

Polymerization
Quarterly, 2020
Volume 10, Number 3
Pages 52-64
ISSN: 2252-0449

Biopolymers in the Treatment of Peripheral Nerve Injuries

Ebrahim Behtouei¹, Mojgan Zandi¹, Fahimeh Askari^{1*},
Mohamad Pezeshki-Modaress², and Mohammad Javad Fatemi²

1. Faculty of Polymer Science, Iran Polymer and Petrochemical Institute,
P.O. Box 14975-112, Tehran, Iran

2. Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, P.O. Box 14665-354,
Tehran, Iran

Received: 30 November 2019, Accepted: 26 February 2020

Abstract

Today, one of the most common hospital and clinical visits of nervous system problems is related to the injuries after accidents that disrupt the lives of injured. According to statistics, half a million surgeries are registered annually in the United States due to the peripheral nerve tissue damage, and the cost of these surgeries is estimated at about 1.5 billion dollars. Also, more than 300,000 peripheral nerve injuries are reported annually in Europe and over 5 million worldwide. Trauma is the most common cause of peripheral nervous damage, and neurological injuries often cause muscle-traumatic neuronal damage. In this article, new methods of treatment of peripheral nerve tissue are reviewed. In this paper, new methods and biopolymers used in the treatment of peripheral nerve tissue injuries are reviewed. Generally, peripheral nerve tissue treatment classified into grafts (autograft, allograft, and xenograft) and nerve conduits (decellularized nerve conduits and manufactured nerve conduits). Synthetic neurotransmitters are also divided into three general categories of biodegradation (polyesters, proteins, and polysaccharides), synthetic (polyesters, polyurethanes, and polyols) and hybrid neurotransmitters, which each of these methods is discussed in detail.

Key Words

peripheral nerve,
graft,
natural polymer,
synthetic polymer,
nerve conduits

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: f.askari@ippi.ac.ir

زیست‌پلیمرها در درمان آسیب‌های عصب محیطی

ابراهیم بهتویی^۱، مژگان زندی^۱، فهیمه عسکری^{۱*}، محمد پزشکی مدرس^۲، محمدجواد فاطمی^۲

۱- پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم پلیمر، صندوق پستی ۱۴۹۷۵-۱۱۲

۲- دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سوختگی، صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۶۱۸۳

دریافت: ۱۳۹۸/۹/۹، پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۷

امروزه یکی از بیشترین مراجعه‌های بیمارستانی و بالینی مشکلات دستگاه عصبی، مربوط به آسیب‌های وارد شده پس از حوادث است که زندگی آسیب‌دیدگان را دچار اختلال می‌کند. طبق آمار ارائه‌شده، در آمریکا سالانه نیم‌میلیون جراحی به دلیل آسیب‌دیدن بافت عصب محیطی ثبت شده که هزینه آن‌ها حدود ۱/۵ میلیارد دلار برآورد شده است. همچنین، در اروپا بیش از ۳۰۰ هزار مورد و در سراسر جهان به طور تخمینی بیش از ۵ میلیون مورد آسیب وارد شده به عصب محیطی سالانه گزارش شده است. تروما شایع‌ترین علت آسیب‌دیدگی اعصاب محیطی است و آسیب‌های عصبی به طور مکرر باعث تحلیل عضله با کاهش سینگال‌های عصبی می‌شود. آسیب‌های متنوع عصبی می‌توانند ناشی از صدمه‌های فشاری، کششی و مکانیکی و شکستگی‌ها باشند. در این مقاله، روش‌های نوین و زیست‌پلیمرهای به کار رفته در درمان آسیب بافت عصب محیطی بررسی می‌شوند. به طور کلی، روش‌های درمان بافت عصبی به دو دسته متداول پیوندی (خودپیوند، دگرپیوند و غیرخودی) و نوین مهندسی بافت با استفاده از لوله‌های عصبی (لوله‌های عصبی زیستی یاخته‌زدایی شده و لوله‌های عصبی سنتزی یا مصنوعی) تقسیم‌بندی می‌شوند. لوله‌های عصبی نیز به سه دسته کلی لوله‌های زیستی (پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها)، لوله‌های عصبی سنتزی (پلی‌استرها، پلی‌یورتان‌ها و پلی‌ال‌ها)، لوله‌های عصبی ترکیبی و عصبی رسانا تقسیم‌بندی می‌شوند که هر یک از این روش‌ها به طور مفصل مرور می‌شوند.

بسیار ش

فصلنامه علمی

سال دهم، شماره ۳،

صفحه ۶۴-۵۲، ۱۳۹۹

ISSN: 2252-0449

چکیده



ابراهیم بهتویی



مژگان زندی



فهیمه عسکری



محمد پزشکی مدرس



محمدجواد فاطمی

واژگان کلیدی

عصب محیطی،

پیوند،

پلیمر طبیعی،

پلیمر سنتزی،

لوله‌های عصبی

سامانه های عصبی

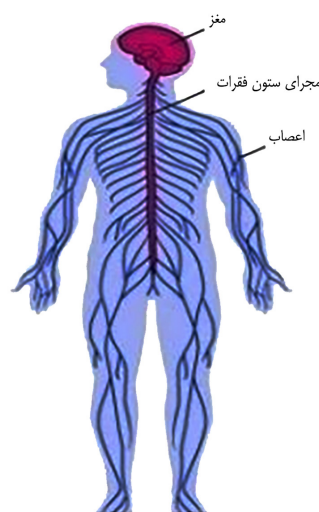
دستگاه عصبی یا سامانه های عصبی (nerve systems) در بدن جانوران فعالیت های ماهیچه ها را هماهنگ کرده و بر اندام های گوناگون نظارت می کند و باعث ایجاد و توقف پیام های ورودی مربوط به حواس مختلف می شود. وظیفه کنترل اعمال بدن توسط دو سامانه عصبی و غده ای درونی انجام می شود. از این میان، سامانه های عصبی از یاخته های عصبی و کمکی تشکیل شده است. بدین ترتیب دستگاه عصبی با ساختار و عملکرد ویژه ای که دارد، در جهت ایجاد هماهنگی بین عملکرد یاخته ها و اندام های مختلف بدن تمایز و تکامل یافته است. خواص ویژه آن ها عبارت از اثرپذیری از محرک های خارجی، ایجاد جریان عصبی و نمایش اثر محرک، هدایت جریان عصبی از یک نقطه دستگاه به نقطه دیگر و سرانجام انتقال آن از یک واحد عصبی به یک واحد دیگر است. از دیدگاه کالبدشکافی، دستگاه عصبی به دو دسته سامانه عصبی مرکزی (central nerve system) و محیطی (peripheral nerve syste) تقسیم می شود که در شکل ۱ نشان داده شده است.

دستگاه عصبی مرکزی

دستگاه عصبی مرکزی از مغز و نخاع تشکیل شده است.

دستگاه عصبی محیطی

این دستگاه از ۱۲ جفت رشته های عصبی مغزی و ۳۱ جفت



سامانه عصبی مرکزی
سامانه عصبی محیطی

شکل ۱- تقسیم بندی دستگاه عصبی [۲].

رشته های عصبی نخاعی تشکیل شده است که مغز و نخاع را به سایر قسمت های بدن ارتباط می دهند. دستگاه عصبی محیطی شامل دو بخش اصلی حسی و حرکتی است. بخش حسی، اطلاعات اندام های حسی را به دستگاه عصبی مرکزی هدایت می کند (حس پیکری و حس احشایی) و بخش حرکتی ارسال پیام های عصبی را به اندام های حرکتی بر عهده دارد. بخش حرکتی شامل دو دستگاه مستقل عصبی پیکری و خودگردان می شود [۱].

ساختار عصب محیطی

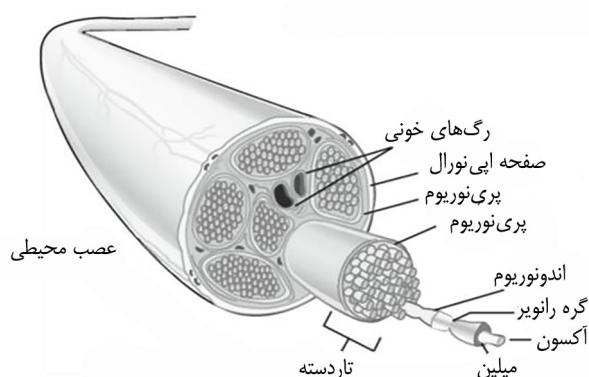
با توجه به شکل ۲ بخشی از دستگاه عصبی محیطی از مجموعه رشته های عصبی (لیف های عصبی) تشکیل می شود. لیف های عصبی درون یک عصب محیطی، به دسته هایی تقسیم می شوند که هر یک تار دسته (fascicle) نامیده می شوند. اعصاب محیطی حاوی رشته های عصبی مختلف برای عضلات، پوست، عروق، مفاصل، استخوان ها و غدد هستند. یک رشته عصبی شامل آکسون (axon) و لایه های میلین (myelin) و یاخته های شوان (Schwann cells) است. افزون بر این، سه غلاف از نوع بافت همبند وجود دارند که به آرایش و شکل عصب کمک بسیاری می کنند [۳]. این غلاف ها از خارج به داخل عبارت از اندونوریوم (endoneurium)، پری نوریوم (perineurium) و اپی نوریوم (epineurium) هستند.

اندونوریوم

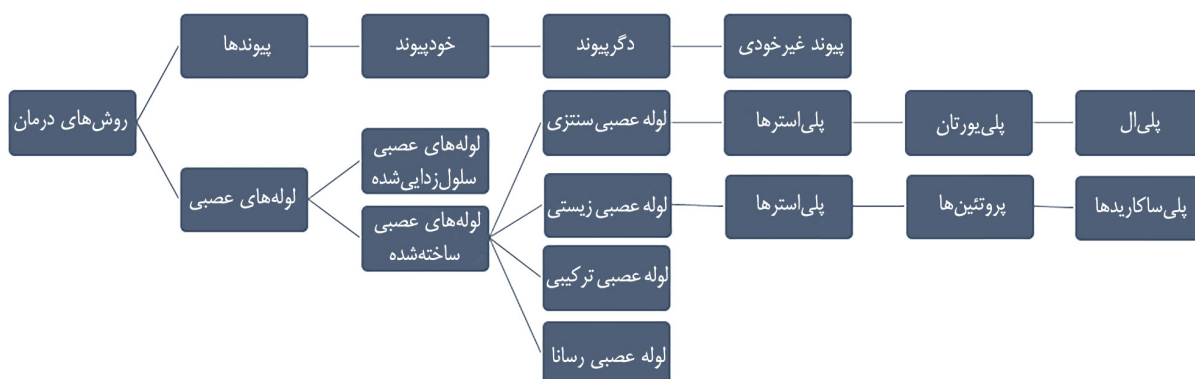
داخلی ترین غلاف یک عصب محیطی، اندونوریوم نام دارد که در داخل هر تار دسته عصبی، رشته های عصبی را از یکدیگر مجزا می کند. اندونوریوم غلافی است که هر رشته عصبی را احاطه می کند.

پری نوریوم

دومین غلاف از خارج به داخل یک عصب محیطی است که



شکل ۲- ساختار عصب محیطی [۵].

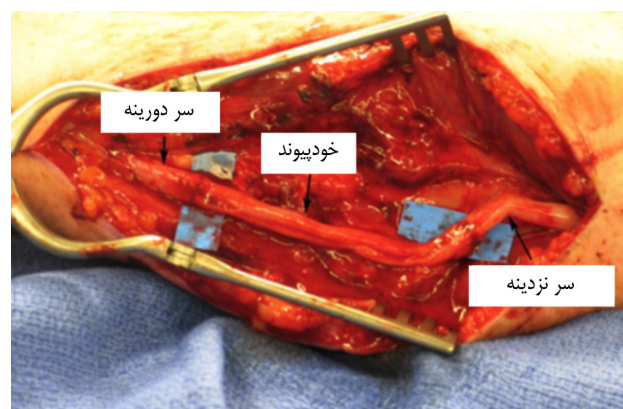


شکل ۳- روش‌های درمان عصب محیطی آسیب‌دیده [۱].

معایی است که کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند.

خودپیوندی

خودپیوندی، گسترده‌ترین روش ترمیم بافت عصب است که به‌عنوان استاندارد طلایی (gold standard) در نظر گرفته می‌شود (شکل ۴). این روش شامل برداشتن عصب از یک مکان دیگر از بدن خود بیمار است. خودپیوندی عصبی، یک ساختار هدایت‌کننده از مواد طبیعی را برای رشد آکسون از سمت نزدیک (proximal) به دورینه (distal) فراهم می‌کند. در واقع از اعصاب با درجه اهمیت کمتر مثل عصب ساق پا و اعصاب سطحی پوستی یا جانبی و اعصاب میانی شکمی به‌عنوان محل اهدا (donor site) استفاده می‌شود. به هر حال، محدودیت‌های زیادی از قبیل جراحی ثانویه برای برداشتن عصب از محل اهدا را در پی دارد که باعث از بین رفتن بافت و ازدست‌دادن عملکرد آن می‌شود. افزون بر این، طول عصب برداشته شده و فراهم بودن بافت اهداکننده از محدودیت‌های دیگر این روش به‌شمار می‌رود. بنابراین، درمان آسیب‌های عصبی با این روش و فواصل بحرانی بیش از ۵ cm با مشکلات زیادی



شکل ۴- تصویر خودپیوندی [۷].

تار دسته‌ها را احاطه می‌کند. پری‌نوریوم در ترمیم اعصاب محیطی نقش زیادی دارد. هر دسته عصبی، خود حاوی رشته‌های عصبی حسی و حرکتی است. تار دسته‌های اعصاب محیطی اندام فوقانی و اندام تحتانی، حاوی رشته‌های عصبی سمپاتیک نیز هستند. تعداد و اندازه این دسته‌های عصبی در هر عصب محیطی و همچنین در نقاط مختلف آن با هم متفاوت است.

اپی‌نوریوم

اپی‌نوریوم خارجی‌ترین لایه یک عصب محیطی بوده که از جنس بافت همبند سست عروقی است. این غلاف در داخل عصب محیطی از میان تار دسته‌ها نیز عبور می‌کند [۴].

بافت عصب محیطی پس از آسیب‌دیدگی با رشد آکسون‌های قطع‌شده به‌طور خودبه‌خود قابل ترمیم است. اما، این ترمیم به عواملی از قبیل طول ناحیه قطع‌شده بین دو عصب، زمان پس از آسیب‌دیدگی و همچنین سن بیمار بستگی دارد. یکی از روش‌های درمان، نزدیک‌کردن انتهای دو سر عصب قطع‌شده به هم و اتصال آن‌ها به یکدیگر است که انتها به انتها (end to end) نامیده می‌شود. این روش برای تمام آسیب‌های عصب محیطی، به‌ویژه آسیب‌های بزرگ، کارآمد نیست. بدین دلیل، از روش‌های درمان جایگزین مانند پیوندها و لوله‌های عصبی، که به شکل پل حد فاصل بین دو سر قطع‌شده را به هم متصل می‌کنند، برای رشد آکسون‌ها استفاده شده است. در شکل ۳ طبقه‌بندی روش‌های درمان آسیب‌های عصبی ارائه شده است.

روش‌های پیوند عصب محیطی

به‌طور کلی سه روش خودپیوندی (autograft)، دگرپیوندی (allograft) و پیوند غیرخودی (xenograft) برای پیوند عصب محیطی استفاده می‌شود. هر یک از این روش‌ها دارای مزایا و

دگرپیوندی و پیوند غیرخودی نشان داده که بازسازی نوروها در پیوند غیرخودی مؤثرتر از دگرپیوندی است [۱]. اما از محدودیت این روش، انتقال بیماری‌های بین‌نژادی است که باید بررسی شود [۱۲].

لوله‌های عصبی

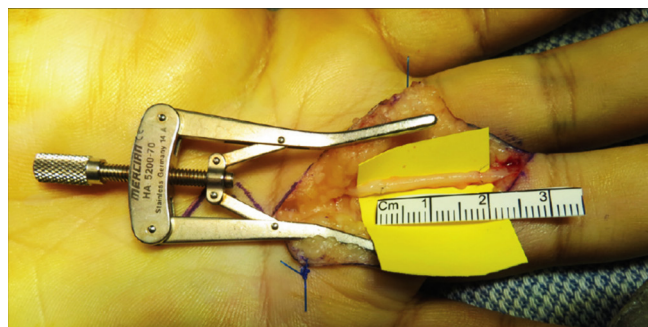
پس از بررسی پیوندهای عصبی از بافت زنده انسانی یا گونه حیوانی، به بررسی لوله‌های عصبی پرداخته می‌شود که شاخه دیگری از مهندسی بافت عصب است. لوله‌های عصبی نیز به چهار زیرشاخه لوله‌های عصبی یاخته‌زدایی شده، سنتزی، زیستی و ترکیبی تقسیم‌بندی شده که در ادامه شرح داده می‌شوند.

لوله‌های عصبی یاخته‌زدایی شده

از آنجا که دگرپیوند و پیوند غیرخودی پتانسیل تحریک سامانه ایمنی بدن میزبان را دارند، برای سرکوب این نوع تحریک‌ها در بدن، پس از پیوند باید از داروهای سرکوب‌گر ایمنی استفاده شود [۹]. اما استفاده از این داروها باعث بیشترشدن خطر ایجاد عفونت و تشکیل تومور می‌شود. راه حل جایگزین، استفاده از داروهای سرکوب‌گر ایمنی است. بدین ترتیب که باید تمام اجزای یاخته‌ای به‌جز ماتریس خارج یاخته‌ای از بین برود. بدین منظور از روش‌های یاخته‌زدایی استفاده شده است. در واقع، ماتریس خارج یاخته‌ای به دلیل نقش حیاتی هدایت مکانیکی، که برای بازسازی آکسون‌ها ضروری است، در روش یاخته‌زدایی از بین برده نمی‌شود [۱۳].

روش‌های یاخته‌زدایی به سه دسته تقسیم‌بندی می‌شوند:

- یاخته‌زدایی فیزیکی: با خشک کردن انجمادی (lyophilization)، فراصوت دهی (sonication) و هم‌زنی [۱۴].
- یاخته‌زدایی شیمیایی: استفاده از محلول‌های اسیدی و بازی [۱۵]، مواد شوینده یونی-غیریونی-زوج یونی [۱۶] و محلول‌های کم‌فشار (hypotonic) و پرفشار (hypertonic) [۱۷].



شکل ۵- تصویر دگرپیوندی [۹].

روبه‌رو هستند. همچنین، می‌توان به عدم تطابق اندازه محل اهدا و ناهماهنگی تارسته‌ها بین خودپیوندی نزدیک و دیرینه محل پیوند دریافت‌کننده اشاره کرد [۵]. از این رو، برای موفقیت پیوند انجام‌شده، توجه به نوع اعصاب انتخابی خودپیوند، مثل عصب حسی یا حرکتی یا ترکیبی از آن‌ها بسیار مهم است. Nichols و همکاران گزارش کرده‌اند، عصب حرکتی یا ترکیبی موفقیت بهتری در بازسازی آکسون نسبت به عصب حسی خودپیوند دارد. مشکل مهم دیگر خودپیوندی، مکان عفونت و تشکیل نورومای دردآور (painful neuroma) است. افزون بر این، اگر زمان بهبود بیش از حد طولانی شود، نیاز به عمل جراحی ثانویه است [۶].

دگرپیوندی

دگرپیوندی عصبی روشی است که طی آن از بافت بدن دیگر، اما از همان گونه برداشته می‌شود. یک بافت عصبی دگرپیوندی می‌تواند اتصال آکسون‌ها را از سر نزدیک به سمت دیرینه با استفاده از کانال هدایتی برقرار کند و منبعی برای زنده‌مانی یاخته‌های شوان تا زمان بهبود و بازسازی رشته‌های عصبی باشد [۸]. به هر حال، این روش نیز دارای محدودیت‌های مختص به خود، از جمله عدم پذیرش توسط سامانه ایمنی بدن، خطر قرارگرفتن در معرض آلودگی، عفونت ثانویه و همچنین منبع استفاده شده است. بنابراین، در حین استفاده از روش دگرپیوندی، مجموعه‌ای از درمان‌های سرکوب‌کننده سامانه ایمنی بدن لازم است. اما، استفاده طولانی مدت از آن‌ها به دلیل ایجاد افزایش خطر عفونت و کاهش سرعت ترمیم و همچنین تشکیل تومور و سایر اثرهای بالینی توصیه نمی‌شود. با توجه به این موارد برای غلبه بر این محدودیت‌ها، روش‌هایی مانند تکرار چرخه یخ‌زدگی-آب‌شدگی (freeze-thaw)، پرتودهی و یاخته‌زدایی با مواد شست‌وشودهنده پیشنهاد شده است. در شکل ۵ نمونه‌ای از دگرپیوندی نشان داده شده است [۹].

پیوند غیرخودی

پیوند غیرخودی، از یک عضو با گونه‌ای متفاوت به دست می‌آید. در سال ۱۹۹۷، Hebebrand و همکاران با موفقیت توانستند، عصب سیاتیک به طول ۲ cm را که از یک همستر طلایی گرفته شده بود، به فاصله ۰/۵ cm از عصب سیاتیک موش لویس پیوند بزنند [۱۰]. از سوی دیگر Jia و همکاران توانستند، روی یک پیوند غیرخودی عصبی یاخته‌زدایی‌شده، یاخته‌های استرومای مغز استخوان را کشت دهند [۱۱]. مطالعات الکتروفیزیولوژی برای مقایسه بین

پیشنهاد کنند. این کار انقلابی در حوزه ساخت و طراحی لوله‌های عصبی با استفاده از پلیمرهای طبیعی و سنتزی ایجاد کرد.

یک لوله عصبی ایده‌آل باید دارای خواصی از قبیل موارد زیر باشد:

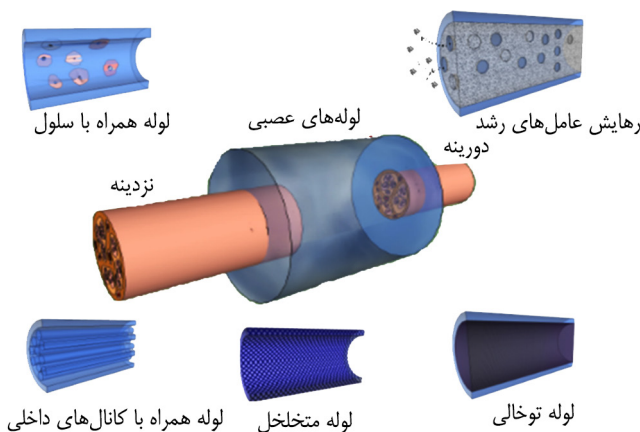
- زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری،
- انعطاف پذیری و تطابق پذیری،
- داشتن حفره‌های زیاد،
- دارا بودن هدایت عصبی و
- خواص مکانیکی مناسب [۲۲].

لوله‌های عصبی به شکل‌های مختلف مانند استوانه‌ای توپر و توخالی یا همراه با یاخته، مطابق شکل ۶ طراحی شده‌اند. درباره مواد پلیمری با توجه به خواص بی نظیر آن‌ها، مطالعات گسترده‌ای انجام گرفته است.

لوله‌های عصبی زیستی

زیست پلیمرها با توجه به ویژگی منحصر به فرد آن‌ها از جمله زیست فعالی در مواجهه با یاخته‌های بدن، برهم‌کنش مناسب داربست و یاخته و نیز تکثیر بهتر یاخته‌ها در فرایند بازسازی بافت، نقش مهمی در مهندسی بافت دارند. اگرچه زیست سازگاری موجب شده تا نامزد بسیار خوبی برای استفاده در مهندسی بافت باشند، اما محدودیت‌هایی نظیر وابستگی خواص به منبع تولید نیز دلیلی برای کاهش مصرف آن‌ها شده است [۲۳]. در میان زیست پلیمرهایی که معمولاً برای بازسازی بافت عصب استفاده شده‌اند، می‌توان به پروتئین‌ها مانند ابریشم، کلاژن، ژلاتین، فیبرونکتین (fibronectin)، کراتین و الاستین و نیز پلی ساکاریدها نظیر هیالارونیک اسید، کیتین، کیتوسان و زیست پلی استرها اشاره کرد.

زیست پلی استرها: زیست پلی استرها مواد متنوعی هستند که از ریزاندامگان به دست می‌آیند. پلی هیدروکسی آلکانوات‌ها از



شکل ۶- ساختارهای لوله‌های عصبی [۱].

- یاخته‌زدایی آنزیمی: استفاده از تریپسین، اگزونوکلاز (exonuclease) و اندونوکلاز (endonuclease) [۱۸].

مطالعه در حوزه پیوندهای یاخته‌زدایی شده، قابلیت بهبودی بازسازی نقص‌های بیش از طول ۱-۲ cm در مدل موشی را نشان داد [۱۹]. زمانی که از پیوندهای یاخته‌زدایی شده برای اصلاح نقص‌های با طول بیش از ۱-۲ cm بدون استفاده از سایر اجزا مانند کندروایتیناز (chondroitinase) به کار رود، نتیجه مورد انتظار یعنی رسیدن سر نزدیک به دیرینه به دست نمی‌آید.

در مطالعه دیگری، پیوندهای یاخته‌زدایی شده به روش خشک کردن انجمادی به طول ۴ cm به همراه کندروایتیناز انجام و در تمام طول این پیوند، بازسازی آکسون مشاهده شد. در همین راستا، شرکت AxoGen محصول تجاری دگرپیوندی یاخته‌زدایی شده را با نام Avance®، دارای تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration, FDA) راهی بازار کرده است [۲۰].

Whitelock و همکاران مقایسه‌ای بین Avance® و لوله عصبی برپایه کلاژن ساخته شده در شرکت Neuragen® انجام دادند. یافته‌ها حاکی از آن بود، عملکرد لوله‌های عصبی Avance® در مدل آزمایشگاهی عصب سیاتیک موش به طول ۱۴ mm از لوله‌های عصبی Neuragen® بهتر هستند. به‌طوری که پس از گذشت ۱۲ هفته، نمونه‌ها تفاوت چشمگیری در باز رشد نسبت به هم ایجاد نکرده‌اند. این محصول در سال ۲۰۰۹ برای مطالعات بیمارستانی در طول‌های بین ۰/۵ mm تا ۳۰ mm عرضه شده است. در پژوهشی که روی دو موش و هشت عصب حسی متعلق به پنج مرد و دو زن انجام گرفت، پس از گذشت ۹ ماه هیچ آثاری از عفونت و پس‌زدگی کاشتنه مشاهده نشد [۲۰].

لوله‌های عصبی سنتزی

از پیوندهای عصبی به شکل لوله‌های استوانه‌ای پیش از سال ۱۸۷۹ استفاده شده است. اولین محصول، به شکل لوله استخوانی بود که به دلیل ایجاد بافت اسکار به کارگیری آن موفقیت‌آمیز نبود [۲۱]. مزیت‌های استفاده از لوله‌های عصبی سنتزی عبارتند از:

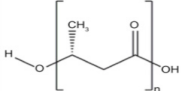
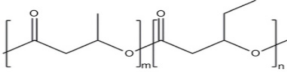
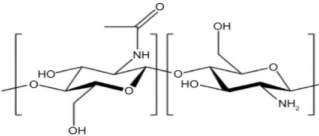
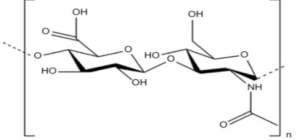
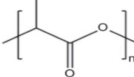
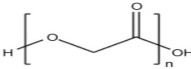
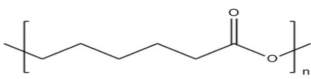
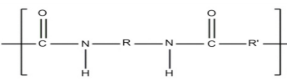
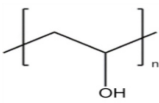
- ایجاد محدودیت برای نفوذ میوفیبروبلاست‌ها (myofibroblasts)،
- کاهش بافت اسکار و
- هدایت بازسازی لیف‌های عصبی.

عوامل و محدودیت‌هایی که تخریب و مرگ‌آوری را برای محل اهدای عضو ایجاد می‌کرد، دانشمندان این حوزه را واداشت تا با ایجاد تغییر نگرش، استفاده از لوله‌های عصبی به جای پیوندها را

پلی هیدروکسی هگزانوات، پلی هیدروکسی اکتانوات و هیدروکسی آلکانوات‌ها از انواعی هستند که در مهندسی بافت استفاده می‌شوند. مهم‌ترین زیست پلی استرها که به طور گسترده در بازسازی عصب استفاده می‌شود، پلی هیدروکسی بوتیرات و کوپلیمر پلی هیدروکسی بوتیرات-پلی هیدروکسی والرات هستند که ساختار شیمیایی آن‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

خانواده‌های پرکاربرد با خواصی همچون زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و انعطاف پذیری هستند. زیست پلی استرها از ریزاندامگانی چون باکتری خاک، جلبک سبز-آبی و تعدادی از گیاهان اصلاح ژنتیکی شده به وجود می‌آیند [۲۴]. نقش پلی هیدروکسی آلکانوات‌ها در ریزاندامگان، تأمین انرژی بین یاخته‌ای و ذخیره کربن است. پلی هیدروکسی بوتیرات، پلی هیدروکسی والرات،

جدول ۱- نام و ساختار مواد طبیعی و سنتزی در ساخت لوله‌های عصبی [۱].

نام ماده	ساختار ماده
پلی هیدروکسی بوتیرات (P3HB)	
کوپلیمر پلی هیدروکسی بوتیرات-پلی هیدروکسی والرات (PHBV)	
کیتوسان (chitosan)	
هیالارونیک اسید (hyaluronic acid)	
پلی لاکتیک اسید (PLA)	
پلی گلیکولیک اسید (PGA)	
پلی کاپرولاکتون (PCL)	
پلی یورتان (PU)	
پلی وینیل الکل (PVA)	

حل‌پذیری، نحوه ژل شدن و خواص سطحی آن‌هاست. هپارین و سایر پلی‌ساکاریدها از نقطه نظر ساختاری خیلی شبیه به هم هستند و به دلیل زیست سازگاری زیاد، به طور گسترده در مهندسی بافت به کار می‌روند [۲۶].

هیلارونیک اسید پلی‌ساکاریدی است که در بدن انسان به فراوانی یافت می‌شود. این پلی‌ساکارید از لحاظ تحریک سامانه ایمنی بدن نیز خنثی بوده و بیش از سی سال است که به شکل بالینی استفاده می‌شود [۲۷]. هیلارونیک اسید را به شکل‌های متفاوت و گسترده فیزیکی مانند محلول‌های گرانش‌کشسان، هیدروژل‌ها، نانوالیاف، شبکه‌های نبافته (nonwoven meshes)، اسفنج‌های لیفی شکل با حفره‌هایی در محدوده ماکرو، صفحه‌های انعطاف‌پذیر و نانوذرات می‌توان تولید کرد. در سال ۲۰۱۰، Suri و Schmidt در مطالعه خود سازه‌های هیدروژل هیلارونیک اسید، کلاژن و لاینین را برای مهندسی بافت عصب طراحی کردند. کپسولی کردن یاخته‌های شوان بر داربست‌های هیدروژلی سه‌بعدی اثری نداشت و یاخته‌ها پس از گذشت دو هفته در تمام نمونه‌ها زنده ماندند. همچنین در این مطالعه نشان داده شد، داربست‌های هیدروژلی برپایه هیلارونیک اسید با همکاری یاخته‌های شوان، قابلیت گسترش یاخته‌های عصبی را دارند و برخی از آن‌ها به دنبال یاخته‌های شوان مشاهده شده‌اند [۲۸].

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ درباره داربست‌های متخلخل کیتوسان-ژلاتین حاوی هیلارونیک اسید و سولفات هپارین

پروتئین‌ها: داربست‌های ساخته‌شده با پروتئین‌های ماتریس خارج‌یاخته‌ای (کلاژن، فیبرین، فیبرونکتین و هیلارونیک اسید) به همراه عوامل هدایت عصبی به طور گسترده در بازسازی بافت عصب استفاده شده‌اند. بیش از سه دهه است که برای تهیه لوله‌های عصبی از پروتئین‌های ماتریس خارج‌یاخته‌ای به حالت تنها و ترکیبی استفاده می‌شود.

خانواده کلاژن‌ها شامل ۲۶ زیرمجموعه هستند. کلاژن نوع ۱ فراوان‌ترین عضو اجزای بافت است. به طوری که ۳۰٪ از اسکلت عضلانی بافت‌های پستانداران را شامل می‌شود و قدیمی‌ترین پلیمر طبیعی بوده که در مهندسی بافت به کار رفته است. لیفچه کلاژن در بافت عصب در تشکیل اندونوریوم بسیار موثر است و شکل غیرلیفچه‌ای آن در غشای پایه (basal lamina) نقش اصلی ایفا می‌کند [۲۵]. در جدول ۲ نمونه‌هایی از محصولات تجاری دارای تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا به همراه ساختار و شرکت تولیدکننده درج شده‌اند که اغلب آن‌ها برپایه کلاژن نوع اول هستند.

پلی‌ساکاریدها: پلی‌ساکاریدها دسته‌ای از پلیمرهای طبیعی هستند که از مونوساکارید و دی‌ساکاریدها تشکیل شده‌اند. پلی‌ساکاریدها نقش مهمی در غشاها و اتصال لایه‌های یاخته‌ای به هم ایفا می‌کنند و مهم‌ترین نقش آن‌ها در ذخیره‌سازی انرژی است. تفاوت در ترکیب درصد مونوساکاریدها، نحوه قرارگیری زنجیر و وزن مولکولی، تعیین‌کننده خواص فیزیکی آن‌ها از قبیل

جدول ۲- لوله‌های عصبی دارای تاییدیه از سازمان غذا و داروی آمریکا [۱].

نام محصول	ماده تشکیل‌دهنده	ساختار داربست	شرکت سازنده
NeuraGen	کلاژن نوع اول	نیمه تراوا، ساختار لیفچه‌ای شکل	Integra LifeSciences Co., USA
NeuroFlex	کلاژن نوع اول	انعطاف‌پذیر، ساختار لوله‌ای شکل نیمه تراوا	Collagen Matrix, Inc., USA
NeuroMatrix	کلاژن نوع اول	ساختار لوله‌ای شکل نیمه تراوا	Collagen Matrix, Inc., USA
NeuroWrap	کلاژن نوع اول	ساختار لوله‌ای شکل با شکاف طولی در دیواره	Integra LifeSciences Co., USA
NeuroMend	کلاژن نوع اول	لایه پیچیده شده کلاژن نیمه تراوا	Collagen Matrix, Inc., USA
NeuroTube	پلی‌گلیکولیک اسید	لوله بافته شده قابل جذب	Synovis Micro Co., USA
Neurolac	کوپلیمر پلی‌لاکتیک- پلی‌کاپرولاکتون	ساختار شفاف لوله‌ای شکل	Polyganics BV, Netherlands
Salutunnel	پلی‌وینیل الکل	لوله تخریب‌ناپذیر	Salumedia LCC, USA

ساخته شده از طریق خشک کردن انجمادی نشان داده شد، وجود هر دو ماده شیمیایی (کیتوسان و هیالرونیک اسید) در داربست‌ها، باعث افزایش چشمگیر چسبندگی یاخته‌های بنیادی عصبی می‌شود و از رشد در محیط سه بعدی برای طولانی مدت پشتیبانی و حمایت می‌کند [۲۹]. البته داربست‌های برپایه هیالرونیک اسید به علت قیمت زیاد تمام شده این ماده از لحاظ اقتصادی برای تولیدات صنعتی مقرون به صرفه نیستند.

کیتوسان از واکنش دی استیل دارشدن کیتین به دست می‌آید و در محیط اسیدی از حل پذیری کمی برخوردار است. داربست‌های مبتنی بر کیتوسان به دلیل قابلیت ایجاد ساختارهای متخلخل به هم پیوسته (اسفنجی شکل)، ماهیت کاتیونی آن‌ها و نیز برخورداری از خواص خوب مکانیکی برای کاربردهای مهندسی بافت جذاب هستند. Haastert-Talini و همکاران برای مطالعه یک نقص ۱۰ mm در موش‌های بالغ از داربست‌های برپایه کیتوسان استفاده کرده‌اند [۳۰]. در مطالعه دیگری که با استفاده از نانوالیاف کیتوسان برای ترمیم عصب محیطی انجام گرفته است، چنین استنباط شد که با توجه به ماهیت غیرسمی الیاف کیتوسان، این الیاف برای بازسازی بافت عصب محیطی جذاب هستند [۳۱]. لوله‌های عصبی برپایه کیتوسان با درجه دی استیل دارشدن کم، متوسط و زیاد با نرخ و سطح تخریب متفاوت، برای بازسازی بافت عصب قابل استفاده هستند. اما از معایب استفاده از لوله‌های عصبی برپایه کیتوسان می‌توان به سرعت زیاد تخریب و پایداری مکانیکی کم آن‌ها اشاره کرد [۳۰]. ساختار شیمیایی پلی ساکاریدها در جدول ۱ آمده است.

لوله‌های عصبی سنتزی

پلیمرهای زیست تخریب پذیر سنتزی با توجه به ویژگی‌هایی که نسبت به پلیمرهای طبیعی دارند بسیار پرکاربرد هستند. بعضی از پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر دارای قابلیت زیست سازگاری خوبی هستند و همچنین محصولات تخریب آن‌ها باعث تحریک سامانه ایمنی نمی‌شود. خواص مکانیکی آن‌ها و سرعت تخریب با تغییر ترکیب درصد و شرایط واکنش قابل کنترل است و همچنین لوله‌های عصبی سنتزی را به اشکال و روش‌های مختلف می‌توان به دست آورد [۳۲].

با توجه به ویژگی‌های لوله‌های عصبی سنتزی، انتخاب مواد برای آن‌ها به سمت مواد سنتزی زیست سازگار جهت یافته است. زیست موادی مانند پلی استرهای زیست تخریب پذیر شامل پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک اسید، کوپلیمر پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید و پلی کاپرولاکتون و همچنین پلی یورتان‌ها و

پلیمرهای تخریب ناپذیر مانند هیدروژل‌های برپایه متاکریلات، پلی استیرن، سیلیکون و تترافلوئوروپلی اتیلن یا تفلون کاربرد بسیار گسترده‌ای در ساخت لوله‌های عصبی دارند [۳۳].

پلی استرهای سنتزی: ساختار اصلی پلی استرها دارای گروه عاملی استر است. پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک، کوپلیمر پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید، پلی گلیسرول سبسات و پلی کاپرولاکتون بیشترین کاربرد را در ساخت لوله‌های عصبی دارند. در سال ۲۰۱۹، Vijayavenkataraman و همکاران در مطالعه‌ای از کوپلیمر پلی کاپرولاکتون و پلی پیرول با روش چاپ سه بعدی اقدام به ساخت لوله‌های عصبی کردند. آن‌ها به قابلیت رسانایی بهتر و بیشتری نسبت به نمونه کنترل دست پیدا کردند [۳۴]. همچنین، Guo و همکاران در همان سال از کامپوزیت پلی لاکتیک اسید و تترالانین برای ایجاد قابلیت رسانایی بهتر در لوله‌های عصبی استفاده کردند [۳۵]. در جدول ۱ ساختار برخی از پلی استرها درج شده است.

پلی یورتان‌های سنتزی: پلی یورتان‌ها پلیمرهایی هستند که در زنجیر اصلی آن‌ها گروه عاملی یورتان (جدول ۱) وجود دارد. این پلیمرها در گستره وسیعی از کاربردهای پزشکی از جمله ساخت لوله‌های هدایت گر عصبی کاربرد دارند. یک لوله عصبی پلی یورتانی در ناحیه فمورال خرگوش با طول نقص ۱۲ mm کاشته شد. پس از گذشت ۴ هفته از عمل کاشت، بازسازی بافت عصب فمورال به صورت آکسون با پوشش میلین مشاهده شد [۳۶]. در سایر مطالعات در این حوزه، لوله عصبی از نوع پلی یورتان دسته‌ای یا قطعه‌ای برپایه پلی کاپرولاکتون و اتیلن گلیکول بدون هیچ ماده اضافی دیگری همچون عوامل رشد یا پروتئین به روش نمک شویی (particulate leaching) ساخته شد. این داربست دارای ۸۸٪ تخلخل با اندازه حفره‌های ۱ μm تا ۵ μm بود [۳۷]. در این پژوهش، چهار نوع لوله هدایت عصبی از انواع یورتان قطعه‌ای با اجزای یادشده، خودپیوندی، پلی کاپرولاکتون و لوله سیلیکونی برای استفاده در مدل موشی انتخاب شدند. نتایج حاکی از آن بود، برای یک نقص ۱۰ mm پس از گذشت ۱۴ هفته، هدایت عصبی پلی یورتان بهتر از لوله عصبی خودپیوند، پلی کاپرولاکتون و لوله سیلیکونی بود.

پلی ال‌های سنتزی: پلی وینیل الکل پلیمری سنتزی، حل پذیر در آب و زیست تخریب ناپذیر است. افزون بر به کارگیری این پلیمر به عنوان ماده‌ای برای لوله‌های عصبی، کاربرد زیست پزشکی نیز دارد. امروزه در همین حوزه محصول تجاری به نام Salu Tunnel به بازار عرضه شده که هیدروژل پلی وینیل الکل تجزیه ناپذیر است. در

ساده، انعطاف‌پذیر و انجام‌پذیر در محیط برون‌تنی و مطالعات درون‌تنی برای کشت یاخته‌های دوبعدی و سه‌بعدی است [۴۳]. از این رو، در مهندسی بافت عصبی و درمان بازسازی عصب محیطی در بیماری‌های عصبی همچون پارکینسون، تاکید بر استفاده از بستر رسانا و داربست برای تقویت رسانش الکتریکی به کمک داربست‌های مهندسی بافت برای افزایش تمایز یاخته، ترمیم و بازتولید بافت عصب وجود دارد. از سوی دیگر، پژوهشگران به دنبال ترکیب سیگنال‌های الکتریکی به طور مستقیم در مواد زیستی هستند [۴۴].

بدین منظور در چند سال اخیر، آن‌ها برای داربست‌های رسانای الکتریکی از موادی نظیر پلی‌پیرول، پلی‌آنیلین، پلی‌تیوفن و پلی(۴،۴-اتیلن دی‌اکسی تیوفن) استفاده کرده‌اند که خواص رسانش الکتریکی بی‌نظیری دارند [۳۴]. افزون بر این، پلیمرهای رسانا را می‌توان به همراه سایر پلیمرها مانند پلی‌کاپرولاکتون، ژلاتین، پلی‌لاکتیک اسید و غیره به منظور تقویت خواص مکانیکی و رئولوژیکی و نیز خواص فراوری در داربست‌های سه‌بعدی مخلوط کرد. پیش‌تر در مطالعات، درباره داربست‌های نانولیفی رسانا برای مهندسی بافت عصب، قلب و ماهیچه‌های اسکلتی (skeletal muscles) گزارش شده که در آن پلیمر رسانا با سایر پلیمرهای با قابلیت ریسندگی مخلوط و داربست‌های نانولیفی تهیه شده است. برخی از این مطالعات شامل داربست‌های نانولیفی پلی‌پیرول-پلی‌اتیلن اکسید [۴۵]، پلی‌آنیلین-ژلاتین [۴۶]، پلی‌آنیلین-پلی‌کاپرولاکتون [۴۷]، پلی‌آنیلین-پلی‌کاپرولاکتون-ژلاتین و پلی‌پیرول-پلی‌لاکتیک اسید [۴۸] هستند. در این مطالعات، داربست‌های رسانا برای تکثیر یاخته‌های عصبی، رشد و تمایز نشان دادند، اما با این حال محدودیت‌های کمی نیز مشاهده شده است.

نکته اول اینکه داربست‌های عصبی رسانا تخریب‌پذیر نیستند. تخریب‌پذیری یکی از شرط‌های مهم در مهندسی بافت است. نکته دوم اینکه با توجه به محدودیت‌های اعمال شده در روش الکتروریسی کنترل ساختارهای ماکرو و میکرو در داربست‌ها دشوارتر است [۴۹]. همچنین اندازه منافذ، تخلخل و جهت لیف را نمی‌توان به طور دقیق کنترل کرد. اما طی چند سال اخیر برای غلبه بر این محدودیت‌ها، روش‌های استفاده از چاپگرهای سه‌بعدی پیشنهاد شده است. بدین منظور در سال ۲۰۱۹، Vijayavenkataraman و همکاران با استفاده از فرایند چاپ سه‌بعدی و داربست‌های برپایه پلی‌کاپرولاکتون توانستند کنترل بهتری روی تخلخل و اندازه حفره‌ها، قطر و جهت لیاف داشته باشند. در این مطالعه، از کوپلیمر پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌پیرول به عنوان داربست لوله عصبی استفاده

پژوهشی، لوله عصبی پلی‌وینیل الکل به وسیله اکسترودر تک پیچی تهیه و روی آن یاخته‌های شوان کشت داده شد [۳۸]. برای بررسی اثر آن بر رشد آکسون موشی روی غده عصبی، مواردی چون درصد حفره‌ها، ضخامت دیواره و چگالی کشت یاخته‌های شوان آزمایش شد. نتایج نشان داد، داربست با درصد تخلخل کم و دیواره ضخیم برای رشد آکسون‌ها مضر است. همچنین، بیشترین رشد یاخته‌های شوان، در داربست‌هایی با ۷۵٪ تخلخل گزارش شده است [۳۹]. در جدول ۱، شکل ساختاری پلی‌وینیل الکل آمده است.

لوله‌های عصبی ترکیبی (سنتزی و طبیعی)

مشخصات سطحی و چگالی بار لوله‌های عصبی عامل مهم و تعیین‌کننده در چسبندگی یاخته‌ای است [۴۰]. اکثر مواد سنتزی به کاررفته، آب‌گریز بوده و برای چسبندگی یاخته‌ای مناسب نیستند. این مواد سنتزی آب‌گریز را می‌توان با پروتئین‌های ماتریس خارج یاخته‌ای پوشش داد. در سال‌های اخیر، استفاده از لوله‌های عصبی ترکیبی برای دست‌یابی به خواص بهتر که ترکیبی از خواص پلیمرهای طبیعی و سنتزی است، با نرخ رشد بیشتری در حال گسترش بوده که در ادامه به تعدادی از آن‌ها پرداخته می‌شود. طبق مطالعه Niimi و همکاران در سال ۲۰۱۹، برای ترمیم از کارافتادگی عصب صورت در موش از داربست لوله‌های عصبی ترکیبی پلی‌گلیکولیک اسید پوشش‌یافته با کلاژن استفاده شد. یافته‌های بافت‌شناسی و فیزیولوژیکی کارآبودن این لوله‌های عصبی ترکیبی را تایید کرده است [۴۱]. در مطالعه دیگری در همان سال، عزیزاده مهاجر و همکاران برای بررسی ترمیم رگ پای چپ موش از داربست‌های لوله عصبی ترکیبی برپایه کیتوسان پرشده با وراپامیل (verapamil) در برابر لوله عصبی برپایه کیتوسان پرشده با بافر فسفات سالین استفاده شد. نتایج نشان داد، نمونه لوله عصبی برپایه کیتوسان پرشده با وراپامیل به مراتب نتایج بهتری از نمونه پرشده با بافر فسفات سالین نشان داده است [۴۲].

لوله‌های عصبی رسانا

یکی دیگر از شاخه‌های اصلی لوله‌های عصبی ساخته‌شده، که در چند سال اخیر به طور گسترده استفاده شده است، لوله‌های عصبی با قابلیت رسانش الکتریکی است. تحریک الکتریکی براساس زیست‌الکتریسیته (bioelectricity) موجود در بدن انسان استوار است که نقش اساسی در حفظ عملکردهای طبیعی زیستی مانند ایجاد قابلیت ارسال سیگنال سامانه عصبی، کنترل حرکات عضلانی و بهبود و ترمیم زخم دارد. تحریک الکتریکی روشی نسبتاً

افزایش پاسخ یاخته‌ها در محل نقص یا جراحی و انتخاب پلیمرها به عنوان مواد پایه داربست‌های مهندسی بافت استفاده می‌شوند. افزایش روزافزون تهیه و تولید داربست‌های عصبی، نشانگر پیشرفت‌های درخور توجهی در این زمینه است. محدودیت اصلی در استفاده از لوله‌های عصبی، طول و اندازه جراحی ایجاد شده است که با استفاده از مواد به کاررفته در داربست‌ها و ساخت داربست‌ها با طرح‌های نزدیک به بافت اصلی تا حدودی قابل درمان است. در حال حاضر با توجه به مطالعات و فناوری‌های به دست آمده از دهه گذشته، هدف اصلی پژوهش‌ها درمان بافت عصب محیطی و افزایش قابلیت درمان آسیب‌های با طول و اندازه بزرگ تر هستند.

نتیجه گیری

شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد، داربست تهیه شده از لحاظ خواص مکانیکی و رسانش به خواص عصب محیطی انسان بسیار نزدیک است [۳۴].

همان طور که مشاهده شد، داربست‌های مهندسی بافت هدایت کننده عصب از جهت‌های مختلف نظیر انتخاب نوع عصب، یاخته‌های حمایت کننده (یاخته‌های شوان)، استفاده از الیاف یا کانال برای هدایت و عوامل زیست فعال (به طور عمده عوامل رشد) برای

مراجع

1. Arslantunali D., Dursun T., Yucel D., Hasirci N., and Hasirci V., Peripheral Nerve Conduits: Technology Update, *Med. Devices Evid. Res.*, **7**, 405-424, 2014.
2. <https://askabiologist.asu.edu/parts-of-nervous-system>, available in 22 October 2020.
3. Jortner B.S., Common Structural Lesions of the Peripheral Nerve System, *Toxicol. Pathol.*, **48**, 96-104, 2019.
4. Manoukian O.S., Barker J.T., Rudraiah S., Arul M.R., Vella A.T., Domb A.J., and Kumbar S.G., Functional Polymeric Nerve Guidance Conduits and Drug Delivery Strategies for Peripheral Nerve Repair and Regeneration, *J. Control. Release*, **317**, 78-95, 2019.
5. Seimionow M. and Brezezicki G., Chapter 8: Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair, *Int. Rev. Neurobiol.*, **87**, 141-172, 2009.
6. Nichols C.M., Brenner M.J., Fox I.K., Tung T.H., Hunter D.A., Rickman S.R., and Mackinnon S.E., Effect of Motor Versus Sensory Nerve Grafts on Peripheral Nerve Regeneration, *Exp. Neurol.*, **190**, 347-355, 2004.
7. Ray W.Z. and Mackinnon S.E., Management of Nerve Gaps: Autografts, Allografts, Nerve Transfers, and End-to-Side Neuroorrhaphy, *Exp. Neurol.*, **223**, 77-85, 2010.
8. Kehoe S., Zhang X.F., and Boyd D., FDA Approved Guidance Conduits and Wraps for Peripheral Nerve Injury :A Review of Materials and Efficacy, *Injury*, **43**, 553-572, 2012.
9. Dickson K.E., Jordaan P.W., Mohamed D., and Power D.M., Nerve Allograft Reconstruction of Digital Neuromata, *J. Musculoskelet. Surg. Res.*, **3**, 116-122, 2019.
10. Hebebrand D., Zohman G., and Jones N.F., Nerve Xenograft Transplantation: Immunosuppression with FK-506 and RS-61443, *J. Hand. Surg.: Br. Eur. Vol.*, **22**, 304-307, 1997.
11. Jia H., Wang Y., Tong X.J., Liu G.B., Li Q., Zhang L.X., and Sun X.H., Sciatic Nerve Repair by Acellular Nerve Xenografts Implanted with BMSCs in Rats Xenograft Combined with BMSCs, *Synapse*, **66**, 256-269, 2012.
12. Lasso J.M. and Deleyto E., *Current Status in Peripheral Nerve Xenotransplantation*, Shuji M. (Eds.), *Xenotransplantation- New Insights*, Japan, 13-23, 2017.
13. Hudson S.E., Liu S.Y., and Schmidt C.E., Engineering an Improved Acellular Nerve Graft via Optimized Chemical Process, *Tissue Eng.*, **10**, 1346-1358, 2004.
14. Gilbert T.W., Sellaron T.L., and Badylak S.F., Decellularization of Tissue and Organs, *Biomaterials*, **27**, 3675-3683, 2006.
15. De Filippo R.E., Yoo J.J., and Atala A., Urethral Replacmet using Cell Seeded Tubularized Collagen Matrices, *J. Urol.*, **168**, 1789-1793, 2002.
16. Woods T. and Gratzner P.F., Effectiveness of Three Extraction Techniques in the Development of a Decellularized Bone-anterior Cruciate Ligament-Bone Graft, *Biomaterials*, **26**, 7339-7349, 2005.

17. Mizutani H., Letter: Hypersensitivity to Thermosal, *N. Engl. J. Med.*, **289**, 1424, 1973.
18. Gamba P.G., Conconi M.T., Piccolo R.L., Zara G., Spinazzi R., and Parnigotto P.P., Experimental Abdominal Wall Defect Repaired with Acellular Matrix, *Pediatr. Surg. Int.*, **18**, 327-331, 2002.
19. Kim B.S., Yoo J.J., and Atala A., Peripheral Nerve Regeneration Using Acellular Nerve Grafts, *J. Biomed. Mater. Res.*, **68**, 201-209, 2004.
20. Whitlock E., Tuffaha S.H., Luciano J.P., Yan Y., Hunter D.A., Magill C.K. et al., Processed Allografts and Type I Collagen Conduits for Repair of Peripheral Nerve Gaps, *Muscle Nerve*, **39**, 787-799, 2009.
21. IJPM A.F.F.A., Van de Grraf R.C., and Meek M.F., The Early History of Tubulation in Nerve Repair, *J. Hand. Surg.: Eur. Vol.*, **33**, 581-586, 2008.
22. Verreck G., Chun I., Kataria R., Zhang Q., Rosenbalatt J., Decorte A. et al., Preparation and Physicochemical Characterization of Biodegradable Nerve Guides Containing the Nerve Growth Agent Sabeluzole, *Biomaterials*, **26**, 1307-1315, 2005.
23. Schmidt C.E. and Leach J.B., Neural Tissue Engineering: Strategies for Repair and Regeneration, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **5**, 293-347, 2003.
24. Hahn S.K., Chang Y.K., Kim B.S., and Chang H.N., Optimization of Microbial Poly(3-hydroxybutyrate) Recover Using Dispersions of Sodium Hypochlorite Solution and Chloroform, *Biotechnol. Bioeng.*, **44**, 256-261, 1994.
25. Evans D.G.R., Baser M.E., McGaughran J., Sharif S., Howard E., and Moran A., Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours in Neurofibromatosis 1, *J. Med. Genet.*, **39**, 311-314, 2002.
26. Nishinari K. and Takahashi R., Interaction in Polysaccharide Solutions and Gels, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **8**, 396-400, 2003.
27. Burdick J.A. and Prestwich G.D., Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications, *Adv. Mater.*, **23**, 41-56, 2011.
28. Suri S. and Schmidt C.E., Cell-laden Hydrogel Constructs of Hyaluronic Acid, Collagen, and Laminin for Neural Tissue Engineering, *Tissue Eng. Part A*, **16**, 1703-1716, 2010.
29. Guan S., Zhang X.L., Lin X.M., Liu T.Q., Ma X.H., and Cui Z.F., Chitosan/Gelatin Porous Scaffolds Containing Hyaluronic Acid and Heparan Sulfate for Neural Tissue Engineering, *J. Biomater. Sci. Polym. Edit.*, **24**, 999-1014, 2013.
30. Haašttert-Talini K., Geuna S., Dahlin L.B., Meyer C., Stenberg L., Freier T. et al., Chitosan Tubes of Varying Degrees of Acetylation for Bridging Peripheral Nerve Defects, *Biomaterials*, **34**, 9886-9904, 2013.
31. Silva J.M., Silva T.H., Prata M.B., Cerqueira M.T., Pirraco R.P., Giovine M. et al., Potential of Marine Sponge Collagen Coatings for Skin Regeneration Strategies, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **7**, 6-52, 2013.
32. Aradhya S.V., Frei M., Hybertsen M.S., and Venkataraman L., Van der Waals Interactions at Metal/Organic Interfaces at the Single-Molecule Level, *Nat. Mater.*, **11**, 872-876, 2012.
33. Meek M.F. and Coert J.H., Clinical Use of Nerve Conduits in Peripheral-Nerve Repair: Review of the Literature, *J. Reconstr. Microsurg.*, **18**, 97-109, 2002.
34. Vijayavenkataraman S., Kannan S., Cao T., Fuh J.Y.H., Sriram G., and Lu W.F., 3D-Printed PCL/PPy Conductive Scaffolds as Three-Dimensional Porous Nerve Guide Conduits (NGCs) for Peripheral Nerve Injury Repair, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 1-22, 2019.
35. Guo X.L., Xu H.X., He Q.D., Yu Y.X., Ming Z.F., Zheng F.R. et al., Preparation and Characterization of Conductive Poly-dl-lactic-acid/Tetra-aniline Conduit for Peripheral Nerve Regeneration, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **34**, 190-208, 2019.
36. Yin D., Wang X., Yan Y., and Zhang R., Preliminary Studies on Peripheral Nerve Regeneration Using a New Polyurethane Conduit, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **22**, 143-159, 2007.
37. Niu Y., Chen K.C., He T., Yu W., Huang S., and Xu K., Scaffolds from Block Polyurethanes Based on Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and Poly(ethylene glycol) (PEG) for Peripheral Nerve Regeneration, *Biomaterials*, **35**, 4266-4277, 2014.
38. Rutkowski G.E. and Heath C.A., Development of a Bioartificial Nerve Graft. II. Nerve Regeneration In Vitro, *Biotechnol. Prog.*, **18**, 373-379, 2002.
39. Naghavi Alhosseini S., Moztarzadeh F., Mozafari M., Asghari S., Dodel M., Kargozar S. et al., Synthesis and Characterization of Electrospun Polyvinyl Alcohol Nanofibrous Scaffolds Modified by Blending with Chitosan for Neural Tissue Engineering, *Int. J. Nanomed.*, **7**, 25-34, 2012.
40. Bereghthon P.R., Trinkaus-Randall V., and Franzblau C., Modified Hydroxyethylmethacrylate Hydrogels as a Modelling Tool for the Study of Cell-Substratum Interactions, *J. Cell Sci.*, **33**, 9027-9036, 1989.
41. Niimi Y., Matsumine H., Takeuchi Y., Tsunoda S., Miyata

- M., Yamato M. et al., A Collagen-Coated PGA Conduit for Interpositional-Jump Graft with End-to-Side Neurorrhaphy for Treating Facial Nerve Paralysis in Rat, *Microsurgery*, **39**, 70-80, 2019.
42. Alizadeh-Mohajer M., Raisi A., Farjanikish G., and Mohammadi R., Effect of Local Administration of Verapamil Combined with Chitosan Based Hybrid Nanofiber Conduit on Transected Sciatic Nerve in Rat, *Bull. Emerg. Trauma*, **7**, 28-34, 2019.
43. Sun S., Titushkin I., and Cho M., Regulation of Mesenchymal Stem Cell Adhesion and Orientation in 3D Collagen Scaffold by Electrical Stimulus, *Bioelectrochemistry*, **69**, 133-141, 2006.
44. Rivers B.T.J., Hudson T.W., and Schmidt C.E., Synthesis of a Novel, Biodegradable Electrically Conducting Polymer for Biomedical Applications, *Adv. Funct. Mater.*, **12**, 33-37, 2002.
45. Chronakis I.S., Grapenson S., and Jakob A., Conductive Polypyrrole Nanofibers via Electrospinning: Electrical and Morphological Properties, *Polymer*, **47**, 1597-1603, 2006.
46. Li M., Guo Y., Wei Y., MacDiarmid A.G., and Lelkes P.I., Electrospinning Polyaniline-Contained Gelatin Nanofibers for Tissue Engineering Applications, *Biomaterials*, **27**, 2705-2715, 2006.
47. Chen M.C., Sun Y.C., and Chen Y.H., Electrically Conductive Nanofibers with Highly Oriented Structures and their Potential Application in Skeletal Muscle Tissue Engineering, *Acta Biomater.*, **9**, 5562-5572, 2013.
48. Zong X., Bein H., Chung C., Yin L., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., and Entcheva E., Electrospun Fine-Textured Scaffolds for Heart Tissue Constructs, *Biomaterials*, **26**, 5330-5338, 2005.
49. Jaworek A. and Krupa A., Classification of the Modes of EHD Spraying, *J. Aerosol Sci.*, **30**, 873-893, 1999.