p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ MÔ MỠ VÀ THỂ TIẾT CỦA CHÚNG VỚI MẠCH MÁU, CƠ TRÊN IN VIVO

Nguyễn Hà Họa, Đỗ Đức Thuần, Đỗ Xuân Hai

Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá tính kích thích mạch máu, kích thích cơ của tế bào gốc trung mô mô mỡ và exosome từ tế bào gốc trung mô mô mỡ.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu thực nghiệm 12 thỏ New Zealand (1728 - 2190g) trưởng thành khỏe mạnh, 6 thỏ đánh giá tính kích thích mạch, cơ của tế bào gốc (MSC), 6 thỏ đánh giá kích thích mạch, cơ của thể tiết (TT); mức độ kích thích mạch máu, kích thích cơ dựa trên tổn thương vi thể tổ chức vùng tiêm.*

Kết quả: *Kích thích mạch máu nhẹ đến trung bình ở cả 3 nhóm với điểm kích thích nhóm MSC (3), nhóm TT (2,5) và nhóm chứng (2,7); số lượng mạch máu trung bình nhóm MSC (5), nhóm TT (7,33), nhóm chứng (5,4); không có thâm nhiễm tế bào viêm trên mô cơ cả 3 nhóm nghiên cứu.*

Kết luận: *Kết quả bước đầu chưa thấy tế bào gốc trung mô mô mỡ và thể tiết ngoại bào exoxome của chúng kích thích mạch máu, cơ trên động vật thực nghiệm.*

Từ khóa: *Kích thích mạch, kích thích cơ, tế bào gốc trung mô, exosome*

ABSTRACT

Objective: *Evaluate the vascular and muscle-stimulating properties of adipose-derived stem cells and exosomes of adipose-derived stem cells.*

Subjects and methods*: Experimental study of 12 healthy adult New Zealand rabbits (1728 - 2190 g), 6 rabbits evaluated the vascular and muscle stimulation of mesenchymal stem cells (MSC), 6 rabbits evaluated the stimulation vessels and muscles of the secretome of MSC (TT). The level of vascular stimulation and muscle stimulation is based on microscopic damage of the injection area.*

Results: *There was mild to moderate vascular stimulation in all 3 groups with stimulation scores in the MSC group (3), the TT group (2.5) and the control group (2.7); The Average number of blood vessels in the MSC group (5), TT group (7.33), and*

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Hà Hoạ, Học viện Quân y

Email: bsnavyhh@gmail.com

Ngày gửi bài: 22/8/2024; Ngày nhận xét: 10/10/2024; Ngày duyệt bài: 26/10/2024

https://doi.org/10.54804/

control group (5.4); there was no inflammatory cell infiltration in muscle tissue in all 3 study groups.

Conclusion: *Initial results have not shown that Adipose-derived stem cells and their exosomes stimulate blood vessels and muscles in experimental animals.*

Keywords: *Vascular stimulation, muscle stimulation, mesenchymal stem cells, exosomes*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc trung mô (MSC) ngoại sinh được chứng minh có tác dụng điều trị tốt đối với nhiều bệnh: nhồi máu cơ tim, xơ gan, chấn thương, vết thương tủy sống và các bệnh thoái hóa thần kinh như Alzheimer… [1]. Tuy vậy, tính an toàn sinh học của các biện pháp tiêm tế bào gốc và tiêm chất giải phóng từ tế bào gốc (thể tiết: TT) cần được kiểm định và đánh giá.

Hiện nay, mặc dù đã có các nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả điều trị của MSC cũng như thể tiết. Tuy nhiên, dữ liệu độc chất học cần thiết cho ứng dụng lâm sàng của các tế bào còn hạn chế [2], [3]; hiểu biết tổng thể về độc tính của MSC-exosome vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn [4], vẫn còn thiếu các nghiên cứu về tính an toàn của MSC và thể tiết ngoại bào, đặc biệt là MSC tư mô mỡ (ADSC) và exosome từ nguồn tế bào này. Đồng thời, đặc tính kích thích của MSC và exosome với mạch máu và cơ, là hai vị trí có thể áp dụng trong lâm sàng vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do vậy chúng tôi triển khai nghiên cứu nhằm đánh giá tính kích thích mạch máu và cơ của ADSC và exosome-ADSC trong nuôi cấy 2D.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu

**** Đối tượng nghiên cứu:***

12 thỏ New Zealand trưởng thành khỏe mạnh, nuôi dưỡng theo quy trình chăm sóc động vật của Học viện Quân y; 6 thỏ nghiên cứu tính kích thích mạch máu, cơ của MSC; 6 thỏ nghiên cứu kích thích mạch, cơ của thể tiết.

**** Vật liệu nghiên cứu:***

- Các tế bào gốc trung mô mô mỡ (ADSC) được cung cấp bởi Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia Hà Nội). Các ADSC có khả năng bám dính trên bề mặt chai nuôi cấy bằng nhựa; có hình dạng giống nguyên bào sợi (tế bào thuôn dài, mỏng); nhân to, dễ quan sát; tỷ lệ nhân/tế bào chất lớn; hình thái không đổi trong suốt thời gian nuôi cấy từ lần cấy chuyển thứ 1 đến lần cấy chuyển thứ 3. Quần thể tế bào có tỷ lệ dương tính với các dấu ấn tế bào gốc trung mô CD90, CD105, CD73 trên 98%. Với các dấu ấn âm tính như CD45, CD34, CD11b, CD19 và HLADR, tỷ lệ biểu hiện là dưới 1%. Các ADSC có khả năng biệt hóa thành ba dòng tế bào xương, sụn, mỡ và có hiệu suất tạo cụm giống nguyên bào sợi (CFU) trên 10%.

- Thể tiết ngoại bào exosome (EX) cung cấp bởi Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia Hà Nội). Để thu nhận EX, môi trường nuôi cấy tế bào ADSC được ly tâm theo trình tự lực tăng dần: Ly tâm với lực 2000 x g /10 phút (thu

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

dịch nổi, loại bỏ cặn chứa thể apoptotic); tiếp tục ly tâm với lực 10.000 x g /30 phút (thu dịch nổi, loại bỏ cặn chứa các vi thể); ly tâm với lực 100.000 x g /70 phút để thu nhận cặn chứa EX. Cặn EX sau khi ly tâm được rửa trong PBS và lặp lại ly tâm với lực 100.000 × g /70 phút để thu thập cặn EX sạch. Các EX sau phân lập được phân tích hình thái và kích thước EX bằng kính hiển vi điện tử truyền qua, chúng có dạng hình cốc (cup-shape), bề mặt nhẵn, kích thước khoảng 40 - 200nm. Định lượng protein tổng số thu được từ các mẫu EX phân lập từ môi trường nuôi cấy ADSC đạt giá trị trung bình là 1111,6 ± 106,1µg/mL.

Nghiên cứu tại Bộ môn Phẫu thuật Thực hành - Thực nghiệm (Học viện Quân y) từ ngày 07/3/2024 đến 07/5/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm; cỡ mẫu xác định theo công thức n = DF/k + 1 [5].

n mỗi nhóm bằng 6.

**** Các bước nghiên cứu:*** Theo nghiên cứu của Zhao J và cộng sự (2019) [7]:

- Tiêm 200µl (10^6 ADSC) (lô MSC) hoặc 100 µg protein/100µl exosom (lô TT) vào tĩnh mạch rìa tai phải và cơ tứ đầu đùi phải của thỏ; tiêm 200µl NaCl 0,9% vào tĩnh mạch rìa tai trái và cơ tứ đầu đùi phải của thỏ làm đối chứng.

- Lấy máu xét nghiệm huyết học, sinh hóa tại thời điểm trước tiêm và sau tiêm 96 giờ.

- Lấy tổ chức vùng tiêm (2 x 2)cm ở tai (chữa mạch máu) và cơ tứ đầu đùi 2 bên trên 3 thỏ mỗi nhóm làm xét nghiệm mô bệnh mạch máu và cơ tại thời điểm 96 giờ sau tiêm.

** Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Đánh giá kích thích mạch máu, kích thích cơ dựa vào số lượng mạch máu (SLMM), kích thước mạch máu (KTMM), diện tích mạch máu (DTMM), số lượng bạch cầu (SLBC), diện tích vùng tổn thương (DTTT) (thâm nhiễm tế bào viêm) trên vi thể như mô tả trong nghiên cứu của Zhao J và cộng sự (2019) [7].

- Mức độ kích thích mạch máu theo điểm kích thích (ĐKT): Điểm kích thích được xác định dựa vào các triệu chứng trên vi thể như nghiên cứu của Sun L. và cộng sự (2016) [6]. Mỗi mức độ của 1 triệu chứng được cho điểm với các giá trị khác nhau. Điểm kích thích là điểm cộng của điểm tổn thương vi thể và được phân loại như sau: ĐKT ≤ 0,5: Không kích thích; 0,5 < ĐKT ≤ 2,5: Kích thích nhẹ; 2,5 < ĐKT ≤ 4,5: Kích thích trung bình; 4,5 < ĐKT ≤ 6: Kích thích nặng.

- Đánh gia ảnh hưởng của MSC,TT lên toàn thân: Tỉ lệ sống, trọng lượng, Hồng cầu (HC), huyết sắc tố (HgB), tiểu cầu (TC), bạch cầu (BC); GOT, GPT, Ure, Creatinin.

2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Độ tin cậy cho tất cả các phép phân tích với p < 0,05 được cho là có ý nghĩa. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng $\overline{X} \pm SEM$.

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học số IRB-A-2201.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung thỏ nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung thỏ nghiên cứu

Tham số			$\bar{X}$ ± SEM	p	
Trọng lượng (g)			1959,5 ± 66,71		
Nhiệt độ (^{0}C)	Tai	Phải (n = 12)	36,49 ± 0,2	> 0,05	p_{td} < 0,001
		Trái (n = 12)	36,71 ± 0,46		
		Chung (t) (n = 24)	36,6 ± 0,25		
	Đùi	Phải (n = 12)	38,25 ± 0,31	> 0,05	
		Trái (n = 12)	38,59 ± 0,33		
		Chung (đ) (n = 24)	38,42 ± 0,22		

12 thỏ nghiên cứu (6 đực, 6 cái) với trọng lượng trung bình 1959,5g, có nhiệt độ tai trung bình 36,6 độ C; kiểm định Wilcoxon cho thấy không khác biệt nhiệt độ giữa 2 tai (p > 0,05). Nhiệt độ cơ tứ đầu đui trung bình 38,42 độ C, kiểm định Paired sample Test cho thấy không khác biệt nhiệt độ giữa đùi phải và đùi trái (p > 0,05). Tuy nhiên, có khác biệt nhiệt độ giữa tai và đùi với p < 0,05 (Wilcoxon Test).

3.2. Tế bào gốc trung mô mỡ và thể tiết ảnh hưởng lên mạch máu, cơ

Bảng 3.2. Tình trạng kích thích mạch máu trên vi thể

Tham số $\bar{X}$ ± SEM	Nhóm EX (n = 3)	Nhóm MSC (n = 3)	Nhóm chứng (n = 5)	p
ĐKT	2,5 ± 0,5	3 ± 0,87	2,7 ± 0,41	> 0,05
SLBC/mm^2	100 ± 68,07	4 ± 4	25 ± 15,97	> 0,05
SLMM/mm^2	7,33 ± 2,33	5 ± 0,58	5,4 ± 1,36	> 0,05
ĐKMM (µm)	150,33 ± 47,92	133,71 ± 13,29	89,99 ± 20,37	> 0,05
DTMM (µm^2)	82261,33 ± 15060,14	68355,81 ± 31797,1	32200,65 ± 9454,6	> 0,05
% DTMM	11,6 ± 2,12	9,64 ± 4,48	4,54 ± 1,33	> 0,05
DTTT (µm^2)	131635 ± 93968,12	34779,42 ± 34779,42	36481,49 ± 20390,58	> 0,05
% DTTT	18,56 ± 13,25	4,9 ± 4,9	5,14 ± 2,87	> 0,05

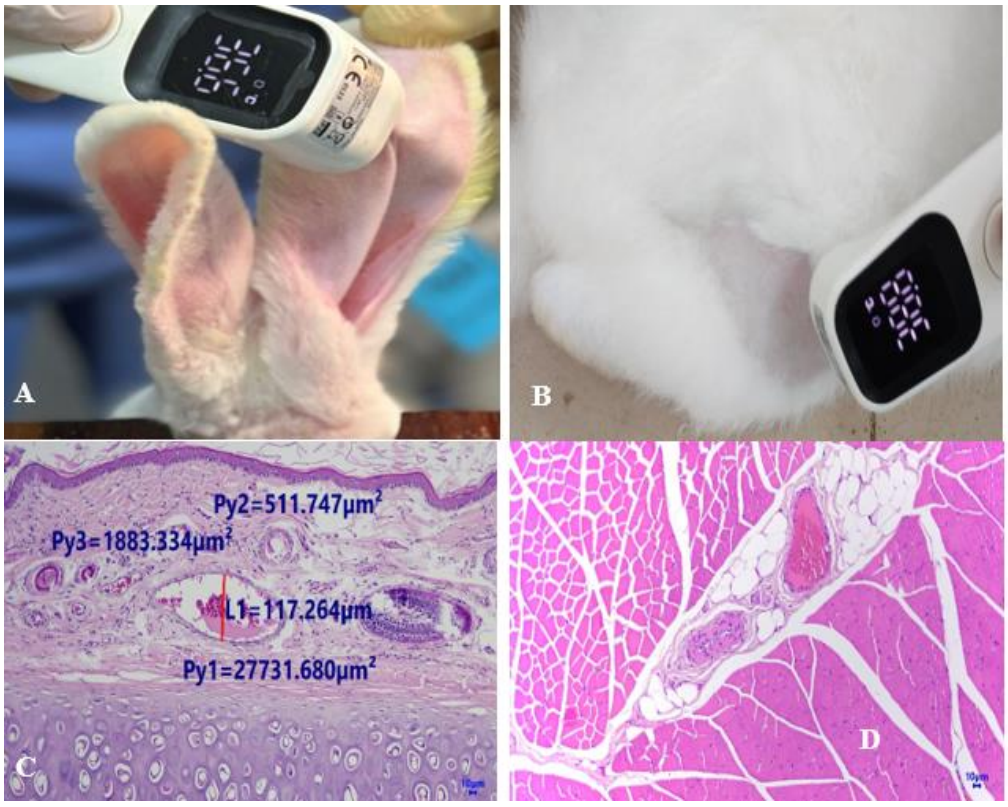
Kiểm định Kruskal-Wallis cho thấy không khác biệt điểm kích thích, số lượng bạch cầu, số lượng mạch máu, diện tích tổn thương, % diện tích tổn thương giữa 3 nhóm với p > 0,05. One way Anova cho thấy không khác biệt đường kính mạch máu [F(2, 10) = 1,35 p > 0,05], diện tích mạch máu [F(2, 10) = 2,33 p > 0,05] và % diện tích mạch máu [F(2, 10) = 2,33 p > 0,05] giữa 3 nhóm.

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

Bảng 3.3. Tình trạng kích thích cơ trên vi thể

Tham số $\bar{X} \pm SEM$	Nhóm EX (n = 3)	Nhóm MSC (n = 3)	Nhóm chứng (n = 5)	p
SLBC/mm^2	0	0	0	
SLMM/mm^2	2,67 ± 0,33	1,67 ± 0,33	3 ± 0,58	> 0,05
ĐKMM (µm)	38,67 ± 7,67	67,12 ± 18,05	74,4 ± 16,93	> 0,05
DTMM (µm^2)	14817,33 ± 1889,67	20631,58 ± 6269,18	20228,02 ± 5337,53	> 0,05
% DTMM	2,09 ± 0,27	2,91 ± 0,88	2,85 ± 0,75	> 0,05
DTTT (µm^2)	0	0	0	
% DTTT	0	0	0	

Không thấy thâm nhiễm tế bào viêm ở mô cơ. Kiểm định Kruskal-Wallis cho thấy không khác biệt số lượng mạch máu, đường kính mạch máu, diện tích mạch máu, % diện tích mạch máu giữa 3 nhóm với p > 0,05



Hình 3.1. Hình ảnh đại thể, vi thể

Đại thể tai (A), đùi (B), vi thể mô tai thỏ chữa mạch máu (C) và vi thể cơ tứ đầu đùi (D)

3.3. Tế bào gốc trung mô mỡ và thể tiết ảnh hưởng lên tình trạng toàn thân thỏ nghiên cứu

Bảng 3.4. Tình trạng chung, trọng lượng thỏ sau 4 ngày tiêm tế bào, thể tiết

Tham số ($\bar{X}$ ± SEM)		MSC (n = 6)	EX (n = 6)
Thỏ sống		6	6
Trọng lượng (g)	Trước tiêm	1874,33 ± 31,51	2044,67 ± 125,24
	Sau tiêm 4 ngày	2035,83 ± 33,25	2066,67 ± 122,93
p		< 0,05	> 0,05

100% thỏ sống sau tiêm MSC, TT đến khi kết thúc thí nghiệm (4 ngày). Kiểm định Paired sample Test cho thấy nhóm thỏ sau tiêm MSC có trọng lượng lớn hơn trước tiêm (p < 0,05); tuy nhiên, trọng lượng thỏ không khác biệt giữa trước và sau tiêm TT (p > 0,05).

Bảng 3.5. Biến đổi huyết học, sinh hóa máu thỏ sau tiêm tế bào gốc, thể tiết

Tham số ($\bar{X}$ ± SEM)	Trước tiêm (n = 6)		Sau tiêm (n = 6)		p_{1-2}	p_{3-4}
	MSC (1)	EX (3)	MSC (2)	EX (4)		
HC (T/l)	5,46 ± 0,17	5,52 ± 0,14	5,01 ± 0,15	5,33 ± 0,16	> 0,05	> 0,05
HGB (g/dL)	12,28 ± 0,36	12,28 ± 0,25	11,13 ± 0,30	11,70 ± 0,35	< 0,05	> 0,05
HCT (%)	38,17 ± 1,19	38,10 ± 0,64	34,58 ± 0,78	35,30 ± 0,91	< 0,05	> 0,05
MCV (fl)	69,97 ± 1,41	69,15 ± 0,71	69,05 ± 0,84	66,35 ± 0,44	> 0,05	< 0,05
MCH (pg)	22,57 ± 0,24	22,33 ± 0,29	22,27 ± 0,30	21,98 ± 0,11	> 0,05	> 0,05
MCHC (g/Dl)	32,27 ± 0,45	32,30 ± 0,29	32,23 ± 0,20	33,15 ± 0,28	> 0,05	> 0,05
TC (G/l)	211,50 ± 104,42	315,17 ± 38,40	277,50 ± 84,56	319,33 ± 35,81	> 0,05	> 0,05
BC (G/l)	6,87 ± 1,25	6,35 ± 0,43	11,05 ± 2,02	10,00 ± 0,72	> 0,05	< 0,05
Gran (G/l)	2,80 ± 0,68	1,78 ± 0,20	4,03 ± 0,97	3,02 ± 0,16	> 0,05	< 0,05
Lym (G/l)	3,18 ± 0,56	3,77 ± 0,32	5,63 ± 0,84	5,75 ± 0,54	> 0,05	< 0,05
MID (G/l)	0,88 ± 0,23	0,80 ± 0,07	1,37 ± 0,29	1,23 ± 0,10	> 0,05	< 0,05
Ure (µmol/l)	3,20 ± 0,52	3,50 ± 0,12	3,93 ± 0,43	4,08 ± 0,45	> 0,05	> 0,05
Cre (µmol/l)	65,33 ± 7,77	78,83 ± 3,11	66,17 ± 4,05	84,50 ± 7,86	> 0,05	> 0,05
GOT (IU/l)	56,33 ± 1,69	76,33 ± 9,16	93,67 ± 32,01	122,67 ± 22,58	> 0,05	< 0,05
GPT (IU/l)	89,00 ± 16,62	130,33 ± 16,36	108,17 ± 11,01	121,67 ± 13,94	> 0,05	> 0,05

Sau 4 ngày, thỏ tiêm MSC thiếu máu nhẹ với giảm HgB, HCT so với trước tiêm (p < 0,05); BC, GOT tăng so với trước tiêm ở thỏ tiêm thể tiết. Các chỉ số huyết học,

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

sinh hóa khác không khác biệt giữa trước và sau tiêm.

4. BÀN LUẬN

Tế bào gốc trung mô (MSC) là các tế bào đa năng ức chế miễn dịch có khả năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào chuyên biệt khác nhau [7]. Việc sử dụng MSC từ mô mỡ, tủy xương hoặc máu dây rốn là một công nghệ khái niệm mới phá vỡ giới hạn của thuốc và công nghệ y tế hiện tại. Trong y học tái tạo, tế bào gốc có thể thay thế các tế bào và mô bị tổn thương. Chúng cũng có thể được sử dụng để giải quyết các bệnh nan y khác nhau mà không thể được điều trị đầy đủ bằng thuốc hoặc phẫu thuật. Trong đó, MSC có nguồn gốc từ mô mỡ (ADSC) đại diện cho nguồn tế bào hấp dẫn cho liệu pháp tế bào gốc vì phong phú nguồn mô thu thập và ít gặp vấn đề về đạo đức [8].

Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Wang Y (2021) [1] về liệu pháp MSC trong 15 năm cho thấy việc sử dụng MSC an toàn ở các quần thể khác nhau. Tương tự, nghiên cứu của Zhao J (2019) [7] cho thấy MSC có nguồn gốc từ nướu người tiêm truyền không gây ra bất kỳ tác dụng phụ đáng chú ý nào trên các mô hình động vật, hầu như không có vai trò gì trong việc gây độc gen và hình thành khối u.

Ngoài ra, Chan AML (2022) [2] cũng cho thấy truyền MSC có nguồn gốc từ Wharton's Jelly an toàn trên chuột dựa trên việc đánh giá các tiêu chí về thể trọng, chỉ số khối cơ thể, lượng thức ăn tiêu thụ, huyết học, chức năng gan, thận, đánh giá độc tính cấp tính, độc tính bán trường diễn và kết quả giải phẫu bệnh [2]. Nghiên cứu của Ra JC (2011) [8] đã chứng minh ADSC không có tác dụng phụ như tạo khối u, bất thường nhiễm sắc thể hoặc từ chối miễn dịch, khẳng định việc cấy ghép hệ thống ADSC ở động vật và người là an toàn. Tuy nhiên, Chan AML (2022) [2] và Chen (2021) [3] nhận thấy dữ liệu độc chất học cần thiết cho ứng dụng lâm sàng của các tế bào còn hạn chế.

Chất tiết tế bào (Secretome) là các thành phần có hoạt tính sinh học được tế bào giải phóng ra không gian ngoại bào, gồm cytokine, chemokine, yếu tố tăng trưởng, enzym, chất nền ngoại bào và túi ngoại bào (extracellular vesicles: EV) [9]. EV được Johnstone mô tả (1980) là các túi có cấu trúc màng lipid kép, có kích thước nano từ 30 - 5000nm [10]. Dựa trên quá trình hình thành, quá trình phóng thích, kích thước, vật chất mang và chức năng, EV được chia thành ba nhóm: Thể exosomes, vi hạt/vi bóng bào (microvesicles: MV) và thể tế bào chết theo chương trình (apoptotic bodies) [10]. Các vật chất mang hay còn gọi là “cargo” (hàng hoá) của EVs bao gồm lipid, vật chất di truyền (DNA, RNA), protein và các chất chuyển hoá liên quan đến tế bào tiết ra.

Exosome có đường kính 30 - 200nm, chúng tham gia vào quá trình giao tiếp tế bào bằng cách vận chuyển hàng hóa của chúng đến các tế bào khác. Hiện nay, exosome đang được nghiên cứu về dấu ấn sinh học, vai trò trong chẩn đoán lâm sàng, trị liệu và phân phối thuốc. Các phân tích cho thấy MSC-exosome có vai trò sửa chữa/tái tạo, chống viêm và điều hòa miễn dịch trong các mô hình bệnh ở động vật. Trên thực tế, lợi ích điều trị của MSC-exosome được chứng minh trong nhồi máu cơ tim, tổn thương gan cấp tính do thuốc, xơ gan và viêm da dị ứng. Bên cạnh đó, các nhóm nghiên cứu của Ha DH (2020) [4], Sun L và cộng sự (2016) [6] đã chứng minh rằng exosome từ tế bào gốc trung mô dây rốn và mô mỡ dung nạp tốt trên các mô hình động vật, có tác dụng bảo

vệ giảm cân, không có tác dụng phụ trên chức năng gan, thận và trên tính gây tan máu, kích thích mạch và cơ, sốc phản vệ toàn thân và huyết học.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên vi thể có kích thích mạch máu nhẹ đến trung bình ở cả 3 nhóm với điểm kích thích nhóm MSC trung bình (3), nhóm TT (2, 5) và nhóm chứng (2, 7); số lượng mạch máu trung bình nhom MSC (5), nhóm TT (7, 33), nhóm chứng (5, 4). Tuy nhiên, không thấy khác biệt giữa nhóm tiêm tế bào, thể tiết với nhóm chứng. Bên cạnh đó, không có thâm nhiễm tế bào viêm ở mô cơ cả 3 nhóm; kích thước mạch máu không khác biệt giữa nhóm tiêm tế bào, thể tiết với nhóm chứng. Kết quả này cho thấy tế bào gốc trung mô phân lập từ mô mỡ và thể tiết không gây kích ứng mạch máu, kích ứng cơ, tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Zhao J (2019) [7].

Đối với độc tính lên toàn thân, nghiên cứu của Zhao J (2019) [7], Chan AML (2022) [2] cho thấy MSC không gây độc tính cấp, độc tính dài hạn và quá mẫn hệ thống. Trong khuôn khổ nghiên cứu này, thiết kế không phải để đánh giá độc tính toàn thân của MSC và thể tiết. Mặc dù chưa đủ căn cứ để khẳng định MSC, thể tiết là an toàn lên toàn thân; xong kết quả cho thấy 100% động vật sống đến khi kết thúc thí nghiệm; các chỉ số huyết học và chức năng gan, thận không thay đổi giữa trước và sau tiêm; ngoại trừ động vật thiếu máu nhẹ tiêm MSC và tăng men gan GOT, bạch cầu sau tiêm TT.

5. KẾT LUẬN

Kết quả bước đầu chưa thấy tế bào gốc trung mô mô mỡ và thể tiết ngoại bào exoxome của chúng kích thích mạch máu, cơ trên động vật thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wang Y., Yi H., Song Y. (2021). The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*, 12(1):545.
2. Chan AML., Ng AMH., Mohd Yunus MH., et al. (2022). Safety study of allogeneic mesenchymal stem cell therapy in animal model. *Regen Ther*, 19:158-165.
3. Chen J., Wang H., Lu X., et al. (2021). Safety and efficacy of stem cell therapy: an overview protocol on published meta-analyses and evidence mapping. *Ann Transl Med*, 9(3):270.
4. Ha DH., Kim SD., Lee J., et al. (2020). Toxicological evaluation of exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Regul Toxicol Pharmacol*, 115:104686.
5. Arifin WN., Zahiruddin WM. (2017). Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. *Malays J Med Sci*, 24(5):101-105.
6. Sun L., Xu R., Sun X., et al. (2016). Safety evaluation of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cell. *Cytotherapy*, 18(3):413-22.
7. Zhao J., Wang J., Dang J., et al. (2019). A preclinical study-systemic evaluation of safety on mesenchymal stem cells derived from human gingiva tissue. *Stem Cell Res Ther*, 10(1):165.
8. Ra JC., Shin IS., Kim SH., et al. (2011). Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev*, 20(8):1297-308.
9. Jhi Biau Foo., et al. (2021). Comparing the Therapeutic Potential of Stem Cells and their Secretory Products in Regenerative Medicine. *Stem Cells International*, (2021): 2616807.
10. Gandham S., Su X., Wood J., et al. (2020). Technologies and Standardization in Research on Extracellular Vesicles. *Trends Biotechnol*, 38(10):1066-1098.