

## سوپ رویی کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی، درد نوروپاتی را از طریق کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد

صمد ناظمی<sup>۱</sup>، محمد شفیع مجددی<sup>۲</sup>، مهتاب حلمی<sup>۳</sup>

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۲- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

صمد ناظمی: samadnazemi@gmail.com

### چکیده

هدف: نوروپاتیک یک بیماری مزمن است که با درد مداوم به دنبال آسیب عصبی مشخص می‌شود. به دلیل گزینه‌های درمانی محدود، مدیریت آن یک مشکل بالینی چالش‌برانگیز است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) پتانسیل درمانی مناسبی در اختلالات مختلف التهابی و دژنراتیو نشان داده‌اند. در این مطالعه، هدف ما بررسی اثر سوپ رویی کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر درد نوروپاتیک و بررسی مکانیسم‌های زمینه‌ای بود.

مواد و روش‌ها: درد نوروپاتی با استفاده از مدل آسیب عصبی مزمن (CCI) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و یستار ایجاد شد. موش‌ها به چهار گروه شم، CCI، CCI-DMEM و CCI-CM تقسیم شدند. گروه CCI-CM تزریق داخل صفاقی MSCs-CM را دریافت کرد، در حالی که گروه‌های شم، CCI و CCI-DMEM فقط سالیन نرمال یا DMEM دریافت کردند. آستانه تحمل آلودینیای مکانیکی و تأخیر در پاسخ به محرک حرارتی دردناک مورد ارزیابی قرار گرفت. علاوه بر این، سطح بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی ( $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$ ) در نخاع با استفاده از PCR کمی (qRT-PCR) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که درمان با MSCs-CM به طور قابل توجهی درد نوروپاتیک را بهبود می‌بخشد، همان‌طور که با بهبود آستانه تحمل آلودینیای مکانیکی و تأخیر در پاسخ به محرک حرارتی دردناک در مقایسه با گروه‌های CCI مشهود است. علاوه بر این، بیان ژن نسبی سیتوکین‌های پیش‌التهابی  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  به طور قابل توجهی در نخاع گروه CCI-CM در مقایسه با گروه CCI کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که MSCs-CM پتانسیل درمانی برای درد نوروپاتیک دارد. اثر ضد درد مشاهده شده ممکن است تا حدی به کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی نسبت داده شود.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتیک، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، محیط مطبوع، سیتوکین‌های پیش‌التهابی، آلودینیای مکانیکی، پردردی حرارتی، qRT-PCR



# Mesenchymal stem cells' conditioned Medium ameliorates neuropathic pain in rats via downregulation of proinflammatory cytokines

Samad Nazemi<sup>1\*</sup>, Mohammad-Shafi Mojadadi<sup>2</sup>, Mahtab Helmi<sup>2</sup>

1- Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical Sciences, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

2- Department of Immunology, School of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3- Student Research Committee, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Samad Nazemi: samadnazemi@gmail.com

**Introduction:** Neuropathic pain is a chronic condition characterized by persistent pain following nerve injury. It is a challenging clinical problem to manage due to limited treatment options. Mesenchymal stem cells (MSCs) have shown therapeutic potential in various inflammatory and degenerative disorders. In this study, we aimed to investigate the effect of conditioned medium (CM) derived from MSCs on neuropathic pain and explore the underlying mechanisms.

**Methods and Materials:** Neuropathic pain was induced in Wistar rats using a chronic constriction injury (CCI) model. The rats were divided into four groups: Sham, CCI, CCI-DMEM, and CCI-CM. The CCI-CM group received intraperitoneal administration of MSCs-CM, while the Sham, CCI, and CCI-DMEM groups received vehicle only (normal saline or DMEM). Mechanical withdrawal threshold and thermal withdrawal latency were assessed to evaluate pain sensitivities. In addition, the expression levels of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) in the spinal cord tissues were measured using quantitative real-time PCR (qRT-PCR).

**Results:** The results demonstrated that treatment with MSCs-CM significantly ameliorated neuropathic pain, as evidenced by improved mechanical withdrawal threshold and thermal withdrawal latency compared to the CCI groups. Furthermore, the relative gene expression of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were significantly decreased in the spinal cord tissues of the CCI-CM group compared to the CCI groups.

**Conclusion:** These findings suggest that MSCs-CM has therapeutic potential for neuropathic pain. The observed analgesic effect may be partly attributed to the downregulation of proinflammatory cytokines.

**Keywords:** Neuropathic pain, Mesenchymal stem cells, Conditioned medium, Proinflammatory cytokines, Mechanical allodynia, Thermal hyperalgesia, qRT-PCR

