

ثبت تغییرات الکتروفیزیولوژیک و عملکرد حسی توسط کاندویت حاوی سلول‌های بنیادی، نانو ذرات طلا و فاکتور نوروتروفیک، پس از ترمیم آسیب عصب سیاتیک

ملیحه جهرمی^۱، محمد مهدی هادی‌پور^۲، شهناز رضوی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، ارزیابی کارایی داربست الکتروریسی شده از جنس پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید همراه با پوشش لامینین که به صورت کاندویت جهت هدایت مسیر رشد آکسون‌ها درآمده‌اند، می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه از ۴۸ سر رت‌های نر بالغ Wistar استفاده شد. این رت‌ها به ۶ گروه شامل یک گروه شاهد سالم و پنج گروه دیگر علاوه بر آسیب ۱۰ میلی‌متری عصب سیاتیک ایجاد شده، موارد درمانی مختلف انجام شد که شامل: گروه کاندویت پلی‌لاکتیک کوگلاکولیک اسید پوشش داده شده با لامینین و پر شده با محیط کشت، گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند، گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و فاکتور (Brain Derived Neurotrophic Factor) BDNF انکپسوله شده در کیتوزان بودند، گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF انکپسوله شده در کیتوزان که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند. در گروه ششم، این سلول‌ها به صورت سوسپانسیون شده در هیدروژل آلژینات وارد کاندویت مذکور شدند. ۱۲ هفته پس از پیوند این کاندویت‌ها به نقص ۱۰ میلی‌متری عصب سیاتیک رت، میزان ترمیم عصب به وسیله‌ی کاندویت‌های مختلف توسط تست‌های رفتاری و آزمون الکتروفیزیولوژی اندازه‌گیری و بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج تجزیه و تحلیل آزمایش حسی سه ماه بعد از پیوند در همه‌ی حیوانات نشان داد که عملکرد حسی در پای آن‌ها، بدون در نظر گرفتن گروه‌های مورد آزمایش، تقریباً به طور کامل بازگشته است. همچنین، درجات مختلفی از افزایش دامنه در ترکیب پتانسیل عمل عضله در همه‌ی گروه‌ها مشاهده شد. با این حال، افزایش آن‌ها به طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود. در حالی که تأخیر در انتقال پیام در گروه‌های حاوی نانوذرات همراه با سلول‌های سوسپانسیون شده در هیدروژل آلژینات اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان نداد.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد که جهت ارزیابی میزان ترمیم آسیب اعصاب محیطی از طریق مهندسی بافت، آزمایش‌های الکتروفیزیولوژی و حسی می‌توانند روش‌های مؤثری باشند.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی مزانشیمی؛ فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز؛ پلی‌لاکتیک کوگلیکولیک اسید؛ الکتروفیزیولوژی؛ حسی؛ نانوذرات طلا و کاندویت عصبی

ارجاع: جهرمی ملیحه، هادی‌پور محمد مهدی، رضوی شهناز. ثبت تغییرات الکتروفیزیولوژیک و عملکرد حسی توسط کاندویت حاوی سلول‌های

بنیادی، نانو ذرات طلا و فاکتور نوروتروفیک، پس از ترمیم آسیب عصب سیاتیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۲۷): ۵۶۶-۵۶۶

مقدمه

با وجود تحقیقات زیاد، آسیب‌های اعصاب محیطی هنوز یک مشکل بالینی چالش برانگیز است. بسیاری از آسیب‌های شدید اعصاب محیطی تنها از طریق اقدامات جراحی ترمیمی قابل درمان است، اما اغلب این درمان‌ها نیز منجر به کاهش شدید یا از دست دادن حس و

ایجاد فلج در اندام هدف می‌شود (۱).

در حال حاضر، پیوند عصبی اتوگرافت با استفاده از یک عصب با اهمیت عملکردی کمتر، استاندارد طلایی برای بازسازی آسیب‌های عصبی است. با این حال، درمان از طریق پیوند عصبی اتوگرافت با انواع محدودیت‌ها و عوارض بالینی همراه است (۲).

۱- دکترای علوم تشریحی، گروه پزشکی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

۲- دکترای علوم اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۳- استاد، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: شهناز رضوی؛ استاد، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

پیشبرد ترمیم آکسون شوند (۱۲).

با این حال، برخی از مطالعات نشان داد که بین نتایج عملکردی و ساختاری در بازسازی عصب سیاتیک در رت، رابطه‌ی ضعیفی وجود دارد (۱۳). بعلاوه نتایج متناقضی در بهبود عملکرد حسی و حرکتی گزارش شده است. برخی از مطالعات گزارش داده‌اند که رشد مجدد آکسون به صورت مطلوب و هدایت الکتریکی کافی لزوماً باعث بازگشت عملکرد مناسب اندام هدف نمی‌شوند (۱۳).

از طرف دیگر در تحقیقی برای ارزیابی توانایی کاندویت‌های کلاژن زیست‌سازگار جهت کمک به بازسازی عصب سیاتیک با شکاف ۱۴ میلی‌متری، نتایج متناقضی مشاهده شده است. به این صورت که تقریباً بازگشت کامل عملکرد حسی بدون هیچ گونه شواهد بافت‌شناسی مبنی بر ترمیم آکسون در عصب سیاتیک گزارش شد. در این مطالعه بدون بازگشت عملکرد حرکتی با تجزیه و تحلیل رد پا و بازسازی آکسونی از طریق مطالعات بافت‌شناسی، بهبود کامل عملکرد حسی در اندام عقبی تحت عمل پیوند کاندویت مشاهده شد (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، پس از برداشتن ۱۰ میلی‌متر از عصب سیاتیک رت، جهت ترمیم شکاف ایجاد شده از کاندویت‌هایی با پوشش لامینین حاوی AuNPs و BDNF محصور شده در نانوذرات کیتوزان، همراه با سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی رت (r-ADSC) در آلزینات استفاده شد. جهت ارزیابی تأثیر کاندویت بر ترمیم عصب آسیب دیده آزمایش Pinprick و بررسی الکتروفیزیولوژی ۱۲ هفته پس از پیوند کاندویت انجام شد.

روش‌ها

ساخت و مشخصه‌یابی نانوالیاف PLGA/الکترورسی شده: از تکنیک الکترورسی که وابسته به نیروهای الکتروستاتیکی بوده و برای تولید الیاف با قطرهایی در حد نانو و میکرومتر بکار گرفته می‌شود، جهت ریسندگی الیاف کاندویت استفاده شد. در این مطالعه طبق متدهای قبلی، از ماده‌ی PLGA (به نسبت ۲۰ : ۸۰ = Poly lactic acid) (Poly lactic acid) PLA، (PGA (Poly glycolic acid) در دی‌متیل فورمامید و کلروفورم الیاف نانوفیبر با آرایش موازی و درخارج آن با آرایش تصادفی تهیه گردید (۱۵). مورفولوژی فیبر با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM، Seron Technology AIS 2500، هند) مورد بررسی قرار گرفت (۱۶).

تهیه‌ی نانوذرات BDNF و AuNPs انکپسوله شده در کیتوزان و پوشش این نانوذرات روی داربست‌های PLGA همراه با لامینین: از روش زل شدن یونی برای ساخت AuNP و BDNF انکپسوله شده در کیتوزان استفاده شد. به طور خلاصه، ۱ درصد محلول کیتوزان تهیه و

کاندویت ساختار لوله‌ای شکل است که به منظور پل زدن در محل آسیب عصبی طراحی شده است. این ساختارهای لوله‌ای شکل ممکن است توخالی بوده یا به وسیله‌ی فاکتورهای رشد عصبی، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های حمایت‌کننده پر شده و سبب افزایش ظرفیت ترمیم شوند. کاندویت‌ها جایگزین مناسبی جهت ترمیم آسیب اعصاب محیطی به وسیله‌ی پیوند اتوگرافت می‌باشند (۳). تحقیقات نشان داده است که ترمیم اعصاب آسیب دیده توسط داربست‌های ساخته شده به وسیله‌ی گروهی از بیومواد، همراه با عوامل نوروتروفیک و سلول‌های قابل پیوند، به طور مؤثری صورت می‌گیرد (۴).

در مهندسی بافت عصب جهت بازسازی موفقیت‌آمیز آسیب عصبی، از کاندویت‌هایی که امکان انتقال مواد مغذی کافی، تولید عوامل نوروتروفیک و امکان افزودن سلول‌های شوان یا سلول‌های بنیادی را برای تسهیل ترمیم عصب فراهم می‌کنند، استفاده می‌شود. علاوه بر این، وجود ترکیبات ماتریکس خارج سلولی مانند لامینین، تأثیر مثبتی بر سرنوشت کاندویت عصبی پیوند شده در محل آسیب دارند و برای تحریک رشد مجدد سلول‌های عصبی پیشنهاد شده است (۵، ۶).

در این مطالعه کاندویتی از جنس پلی‌لاکتیک کوگلیکولیک اسید (PLGA) (Poly (Lactic-co-glycolic acid) استفاده شد زیرا تحقیقات نشان داده است، PLGA یکی از معمول‌ترین پلیمرهای تجزیه‌پذیر و نسبتاً بی‌ضرر برای ساخت داربست‌های متخلخل جهت بکارگیری در مهندسی بافت می‌باشد (۷).

علاوه بر این، تحقیقات مختلف به طور جداگانه نشان داده است که نانوذرات طلا (AuNPs (Gold nanoparticles)، (۸) فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain derived neurotrophic factor) BDNF (۹) و سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی (۱۰) ADSCs (Adipose derive stem cell) می‌توانند فعالیت عصبی را افزایش داده و باعث افزایش چسبندگی، تکثیر سلولی و تحریک بازسازی عصب شوند.

مطالعه‌ی قبلی ما نشان داد که پوشش دادن داربست با لامینین حاوی BDNF و نانوذرات طلای محصور شده در کیتوزان، منجر به آزاد شدن مداوم آن‌ها به مدت ۷ روز می‌شود و این رهایش مداوم می‌تواند سبب افزایش تکثیر و تمایز ADSCs به سلول‌های شوان در شرایط آزمایشگاهی شود (۱۱). همچنین، در مطالعه‌ی قبلی نشان داده شد که کاندویت عصبی PLGA پوشش داده شده با لامینین، حاوی AuNPs، BDNF و ADSCs، سبب ترمیم آکسون و میلین‌سازی مجدد می‌شود به خصوص اگر در هیدروژل آلزینات به صورت سوپانسیون درآمد باشند. مطالعات بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی نشان داد که کاندویت حاوی AuNPs، BDNF و ADSCs می‌توانند به طور قابل توجهی باعث

حاوی AuNPS-CNP, BDNF-CNP، پر شده با $10^6 \times 2$ ، r-ADSC‌هایی که در هیدروژل آلزینات سوسپانسیون شده و سپس در نقص 10 میلی‌متری عصب سیاتیک پیوند زده شدند (PLGBCA).

پس از بیهوش نمودن رت‌ها، 10 میلی‌متر از عصب سیاتیک سمت چپ از قسمت پروگزیمال و قبل از انشعاب به سه شاخه‌ی اعصاب فیولار، تیپال و سورال برداشته شد. پس از آن، کاندویت PLGA با یا بدون تزریق $10^6 \times 2$ سلول r-ADSCs داخل کاندویت عصبی در گروه‌های مختلف به ناحیه‌ی نقص عصب سیاتیک پیوند شد.

در گروه هیدروژل آلزینات، 40 میکرولیتر محلول هیدروژل آلزینات حاوی $10^6 \times 2$ سلول همراه با 20 میکرولیتر CACL2 کلرید کلسیم به کاندویت عصبی تزریق شد. بخش عصبی به اندازه‌ی 2 میلی‌متر در انتهای کاندویت عصبی وارد شده و با استفاده از نخ‌های نایلونی سایز $0-10$ بخیه و ثابت شد. پس از پیوند، ماهیچه و پوست با استفاده از نخ‌های نایلونی سایز $0-7$ بخیه شد. سرانجام، رت‌ها تحت نور مصنوعی به صورت 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی در یک اتاق کنترل شده نگهداری شدند و دسترسی رایگان به غذا و آب داشتند.

آزمون Pinprick ارزیابی بهبودی عملکرد حسی با استفاده از آزمون Pinprick انجام شد. اندام عقبی چپ همه‌ی رت‌ها با پنس استاندارد از نوک پا تا پاشنه توسط یک معاینه‌کننده تا زمانی که رت پای خود را به عقب بکشد، تحت فشار قرار گرفت. در آزمایش Pinprick، پاسخ به یک محرک دردناک در اندام عقبی رت از 0 تا 3 درجه‌بندی شد. آزمون Pinprick از طرفین (به عنوان مثال، پاشنه) تا دیستال (یعنی انگشتان پا) اندازه‌گیری گردید و امتیازاتی با مقادیر زیر به آن‌ها اختصاص داده شد: اسکور 0 = بدون پاسخ، اسکور 1 = پاشنه، اسکور 2 = پشت پا (وسط پا) و اسکور 3 = انگشتان پا (۱۸).

تکنیک الکتروفیزیولوژی: ارزیابی الکتروفیزیولوژی، 12 هفته پس از جراحی اولیه توسط دستگاه الکترومیوگراف در تمام حیوانات تحت آزمایش مطابق مطالعات قبلی انجام گردید. ترکیب پتانسیل عمل عضله (Compound muscle action potential) CMAP عموماً برای نشان دادن تعداد رشته‌های عصبی حرکتی بازسازی شده و بازسازی عضلات استفاده می‌شود. دو پارامتر در CMAP برای هر رت مورد بررسی قرار گرفت: Latency (تأخیر CMAP) و Amplitude (دامنه‌ی CMAP). تأخیر CMAP به عنوان زمان تأخیر بین اوج تحریک اولیه و شروع اولین انحراف از CMAP (پاسخ) می‌باشد و بر اساس واحد میلی ثانیه اندازه‌گیری می‌شود. از سوی دیگر، دامنه‌ی CMAP تفاوت پتانسیل اندازه‌گیری شده

سپس با 5 میکروگرم بر میلی‌لیتر BDNF یا 50 ppm از AuNP برای 15 دقیقه بر روی همزن مغناطیسی هم زده شد تا کاملاً حل شود.

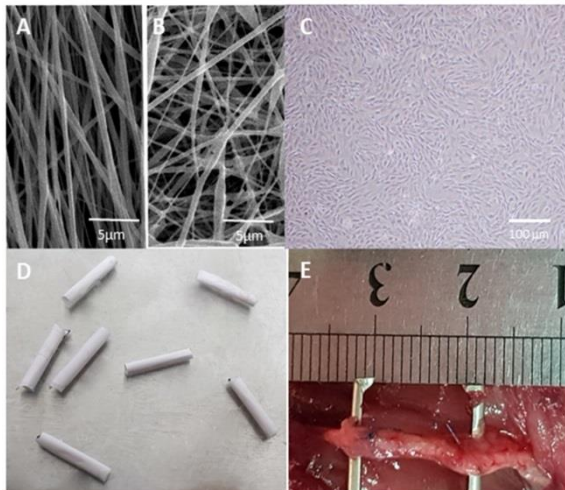
در مرحله‌ی بعد، محلول $0.3/0$ درصد، TPP به عنوان اتصال‌دهنده‌ی متقاطع به صورت قطره به محلول قبلی بر روی همزن مغناطیسی اضافه شد. بعد از تشکیل نانوسفیرهای Au و BDNF پوشش داده شده با کیتوزان، آن‌ها را در لامینین با غلظت 20 میکروگرم بر میلی‌لیتر حل کرده و سپس در دمای 4 درجه‌ی سانتی‌گراد برای 24 ساعت بر روی داربست PLGA الکترورسی شده انکوبه شد تا داربست با این مجموعه پوشش داده شود (۱۱).

رول کردن داربست و ایجاد شکل کاندویت: برای ساخت هر کاندویت، از صفحه داربست PLGA الکترورسی شده به مساحت 14 میلی‌متر در 2 سانتی‌متر بریده شد و به مدت 2 ساعت با اشعه‌ی ماوراء بنفش استریل شد. سپس داربست‌ها با نانوسفیرهای AuNP و BDNF پوشش داده شده با کیتوزان که در 20 میکروگرم بر میلی‌لیتر لامینین حل شده بود، پوشش داده شدند. در مرحله‌ی بعد، داربست حدود $2/5$ دور، اطراف یک میله به قطر 2 میلی‌متر با روکش تفلون پیچانده و لبه‌ی آن محکم فشار داده شد تا یک مجرا ایجاد شود. همه‌ی این روش‌ها در شرایط استریل انجام شد.

برداشت، جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی مشتق از بافت

چربی رت: بافت چربی زیرجلدی در ناحیه‌ی اینگوینال از رت‌های نر بالغ نژاد ویستار برداشت گردید و مطابق با مطالعات قبلی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت استخراج شد (۱۷).

مراحل جراحی در حیوانات: در این مطالعه 48 رت نژاد ویستار با میانگین وزنی 200 تا 250 گرم خریداری شد. همه‌ی آزمایشات حیوانی توسط کمیته‌ی اخلاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد (IR.MUI.REC.1396.3.207). رت‌های مورد مطالعه به طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: ۱- گروه شاهد بدون مداخله (Co)؛ ۲- گروه کاندویت PLGA که با لامینین پوشانده شده و با DMEM/F12 پر شده (PL) و در شکاف 10 میلی‌متری سیاتیک پیوند زده شدند؛ ۳- کاندویت PLGA با لامینین پوشانده شده و با تعداد $10^6 \times 2$ ، r-ADSCs (۱۶) در فاصله‌ی 10 میلی‌متری سیاتیک پر شدند؛ ۴- کاندویت PLGA پوشش داده شده با لامینین حاوی نانوذرات کیتوزان-AuNPS- و کیتوزان- BDNF- BDNF (AuNPS-CNP ، CNPs) و پر شده با DMEM/F12. که در فاصله‌ی 10 میلی‌متری سیاتیک پیوند زده شدند (PLGB)؛ ۵- کاندویت PLGA پوشش داده شده با لامینین حاوی r-ADSC و BDNF-CNP و پر شده با $10^6 \times 2$ ، r-ADSC که در فاصله‌ی 10 میلی‌متری عصب سیاتیک پیوند زده شدند (PLGBC) و ۶- کاندویت PLGA پوشش داده شده با لامینین



شکل ۱. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از کاندویت عصبی PLGA (نوار مقیاس ۵ میکرومتر)، سطح داخلی داربست شامل الیاف موازی PLGA (A)، سطح خارجی داربست دارای الیاف تصادفی (B). شکل ظاهری r-ADSCها (نوار مقیاس ۱۰۰ میکرومتر) (C). شکل ظاهری کاندویت عصبی (D). ۱۲ هفته پس از پیوند کاندویت عصبی به شکاف ۱۰ میلی‌متری عصب سیاتیک رت (E). کاندویت از جنس پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA) و سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی رت (Rat-Adipose Derive Stem Cells (r-ADSCs))

نتایج آزمون حسی Pinprick ۱۲ هفته بعد از جراحی، آزمون حسی Pinprick انجام شد. تمام رت‌های گروه‌های شاهد، PLGBC و PLGBCA برای آزمون Pinprick امتیاز ۳ داشتند. در گروه PLC و PLGB، ۵ رت دارای امتیاز ۳ و یک رت دارای امتیاز ۲ بودند. همچنین در گروه PL، ۴ رت دارای امتیاز ۳ و ۲ رت دارای امتیاز ۲ بود. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌هایی که پیوند کاندویت انجام شده بود با گروه شاهد وجود نداشت (جدول ۱) ($P > 0/05$).

کاندویت از جنس پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA) (P)، لامینین (Laminin) (L)، نانوذرات طلا (AuNPs) (G)، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) (B)، سلول (Cell) (C)، (هیدروژل آلزینات) (A).

ارزیابی نتایج تکنیک الکتروفیزیولوژیک: مطالعات الکتروفیزیولوژیک برای ارزیابی عصب‌دهی حرکتی مجدد در کاندویت‌های PLGA پیوند شده بعد از گذشت ۱۲ هفته از جراحی انجام شد (شکل ۲، A-C). میانگین مقادیر زمان تأخیر در گروه‌های PLGB، PLGBC و PLGBCA نزدیک به گروه شاهد بود ($P \leq 0/05$)، اما زمان تأخیر از لحاظ آماری به میزان معنی‌داری در گروه‌های PL و PLC در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشت (شکل ۲، B).

را بین حداکثر نقطه‌ی انحراف منفی و مثبت سیگنال CMAP نشان می‌دهد و بر حسب میلی‌ولت (mV) محاسبه می‌شود (۱۹). در نهایت، تأخیر CMAP و حداکثر دامنه‌ی CMAP در بین گروه‌ها مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری: مقایسه‌ی داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس ANOVA (آزمون Post-hoc) در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش گردید.

این مقاله با کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.207 توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید.

یافته‌ها

ویژگی‌های ظاهری کاندویت عصبی (قبل و بعد از پیوند) و سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت: ویژگی‌های ظاهری الیاف در دو سطح نانوالیاف داربست PLGA با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) (Scanning electron microscope) مشاهده شد (شکل ۱). سطح داخلی داربست حاوی الیاف موازی بود (شکل ۱، A)، در حالیکه سطح بیرونی شامل فیبرهای PLGA تصادفی بود (شکل ۱، B).

در فتوگراف‌های میکروسکوپ SEM، متوسط ضخامت داربست PLGA، ۷۳/۰۵۸ میکرومتر بود. اما میانگین ضخامت داربست‌های پوشش داده شده با لامینین یا با بدون BDNF و AuNP پوشش داده شده با کیتوزان ۷۷/۸ میکرومتر محاسبه شد. ساخت داربست PLGA به قطر ۲ میلی‌متر و طول ۱۴ میلی‌متر پس از پوشش مورد نظر در گروه‌های مختلف انجام شد (شکل ۱، D). سلول‌های r-ADSC پس از ۳-۴ پاساژ، دارای ظاهر فیروپلاستی بودند و به نظر می‌رسید نامنظم و بزرگتر از پاساژ اول باشند (شکل ۱، C).

مدل حیوانی و کاندویت عصبی: پیوند کاندویت عصبی در تمام گروه‌های مورد آزمایش موفق بود (شکل ۱، E). تمام رت‌های مورد آزمایش بدون عفونت و یا عوارض ناشی از جراحی زنده ماندند و زخم‌های جراحی به خوبی بهبود یافتند. به هر حال سه ماه پس از پیوند در همه‌ی گروه‌ها بافت عصبی تازه تشکیل شده از محل اصلی خود جایجایی نداشت و چسبندگی به عضلات اطراف نداشتند. مویرگ‌های خونی جدید در سطح کاندویت عصبی مشاهده شد. تورم یا زخم آشکار در سطح ناحیه‌ی پیوند کاندویت عصبی مشاهده نشد.

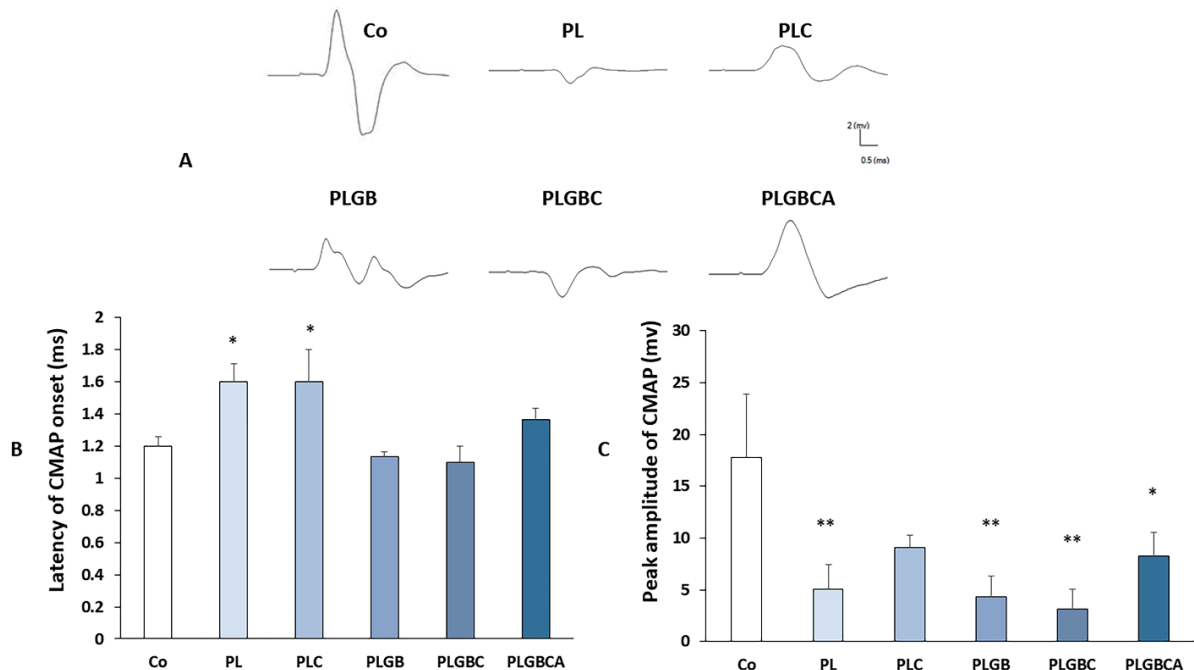
جدول ۱. نتایج آزمایش Pinprick (پاسخ به محرک دردناک در نواحی مختلف اندام عقبی (پا)) در ۶ رت در هر گروه

گروه‌ها	CO	PL	PLC	PLGB	PLGBC	PLGBCA
نتایج (میانگین \pm انحراف معیار)	۳/۰ \pm ۰/۰۱	۲/۶ \pm ۰/۲۱	۲/۸ \pm ۰/۱۶	۲/۸ \pm ۰/۱۶	۳/۰ \pm ۰/۰۱	۳/۰ \pm ۰/۰۱

گروه‌هایی که تحت پیوند کاندویت قرار گرفتند با گروه شاهد سالم مقایسه شدند (** $P < ۰/۰۰۱$; * $P < ۰/۰۱$; $P < ۰/۰۵$), کاندویت از جنس پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA), P, لامینین (Laminin), L, نانوذرات طلا (AuNPs), G, فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF), B, سلول (Cell), C, (هیدروژل آلژینات), A. گروه‌ها شامل: گروه شاهد سالم (Co), گروه کاندویت پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید پوشش داده شده با لامینین و پرشده با محیط کشت (PL), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند (PLC), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان بودند (PLGB), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند (PLGBC), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت که به صورت سوسپانسیون شده در هیدروژل آلژینات وارد کاندویت مذکور شدند (PLGBCA).

میانگین میزان دامنه در همه‌ی گروه‌ها نسبت به گروه شاهد، کاهش یافته بود. نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین PLGBC ($P < ۰/۰۱$), PLGB ($P < ۰/۰۱$) و PL ($P < ۰/۰۱$) و PLGBCA ($P < ۰/۰۵$) نسبت به گروه شاهد وجود دارد. درحالی‌که هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین PLC و گروه شاهد مشاهده نشد ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۲، C).

میانگین میزان دامنه در همه‌ی گروه‌ها نسبت به گروه شاهد، کاهش یافته بود. نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین PLGBC ($P < ۰/۰۱$), PLGB ($P < ۰/۰۱$) و PL ($P < ۰/۰۱$) و PLGBCA ($P < ۰/۰۵$) نسبت به گروه شاهد وجود دارد. درحالی‌که هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین PLC و گروه شاهد مشاهده نشد ($P < ۰/۰۵$) (شکل ۲، C).



شکل ۲. بررسی CMAP عضله‌ی گاستروکنمیوس ۱۲ هفته بعد از عمل (A-C), مقایسه‌ی تأخیر و دامنه از شاخص‌های بهبودی در (B) CMAP و (C) نشان داده شده است (* $P < ۰/۰۵$; ** $P < ۰/۰۱$), گروه‌هایی که تحت پیوند کاندویت قرار گرفتند با گروه شاهد سالم مقایسه شدند.

ترکیب پتانسیل عمل عضله‌ی CMAP (Compound muscle action potential), عموماً برای نشان دادن تعداد رشته‌های عصبی حرکتی بازسازی شده و بازسازی عضلات استفاده می‌شود.

(کنترل Co), کاندویت از جنس پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید (PLGA), P, لامینین (Laminin), L, نانوذرات طلا (AuNPs), G, فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF), B, سلول (Cell), C, (هیدروژل آلژینات), A.

گروه‌ها شامل: گروه شاهد سالم (Co), گروه کاندویت پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید پوشش داده شده با لامینین و پرشده با محیط کشت (PL), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند (PLC), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان بودند (PLGB), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت بودند (PLGBC), گروه کاندویت‌های پوشش داده شده با لامینین که حاوی نانوذرات طلا و BDNF آنکسپوله شده در کیتوزان که حاوی سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی رت که به صورت سوسپانسیون شده در هیدروژل آلژینات وارد کاندویت مذکور شدند (PLGBCA).

بحث

در این مطالعه، اثر داربست ساخته شده از الیاف PLGA پوشش داده شده با لامینین با یا بدون α -ADSCs نانوذرات طلا، BDNF و آلژینات در تحریک ترمیم آکسون پس از آسیب عصب سیاتیک بررسی شد.

داربست در سطح داخلی از فیبرهای PLGA موازی که در طول مسیر بازسازی عصب سیاتیک قرار داشتند و توسط لامینین حاوی AuNP ها و BDNF انکپسوله شده در کیتوزان پوشش داده شده و با α -ADSC ها در برخی گروه‌ها پر شده بودند، ساخته شده بود. سطح بیرونی کاندویت با نانوفیبرهای PLGA حاوی الیاف تصادفی ساخته شد تا ویژگی‌های مکانیکی ضعیف نانوفیبرهای موازی سطح داخل را تقویت کند.

سپس، داربست PLGA ۲/۵ دور اطراف یک میله به قطر ۲ میلی‌متر با روکش تفلون پیچانده شد. لبه‌ها به منظور ایجاد یک ساختار لوله‌ای و ایجاد یک کاندویت عصبی فیکس گردید.

در مطالعه‌ی حاضر، از شش گروه آزمایشی برای بررسی میزان ترمیم شکاف ۱۰ میلی‌متری عصب استفاده شد. گروهی که به عصب سیاتیک آن‌ها آسیبی وارد نشده بود (گروه شاهد سالم)، گروه‌هایی که در عصب سیاتیک آن‌ها فاصله‌ی ۱۰ میلی‌متری ایجاد شد و از کاندویت PLGA که تنها با لامینین پوشیده شده بودند و محیط کشت DMEM/F12 در داخل آن برای ترمیم فاصله‌ی ایجاد شده استفاده شد و گروه‌هایی که از کاندویت‌های PLGA که با لامینین پوشش داده شده بودند و حاوی AuNP و BDNF با یا بدون α -ADSC و آلژینات بودند جهت ترمیم استفاده شدند.

۱۲ هفته پس از پیوند کاندویت‌ها، تجزیه و تحلیل الکتروفیزیولوژیک به منظور ارزیابی عملکرد عصب‌دهی مجدد و همچنین بررسی میزان بازگشت عملکرد حسی توسط آزمون Pinprick در گروه‌های مختلف درمان انجام شد. از پارامترهای CMAP (ترکیب پتانسیل عمل عضله (Compound Muscle Action Potential)) در آزمایش الکتروفیزیولوژی، بررسی زمان تأخیر (Latency) و میزان دامنه (Amplitude) می‌باشد که از آزمون‌های مهم برای ارزیابی بازسازی مجدد عصب می‌باشند. نتایج نشان داد که مقدار دامنه (AMP) اعصاب تحت درمان به میزان معنی‌داری در مقایسه با اعصاب گروه شاهد سالم پایین‌تر بود و مدت زمان تأخیر (Latency) در گروه‌های PL و PLC در مقایسه با گروه شاهد سالم، طولانی‌تر بودند. با این حال، در گروه‌های دیگر، نزدیک به گروه شاهد سالم بود.

تست‌های رفتاری جهت تجزیه و تحلیل کمی میزان بهبودی حسی در طول ترمیم بافت عصبی ضروری می‌باشد. در این مطالعه، میزان بهبودی حسی را از طریق تست Pinprick ارزیابی شد.

در مطالعه‌ی قبلی نشان داده شد که در داربست‌های PLGA که به وسیله‌ی نانوذرات به داربست‌های عملکردی تبدیل شده بود، وجود لامینین و رهایش ثابت و مدام نانوذرات، سبب تحریک تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی به سلول‌های شوان و میلینه شدن آکسون‌ها می‌شود (۱۱). علاوه بر این، نتایج بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی در مطالعه‌ی *in vivo* قبلی ما نشان داد که کاندویت عصبی PLGA پوشش داده شده با لامینین حاوی α -ADSCs و BDNF و AuNPs به طور قابل توجهی ترمیم آکسون و میلینه شدن مجدد را افزایش می‌دهد، به خصوص اگر α -ADSCs در هیدروژل آلژینات به صورت سوسپانسیون درآیند. مشخص شد، ترکیب فاکتورهای رشد، نانوذرات طلا (AuN)، هیدروژل‌های طبیعی و سلول‌های بنیادی ممکن است باعث تحریک هم‌افزایی ترمیم آکسون و میلینه شدن مجدد شوند (۱۲).

برای ارزیابی آزمون الکتروفیزیولوژیک، از پارامتر دامنه‌ی CMAP که یکی از متداول‌ترین فاکتورهایی است که به طور غیر مستقیم تعداد رشته‌های عصبی بازسازی شده و میزان عصب‌دهی مجدد عضلات هدف را نشان می‌دهد، استفاده شد. همچنین از پارامتر زمان تأخیر که به بلوغ رشته‌های عصبی مربوط می‌شود نیز استفاده شد (۶). شاخص‌های تأخیر و دامنه، آزمایش‌های مهمی برای ارزیابی بازگشت عملکرد عصب بازسازی شده هستند.

نتایج نشان داد که دامنه در عصب‌های تحت درمان به طور قابل توجهی کمتر از عصب‌های شاهد سالم بود و میزان تأخیر در گروه‌های PL و PLC طولانی‌تر از گروه شاهد بود. با این حال، در گروه‌های دیگر، نزدیک به گروه شاهد بود.

برخی از آزمون‌های رفتاری برای تجزیه و تحلیل کمی بهبود عملکرد حسی در طول بازسازی بافت عصبی ضروری هستند. در این مطالعه، بهبودی عملکرد حسی عصب از طریق آزمایش Pinprick بررسی شد.

یافته‌های ما در آزمایش Pinprick نشان داد که BDNF و AuNPs ممکن است به صورت موضعی در کاندویت عصبی پیوند شده در اثر تخریب کیتوزان آزاد شود و در ادامه انتشار این فاکتورها از هیدروژل آلژینات می‌تواند تمایز و تکثیر α -ADSC را افزایش داده و در نهایت رشد آکسون را در محل پیوند به میزان قابل افزایش دهند.

به طور کلی، در گروه PLGBCA اثرات بارزتری از لحاظ الکتروفیزیولوژیک در مقایسه با سایر کاندویت‌های عصبی مشاهده شد. اگرچه درجات مختلفی از افزایش دامنه‌ی CMAP در برخی گروه‌ها مشاهده شد، با این حال، افزایش آن‌ها به طور قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود. علاوه بر این، میزان تأخیر در همه‌ی گروه‌های حاوی نانوذرات و یا همراه با سلول‌های سوسپانسیون شده در هیدروژل

آزینات در مقایسه با گروه شاهد، تفاوت معنی داری نداشتند.

اما در آزمایش Pinprick، بازگشت عملکرد حسی به میزان قابل توجهی افزایش یافت، حتی در برخی از گروه‌ها، دقیقاً مانند گروه شاهد بود.

بر خلاف نتایج حاصل از ارزیابی‌هایی که برای عصب‌دهی مجدد به وسیله‌ی آزمون‌هایی مانند تجزیه و تحلیل الکتروفیزیولوژیکی و ارزیابی ظاهری انجام شد، نتایج حاصل از آزمایش Pinprick نشان داد که بین شش گروه جراحی، تفاوت معنی داری وجود ندارد. بررسی میزان درد ناشی از فشار پنس در نقاط مشخص شده در آزمایش Pinprick به طور استاندارد اسکورهای مختلفی را بر اساس ناحیه‌ی فشار نشان می‌دهد. این درد و به دنبال آن کشیدن پا به عقب توسط رت به منظور نشان دادن بازگشت عملکرد حسی و بررسی میزان ترمیم عصب سیاتیک در ناحیه‌ی آزمون انجام می‌شود. با این حال بر اساس مطالعه‌ی قبلی، منبع اصلی عصب‌دهی مجدد حسی پس از ترمیم، نه عصب سیاتیک که ویژگی عصب‌دهی آناتومیک این ناحیه است بلکه عصب صافنوس گزارش شده است (۱۴).

در یک مطالعه، ردیابی واپس‌گرا، ارزیابی ریخت‌سنجی و فناوری نقشه‌برداری سطحی نوری پیشنهاد می‌کند که جوانه زدن جانبی عصب صافن احتمالاً به عنوان یک منبع جایگزین عصب‌دهی مجدد حسی در حیوانات با ترمیم سیاتیک ناموفق، عمل می‌کند (۲۰). پدیده‌ی جوانه زدن جانبی عصب صافن بعد از آسیب عصب سیاتیک توسط Devor و همکاران بررسی شد. آن‌ها توزیع اعصاب تیپیا، پروئال و صافن را در پا بعد از آسیب عصب سیاتیک با آزمایش رفتاری (نیشگون گرفتن) و ضبط الکتروفیزیولوژیک بررسی کردند و نشان دادند که جوانه زدن جانبی عصب صافن روی می‌دهد (۲۱). نتایج آن‌ها مطابق با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر بود.

بنابراین، به دلیل عدم ترمیم عصب‌دهی حرکتی مناسب با توجه به نتایج آزمون الکتروفیزیولوژی در این مطالعه و ارزیابی‌های بافت‌شناسی بر اساس مطالعات مشابه قبلی ما و از طرف دیگر با توجه به ترمیم عصب‌دهی حسی چشمگیر در آزمون Pinprick در این مطالعه و

همچنین نتایج مطالعات دیگر مبنی بر جبران نقصی عصب‌دهی حسی توسط اعصاب مجاور ناحیه‌ی مورد نظر، بسیار محتمل است که عصب صافنوس بازگشت عصب‌دهی حسی را در ناحیه‌ی طرفی پا که عصب‌دهی حسی اصلی آن مربوط به عصب سیاتیک است، انجام دهد.

با این حال، این درمان منجر به افزایش قابل توجهی در عصب‌دهی مجدد حسی و پیشرفت نسبی تجزیه و تحلیل الکتروفیزیولوژیک در گروه‌های مختلف تحت درمان شد، که پیشنهاد می‌کند کاندویت پر شده با سلول‌های r-ADSCs، AuNPs و BDNF، به ویژه آن‌هایی که حاوی هیدروژل آژینات هستند، می‌توانند سبب حفاظت و تقویت اثر عوامل محرک عصبی در بازسازی عصب و بهبود عملکرد حسی و حرکتی نسبت به گروه‌های دیگر شوند، اما هنوز تحقیقات بیشتر و استفاده از ارزیابی‌های دقیق‌تر سلولی و مولکولی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه مشخص نمود که کاندویت حاوی r-ADSCs، AuNPs و BDNF و هیدروژل آژینات برای تحریک عصب‌دهی مجدد حسی و پیشرفت در آزمایش الکتروفیزیولوژی در شرایط آزمایشگاهی مناسب می‌باشد. بکارگیری این روش منجر به افزایش قابل توجهی در عصب‌دهی مجدد حسی و پیشرفت نسبی تجزیه و تحلیل الکتروفیزیولوژی در گروه‌های مختلف تحت درمان شد. اگرچه، این استراتژی مبتنی بر آزمایش‌های الکتروفیزیولوژیکی و حسی می‌تواند در بازسازی عصب محیطی مؤثر باشد، اما به دلیل جوانه زدن جانبی اعصاب مجاور نباید روی نتایج آزمون حسی تأکید زیادی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری علوم تشریحی به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۶۲۰۷ و کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.207 می‌باشد که منابع مالی آن، توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

References

- Rosén B, Dahlin LB, Lundborg G. Assessment of functional outcome after nerve repair in a longitudinal cohort. *SScand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000; 34(1): 71-8.
- Nectow AR, Marra KG, Kaplan DL. Biomaterials for the development of peripheral nerve guidance conduits. *Tissue Eng Part B Rev* 2012; 18(1): 40-50.
- De Ruitter GC, Malessy MJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ, Spinner RJ. Designing ideal conduits for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus* 2009; 26(2): E5.
- Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, et al. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma* 2020; 8: tkaa002.
- Liao IC, Wan H, Qi S, Cui C, Patel P, Sun W, et al. Preclinical evaluations of acellular biological conduits for peripheral nerve regeneration. *J Tissue Eng* 2013; 4: 2041731413481036.
- Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krarup C. Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery* 2005; 25(6): 508-19.

7. Doubra N, Amiri A, Jamalpoor Z, Fooladi AI, Nourani MR. Fabrication of PLGA conduit for peripheral nerve regeneration. *J Appl Tissue Eng* 2014; 1(1): 7-13.
8. Paviolo C, Stoddart PR. Gold nanoparticles for modulating neuronal behavior. *Nanomaterials (Basel)* 2017; 7(4): 92.
9. Boyd JG, Gordon T. Glial cell line-derived neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor sustain the axonal regeneration of chronically axotomized motoneurons in vivo. *Exp Neurol* 2003; 183(2): 610-9.
10. Zhang R, Rosen JM. The role of undifferentiated adipose-derived stem cells in peripheral nerve repair. *Neural Regen Res* 2018; 13(5): 757-63.
11. Seyedebrahimi R, Razavi S, Varshosaz J, Vatankhah E, Kazemi M. Beneficial effects of biodelivery of brain-derived neurotrophic factor and gold nanoparticles from functionalized electrospun PLGA scaffold for nerve tissue engineering. *Journal of Cluster Science* 2021; 32: 631-42.
12. Jahromi M, Razavi S, Seyedebrahimi R, Reisi P, Kazemi M. Regeneration of Rat Sciatic Nerve Using PLGA Conduit Containing Rat ADSCs with Controlled Release of BDNF and Gold Nanoparticles. *J Mol Neurosci* 2021; 71(4): 746-60.
13. Rupp A, Dornseifer U, Fischer A, Schmahl W, Rodenacker K, Jütting U, et al. Electrophysiologic assessment of sciatic nerve regeneration in the rat: surrounding limb muscles feature strongly in recordings from the gastrocnemius muscle. *J Neurosci Methods* 2007; 166(2): 266-77.
14. Rupp A, Dornseifer U, Rodenacker K, Fichter A, Jütting U, Gais P, et al. Temporal progression and extent of the return of sensation in the foot provided by the saphenous nerve after sciatic nerve transection and repair in the rat—implications for nociceptive assessments. *Somatosensory & Motor Research* 2007; 24(1-2): 1-13.
15. Vaezifar S, Razavi S, Golozar MA, Esfahani HZ, Morshed M, Karbasi S. Characterization of PLGA/chitosan electrospun nano-biocomposite fabricated by two different methods. *Int J Polym Mater Polym Bio* 2015; 64(2): 64-75.
16. Brown JH, Das P, DiVito MD, Ivancic D, Tan LP, Wertheim JA. Nanofibrous PLGA electrospun scaffolds modified with type I collagen influence hepatocyte function and support viability in vitro. *Acta Biomater* 2018; 73: 217-27.
17. Cornejo A, Sahar DE, Stephenson SM, Chang S, Nguyen S, Guda T, et al. Effect of adipose tissue-derived osteogenic and endothelial cells on bone allograft osteogenesis and vascularization in critical-sized calvarial defects. *Tissue Engineering Part A* 2012; 18(15-16): 1552-61.
18. Siemionow M, Duggan W, Brzezicki G, Klimczak A, Grykien C, Gatherwright J, et al. Peripheral nerve defect repair with epineural tubes supported with bone marrow stromal cells: a preliminary report. *Ann Plast Surg* 2011; 67(1): 73-84.
19. Huang C, Ouyang Y, Niu H, He N, Ke Q, Jin X, et al. Nerve guidance conduits from aligned nanofibers: improvement of nerve regeneration through longitudinal nanogrooves on a fiber surface. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015; 7(13): 7189-96.
20. Kambiz S, Baas M, Duraku LS, Kerver AL, Koning AHJ, Walbeehm ET, et al. Innervation mapping of the hind paw of the rat using Evans Blue extravasation, Optical Surface Mapping and CASAM. *J Neurosci Methods* 2014; 229: 15-27.
21. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol* 1979; 185(1): 211-20.

Recording of Electrophysiological Changes and Sensory Function by Conduit Containing Stem Cells, Gold Nanoparticles and Neurotrophic Factor after Sciatic Nerve Regeneration

Maliheh Jahromi¹, Mohammadmehdi Hadipour², Shahnaz Razavi³

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this study is to evaluate the efficiency of electrospun scaffolds fabricated of poly (Lactic-co-glycolic acid) (PLGA) was coated by laminin, which are used as conduits to axon growth.

Methods: 48 adult male Wistar rats were used in this study. These rats were divided into 6 groups, including a healthy control group, and in the other five groups, in addition to 10 mm damage to the sciatic nerve, various treatments were performed, including the Poly (L-lactide-co-glycolide) conduit group coated by laminin and filled with culture medium, PLGA conduit group coated by laminin and filled with rat adipose tissue-derived stem cells, PLGA conduit group coated by laminin containing gold nanoparticles and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) encapsulated in chitosan, PLGA conduit group coated by laminin containing gold nanoparticles and BDNF encapsulated in chitosan, which filled with rat adipose tissue-derived stem cells, or in the group Sixth, PLGA conduit group coated by laminin containing gold nanoparticles and BDNF encapsulated in chitosan, which filled with rat adipose tissue-derived stem cells suspended in alginate hydrogel. 12 weeks after implantation of conduits to the 10 mm defect of rat sciatic nerve, nerve regeneration, and functional recovery were evaluated by behavioral tests and electrophysiology tests.

Findings: Three months postoperatively, the results of sensory analyses in all animals showed that sensory reinnervation on their foot returned almost completely, regardless of their experimental group. Also, different degrees of increase in CMAP (Compound Muscle Action Potential) amplitude were observed in all groups. However, their increase was significantly lower than the control group, while the latency in the groups containing nanoparticles and cells suspended in alginate did not show a significant difference compared to the control group.

Conclusion: The findings showed that electrophysiological and sensory tests can be effective methods to evaluate peripheral nerve regeneration.

Keywords: Mesenchymal stem cells; Brain derived neurotrophic factor; Poly (L-lactide-co-glycolide); Electrophysiological; Sensory; Nerve conduit; Gold nanoparticle

Citation: Jahromi M, Hadipour M, Razavi S. **Recording of Electrophysiological Changes and Sensory Function by Conduit Containing Stem Cells, Gold Nanoparticles and Neurotrophic Factor after Sciatic Nerve Regeneration.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(727): 566-74.

1- PhD, Department of Medicine, Clinical Research Development Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

2- PhD, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran

3- Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shahnaz Razavi, Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: razavi@med.mui.ac.ir