 Revised: 01 May. 2021 Accepted: 16 Jul. 2021 Available online: 23 Jul. 2021

Rojin Hemmati M.Sc.¹
Maryam Naseroleslami Ph.D.^{1*}
Nahid Aboutaleb Ph.D.²
Neda Mousavi Niri Ph.D.³

1- Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Medical Biotechnology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Background: Heart failure is one of the most common cardiovascular disorders and is considered a chronic, progressive and debilitating disorder. The medical treatment of this disease is accompanied by many problems. Today, stem cells are being used increasingly to reduce the problems of heart failure treatments. Since pro-inflammatory cytokines play an important role in the prognosis and progression of cardiovascular disease, the present study aimed to investigate the effect of intravenous injection of human amniotic membrane mesenchymal stem cells on the levels of interleukins 4 and 12 in the serum of male rats in the heart failure model.

Methods: This is an experimental study that was conducted from October 2018 to May 2019 in the Physiology Research Center of Iran University of Medical Sciences. In this study, 28 male wistar rats (180-200 gr) were randomly divided into four groups: control group, heart failure group, heart failure group that received culture medium and heart failure group that received mesenchymal stem cells by intravenous injection. After 30 days, echocardiography was done and then serum levels of interleukin 4 and 12 were measured in these groups by Elisa test.

Results: The results of this study showed that intravenous injection of human amniotic membrane mesenchymal stem cells into male rats with heart failure, improved echocardiographic parameters such as ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) in the cell injection group compared to the heart failure group ($P < 0.05$). Also, the levels of inflammatory cytokines IL-4 and IL-12 were significantly reduced in the cell injection group compared to rats with the heart failure group ($P < 0.05$).

Conclusion: Due to the improvement of cardiac parameters and the reduction level of inflammatory cytokines in this study, it seems that human amniotic membrane mesenchymal stem cells play an important role in improving heart failure by reducing the level of inflammation.

Keywords: amniotic membrane, heart failure, interleukin 4, interleukin 12, stem cell.

* Corresponding author: Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-22006660
E-mail: naseroleslami@gmail.com

Copyright © 2021 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.