Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

The Preventive Effect of Topical Administration of Human Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (MSC-CM) on DNCB-Induced Atopic Dermatitis-Like Model in Mice

Zahra Mohammadi[1], **Majid Hassanpourezatti**[1*]

[1] Dept of Biology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 29 May 2022
Revised: 27 July 2022
Accepted: 10 September 2022
Published Online: 23 January 2023

**** Correspondence to:***
Majid Hassanpourezatti
Dept of Biology, School of Basic Sciences, Shahed University, Tehran, Iran
Email:
hassanpour@shahed.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease for which there is no adequate treatment. Mesenchymal stem cells have already been used to treat inflammatory diseases. The present study investigated the effect of the administration of human mesenchymal stem cells-conditioned medium (MSC-CM) on the AD model and its relationship with central pain, the level of oxidative, and inflammatory stress factors in the skin.

Material & Methods: The AD model was established by topical administration of a 2% 4,2-dinitrochlorobenzene (DNCB) solution on the dorsal and ear skin of mice. Mice received topical MSC-CM and betamethasone ointment as a positive control three times a day for 2 weeks. Skin interleukin-4 (IL-4) and malondialdehyde (MDA) levels were measured by the ELISA method in all groups. Changes in nociception were assessed by the tail flick test. Histological changes in the body and ear skins were evaluated after hematoxylin-eosin (H&E) staining, and mast cells number in toluidine blue-stained sections were counted in this study.
(Ethic code: IR.SHAHED.REC.1399.095)

Findings: Topical administration of MSC-CM and betamethasone was able to reduce pain, inflammation, and changes of dermis thickness in the dorsal and ear skins, as well as the infiltration of mast cells in the skin of groups treated with DNCB. Moreover, MSC-CM, similar to betamethasone, decreased the level of IL-4 and MDA levels in the skin of DNCB receiving groups.

Discussion & Conclusion: The increase in IL-4 levels and lipid peroxidation play an important role in inducing AD-like lesions in the skin of the mouse in the DNCB model; in addition, the topical application of the MSC-CM is a potential therapeutic agent for AD.

Keywords: Atopic dermatitis, Conditioned culture media, Dinitrochlorobenzene, Interleukin-4, Mesenchymal Stem Cells

➢ **How to cite this paper**
Mohammadi Z, Hassanpourezatti M. The Preventive Effect of Topical Administration of Human Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium (MSC-CM) on DNCB-Induced Atopic Dermatitis-Like Model in Mice. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(6): 32-44.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اثر پیشگیری‌کنندهٔ تجویز موضعی محیط کشت بهینه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC-CM) انسانی بر نوع شبه درماتیت آتوپیک ناشی از DNCB در موش

زهرا محمدی [۱]، دکتر مجید حسن‌پور عزتی [۱*]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۰۸
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۹
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۱/۰۳

نویسنده مسئول:
مجید حسن پور عزتی
گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

Email:
hassanpour@shahed.ac.ir

چکیده

مقدمه: درماتیت آتوپیک (AD) بیماری پوستی التهابی مزمنی است که درمان کافی برای آن وجود ندارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی پیش از این نیز برای درمان بیماری‌های التهابی استفاده شده‌اند. در مطالعهٔ حاضر، اثر تجویز محیط کشت بهینه (MSC-CM) با سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان بر نوع AD و ارتباط آن با درد مرکزی، سطح فاکتورهای استرس اکسیداتیو و التهابی در پوست بررسی گردید.

مواد و روش ها: گونهٔ AD توسط تجویز موضعی محلول حاوی ترکیب ۲،۴ دی نیترو کلروبنزن ۲ درصد (DNCB) روی پوست پشت و گوش موش‌ها ایجاد شد. موش‌ها MSC-CM و کرم بتامتازون را به‌عنوان کنترل مثبت، سه بار در روز به مدت ۲ هفته به‌صورت موضعی دریافت کردند. سطح اینترلوکین-۴ (IL-4) و مالون دی آلدئید (MDA) پوست در همهٔ گروه‌ها به روش ELISA اندازه‌گیری گردید. تغییر در آستانهٔ درد توسط آزمون پس کشیدن دم ارزیابی شد. تغییرات بافتی پوست بدن و گوش پس از رنگ‌آمیزی بافتی هماتوکسیلین-ائوزین ارزیابی گردید و تعداد ماست‌سل‌ها در برش‌های رنگ‌آمیزی شده با تولوئیدن بلو شمارش شدند.

یافته‌ها: تجویز موضعی MSC-CM و بتامتازون توانست درد، التهاب و افزایش ضخامت درم در پوست پشت و لالهٔ گوش و همچنین نفوذ سلول‌های ماست در پوست گروه‌های درمان شده با DNCB را کاهش دهد؛ همچنین MSC-CM مشابه با بتامتازون، سبب کاهش سطح IL-4 و MDA پوست گروه‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB شد.

بحث و نتیجه‌گیری: افزایش سطح IL-4 و پراکسیداسیون لیپیدی نقش مهمی در ایجاد ضایعات شبه AD در پوست موش در مدلDNCB ایفا می‌کند و کاربرد موضعی MSC-CM عامل درمانی بالقوه ای برای AD است.

واژه‌های کلیدی: درماتیت آتوپیک، دی نیترو کلروبنزن، محیط کشت غنی‌شده، سلول بنیادی مزانشیمی، اینترلوکین-۴

استناد: محمدی، زهرا؛ حسن پور عزتی، مجید. اثر پیشگیری‌کنندهٔ تجویز موضعی محیط کشت بهینه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC-CM) انسانی بر نوع شبه درماتیت آتوپیک ناشی از DNCB در موش. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، بهمن ۱۴۰۱؛۳۰(۶): ۴۴-۳۲.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

CC BY NC

مقدمه

درماتیت آتوپیک (Atopic dermatitis) یا به‌اختصار AD بیماری پوستی است که علل متنوعی برای آن ذکرشده است؛ اما به‌طورکلی، به هر نوع ضایعهٔ پوستی با ماهیت التهابی درماتیت گفته می‌شود. علائم اصلی درماتیت شامل راش، تاول، خشکی، ترک‌خوردگی، خارش، سوزش، قرمزی، تورم و التهاب پوست است. عوارض ناشی از ابتلا به درماتیت را می‌توان با استفاده داروها و کرم‌های موضعی موجود در بازار دارویی تا حدودی برطرف کرد؛ اما درمان قطعی برای انواع مقاوم آن هنوز ارائه نشده است. یکی از اهداف مهم محققان یافتن روش‌های درمانی مناسب برای انواع درماتیت به‌ویژه انواع مقاوم به درمان است. بسیاری از بیماران مبتلا به این بیماری از درد مرکزی نیز رنج می‌برند (۱)؛ بنابراین، محققان به دنبال یافتن سازوکار درد در این بیماری و ارزیابی ترکیبات تسکین‌دهندهٔ درد AD در مدل‌های حیوانی هستند. اهمیت توجه به این بعد از AD بدان سبب است که بروز درد در مبتلایان به این بیماری باعث کاهش کیفیت زندگی آنان می‌شود (۲).

سایتوکین ها ترکیباتی هستند که در تنظیم شدت التهاب‌های پوست نقش مهمی را بر عهده دارند. افزایش غلظت انواع متنوعی از سایتوکین های پیش التهابی در پوست بیماران AD، ازجمله عامل نکروز تومور (TNF) و انواع متنوعی از اینترلوکین ها گزارش‌شده است که از این میان، افزایش سطح اینترلوکین-۴ (IL-4) بیش از دیگر عامل ها حائز اهمیت شناخته‌شده است (۴، ۳). در پوست مبتلایان به AD، به دنبال افزایش سطح IgE، سطح IL-4 افزایش می یابد و با فعال شدن گیرنده‌های آن در پوست، ماست‌سل‌ها فعال می گردد و درنتیجه، التهاب پوستی بروز می‌کند (۵). علاوه بر این، تولید MDA نیز به‌عنوان یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدی در پوست در مدل‌های حیوانی شبه درماتیت گزارش‌شده است (۶).

برخی از سلول‌های بنیادی خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند و تجویز موضعی آن‌ها بر سطح پوست آثار حفاظتی در برابر عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو در پی داشته است (۷). سلول‌های بنیادی مقدار فراوانی ویزیکول های حاوی محصولات با خاصیت تعدیل‌کنندهٔ ایمنی و ضدالتهابی را به درون محیط کشت اطرافشان آزاد می‌کنند؛ بنابراین، محیط کشت بهینه یا غنی‌شده با سلول‌های بنیادی (MSC-CM)، حاوی مقدار چشمگیری از این ویزیکول ها است و این محیط کشت می‌تواند ترکیب درمانی بالقوه‌ای برای اختلالاتی با منشأ ایمنی و التهابی محسوب شود (۸). حضور موادی چون نیتریک اکساید (nitric oxide) و بسیاری از عامل های رشد در محیط کشت غنی‌شده با سلول‌های بنیادی توسط شواهد رو به افزایشی تأییدشده است (۹)؛ بنابراین، در این پژوهش تصمیم گرفته شد تا ابتدا اثر تجویز موضعی MSC-CM بر مدل AD القاشده توسط DNCB در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ارزیابی گردد و سپس تغییرات غلظت IL-4 و MDA پوست در موش‌ها در گروه‌های درماتیتی درمان‌شده با MSC-CM و بتامتازون، به‌عنوان یک کنترل مثبت و درماتیتی درمان‌نشده، با یکدیگر مقایسه شوند.

مواد و روش ها

در این مطالعه از موش‌های کوچک نر نژاد بالب‌سی با میانگین وزنی ۵±۲۵ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. این موش‌ها درون قفس‌های پلی‌اتیلن با سقف توری فلزی و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری گردیدند. موش‌ها به‌صورت تصادفی بـه گروه‌های کنتـرل، کنترل تحت درمان با محیط کشت تازه، درماتیتی‌شده با DNCB، درماتیتی با DNCB و تحت درمان با MSC-CM، درماتیتی با

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

DNCB و تحت درمان با پماد بتامتازون و درماتیتی با DNCB و تحت درمان با محیط کشت تازه تقسیم‌بندی شدند. برای تهیهٔ محلول استوک DNCB، میزان ۲۵۵ میلی‌گرم از گرانول‌های DNCB (۲-کلرو ۴و۵ دی‌نیتروبنزن، مرک، آلمان) با ترازوی دیجیتال توزین و در درون یک لوله فالکون ریخته شد؛ سپس حلال حاوی مخلوط استون و روغن زیتون با نسبت ۲ به ۵ همراه با هم زدن مداوم، با استفاده از پیپت پاستور، به این پودر در مدت ۲۰ دقیقه افزوده گردید؛ سپس محلول ۲ درصد از DNCB با اضافه کردن حلال حاوی روغن زیتون و استون به محلول استوک تهیه شد. موش‌ها به هنگام تجویز موضعی محلول ۲ درصد از DNCB برای حفظ اصول اخلاقی کار با حیوانات، توسط تجویز داخل صفاقی محلول کتامین و زایلازین بیهوش گردیدند. این محلول حاوی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) در فسفات بافر سالین (PBS) و رقیق‌سازی دشه تا ۱۰ برابر حجم اولیه‌اش بود. موهای ناحیهٔ پشت بدن موش‌ها پس از بیهوشی در همهٔ گروه‌ها چیده و سپس محلول ۲ درصد از DNCB بر پشت بدن و روی گوش راست موش‌ها مالیده می‌شد. زمان‌بندی تجویز DNCB برای القای درماتیت و تجویز محیط کشت به این صورت بود که ابتدا، پوست ناحیهٔ پشت بدن موش‌ها موچینی گردید و سپس حدود ۱۰۰ میکرولیتر از محلول DNCB ۲ درصد به نواحی پشت و یا سطح یک گوش هر حیوان تا سه روز متوالی به‌طور روزانه مالیده می‌شد تا حساسیت در پوست موش‌ها نسبت به این ترکیب ایجاد شود (۱۰). در مرحلهٔ ایجاد حساسیت، معمولاً واکنش بافتی در پوست موش‌ها دیده نمی‌شد. در مرحلهٔ بعد که القای درماتیت نام داشت، پنج روز پس از آخرین روز حساسیت‌زایی سه‌روزه، حدود پنجاه میکرولیتر از محلول DNCB ۲ درصد به پوست ناحیهٔ پشت بدن و سطوح داخلی و خارجی یک گوش (گوش سمت راست) مالیده و این کار در روزهای ۱۵، ۱۸ و ۲۲ نیز تکرار شد. در گروه‌های کنترل غیر درماتیت، موش‌ها تنها محلول حاوی استون و روغن زیتون را در گوش راست و ناحیهٔ پشت بدن خود به‌صورت جلدی دریافت می‌کردند. در گروه تیمار با MSC-CM، یک روز پس از القای درماتیت، MSC-CM به میزان ۱۰۰ میکرولیتر به‌صورت موضعی مالیده می‌شد و این کار به‌صورت روزانه سه بار به مدت دو هفته ادامه یافت. گروه کنترل مثبت پماد تجاری بتامتازون (بتامتازون ۱/۳ درصد، داروپخش، ایران) را با همان حجم محلول DNCB به‌صورت موضعی دریافت کردند. گروه کنترل در مدت مشابه، وازلین را به‌صورت موضعی دریافت کرد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) بافت چربی انسان از بانک سلولی مرکز سلول درمانی پژوهشگاه رویان اخذ شدند. این سلول‌ها درون فلاسک‌های حاوی محیط کشت (DMEM) شرکت ایده زیست (به همراه ۲۵ درصد سرم جنین گاوی [FBS,Gibco,UK] و ۲۱۱ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر پنی‌سیلین و یک درصد استرپتومایسین) در دمای ۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد و در غلظت ۵ درصد دی‌اکسید کربن کشت داده‌شده بودند. ابتدا MSC دومرتبه پاساژ داده شدند و زمانی که این سلول‌ها ۸۰ درصد بستر فلاسک‌های ۳۵ سانتی متری را پر کردند، دومرتبه با محلول PBS شستشو شدند و سپس به هر فلاسک ۲۱ میلی‌لیتر محیط کشت DMEM فاقد سرم افزوده گردید و به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. پس از این مرحله، محیط کشت جمع‌آوری گردید و به مدت ۵ دقیقه در دور g ۵۰۰ سانتریفیوژ شد تا خرده‌های سلولی موجود در آن حذف شود. این محیط کشت که به آن محیط کشت شرطی‌شده با سلول‌های مزانشیمی (MSC-CM) اطلاق می‌گردد تا زمان استفاده، در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. در این پژوهش، سنجش آستانهٔ درد موش‌ها به روش پیشنهادی دئو و همکاران در سال ۲۰۱۸ و با آزمون

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

پس کشیدن دم (Tail-flick test) اندازه گیری گردید (۱۱). از پوست ناحیهٔ پشت بدن و گوش موش‌ها در محل تجویز DNCB و MSC-CM، یک روز پس از آخرین تیمار و سنجش آستانهٔ درد، در شرایط بیهوشی نمونه‌برداری شد. نیمی از نمونه‌های پوستی در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس گردیدند. این نمونه‌های بافتی پس از آبگیری و شفاف‌سازی، قالب‌گیری و مقاطعی به ضخامت ۴ تا ۵ میکرومتر با استفاده از دستگاه میکروتوم از آن‌ها تهیه شد. ارزیابی هیستوپاتولوژیک بافت پوست و شمارش سلول‌های ماست به‌ترتیب پس از رنگ‌آمیزی‌های هماتوکسیلین-ائوزین و تولوئیدن بلو (Toluidine blue) روی همهٔ مقاطع بافتی انجام گردید. لام‌ها زیر میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی‌های یکسان مشاهده و از نظر شدت التهاب، ضخامت اپیدرم، میزان خونریزی، ادم، پرخونی و عفونت ثانویه بررسی شدند. این ارزیابی‌ها به‌صورت کور و بدون اطلاع بافت‌شناس از گروه‌ها صورت گرفت. شدت التهاب نمونه‌های پوستی بر اساس روش پیشنهادی ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ به شرح ذیل درجه‌بندی شد (۱۲): امتیاز ۱. بدون التهاب؛ امتیاز ۲. کمترین میزان التهاب؛ امتیاز ۳. التهاب متوسط؛ امتیاز ۴. التهاب خفیف؛ و امتیاز ۵. التهاب شدید.

برای بررسی‌های بیوشیمیایی، از نیمهٔ دیگر نمونه‌های پوست ناحیه پشت بدن موش‌ها استفاده گردید. این نمونه‌های بافتی پس از شست‌وشو با محلول سالین نرمال توزین شدند؛ سپس هر نمونه به یک لولهٔ فالکون منتقل و محلول PBS (pH=4.7) به حجم ۱۰ میلی‌لیتر به آن اضافه و به مدت ۲ دقیقه در دستگاه هموژنایزر با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه گردید. در همهٔ مراحل هموژنیزه‌سازی، محلول حاوی نمونه‌ها در مجاورت بستر حاوی یخ قرار داشت؛ سپس محلول فوقانی (سوپرناتانت) لوله‌ها به‌وسیلهٔ سمپلر جدا و تا زمان بررسی‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد. ابتدا میزان پروتئین موجود در هر محلول با روش بردفورد اندازه‌گیری گردید (۱۳). غلظت MDA موجود در هر نمونه با استفاده از معرف اسید ۵-تیوباربیتوریک و به روش فلوریمتری، بر اساس دستورالعمل کانتی و همکاران و با استفاده از کیت (شرکت طب‌پژوهان رازی) تعیین شد (۱۴). سطح اینترلوکین-۴ در هر نمونه توسط کیت ELISA تجاری این ترکیب اندازه‌گیری گردید. نتایج به‌صورت میانگین ± SEM بیان شدند. تفاوت میان گروه‌ها با استفاده از تحلیل واریانس و آزمون t-student با نرم‌افزار آماری پریسم ارزیابی گردید. تفاوت داده‌ها با $P<0.05$ معنی‌دار شناخته شدند. برای مقایسهٔ داده‌های امتیاز درماتیت از آزمون آماری ANOVA و آزمون حداقل اختلاف معنی‌دار (Least significant difference test) یا به‌اختصار (LSD) با $P<0.05$ استفاده گردید.

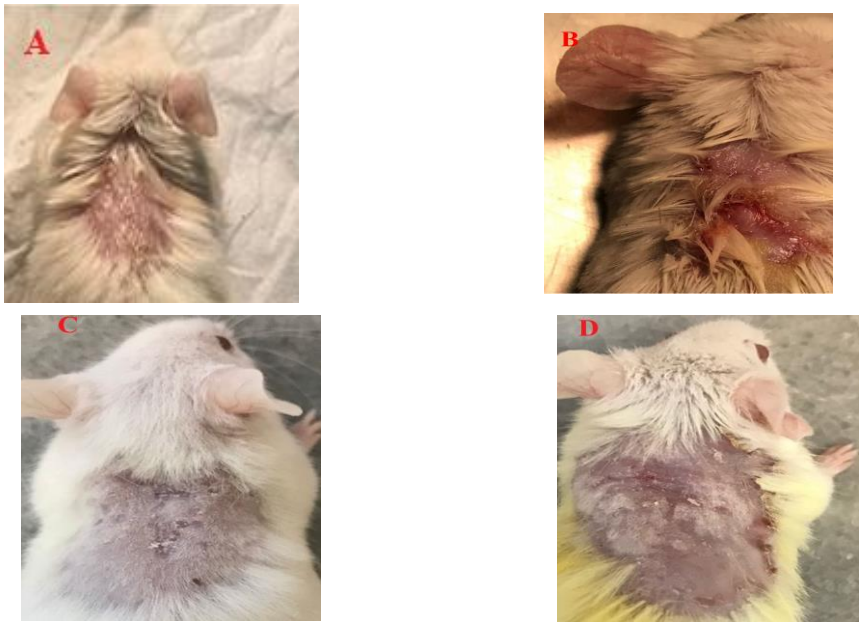
یافته ها

شکل شمارهٔ ۱ قسمت‌های A تا D تصاویر پوست ناحیهٔ پشت موش‌ها در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB و درمان‌شده با MSC-CM و بتامتازون ۱/۳ درصد را نشان می‌دهد. موش‌های کنترل هیچ‌گونه ضایعهٔ پوستی را نشان ندادند (شکل شمارهٔ ۱-A). تجویز جلدی DNCB باعث ایجاد علائم شبه‌درماتیت در سطح پوست بدن و گوش موش‌ها شد (شکل شمارهٔ ۱-B). شدت این علائم در گروه‌های تحت درمان با MSC-CM (شکل شمارهٔ 1-C) و درمان‌شده پماد بتامتازون (شکل شمارهٔ 1-D) در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ DNCB به‌تنهایی کمتر بود. قدرت اثربخشی MSC-CM بر درماتیت با میزان اثربخشی پماد بتامتازون مساوی بود.

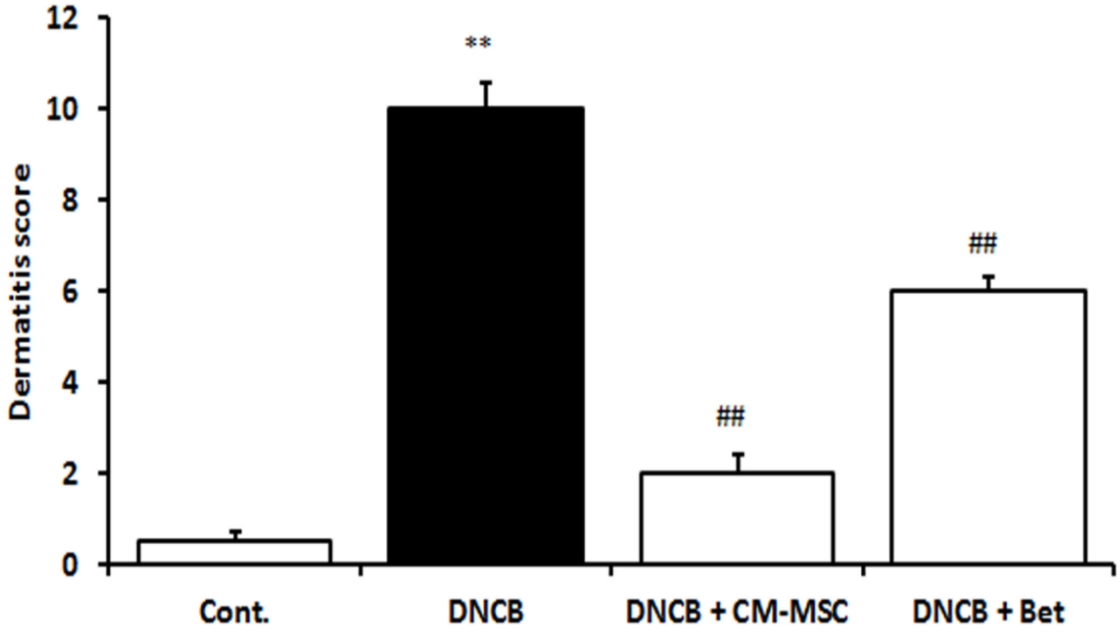
شکل شمارهٔ ۲ میانگین امتیاز درماتیت در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. گروه‌ها شامل کنترل (Cont)، درماتیتی با دی‌نیترو کلروبنزن (DNCB)، درماتیتی با DNCB به همراه محیط شرطی‌شده با سلول‌های بنیادی (MSC-CM) و درماتیتی به همراه بتامتازون (۱/۳ درصد) است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]



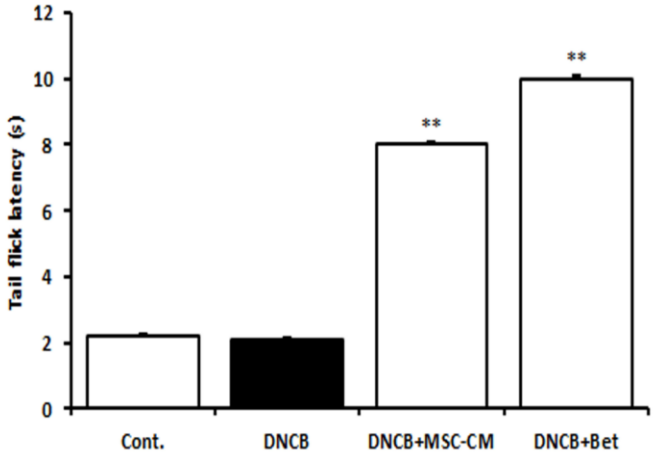
شکل شمارهٔ ۱. عکس‌هایی از ناحیهٔ پوست پشت و گوش موش‌ها به دنبال القای درماتیت توسط DNCB و درمان‌های مختلف. تصاویر به ترتیب از سمت راست شامل موش کنترل (A)، موش مبتلا به درماتیت القاشده توسط تجویز سه‌روزهٔ DNCB (B)، موش درماتیتی با DNCB و درمان با محیط کشت شرطی شده (MSC-CM) به مدت یک هفته (C) و موش درماتیتی با DNCB و درمان شده با بتامتازون (Bet) ۱/۳ درصد (D) است.



شکل شمارهٔ ۲. امتیاز درماتیت میان گروه‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB و درمان با MSC-CM و بتامتازون مختلف. گروه‌ها شامل کنترل، درماتیتی، درماتیتی‌شده با DNCB، درماتیتی درمان‌شده با MSC-CM و درماتیتی درمان‌شده با بتامتازون هستند. داده‌ها توسط ANOVA یک‌طرفه و آزمون LSD با یکدیگر مقایسه شدند. علائم به‌ترتیب سطح معنی‌داری با P<0.01** در مقایسه با گروه کنترل و P<0.01## در مقایسه با گروه DNCP را نشان می‌دهد. تعداد موش‌های هر گروه ۵ عدد است. حروف اختصاری: DNCB: دی‌کلرو نیتروبنزن، MSC-CM: محیط کشت غنی‌شده.

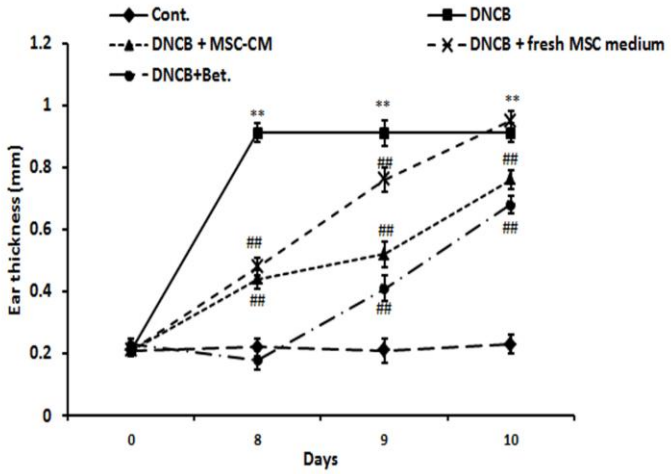
شکل شمارهٔ ۳ نتایج آستانهٔ درد حاد موش‌ها در آزمون پس‌کشیدن دم در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. تجویز DNCB به‌تنهایی تأثیری بر آستانهٔ درد حاد موش‌ها ندارد. درمان با MSC-CM و بتامتازون در موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB سبب افزایش معنی‌دار (P<0.01) زمان تأخیر تا پاسخ پس‌کشیدن دم موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]



شکل شمارهٔ ۳. اثر درمان با محیط کشت شرطی‌شده بر آستانهٔ درد در موش‌های درماتیتی‌شده با DNCB در مقایسه با بتامتازون. داده‌ها به‌صورت میانگین زمان تأخیر تا پاسخ پس کشیدن دم±انحراف معیار استاندارد است. تعداد موش‌ها در هر گروه ۵ سر است. حروف اختصاری: Cont: گروه کنترل، DNCB: گروه دی‌نیترو کلروبنزن، DNCB+CM-MSC: گروه دی‌نیترو کلروبنزن+محیط کشت شرطی‌شده با سلول‌های مزانشیمی، DNCB+BM= گروه بتامتازون+دی‌کلرو نیتروبنزن. داده‌ها با ANOVA و آزمون متعاقب توکی مقایسه شده‌اند. سطح معنی‌داری با $P<0.01$** در مقایسه با گروه کنترل است.

شکل شمارهٔ ۴ مقایسهٔ میانگین ضخامت گوش در موش‌های گروه‌های مختلف طی ده روز پس از آخرین تجویز DNCB را نشان می‌دهد. میانگین ضخامت گوش موش‌ها از ۰/۲ در روز پیش از شروع تجویز DNCB، به ۱ میلی‌متر در پایان هشت روز پس از آخرین روز درمان با DNCB افزایش یافت. درمان با MSC-CM روند افزایش ضخامت و ضخامت نهایی گوش موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB را کاهش داد. استفاده از محیط کشت تازه و پماد بتامتازون نیز سبب کاهش معنی‌دار اثر افزایشی تجویز DNCB بر ضخامت گوش موش‌ها شد.



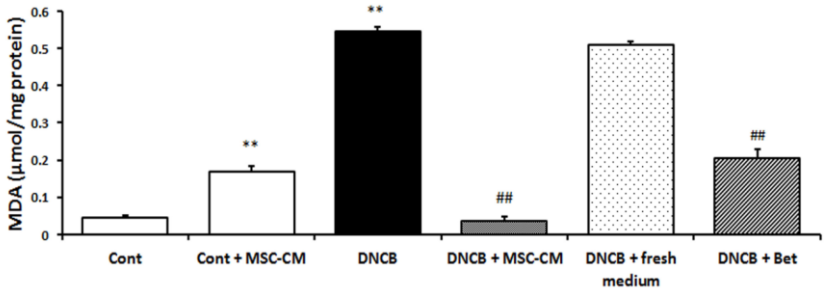
شکل شمارهٔ ٤. تغییرات ضخامت گوش موش‌ها در گروه‌های درمانی مختلف به دنبال القای درماتیت. نتایج به‌صورت میانگین±میانگین خطای استاندارد ارائه شده‌اند. گروه‌ها به‌ترتیب شامل کنترل (Cont)، درماتیت القاشده با DNCB، درماتیتی با DNCB+درمان با محیط کشت شرطی‌شده (DNCB+MSC-CM)، درماتیتی با DNCB+درمان با محیط کشت تازه (DNCB+fresh medium)، درماتیتی با DNCB+بتامتازون ۱/۳ درصد (DNCB+Bet) است. داده‌ها با آزمون واریانس دوطرفه و بونفرنی مقایسه شده‌اند. $P<0.01$** در مقایسه با کنترل و $P<0.01$## در مقایسه با گروه DNCB است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

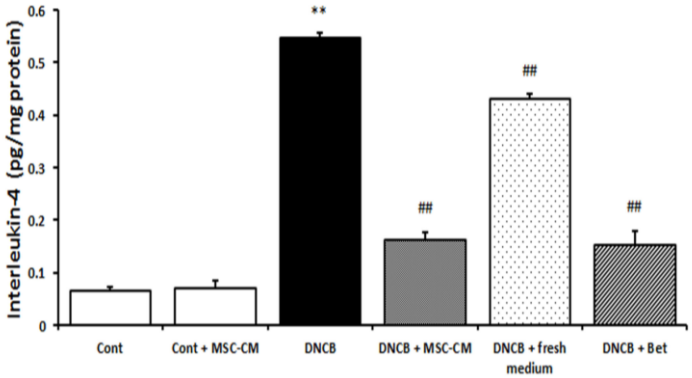
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

شکل شمارهٔ ۵ نشان می‌دهد که میزان غلظت MDA در بافت پوست موش‌های گروه DNCB، ۱۳/۵ برابر میزان آن در گروه کنترل است (شکل شمارهٔ ۵). درمان با MSC-CM به‌تنهایی نیز سبب افزایش ۳/۳ برابر غلظت MDA در پوست موش‌ها شد؛ اما درمان با MSC-CM در موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB به کاهش معنی‌دار ($P<0.01$) سطح MDA پوست در مقایسه با گروه DNCB به‌تنهایی منجر گردید. درمان با پماد بتامتازون در مقایسه با MSC-CM، به میزان کمتری سبب کاهش غلظت MDA در پوست موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB شد.

شکل شمارهٔ ۶ اثر درمان‌های گوناگون بر غلظت IL-4 پوست موش‌ها را نشان می‌دهد. بر اساس این شکل، افزایش معنی‌دار ($P<0.01$) غلظت IL-4 در نمونه‌های پوست ناحیهٔ پشت بدن موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB مشاهده می‌شود؛ همچنین درمان با محیط کشت تازه و DNCB، سطح این ترکیب را به میزان ۸/۳ برابر گروه کنترل افزایش داد، هرچند غلظت IL-4 در بافت پوست نمونه‌های کنترل تحت درمان با MSC-CM در مقایسه با کنترل بدون درمان، تفاوت معنی‌داری نشان نداد. درمان پوست با MSC-CM به مدت یک هفته، سبب کاهش معنی‌دار در سطح IL-4 در پوست موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB شد. تجویز بتامتازون مشابه با MSC-CM، سبب کاهش (۱/۳ درصدی) IL-4 در پوست داشت. تجویز محیط کشت تازه به مدت یک هفته به موش‌های دریافت‌کنندهٔ DNCB، تنها اندکی سبب کاهش IL-4 در بافت پوست در مقایسه با گروه DNCB به‌تنهایی گردید.



شکل شمارهٔ ۵. سطح MDA در پوست موش‌ها در گروه‌های القای درماتیت با DNCB و درمان مختلف. داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و مقایسهٔ چندمرحله‌ای توکی صورت گرفت. $P<0.01$** در مقایسه با کنترل و $P<0.01$## در مقایسه با گروه DNCB است.



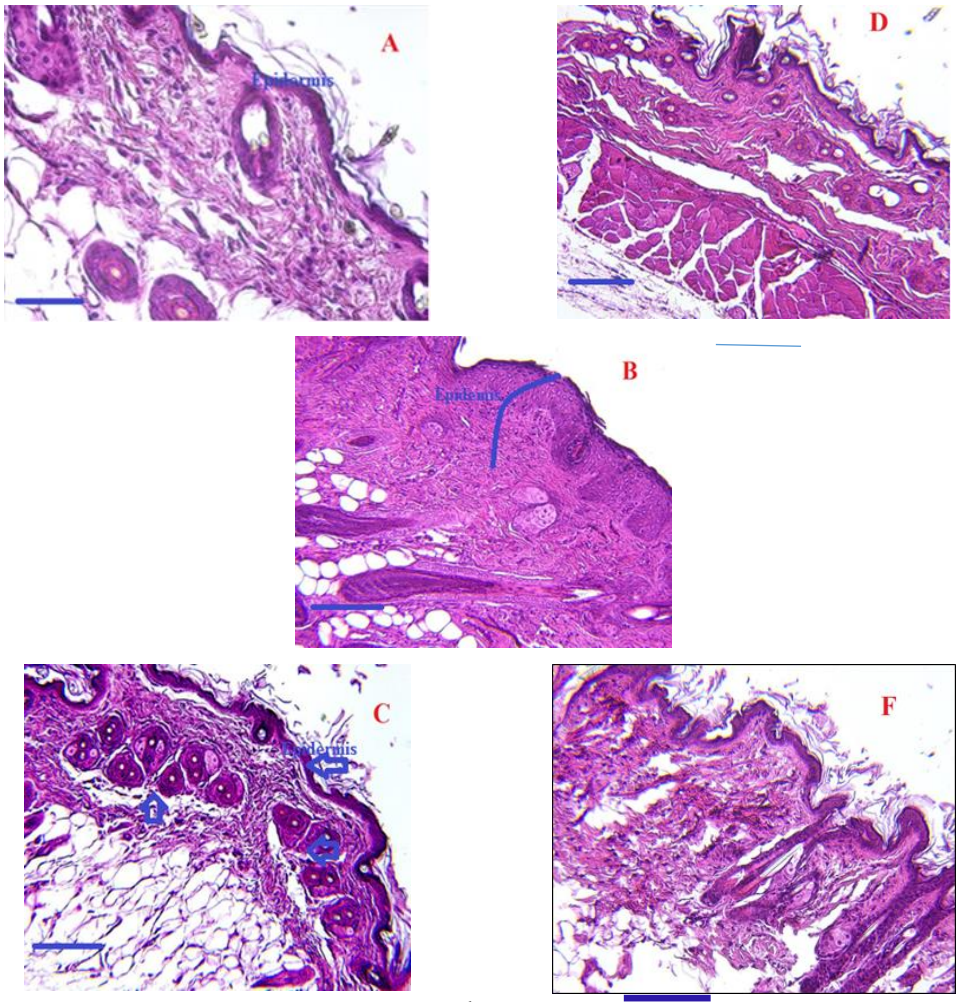
شکل شمارهٔ ٦. سطح اینترلوکین-۴ در پوست موش‌های گروه‌های القای درماتیت با DNCB و درمان مختلف. داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و مقایسهٔ چندمرحله‌ای توکی صورت گرفت. $P<0.01$** در مقایسه با کنترل و $P<0.01$## در مقایسه با گروه DNCB است. گروه‌ها به‌ترتیب شامل کنترل (Cont)، درماتیت القاشده با DNCB، درماتیتی با DNCB+درمان با محیط کشت شرطی‌شده (DNCB+MSC-CM)، درماتیتی با DNCB+درمان با محیط کشت تازه (DNCB + fresh medium)، درماتیتی با DNCB+بتامتازون ۱/۳ درصد (DNCB+Bet) است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

تصاویر برش‌های بافتی پوست و گوش موش‌ها (رنگ‌آمیزی‌شده با هماتوکسیلین-ائوزین) در شکل شمارهٔ ۷ ارائه‌شده است. اپی‌تلیوم نازک و طبیعی، فولیکول‌های موی قابل‌رؤیت و گرانولیشن اندکی در نمونهٔ پوست موش‌های گروه کنترل دیده می‌شود؛ اما در گروه درماتیت، اپی‌تلیوم پوست ضخیم و ساختار آن به‌هم‌ریخته و ساختار فولیکول‌های مو از بین رفته است و گرانولیشن همراه با علائم التهابی شدید در بخش درم مشاهده می‌گردند؛ همچنین رگ‌های خونی پوست در نمونهٔ تهیه‌شده از گروه درماتیت پرخون‌تر از حالت طبیعی‌اند؛ اما ضخامت اپی‌تلیوم پوست و گرانولیشن در گروه درماتیتی درمان‌شده با MSC-CM به حالت طبیعی بازگشته است و التهاب کمتری دیده می‌شود و فولیکول‌های مو همراه با سلول‌های چربی اطراف آن‌ها در حال شکل‌گیری هستند (فلش‌ها در شکل شمارهٔ ۷). به‌طور مشابه با گروه درماتیتی درمان‌شده با MSC-CM، در گروه درمان‌شده با پماد بتامتازون نیز، اپیدرم حالت طبیعی یافته و هر سه لایهٔ اپیدرم، درم و هیپودرم پوست تشکیل‌شده و رگ‌های خونی موجود در نمونهٔ پوستی این گروه بسیار اندک است و تعدادی از فولیکول‌های ریز در حال شکل‌گیری هستند.

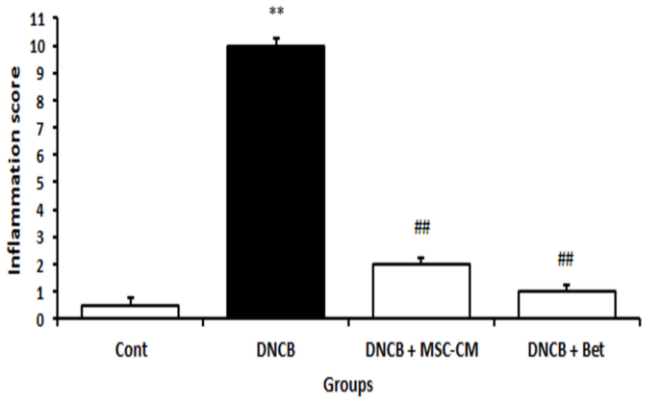
نمونهٔ پوست تهیه‌شده از گروه درماتیتی درمان‌شده با محیط کشت تازه نیز لایهٔ اپیدرمی ضخیم‌تر از گروه کنترل دارد؛ اما در این گروه آسیب‌هایی در لایهٔ درم دیده می‌شود و علاوه بر این، فولیکول‌های مو از بین رفته‌اند.



شکل شمارهٔ ۷. تصاویر میکروسکوپ نوری نمونهٔ پوست موش‌های (رنگ‌آمیزی‌شده با هماتوکسیلین-ائوزین) دچار درماتیت القاشده توسط DNCB، درمان‌شده با MSC-CM در مقایسه با گروه کنترل. گروه‌ها شامل کنترل سالم (A)، درماتیتی با DNCB (B)، درماتیتی با DNCB و درمان با محیط کشت غنی‌شده (C)، درماتیتی با DNCB و درمان‌شده با پماد بتامتازون (D)، درماتیتی با DNCB و درمان‌شده با محیط کشت تازه (E) و کنترل سالم که تنها محیط کشت تازه (F) (میله مقیاس ۱۰۰ میکرومتر) است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

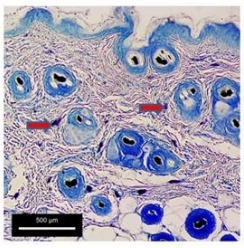
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]



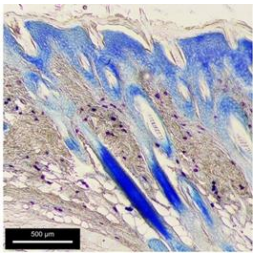
شکل شمارهٔ ۸. امتیاز التهاب بافت پوست ناحیهٔ پشت موش. ابتدا نمونهٔ بافت توسط هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شد و سپس امتیاز التهاب بر اساس توضیحات مندرج در متن مقاله محاسبه گردید. گروه‌ها شامل کنترل سالم، درماتیتی با DNCB، درماتیتی با DNCB و درمان با MSC-CM، درماتیتی با DNCB و درمان‌شده با پماد بتامتازون است. داده‌ها به‌صورت میانگین±SEM بیان می‌شوند. تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها با استفاده از آزمون t غیر زوجی Student و سپس آنالیز تعقیبی فیشر مشخص گردید. مقدار $P<0.01$** به‌عنوان نشانه‌ای از معنی‌دار بودن آماری در مقایسه با گروه کنترل و $P<0.01$## در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ DNCB ارائه‌شده‌اند.

منحنی شکل شمارهٔ ۸ امتیاز شدت التهاب برای هریک از گروه‌ها را نشان می‌دهد. تجویز DNCB به افزایش امتیاز التهاب در این منطقه به عدد ۱۰، در مقایسه با گروه کنترل ۰/۵ منجر شد. امتیاز التهاب در گروه درماتیتی و دریافت‌کنندهٔ بتامتازون ۱/۵ و برای گروه درماتیتی درمان شده با MSC-CM معادل ۲ است. به‌این‌ترتیب مشخص می‌شود که اثربخشی ضدالتهابی MSC-CM با داروی بتامتازون برابر است.

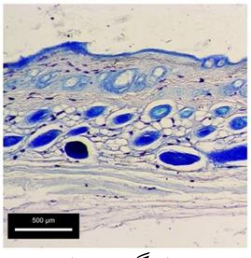
شکل شمارهٔ ۹ تصاویر بافت پوست رنگ‌آمیزی‌شده به روش تولوئیدن بلو تهیه‌شده از گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. تعداد ماست‌سل‌ها در نمونهٔ پوست گروه درماتیتی در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور چشمگیری بیشتر است. تجمع ماست‌سل‌ها در گروه کنترل مشاهده نمی‌شود؛ همچنین در گروه درماتیتی درمان‌شده با MSC-CM، تجمع ماست‌سل‌ها در پوست کمتر از گروه درماتیتی است. تجمع ماست‌سل‌ها در بافت پوست گروه درماتیتی درمان‌شده با بتامتازون شباهت بسیاری به گروه درمان‌شده با MSC-CM است.



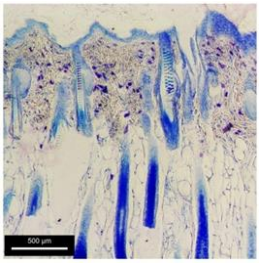
برش پوستی تهیه‌شده از گروه کنترل



برش پوستی تهیه‌شده از گروه درماتیتی شده با DNCB



برش پوستی تهیه‌شده از گروه درماتیتی شده با DNCB و درمان شده با بتامتازون



برش پوستی تهیه‌شده از گروه درماتیتی‌شده با DNCB و درمان‌شده با محیط کشت بهینه

شکل شمارهٔ ۹. تصاویر میکروسکوپی رنگ‌آمیزی‌شده با تولوئیدن بلو برای مشخص کردن تراکم سلول‌های ماست در بافت پوست. نمونه‌های پوستی با روش تولوئیدن بلو رنگ‌آمیزی شدند. برای تشخیص سلول‌های ماست در تصاویر، در تصویر A سلول‌های ماست که به رنگ بنفش درآمده‌اند، با فلش مشخص گردیده‌اند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

جدول شمارهٔ ۱ نتایج میانگین امتیاز التهاب را نشان می‌دهد. امتیاز التهاب در گروه کنترل ۳/۲۱، گروه درماتیت ۷۹/۴، گروه درمان‌شده با MSC-CM ۲۴/۴۳ و گروه درماتیتی درمان شده با بتامتازون ۲۲/۳ است. اثربخشی درمان با MSC-CM با بتامتازون بر امتیاز التهاب با یکدیگر برابر است.

جدول شمارهٔ ۱. نتایج شدت التهاب محاسبه‌شده برای گروه‌های مختلف

گروه‌های پژوهش	کنترل	DNCB	MSC-CM+DNCB	DNCB+بتامتازون
میانگین شدت التهاب	۵/ ۵/۲۱±۳	۷۹/۴±۰/۴	۲۴/۴۳±۳	۲۲/۳±۰/۳

بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعهٔ حاضر بررسی آثار درمان با MSC-CM بر آسیب‌های شبه‌درماتیت ناشی از تجویز موضعی DNCB بر پوست بدن و لالهٔ گوش موش‌ها بود. تجویز موضعی DNCB باعث القای حالتی مشابه با درماتیت آتوپیک پوستی در موش‌ها با علائمی مانند خونریزی، خراشیدگی، فرسایش و خشکی در سطح پوست شد. در مقابل، درمان با MSC-CM به‌طور چشمگیری شدت درماتیت را در موش کاهش داد. علاوه بر این، افزایش تعداد سلول‌های کراتین‌ساز در لایهٔ اپیدرمی پوست، ادم و التهاب پوستی در گروه DNCB و در گروه درمان‌شده با MSC-CM کاهش یافت؛ همچنین مشخص شد که آثار پیشگیری‌کنندهٔ MSC-CM و بتامتازون با تعدیل در غلظت اینترلوکین-۴ و MDA در بافت پوست مرتبط است. نفوذ ماست‌سل‌ها یکی از ویژگی‌های اصلی ضایعات درماتیتی است. ماست‌سل‌ها منبعی برای ترشح IL-4 هستند (۱۵). مطالعهٔ حاضر از دیدگاه بافت‌شناسی نشان داد که در بافت پوست موش‌های حساس‌شده به DNCB، درجهٔ بالایی از مهاجرت ماست‌سل‌ها به پوست مشاهده می‌شود و درمان با MSC-CM سبب کاهش تعداد ماست‌سل‌های پوستی گردید. در تأیید یافته‌های ما، مطالعات دیگر یکی از سازوکارهای القای درماتیت توسط DNCB را تشدید تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و IL-4 در بدن عنوان کرده‌اند (۱۶). علاوه بر این، نقش افزایش دیگر عامل های التهابی چون IL-1، IL-2، IL-6، IL-17، IFN-gama و IFN-alpha در خون بیماران درماتیت گزارش‌شده است (۱۷). پژوهش حاضر مشابه با یافته‌های پیشین نشان می‌دهد که تغییرات IL-4 در مدل درماتیت القاشده با DNCB نسبت به دیگر عامل‌های التهابی، اهمیت بیشتری دارد (۱۸) و درمان با MSC-CM می‌تواند آن را کاهش دهد. علاوه بر این، یافته‌های ما نقش MDA در درماتیت حاصل از این مدل مشابه با مطالعات پیشین را تأیید می‌کند و یافته‌های ما نشان داد که سطح این عامل در پوست دچار درماتیت توسط MSC-CM کاهش می‌یابد (۱۹).

مطالعات انجام‌شده در ارتباط با اثر درمانی تجویز موضعی MSC-CM روی پوست، به‌تازگی و به‌صورت بسیار محدود منتشر شده‌اند که تأییدکننده و همسو با یافته‌های ما در پژوهش حاضر است؛ اما درعین‌حال محققین مدعی شده‌اند که این آثار مثبت MSC-CM از طریق میانجی‌های شیمیایی چون عامل‌های رشد، سایتوکین‌ها و ترکیبات ماتریکس خارج سلولی موجود در این محیط کشت اعمال می‌شوند (۲۰)؛ همچنین مطالعات نشان دادند که ترکیبات موجود در MSC-CM ممکن است از طریق پوست جذب گردند. همین امر توجیه می‌کند که چگونه ممکن است تجویز موضعی MSC-CM در پژوهش حاضر می‌تواند سبب درمان درماتیت ناشی از DNCB شود (۲۱).

به علت بروز برخی عوارض مسمومیت به دنبال مصرف خوراکی و تجویزی MSC-CM، دانشمندان ترجیح می‌دهند که از این محیط کشت به‌صورت موضعی یا در غلظت‌های بسیار اندک استفاده کنند که این مطلب هم تأییدی بر مطالعهٔ حاضر و انتخاب روش درمان با تجویز موضعی این محیط کشت به موش‌ها برای مقابله با

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

AD است (۲۲). پیش از این نیز، اثر ضدالتهابی ترکیبات یافت‌شده در MSC-CM توسط مطالعات دیگر پژوهشگران روی اپی‌تلیوم قرنیهٔ چشم بررسی و تأییدشده است (۲۳). سیزارامان در سال ۲۰۱۹، اثر مفید MSC-CM برای کنترل علائم حاد شدید پوستی و مقاوم به درمان در شرایط بالینی را برای بیماری AD مفید گزارش کرده بود (۲۴). این مطالعه نشان داد که MSC-CM در برابر التهاب ناشی از درماتیت القاشده با AD در موش‌ها مؤثر است. در تأیید یافتهٔ ما گزارش‌شده که MSC-CM حاوی ترکیبات مهارکنندهٔ التهاب است. یافته‌های این پژوهش نشان داد که تجویز این محیط کشت اثر مستقیمی بر آستانهٔ درد ندارد؛ اما توانست درد و شرایط ناشی از تجویز DNCB را تا حدودی کنترل کند. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که تجویز محیط کشت سلول‌های بنیادی آثار ضد دردی اندکی دارند که این مطلب با یافته‌های ما در این پژوهش همخوانی دارد (۲۵).

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که القای AD توسط DNCB در بافت‌های پوست موش‌ها، از طریق القای عامل های التهابی چون IL-4 و محصول پراکسیداسیون چربی‌ها، MDA تحت اثر استرس اکسیداتیو در بافت پوست با منشأ تجمع سلول‌های ماست موجود در بافت پوست ایجادشده و با درمان توسط تجویز موضعی MSC-CM تا حدودی فراوانی قابل‌کنترل است، اگرچه این یافته‌ها هنوز به موارد تأیید و پژوهش بیشتری نیاز دارد.

تشکر و قدردانی

مقالهٔ حاضر مستخرج از پایان‌نامهٔ کارشناسی ارشد نویسندهٔ اول از دانشگاه شاهد تهران است.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.SHAHED.REC.1399.095

References

1. Ständer S, Simpson EL, Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Kabashima K, Ball SG, et al. Clinical Relevance of Skin Pain in Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol 2020; 19:921-6. doi: 10.36849/JDD.2020.5498.
2. Na CH, Chung J, Simpson EL. Quality of Life and Disease Impact of Atopic Dermatitis and Psoriasis on Children and Their Families. Children (Basel) 2019; 6:133. doi: 10.3390/children6120133.
3. Mulick AR, Allen V, Williams HC, Grindlay DJC, Pearce N, Abuabara K, et al. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. BMJ Open 2018; 8: e023097. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023097.
4. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. Med Sci Monit 2014; 20:1691-9. doi: 10.12659/MSM.890137.
5. Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. J Invest Dermatol 2009; 129:543-52. doi: 10.1038/jid.2008.413.
6. Bajgai J, Fadriquela A, Ara J, Begum R, Ahmed MF, Kim CS, et al. Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. BMC Complement Altern Med 2017;17:481. doi: 10.1186/s12906-017-1985-8.
7. da Costa Gonçalves F, Grings M, Nunes NS, Pinto FO, Garcez TN, Visioli F, et al. Antioxidant properties of mesenchymal stem cells against oxidative stress in a murine model of colitis. Biotechnol Lett 2017; 39:613-22. doi: 10.1007/s10529-016-2272-3.
8. Li K, Yan G, Huang H, Zheng M, Ma K, Cui X, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis via M2 macrophages. J Nanobiotechnology 2022; 20:38. doi: 10.1186/s12951-021-01236-1.
9. Kay AG, Long G, Tyler G, Stefan A, Broadfoot SJ, Piccinini AM, et al. Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium Reduces Disease Severity and Immune Responses in Inflammatory Arthritis. Sci Rep 2017; 7:18019. doi: 10.1038/s41598-017-18144-w.
10. Zhang EY, Chen AY, Zhu BT. Mechanism of dinitrochlorobenzene-induced dermatitis in mice: role of specific antibodies in pathogenesis. PLoS One 2009;4: e7703. doi: 10.1371/journal.pone.0007703.
11. Duo L, Hu L, Tian N, Cheng G, Wang H, Lin Z, et al. TRPV1 gain-of-function mutation impairs pain and itch sensations in mice. Mol Pain 2018; 14:1744806918762031. doi: 10.1177/1744806918762031.
12. Jang HY, Koo JH, Lee SM, Park BH. Atopic dermatitis-like skin lesions are suppressed in fat-1 transgenic mice through the inhibition of inflammasomes. Exp Mol Med 2018; 50:1-9. doi: 10.1038/s12276-018-0104-3.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]

13. Filip A, Daicoviciu D, Clichici S, Bolfa P, Catoi C, Baldea I, et al. The effects of grape seeds polyphenols on SKH-1 mice skin irradiated with multiple doses of UV-B. J Photochem Photobiol B 2011; 105:133-42. doi: 10.1016/j.jphotobiol. 2011.08.002.
14. Conti M, Morand PC, Levillain P, Lemonnier A. Improved fluorometric determination of malonal-dehyde. Clin Chem 1991; 37:1273-5.
15. McLeod JJ, Baker B, Ryan JJ. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. Cytokine 2015; 75:57-61. doi: 10.1016/j.cyto. 2015.05.019.
16. Han M, Wang X, Wang J, Lang D, Xia X, Jia Y, et al. Ameliorative effects of epigallocatechin-3-gallate nanoparticles on 2,4-dinitrochlorobenzene induced atopic dermatitis: A potential mechanism of inflammation-related necroptosis. Front Nutr 2022; 9:953646. doi: 10.3389/fnut.2022.953646.
17. Martin SF, Esser PR, Weber FC, Jakob T, Freudenberg MA, Schmidt M, et al. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. Allergy 2011; 66:1152-63. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02652. x.
18. Chiricozzi A, Maurelli M, Peris K, Girolomoni G. Targeting IL-4 for the Treatment of Atopic Dermatitis. Immunotargets Ther 2020; 9:151-156. doi: 10.2147/ITT.S260370.
19. Xian D, Guo M, Xu J, Yang Y, Zhao Y, Zhong J. Current evidence to support the therapeutic potential of flavonoids in oxidative stress-related dermatoses. Redox Rep 2021; 26:134- 46. doi: 10.1080/13510002.2021.1962094.
20. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. J Hematol Oncol 2012; 5:19. doi: 10.1186/1756-8722-5-19.
21. Takahashi H, Ohnishi S, Yamamoto Y, Hayashi T, Murao N, Osawa M, et al. Topical Application of Conditioned Medium from Hypoxically Cultured Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes Wound Healing in Diabetic Mice. Plast Reconstr Surg 2021; 147:1342-52. doi: 10.1097/PRS.0000000000007993.
22. Horn AP, Bernardi A, Luiz Frozza R, Grudzinski PB, Hoppe JB, de Souza LF, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium triggers neuroin-flammation and reactive species generation in organotypic cultures of rat hippocampus. Stem Cells Dev 2011; 20:1171-81. doi: 10.1089/scd. 2010.0157.
23. Bloom DD, Centanni JM, Bhatia N, Emler CA, Drier D, Leverson GE, et al. A reproducible immunopotency assay to measure mesenchymal stromal cell-mediated T-cell suppression. Cyto-therapy 2015; 17:140-51. doi: 10.1016/j.jcyt.2014. 10.002.
24. Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, Patel D, Srivastava A. Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media Ameliorate Psoriasis Vulgaris: A Case Study. Case Rep Dermatol Med 2019; 2019:8309103. doi: 10.1155/2019/8309103.
25. Trallori E, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Mesenchymal stem cells, implications for pain therapy. Neural Regen Res 2019; 14:1915-16. doi: 10.4103/1673-5374.259615.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.32]