Synthesis, Characterization, Evaluation of Supportive Properties, and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles as a Candidate for Neural Tissue Engineering

Yasaman Arzanipur[1], Arash Abdolmaleki[2,3*], Asadollah Asadi[1], Saber Zahri[1]

[1]Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2]Department of Engineering Sciences, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
[3]Bio Science and Biotechnology Research center (BBRC), Sabalan University of Advanced Technologies (SUAT), Namin, Iran

Article Info:

Received: **2 Apr 2021** ***Revised:*** **10 June 2021** ***Accepted*****: 10 July 2021**

ABSTRACT

Introduction: Tissue engineering is a part of biotechnology that includes the development of biological implants for tissue regeneration to improve tissue or organ function. This study aimed to investigate the effect of cerium oxide nanoparticles on the interactions between adipose tissue stem cells and decellularized sciatic nerve scaffolds in rats. ***Materials and Methods:*** Rats were anesthetized by injecting a mixture of ketamine (80 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Sciatic nerve fragments (15 mm) were removed above the three-pronged site in the thigh muscle and decellularized after cleaning the surrounding tissues using the Sandal method. Then, adipose tissue mesenchymal cells were implanted on the scaffold, and the growth and viability of the cells implanted on the scaffold in the presence of cerium oxide nanoparticles were measured by MTT assay. ***Results:*** The results of histological evaluations showed that the scaffolds were completely decellularized and hematoxylin/eosin and Dapi staining confirmed these results. Specialized tissue evaluation by Masson trichrome staining as well as biomechanical analysis showed that collagen and elastin fibers were relatively preserved in the extracellular matrix. Cell viability on the scaffold increased in the presence of nanoparticles. ***Conclusion:*** Cerium oxide nanoparticles increase cell stability, proliferation, and maintenance of adipose tissue mesenchymal cells and may be beneficial in the treatment of peripheral nerve lesions.

Keywords:

1. Sciatic Nerve
2. Cerium
3. Extracellular Matrix
4. Regeneration
5. Tissue Engineering

***Corresponding Author:** Arash Abdolmaleki

Email: *abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

سنتز، شناسایی و ارزیابی ویژگی‌های حمایتی و اثرات محافظت عصبی نانوذرات سریم اکسید به‌عنوان کاندیدی در مهندسی بافت عصبی

یاسمن ارزانی پور[۱]، آرش عبدالملکی[۲،۳*]، اسداله اسدی[۱]، صابر زهری[۱]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] گروه علوم مهندسی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
[۳] مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست‌فناوری، دانشگاه فناوری‌های نوین سبلان، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۳ فروردین ۱۴۰۰ اصلاحیه: ۲۰ خرداد ۱۴۰۰ پذیرش: ۱۹ تیر ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمه: مهندسی بافت به‌عنوان بخشی از دانش زیست فناوری است که شامل توسعه ایمپلنت‌های زیستی برای بازسازی بافت به‌منظور بهبود یا افزایش عملکرد بافت یا اندام می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم بر تعامل بین سلول‌های بنیادی بافت چربی و داربست‌های سلول‌زدایی عصب سیاتیک در موش‌های صحرایی انجام شد. ***مواد و روش‌ها:*** موش‌ها با تزریق مخلوطی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. قطعات عصب سیاتیک (۱۵ میلی‌متر) در بالای محل سه شاخه در عضلهٔ ران برداشته شد و پس از تمیز کردن بافت‌های اطراف با استفاده از روش ساندل سلول زدایی شد. سپس سلول‌های مزانشیمی بافت چربی روی داربست کاشته شدند و رشد و زنده‌مانی سلول‌های کاشته شده روی داربست در حضور نانوذرات اکسید سریم با تست MTT اندازه‌گیری شد. ***یافته‌ها:*** نتایج بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که داربست‌ها کاملاً سلول‌زدایی شده‌اند و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین و دپی این نتایج را تأیید می‌کند. ارزیابی تخصصی بافت با رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون و همچنین آنالیز بیومکانیکی نشان داد که الیاف کلاژن و الاستین نسبتاً در ماتریکس خارج سلولی حفظ شده‌اند. زنده‌مانی سلول روی داربست در حضور نانوذرات افزایش یافت. ***نتیجه‌گیری:*** نانوذرات اکسید سریم باعث افزایش پایداری، تکثیر و حفظ سلول‌های مزانشیمی بافت چربی می‌شود و ممکن است در درمان ضایعات اعصاب محیطی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی:
۱- عصب سیاتیک
۲- سریم
۳- ماتریکس خارج سلولی
۴- بازسازی
۵- مهندسی بافت

***نویسنده مسئول:** آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: *abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

مقدمه

دستگاه عصبی محیطی[1] برخلاف دستگاه عصبی مرکزی از قابلیت ترمیم ذاتی قابل توجهی برخوردار است به‌طوریکه در جراحاتی که غلاف اندونوریوم و غشاء پایه سالم باقی مانده باشند ترمیم به‌خوبی انجام می‌پذیرد (۱،۲). آسیب عصب سیاتیک می‌تواند ایجاد نوروپاتی محیطی کند که از طریق ضعف عضلانی، کرخی و تغییرات رفلکس‌ها شناخته می‌شود. این ضایعه می‌تواند در اثر تومور، جراحت‌های خارجی و یا کیست به‌وجود آید، بیشتر بیماران از درد شدید و طولانی مشکلات حرکتی و ناتوانی‌های مداوم گله‌مند هستند (۳،۴). پزشکی ترمیمی[2] شاخه‌ای از علم پزشکی است که هدف آن جایگزینی بافت‌های از بین رفته با بافت زنده و دارای عملکرد مناسب، می‌باشد. در این شاخه از علم، پزشکان، از سلول و به‌خصوص سلول‌های بنیادی برای جبران سلول‌های از دست رفته بافتی، از دارو برای تحریک و فعال‌سازی سازوکارهای ترمیمی موجود در بدن، و از مهندسی بافت برای ایجاد بافت در آزمایشگاه و پیوند آن به‌جای بافت از بین رفته استفاده می‌کنند. هدف پزشکی ترمیمی احیا عملکرد بافت یا اندام آسیب دیده یا جایگزینی آن با اجزا زنده است (۵-۷). سلول‌های بنیادی پیشنهاد مناسبی برای ترمیم اعصاب محیطی آسیب دیده (مانند عصب سیاتیک) هستند. توجه بسیاری از محققین به منابع قابل دسترس سلول‌های بنیادی جهت پیوند زدن و ترمیم اعصاب آسیب دیده جلب شده است. برای نیل به این هدف تاکید بر سلول‌هایی است که قابلیت دسترسی آسان و تکثیر سریع در محیط کشت را دارا باشند و همچنین توانایی ماندن در بافت میزبان زنده را داشته باشند و با آن‌ها ممزوج گردند. یک راهکار درمانی، پیوند سلول‌های بنیادی عصبی به مکان آسیب دیده عصب می‌باشد تا برای رسیدن به هدف، نورون‌های آسیب‌دیده جایگزین شوند. راهکار درمانی دوم به این صورت است که سلول‌های بنیادی به بافت‌های مجاور عصب آسیب‌دیده تزریق شوند، این کار به‌منظور بهبود شرایط محیط عصب می‌باشد (۸). در این میان سلول‌های بنیادی بافت چربی به‌دلیل قابلیت کشت و تکثیر بهتر، ارزان بودن، در دسترس بودن به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین به‌دلیل عدم بیان آنتی‌ژن‌های MHC Class II امکان به کارگیری به‌صورت پیوند آلوژنیک بدون نیاز به داروهای سرکوب کنندهٔ سیستم ایمنی بدن میزبان را دارند. علاوه براین از طریق ترشح عوامل نوروتروفیکی همچون NGF، BDNF و VEGF و عواملی همچون نوروگلین ۱ سبب تقویت رشد جوانه‌های عصبی و مهار مرگ نورونی می‌گردند (۱۱-۹). داربست‌های زیستی با شبیه‌سازی ماتریکس خارج سلولی اعصاب محیطی بستر مناسبی را برای رشد آکسون‌های در حال ترمیم فراهم می‌آورند. بنابراین با توجه به کاربرد گسترده سلول‌زدایی در درمان، روش‌های سلول‌زدایی شیمیایی، فیزیکی و آنزیمی به دقت به‌کار گرفته می‌شوند تا از صحت ساختاری و شیمیایی داربست‌ها و مطابقت آن‌ها با بافت اصلی اطمینان حاصل شود (۱۲،۱۳). نانوذرهٔ سریم‌اکسید یکی از نانوذراتی است که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی معرفی شده است. سریم اکسید (CeO_2) با توجه به اندازه‌ی کوچک می‌تواند با سلول‌ها و بافت‌ها در سطح مولکولی ارتباط برقرار کند و حفاظت از آسیب‌های مختلف سلولی مثل اعمال زیستی و شیمیایی و رادیولوژیکی را انجام دهد. نانوذرات سریم‌اکسید شکل اکسید شده‌ی عنصر کمیاب سریم هستند که به‌دلیل تغییرات جای خالی اکسیژن سطحی و آرایش ظرفیتی قادر به تقلید فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز هستند. بنابراین این نانوذرات می‌توانند به‌عنوان خنثی‌کنندهٔ گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر[3] (ROS) در بسیاری از زمینه‌های بیولوژیک عمل کنند (۱۴،۱۵). چالش‌های تحقیقاتی کنونی نانوذرهٔ سریم‌اکسید را به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان کارآمد معرفی کرده است که نسبت به سایر آنتی‌اکسیدان‌ها برای اهداف درمانی مزایای چندگانه‌ای فراهم می‌کند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر نانوذره سریم‌اکسید در بر هم‌کنش‌های بین سلول‌های بنیادی بافت چربی و داربست‌های سلول‌زدایی شده عصب سیاتیک موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد که در آزمایشگاه تحقیقاتی نانو زیست‌فناوری دانشگاه محقق اردبیلی از اردیبهشت ۱۳۹۷ تا آذر ۱۳۹۸ انجام شد. آماده‌سازی داربست‌های عصبی سلول‌زدایی شده: به‌منظور تهیه داربست‌های فاقد سلول قطعاتی به‌طول ۱۵ میلی‌متر از عصب سیاتیک موش صحرایی در بالاتر از محل سه شاخه شدن عصب برداشته شد و پس از پاکسازی بافت‌های پیرامون به‌روش ساندل سلول‌زدایی شدند. به‌طور خلاصه در این روش ابتدا قطعات عصب سیاتیک به‌مدت ۷ ساعت در آب مقطر دیونیزه غوطه‌ور می‌شوند. سپس به‌مدت ۱۲ ساعت به محلول تریتون X-۱۰۰ منتقل شده و به‌دنبال آن به‌مدت ۲۴ ساعت به‌محلول سدیم دزوکسی کولات انتقال یافت. پس از شستشوی نهایی با آب مقطر، قطعات عصب سلول‌زدایی شده در بافر فسفات[4] (PBS) ۱۰ میلی‌مولار حاوی

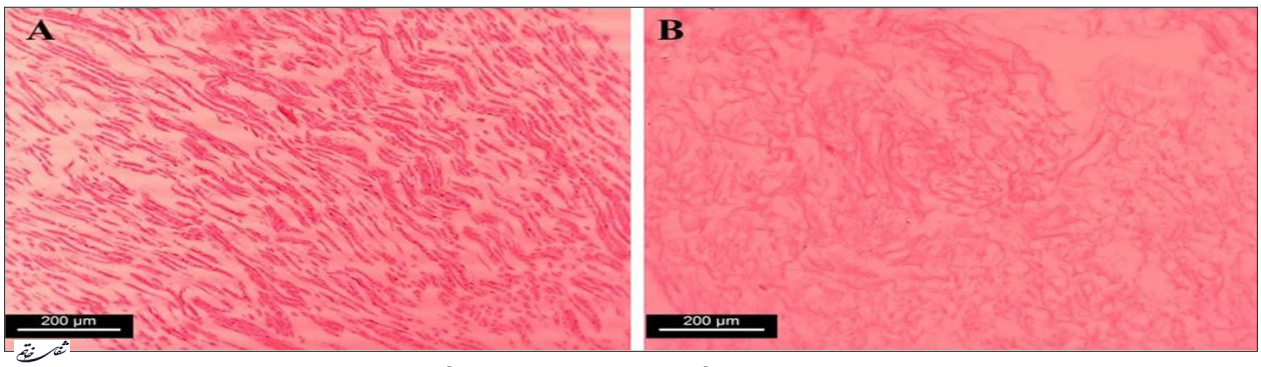
[1] Peripheral Nerves System
[2] Regenerative Medicine
[3] Reactive oxygen species
[4] Phosphate Buffered Saline

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

پنی‌سیلین/جنتامایسین با PH=۷/۲ و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید.پس از فیکس‌کردن، آب‌گیری و قالب‌گیری با پارافین توسط میکروتوم برش‌هایی با قطر ۵ میکرون تهیه شد. برای رنگ‌آمیزی مقاطع بافتی، ابتدا مقاطع با محلول زایلن، پارافین‌زدایی شدند و سپس توسط اتانول با درجات نزولی آب‌دهی شدند. در ادامه رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین/ ائوزین برای بررسی مقاطع عصب و داربست صورت گرفت. همچنین به‌منظور بررسی کیفیت سلول‌زدایی و داربست‌های سلول‌زدایی شده با استفاده از رنگ‌آمیزی‌های تخصصی DAPI و هماتوکسیلین/ائوزین مورد بررسی‌های بافت‌شناختی قرار گرفتند. در ادامه جهت بررسی محتوای ماتریکس خارج‌سلولی از جمله ساختار و تراکم رشته‌های کلاژن در داربست‌های سلول‌زدایی شده از رنگ‌آمیزی اختصاصی ماسون تری کروم استفاده شد.ارزیابی‌های میزان محتوی DNA داربست‌های عصبی سلول‌زدایی شده وعصب سالم: بدین منظور از کیت استخراج تهیه شده از شرکت سیناژن (سیناژن، ایران) که حاوی شناساگر دی‌فنیل‌آمین[5] (DPA) است، استفاده شد که می‌توان از این طریق وجود DNA را تایید کرد. همچنین غلظت DNA را می‌توان با اندازه‌گیری میزان جذب توسط دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ۶۰۰ نانومتر و مقایسه منحنی استاندارد، محاسبه نمود. ارزیابی‌های مکانیکی داربست‌های عصبی سلول‌زدایی شده وعصب سالم: پس از تهیه داربست‌های سلول‌زدایی شده عصب سیاتیک جهت بررسی میزان استحکام کششی داربست‌ها و همچنین نمونه‌های کنترل عصب از دستگاه تست کشش (SANTAM Iran) استفاده شد. ابتدا قطعات عصب به‌طول ۱cm برش داده شد و در محلول PBS قرار گرفت. پس از اندازه‌گیری طول اولیه به‌وسیله دستگاه، تحت تانسیون ثابت ۰/۱ mm/s مورد ارزیابی قرار گرفت و کشش تا حد کنده‌شدن نمونه ادامه یافت.کاشت سلول‌های بنیادی بافت چربی برروی داربست: سلول‌های بنیادی بافت چربی از انیستیتو پاستور خریداری شد، که ابتدا برای افزایش این رده سلولی مراحل تریپسینه کردن و پاساژ سلولی به‌ترتیب انجام شد و سوسپانسیون سلولی تهیه شده به دو یا چند فلاسک منتقل شد. سپس برای کاشت این سلول‌ها برروی داربست، ابتدا سلول‌ها در پاساژ ۴ قرار گرفته و پس از آن‌که به تراکم سلولی ۸۰ درصد رسیدند، تریپسینه و سپس سانتریفیوژ گردیدند. پس از شمارش سلول‌ها بوسیله لام نئوبار سلول‌ها به‌روش تزریق با سرنگ همیلتون در سه نقطه در داربست کاشته شد. در نهایت میزان زنده‌مانی سلول‌ها در گروه‌های آزمایشی پس از کاشت سلول‌ها در بازه زمانی ۴۸،۲۴و۷۲ ساعت توسط آزمون MTT ارزیابی گردید. تمامی تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ انجام شد. داده‌ها از نوع پارامتریک می‌باشد و پس از تایید نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، جهت تحلیل واریانس از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) استفاده شد و برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از نظر آماری مقادیر P<0/05 به‌عنوان حداقل سطح معنی‌داری درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی بافت‌شناسی داربست‌های سلول‌زدایی شده عصب سیاتیک در سطح میکروسکوپ نوری سلول‌زدایی مناسب، فرآیندی است که نه تنها منجر به حذف کامل سلول‌ها می‌شود، بلکه با حفظ ماتریکس خارج سلولی بستر مناسبی را برای کشت و بررسی رفتار سلولی فراهم می‌کند. مقایسه بافت‌شناسی داربست سلول‌زدایی شده در مقایسه با عصب دست‌نخورده با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ ائوزین (H&E) نشان داد که در داربست‌های سلول‌زدایی شده هیچ‌گونه هسته سلولی دیده نمی‌شود اما در مقطع عصب دست نخورده هسته سلول‌ها به‌رنگ بنفش قابل مشاهده است که نشان‌دهنده حذف کامل سلول‌ها در فرایند سلول‌زدایی می‌باشد (تصویر ۱). بررسی بافت‌شناسی داربست‌های سلول‌زدایی شده

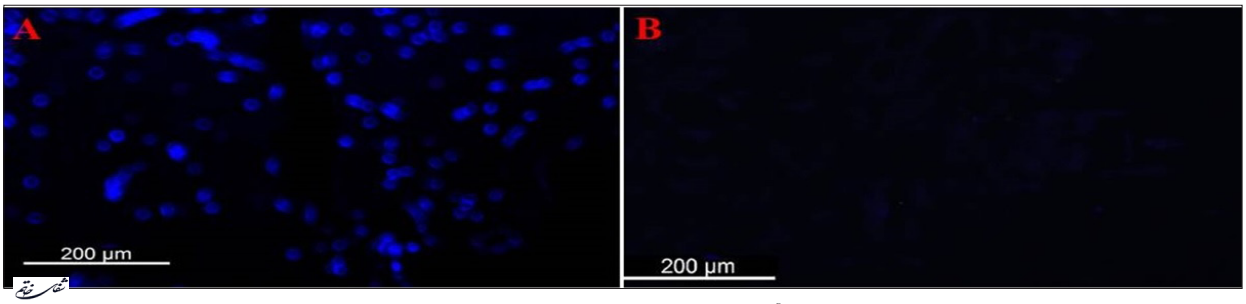


تصویر ۱- بررسی میزان حذف سلولی در عصب سیاتیک بعد از سلول‌زدایی با رنگ‌آمیزی H&E: این تصاویر حاصل از رنگ‌آمیزی، نشان‌دهندهٔ حذف سلولی کامل از عصب می‌باشد. تصویر A: نمونه کنترل تصویر B: داربست سلول‌زدایی شده، (n=۵).

[5] Diphenylamine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

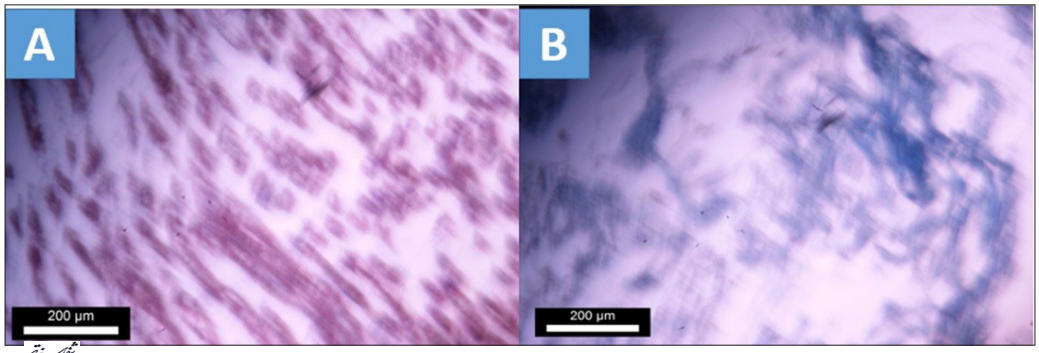
در مقایسه با عصب دست نخورده با استفاده از رنگ فلورسنت :DAPI[6] رنگ دپی به‌نقاط غنی از آدنین و تیمین در ساختار DNA دو رشته‌ای متصل شده و رنگ فلورسنت آبی از خود ساطع می‌کند. این رنگ نشانگر مناسبی جهت نشان دادن هسته سلول‌ها است که در زیر نور UV هسته‌ها به‌رنگ آبی درخشان دیده می‌شوند. نتایج حاصل از این رنگ‌آمیزی نشان داد که در داربست‌های تهیه شده عصب سیاتیک هیچ سلولی دیده نمی‌شود و سلول‌زدایی به‌درستی و به‌طور کامل انجام شده است (تصویر ۲). مقایسه محتوای ماتریکس خارج سلولی از جمله ساختار و تراکم رشته‌های کلاژن با رنگ‌آمیزی ماسون تری‌کروم



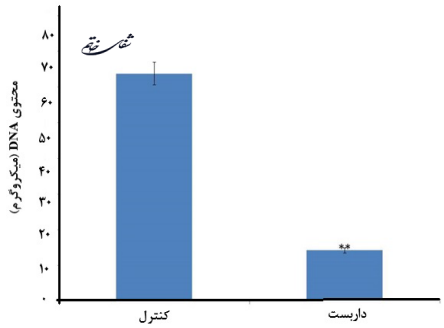
تصویر ۲- بررسی عصب سیاتیک قبل و بعد از سلول‌زدایی توسط رنگ‌آمیزی DAPI. تصویر A نمونه کنترل. تصویر B داربست سلول‌زدایی شده. تصویر نشان دهندهٔ حذف کامل هسته سلول‌ها از داربست می‌باشد (n=۵).

در این رنگ‌میزی رشته‌های کلاژن به رنگ آبی پررنگ (بنفش) در یک زمینه قرمز مشاهده می‌شوند. وجود رنگ بنفش نشان دهنده حفظ کلاژن در هر دو نمونه کنترل و داربست سلول‌زدایی شده می‌باشد. بدین منظور رنگ‌آمیزی با ماسون تری کروم نشان می‌دهد که در طی سلول‌زدایی رشته‌های کلاژن در ماتریکس خارج سلولی به‌طور نسبی حفظ شده‌اند (تصویر۳). مقایسه میزان DNA در دو گروه کنترل و داربست سلول‌زدایی شده: نتایج حاصل از این مقایسه نشان دهنده معنی‌دار بودن کاهش میزان DNA در گروه داربست پس از فرایند سلول‌زدایی نسبت به گروه کنترل می‌باشد (تصویر ۴). نتایج نشان‌دهنده حذف حداکثری محتوی DNA در نمونه‌های داربست می‌باشد.

مقایسه مقاومت مکانیکی داربست سلول‌زدایی شده عصب سیاتیک با عصب سالم با استفاده از آزمون کششی: نتایج حاصل از آزمون کششی نشان داد که میانگین بیشینه



تصویر ۳- بررسی حفظ رشته‌های کلاژن در داربست با رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم A : تصویر کنترل B : تصویر داربست سلول‌زدایی شده (n=۵).



تصویر ۴- محتوای DNA در نمونهٔ عصب کنترل و داربست سلول‌زدایی شده همهٔ داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نمایش داده شده است.

[6] 4', 6-Diamidino-2-Phenylindole

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

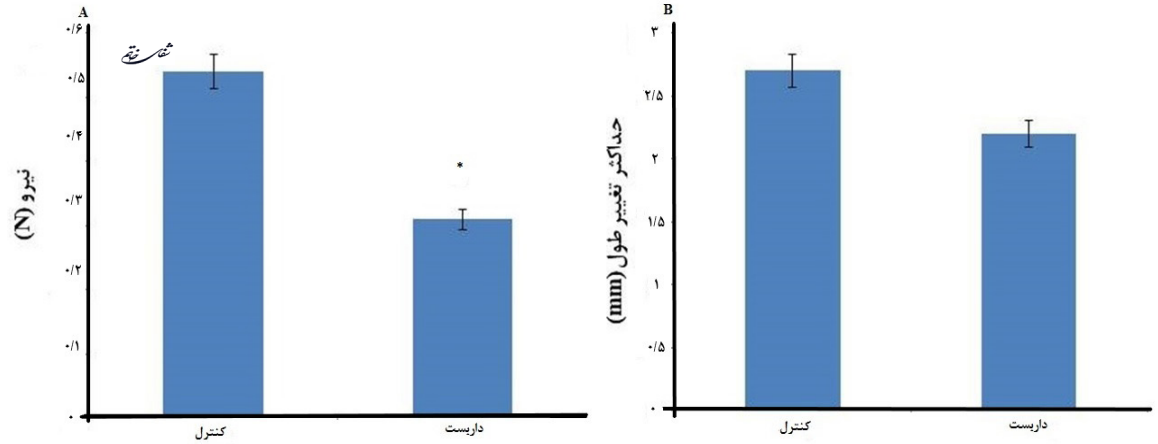
نیروی مورد نیاز (Fmax) تا نقطه شکست عصب طبیعی و داربست سلول‌زدایی شده به‌ترتیب ۰/۵۴و ۰/۳۱ نیوتن به‌دست آمد. همچنین تفاوت معنی‌داری در ازدیاد طول تا نقطه شکست بین دو گروه دیده شد (تصویر ۵).

نتایج آنالیزهای تست MTT

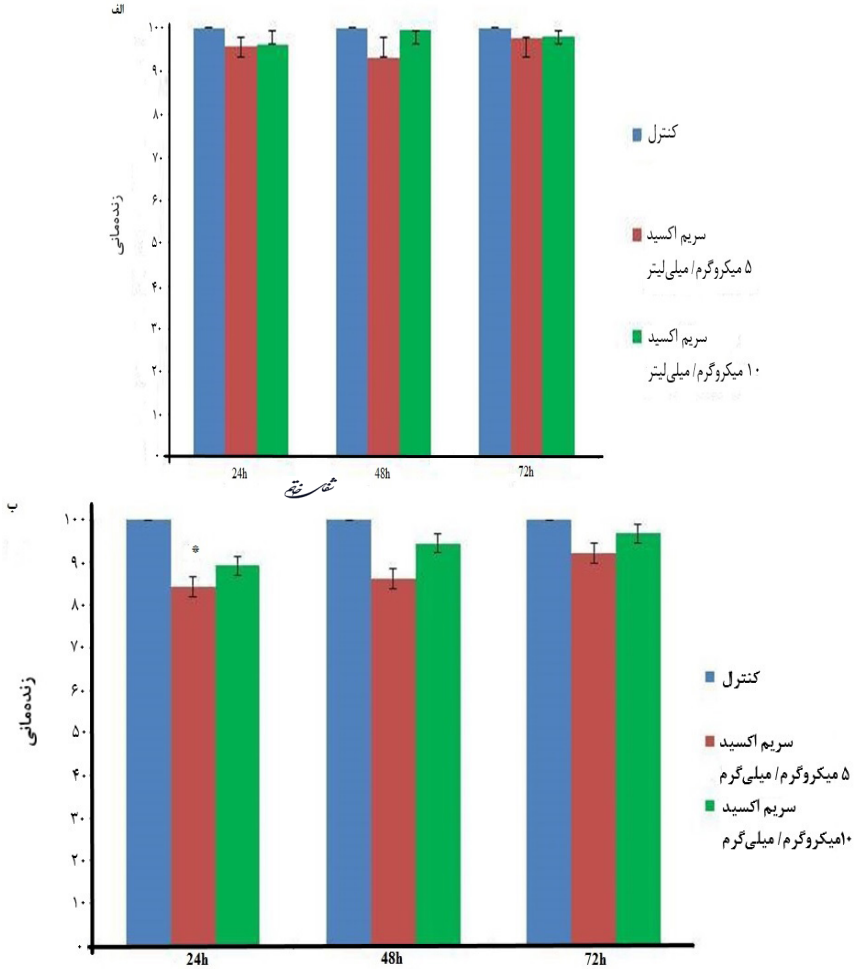
نتایج آنالیزهای تست MTT پس از ۲۴، ۴۸و ۷۲ ساعت تیمار سلول‌های بنیادی چربی با غلظت‌های ۵ و ۱۰ میکروگرم/میلی‌لیتر نانوذرات سریم‌اکسید نشان داد که این نانوذرات هیچ‌گونه سمیتی بر سلول‌های بنیادی چربی نداشته‌اند و رشد سلولی را به تاخیر نمی‌اندازند و همچنین هیچ اختلاف معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (تصویر ۶).

نتایج قابلیت زیست‌پذیری داربست و بررسی زنده مانی سلول‌های بنیادی چربی:

نتایج به‌دست آمده از آنالیز آزمون MTT در طول موج ۵۷۰ نانومتر پس از ۲۴، ۴۸و۷۲ ساعت تیمار



تصویر ۵- الف- مقایسه بین حداکثر نیروی کشش تا نقطه شکست بین نمونه کنترل و داربست را نشان می‌دهد داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شده است (P<۰/۰۵*). ب- مقایسه میانگین حداکثر تغییر طول بین نمونه‌های کنترل و داربست را نشان می‌دهد. داده‌ها به‌صورت ± انحراف استاندارد بیان شده‌اند (P<۰/۰۵) (n=۵).



تصویر ۶- الف- نمودار ارزیابی اثرات نانو ذرات سریم‌اکسید بر روند تکثیر سلول‌های بنیادی چربی کشت شده در پلیت در شرایط طبیعی در محیط in vitro ب- ارزیابی قابلیت زنده مانی سلول‌های بنیادی چربی بر داربست در حضور نانوذره سریم‌اکسید. نمودار نشان‌دهنده میزان زنده‌مانی گروه‌های آزمایش در طول موج ۵۷۰ نانومتر می‌باشد. علامت * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد (P<۰/۰۵).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

سلول‌های بنیادی چربی با غلظت‌های ۵ و ۱۰میکروگرم/ میلی‌لیتر نانوذرات سریم‌اکسید بر داربست سلول‌زدایی شده نشان داد که قابلیت زیست‌پذیری و زنده‌مانی سلول‌های بنیادی تحت تیمار با نانوذره نسبت به گروه کنترل حفظ شده است و فقط در غلظت ۵ میکروگرم/ میلی‌لیتر پس از ۲۴ ساعت نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (تصویر ۶).

بحث و نتیجه‌گیری

طراحی داربستی ایده‌آل که محیطی مناسب برای چسبندگی و رشد آکسون‌های در حال ترمیم فراهم آورد هدفی کلیدی در علم مهندسی بافت عصبی است. در این بین، داربست‌های حاصل از سلول‌زدایی بافت‌های آلوژنیک به‌دلیل شباهت با محیط طبیعی بافت‌های جانوری شرایط مناسبی را جهت رشد و تکثیر سلول‌ها فراهم می‌آورند (۱۶). ترمیم ضایعات در سیستم عصبی محیطی یک چالش بزرگ در پزشکی به‌حساب می‌آید. امروزه از گرافت عصبی اتولوگ برای حل این مشکل استفاده می‌شود. یکی از مشکلات اتوگرافت‌ها[7] در دسترس بودن محدود آن‌ها می‌باشد (۱۷،۱۸). روش دیگر استفاده از داربست‌های طبیعی و یا مصنوعی است مثلاً به‌کارگیری لوله‌های توخالی تهیه شده از مواد مصنوعی و یا مواد طبیعی نظیر کلاژن که محیط مناسبی را برای ترمیم آکسون در فواصل کوتاه فراهم می‌آورد، یکی از مشکلات این داربست‌ها این است که در فواصل طولانی موجب ترمیم عصب نمی‌شوند (۲۰-۱۹). لذا امروزه توجه محققان بر استفاده از آلوگرافت‌ها متمرکز شده است. اما مشکل استفاده از این گرافت‌ها رد پیوند توسط سیستم ایمنی بدن است. از این رو، به‌کارگیری داربست‌های تهیه شده از عصب آلوژنیک بدون سلول برای کاهش و یا حذف پاسخ ایمنی توسط محققین گزارش شده است. این فرایند پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهد زیرا اجزاء سلول که منبع اصلی آنتی‌ژنی در بافت پیوند شده است در این روش حذف می‌شوند. این بافت‌های بیولوژیک فاقد سلول به‌عنوان مواد زیستی طبیعی برای ترمیم بافت قابل استفاده است. این مواد مرکب از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی بوده که در موجودات مختلف حفظ شده و می‌توانند داربستی مناسب برای اتصال، مهاجرت و تکثیر سلول فراهم آورد (۲۱،۲۲). در این پژوهش به‌منظور سلول‌زدایی و حذف اجزاء سلولی که موجب بروز پاسخ ایمنی می‌گردند از روش‌های شیمیایی استفاده شد؛ یعنی با به‌کار بردن تریتیون X-100 و سدیم دزوکسی‌کولات، سعی شد عمل سلول‌زدایی عصب سیاتیک به بهترین نحو صورت گیرد.

برای تایید این‌که این عمل به‌طور مطلوبی صورت گرفته است از روش‌های رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین و DAPI استفاده شد. که نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی نشان دهنده‌ی سلول‌زدایی کامل عصب سیاتیک بود. بررسی محتوای ماتریکس خارج سلولی از جمله ساختار و تراکم رشته‌های کلاژن با استفاده از رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم[8] نیز نشان داد که رشته‌های کلاژن به‌طور نسبی در داربست تهیه شده حفظ شده‌اند. با این‌که در حین جراحی ترمیمی اعصاب محیطی سعی می‌شود از تحت کشش قرار گرفتن گرافت‌های عصبی جلوگیری شود، ولیکن اعصاب محیطی، به‌طور طبیعی، همواره تحت درجاتی از کشش به‌خصوص به هنگام حرکت مفاصل قرار دارند. از این رو داربست‌های مورد استفاده در ترمیم اعصاب محیطی علاوه بر قابلیت زیست‌پذیری مناسب، باید قدرت تحمل تنش‌ها و فشارهای فیزیکی که به‌طور طبیعی از محیط و بافت‌های اطراف به اعصاب وارد می‌شوند را نیز داشته باشند (۲۳). از این رو تست‌های بیومکانیکی داربست‌های تهیه شده از اهمیت بالایی برخوردار است. نتیجه بررسی بیومکانیکی داربست‌ها توسط تست کششی نشان داد که ساختار و مقاومت مکانیکی داربست‌ها نسبت به نمونه کنترل به‌طور مطلوبی حفظ شده است. سریم‌اکسید نانوذره‌ای است که با توجه به نقش ویژه‌ی آن امروزه در پژوهش‌های زیستی مورد توجه قرار گرفته است. پژوهش‌های اخیر نشان داده است که سریم‌اکسید از انواع مختلف سلول‌های پستانداران مانند نورون و سلول‌های اپیدرمی در برابر واکنش‌های التهابی حفاظت می‌کند (۱۴). از ویژگی‌های این نانوذره می‌توان به اندازه کوچک این نانوذره اشاره کرد که سبب افزایش نسبت سطح به حجم آن شده است. در نتیجه می‌تواند رادیکال‌های آزاد بیشتری را جذب کند (۴). تولید رادیکال‌های آزاد یکی از علائم رایج در سکته مغزی می‌باشد. از این رو در پژوهشی که توسط کیم و همکارانش انجام شد نانوذره‌ی‌سریم‌اکسید بر مدل‌های حیوانی ایسکمی مغزی مورد بررسی قرار گرفت. مشاهده شد که در این موش‌ها مرگ و میر، کاهش یافت (۲۴). باربارا و همکاران نشان داده‌اند که سریم‌اکسید خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و تیمار دارویی توسط این نانوذره می‌تواند از مرگ سلول‌های عصبی در آلزایمر جلوگیری کند (۲۵). ایتن و همکاران تأثیر سریم‌اکسید را در بیماری خود ایمنی در مدل‌های موشی برای توصیف در انسان برای درک مولتیپل اسکلروزیس نشان دادند. تیمار دارویی با این نانوذره علائم بالینی و آسیب به دستگاه عصبی مرکزی، همچنین التهاب دستگاه عصبی مرکزی را کاهش داد (۲۶). دِآنجللو و همکاران در پژوهش‌های

[7] Autograft
[8] Masson trichrome Staining

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

خـود یافتنـد کـه تیمـار بـا نانـوذره‌ی سریم‌اکسـید از نورون‌هـای مغـزی در مقابـل اسـترس اکسـیداتیو القـا شـده بـا آمیلوئیـد بتـا محافظـت می‌کنـد (۲۷). همچنیـن داس و همـکاران بـه تـأثیرات آنتی‌اکسـیدانی و نوروپروتکتیـو نانـوذره‌ی سریم‌اکسـید در درمـان نورون‌هـای نخاعـی آسـیب دیـده دسـت یافتـه بودنـد (۲۸). در مجمـوع نتایـج حاصـل از ایـن پژوهـش نشـان داد کـه داربسـت سـلول‌زدایی شـده عصـب، محیـط مناسـب بـرای چسـبندگی سـلول‌ها را فراهـم می‌کنـد و نانـو ذرات سریم‌اکسـید تکثیـر و زنـده مانـی سـلول‌ها در داربسـت را افزایـش می‌دهنـد. مطالعـات قبلـی نشـان داد کـه داربسـت‌های مهندسـی بافـت بـرای آسـیب‌های عصبـی محیطـی بایسـت سـازگاری زیسـتیِ بـدون ایمنی‌زایـی داشـته باشـند. مطالعـات میکروسـکوپی نشـان دادنـد نانـوذرات سریم‌اکسـید باعـث افزایـش پایـداری سـلول، تکثیـر و حفـظ آن‌هـا شـده، بنابرایـن، می‌توانـد به‌عنـوان یـک فاکتـور محافظتـی بـرای حفـظ سـلول‌ها بـر روی داربسـت، به‌منظـور کاربـرد ایـن داربسـت‌ها در درمـان ضایعـات عصبـی، مـورد توجـه قـرار گیـرد.

منابع

1. Abbaszadeh S, Asadi A, Zahri S, Abdolmaleki A, Mahmoudi F. Does Phenytoin Have Neuroprotective Role and Affect Biocompatibility of Decellularized Sciatic Nerve Scaffold? Gene, Cell and Tissue. 2020; (In Press).

2. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. European Journal of Pharmacology. 2020: 173260.

3. Asadi A, Zahri S, Abdolmaleki A. Biosynthesis, characterization and evaluation of the supportive properties and biocompatibility of DBM nanoparticles on a tissue-engineered nerve conduit from decellularized sciatic nerve. Regenerative Therapy. 2020; 14: 315-21.

4. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Namini AS. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. British Journal of Neurosurgery. 2020.

5. Sarkar A, Saha S, Paul A, Maji A, Roy P, Maity TK. Understanding stem cells and its pivotal role in regenerative medicine. Life sciences. 119270: 2021.

6. Abdolmaleki A, Zahri S, Asadi A, Wassersug R. Role of Tissue Engineering and Regenerative Medicine in Treatment of Sport Injuries. Trauma Monthly. 2020; 25(3): 106-12.

7. Abdolmaleki A, Asadi A, Taghizadeh Momen L, Parsi Pilerood S. The Role of Neural Tissue Engineering in the Repair of Nerve Lesions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 8(3): 80-96.

8. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(1): 84-98.

9. Sowa Y, Imura T, Numajiri T, Nishino K, Fushiki S. Adipose-derived stem cells produce factors enhancing peripheral nerve regeneration: influence of age and anatomic site of origin. Stem cells and development. 2012; 21(11): 1852-62.

10. Carlson KB, Singh P, Feaster MM, Ramnarain A, Pavlides C, Chen ZL, et al. Mesenchymal stem cells facilitate axon sorting, myelination, and functional recovery in paralyzed mice deficient in Schwann cell-derived laminin. Glia. 2011; 59(2): 267-77.

11. Marconi S, Castiglione G, Turano E, Bissolotti G, Angiari S, Farinazzo A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush. Tissue Engineering Part A. 2012; 18(11-12): 1264-72.

12. Gayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Role of extracellular matrix in peripheral nerve regeneration process. 2015.

13. Abdolmaleki A, Ghayour M-B, Zahri S, Asadi A, Behnam-Rassouli M. Preparation of acellular sciatic nerve scaffold and it's mechanical and histological properties for use in peripheral nerve regeneration. Tehran University Medical Journal TUMS Publications. 2019; 77(2): 115-22.

14. Najafi R, Hosseini A, Ghaznavi H, Mehrzadi S, Sharifi AM. Neuroprotective effect of cerium oxide nanoparticles in a rat model of experimental diabetic neuropathy. Brain Research Bulletin. 2017; 131: 117-22.

15. Polak P, Shefi O. Nanometric agents in the service of neuroscience: manipulation of neuronal growth and activity using nanoparticles. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2015; 11(6): 1467-79.

16. Campbell GR, Campbell JH. Development of tissue engineered vascular grafts. Current pharmaceutical biotechnology. 2007; 8(1): 43-50.

17. Ghayour M-B, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M, Mahdavi-Shahri N, Moghimi A. Synergistic effects of Acetyl-L-carnitine and adipose-derived stromal cells to improving regenerative capacity of acellular nerve allograft in sciatic nerve defect. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2019: jpet. 118.254540.

18. Zuo KJ, Shafa G, Chan K, Zhang J, Hawkins C, Tajdaran K, et al. Local FK506 drug delivery enhances nerve regeneration through fresh, unprocessed peripheral

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]

nerve allografts. Experimental Neurology. 2021: 113680.

19. Lajevardi M, Behnam-Rassouli M, Mahdavi-Shahri N, Abdolmaleki A, Mahdizadeh AH. Biocompatibility of Blastema Cells Derived from Rabbit's Pinna on Chitosan/Gelatin Micro-Nanofiber Scaffolds. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2019; 21(3).

20. Rajangam T, An SSA. Fibrinogen and fibrin based micro and nanoscaffolds incorporated with drugs, proteins, cells and genes for therapeutic biomedical applications. International journal of nanomedicine. 2013; 8: 364.

21. Wang Y, Zhao Z, Ren Z, Zhao B, Zhang L, Chen J, et al. Recellularized nerve allografts with differentiated mesenchymal stem cells promote peripheral nerve regeneration. Neuroscience letters. 2012; 514(1): 96-101.

22. Moore AM, MacEwan M, Santosa KB, Chenard KE, Ray WZ, Hunter DA, et al. Acellular nerve allografts in peripheral nerve regeneration: a comparative study. Muscle & nerve. 2011; 44(2): 221-34.

23. Wang W, Itoh S, Matsuda A, Ichinose S, Shinomiya K, Hata Y, et al. Influences of mechanical properties and permeability on chitosan nano/microfiber mesh tubes as a scaffold for nerve regeneration. Journal of biomedical materials research Part A. 2008; 84(2): 557-66.

24. Kim CK, Kim T, Choi IY, Soh M, Kim D, Kim YJ, et al. Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke. Angewandte Chemie International Edition. 2012; 51(44): 11039-43.

25. Nelson BC, Johnson ME, Walker ML, Riley KR, Sims CM. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine. Antioxidants. 2016; 5(2): 15.

26. Eitan E, Hutchison ER, Greig NH, Tweedie D, Celik H, Ghosh S, et al. Combination therapy with lenalidomide and nanoceria ameliorates CNS autoimmunity. Experimental neurology. 2015; 273: 151-60.

27. D'Angelo B, Santucci S, Benedetti E, Di Loreto S, Phani R, Falone S, et al. Cerium oxide nanoparticles trigger neuronal survival in a human Alzheimer disease model by modulating BDNF pathway. Current Nanoscience. 2009; 5(2): 167-76.

28. Das M, Patil S, Bhargava N, Kang J-F, Riedel LM, Seal S, et al. Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. Biomaterials. 2007; 28(10): 1918-25.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.55]