

A Review of the Role of Neurotrophic Factors and Herbal Medicines on Peripheral Nerve Regeneration

Asadollah Asadi¹, Mehdi Tamjid¹, Zahra Pourvaziri¹, Arash Abdolmaleki^{2*}

¹Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

²Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

Article Info:

Received: 20 Apr 2022

Revised: 18 June 2022

Accepted: 13 July 2022

ABSTRACT

Introduction: The peripheral nervous system has an innate ability to regenerate itself, and several factors, including neurotrophic factors, play an important role in this process. Neurotrophic factors are molecules that affect the peripheral nervous system and play a vital role in nerve protection, growth, and regeneration. In severe injuries, internal nerve repair is not very effective. Given current treatments have many limitations and side effects. The use of some natural and herbal stimulants seems to have fewer side effects and accelerate the regeneration of the peripheral nerve. Therefore, it is important to pay attention to the role of neurotrophic factors and study the therapeutic effects of natural stimulants in the regeneration of peripheral nerves.

Conclusion: Neurotrophic factors could play an important role in repairing and supporting peripheral nerves. Moreover, the use of some natural stimulants as herbal medicines, due to less side effects, provide a suitable environment for the regeneration of peripheral nerves.

Keywords:

1. Nerve Growth Factors
2. Pharmaceutical Preparations
3. Regeneration
4. Peripheral Nerves

*Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: abdolmalekiarash1364@gmail.com

مروری بر نقش عوامل نوروتروفیک و داروهای گیاهی در بازسازی اعصاب محیطی

اسداله اسدی^۱، مهدی تمجید^۱، زهرا پوروزیری^۱، آرش عبدالملکی^{۲*}^۱گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۲گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۲ تیر ۱۴۰۱

اصلاحیه: ۲۸ خرداد ۱۴۰۱

دریافت: ۳۱ فروردین ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: سیستم عصبی محیطی دارای توانایی ذاتی برای بازسازی خود است و عوامل متعددی از جمله عوامل نوروتروفیک نقش مهمی در این فرآیند دارند. عوامل نوروتروفیک مولکول‌هایی هستند که بر سیستم عصبی محیطی تأثیر می‌گذارند و نقش حیاتی در محافظت از اعصاب، رشد و بازسازی دارند. در صدمات شدید ترمیم عصب داخلی چندان موثر نیست. درمان‌های فعلی نیز محدودیت‌ها و عوارض جانبی زیادی دارند. به نظر می‌رسد استفاده از برخی محرک‌های طبیعی و گیاهی عوارض جانبی کمتری دارد و بازسازی عصب محیطی را تسریع می‌کند. بنابراین توجه به نقش عوامل نوروتروفیک و بررسی اثرات درمانی محرک‌های طبیعی در بازسازی اعصاب محیطی حائز اهمیت است. **نتیجه‌گیری:** بنابراین عوامل نوروتروفیک می‌توانند نقش مهمی در ترمیم و حمایت از اعصاب محیطی داشته باشند. همچنین استفاده از برخی محرک‌های طبیعی به‌عنوان داروهای گیاهی به‌دلیل عوارض کمتر، محیط مناسبی را برای بازسازی اعصاب محیطی فراهم می‌کند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- عوامل رشد عصبی
- ۲- آماده‌سازی دارویی
- ۳- بازسازی
- ۴- اعصاب محیطی

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: abdolmalekiarash1364@gmail.com

مقدمه

بازسازی عصب محیطی همچنان یک فرایند چالش برانگیز است که اغلب منجر به بهبود عملکرد خفیفی در سیستم عصبی محیطی می‌شود. اگرچه سیستم عصبی محیطی توانایی ذاتی در ترمیم و بازسازی دارد اما این قابلیت محدود است و بازسازی عصب محیطی به‌طور خودبه‌خودی به کندی صورت می‌گیرد. با توجه به سرعت آهسته بازسازی آکسون ممکن است آسیب‌های جبران‌ناپذیری به ساختار و عملکرد اندام‌های هدف وارد شود که این امر می‌تواند تأثیرات عمیق و دائمی بر روی بیماران داشته باشد (۱). پس از آسیب عصب محیطی، مجموعه‌ای از وقایع سلولی و مولکولی با تغییرات گسترده‌ای در نورون‌های آسیب دیده رخ می‌دهد. تحلیل والرین یکی از این موارد است که طی آن محیطی برای بازسازی دوباره عصب ایجاد می‌شود. بازسازی عصب یک پدیدهٔ بیولوژیکی پیچیده است که شامل بسیاری از انواع سلول‌های دخیل، عوامل رشد و اجزای مختلف ماتریکس خارج سلولی است (۲). روش‌های فعلی برای بازسازی عصب محیطی شامل خود درمانی، جراحی و فیزیوتراپی است که در مقایسه با سایر روش‌های درمانی با کاهش درد و ناراحتی برای بیماران همراه است. در این میان، پیوند اعصاب اتولوگ همچنان یک روش استاندارد برای بازسازی عصب سیاتیک است. با این حال این روش اعصاب سالم را نیز درگیر می‌کند و نیازمند جراحی‌های بسیار فشرده‌ای است. به همین دلیل امروزه مواد مختلف مصنوعی و بیولوژیکی جهت بازسازی اعصاب محیطی مورد آزمایش قرار گرفته است (۳، ۴). در بازسازی عصب محیطی، به شرایط بهینه‌ای در هر دو محیط میکروسکوپی و ماکروسکوپی نیاز است. اگرچه روش‌های مختلفی برای بهبود محیط‌های ماکروسکوپی انجام شده است اما مکانیسم مولکولی اساسی برای بازسازی عصب در محیط میکروسکوپی هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. از همین رو اغلب روش‌های بازسازی عصب محیطی منجر به نتایج ناخوشایندی می‌شوند (۵). با ترمیم عصب محیطی، نیازهای متابولیکی افزایش می‌یابد و اکسیژن و مواد مغذی بیشتری مورد نیاز است. در این حالت وجود تعداد کافی عروق خونی در محل ترمیم از اهمیت زیادی برخوردار است تا بتواند مواد مغذی و مواد زائد را با محیط بیرونی تبادل کرده و زنده بودن عصب ترمیم شده را حفظ کنند. بنابراین دو فرایند ترمیم عروق و نورون‌زایی^۱ برای بازسازی آسیب عصب به‌طور قابل توجهی اهمیت دارند

(۶، ۳). فاکتورهای نوروتروفیک نقش مهمی در افزایش تحریک سلول‌های بنیادی عصبی و القای عصب‌زایی در بافت‌های آسیب‌دیده دارد (۷). در سال‌های گذشته تحقیقات وسیعی در زمینهٔ عوامل نوروتروفیک انجام شده است. با کشف نوروتروفین‌ها و انواع فاکتورهای نوروتروفیک، یافته‌های قابل توجهی در رابطه با نقش این عوامل در ترمیم و حفاظت از نورون‌های محیطی به دست آمده است (۸). عوامل نوروتروفیک گروهی از پروتئین‌ها هستند که برای اولین بار به‌عنوان عوامل محافظت‌کنندهٔ نورون‌های حسی و سمپاتیک شناسایی شدند. تحقیقات صورت گرفته از آن زمان تاکنون نشانگر این است که این فاکتورها در حفاظت، رشد و عملکرد نورون‌ها در هر دو سیستم عصبی مرکزی و محیطی نقش دارند. اثرات بیولوژیکی فاکتورهای نوروتروفیک از طریق فعال کردن کینازهای مرتبط با تیروپومیزین از طریق گیرندهٔ تیروزین کینازها انجام می‌شود (۹). سلول‌های ترشح‌کنندهٔ فاکتورهای نوروتروفیک با داشتن توانایی جابه‌جایی به سمت ضایعات عصبی و ترشح عوامل نوروتروفیک می‌توانند نقش اساسی در پشتیبانی از بافت عصبی و جلوگیری از تخریب آن بر عهده داشته باشند. این فاکتورها با کمک گیرنده‌های تیروزین کینازی خود اثرات مختلفی بر تکامل و فعالیت نورون‌ها دارند. به همین دلیل فاکتورهای نوروتروفیک با تأثیرات وسیع خود در تکامل و بازسازی اعصاب، می‌تواند یکی از گزینه‌های مهم برای بازسازی اعصاب محیطی باشد (۱۰، ۱۱). در پژوهش صورت گرفته Sadan و همکاران با تمایز سلول‌های مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های تولیدکنندهٔ فاکتورهای نوروتروفیک به این نتیجه رسیدند که می‌توان از این سلول‌ها در درمان بیماری پارکینسون استفاده نمود (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر نتایج نشانگر این بود که کاهش غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌تواند به اثرات پاتولوژیک نورونی همانند افسردگی شدید و آلزایمر منجر شود (۱۳). یکی از موارد قابل توجه در بازسازی اعصاب محیطی بهره‌گیری از برخی داروهای است که اثرات نوروپروتکتیو بر ضایعات عصبی دارند. در مطالعه‌ای که جهت بررسی اثر نوروپروتکتیوی عصارهٔ الکلی برگ گیاه شاهدانه^۲ بر دژنراسیون آلفا موتونورون‌های نخاع پس از آسیب عصب سیاتیک در رت صورت گرفت نتایج بیانگر این بود که عصارهٔ الکلی برگ گیاه شاهدانه دارای اثرات نوروپروتکتیو بر روی نورون‌های شاخ قدامی نخاع پس از ایجاد ضایعه دارد. این اثرات ممکن است

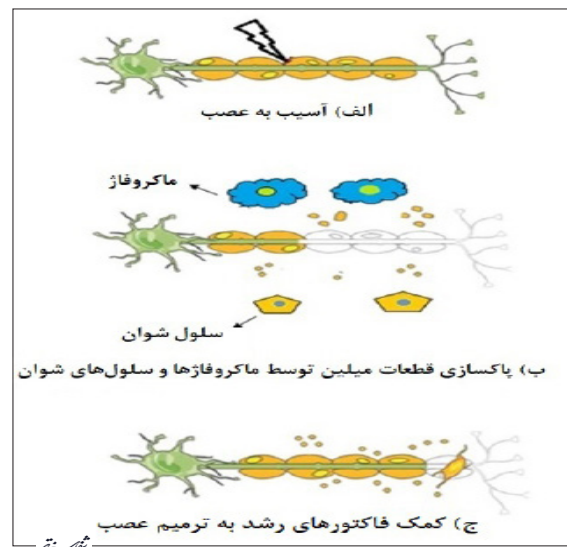
^۱ Neurogenesis^۲ Cannabis Sativa

شدت صدمات اعصاب محیطی با توجه به میزان آسیب آکسون و بافت همبند طبقه‌بندی می‌شود. خفیف‌ترین شکل آسیب نورپراکسی نام دارد. در این نوع صدمات آسیب به میلین عصب وارد شده و آکسون آسیبی نمی‌بیند. در ضایعات آکسنوتمز آکسون نیز آسیب می‌بیند. در شدیدترین شکل آسیب که نوروتمز نامیده می‌شود، آکسون و بافت همبند به‌طور کامل قطع می‌شوند (۱۷). توانایی سلول‌های شوان در بازسازی اعصاب به‌طور گسترده هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. در میان روش‌هایی که برای مطالعه بازسازی عصب استفاده می‌شوند مدل‌های قطع عصب و کمپرس عصبی متداول‌ترین روش‌ها هستند. مطالعات آزمایشگاهی عمدتاً شامل استفاده از رده‌های سلولی، استخراج و کشت سلول‌های موثر در ترمیم عصب در خارج از بدن است. در این نوع مطالعات مسیرهای سیگنالینگ که به‌طور خاص توسط مولکول‌ها و داروها بر روی سلول‌های عصبی القا می‌شوند، مورد بررسی قرار می‌گیرند (۱۸، ۱۹). نقش سلول‌های شوان به دنبال آسیب اعصاب محیطی قابل توجه است. این سلول‌ها در پشتیبانی از بازسازی آکسون‌ها با تولید غلاف میلین، تولید فاکتورهای نوروتروفیک از جمله فاکتور رشد عصب و در پاکسازی بقایای حاصل از تحلیل والرین نقش دارند. علاوه بر این سلول‌های شوان با تولید غشای پایه‌ای که شامل مجموعه‌ای از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی همانند لامینین و کلاژن است، می‌توانند محیط مناسبی را برای بازسازی و رشد آکسون ایجاد کنند (۲۰، ۲۱). فرایند بازسازی عصب نیازمند ایجاد یک محیط مناسب برای ترمیم آکسون آسیب دیده می‌باشد. پس از آسیب به عصب، سلول‌های شوان به همراه ماکروفاژها در قطع بخش دیستال آکسون و پاکسازی ناحیه آسیب وارد عمل می‌شوند (۲۲، ۲۳). همچنین سلول‌های شوان رشته‌های اکتومیوزین منقبض شونده را در امتداد آکسون‌های بخش دیستال تشکیل می‌دهند تا تجزیه آن‌ها را تسریع کنند. علاوه بر این، میلین در ناحیه آسیب دیده به قطعات کوچک تجزیه می‌شوند. بقایای میلین با ایجاد یک محیط غیرمجاز می‌تواند در رشد مجدد آکسون اختلال ایجاد کند. از این‌رو مکانیسم‌های متعددی در سیستم عصبی محیطی به هضم میلین پس از آسیب عصبی کمک می‌کنند. در مرحله دوم پس از آسیب، سلول‌های شوان و ماکروفاژهای مهاجم برای پاکسازی میلین بیرونی با

ناشی از وجود فاکتورهای رشد و ترمیم در عصارة الکلی برگ گیاه باشد (۱۴). در پژوهشی دیگر که توسط زینلی و همکاران انجام گرفت تجویز خوراکی ماده فعال در عصارة سیر کهنه موجب اثرات ضدالتهابی و محافظتی نورونی موثری در پیشگیری و درمان برخی بیماری‌های عصبی شد (۱۵). همچنین بهره‌گیری از برخی نانوداروها از جمله نانو ذرات اکسید آهن که در محافظت از سلول‌های عصبی در برابر استرس اکسیداتیو نقش دارند، می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور کمک کننده در بازسازی اعصاب محیطی مورد استفاده قرار گیرد (۱۶). با توجه به اهمیت فاکتورهای نوروتروفیک و برخی داروها در عصب‌زایی و بازسازی اعصاب محیطی در این مطالعه به بررسی نقش عوامل نوروتروفیک و داروها در بازسازی اعصاب محیطی می‌پردازیم.

بازسازی ذاتی سیستم عصبی محیطی

انعطاف‌پذیری بالای سلول‌های شوان سیستم عصبی محیطی یک ویژگی حیاتی در زمینه بازسازی اعصاب محیطی به دنبال آسیب عصب محیطی است. پس از آسیب عصبی سلول‌های شوان به سرعت توسط سیگنال‌های ناشی از آسیب فعال می‌شوند و به ورود به فرایند ترمیم کمک می‌کنند. در طول فرایند ترمیم عصب، سلول‌های شوان تنظیم‌کننده‌های منفی میلین را فعال کرده و از این طریق عصب آسیب دیده را دمیلینه می‌کنند. علاوه بر این آن‌ها بسیاری از ژن‌های متعدد *de-novo* را بیان می‌کنند. این ژن‌ها با تقویت بقای نورون‌ها تجزیه آکسون آسیب‌دیده، پاکسازی میلین‌های تخریب شده، رشد مجدد آکسون‌ها و در نهایت میلین‌سازی مجدد آکسون بازسازی‌شده، فرایند بازسازی را تسریع می‌کنند. بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ، تنظیم‌کننده‌های رونویسی و مکانیسم‌های اپیژنتیکی این فرایند را تنظیم می‌کنند (۱۷).



تصویر ۱- مراحل بازسازی عصب

(۳۱، ۳۲). فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال GDNF شامل Artemin، Persephin، و GDNF هستند. این فاکتورها نیز در تکثیر، تمایز، بقای سلولی و مهاجرت سلولی نقش مهمی دارند. Neur-turin در محافظت از نورون‌های حسی حرکتی، دستگاه عصبی خودمختار نقش دارند. همچنین پژوهش‌ها بیانگر این است که این فاکتور در گسترش نورون‌های دوپامینرژیک و در ساختن ماده وراثتی در سلول‌های اسپرماتوگونی نقش مهمی را ایفا می‌کند. Artemin نوع دیگری از فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال هستند که وظیفه مهمی در تمایز نورون‌های دستگاه عصبی خودمختار و دستگاه عصبی روده‌ای بر عهده دارند. Persephin‌ها نیز عضوی از گروه فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال می‌باشند که اغلب در دوره جنینی و در مغز افراد بالغ بیان می‌شود و در تمایز نورون‌های کولینرژیک، نورون‌های حرکتی و دوپامینرژیک نقش دارند (۳۳-۳۵). سیتوکین‌های نوروپپتیک شامل فاکتور نوروتروفیک سیلیاری^{۱۱} CNTF و فاکتور مهارکننده لوسمی^{۱۲} LIF هستند. این فاکتورها در بروز پاسخ‌های ایمنی بدن نقش دارند. CNTF‌ها در حفاظت از نورون‌های دستگاه عصبی خودمختار، نورون‌های حرکتی، هیپوکامپی و تمایز آستروسیت‌ها نقش دارند. LIF‌ها در القای عصب‌زایی در پیاز بویایی انسان، رشد سلول‌های بنیادی عصبی جنینی و تولید میلین به وسیله سلول‌های شوان نقش دارند (۳۶، ۳۷).

نحوه عمل فاکتورهای نوروتروفیک در بازسازی عصب محیطی

فاکتورهای رشد مشتق از عصب NGF دارای سه زیر واحد آلفا، بتا و گاما است. عملکرد زیستی NGF به کمک زیر واحد بتا صورت می‌گیرد. NGF‌ها به وسیله گیرنده تیروزین کینازی مختص به خود با نام Trk A و یک نوع گلیکوپروتئین غشایی P75 فعالیت‌های فسفوریلاسیون و بیان ژنی را انجام می‌دهند. NGF‌ها در بازسازی عصب محیطی نقش مهمی دارند (۳۸، ۳۹). فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال GDNF با اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی GFR α 1، GFR α 2، GFR α 3، و GFR α 4 فعالیت‌های درون سلولی از جمله فسفوریلاسیون و مسیرهای پیام‌رسانی را آغاز می‌کنند که در ترمیم و رشد آکسون صدمه دیده نقش مهمی دارد. سیتوکین‌های نوروپپتیک به واسطه سه مسیر پیام‌رسانی از جمله

یکدیگر همکاری می‌کنند. سلول‌های شوان بقایای میلین را با فاگوسیتوز به واسطه گیرنده می‌بلعند و هضم می‌کنند (۲۴، ۱۷). سلول‌های شوان در پاسخ التهابی نیز شرکت می‌کنند و در فراهم نمودن محیطی که امکان بازسازی کارآمد را فراهم کند، نقش دارند. در طی فرایند بازسازی ذاتی سیستم عصبی محیطی سلول‌های شوان سطوح بالای از چندین فاکتور رشد از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال^۴ GDNF، فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز^۵ BDNF و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۶ VEGF را بیان می‌کنند که نقش مهمی در بقا و رشد آکسون صدمه دیده دارند (۲۶، ۲۵).

انواع فاکتورهای نوروتروفیک

فاکتورهای نوروتروفیک گروهی از پروتئین‌های مربوط به سه خانواده از فاکتور رشد شامل فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال GDNF، فاکتور رشد مشتق از عصب NGF^۷ و سیتوکین‌های نوروپپتیک^۸ می‌باشند. این فاکتورها با کمک گیرنده‌های تیروزین کینازی تأثیرات متفاوتی بر عملکرد مناسب و تکامل سلول‌های عصبی دارند. رشد آکسون، تعدیل فعالیت‌های عصبی، کنترل عملکردهای سیناپسی و حافظه، چند مورد از نقش‌های این فاکتورها می‌باشد (۲۷، ۲۸). نورون‌ها، سلول‌های شوان و آستروسیت‌های فعال شده از جمله سلول‌های تولیدکننده عوامل نوروتروفیک هستند (۲۸، ۲۹). خانواده فاکتور رشد مشتق از عصب NGF شامل فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز BDNF، نوروتروفین^۹ و نوروتروفین^{۱۰} هستند. پژوهش‌های صورت گرفته بیانگر این است که وجود NGF‌ها برای رشد نورون‌ها، ترمیم، تمایز، فعالیت ناقل‌های عصبی و تولید میلین توسط سلول‌های شوان ضروری است (۳۰). فاکتورهای نوروتروفیک مشتق از مغز BDNF پروتئین‌هایی هستند که در بقا و تمایز نورون‌ها، رشد دندریت‌ها، محافظت از آکسون‌ها و تنظیم شرایط پاتولوژیک نقش اساسی دارند. بهره‌گیری از این فاکتورها مانع از دژنراسیون نورونی بعد از صدمات عصب محیطی می‌شود. عامل نوروتروفین ۳ از جمله فاکتورهای رشد مشتق از عصب هستند که در بقا و تمایز نورونی فعالیت دارند. نوروتروفین ۴ نوع دیگری از فاکتورهای رشد مشتق از مغز است که در بقای نورون‌های حرکتی مسیر قشری نخاعی نقش مهمی دارد. همچنین جلوگیری از تحلیل نورون‌ها و بازسازی آکسونی از وظایف دیگر نوروتروفین ۴ می‌باشد

⁴ Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor

⁵ Brain-Derived Neurotrophic Factor

⁶ Vascular Endothelial Growth Factor

⁷ Nerve Growth Factors

⁸ Cytokine Family

⁹ Neurotrophin-3

¹⁰ Neurotrophin-4

¹¹ Ciliary Neurotrophic Factor

¹² Leukemia Inhibitory Factor

هیدروالکلی گیاه اسطوخودوس^{۱۴} از طریق ارزیابی بیان نوعی ژن پس از کمپرسیون عصب سیاتیک در رت نشانگر افزایش معنی‌دار بیان این ژن بود به طوری که عصاره هیدروالکلی این گیاه با افزایش بیان ژن NT-3 موجب تسریع بازسازی نورون‌های آسیب دیده شد (۴۳). همچنین با بررسی اثرات عصاره آبی برگ گیاه مریم گلی بر ترمیم نورون‌های آلفا شاخ قدامی نخاع پس از کمپرسیون عصب سیاتیک در موش صحرایی، نتایج حاصله نشانگر این بود که عصاره آبی مریم گلی دارای اثرات نوروپروتکتیو روی آلفا موتونورون‌های نخاع پس از آسیب می‌باشد و این اثرات ناشی از حضور فاکتورهای ترمیمی و رشد در عصاره آبی برگ گیاه مذکور بوده که موجب پیشبرد فرآیند رژنراسیون در نورون‌های آسیب دیده و پیشگیری از شدت دژنراسیون می‌شود (۴۴). همچنین پژوهش انجام گرفته در رابطه با ارزیابی ویژگی‌های حمایتی و اثرات محافظت عصبی نانوذرات سرب اکسید به‌عنوان کاندیدی در مهندسی بافت عصبی بیانگر این بود که نانوذرات اکسید سرب باعث افزایش پایداری، تکثیر و حفظ سلول‌های مزانشیمی بافت چربی می‌شود و ممکن است در درمان ضایعات اعصاب محیطی نیز مفید باشد (۴۵). در مطالعه‌ای دیگر اثرات تیروکسین بر عصب آسیب دیده مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که اثرات محافظتی عصبی تیروکسین می‌تواند ناشی از اثرات تحریکی تیروکسین در تشکیل غلاف میلین و افزایش بیان نوعی پروتئین باشد که برای رشد عصب لازم است (۴۶). در مطالعاتی که اثرات نانوذرات اکسید سرب به‌عنوان یک عامل محافظت کننده عصبی جدید برای بهبود عملکرد در مدل موش له شده عصب سیاتیک مورد بررسی قرار گرفت این نانو ذره با افزایش پایداری، تکثیر و حفظ سلول‌های مزانشیمی بافت چربی پتانسیل درمانی داشته و می‌توان آن را درمانی جدید برای بازسازی سیستم عصبی در نظر گرفت (۴). بررسی اثرات روزوواستاتین بر بهبود عملکردی پس از آسیب عصب سیاتیک در موش صحرایی نشان داد که این دارو می‌تواند در پیشبرد ترمیم عصب سیاتیک موثر باشد. این اثرات می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی این دارو باشد (۴۷). ارزیابی تأثیر ممانتین بر بهبود عملکردی آسیب عصب سیاتیک در موش صحرایی نیز نشانگر این بود که اثر محافظت عصبی عمده ممانتین به دلیل فعالیت محافظتی آن در برابر سمیت تحریکی ناشی از گیرنده NMDA است (۴۸). ارزیابی کارآیی نانوذرات سلنیوم در

مسیر پیام‌رسانی JAK-STAT در تولید میلین در آکسون آسیب دیده محیطی نقش دارند (۴۱، ۴۰).

نقش داروهای گیاهی در بازسازی عصب محیطی

پژوهش‌های صورت گرفته بیانگر این موضوع است که عوامل متعددی در روند بازسازی عصب محیطی نقش دارند. فاکتورهای نوروتروفیک یکی از عوامل مهم در این زمینه بود که در مطالب بالا به آن اشاره شد. اما در این زمینه چنین به نظر می‌رسد که می‌توان از مواد طبیعی دیگری به‌عنوان داروهای گیاهی در بازسازی عصب محیطی بهره گرفت. این محرک‌های طبیعی برخلاف هورمون‌ها و داروهای فارماکولوژیک موثر در روند ترمیم عصب، عوارض جانبی کمتری دارند (۴۲، ۴۳). در مطالعه‌ای که در زمینه بررسی اثر نوروپروتکتیوی عصاره الکلی برگ گیاه شاهدانه بر دژنراسیون آلفا موتونورون‌های نخاع پس از آسیب عصب سیاتیک در موش صحرایی صورت پذیرفت نتایج نشانگر این بود که عصاره الکلی برگ گیاه کانابیس ساتیوا دارای اثرات نوروپروتکتیو بر روی آلفا موتونورون‌های شاخ قدامی نخاع پس از ایجاد ضایعه است و ممکن است این اثرات به دلیل حضور فاکتورهای نوروتروفیک و ترمیم در عصاره الکلی برگ گیاه بوده که سبب تسریع فرآیند رژنراسیون در نورون‌های صدمه دیده و جلوگیری از دژنراسیون می‌شود. از مکانیسم‌های موثر بر تسریع روند ترمیم عصب می‌توان به نقش آنتی‌اکسیدانی این گیاه اشاره کرد به طوری که دانسیته نرونی در گروه‌های تحت تیمار با عصاره این گیاه نسبت به سایر گروه‌ها بالاتر بود. همچنین با جلوگیری عدم ترشح سایتوکین‌های اصلی و التهابی در ناحیه آسیب موجب کاهش التهاب در ناحیه آسیب شده و از مرگ سلولی جلوگیری می‌شود (۱۴). در مطالعه‌ای دیگر با بررسی اثر نوروپروتکتیو عصاره الکلی برگ گیاه بومادران^{۱۳} بر نورون‌های آلفای شاخ قدامی نخاع پس از کمپرسیون عصب سیاتیک در رت، یافته‌ها بیانگر این بود که عصاره الکلی برگ این گونه از گیاه بومادران ممکن است با وجود فاکتورهای نوروتروفیک دارای اثرات نوروپروتکتیو بر روی آلفا موتونورون‌های نخاع پس از ضایعه باشد. گیاه بومادران با افزایش دانسیته تعداد نورون‌ها و اثرات حفاظتی نرونی که ممکن است به علت حضور عناصر محلول در الکل باشد، اثرات نوروپروتکتیو بر روی آلفا موتونورون‌های نخاع پس از ضایعه دارد (۴۲). بررسی مکانیسم اثر ترمیمی عصاره

¹³ Achillea Biebersteinii

¹⁴ Lavandula Officinalis

به نتایج پژوهش‌هایی که مورد بررسی قرار گرفت محرک‌های طبیعی گزینه‌آی‌ده‌آل تری برای افزایش سرعت بازسازی و ترمیم اعصاب محیطی صدمه دیده هستند. به این دلیل که این محرک‌های طبیعی برخلاف داروهای ساخته شده در بازار اثرات جانبی کمتری دارند. همچنین این داروهای گیاهی به‌طور کلی نفوذپذیری کلسیم را به درون سلول کاهش داده و با بالا بردن جریان خون و همچنین پاکسازی اکسیدانتهای مخرب در محافظت و بهبود عصب صدمه دیده نقش دارند (۴۳، ۵۴). اگرچه استفاده از محرک‌های طبیعی به‌عنوان فاکتورهای نوروپروتکتیو نسبت به سایر روش‌ها اثرات جانبی کمتری دارد اما پیشنهاد می‌شود اثرات جانبی احتمالی در محیط‌های بالینی و داخل بدن به‌طور کامل ارزیابی شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی اعلام می‌دارند.

1. Li L, Li Y, Fan Z, Wang X, Li Z, Wen J, et al. Ascorbic acid facilitates neural regeneration after sciatic nerve crush injury. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13(9): 108-9.
2. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2020; 85(882): 173-260.
3. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of Riluzole on functional recovery of locomotion in the rat sciatic nerve crush model. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017; 43(5): 691-9.
4. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *Br J Neurosurg*. 2020; 10(16): 1-6.
5. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. *Neurosci J*. 2015; 3(1): 84-98.
6. Jia H, Wang Y, Chen J, Li JP, Han HQ, Tong XJ, et al. Combination of BMSCs-laden acellular nerve xenografts transplantation and G-CSF administration promotes sciatic nerve regeneration. *Synapse*. 2019; 73(7): 22-5.
7. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*. 2001; 63(1): 29-60.
8. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration

تولید داربست عصبی سلول‌زدایی شده و قابلیت حفظ سلول‌های بنیادی کشت شده بر روی آن‌ها نیز نشان داد که قابلیت زیست‌سازگاری داربست و زنده مانی سلول‌های بنیادی تحت تیمار با نانوذرات سلنیوم نسبت به گروه کنترل تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور تقویت کننده برای افزایش کارایی داربست‌ها به‌منظور کاربرد در ترمیم ضایعات عصبی مورد ارزیابی قرار گیرد (۴۹-۵۲).

نتیجه‌گیری

با توجه به آنچه گفته شد می‌توان به این نتیجه رسید که فاکتورهای نوروتروفیک نقش مهمی در بازسازی، حمایت و جلوگیری از تخریب اعصاب محیطی دارند. این فاکتورها با استفاده از گیرنده‌های تیروزین کینازی خود اثرات مطلوب گسترده‌ای در عملکرد و ترمیم نورون‌ها دارند. بنابراین به نظر می‌رسد بهره‌گیری از محرک‌هایی که موجب افزایش ترشح و حضور این فاکتورها در محل آسیب می‌شود، موجب تسریع ترمیم عصب خواهد شد (۵۳، ۱۰). با توجه

منابع

- and injury. *Front Physiol*. 2019; 10(5): 486.
9. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of memantine on functional recovery of the sciatic nerve crush injury in rats. *Turk Neurosurg*. 2017; 27(4): 641-7.
10. Nazim Ghasemi. The effect of neurotrophic factors in the treatment of multiple sclerosis: a review study. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2018; 20 (4): 30-9.
11. Hanif S, Muhammad P, Chesworth R, Rehman FU, Qian R-j, Zheng M, et al. Nanomedicine-based immunotherapy for central nervous system disorders. *Acta Pharmacol Sin*. 2020; 41(7): 936-53.
12. Gallo A, Cuscino N, Contino F, Bulati M, Pampaloni M, Amico G, Zito G, Carcione C, Centi C, Bertani A, Conaldi PG. Changes in the Transcriptome Profiles of Human Amnion-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells Induced by Three-Dimensional Culture: A Potential Priming Strategy to Improve Their Properties. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 863-8.
13. Nazari H, Tahmasbpour E, Fallah Mohammadi Z, Mohammadpour G, Rahimizadeh S. The Effect of 4 Weeks of Flaxseed Extract Supplementation on Serum Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor and C-Reactive Protein. *Qom Univ Med Sci J*. 2017; 10(11): 9-16.
14. Tehranipour, Javad Mousavi, Bibi Zahra. Neuroprotective effect of alcoholic extract of cannabis leaf (*Cannabis Sativa*) on degeneration of spinal cord alpha motoneurons after sciatic nerve injury in rats. *J of*

- Shahid Sadoughi Univ of Med Sci. 2019; 19 (3): 339-49.
15. Zeinali, single Baluch race, Turandokht, Roghani. The effect of oral administration of S-allylcysteine (active ingredient in old garlic extract) on the symptoms of multiple sclerosis in an experimental model. *Qom Univ Med Sci J.* 2020; 14 (10): 76-84.
 16. Tamjid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Mirzaee S. Preparation of omega-3 coated iron oxide nanoparticles and its effect on liver, renal and splenic function in rats: An experimental study. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2021; 20 (8): 879-90.
 17. Nocera G, Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(20): 3977-89.
 18. Shin YK, Jang SY, Park JY, Park SY, Lee HJ, Suh DJ, et al. The Neuregulin-Rac-MKK7 pathway regulates antagonistic c-jun/Krox20 expression in Schwann cell dedifferentiation. *Glia.* 2013; 61(6): 892-904.
 19. Schmid D, Zeis T, Schaeren-Wiemers N. Transcriptional regulation induced by cAMP elevation in mouse Schwann cells. *ASN neuro.* 2014; 6(3): 31-9.
 20. Gomez-Sanchez JA, Pilch KS, van der Lans M, Fazal SV, Benito C, Wagstaff LJ, et al. After nerve injury, lineage tracing shows that myelin and Remak Schwann cells elongate extensively and branch to form repair Schwann cells, which shorten radically on remyelination. *J Neurosci.* 2017; 37(37): 9086-99.
 21. Jessen KR, Arthur-Farraj P. Repair Schwann cell update: Adaptive reprogramming, EMT, and stemness in regenerating nerves. *Glia.* 2019; 67(3): 421-37.
 22. Vaquie A, Sauvain A, Duman M, Nocera G, Egger B, Meyenhofer F, et al. Injured axons instruct Schwann cells to build constricting actin spheres to accelerate axonal disintegration. *Cell Rep.* 2019; 27(11): 3152-66.
 23. Wong KM, Babetto E, Beirowski B. Axon degeneration: make the Schwann cell great again. *Neural Regen Res.* 2017; 12(4): 51-8.
 24. Lutz AB, Chung W-S, Sloan SA, Carson GA, Zhou L, Lovelett E, et al. Schwann cells use TAM receptor-mediated phagocytosis in addition to autophagy to clear myelin in a mouse model of nerve injury. *PNAS.* 2017; 114(38): 80-9.
 25. Klein D, Martini R. Myelin and macrophages in the PNS: An intimate relationship in trauma and disease. *Brain Res.* 2016; 16(41): 130-8.
 26. Jha AK, Huang SC-C, Sergushichev A, Lampropoulou V, Ivanova Y, Loginicheva E, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity.* 2015; 42(3): 419-30.
 27. Razavi S, Nazem G, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Esfahani SHZ. Neurotrophic factors and their effects in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Biomed Res.* 2015; 3(4): 32-9.
 28. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 54-8.
 29. Hodgetts S, Harvey A. Neurotrophic factors used to treat spinal cord injury. *Vitam Horm.* 2017; 10(4): 405-57.
 30. Skaper SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology.* 2017; 151(1): 1-15.
 31. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Rassouli MB. Neuroprotective effect of Lovastatin on motor deficit induced by sciatic nerve crush in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2017; 812: 121-7.
 32. Bondarenko O, Saarma M. Neurotrophic factors in Parkinson's disease: clinical trials, open challenges and nanoparticle-mediated delivery to the brain. *Front Cell Neurosci.* 2021; 1(15): 4-9.
 33. Popova N, Ilchibaeva T, Naumenko V. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochem.* 2017; 82(3): 308-17.
 34. Grondin R, Littrell OM, Zhang Z, Ai Y, Huettl P, Pomerleau F, et al. GDNF revisited: a novel mammalian cell-derived variant form of GDNF increases dopamine turnover and improves brain biodistribution. *Neuropharmacology.* 2019; 14(7): 28-36.
 35. Ibáñez CF, Andressoo J-O. Biology of GDNF and its receptors-relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiol Dis.* 2017; 9(7): 80-9.
 36. Nicola NA, Babon JJ. Leukemia inhibitory factor (LIF). *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(5): 533-44.
 37. Pasquin S, Sharma M, Gauchat J-F. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative and metabolic syndrome pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015; 26(5): 507-15.
 38. Almeida FB, Barros HMT, Pinna G. Neurosteroids and neurotrophic factors: what is their promise as biomarkers for major depression and PTSD?. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 17-58.



39. Requena-Ocaña N, Araos P, Flores M, García-Marchena N, Silva-Peña D, Aranda J, et al. Evaluation of neurotrophic factors and education level as predictors of cognitive decline in alcohol use disorder. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 1-14.
40. Amidfar M, Réus GZ, Moura ABd, Quevedo J, Kim Y-K. The role of neurotrophic factors in pathophysiology of major depressive disorder. *MDD.* 2021; 2(7): 57-72.
41. Adelantado-Renau M, Esteban-Cornejo I, Mora-Gonzalez J, Plaza-Florido A, Rodriguez-Ayllon M, Maldonado J, et al. Neurotrophic Factors and Brain Health in Children with Overweight and Obesity: The Role of Cardiorespiratory Fitness: Neurotrophic factors, brain health, and fitness. *Eur J Sport Sci.* 2022; 22(6): 1-33.
42. Alikhanzadeh Mahboubeh, Tehranipour Maryam, Khayatadeh Jina. Evaluation of neuroprotective effect of alcoholic extract of *Achillea Biebersteinii* yarrow leaf on anterior horn alpha neurons of the spinal cord after sciatic nerve compression in rats. *Qom Univ Med Sci J.* 2019; 21(3): 1-5.
43. Naderi Allaf, Tehranipour, Shahrokhbadi race. Investigation of the mechanism of restorative effect of hydroalcoholic extract of *Lavandula officianalis* by evaluating the expression of NT-3 gene after sciatic nerve compression in rats. *J of Arak Univ of Med Sci.* 2017; 20(2): 100-12.
44. Razavi Maryam, Tehranipour Maryam, Khayatadeh Jina. Evaluation of the effects of aqueous extract of sage leaf on repair of anterior horn alpha neurons of the spinal cord after sciatic nerve compression in rats. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2015; 18 (3): 10-17.
45. Arzanipur Y, Abdolmaleki A, Asadi A, Zahri S. Synthesis, Characterization, Evaluation of Supportive Properties, and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles as a Candidate for Neural Tissue Engineering. *Shefaye Khatam.* 2021; 9 (3): 55-63.
46. Azimpour M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Bayrami A. Thyroxine Accelerates Functional Recovery in a Rat Model of Sciatic Nerve Crush. *Turk Neur.* 2021; 11(3): 5-6.
47. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Eur Jour of Pharma.* 2020; 58(82): 196-89.
48. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of memantine on functional recovery of the sciatic nerve crush injury in rats. *Turk Neur.* 2017; 27(4): 641-7.
49. Gholami A, Asadi A, Abdolmaleki A, Zahri S. Evaluating the Efficiency of Selenium Nanoparticles in the Production of Decellularized Neural Scaffold and the Ability to Preserve Stem Cells Cultured on Them: A Laboratory Study. *JRUMS.* 2021; 20 (7): 733-46
50. Asadi A, Abdolmaleki A. New Drugs and their Mechanism in the Treatment of Epilepsy. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2021; 10 (2): 700-46.
51. Arzanipur Y, Abdolmaleki A, Asadi A, Zahri S. Synthesis, Characterization, Evaluation of Supportive Properties, and Neuroprotective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles as a Candidate for Neural Tissue Engineering. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2021; 9(3): 55-63.
52. Abdolmaleki A, Asadi A, Taghizadeh Momen L, Parsi Pilerood S. The Role of Neural Tissue Engineering in the Repair of Nerve Lesions. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2020; 8(3): 80-96.
53. Azizishalbf S, Asadi A, Abdolmaleki A. Analysis of Molecular Interactions Using the Thermophoresis Method and its Applications in Neuroscience and Biological Processes. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2019; 7(3): 91-101.
54. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. *Neurosci J Shefaye Khatam.* 2015; 3(1): 84-98.