

نانوالیاف‌های الکترورسی شده و کاربرد آن‌ها در ترمیم و مهندسی بافت

ساره ارجمند^{۱*}، علیرضا پرتویی بغداده^۲، امین حمیدی^۳، سید امید رعنائی سیادت^{۴*}

مقاله مروری

مقدمه: مهندسی بافت به معنی ترمیم و جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده است که به ترکیبی از سلول‌ها، عوامل رشد و داربست‌های متخلخل نیازمند است. داربست‌ها، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اجزاء در مهندسی بافت، به‌شکل الگویی برای بازسازی بافت و القاء و هدایت رشد بافت‌های جدید و زیست فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. یک داربست ایده‌آل در مهندسی بافت با تقلید از ماتریکس خارج سلولی، محیطی مناسب برای چسبندگی، رشد و تکثیر سلول‌ها فراهم می‌آورد. هم‌چنین داربست‌ها به‌عنوان حاملی برای انتقال کنترل شده داروها و پروتئین‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. انواع متعدد و متنوعی از داربست‌های متخلخل با استفاده از مواد زیستی و سنتزی و نیز تکنولوژی‌های ساخت متفاوت تاکنون معرفی و مطالعه شده‌اند. نانوالیاف‌ها از انواع داربست‌هایی هستند که مورد توجه زیادی قرار گرفته است. ساختار سه بعدی بسیار متخلخل به همراه حفره‌های به هم پیوسته با توانایی انتقال مواد غذایی و مواد زاید و هم‌چنین نسبت سطح به حجم بالا از مهم‌ترین مزیت‌های داربست‌های نانوالیافی است. از میان روش‌های مختلف تولید داربست‌های نانوالیافی، الکترورسی به‌دلیل سهولت و کنترل بیشتر بر روی پارامترهای مؤثر، عموماً به سایر روش‌ها ترجیح داده می‌شود. در این مقاله درباره مواد مورد استفاده و انواع روش‌های ساخت داربست‌های نانوالیافی با استفاده از تکنولوژی الکترورسی، و با تأکید بر استفاده در مهندسی بافت، توضیح داده می‌شود. هم‌چنین درباره پیشرفت‌ها و چالش‌های پیش رو و اهداف و چشم‌اندازهایی که برای این روش معرفی شده است صحبت خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: مهندسی بافت، داربست، نانوالیاف، الکترورسی.

ارجاع: ارجمند ساره، پرتویی بغداده علیرضا، حمیدی امین، رعنائی سیادت سید امید. نانوالیاف‌های الکترورسی شده و کاربرد آن‌ها در ترمیم و مهندسی بافت. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱۱): ۵۱-۲۰۳۶.

- ۱- استادیار مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، پردیس عمومی دانشگاه، تهران، ایران
- ۲- دانشجوی مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، پردیس عمومی دانشگاه، تهران، ایران
- ۳- دانشجوی مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، پردیس عمومی دانشگاه، تهران، ایران
- ۴- دانشیار مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، پردیس عمومی دانشگاه، تهران، ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۱۹۴۶۳۹۵، پست الکترونیکی: s_arjmand@sbu.ac.ir, s_ranaei@sbu.ac.ir، کد پستی: ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱

در طی چند دهه گذشته نیاز به بافت‌های اهدایی به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته است و هر روزه هزاران عمل جراحی برای پیوند بافت‌هایی که در اثر بیماری یا آسیب از کار افتاده‌اند در سراسر جهان انجام می‌شود. هر چند که عمل پیوند بافت به‌عنوان انقلابی در حفظ جان انسان‌ها بوده است، اما همواره معضلات قابل توجهی به‌همراه داشته است. کمبود شدید بافت‌های اهدایی و هزینه بالای پیوند، باعث ایجاد یک فاصله عمیق میان عرضه و تقاضا شده است. علاوه‌براین پیوند عضو همواره با احتمال رد پیوند و نیز انتقال بیماری و آلودگی‌های ویروسی همراه بوده است. در حال حاضر مهندسی بافت به‌عنوان یک روش نوظهور و با توانایی بالقوه به‌عنوان جایگزین مناسب و بدون محدودیت‌های موجود در پیوند بافت معرفی شده است. هدف مهندسی بافت، بازسازی و بهبود بافت آسیب‌دیده با ترکیبی از سلول‌های بنیادی یا تمایز یافته، یک داربست متخلخل زیست‌سازگار و انواع فاکتورهای رشد، بسته به شرایط و بافت هدف، است (۲،۱). مهندسی بافت یک زمینه بین رشته‌ای است که محققانی از رشته‌های مختلف شامل زیست‌شناسی سلولی، علوم زیست‌مواد، تصویربرداری، مهندسی سطح و غیره در این زمینه تشریک مساعی دارند. استراتژی‌های مختلفی در مهندسی بافت پذیرفته شده‌اند، اما رایج‌ترین استراتژی شامل استفاده از یک داربست بسیار متخلخل از جنس مواد زیستی یا سنتزی زیست‌سازگار است که حاوی سلول‌های زنده و/یا انواع مختلفی از فاکتورهای رشد و ترمیم‌بافتی است، و به‌عنوان یک قطعه بافت زنده قابل کاشت استفاده می‌شود (۳). به‌جز سلول‌های خونی، تقریباً تمام سلول‌های طبیعی در بافت‌های انسانی وابسته به یک لنگرگاه هستند و در یک ماتریکس جامد به نام ماتریکس خارج سلولی Extra Cellular Matrix قرار گرفته‌اند. انواع مختلفی از ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های انسانی وجود دارد که بسته به بافت، ترکیبات مختلفی دارند. ویژگی‌های ساختاری بیشتر ترکیبات این ماتریکس در حد نانومتر است و سازمان‌دهی

سلول‌ها و خواص بافت‌های مختلف به ترکیبات تشکیل دهنده و معماری این ساختار بستگی دارد. ماتریکس خارج سلولی عملکردهای مختلفی در بافت دارد و به‌طور کلی می‌توان این عملکردها را به پنج دسته تقسیم کرد:

(۱) ایجاد یک تکیه‌گاه ساختاری و محیط فیزیکی برای سلول‌های درون بافت برای اتصال، رشد، مهاجرت و پاسخ به سیگنال‌ها

(۲) ایجاد ویژگی‌های ساختاری و مکانیکی برای بافت، مانند استحکام و الاستیسیته که با عملکرد بافت پیوسته هستند

(۳) ایجاد یک نشانه زیست‌فعال برای سلول‌ها به منظور تنظیم فعالیتشان

(۴) عملکرد به‌عنوان یک مخزن فاکتورهای رشد و تقویت عملکرد آن‌ها

(۵) ایجاد یک محیط فیزیکی قابل تجزیه و در نتیجه توانایی ایجاد رگ‌های جدید و بازسازی در پاسخ به چالش‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک در طی پروسه‌های دینامیک بافتی مانند ریخت‌زایی و ترمیم زخم (۴). بازسازی یک بافت در طی فرآیند مهندسی بافت وابستگی زیادی به ایجاد یک ماتریکس خارج سلولی مناسب و مشابه طبیعی دارد که توسط داربست تأمین می‌شود. با توجه به پیچیدگی بسیار زیاد و همین‌طور پویا بودن ساختار ماتریکس خارج سلولی طبیعی، ساخت یک داربست با شباهت کامل به آن در حال حاضر غیرممکن است اما ساخت داربستی که تا حدی به ماتریکس خارج سلولی شباهت داشته باشد و بتواند بخشی از عملکرد آن را تقلید کند کمک شایانی به مهندسی بافت مورد نظر می‌کند (۵،۶). داربست‌های زیادی از انواع مواد زیستی و سنتزی و با استفاده از روش‌های مختلف برای بازسازی ارگان‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. هم‌چنین داربست‌ها به‌عنوان ناقل یا مخزنی برای رهایش کنترل شده داروها، انواع فاکتورهای شیمیایی، پروتئینی و نوکلئیک اسیدی در درمان بافت‌ها استفاده شده‌اند. بدون توجه به نوع بافت، برای ساخت داربست‌های مورد استفاده در

استفاده قرار می‌گیرند. در سال‌های اخیر سیستم‌های داربستی براساس نانوالیاف در مهندسی بافت مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند و برای استفاده در مهندسی بافت‌های مختلفی استفاده شده‌اند. ویژگی‌های منحصر به فرد نانوالیاف‌های پلیمری آن‌ها را به ابزار ارزشمندی در مهندسی بافت تبدیل کرده است. نسبت بالای سطح به حجم همراه با ساختار میکرو متخلخل نانوالیاف‌ها برای اتصال، تکثیر و مهاجرت سلولی بسیار مناسب هستند و همه این موارد برای استفاده در مهندسی بافت بسیار مطلوب هستند. برای سنتز نانوالیاف‌های پلیمری روش‌های مختلفی وجود دارد که از آن میان می‌وان روش‌های الکترونیسی، بهم پیوستن خود به خود، جدایی فاز، و کشیدگی را نام برد. الکترونیسی به‌عنوان رایج‌ترین روش برای تولید نانوالیاف شناخته شده است که نسبت به تمام روش‌های ذکر شده در مهندسی بافت مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (۸،۷). با توجه به اهمیت نانوالیاف‌های پلیمری در توسعه مهندسی بافت‌های مختلف در این مقاله مروری درباره اهمیت، ویژگی‌ها و متغیرهای مهم در ساخت نانوالیاف‌های پلیمری با استفاده از روش‌های الکترونیسی به‌منظور ساخت داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت‌های مختلف و کاربردهای آن در زمینه مهندسی بافت بحث می‌شود.

۱- نانو الیاف

نانوالیاف‌ها شامل دو دسته "الیاف‌های نانومقیاس-Nano sized fiber" و "الیاف‌های نانو ساختار Nano-structured fiber" هستند. در الیاف‌های نانومقیاس ضخامت الیاف در ابعاد نانو کنترل می‌شود اما الیاف‌های نانو ساختار ضرورتاً مقیاس نانو ندارند اما سطح یا ساختار درونی این الیاف‌ها در مقیاس نانو کنترل می‌شود (شکل ۱).

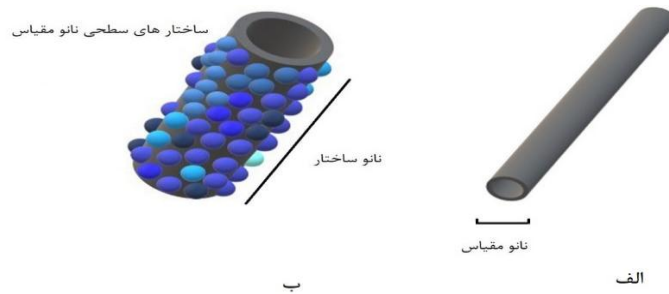
مهندسی بافت باید یکسری ویژگی‌ها و ملاحظات را مدنظر قرار داد که به‌طور خلاصه عبارتند از: (۱) معماری داربست و خواص مکانیکی: داربست باید تأمین‌کننده مقادیر زیادی حجم خالی برای رگ‌زایی، انتقال مواد مغذی و متابولیت‌ها، تشکیل بافت‌های جدید و بازسازی بافت باشد. به‌طوری‌که پس از کاشت بافت، ادغام بافت میزبان به بافت جدید را تسهیل کند. هم‌چنین داربست‌ها باید پایداری مکانیکی لازم و شکل بافت هدف را ایجاد کنند.

(۲) زیست تخریب‌پذیری: ماده مورد استفاده در داربست باید به شکلی انتخاب شود که پس از ساختاردهی مناسب و کاشت، با سرعتی متناسب با ساخت ماتریکس جدید در ضمن ایجاد بافت، تجزیه شود.

(۳) زیست سازگاری: داربست باید تأمین‌کننده تکیه‌گاهی برای سلول‌های مورد استفاده و نیز سلول‌های درون بافت میزبان برای اتصال، رشد و تمایز در طی کشت در لوله آزمایش *In vitro* و هم‌چنین پس از کاشت درون بدنی *In vivo* باشد، بدون این‌که باعث القای آثار نامطلوب در سلول‌ها یا القای پاسخ‌های سیستمیک یا موضعی ناخواسته در میزبان نهایی شود.

(۴) زیست فعالیت: داربست باید به‌طور فعالی توانایی واکنش با ترکیبات سلولی بافت مهندسی شده را داشته باشد به‌طوری‌که باعث تسهیل و تنظیم فعالیت آن‌ها شود. این توانایی می‌تواند مربوط به وجود نشانه‌های زیستی، مانند لیگاند‌های چسبندگی سلولی، یا فیزیکی، مانند توپوگرافی خاص برای تاثیر روی مورفولوژی و تنظیم باشد.

مواد زیستی نقش مهمی در طراحی ساخت داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت دارند. هر چند که طیف وسیعی از مواد برای ساخت داربست‌ها در دسترس هستند، اما داربست‌های پلیمری طبیعی و سنتزی به‌صورت رایج مورد



شکل ۱: (الف) الیاف نانو مقیاس

(ب) نانو ساختار. در الیاف نانو مقیاس قطر کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر است درحالی که الیاف نانو ساختار قطر بیشتر از یک میکرومتر دارند اما در سطح یا درون، ساختارهای با مقیاس نانو دارند.

نانوالیافها ویژگیهای منحصر به فردی از خود نشان می‌دهند، مانند چگالی کم، وزن ویژه پائین، و حجم منافذ زیاد. این ویژگیها نانوالیافها را برای طیف وسیعی از کاربردها بسیار مناسب ساخته است (۱۷). از جمله کاربردهای بالقوه و رو به افزایش نانوالیافها شامل استفاده در صنایع پزشکی و داروسازی مانند استفاده در مهندسی بافت و انتقال ژن و دارو و همچنین در صنایع غیر پزشکی به عنوان فیلترهای شیمیایی و مکانیکی برای جداسازی ذرات کمتر از یک میکرون از آب و هوا، استفاده در ساخت حصارهای نفتی، عایق‌های صوتی و حرارتی، جداکننده باتری، نانوالیاف‌های ابر رسانا، سلول‌های سوختی، ترانزیستورها، فناوری اطلاعات، محصولات مراقبت‌های بهداشتی، دستمال مرطوب، پوشک و غیره است (۲۰-۱۸). به علت رشد بالقوه در بازارهای موجود و در حال ظهور، تلاش‌های بی‌وقفه برای تولید نانوالیافها با استفاده از تکنیک‌های مختلف موجود و همچنین برای ایجاد تکنیک‌های جدید و موثر در حال انجام است به این امید که بتوان با تولید نانوالیافها در مقیاس بالا و با هزینه مناسب به موفقیت‌های تجاری بیشتری دست یافت. در سال ۲۰۱۵ بازار جهانی نانو تکنولوژی، شامل مواد نانو ساختار، نانوبازارها و نانودستگاهها، به ارزش تقریبی ۲۳ میلیارد دلار و با یک رشد پایدار پیوسته تخمین زده شد. در حال حاضر نانوالیافها بخش کوچکی از بازار جهانی نانو مواد هستند - در حدود ۲ درصد -

رایج‌ترین تعریف نانوفناوری عبارت است از "تنظیم و کنترل اتم‌ها و مولکول‌های یک ماده در مقیاس ۱ تا ۱۰۰ نانومتر برای تغییر ساختار، نظم و ترتیب آنها به منظور ایجاد عملکرد جدید و ویژگی‌های مرغوب‌تر". براساس تعریف بنیاد ملی علوم آمریکا (National Scientific Foundation (NSF)، نانوالیافها به عنوان ساختارهایی تعریف شده‌اند که حداقل در یک بعد اندازه‌های معادل یا کمتر از ۱۰۰ نانومتر دارند اما به صورت عمومی پذیرفته شده است که نانوالیافها مواد الیافمانندی هستند که قطر آنها ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر است، که در محدوده طول موج نور است، و طول آنها بیش از ۱۰۰ برابر قطر سطح مقطع آنهاست (۹). این که چرا در تعریف نانوالیافها حداکثر قطر پذیرفته شده ده برابر استاندارد رایج تعریف شده است، مربوط به مشاهده پدیده‌های ویژه و متنوع مانند خواص ضد میکروبی (در ابعاد زیر ۴۰۰ نانومتر) (۱۱، ۱۰)، رنگ‌های ساختاری (در ابعاد بین ۲۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر) (۱۲)، ویژگی جذب بالا (۱۳) و غیره است که در کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر در نانوالیاف مشاهده شده است. همچنین در بسیاری از کاربردهای مهم مانند استفاده در محیط‌های فیلتری، نشان داده شده است که الیاف با ابعاد در محدوده ۵۰۰ نانومتر بسیار مؤثرتر از الیاف در محدوده کمتر از ۱۰۰ نانومتر عمل می‌کنند (۱۶-۱۴). به علت دارا بودن نسبت سطح به حجم بالا، در مقایسه با الیافهای رایج،

هستند. هم‌چنین دارای توالی‌های پپتیدی هستند که روی اتصال، تکثیر و تمایز سلولی مؤثرند و بنابراین در کاربردهای زیستی و به‌ویژه در مهندسی بافت بسیار مورد توجه هستند. با این‌حال، به‌دلیل معایبی مانند احتمال ایجاد پاسخ ایمنی، عدم ایجاد استحکام کافی و تجزیه‌پذیری بالا در پلیمرهای طبیعی، پلیمرهای سنتزی مانند پلی(لاکتیک اسید) Poly(lactic acid)، پلی‌کاپرولاکتون Polycaprolactone، پلی‌یوراتان Polyurethane، پلی(لاکتو-کو-گلیکولیک اسید) Poly(lacto-co-glycolic acid)، پلی(ال-لاکتید) Poly(L-lactide)، پلی(اتیلین-کو-وینیل استات) Poly(ethylene-co-vinylacetate) و پلی‌پروپیلن Polypropylene به‌عنوان جایگزین مناسب در ساخت داربست‌های زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند. پلیمرهای سنتزی در مراحل سنتز و پردازش، انعطاف‌پذیری قابل توجهی را فراهم می‌کنند اما فاقد فعالیت زیستی هستند و هم‌چنین از نظر زیست‌سازگاری و احتمال ایجاد آلودگی‌های زیست‌محیطی باید مورد بررسی دقیق قرار بگیرند (۲۲). مزایا و کاربردهای تعدادی از پلیمرهای زیستی و سنتزی مورد استفاده در مهندسی بافت، در جدول ۱ و ۲ خلاصه شده است (۲۳، ۲۴).

اما با یک پتانسیل بکر بسیار عظیم برای رشد و گسترش در آینده. بازار جهانی محصولات نانوالیاف در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ به ترتیب به ۲۰۳/۲ و ۲۷۶/۸ میلیون دلار ارزش‌گذاری شد. با توجه به رشد دو رقمی و ایجاد تکنولوژی‌های جدید ساخت نانوالیاف و هم‌چنین ظهور کاربردهای جدید برای آن‌ها پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۲۰ ارزش بازار نانوالیاف‌ها به تنهایی به ۲ میلیارد دلار خواهد رسید (۲۱). مواد پایه‌ای مورد استفاده برای تولید نانوالیاف می‌تواند طبیعی یا سنتزی، دارای طبیعت پلیمری، سرامیکی یا کامپوزیتی باشد. انتخاب نوع ماده همواره به ساختار و کاربرد محصول مورد نظر بستگی دارد. از ویژگی‌های اصلی که معیار انتخاب مواد اولیه ساخت نانوالیاف‌ها هستند می‌توان به الاستیسیته، استحکام، انعطاف‌پذیری ساختاری، حالت ارتجاعی، حضور گروه‌های فعال، انعطاف‌پذیری ابعادی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، مقاومت دمایی و غیره اشاره کرد. از مهم‌ترین مثال‌های پلیمرهای طبیعی که در ساخت نانوالیاف‌ها استفاده شده‌اند می‌توان به کلاژن، سلولز، فیبروئین‌های ابریشم، کراتین، ژلاتین و پلی‌ساکاریدهایی مانند کیتوسان و آلژینات اشاره کرد. این ترکیبات به‌طور ذاتی دارای زیست‌فعالیت و زیست‌سازگاری بسیار خوبی

جدول ۱: مزیت و کاربردهای پلیمرهای طبیعی در مهندسی بافت

مرجع	مزیت و کاربرد در مهندسی بافت	پلیمرهای طبیعی
(۲۵، ۲۶)	اصلی‌ترین پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی بوده کاربرد اصلی آن در مهندسی بافت پوست، استخوان، تاندون می‌باشد. پاسخ التهابی کم و سمیت پایین	کلاژن
(۲۷)	به‌دلیل قدرت مکانیکی ویژه در مهندسی بافت استخوان و غضروف کارایی دارد.	سلولز
(۲۶)	قیمت کم و خاصیت آنتی‌ژنیک کم و افزایش چسبندگی سلولی بدلیل وجود سکانس RGD Argenin_glycin_aspartat sequence است	ژلاتین
(۲۸)	خواص مکانیکی خوب گسترده‌ترین پلیمرها برای تولید داربست	کیتوسان
(۲۹)	پلی‌ساکارید حاصل از جلبک دریایی - پاسخ التهابی کم و سمیت پایین	آلژینات
(۳۰)	از اجزای ماتریکس خارج سلولی بافت‌های نرم بوده که سبب احیای تکثیر و مهاجرت سلولی شده و در التیام زخم استفاده می‌شود.	هیالورونیک اسید
(۳۱)	سبب مهاجرت، تمایز، چسبندگی سلولی، رشد اکسون شده و در مهندسی بافت عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.	لامینین

مرجع	مزیت و کاربرد در مهندسی بافت	پلیمرهای سنتزی
(۳۲)	پلی وینیل الکل (PVA) Poly (vinyl alcohol) در ترمیم پوست و بجای کراس لینکرهای شیمیایی استفاده میشوند.	پلی وینیل الکل
(۳۳)	به دلیل مقاومت مکانیکی بالا و کنترل رها سازی دارو در فرایند دارورسانی و مهندسی بافت غضروف کاربرد دارند.	پلی کاپرولاکتان
(۳۴)	به دلیل مقاومت مکانیکی بالا و کنترل رها سازی دارو در فرایند دارورسانی و مهندسی بافت غضروف کاربرد دارند.	پلی لاکتیک اسید

ویژگی‌های مطلوب مکانیکی و هم خاصیت آنتی‌باکتریال باشد. براین اساس با استفاده از روش خاصی در الکترواسپینینگ (کو-الکترواسپینینگ Co-electrospinning) مخلوط پلی‌وینیل‌الکل PVA - کتیرا در یک سرنگ و پلی‌کاپرولاکتون در سرنگ دیگر قرار داده شد و داربست ساخته شده مورد بررسی قرار گرفت که به دلیل حضور کتیرا و ویژگی‌های مکانیکی و آنتی‌باکتریال مناسب آن، کل داربست هم از نظر مقاومت به فشار مناسب بود هم در برابر باکتری استافیلوکوکوس آئوس *Staphylococcus aureus* از خود مقاومت نشان می‌داد. ماتریکس ساخت شده از پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید PLAGA اطلاعات مفیدی را در مورد اثر قطر فیبرهای مورد استفاده در ترمیم بافت پوستی نمایان ساخت. فیبرهای متفاوتی با غلظت‌های بین ۰/۲ تا ۰/۴۲ گرم در میلی‌لیتر ساخته شد که نشان‌دهنده قطرهای بین ۱۵۰ تا ۶۰۰ نانومتر بودند و پس از کشت سلول‌های فیروبلست انسانی روی این ماتریکس متوجه شدند، ماتریکس‌هایی که فیبرهای با قطر بین ۳۵۰ تا ۱۱۰۰ داشتند قابلیت اتصال به سلول‌ها و ایجاد شرایط لازم جهت رشد و تکثیر آن‌ها را فراهم کرده بودند. با توجه به بهینه میزان کشش برای پوست انسان که بین ۵۰-۱۵۰ مگاپاسگال در نظر گرفته شده، این داربست‌ها با دارا بودن میزان کشش بین ۳۹-۷۵ مگاپاسگالی برای قرارگیری در پوست و ترمیم آن مناسب بودند (۳۸). مواد سرامیکی، شامل عناصر فلزی و غیرفلزی، که عمدتاً به صورت ترکیبات اکسید، نیتريد، و کربید وجود دارند قابلیت اتصال یونی و کووالانتهی بسیار قوی دارند. هم‌چنین ساختارهایی سرامیکی مزایایی مانند پایداری حرارتی بالا، مقاومت به مواد شیمیایی و هم‌چنین جذب سایر ترکیبات از

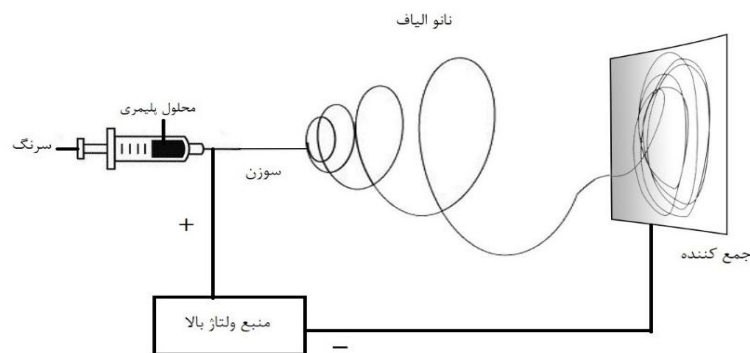
با توجه به این‌که هم پلیمرهای زیستی و هم پلیمرهای سنتزی دارای معایب و مزایایی هستند، بسیاری از محققان، به‌منظور استفاده از مزایای هم‌زمان، از ترکیب این دو به‌منظور ساخت داربست‌های زیستی یا سایر کاربردهای زیستی استفاده کرده‌اند. برای مثال یانگ Yang و همکاران از ترکیب پلی‌کاپرولاکتون با مقادیر مختلف کیتوسان برای ساخت نانوالیاف زیست فعال استفاده کردند. نانوالیاف‌های کیتوسانی خالص از نظر مکانیکی بسیار ضعیف هستند و نانوالیاف‌های پلی‌کاپرولاکتون فاقد توانایی اتصال سلولی هستند اما نانوالیاف‌هایی که حاوی ۹/۱ درصد کیتوسان در محلول پلی‌کاپرولاکتون بودند علاوه بر استحکام بالا، به‌صورت قابل توجهی اتصال سلولی را نسبت به پلی‌کاپرولاکتون خالص افزایش دادند (۳۵). مخلوط پلیمری پلی‌کاپرولاکتون - تانین (پلی فنل طبیعی) با پلی لاکتیک اسید، نخستین تجربه از ادغام یک پلی استر با پلی فنل طبیعی بود (۳۶). داربست در حالت مخلوط نسبت به حالت استفاده از پلی لاکتیک اسید، تغییری در میزان قطر فیبرها و یکنواختی نشان می‌دهد و با افزایش میزان پلی‌کاپرولاکتون - تانین با پلی لاکتیک اسید، قطر هم کاهش پیدا کرده است. هم‌چنین ویژگی‌های مکانیکی با افزایش این نسبت‌ها افزایش پیدا می‌کند که برای عمل داربست بسیار مهم است. اما مشکل به‌وجود آمده میزان آبگریزی است که با افزایش نسبت‌ها، داربست آبگریز تر شده و قرارگیری در محل زخم و ارتباط با سلول‌ها را مشکل می‌کند، اما تست‌های سمیت سنجی، هیچ حالت سمیتی را برای سلول‌ها نشان نمی‌دهد (۳۶). زارع خلیلی و همکاران (۳۷) توانستند با استفاده از نوعی کتیرا Gum Tragacanth داربستی طراحی کنند که هم دارای

گرفته است. قابلیت رسیدن طیف وسیعی از فیبرهای پلیمری، امکان کنترل پارامترها و شرایط در طی فرآیند، و مهم‌تر از همه امکان تولید الیافی با ابعاد کمتر از یک میکرون باعث شده است در چند دهه اخیر این تکنیک به طور فزاینده مورد توجه صنایع و علوم مختلف قرار بگیرد. با این-حال و با وجود تعداد بسیار زیاد مطالعاتی که در زمینه الکترورسی انجام شده است این تکنولوژی همچنان در تلاش برای عبور از مقیاس‌های آزمایشگاهی و ورود مؤثر به بازارهای تجاری است (۴۱). فرآیند الکترورسی شامل استفاده از میدان الکتریکی با ولتاژ بالا برای تولید جت‌های باردار الکتریکی از محلول‌ها یا مواد مذاب پلیمری است. فیبرهای بسیار باردار به طرف جمع‌کننده با بار مخالف، که ممکن است یک سطح صاف یا استوانه چرخشی باشد، هدایت می‌شوند. این فیبرها در ابتدا با نیروی کششی که در جهت محور جریان پلیمر با القاء بار در حضور میدان الکتریکی ایجاد می‌شوند، به دست می‌آیند. فرآیند تولید فیبر در این روش یک فرآیند کاملاً فیزیکی است، که با روش‌هایی مانند تبخیر حلال یا فریز کردن مذاب پلیمری به دست می‌آید (۴۲). طرح‌واره فرایند الکترورسی در شکل ۲ نشان داده شده است.

محیط را دارند. از انواع ساختارهای سرامیکی که به تنهایی یا در ترکیب با سایر ترکیبات پلیمری در ساخت نانوالیاف‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند می‌توان به NiO ، CuO ، ZnO ، Co_3O_4 ، SiO_2 ، TiO_2 ، LiCoO_2 ، Fe_2O_3 ، SnO_2 ، Al_2O_3 ، LaMnO_3 ، BaTiO_3 ، NiFePO_4 و NiFe_2O_4 اشاره کرد (۳۹). روش‌های مختلفی برای ساخت نانوالیاف‌ها وجود دارد. از روش‌های تولید با ولتاژ بالا مانند تکنیک‌های ذوب فیبریلایسیون Melt fibrillation، جزیره در دریا-Island-in-sea، و جت گاز Gas jet تا روش‌های بسیار دقیقی مانند نانولیتوگرافی Nanolithography و خودسامانی Self-assembly. با این حال، فواید این روش‌ها تحت تاثیر معایبی مانند محدودیت در محدوده مواد قابل استفاده، هزینه بالا، امکان مونتاژ فیبرها و سرعت تولید، قرار گرفته است (۴۰). از میان روش‌های مختلف ساخت نانوالیاف، روش‌های مختلف الکترورسی به دلیل سهولت فرآیند و قابلیت صنعتی شدن، بیش از سایر روش‌ها مورد توجه قرار گرفته و به‌عنوان یک ابزار کاربردی شناخته شده است.

۲- الکترورسی

از میان تمام تکنیک‌های ساخت نانوالیاف، الکترورسی بیش از هر روش دیگری تاکنون مورد تحقیق و استفاده قرار



شکل ۲: طرح‌واره فرایند الکترورسی. منبع تغذیه با ولتاژ بالا باعث ایجاد میدان الکتریکی بین نوک لوله موئینه (سوزن) و جمع‌کننده می‌شود. محلول پلیمری مورد نظر پس از عبور از لوله موئینه (سوزن) در میدان الکتریکی باردار شده و به سمت جمع‌کننده با بار مخالف کشیده می‌شود و الیاف‌های با قطر زیر میکرون روی جمع‌کننده تولید می‌گردد.

میلاادی برمی‌گردد، زمانی که فرمهالز (Formhals) اولین ابداع خود در رابطه با فرایند و دستگاه‌های تولید رشته‌های مصنوعی با استفاده از بارهای الکتریکی را ثبت اختراع کرد.

فرایند الکترورسی بیش از یک قرن پیش توسط گولی Gooley ابداع و معرفی شد اما شروع الکترورسی به‌عنوان یک تکنیک عملی در رسیدن الیاف به اوایل دهه ۳۰

X-ray diffraction (WAXD)، میکروسکوپ الکترونی روبشی Scanning Electron Microscopy (SEM)، میکروسکوپ الکترونی عبوری Transmission Electron Microscopy (TEM) و کالریمتری روبشی تفاضلی (DSC) Differential Scanning Calorimetry در مطالعات ساختار فیبرهای الکتروروسی شده مورد استفاده قرار گرفتند. در کنار روش اولیه و رایج الکتروروسی، که به نام الکتروروسی سرنگی شناخته می‌شود، انواع روش‌های دیگر الکتروروسی نیز در طی زمان تکامل یافتند که با تغییر در روش، ویژگی‌های جدید و کاربردهای نوینی پیدا کردند. در جدول ۳ به اختصار در مورد ویژگی خاص این روش‌ها، مزایا و اجزای سازنده هر کدام توضیح داده شده است.

این اختراع اولیه دارای اشکالات فنی قابل توجهی بود از جمله عدم خشک‌شدن کامل فیبرها بعد از رسیدن که به دلیل فاصله کوتاه بین محل رسیدن و ناحیه جمع‌آوری بود و منجر به ایجاد ساختار شبکه‌ای با تراکم کم می‌شد. در بین سال‌های ۱۹۳۳ تا ۱۹۴۴ فرمهالز ۲۲ اختراع درباره جنبه‌های مختلف الکتروروسی ثبت کرد و روش خود را با بکاربردن تمهیدات مختلف، مانند افزایش فاصله بین نازل و محل جمع‌آوری الیاف اصلاح کرد (۴۵-۴۳). این فناوری در سال‌های بعد توسط دانشمندان زیادی توسعه یافت و محققان به بررسی ویژگی‌های ساختاری الیافها و ارتباط بین این ویژگی‌ها و پارامترهای فرایند تولید آنها پرداختند. روش‌هایی مانند پراکنش اشعه X با زاویه باز Wide-angle

جدول ۳: روش‌های مختلف الکتروروسی، ویژگی‌ها و اجزای تشکیل دهنده

نام روش	ویژگی روش	مزیت	اجزا سازنده	مرجع
الکتروروسی بی نیاز به ولتاژ بالا Upward needleless electrospinning	* براساس ترکیب ماده مغناطیس و جریان الکتریکی اعمال شده بر سیستم دو لایه ای	* در مقایسه با الکتروروسی سرنگی کمتر مسدود می‌شود	* لایه مایع مغناطیس * لایه محلول پلیمری * الکتروود شمارنده * الکتروود درون مایع * منبع ولتاژ * الکترومگنت	(۴۶، ۴۷)
الکتروروسی شکاف Cleft electrospinning	* سرنگ با دو صفحه فلزی جایگزین شده * در صورت اعمال جریان قوی چندین جت پلیمری بر روی سطح مایع سنتز می‌شود	* نرخ تولید در مقایسه با الکتروروسی سرنگ خیلی بالاست (۶-۱۵ میلی لیتر در ساعت) * حداقل مسدود شدگی	* صفحه فلزی دنداندار * محلول پلیمر * صفحه کالکتور * جت الکتروروسی * منبع ولتاژ بالا	(۴۸)
الکتروروسی لبه Edge electrospinning	* در جهت ساخت نانو الیاف پیکربندی ساده است * فرایند فیزیکی و اساسی آن مشابه با فرایند سنتی الکتروروسی سورنگی است	* نرخ تولید بالاتر از روش الکتروروسی سرنگی * مسدود شدگی کمتر در مقایسه با الکتروروسی سرنگی	* سیستم تحویل پلیمر * کالکتور * منبع ولتاژ بالا	(۴۹)
الکتروروسی به کمک فنر سیمی Electrospinning using a conical wire coil	* چندین جت پلیمری در سطح فنر تولید می‌شود	* تولید ۲۰-۶۰ بار بالاتر از الکتروروسی سرنگی * با افزایش ولتاژ یا کاهش فاصله نرخ تولید بیشتر می‌شود	* تحویل پلیمر * فنر سیمی * منبع ولتاژ بالا * صفحه کالکتور	(۵۰)
الکتروروسی حبابی Bubble electrospinning	* حباب معادل تیلور الکتروروسی سرنگی است در اثر فشردگی هوا یا نیتروژن در نازل تولید می‌شود	* جت‌های بیشتری در نتیجه نرخ تولید بالا در این روش حاصل می‌شود * برای اپراتور راحت است	* ظرف پلیمری حباب * خروجی پاز * منبع تغذیه بالا	(۵۱)

۳-۱- پارامترهای موثر در طراحی داربست‌های نانوالیافی با روش

الکترورسی

به‌منظور طراحی و ساخت داربست‌های نانوالیاف ایده‌آل با روش الکترورسی، ابتدا باید پارامترهای دخیل را شناخت و آن‌ها را بهینه کرد. هر یک از این پارامترها خواص مکانیکی، مورفولوژی و تخلخل نانوالیاف‌های ساخته شده را تحت‌تاثیر قرار می‌دهند (۵۲). پارامترهای مؤثر و قابل کنترل در الکترورسی را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم نمود: (۱) پارامترهای محلول (۲) پارامترهای پردازشی و (۳) پارامترهای محیطی (۵۲). در ادامه به توضیح هر یک از این پارامترها و نقش هر یک در مورفولوژی و ساختار نانوالیاف‌ها پرداخته می‌شود. پارامترهای محلول شامل نوع پلیمر، وزن مولکولی، ویسکوزیته، کشش سطحی و ثابت دی‌الکتریک است. معمولاً از پلیمرهایی با وزن مولکولی بین ۳۰ تا ۴۰۰ هزار دالتون استفاده می‌شود. هرچه طول زنجیره پلیمر بیشتر باشد از شکست الیاف و تشکیل گره جلوگیری می‌شود. وزن مولکولی پلیمر می‌تواند کشش سطحی، ویسکوزیته و قدرت دی‌الکتریک را تحت‌تاثیر قرار دهد. به‌دلیل این‌که با افزایش وزن مولکولی تشکیل گره در نانوالیاف کاهش می‌یابد، پلیمرهایی که وزن مولکولی بالا دارند برای الکترورسی ترجیح داده می‌شود. ارتباط مستقیم بین غلظت پلیمر با ویسکوزیته محلول وجود دارد به‌طوری‌که اگر ویسکوزیته خیلی پایین باشد الیاف‌های صاف و یک‌دست نخواهیم داشت و برعکس اگر ویسکوزیته خیلی زیاد باشد از تشکیل جت جلوگیری به‌عمل می‌آید. در روش الکترورسی کشش سطحی نیروی اصلی غلبه‌کننده بر تشکیل جت پلیمری می‌باشد. با کاهش کشش سطحی می‌توان الیاف‌های بدون گره را با ولتاژ پایین تولید کرد. برای انجام الکترورسی باید به هدایت الکتریکی محلول نیز توجه بشود. هدایت الکتریکی محلول به نوع پلیمر و حلال استفاده شده بستگی دارد، به نحوی که با افزایش هدایت الکتریکی قطر الیاف کاهش می‌یابد. از طرفی ثابت دی‌الکتریک محلول نیز نقش به‌سزایی در تشکیل الیاف و الکترورسی دارد، به‌طوری‌که با افزایش ثابت دی‌الکتریک الیاف‌های نازک‌تر تشکیل می‌شود. نه تنها انتخاب پلیمرها و پلی‌ساکاریدها، بلکه انتخاب محلول مناسب نیز

یک عامل اساسی در جهت ایجاد ساختار فیبری مناسب، ضروری می‌باشد. لذا در روش الکترورسی برای تهیه محلول انواعی از حلال‌های طبیعی و آلی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استون، دی‌کلرومتان، متانول، اتانول، اسید استیک، تری‌فلورواتانول، دی‌متیل‌فرمامید، تتراهیدروفوران و اسید فرمیک رایج‌ترین حلال‌های آلی مورد استفاده در ساخت داربست می‌باشند، اما اغلب اوقات به‌دلیل قیمت بالا و سمیت از حلال‌های طبیعی مانند آب استفاده می‌شود. آب به‌دلیل زیست‌سازگاری مطلوب‌ترین حلال برای کارهای مهندسی می‌باشد اما از آن تنها برای پلیمرهای آب‌دوست می‌توان استفاده کرد و هم‌چنین شرایط را برای تولید فیبرهای منظم و یک‌دست سخت می‌کند. بنابراین هنگام کار با پلیمرهای آبگریز به ناچار باید حلالی دیگر انتخاب نمود. پارامترهای پردازشی شامل ولتاژ، نرخ خروج، و فاصله نازل تا جمع‌کننده هستند. اصل مهم در الکترورسی کاربرد ولتاژ بالا برای خروج الیاف‌های بهم پیوسته از محلول است. معمولاً در الکترورسی ولتاژ بین ۵ تا ۴۰ کیلو ولت استفاده می‌شود. محلول‌هایی که ویسکوزیته بالا و کشش سطحی بالایی دارند به ولتاژ بالایی هم نیاز دارند. با بالا رفتن ولتاژ، الیاف‌های حاصل نازک‌تر می‌شوند. در صورتی که ولتاژ خیلی بالا باشد منجر به تشکیل گره در الیاف می‌شود. فاصله نازل تا جمع‌کننده پارامتر مهم دیگری برای کنترل اندازه ضخامت الیاف می‌باشد. در صورتی که فاصله خیلی کوتاه باشد مانع تشکیل نانوالیاف می‌شود. با افزایش فاصله می‌توان نانوالیاف‌های نازک‌تری بدست آورد. سرعت جریان محلول یکی دیگر از پارامترهای تاثیرگذار می‌باشد. به‌دلیل زمان ناکافی برای تبخیر حلال، افزایش بیش از حد سرعت جریان محلول سبب تشکیل گره می‌شود و با افزایش نرخ خروج جت پلیمری ضخیم تشکیل شده که منجر به تشکیل الیاف‌های ضخیم‌تری می‌شود. پارامترهای محیطی نیز نقش مهمی در ساختار و مورفولوژی نانوالیاف‌ها اعمال می‌کنند. به‌عنوان مثال دمای محیط عامل مؤثری در افزایش یا کاهش قطر نانوالیاف می‌باشد. افزایش دما سبب افزایش میزان تبخیر حلال شده، در نتیجه الیاف‌های قطورتری ایجاد می‌شود. رطوبت نسبی یکی دیگر از پارامترهای محیطی مؤثر است که به ترکیبات

مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌طور کلی می‌توان از مزیت‌های مهم الکترورسی به ساده بودن، قابل کنترل بودن، اقتصادی بودن و تکرارپذیری این روش اشاره کرد. تقریباً تنها محدودیت این روش را عدم فعالیت سطحی برخی از پلیمرها می‌توان اشاره کرد که این امر برای چسبیدن سلول‌ها بسیار حائز اهمیت است (۸).

۴- چالش‌ها و چشم‌اندازها

علی‌رغم تمام ویژگی‌های مثبت و کارآمد نانوالیاف‌ها، یک-سری محدودیت‌ها باعث شده است که استفاده از این ساختارها به‌صورت عمده و در مقیاس صنعتی با چالش‌هایی مواجه باشد و انواع دیگر داربست‌ها کارایی و عرضه بیشتری در بازار داشته باشند. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، سخت و زمان‌بر بودن تهیه این نانوالیاف می‌باشد. دستگاه‌ها عمدتاً در اندازه‌های آزمایشگاهی قادر به تولید صفحه‌های نانوالیافی هستند، اما برای صنعتی شدن دستگاه‌هایی مورد نیاز هستند که در کمترین زمان بیشترین بازده را داشته باشند. ساخت این دستگاه‌ها مورد توجه شرکت‌های زیادی قرار گرفته است. برای جبران این نقصان یک روش ابداعی جدید پیش‌بینی و طراحی شده اما هنوز به‌صورت صنعتی به تولید انبوه نرسیده است. در این روش که توسط محققان ایرانی ابداع شده است روشی ساده جهت تولید این نانوالیاف در نظر گرفته شده است که نیاز به ولتاژ بالا را حذف کرده و امکان استفاده از هر منبع طبیعی حتی افشرد مرکبات برای ساخت نانوالیاف یک دست را فراهم کرده و دیگر نیازی به استفاده از پلیمرهای سنتزی نیست (<https://www.isna.ir/news/96112312810>). از دیگر چالش‌های این زمینه تولید نانوالیاف طبیعی و سنتزی است که به‌دلیل نبود جایگاه‌های اتصال در سطحشان نمی‌توانند به سلول‌ها متصل شوند. یک راه آسان و موثر برای غلبه بر این مشکل استفاده از ابزارهایی مثل اعمال پلازما بر نانوالیاف برای عامل دار کردن آنها است. در واقع با استفاده از پلازما با توجه به نوع گروه عاملی مورد نیاز می‌توان انواع مختلفی از منابع پلازما را استفاده کرد و مشکل نانوالیاف را برطرف کرد (۶۳). البته این روش نیز یک چالش دیگر به وجود می‌آورد و آن هم مشکلات قرارگیری این سلول‌ها بر روی داربست‌ها است. زیرا شرایط

محلول بستگی دارد. در صورتی که رطوبت نسبی کم باشد میزان تبخیر حلال بیشتر بوده در نتیجه نانوالیاف حاصل ضخیم‌تر خواهد بود (۵۳).

۳- مزیت‌ها و کاربردهای نانوالیاف‌های الکترورسی

از الکترورسی در جهت ساخت داربست‌های الیافی و کاربرد گسترده در زمینه التیام زخم، طراحی پوست مصنوعی، دریچه قلب (۵۴، ۵۵)، اتصال پروتئین‌های درمانی، تولید الیاف‌هایی در طیف نانو و میکرو (۵۶) و هم‌چنین تشکیل الیاف‌هایی با ساختار هسته - غلاف (توخالی) در زمینه انتقال دارو و ژن درمانی استفاده می‌شود (۵۷). فاکتور کلیدی و مؤثر در جهت چسبندگی، تکثیر، تمایز سلول‌ها و اتصال پروتئین بر روی این داربست‌های فیبری الکترورسی شده (۲۳) اندازه حفره و موقعیت آن‌ها بر روی داربست می‌باشد که این دو پارامتر تنها و در طی الکترورسی با تنظیم سرعت پمپ و ویسکوزیته محلول کنترل می‌شود (۵۸). از دیگر مزایای این روش این است که قطر الیاف، طرز قرارگیری و آرایش الیاف به میزان زیادی تحت کنترل است در حالی که در سایر روش‌ها چنین کنترلی کمتر وجود دارد (۵۹). در واقع با پیشرفت الیاف از اندازه‌های میکرو به نانو، به‌دلیل افزایش نسبت سطح به حجم، هم‌چنین بالارفتن تعداد حفرات موجود در داربست و قابلیت ارتباطات بین حفره‌ای، کارایی الیاف بالاتر رفته و استفاده از آن‌ها در شرایط و مکان‌های مختلف بهبود یافته است (۶۰، ۶۱). براساس کار کئون Kwon و همکاران مشخص شد که هر چه قطر الیاف کمتر می‌شود و از میکروفیبرها به سمت نانوفیبرها حرکت می‌کنیم، میزان حفرات موجود کم شده اما مقاومت کششی و چگالی آن‌ها افزایش پیدا می‌کند که این امر مزیت مثبت نانوالیاف نسبت به میکروالیاف را نشان می‌دهد (۶۲). مزیت‌های الکترورسی تنها به انتخاب پلیمر و مواد زیستی نیست، بلکه در زمینه جمع‌کننده نیز برتری با این روش می‌باشد. در فرآیند الکترورسی در جهت انتخاب جمع‌کننده (کالکتور) محدودیتی وجود نخواهد داشت. انواعی از فویل‌های فلزی، کاغذی، فوم‌ها بعنوان کالکتور استفاده می‌شود. در این بین فویل آلومینیوم به‌دلیل قیمت ارزان و خاصیت هادی بودن آن به شکل عمده

چنین سنسوری را بر روی بستر نانولیفی سوار کرد و در بهبود زخم‌ها از آن بهره جست (۶۴).

نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری اطلاعات پایه‌ای درباره تولید نانوفیبرها با استفاده از روش الکترورسی و به‌منظور کاربردهای مربوط به مهندسی بافت ارائه گردیده است. توسعه داربست‌هایی که کتام طبیعی سلول‌ها را در مقیاس نانو شبیه‌سازی می‌کنند یکی از پیشرفت‌های مهم در مهندسی بافت بوده است. نانوالیاف‌ها به‌دلیل دارا بودن ویژگی‌هایی مانند ساختار فیبری و حجم منافذ زیاد به ساختار طبیعی ماتریکس خارج سلولی شباهت دارند و نشان داده شده است که استفاده از این ساختارهای سه‌بعدی به‌عنوان داربست در مهندسی بافت و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده بسیار موثر بوده است. طیف وسیعی از مواد طبیعی و سنتزی برای ساخت نانوالیاف‌ها با ویژگی‌های متنوع استفاده شده‌اند. الکترورسی بیش از هر روش دیگری برای ساخت نانوالیاف‌ها استفاده شده است. این روش امکان ساخت نانوالیاف‌هایی با ترکیبات، اندازه و ابعاد و همین‌طور حاوی محموله‌های دارویی و پروتئینی را در مهندسی بافت فراهم ساخته است. در این مقاله مروری بر اصول و پیشرفت‌های الکترورسی و هم‌چنین چالش‌ها و چشم‌اندازهای پیش رو برای استفاده از این روش در مهندسی بافت صورت گرفته است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

نگهداری و رشد این سلول‌ها مشکل است و پس از قرارگیری روی داربست‌ها امکان مردن سلول‌ها بسیار زیاد است. از طرف دیگر اگر سلول‌ها فقط در قسمت سطحی داربست قرار بگیرد اثرگذاری کمی دارد و لزوم بهره‌وری بالا از آن این است که در قسمت‌های عمقی هم حضور داشته باشد که این مشکل را می‌توان روش‌هایی مانند ساخت داربست لایه لایه، به دام اندازی سلول‌ها درون پلیمر و... حل کرد (۶۴). در نهایت باید به این نکته اشاره کرد که قیمت تمام شده این ساختارها هم می‌تواند عامل محدودکننده در روند تجاری‌سازی و حضور گسترده در بازار وسایل پزشکی باشد. عمده‌ترین علت گرانی این داربست‌ها مربوط به مواد مورد استفاده است. تحقیقات نشان داده که استفاده از پلیمرهای با منشا طبیعی نتایج به مراتب بهتری نسبت به پلیمرهای سنتزی نشان می‌دهد اما سخت‌تر بودن تهیه این نانوالیاف‌ها هم در مقیاس آزمایشگاهی و هم در مقیاس بالا قیمت محصولات را بالا می‌برد. از چشم‌اندازهای اصلی در این حوزه ادغام فناوری پرینت سه بعدی و روش الکترورسی است که بتوان صفحه‌های دلخواه و مناسب را طراحی و تولید کرد. برای مثال می‌توان به استفاده از بیوسنسورهای الکترونیکی در ترمیم زخم اشاره کرد. اخیراً در آمریکا تراشه‌ای طراحی شده که با استفاده از سنجش pH خون، میزان آزادسازی آنتی بیوتیک در محل زخم را برای بیمار مشخص می‌کند زیرا پزشکان معتقدند که بیمار نباید بیش از حد نیاز آنتی بیوتیک دریافت کند. لذا می‌توان با تغییراتی

References:

- 1- Mohammadpour A, Arjmand S, Lotfi AS, Taviana H, Kabir-Salmani M. *Promoting Hepatogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells Using a Novel Laminin-Containing Gelatin Cryogel Scaffold*. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 507(1-4): 15-21. [Persian]
- 2- Howard D, Buttery LD, Shakesheff KM, Roberts SJ. *Tissue Engineering: Strategies, Stem Cells and Scaffolds*. *J Anat* 2008; 213(1): 66-72.
- 3- Rosa V, Della Bona A, Cavalcanti BN, Nör JE. *Tissue Engineering: from Research to Dental Clinics*. *Den Mater* 2012; 28(4): 341-8.

- 4- Chan B, Leong K. *Scaffolding in Tissue Engineering: General Approaches and Tissue-Specific Considerations*. Eur Spine J 2008;17(4): 467-79.
- 5- Chevalier E, Chulia D, Pouget C, Viana M. *Fabrication of Porous Substrates: A Review of Processes Using Pore Forming Agents in the Biomaterial Field*. J Pharm Sci 2008; 97(3):1135-54.
- 6- Ghaderi Gandomani M, Sahebghadam Lotfi A, Kordi Tamandani D, Arjmand S, Alizadeh S. *The Enhancement of Differentiating Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells Toward Hepatocyte Like Cells Using Gelatin Cryogel Scaffold*. Biochem Biophys Res Commun 2017; 491(4):1000-6.
- 7- Liu X, Lin T, Fang J, Yao G, Zhao H, Dodson M, et al. *In Vivo Wound Healing and Antibacterial Performances of Electrospun Nanofiber Membranes*. J Biomed Mater Res Part A 2010; 94(2):499-508.
- 8- Chaudhari AA, Vig K, Baganizi DR, Sahu R, Dixit S, Dennis V, et al. *Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review*. Int J Mol Sci 2016;17(12):1974.
- 9- Dahlin RL, Kasper FK, Mikos AG. *Polymeric Nanofibers in Tissue Engineering*. Tissue Eng Part B Rev 2011;17(5):349-64.
- 10- Cooper A, Oldinski R, Ma H, Bryers JD, Zhang M. *Chitosan-Based Nanofibrous Membranes for Antibacterial Filter Applications*. Carbohydr Polym 2013; 92(1): 254-9.
- 11- Destaye AG, Lin CK, Lee CK. *Glutaraldehyde Vapor Cross-Linked Nanofibrous PVA Mat with in Situ Formed Silver Nanoparticles*. ACS Appl Mater Interfaces 2013; 5: 4745-52.
- 12- Yu H, Li B. *Wavelength-Converted Wave-Guiding in Dye-Doped Polymer Nanofibers*. Sci Rep 2013; 3: 1674.
- 13- Podgórski A, Bałazy A, Gradoń L. *Application of Nanofibers to Improve the Filtration Efficiency of the Most Penetrating Aerosol Particles in Fibrous Filters*. Chem Eng Sci 2006; 61(20): 6804-15.
- 14- Xakellis GC, Chrischilles EA. *Hydrocolloid Versus Saline-Gauze Dressings in Treating Pressure Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis*. Arch Phys Med Rehabil 1992; 73(5): 463-9.
- 15- Graham K, Ouyang M, Raether T, Grafe T, McDonald B, Knauf P. *Polymeric Nanofibers in Air Filtration Applications*. Fifteenth Annual Technical Conference & Expo of the American Filtration & Separations Society, Galveston, Texas; 2002: 9-12.
- 16- Chigome S, Torto N. *A Review of Opportunities for Electrospun Nanofibers in Analytical Chemistry*. Anal Chim Acta 2011; 706(1): 25-36.
- 17- Manoukian OS, Matta R, Letendre J, Collins P, Mazzocca AD, Kumbar SG. *Electrospun Nanofiber Scaffolds and their Hydrogel Composites for the Engineering and Regeneration of Soft Tissues*. Methods Mol Biol 2017; 1570: 261-78.
- 18- Hall Barrientos JJ, Paladino E, Brozio S, Passarelli MK, Moug S, Black RA, et al. *Fabrication and Characterisation of Drug-Loaded Electrospun Polymeric Nanofibers for Controlled Release in Hernia Repair*. Int J Pharm 2017; 517(1-2): 329-37.

- 19-Malik R, Garg T, Goyal AK, Rath G. *Polymeric Nanofibers: Targeted Gastro-Retentive drug Delivery Systems*. J Drug Target 2015; 23(2): 1-16.
- 20-Gagliardi M. *Global Markets and Technologies for Nanofibers*. PR Newswire 2016. Available from <https://www.bccresearch.com/market-research/nanotechnology/global-markets-and-technologies-for-nanofibers.html>. accessed January 26, 2020.
- 21-Gong T, Xie J, Liao J, Zhang T, Lin S, Lin Y. *Nanomaterials and Bone Regeneration*. Bone Res 2015; 3: 15029.
- 22-Deng J, Wang Y, Zhou L, Gou M, Luo N, Chen H, et al. *Fabrication And In Vivo Chondrification of A Poly (Propylene Carbonate)/L-Lactide-Grafted Tetracalcium Phosphate Electrospun Scaffold for Cartilage Tissue Engineering*. RSC Adv 2015; 5: 42943-54.
- 23-Leszczak V, Place LW, Franz N, Popat KC, Kipper MJ. *Nanostructured Biomaterials from Electrospun Demineralized Bone Matrix: A Survey of Processing and Crosslinking Strategies*. ACS Appl Mater Interfaces 2014; 6(12): 9328-37.
- 24-Rho KS, Jeong L, Lee G, Seo BM, Park YJ, Hong SD, et al. *Electrospinning of Collagen Nanofibers: Effects on the Behavior of Normal Human Keratinocytes and Early-Stage Wound Healing*. Biomater 2006; 27(8): 1452-61.
- 25-Monroy DAP, Bravo JMC, Mercado IES, Gómez LJ. *Gelatin and Collagen Nanofiber Scaffolds for Tissue Engineering*. Tissue Regen 2018;13.
- 26-Svensson A, Nicklasson E, Harrah T, Panilaitis B, Kaplan D, Brittberg M, et al. *Bacterial Cellulose as a Potential Scaffold for Tissue Engineering of Cartilage*. Biomater 2005; 26(4): 419-31.
- 27-Dai T, Tanaka M, Huang YY, Hamblin MR. *Chitosan Preparations for Wounds and Burns: Antimicrobial and Wound-Healing Effects*. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9(7): 857-79.
- 28-Aadil KR, Nathani A, Sharma CS, Lenka N, Gupta P. *Fabrication of Biocompatible Alginate-Poly (Vinyl Alcohol) Nanofibers Scaffolds for Tissue Engineering Applications*. Mater Technol 2018; 33(8): 507-12.
- 29-Chung E, Yoon G, Suh HM. *A Collagen-Hyaluronic Acidmatrix for Stem Cell Culture*. Biol Physic Tech Bas Cell Eng 2018; 89-117.
- 30-Zhang XF, Liu HX, Ortiz LS, Xiao ZD, Huang NP. *Laminin-Modified and Aligned Poly (3-Hydroxybutyrate-Co-3-Hydroxyvalerate)/Polyethylene Oxide Nanofibrous Nerve Conduits Promote Peripheral Nerve Regeneration*. J Tissue Eng Regen Med 2018; 12(1): e627-e36.
- 31-Cheng G, Du Y, Ma X, Li J, Cheng Y, Cao Y, Wang Z, et al. *Incorporating Platelet-Rich Plasma into Coaxial Electrospun Nanofibers for Bone Tissue Engineering*. Int J pharm 2018; 547(1-2): 656-66.
- 32-Khosravi A, Ghasemi-Mobarakeh L, Mollahosseini H, Ajalloueian F, Masoudi Rad M, Norouzi MR, et al. *Immobilization of Silk Fibroin on the Surface of Pclnanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering Applications*. J Appl Polym Sci 2018; 13(37): 46684. [Persian]
- 33-Shen R, Xu W, Xue Y, Chen L, Ye H, Zhong E, et al. *The Use of Chitosan/PLA Nano-Fibers by Emulsion Electrospinning for Periodontal Tissue*

- Engineering*. Artif Cells Nanomed Biotech 2018; 46(2): 419-30.
- 34-Yang X, Chen X, Wang H. *Acceleration of Osteogenic Differentiation of Preosteoblastic Cells by Chitosan Containing Nanofibrous Scaffolds*. Biomacromol 2009; 10(10): 2772-8.
- 35-Jiang S, Song P, Guo H, Zhang X, Ren Y, Liu H, et al. *Blending PLLA/Tannin-Grafted PCL Fiber Membrane for Skin Tissue Engineering*. J Mater Sci 2017; 52(3): 1617-24.
- 36-Zarekhalili Z, Bahrami SH, Ranjbar-Mohammadi M, Milan PB. *Fabrication and Characterization of PVA/Gum Tragacanth/PCL Hybrid Nanofibrous Scaffolds for Skin Substitutes*. Int J Biol Macromol 2017; 94: 679-90. [Persian]
- 37-Kumbar SG, Nukavarapu SP, James R, Nair LS, Laurencin CT. *Electrospun Poly (Lactic Acid-Co-Glycolic Acid) Scaffolds for Skin Tissue Engineering*. Biomater 2008; 29(30): 4100-7.
- 38-Wu H, Pan W, Lin D, Li H. *Electrospinning of Ceramic Nanofibers: Fabrication, Assembly and Applications*. J Adv Ceramics 2012; 1(1): 2-23.
- 39-Ramakrishna S, Fujihara K, Teo WE, Yongc T, Maa Z, Ramaseshana R. *Electrospun Nanofibers: Solving Global Issues*. Mater Today 2006; 9(3): 40-50.
- 40-Shao W, He J, Sang F, Wang Q, Chen L, Cui S, et al. *Enhanced Bone Formation in Electrospun Poly (L-Lactic-Co-Glycolic Acid)-Tussah Silk Fibroin Ultrafine Nanofiber Scaffolds Incorporated with Graphene Oxide*. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2016; 62: 823-34.
- 41-Nick Tucker JJS, Mark P. Staiger, Hussam Razzaq, Kathleen Hofman. *The History of the Science and Technology of Electrospinning FROM 1600 to 1995*. J Eng Fiber Fabr 2012; 7(2): 63-73.
- 42-Formhal A. *Process and apparatus for preparing artificial threads*. Google patent; 1934.
- 43-Formhal A. *Method and Apparatus for Spinning*. Google patent; 1944.
- 44-Formhal A. *Method and Apparatus for Spinning*. Google patent; 1939.
- 45-Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, et al. *Nociceptin/Orphanin FQ Receptor Gene Variation is Associated with Smoking Status in Japanese*. Pharmacogenom 2016; 17(13): 1441-51.
- 46-Yarin AL, Zussman E. *Upward Needleless Electrospinning of Multiple Nanofibers*. Polym 20; 45(9): 2977-2980.
- 47-Lukas D, Sarkar A, Pokorny P. *Self-Organization of Jets in Electrospinning From Free Liquid Surface: A Generalized Approach*. J Appl Phys 2008; 103(8): 084309.
- 48-Thoppey NM, Bochinski JR, Clarke LI, Gorga RE. *Edge Electrospinning for High Throughput Production of Quality Nanofibers*. Nanotechnol 2011; 22(34): 345301.
- 49-Wang X, Xu W. *Effect of Experimental Parameters on Needleless Electrospinning From a Conical Wire Coil*. J Appl Polym Sci 2012; 123(6): 3703-9.
- 50-He JH. *Effect on Temperature on Surface Tension of a Bubble and Hierarchical Ruptured Bubbles for Nanofiber Fabrication*. Therm Sci 2012; 16(1): 327-30.

- 51- Abdal-hay A, Oh YS, Yousef A, Pant HR, Vanegas P, Lim JK. *In Vitro Deposition of Ca-P Nanoparticles on Air Jet Spinning Nylon 6 Nanofibers Scaffold for Bone Tissue Engineering*. Appl Surf Sci 2014; 307: 69-76.
- 52- Rezvani Z, Venugopal JR, Urbanska AM, Mills DK, Ramakrishna S, Mozafari M. *A Bird's Eye View on the Use of Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Bone Tissue Engineering: Current State-of-the-Art, Emerging Directions and Future Trends*. Nanomed 2016; 12(7): 2181-200.
- 53- Elamparathi A, Punnoose AM, Kuruvilla S, Ravi M, Rao S, Paul SF. *Electrospun Polycaprolactone Matrices with Tensile Properties Suitable for Soft Tissue Engineering*. Artif Cells Nanomed Biotech 2016; 44(3): 878-84.
- 54- Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat SO, Jafari SH, Supaphol P. *A Review on Wound Dressings with an Emphasis on Electrospun Nanofibrous Polymeric Bandages*. Polym Adv Tech 2010; 21(2): 77-95.
- 55- Briggs T, Matos J, Collins G, Arinzeh TL. *Evaluating Protein Incorporation and Release in Electrospun Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering Applications*. J Biomed Mater Res A 2015; 103(10): 3117-27.
- 56- Hadisi Z, Nourmohammadi J, Haghighipour N, Heidari S. *How Direct Electrospinning in Methanol Bath Affects the Physico-Chemical and Biological Properties of Silk Fibroin Nanofibrous Scaffolds*. Micro Nano Lett 2016; 11(9): 514-7. [Persian]
- 57- Reboredo JW, Weigel T, Steinert A, Rackwitz L, Rudert M, Walles H. *Investigation of Migration and Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Five-Layered Collagenous Electrospun Scaffold Mimicking Native Cartilage Structure*. Adv Healthc Mater 2016; 5(17): 2191-8.
- 58- Zeugolis D, Li B, Lareu RR, Chan C, Raghunath M. *Collagen Solubility Testing, A Quality Assurance Step for Reproducible Electro-Spun Nano-Fibre Fabrication. A Technical Note*. J Biomat Sci-Polym E 2008; 19(10): 1307-17.
- 59- Kurečić M, Smole MS. *Electrospinning: Nanofibre Production Method*. Tekstilec 2013; 56(1): 4-12.
- 60- Wu SC, Chang WH, Dong GC, Chen KY, Chen YS, Yao CH. *Cell Adhesion and Proliferation Enhancement by Gelatin Nanofiber Scaffolds*. J Bioact Compat Polym 2011; 26(6): 565-77.
- 61- Kwon IK, Kidoaki S, Matsuda T. *Electrospun Nano-To Microfiber Fabrics Made of Biodegradable Copolyesters: Structural Characteristics, Mechanical Properties and Cell Adhesion Potential*. Biomater 2005; 26(18): 3929-39.
- 62- Rezaei F, Nikiforov A, Morent R, De Geyter N. *Plasma Modification of Poly Lactic Acid Solutions To generate High Quality Electrospun PLA Nanofibers*. Sci Rep 2018; 8(1): 2241.
- 63- Jun I, Han H-S, Edwards JR, Jeon H. *Electrospun Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering: Viewpoints on Architecture and Fabrication*. Int J Mol Sci 2018; 19(3): 745.

Electrospun Nanofibers and their Application in Tissue Repair and Engineering

Sareh Arjmand^{*1}, Alireza Partovi Baghdadeh², Amin Hamidi³, Seyed Omid Ranaei Siadat^{*4}

Review Article

Introduction: Tissue engineering is the repair and replacement of damaged tissues and requires a combination of cells, growth factor and porous scaffolds. Scaffolds, as one of the main components in tissue engineering, are used as a template for tissue regeneration and induction and guidance of growth of the new and biologically active tissues. An ideal scaffold in tissue engineering, imitating an extracellular matrix, provides a suitable environment for adhesion, growth and cell proliferation. Scaffolds have also been used as the carriers for the controlled delivery of drugs and proteins. Variety of porous scaffolds, fabricated from biological and synthetic materials and using different manufacturing methods, have been introduced. Among them nanofibrous scaffolds have attracted great attention due to remarkable advantages including the highly porous three-dimensional structure with interconnected cavities which enable the transportation of food and waste materials, as well as high surface to volume ratio. So far, different methods and techniques have been introduced for production of scaffolds with structures similar to the extracellular matrix. Amongst them electrospinning, due to easiness and more control over effective parameters, are preferred. The present study make a review about the used materials and various methods of nanofibrous scaffold fabrication using electrospinning technology, with emphasis on the use of tissue engineering application. It also discussed about the progress and challenges ahead and the goals and perspective presented for this approach.

Keywords: Tissue engineering, Scaffold, Nanofiber, Electrospinning.

Citation: Arjmand S, Partovi Baghdadeh AR, Hamidi A, RanaeiSiadat S. **Electrospun Nanofibers and Their Application in Tissue Repair and Engineering.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 27(11): 2036-51

¹Protein Research Center, Shahid Beheshti University, G. C., Tehran, Iran

²Protein Research Center, Shahid Beheshti University, G. C., Tehran, Iran

³Protein Research Center, Shahid Beheshti University, G. C., Tehran, Iran

⁴Protein Research Center, Shahid Beheshti University, G. C., Tehran, Iran

***Corresponding author: Tel:** 09121946395, **email:** s_arjmand@sbu.ac.ir, o_ranaei@sbu.ac.ir