

ساخت پچ‌های قلبی با استفاده از الکتروریسی: مروری جامع بر روش‌ها و تأثیرات آن‌ها

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۹

خلاصه

مقدمه: بیماری‌های قلبی-عروقی، به‌ویژه سکته قلبی، همچنان از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر هستند. محدودیت‌های درمان‌هایی مانند پیوند قلب، توجه پژوهشگران را به مهندسی بافت و به‌ویژه فناوری الکتروریسی برای ساخت داربست‌های نانوالیافی مشابه ماتریکس خارج سلولی قلب معطوف کرده است. **روش کار:** در این مرور، مطالعات دو دهه‌ای اخیر درباره پچ‌های قلبی الکتروریسی شده بررسی شدند. جستجو در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science با کلیدواژه‌های مرتبط با "الکتروریسی"، "پچ قلبی" و "نانوالیاف" انجام شد. مقالاتی انتخاب شدند که در آن‌ها داربست‌های الکتروریسی شده برای کاربردهای مهندسی بافت قلب ارزیابی شده بود و اطلاعات مربوط به نوع پلیمر، روش الکتروریسی و نتایج استخراج و دسته‌بندی گردید.

نتایج: بررسی مطالعات نشان داد که داربست‌های الکتروریسی‌شده پلیمری، قادر به ایجاد ساختارهایی با جهت‌گیری مناسب فیبرها هستند که تا حد زیادی معماری ماتریکس خارج سلولی میوکارد را تقلید می‌کنند. نتایج گزارش شده در مطالعات مختلف حاکی از آن است که چنین داربست‌هایی می‌توانند چسبندگی، بقا و تمایز سلول‌های قلبی (از جمله کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال) را بهبود دهند.

نتیجه‌گیری: مجموع شواهد موجود نشان می‌دهد که داربست‌های نانوالیافی حاصل از الکتروریسی، پتانسیل بالایی برای توسعه پچ‌های قلبی در مهندسی بافت قلب دارند و می‌توانند محیطی مناسب برای حمایت از سلول‌های قلبی و بهبود بازسازی بافتی فراهم آورند. با وجود پیشرفت‌های چشم‌گیر، نیاز به مطالعات بیشتر برای بهینه‌سازی ترکیب مواد، معماری داربست و ارزیابی عملکرد در مدل‌های پیش‌بالینی وجود دارد. در مجموع، فناوری الکتروریسی می‌تواند به‌عنوان یکی از امیدبخش‌ترین رویکردها در طراحی درمان‌های جایگزین برای روش‌های مرسوم در بازسازی میوکارد آسیب‌دیده در آینده‌ای نه‌چندان دور مطرح شود.

کلمات کلیدی: الکتروریسی، داربست، مهندسی بافت قلب، پچ‌های قلبی.

حانیه قناد قرصی^۱

زینب نشاطی^۲ و *

نوید رمضانیان^۴

^۱ کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

^۳ پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

^۴ استادیار، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

*Email: neshati@mail.um.ac.ir

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی همچنان از مهم‌ترین عوامل ناتوانی در سطح جهان به شمار می‌آیند و سالانه توان عملکردی و کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهند (۱). این گروه از اختلالات همچنان رتبه نخست مرگ‌ومیر جهانی را در اختیار دارند و پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهد که تا سال ۲۰۳۰ میلادی، شمار قربانیان آن‌ها می‌تواند به مرز بیش از بیست‌وسه میلیون و ششصد هزار نفر برسد؛ رقمی که چشم‌اندازی هشداردهنده از بار جهانی این بیماری‌ها ارائه می‌دهد (۲-۱). در میان پیامدهای حاد و تهدیدکننده حیات، انفارکتوس میوکارد یکی از مهم‌ترین رویدادهاست که در اثر انسداد کامل یا تقریباً کامل شریان کرونری رخ می‌دهد و خون‌رسانی به بخشی از میوکارد را مختل می‌کند (۳). پیامد این انسداد، از بین رفتن گسترده کاردیومیوسیت‌ها است؛ به‌طوری‌که معمولاً حدود یک میلیارد کاردیومیوسیت دچار مرگ سلولی می‌شوند. فعال‌شدن فیروبلاست‌ها و ایجاد بافت فیروزی در پی این آسیب، سبب بازآرایی نامطلوب ساختار قلب در هر دو بطن شده و در موارد پیش‌رونده، مسیر را به سوی نارسایی قلبی هموار می‌کند (۴-۵). گرچه مجموعه‌ای از درمان‌های دارویی، روش‌های مداخله‌ای نظیر استنت‌گذاری، جراحی بای‌پس عروق کرونر و در مراحل پیشرفته، پیوند قلب در دسترس هستند، اما این گزینه‌ها عمدتاً بر بازگشایی عروق و کنترل علائم تمرکز دارند و توانایی بازسازی بافت آسیب‌دیده قلب را ندارند (۴-۳). افزون بر این، محدودیت در تعداد اهداکنندگان و خطر بالای رد پیوند از سوی سیستم ایمنی، از چالش‌های اساسی در مسیر درمان‌های مبتنی بر پیوند محسوب می‌شود (۵). از این رو، توجه به راهبردهای مهندسی بافت قلب با هدف بازآرایی میکروساختار، حمایت از رشد و تمایز سلولی و افزایش عملکرد بافت آسیب‌دیده، به‌عنوان یک مسیر امیدوارکننده در حال گسترش است. این شاخه تلاش می‌کند ریزمحیطی مشابه محیط طبیعی قلب ایجاد کند تا سلول‌ها بتوانند در کنار هم آرایشی سازمان‌یافته پیدا کنند و در نهایت یک بافت عملکردی با توان انقباض و انتقال پیام الکتریکی تشکیل شود. کاربردهای این دستاوردها بسیار گسترده‌اند و از

مدل‌سازی بیماری‌ها و غربالگری دارو گرفته تا ترمیم نواحی میوکارد آسیب‌دیده را در بر می‌گیرند (۶). افزون بر بیماران نیازمند پیوند قلب، افرادی که به‌دلیل مشکلات ساختاری به تعویض دریچه یا رگ‌های خونی نیاز دارند نیز می‌توانند از پیشرفت‌های مهندسی بافت قلب بهره‌مند شوند (۷).

در این چارچوب، ساخت پیچ‌های قلبی به‌عنوان داربست‌های زیست‌سازگار، می‌تواند نقش کلیدی در ایجاد محیط مناسب برای سلول‌ها و تسهیل ترمیم ایفا کند (۸). فناوری الکتروریسی به دلیل توانایی تولید نانوالیاف هم‌راستا/تصادفی با تخلخل بالا و سطح ویژه مناسب، به یکی از روش‌های پرکاربرد در ساخت داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت قلب تبدیل شده است (۹). در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی در سطح جهان و همچنین در پژوهش‌های داخلی، به انتخاب پلیمرهای طبیعی، سنتزی و کامپوزیتی برای بهینه‌سازی زیست‌سازگاری، خواص مکانیکی و رفتار زیستی داربست‌های الکتروریسی شده پرداخته‌اند. همچنین گزارش‌های متنوعی درباره نقش ویژگی‌های داربست از جمله تخلخل، اندازه منافذ، ریخت‌شناسی الیاف، هم‌راستایی الیاف، خواص سطحی و (در برخی رویکردها) خواص الکتریکی در هدایت برهم‌کنش سلول-داربست و افزایش پتانسیل ترمیم ارائه شده است. با این وجود، دستیابی به یک پیچ قلبی با عملکرد پایدار و نزدیک به شرایط فیزیولوژیک، همچنان با چالش‌هایی همراه است؛ از جمله حساسیت بالای الکتروریسی به پارامترهای فرایندی و وابستگی مستقیم ساختار نهایی داربست به شرایطی مانند ولتاژ، غلظت محلول، نرخ تزریق، فاصله سوزن تا کلکتور، دما و رطوبت محیط، و غیره. علاوه بر این، از آنجا که رگ‌زایی نقش تعیین‌کننده‌ای در زنده‌مانی سلول‌ها، کاهش نکروز و تسهیل ادغام بافتی در محیط پس از انفارکتوس دارد، بررسی نظام‌مند اثر خواص حاصل از داربست بر فرایند رگ‌زایی ضروری به‌نظر می‌رسد.

بر این اساس، هدف از این مقاله مروری ارائه یک چارچوب تحلیلی و جامع از ساخت پیچ‌های قلبی با استفاده از الکتروریسی است؛ به‌گونه‌ای که با تمرکز بر انواع پلیمرهای مورد استفاده در

تحقیقات زیست‌پزشکی، ویژگی‌های داربست‌های مهندسی بافت، انواع روش‌های الکتروریسی، پارامترهای فرایند و تاثیر آن در فرایند رگ‌زایی به تصویر روشن‌تری از مسیرهای بهینه‌سازی این فناوری ارائه شود.

روش کار

در این پژوهش، مطالعات اخیر مرتبط با ساخت پچ‌های قلبی با استفاده از الکتروریسی مورد بررسی قرار گرفت. جستجوی متون در پایگاه‌های داده‌ای مانند PubMed، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های ترکیبی انجام شد. کلیدواژه‌ها شامل مواردی از قبیل: Electrospinning، Cardiac Myocardial infarction، patch/Cardiac patches، Scaffold/Biodegradable scaffold، Polymer، Nanofibers، Angiogenesis بود. در مرحله جستجوی اولیه، ۱۶۳ مقاله و منبع علمی مرتبط شناسایی و مورد بررسی قرار گرفت. پس از ارزیابی ارتباط موضوعی، حذف منابع تکراری و کنار گذاشتن مطالعات فاقد ارتباط مستقیم با هدف مقاله، در نهایت ۹۹ منبع علمی برای نگارش مقاله انتخاب و استفاده شد. معیارهای ورود شامل مقالات پژوهشی و مروری منتشرشده در دو دهه اخیر با محوریت نوع پلیمرهای مورد استفاده، روش الکتروریسی، پارامترهای موثر بر الکتروریسی و نتایج کلی در مورد کارایی پچ‌های قلبی الکتروریسی‌شده بود. معیارهای خروج شامل مقالات غیرمرتبط، منابع تکراری، چکیده همایش‌ها، گزارش‌های کوتاه و مطالعات فاقد اطلاعات کافی در زمینه ساخت یا عملکرد پچ‌های قلبی بود. برای تحلیل و سازمان‌دهی یافته‌ها، مقالات منتخب ابتدا بر اساس نوع پلیمر به کاررفته در ساخت داربست دسته‌بندی شدند. سپس اطلاعات مرتبط با نوع سلول مورد استفاده و نتایج حاصل از هر پژوهش استخراج گردید.

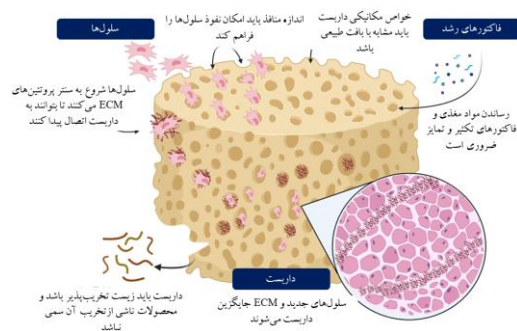
نتایج

اصطلاح «مهندسی بافت» نخستین بار در اوایل دهه ۱۹۹۰ توسط لانگر و وکانتی^۱ وارد ادبیات علمی شد؛ مفهومی که از زمان معرفی تاکنون یکی از پایه‌ای‌ترین تعاریف این حوزه را شکل

داده است. بر اساس دیدگاه آنان، هدف این حوزه ایجاد سامانه‌هایی زیستی است که قادر باشند عملکرد یک بافت را بازگردانند، تقویت کنند یا نقش آن را جایگزین نمایند (۱۰). با گسترش دانش زیستی و فناوری‌های نوظهور، مهندسی بافت به‌عنوان یک رویکرد تحول‌آفرین برای تولید اندام‌های جایگزین، ترمیم آسیب‌های بافتی و ایجاد ساختارهای زیستی عملکردی مطرح شده است (۱۱). بافت‌های زنده، معماری سه‌بعدی بسیار پیچیده‌ای دارند و رفتار مکانیکی آن‌ها از شبکه‌ای منسجم و سازمان‌یافته از اجزا ناشی می‌شود. بنابراین یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در مهندسی بافت، بازآفرینی این معماری در قالب داربست‌های زیستی است (۱۲). این حوزه ماهیتی کاملاً میان‌رشته‌ای دارد و از هم‌افزایی علوم مختلفی مانند زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، علم مواد، مهندسی، شیمی و پزشکی شکل گرفته است (۱۰). مدل‌های مهندسی بافت عموماً بر سه مؤلفه اصلی تکیه دارند: داربست مناسب، سلول‌ها و مولکول‌های زیست‌فعالی که رشد و تمایز سلولی را هدایت می‌کنند (۱۳). بیشتر سلول‌های موجود در بافت‌های بدن انسان برای بقا و عملکرد صحیح به چسبندگی وابسته‌اند و این اتصال معمولاً از طریق ماتریکس خارج سلولی (ECM)^۲ برقرار می‌شود. ECM ساختاری فیبری و پیچیده دارد و بسیاری از اجزای آن در مقیاس نانومتری سازمان یافته‌اند؛ برای نمونه، قطر الیاف کلاژن در محدوده ۵۰-۲۰۰ nm بوده و مولکول‌های فیبرونکتین که ۶۰-۷۰ nm طول و ۲-۳ nm ضخامت دارند. به همین دلیل طراحی داربست‌هایی با ویژگی‌های نانومقیاس اهمیت ویژه‌ای دارد و می‌تواند به تقلید بهتر خصوصیات طبیعی ECM کمک کند (۱۴). در میان بافت‌های مختلف بدن، قلب یکی از کم‌ظرفیت‌ترین‌ها از نظر توانایی بازسازی ذاتی به شمار می‌رود که ناشی از عدم توانایی بازسازی کاردیومیوسیت‌ها پس از انفارکتوس است (۱۷-۱۵). از این‌رو سرعت بخشیدن به ترمیم بخش‌های آسیب‌دیده عضله قلب، عروق کرونر یا دریچه‌ها، یکی از اهداف اساسی مهندسی بافت قلب است (۳).

² Extracellular matrix (ECM)

¹ Langer & Vacanti



شکل ۱. تصویری از یک داربست مهندسی بافت. در مهندسی بافت، سلول‌ها همراه با فاکتورهای رشد و سایر مولکول‌های زیست‌فعال، بر روی داربست‌های زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر کشت داده می‌شوند تا با تقلید از ریزمحیط طبیعی، به تشکیل و بازسازی بافت‌ها منجر شود (۱۳).

پلیمرهای مورد استفاده در کاربردهای زیست‌پزشکی
پلیمرهای مورد استفاده در کاربردهای زیست‌پزشکی شامل پلیمرهای طبیعی و پلیمرهای سنتزی هستند (۲۱). پلیمرهای طبیعی دارای ویژگی‌هایی از جمله داشتن منشأ طبیعی، زیست‌سازگاری و وجود توالی‌های چسبنده که چسبندگی و تمایز سلولی را تسهیل می‌کنند^۱ هستند (۲۱). از جمله پلیمرهای طبیعی رایج در این زمینه می‌توان به کیتوزان (۱۹-۲۰)، ژلاتین (۲۲)، سلولز (۲۳)، آلژینات (۲۴) کلاژن (Col) (۲۵)^۴ و غیره اشاره کرد که در جدول ۱ به بررسی مزایا و معایب برخی از آن‌ها پرداخته شده است (۲۶).

جدول ۱. بررسی مزایا و معایب برخی از پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در مهندسی بافت قلب

پلیمر	مزایا	معایب	منبع
فیبرین	محصولات تخریب غیر سمی، الاستیسیته بالا، زیست‌سازگاری عالی، سرعت تخریب قابل کنترل و تقویت کننده اتصالات سلولی	تمایل به جمع شدن، خواص مکانیکی ضعیف و احتمال انتقال بیماری	(۲۷، ۲۸)
Col	سمیت کم، زیست‌سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری، نفوذپذیری خوب، حساسیت کم، ساختار متخلخل و	خواص مکانیکی و الکتریکی ضعیف	(۲۵، ۲۹)

^۴ Collagen (Col)

یک داربست مناسب باید مجموعه‌ای از ویژگی‌ها را در خود جای دهد؛ از جمله زیست‌سازگاری، قابلیت زیست تخریب‌پذیری کنترل‌شده، تخلخل کافی و به هم پیوسته، نسبت سطح به حجم مطلوب، عدم سمیت و ویژگی‌های مکانیکی هماهنگ با بافت هدف (شکل ۱). (۱۸). در مهندسی بافت قلب، طراحی داربست‌ها مستلزم تقلید دقیق از خواص الکتریکی، مکانیکی، ساختاری و بیوشیمیایی میوکارد طبیعی است. رسانایی الکتریکی داربست، که نقشی کلیدی در انتقال سیگنال‌های الکتریکی ایفا می‌کند، می‌تواند با ادغام مواد رسانا مانند گرافن، نانولوله‌های کربنی (CNTs)^۱ یا پلی‌پیرول (PPy)^۲ در ساختار داربست حاصل شود. این امر امکان ایجاد یک رابط بیوالکترونیکی کارآمد را فراهم می‌آورد (۹، ۱۵). از منظر ساختاری، اندازه منافذ مطلوب در محدوده ۱۰-۱۰۰ μm و قطر الیاف بین ۵۰-۲۰۰ μm و به طور خاص برای نانوالیاف، حدود ۵۰۰ nm، برای بهینه‌سازی چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های قلبی (علی‌الخصوص کاردیومیوسیت‌ها) توصیه می‌شود (۱۸، ۱۶). علاوه بر این، هم‌ترازی ناهمسانگرد^۳ الیاف، که مشخصه ساختار لایه‌ای میوکارد است، برای هدایت جهت‌دار سیگنال‌ها و نیروهای انقباضی حیاتی است (۱۹). خواص مکانیکی داربست نیز باید با استفاده از الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر که دارای مدول یانگ نسبتاً پایین (برای انطباق با نرمی بافت قلب) همراه با استحکام کششی بالا (حداکثر تنش قابل تحمل پیش از شکست) و قابلیت کشیدگی قابل توجه هستند، بهینه‌سازی باید شود تا بتواند پشتیبانی مکانیکی لازم را در طول بازسازی بافت فراهم آورد (۲۰). در نهایت، شیمی سطح داربست، شامل زیست‌سازگاری و ترشوندگی مناسب، باید برای تقویت اتصال سلولی، تکثیر و زنده ماندن سلول‌های قلبی طراحی شود، که تمامی این پارامترها در کنار هم، زمینه را برای بازسازی موفقیت‌آمیز بافت قلبی فراهم می‌سازند (۱۹).

^۱ Carbon nanotubes (CNTs)

^۲ Polypyrrole (PPy)

^۳ Anisotropic alignment

جدول ۲. بررسی مزایا و معایب برخی از پلیمرهای سنتزی مورد استفاده در مهندسی بافت قلب

پلیمر	مزایا	معایب	منبع
PGA	زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر، حلالیت کم در حلال‌های آلی، بالا (از دست دادن محصولات تخریب غیر سمی استحکام مکانیکی بعد از ۲-۴ هفته)، حلالیت ضعیف	سرعت تخریب (۴۰،۴۵)	
PLA	زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر، غیر سمی بودن و یکپارچگی طولانی مدت مکانیکی خوب	زمان تخریب (۴۱،۴۵)	
PLGA	زیست‌سازگار، اتصال و تکثیر زیست‌تخریب‌پذیری، سرعت سلولی ضعیف تخریب قابل تنظیم، غیر سمی بودن، حلالیت کم در حلال‌های آلی و خواص مکانیکی مناسب	زمان تخریب (۲۱،۴۶)	
PCL	زیست‌سازگار، غیر سمی بودن و خواص مکانیکی	زمان تخریب (۴۷،۴۸)	
PU	زیست‌سازگار، غیر سمی بودن، خاصیت ارتجاعی و خواص مکانیکی مشابه با بافت‌های طبیعی بدن	زمان تخریب (۴۹،۵۰)	
PEG	حلالیت در حلال‌های آلی رایج، محیط‌آیده‌آلی (۵۱،۵۲)، غیر سمی بودن، زیست‌سازگار و غیر برای رشد، آنتی‌ژنیک	چسبندگی و بقای سلولی نیست	

پلیمرهای طبیعی دارای معایبی از جمله خواص مکانیکی ناکافی، تخریب سریع، خطر آلودگی، خواص متغیر بسته به روش استخراج و هزینه تولید بالا هستند و پلیمرهای سنتزی دارای معایبی از جمله زیست‌سازگاری کمتر نسبت به پلیمرهای طبیعی و خطر عوارض جانبی محصولات ناشی از تخریب هستند (۲۱). پس یک استراتژی برای بهبود استفاده از مزایای پلیمرهای طبیعی و ستازی در کاربردهای زیست‌پزشکی از طریق طراحی کامپوزیت‌های طبیعی/سنتزی است.

ایمنی‌زایی کم	زیست‌سازگاری و	دمای ذوب (۳۰،۳۱)	ژلاتین
زیست‌تخریب‌پذیری، غیر سمی بودن	پایین، انحلال سریع در آب، عدم یکپارچگی ساختاری سه بعدی		
زیست‌سازگاری بالا، زیست‌تخریب‌پذیری، غیر سمی، مقرون به صرفه	آب دوستی بالا، جذب پروتئین کم	(۳۲،۳۳)	آلژینات
سازگاری سلولی و سفتی ذاتی	مشتق شده از سلول سارکوم موشی	(۳۴،۳۵)	ماتریژل
عدم سمیت، غیر ایمنی‌زایی، زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر، فعالیت ضد میکروبی عالی و پردازش‌پذیری	بیش از حد شکننده، حلالیت محدود در pH فیزیولوژیکی	(۳۶،۳۷)	کیتوزان

پلیمرهای سنتزی دارای ویژگی‌هایی از جمله خواص مکانیکی مناسب، خواص شیمیایی و مکانیکی بسیار تکرارپذیر، هزینه تولید پایین و پاسخ ایمنی کم هستند (۲۱). از جمله پلیمرهای سنتزی که کاربرد گسترده‌ای در کاربردهای زیست‌پزشکی دارند می‌توان به پلی‌یورتان (PU)^۱، پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)^۲، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)^۳، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)^۴، پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA)^۵، پلی‌اتیلن‌ایمین (۴۳)، پلی-ε-کاپرولاکتون (PCL)^۶ (۴۴) و غیره اشاره کرد که در جدول ۲ مزایا و معایب برخی از آن‌ها بررسی شده است (۲۶) (جدول ۲).

^۱ Polyurethane (PU)

^۲ Polyethylene glycol (PEG)

^۳ Polyglycolic acid (PGA)

^۴ Polylactic acid (PLA)

^۵ Poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)

^۶ Poly(ε-caprolactone) (PCL)

روش‌های ساخت داربست

انتخاب روش ساخت داربست، عاملی حیاتی در تعیین خواص و عملکرد نهایی آن در مهندسی بافت قلب است. برخی از این روش‌ها شامل خشک‌کن انجمادی^۱، ریخته‌گری حلال/لیچینگ ذرات^۲، الکتروریسی^۳ و غیره هستند (۵۳، ۵۴). الکتروریسی، به‌عنوان یکی از روش‌های برجسته، امکان تولید الیاف پلیمری با قطرهای نانومتری تا میکرومتری را فراهم می‌آورد که ساختاری شبیه به ECM طبیعی قلب دارند. این روش را می‌توان بر پایه محلول پلیمری (با حل کردن پلیمر در حلال و سپس اعمال میدان الکتریکی) یا پلیمر مذاب (با ذوب کردن پلیمر و اعمال میدان الکتریکی) اجرا کرد (۵۴).

الکتروریسی

تاریخچه الکتروریسی با مشاهدات اولیه گیلبرت^۴ در سال ۱۶۰۰ از جاذبه الکترواستاتیکی مایعات آغاز شد، اما اولین حق اختراع مرتبط در سال ۱۹۰۰ توسط کولی^۵ به ثبت رسید. فرمهاله^۶ بین سال‌های ۱۹۴۴-۱۹۳۳ حداقل ۲۲ اختراع در این زمینه ارائه داد. پایه‌های نظری این فرآیند در سال‌های ۱۹۶۹-۱۹۶۴ توسط تیلور^۷ با مدل‌سازی مخروط تیلور شکل گرفت. در اوایل دهه ۱۹۹۰، گروه رنکر^۸ و دیگران موفق به تولید نانوالیاف الکتروریسی شده شدند و این اصطلاح را رایج ساختند. از سال ۱۹۹۵ به بعد، تعداد مقالات منتشر شده در حوزه الکتروریسی به‌طور تصاعدی افزایش یافته است (۵۵).

فرآیند الکتروریسی، که منجر به تولید نانوالیاف با ساختار کنترل‌شده می‌شود، از اجزای اصلی و مراحل مشخصی تشکیل شده است. اجزای ضروری این سیستم شامل یک منبع تغذیه ولتاژ بالا، یک سیستم توزیع مایع (مانند سرنگ یا مخزن متصل به سوزن فلزی) که با یک پمپ سرنگ دقیق کنترل می‌شود، و

یک کلکتور برای جمع‌آوری الیاف است (شکل ۲-الف) (۵۴، ۵۶).

پیش از آغاز فرآیند، محلول الکتروریسی آماده‌سازی می‌شود. این محلول می‌تواند ماهیت‌های مختلفی داشته باشد؛ از محلول‌های پلیمری رایج گرفته تا سیستم‌های سل-ژل، سوسپانسیون‌های حاوی ذرات، پلیمرهای مذاب یا حتی مولکول‌های زیستی. مایع آماده‌شده سپس به داخل سرنگ منتقل شده و توسط پمپ سرنگ با نرخ ثابت به سمت نوک سوزن فلزی هدایت می‌شود. به دلیل کشش سطحی مایع، قطره‌ای معلق در انتهای سوزن شکل می‌گیرد. هنگامی که ولتاژ بالا (معمولاً مثبت) به سوزن رسانا اعمال می‌شود، یک میدان الکتریکی قوی بین نوک سوزن و کلکتور برقرار می‌گردد. این میدان موجب قطبی شدن مایع در نوک سوزن شده و قطره معلق، بار مثبت القایی را حمل می‌کند. نیروی الکترواستاتیکی وارد بر قطره باردار، با کشش سطحی مقابله کرده و آن را افزایش می‌دهد. با افزایش تدریجی ولتاژ اعمالی، قطره به‌طور مداوم کشیده شده و ساختاری مخروطی شکل به نام مخروط تیلور در نوک آن پدیدار می‌شود. پس از رسیدن به نقطه بحرانی ولتاژ، جت مایعی از رأس مخروط تیلور گسیل می‌شود. این جت، که حامل بار الکتریکی است، تحت تأثیر نیروی الکترواستاتیک شتاب می‌گیرد. در فواصل کوتاه از نوک سوزن، جت عمدتاً به صورت یک خط مستقیم و با شتاب کم حرکت می‌کند، که این امر ناشی از تنش طولی اعمال‌شده توسط نیروی الکترواستاتیک بر بارهای حمل‌شده در جت است. با این حال، در نقطه‌ای مشخص (که معمولاً چند سانتی‌متر دورتر از نوک سوزن قرار دارد)، جت دچار ناپایداری شده و به صورت حرکتی مارپیچی با شتاب بالا شروع به حرکت می‌کند. این ناپایداری و حرکات دینامیکی جت، منجر به کشیده شدن و نازک شدن شدید آن شده و در نهایت، نانوالیاف با قطر نانومتری بر روی سطح کلکتور رسوب می‌کنند (شکل ۲-ب) (۵۴، ۵۶).

¹ Freeze-drying

² Solvent casting/particulate leaching

³ Electrospinning

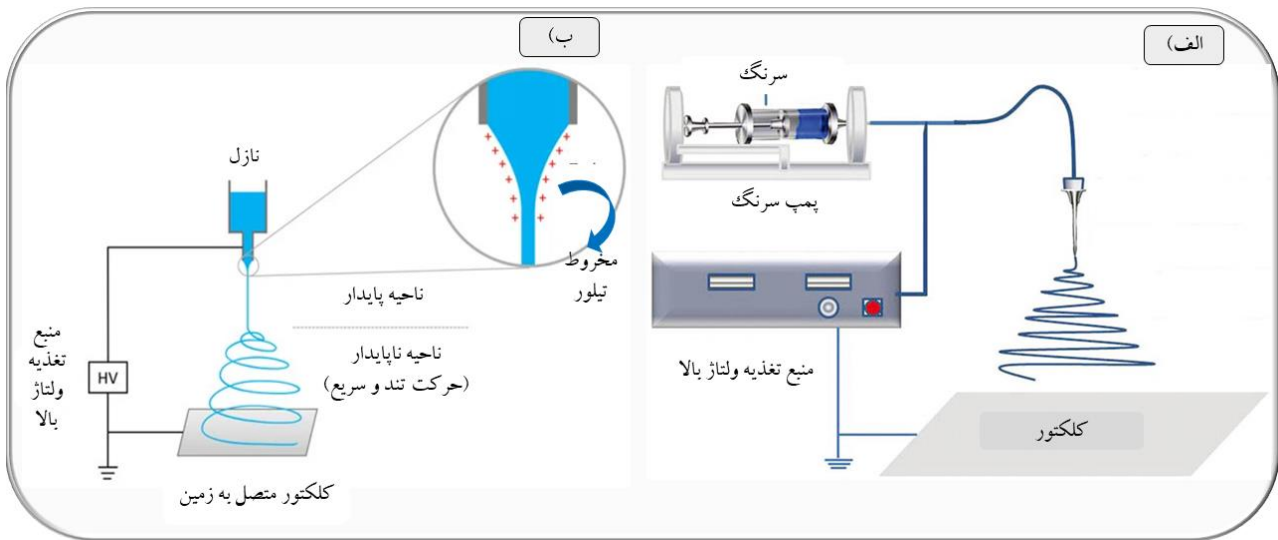
⁴ Gilbert

⁵ Cooley

⁶ Formhals

⁷ Taylor

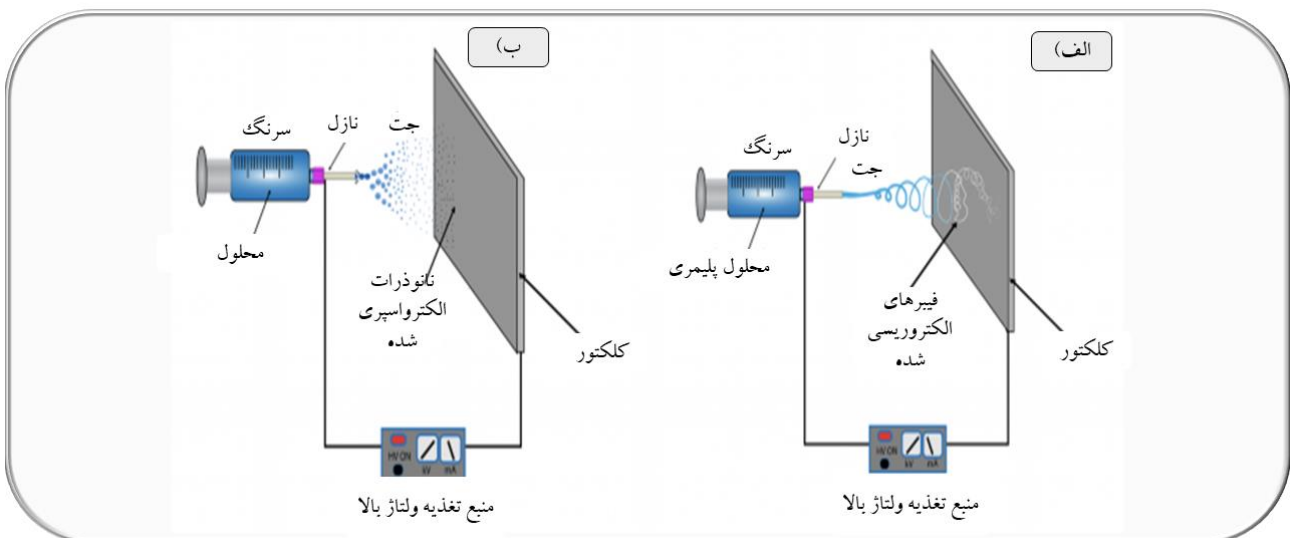
⁸ Renker



شکل ۲. الف) الکتروریسی و اجزای آن. ب) آغاز فرایند الکتروریسی. با اعمال ولتاژ بالا، محلول پلیمری از ناحیه نازل باردار شده به سمت کلکتور کشیده می‌شود. پس از رسیدن نیروهای الکترواستاتیک به مقدار بحرانی، رشته از حالت مخروطی خارج و به صورت نانوالیاف روی کلکتور جمع می‌شود (۵۶).

الکتروریسی را تشکیل می‌دهد، قادر به تولید نانوالیاف با نسبت ابعادی بالا است (شکل ۳. الف) (۵۶). در مقابل، هنگامی که پیوستگی مولکولی محلول محدود است، نیروهای الکترواستاتیکی غالب بر نیروهای سطحی عمل کرده و سبب شکست جت به قطرات مجزا می‌شوند. این فرآیند، الکترواسپری نام دارد (شکل ۳. ب) (۵۶).

ماهیت پیوستگی بین مولکولی محلول مورد استفاده، تعیین کننده اصلی مسیر فرآیند پلیمریزاسیون ولتاژ بالا است. در صورتی که محلول دارای پیوستگی مولکولی بالا باشد، برهمکنش‌های قوی بین زنجیره‌های پلیمری از گسستگی جت مایع در حین اعمال میدان الکتریکی ممانعت به عمل آورده و منجر به تشکیل ساختارهای فیبری پیوسته می‌گردد. این پدیده، که اساس



شکل ۳. مقایسه الکتروریسی و الکترواسپری. الف) الکتروریسی. ب) الکترواسپری. پیوستگی مولکولی محلول، مسیر فرآیند پلیمریزاسیون ولتاژ بالا را تعیین می‌کند. پیوستگی بالا منجر به تشکیل الیاف پیوسته از طریق الکتروریسی می‌شود، در حالی که پیوستگی محدود به شکست جت و تشکیل قطرات از طریق فرآیند الکترواسپری می‌گردد (۵۶).

مطالعه‌ای توسط شکرایی و همکاران (۲۰۱۹) به منظور ارزیابی پتانسیل کاربرد همزمان این دو فناوری در ساخت مواد زیست‌سازگار، به ویژه برای مهندسی بافت قلبی، انجام شد (۶۵). در این تحقیق، نانوالیاف ماتریکس پلیمری از جنس ترموپلاستیک پلی‌یورتان (TPU)^۱ از طریق فرآیند الکتروریسی سنتز گردید. نانولوله‌های کربنی چندجداره (MWCNT)^۲ به عنوان عامل تقویت کننده و افزایش دهنده رسانایی، از طریق فرآیند الکترواسپری به شبکه پلیمری TPU افزوده شدند تا یک کامپوزیت هیبریدی حاصل شود. پس از تولید داربست‌های کامپوزیتی، سنجش‌های مربوط به زیست‌سازگاری شامل کشت سلول‌های H9C2 و سلول‌های اندوتلیال وریدی بند ناف انسان (HUVECs)^۳ بر روی سطوح مواد صورت پذیرفت. نتایج حاکی از آن بود که افزایش MWCNTs منجر به کاهش میانگین قطر نانوالیاف TPU گردید. علاوه بر این، گنجاندن MWCNTs باعث بهبود چشم‌گیر خواص مکانیکی و الکتریکی کامپوزیت شد؛ به طور مشخص، افزایش در استحکام کششی، مدول ینگ و رسانایی الکتریکی مشاهده گردید. همچنین، آب‌دوستی سطح داربست‌ها بهبود یافت که عامل مهمی در برهمکنش‌های سلولی محسوب می‌شود. تحلیل‌های زیست‌سازگاری، دال بر انطباق‌پذیری مناسب داربست‌ها با هر دو رده سلولی H9C2 و HUVECs بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده آن است که رویکرد ترکیبی الکتروریسی-الکترواسپری، راهکاری مؤثر برای طراحی و تولید نانوالیاف رسانایی زیست‌سازگار با پتانسیل بالا در کاربردهای مهندسی بافت قلبی، به ویژه در بهبود انطباق سلولی و تسهیل برهمکنش‌های سلول-ماتریکس، فراهم می‌آورد (شکل ۴) (۵۷).

انواع روش‌های الکتروریسی

فرآیند الکتروریسی، به عنوان یک روش پیشرو در تولید نانوالیاف، امکان سنتز مواد پلیمری را با طیف وسیعی از ساختارها و کارکردها فراهم می‌آورد. این روش به طور کلی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شود: (۱) الکتروریسی محلول و (۲)

الکتروریسی ترکیبی

الکتروریسی ترکیبی، که به عنوان یک رویکرد پایه‌ای در این حوزه محسوب می‌شود، شامل پراکنده سازی یا انحلال مستقیم دارو یا مولکول زیستی در محلول پلیمری پیش از فرآیند الکتروریسی است. نتیجه این فرآیند، تولید نانوالیافی است که عامل زیست‌فعال به صورت یکنواخت در سراسر ساختار آن‌ها توزیع شده است (شکل ۸ الف). (۵۹). اگرچه این روش از نظر سادگی عملیاتی نسبت به تکنیک‌های پیچیده‌تری مانند الکتروریسی هم‌محور یا امولسیون برتری دارد، اما با محدودیت‌های قابل توجهی روبروست. یکی از چالش‌های اساسی، استفاده از حلال‌های آلی است که می‌تواند منجر به دناتوراسیون پروتئین‌ها و کاهش فعالیت زیستی آن‌ها شود (۶۰). علاوه بر این، ماهیت باردار ذاتی بسیاری از مولکول‌های زیستی ممکن است باعث مهاجرت آن‌ها به سطح جت الکتروریسی شده و در نتیجه، توزیع ناهمگون آن‌ها بر سطح خارجی نانوالیاف به جای محصور شدن درونی گردد (شکل ۸ الف) (۶۰). در مطالعه‌ای پیشگامانه، پرابهاکاران^۵ و همکاران (۲۰۱۴) با استفاده از الکتروریسی ترکیبی، داربست‌هایی از جنس کوپلیمر PLGA و Col را سنتز کردند. پس از کشت سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs)^۶ بر روی این داربست‌ها، مشخص گردید که خواص مکانیکی مطلوب و آب‌دوستی بالای این ساختارها، به طور قابل توجهی تمایز سلولی ESCs به سلول‌های کاردیومیوسیت را تسهیل و تقویت می‌کند (شکل ۵) (۴۲).

⁴ Coaxial electrospinning

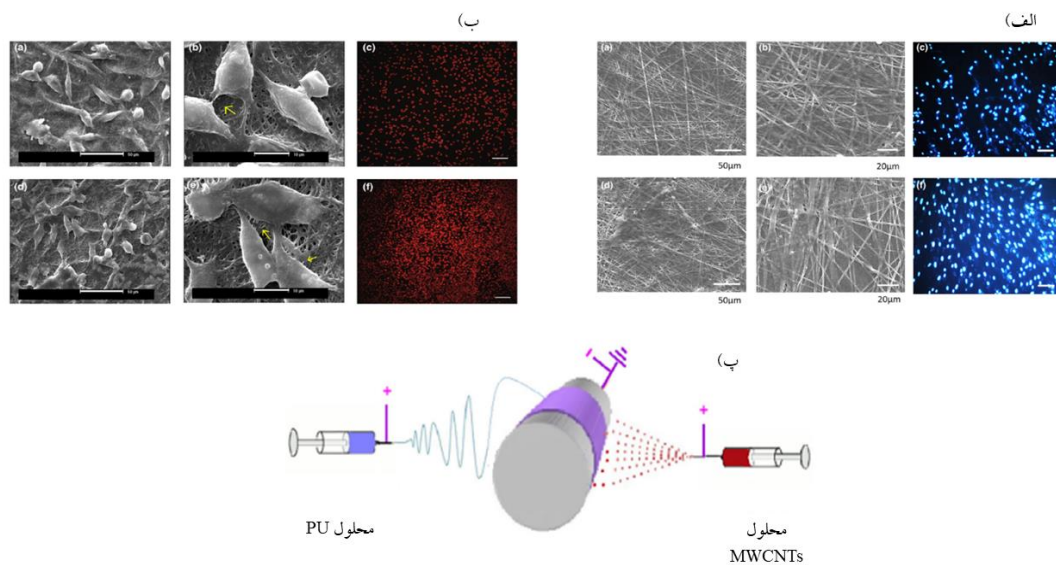
⁵ Prabhakaran

⁶ Embryonic stem cells (ESCs)

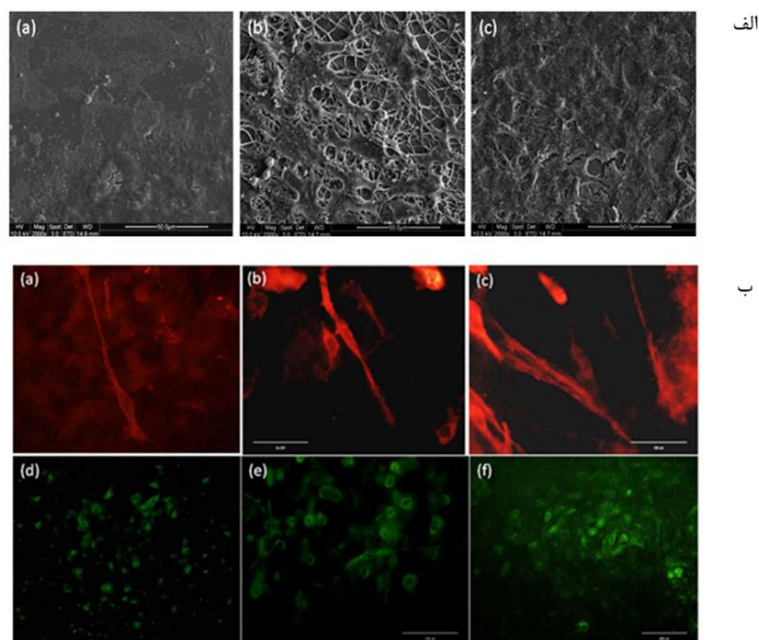
¹ Thermoplastic polyurethane (TPU)

² Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)

³ Human umbilical endothelial cells (HUVECs)



شکل ۴. الف). تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) سلول‌های H9c2 روی TPU (a,b) و CNT/TPU 2:10 wt% (d,e) پس از ۲ روز. (نوارهای مقیاس: ۱۰۰ μm برای a و d و ۲۰ μm برای b و e). تصاویر فلورسنت سلول‌های رنگ‌آمیزی شده با ۴،۶-دی‌آمیدینو-۲-فنیل‌ایندول (DAPI)^۲ روی (c) TPU و CNT/TPU 2:10 (f) پس از ۲ روز. (ب) تصاویر SEM از سلول‌های HUVEC کشت شده روی نانوالیاف TPU (a,b) و CNT/TPU 2:10 (c,d) پس از ۲ روز. تصاویر فلورسنت پروپیدیوم یدید (PI)^۳ از سلول‌های کشت شده بر روی نانوکامپوزیت PU (c) و CNT/TPU 2:10 (f) پس از ۲ روز. فلوئیدیای سلول‌ها برجسته شدند (پ) ساخت داربست CNT/TPU با روش الکتروریسی و الکترواسپری همزمان (۵۷).



شکل ۵. الف) ریخت‌شناسی کاردیومیوسیت‌های تمایز یافته با ESC روی (a) صفحات کشت سلولی، (b) نانوالیاف PLGA، و (c) نانوالیاف PLGA/Col. مشاهده شده با میکروسکوپ SEM. (ب) بیان پروتئین خاص قلب اکینین (a-c) و کانکسین ۴۳ (d-f) در صفحات کشت سلولی (a,d). نانوالیاف PLGA (b,e) و PLGA/Col (c,f) (۴۲).

^۱ Scanning electron microscope (SEM)

^۲ 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)

^۳ Propidium iodide (PI)

الکتروریسی هم‌محور

الکتروریسی هم‌محور به عنوان یک تکنیک پیشرفته تر، امکان تولید نانوالیاف با ساختار چندلایه (مانند پوسته-هسته) را فراهم می‌آورد. در این روش، دو نازل هم‌محور به یک منبع ولتاژ بالا متصل شده و دو محلول پلیمری یا حاوی عامل زیست‌فعال به صورت همزمان پمپ می‌شوند. این پیکربندی امکان قرار دادن دارو یا مولکول زیستی را در جت داخلی (هسته) و پلیمر حامل را در جت خارجی (پوسته) فراهم می‌سازد (۵۸). مزیت کلیدی این تکنیک، محافظت از مولکول زیستی حساس در برابر حلال‌های مورد استفاده در جت خارجی و همچنین حفظ فعالیت زیستی آن در محیط‌های زیستی پیچیده است (۵۸). این رویکرد به طور مؤثر بر مشکل دنا تورا سیون یا از دست رفتن فعالیت داروها/مولکول‌های زیستی که در الکتروریسی ترکیبی مشاهده می‌شود، غلبه می‌کند (شکل ۸ ب) (۶۱). در تحقیقی که توسط راویچاندران^۱ و همکاران (۲۰۱۳) انجام شد، داربست‌هایی از جنس کامپوزیت پلی‌گلیسرول سبکات (PGS)^۲ و ژلاتین با استفاده از الکتروریسی هم‌محور تولید گردید. پس از کشت سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ADSCs)^۳ بر روی این داربست‌ها، نتایج ایمونوسیتوشیمی و ریخت‌شناسی حاکی از بیان فزاینده پروتئین‌های نشانگر قلبی اختصاصی، از جمله اکتینین، تروپونین و کانکسین ۴۳، و همچنین تشکیل ساختارهای چند هسته‌ای بود. این یافته‌ها به طور قاطعی نشان‌دهنده تمایز قلبی کامل سلول‌های ADSC بر روی داربست‌های مهندسی شده بود (شکل ۶ و ۷) (۶۲).

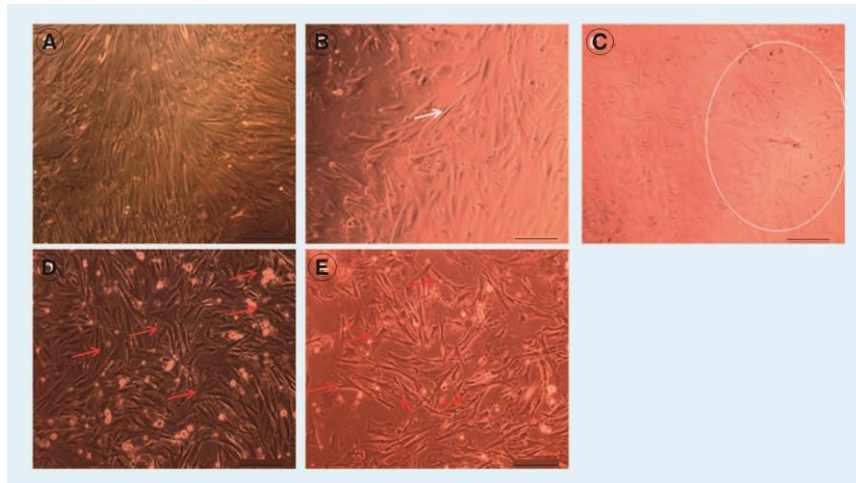
الکتروریسی امولسیون

سیستم‌های امولسیون به عنوان یک بستر قدرتمند برای کپسوله‌سازی، حفاظت و آزادسازی کنترل‌شده مواد ارزشمند، از ترکیب فازهای روغن، آب و عوامل فعال سطحی (سورفکتانت/کو-سورفکتانت) تشکیل شده‌اند (۵۸). امولسیون‌ها بر اساس ساختار فضایی فازها به دو دسته اصلی

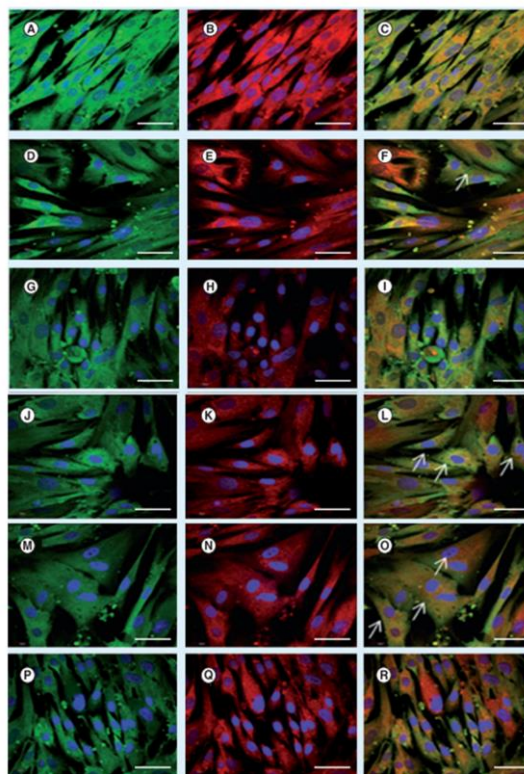
تقسیم می‌شوند: امولسیون‌های روغن در آب (O/W)^۴، که در آن‌ها قطرات روغن در یک فاز آبی پیوسته پراکنده شده‌اند، و امولسیون‌های آب در روغن (W/O)^۵، که در آن‌ها قطرات آبی در فاز روغنی پیوسته پراکنده هستند (۵۸). ماده‌ای که قطرات تشکیل‌دهنده امولسیون را در بر می‌گیرد، فاز پراکنده و مایع احاطه‌کننده آن فاز پیوسته نامیده می‌شود (۶۳). روش الکتروریسی امولسیون، که نیازمند پیکربندی اولیه‌ای مشابه با الکتروریسی ترکیبی دارد، شامل تغذیه همزمان دو محلول غیرقابل امتزاج است. در این فرآیند، عوامل زیست‌فعال ابتدا در فاز آبی (که به عنوان فاز پراکنده عمل می‌کند) حل شده و سپس امولسیون حاصل در فاز پیوسته (که معمولاً فاز روغنی است و توسط حلال آلی حاوی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر تشکیل می‌شود) پراکنده می‌گردد. این پیکربندی امکان تولید نانوالیافی با توزیع یکنواخت عوامل فعال در ساختار را فراهم می‌آورد (شکل ۸ پ) (۵۸).

در مطالعه‌ای توسط تیان^۶ و همکاران (۲۰۱۲) فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۷ را با هر یک از عوامل محافظ، دکستران (DEX)^۸ یا آلبومین سرم گاوی (BSA)^۹ در هسته نانوالیاف پلی (L-لاکتیک اسید-کو-ε-کاپرولاکتون (PLCL)^{۱۰} با استفاده از الکتروریسی امولسیونی تهیه شد. پس از کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)^{۱۱} بر روی داربست‌های حاصل، مشخص گردید که نانوالیاف-PLCL VEGF-DEX قادر به آزادسازی پایدارتر VEGF هستند. نتایج همچنین زیست‌سازگاری داربست‌های امولسیونی و زیست‌فعالی VEGF و BSA آزاد شده را تأیید کرد. این نانوالیاف به عنوان بسترهای بالقوه امیدوارکننده برای بازسازی بافت قلب معرفی شدند (شکل ۹) (۶۴).

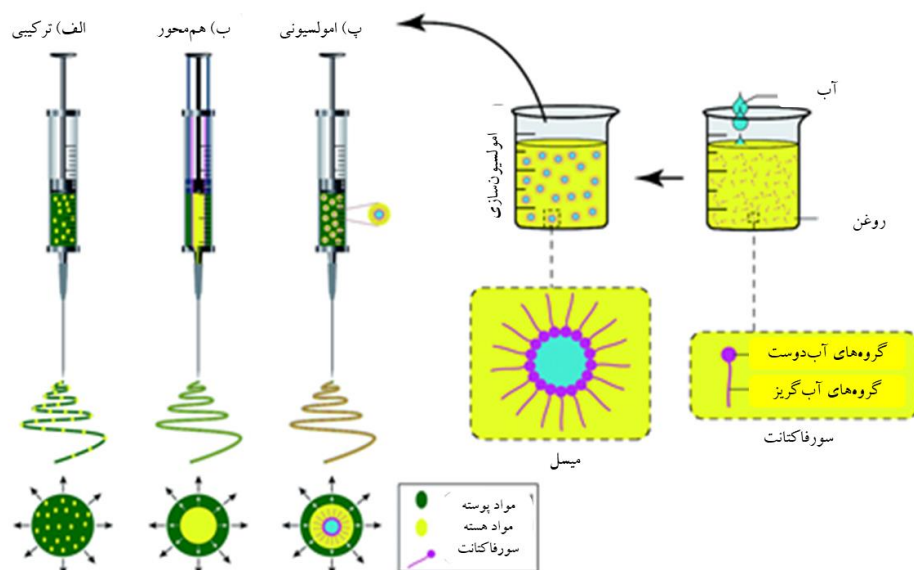
⁴ Oil-in-water (O/W)⁵ Water-in oil (W/O)⁶ Tian⁷ Vascular endothelial growth factor (VEGF)⁸ Dextran (DEX)⁹ Bovine serum albumin (BSA)¹⁰ Poly (L-lactic acid-co-ε-caprolactone) (PLCL)¹¹ Mesenchymal stem cells (MSCs)¹ Ravichandran² Polyglycerol sebacate (PGS)³ Adipose-derived stem cells (ADSCs)



شکل ۶. تصاویر میکروسکوپ نوری شکل فیبروبلاست مانند سلول‌های بنیادی جداشده از بافت چربی (A)، شکل میله‌ای سلول‌های تمایز یافته پس از تیمار با ۵-آزاسیتیدین (یک مهارکننده متیلاسیون DNA است که با فعال‌سازی ژن‌های خاموش، فرآیند القای تمایز را در سلول‌ها آغاز یا تسهیل می‌کند) (B, C)، حضور سلول‌های چند هسته‌ای با ویژگی سلول‌های قلبی (D)، و همچنین شاخه‌دار شدن و گسترش زوائد سلولی (E) را نشان می‌دهد. مقیاس نوارها ۲۰۰ μm است (۶۲).

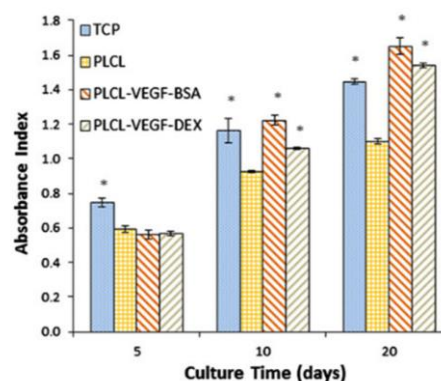


شکل ۷. بیان اکتینین و هم‌مکانی CD90 و اکتینین به ترتیب در (A-C): پلیت کشت سلولی، (D-F) الیاف هسته/پوسته تصادفی PGS/ژلاتین، (G-I) الیاف هسته/پوسته هم‌راستا، (J-L) الیاف هسته/پوسته با آرایش متقاطع موج‌دار، (M-O) الیاف هسته/پوسته حلقه‌ای-موج‌دار، و (P-R) الیاف مخلوط‌شده PGS/ژلاتین نشان داده شده است. تصاویر حاصل از آنالیز ایمنوسیتوشیمی هستند که در آن‌ها پروتئین نشانگر اختصاصی سلول‌های بنیادی چربی CD90 (سبز) در ردیف‌های A، D، G، J، M و P، پروتئین نشانگر اختصاصی قلب اکتینین (قرمز) در ردیف‌های B، E، H، K، N و Q، و تصاویر ادغام‌شده در ردیف‌های C، F، I، L، O و R ارائه شده‌اند. هسته‌ها با DAPI (آبی) رنگ‌آمیزی شده‌اند. بزرگنمایی $\times 60$ است. فلش‌ها سلول‌های چند هسته‌ای و ریخت‌شناسی شاخص سلول‌های قلبی را نشان می‌دهند. مقیاس نوارها ۲۰ μm است (۶۲).

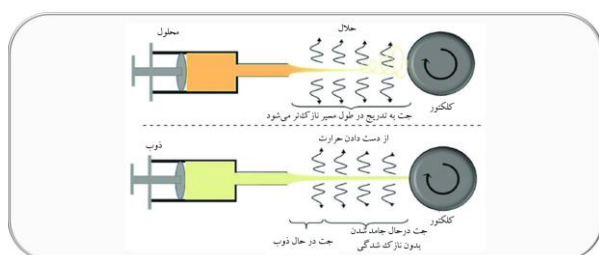


شکل ۸. الف) الکترورسی ترکیبی با حل یا پراکنده‌سازی مستقیم دارو در محلول پلیمری، که ساده اما مستعد دناتوراسیون و توزیع ناهمگون است. **ب)** الکترورسی هم‌محور برای تشکیل نانوالیاف پوسته-هسته و حفاظت بهتر از مولکول‌های حساس کاربرد دارد. **پ)** الکترورسی امولسیونی بر پایه امولسیون‌های O/W یا W/O، که امکان کپسوله‌سازی و توزیع یکنواخت عوامل فعال در ساختار نانوالیاف را فراهم می‌کند (۵۸).

ناشی از کمبود تحقیقات بنیادی در مورد اصول و دستگاه‌های اختصاصی الکترورسی مذاب و همچنین چالش‌های مرتبط با آن است (۶۵). اگرچه اصول کلی حاکم بر الکترورسی مذاب و محلول مشابه هستند، تفاوت‌های آشکاری میان این دو روش وجود دارد. بارزترین این تفاوت‌ها مربوط به مکانیسم انجماد و قطر نانوالیاف حاصل است (۵۸). جدول ۳ به مقایسه جامع بین الکترورسی مذاب و محلول می‌پردازد (۶۵) و شکل ۱۰ نیز مکانیسم انجماد در هر دو روش را به تصویر می‌کشد.



شکل ۹. تکثیر MSC در صفحات کشت سلولی و نانوالیاف PLCL، PLCL-VEGF-BSA و PLCL-VEGF-DEX تهیه شده با الکترورسی امولسیونی (۶۴).



شکل ۱۰. مقایسه بین مکانیسم انجماد در الکترورسی مذاب و الکترورسی محلول. در الکترورسی مذاب، نانو ساختارها با سرد شدن سریع پلیمر مذاب در اثر افت دما منجمد می‌شوند. اما در الکترورسی محلول، انجماد عمدتاً به تبخیر حلال (و در ادامه قفل شدن ساختار پلیمری) وابسته است (۶۵).

الکترورسی مذاب

الکترورسی مذاب، به عنوان جایگزینی برای روش مبتنی بر حلال، از پلیمرهای ترموپلاستیک مذاب برای تولید نانوالیاف استفاده می‌کند. سهم اندک (حدود ۱٪) از کل مقالات منتشر شده در زمینه الکترورسی به الکترورسی مذاب اختصاص دارد، در حالی که الکترورسی محلول حدود ۹۹٪ از تحقیقات را به خود اختصاص داده است. این شکاف قابل توجه عمدتاً

جدول ۳. مقایسه بین الکتروریسی مذاب و الکتروریسی

محلول (۶۵).

تکنیک	الکتروریسی مذاب	الکتروریسی محلول
مکانیسم انجماد	انتقال حرارت (خنک کننده)	تبخیر حلال
بدون حلال	بلی	خیر
کارآیی	زیاد	کم
دوست‌دار محیط زیست	بلی	خیر
مدل‌سازی	دشوار	آسان
قطر فیبرها	زیاد	کم
محدودیت ویسکوزیته	بله	خیر

در مطالعه‌ای که توسط کاستیلو^۱ و همکاران (۲۰۱۷) انجام شد، داربستی از جنس پلی(هیدروکسی متیل گلیکولید-کو-ε-کاپرولاکتون) (pHMGCL)^۲ با استفاده از روش الکتروریسی مذاب سنتز گردید. پس از کشت سلول‌های پیش‌ساز قلبی (CPCs)^۳ بر روی این داربست‌ها، مشخص شد که این ساختارها توانایی بهبود پاسخ سلولی به ناهمسانگردی مکانیکی را دارند. سلول‌های CPC بر روی این داربست‌ها، قادر به تراز شدن مؤثرتر در جهت ترجیحی فیبرها بودند. این یافته‌ها نشان داد که داربست‌های حاصل می‌توانند رشد و تمایز CPCها را حمایت و هدایت کرده و در نتیجه، پتانسیل درمانی آن‌ها را در مهندسی بافت قلب افزایش دهند (۶۶).

پارامترهای موثر بر الکتروریسی

فرآیند الکتروریسی به‌عنوان یک روش پیچیده، تحت تأثیر مجموعه‌ای از پارامترهای ذاتی پلیمر و متغیرهای فرایندی قرار دارد که به‌طور مستقیم بر ریخت‌شناسی، ساختار و خواص نانوالیاف حاصل تأثیر می‌گذارند (۶۶). این پارامترها را می‌توان به دو دسته اصلی تقسیم کرد: (الف) پارامترهای مربوط به پلیمر و محلول آن، و (ب) پارامترهای مربوط به فرآیند الکتروریسی

(۶۷). در دسته (الف)، غلظت پلیمر و وزن مولکولی آن، افزایش قطر نانوالیاف و اندازه منافذ را به همراه دارند (۶۸-۶۹) □ در حالی که ویسکوزیته بالاتر محلول، یکنواختی و قطر نانوالیاف را بهبود بخشیده و از تشکیل ساختارهای نامطلوب مانند مهره^۴ جلوگیری می‌کند؛ چرا که مقاومت محلول در برابر کشش جت را افزایش می‌دهد (۷۰). همچنین، کشش سطحی پایین‌تر محلول، شروع پایدار جت الکتریکی را تسهیل کرده و از تشکیل مهره جلوگیری می‌کند، زیرا کشش سطحی بالا مانع از کشیدگی کافی محلول می‌شود (۶۷). افزایش رسانایی محلول پلیمری، با افزودن نمک‌های محلول، نیروهای الکترواستاتیکی را تقویت کرده و کشش جت را افزایش می‌دهد که این امر منجر به کاهش قطر فیبرهای حاصل می‌شود (۷۱). در دسته (ب)، پارامترهای فرآیند الکتروریسی نیز نقش حیاتی ایفا می‌کنند؛ ولتاژ اعمالی در ابتدا باعث کاهش قطر نانوالیاف به دلیل کشش بیشتر جت می‌شود، اما افزایش بیش از حد آن می‌تواند منجر به ناپایداری جت و افزایش غیرقابل پیش‌بینی قطر گردد (۷۲). فاصله بهینه سوزن تا کلکتور برای کیفیت نانوالیاف ضروری است؛ فواصل خیلی کوتاه یا خیلی طولانی زمان کافی برای تبخیر حلال و انجماد فیبر را فراهم نکرده و منجر به تشکیل مهره یا الیاف ضخیم می‌شوند (۷۳). نرخ جریان بالاتر محلول، زمان کافی برای کشیدگی و تبخیر را کاهش داده و می‌تواند به تشکیل مهره منجر شود، در حالی که کاهش آن به تولید الیاف یکنواخت‌تر و با قطر کمتر کمک می‌کند (۷۴). افزایش دما، ویسکوزیته و کشش سطحی را کاهش داده و تبخیر حلال را تسریع می‌بخشد که همگی به کاهش قطر الیاف منجر می‌شوند (۷۵). در نهایت، رطوبت محیط می‌تواند بر تبخیر حلال و خواص الکترواستاتیکی سطح جت تأثیر گذاشته و افزایش آن معمولاً با تشکیل منافذ دایره‌ای بر روی سطح الیاف همراه است (۷۶). درک دقیق این پارامترها و برهمکنش‌های آن‌ها برای مهندسی هدفمند داربست‌های نانوالیاف با خواص مطلوب، امری ضروری است.

¹ Castilho

² Poly-Hydroxymethylglycolide-co-ε-Caprolactone (pHMGCL)

³ Cardiac progenitor cells (CPCs)

⁴ Bead

۴، پارامترهای ساختاری این داربست‌های فیبری را که می‌توانند بر فرآیند رگ‌زایی تأثیرگذار باشند، مورد بررسی قرار می‌دهد.

جدول ۴. پارامترهای داربست‌های فیبری که ممکن است بر رگ‌زایی تأثیر بگذارد.

پارامتر	اثر احتمالی	منبع
تخلخل	حداقل تخلخل $40-30 \mu m$ برای تبادل متابولیت و ورود سلول‌های اندوتلیال مورد نیاز است	(۸۱، ۸۲)
اندازه منافذ	منافذ بزرگ‌تر از $300 \mu m$ برای تشکیل عروق خونی جدید ساختارهای تراز شده مورد نیاز است	(۸۳)
جهت گیری الیاف	نانوالیاف هم تراز، تشکیل رگ‌های جدید را افزایش می‌دهند	(۸۴)
نانوالیاف عامل‌دار با هپارین	ترویج رگ‌زایی از طریق اتصال به فاکتورهای رشد رگ‌زایی مانند VEGF و غیره	(۸۵)
تخریب پلیمر	تخریب آهسته‌تر پلیمر منجر به تحرک سلولی و رگ‌زایی بیشتر به دلیل تشکیل محیط اسیدی کمتر می‌شود (البته، نانوالیاف الکترووریسی شده ذکر نشده‌اند)	(۸۶)
سفتی داربست	سفتی سطح بیشتر منجر به گسترش سلول‌های اندوتلیال بیشتر و تعداد بیشتر و طول بیشتر تشکیل رگ‌های جدید می‌شود (البته نانوالیاف ذکر نشده است)	(۸۷)

رگ‌زایی در داربست‌های الکترووریسی شده

رگ‌زایی درمانی به‌عنوان یک ستون فقرات در توسعه ساختارهای مهندسی بافت کارآمد، نقشی حیاتی ایفا می‌کند. این فرآیند، تبادل بهینه اکسیژن، مواد مغذی، فاکتورهای رشد، مولکول‌های سیگنال‌دهنده و مواد زائد متابولیک را بین محیط خارج سلولی و سلول‌ها تضمین می‌کند (۷۷-۷۸). از آنجایی که اکثر سلول‌های بدن در فاصله $100-200 \mu m$ از نزدیک‌ترین مویرگ قرار دارند و ارتباط تغذیه‌ای آن‌ها از طریق انتشار صورت می‌گیرد (۶۷)، بازسازی و جایگزینی بافت موفق، مستلزم وجود یک شبکه عروقی متراکم و کارآمد در این محدوده فاصله‌ای است تا از بروز وضعیت‌های ایسکمی و نکروز بافتی جلوگیری شود (۷۹-۸۰). شروع و رشد درونی یک شبکه عروقی در بافت‌های پیوندی، عمدتاً از طریق مسیرهای سیگنالینگ پیش‌رگ‌زایی هدایت می‌شود. فاکتورهای رشد پیش‌رگ‌زایی، به‌ویژه VEGF و فاکتور رشد فیروبلات، اجزای کلیدی این مسیرها محسوب می‌شوند (۶۷). با توجه به پیشرفت‌های اخیر در توسعه داربست‌های سه‌بعدی که قادر به ارتقای رگ‌زایی هستند، نانوالیاف الکترووریسی شده به دلیل مزایای متعدد، توجهات قابل توجهی را به خود جلب کرده‌اند. این مزایا شامل شباهت ساختاری با ECM زیستی، نسبت سطح به حجم بالا، قابلیت انطباق‌پذیری در انتخاب پلیمر (از انواع طبیعی و سنتزی تا کامپوزیت‌ها) و سهولت فرآیند تولید، به همراه قابلیت ادغام قابل تنظیم با سایر سیستم‌های داربستی نظیر هیدروژل‌ها و سازه‌های چاپ زیستی سه‌بعدی است (۶۷). جدول

جدول ۵. مروری بر مقالات الکترووریسی در مهندسی بات قلب.

داربست	سلول	نتایج	منبع
MWCNT و TPU	H9C2, HUVEC	داربست‌های زیست‌سازگار که قادر به تعامل مناسب با سلول‌ها بودند. همچنین دارای رسانایی الکتریکی □ ترشوندگی و خواص مکانیکی مناسب برای مهندسی بافت قلب بودند.	(۵۷)
TPU و نیکل اکسید ^۱ (NiO ₂)	فیروبلات پستی انسان ^۲ (HDF)	داربست‌ها دارای زیست‌سازگار مناسب بودند. کاهش قطر نانوفیبرها پس از افزودن نانوذره در مقایسه با داربست TPU خالص □ داربست با زاویه تماس 106° خاصیت آب‌گریزی داشت.	(۸۸)

^۱ Nickel oxide (NiO₂)

^۲ Human dermal fibroblast (HDF)

(۸۹)	در داربست‌های حاوی نانوذره بهبود خواص مکانیکی، رسانایی الکتریکی مشاهده شد. همچنین این گروه داربست‌ها از تمایز قلبی hCPCs در مقایسه با داربست PPU پشتیبانی بهتری داشتند.	سلول‌های پیش‌ساز قلبی انسان ^۱ (hCPCs) ^۲	پلی‌یورتان (PU) و نانوذره نقره-گرافن اکسید احیا شده (Ag-rGO) ^۱
(۹۰)	داربست‌های هیبریدی دارای زیست‌سازگاری و خواص مکانیکی بهبود یافته نسبت به داربست PU بودند.	H9C2	PU و اتیل سلولز
(۹۱)	داربست‌ها دارای زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری مناسب بودند. با کاهش زاویه تماس به کمتر از ۹۰° داربست‌ها آب‌دوست شدند. همچنین داربست‌ها دارای رسانایی و خواص مکانیکی مناسب برای مهندسی بافت قلب بودند.	H9C2 HUVEC	TPU، کیتوزان و MWCNT
(۹۲)	داربست‌ها زیست‌سازگاری و خواص مکانیکی مناسبی داشتند. افزایش بیان نشانگرهای اختصاصی قلب از جمله تروپونین نیز در گروه‌های تحت تیمار با داربست مشاهده شد.	کاردیومیوسیت‌های نوزاد دو روزه رت ^۳ (nr-vCMCs)	کیتوزان و PLA
(۹۳)	اتصال موفق داربست حاوی نانومیله طلایی به بافت قلب انفارکتوسی با اشعه مادون‌قرمز بدون آسیب سلولی؛ افزایش بیان اکتینین و کانکسین-۴۳ نشان‌دهنده عملکرد همزمان و انقباض مؤثر سلول‌های قلبی.	nr-vCMCs	آلبومین و نانو میله‌های طلا
(۹۴)	خواص مکانیکی مناسب PPU داربست آب‌دوست بود و از تمایز ESCها به سلول‌های کاردیومیوسیت پشتیبانی کرد.	ESCs	Col و PLGA
(۹۵)	کشت ADSCs روی داربست‌ها موجب افزایش بیان پروتئین‌های اختصاصی قلب شامل اکتینین، تروپونین و کانکسین-۴۳ و همچنین چندهسته‌ای شدن سلول‌ها شد؛ یافته‌ها بیانگر تمایز کامل کاردیومیوسیتی سلول‌های ADSCs است.	ADSCs	PGS و ژلاتین
(۹۶)	نانوالیاف PLCL-VEGF-DEX توانستند رهاسازی پایدار فاکتور رشد را فراهم کنند. تکثیر MSCها نشان‌دهنده زیست‌سازگاری داربست و حفظ فعالیت زیستی VEGF آزاد شده بود.	MSCs	VEGF، PLCL، BSA و DEX
(۹۷)	داربست‌های الکتروریسی مذاب شده pHMGCL با ایجاد ناهمسانگردی مکانیکی، پاسخ سلولی را بهبود بخشیدند و موجب هم‌ترازی مؤثرتر سلول‌های CPCs در جهت ترجیحی الیاف شدند. این داربست‌ها قادرند رشد و جهت‌گیری CPCها را حمایت و هدایت کنند.	CPCs	pHMGCL
(۹۸)	به‌واسطه حضور PPy داربست‌ها رسانا بودند و قطر نانوالیاف کاهش یافت. داربست‌ها از زیست‌سازگاری مناسبی برخوردار بودند و به‌عبارتی از رشد و تکثیر سلول‌ها پشتیبانی می‌کردند.	فیبروبلاست	کیتوزان، Col و PPy
(۹۹)	به‌واسطه حضور PPy قطر نانوالیاف کاهش و مدول یانگ داربست افزایش یافت PPU داربست‌ها دارای زیست‌سازگاری PPU زیست‌تخریب‌پذیری رسانایی و خواص مکانیکی مناسب برای مهندسی بافت قلب بودند.	کاردیومیوسیت‌های خرگوشی	PCL، ژلاتین و PPy
(۱۰۰)	داربست PU/عصاره لیمو در مقایسه با PU خالص، استحکام کششی بالاتر، تکثیر سلولی بیشتر، فعالیت ضد میکروبی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس و اشیرشیا کلی، و زمان لخته شدن خون طولانی‌تر (ضد ترومبوز بودن بهتر) نشان داد. این داربست غیرسمی، همولیز پایین و پایداری حرارتی بهبود یافته داشت و برای مهندسی بافت قلب مناسب ارزیابی شد.	HDF	PU و عصاره لیمو
(۱۰۱)	داربست هیبریدی زیست‌تخریب‌پذیر SF-DP30 با ترکیب استحکام مکانیکی فیبروتین ابریشم و انعطاف‌پذیری DP30، خواص مکانیکی و عملکرد هیدرودینامیکی مشابه دریچه‌های قلبی تجاری را نشان داد. داربست دارای زیست‌سازگاری مناسب، پوشش کامل سلولی و پتانسیل مطلوب برای اندوتلیالیزاسیون و بازسازی بافتی بود.	سلول‌های اندوتلیال اولیه انسانی و فیبروبلاست‌های انسانی	فیبروتین ابریشم (SF) و کوپلیمر سنتزی زیست‌تخریب‌پذیر DegraPol30

¹ Silver-reduced graphene oxide (Ag-rGO)

² human cardiac progenitor cells (hCPCs)

³ neonatal rat ventricular cardiomyocytes (nr-vCMCs)

(DP30)

پلی وینیلیدن فلوراید	سلول‌های	تیمار پلاسمای اکسیژن موجب ایجاد گروه‌های اکسیژن‌دار سطحی و افزایش چشم گیر آب‌دوستی	(۹۸)
(PVDF)	کاردیومیوسیت	داربست PVDF شد، بدون آنکه ساختار نانوالیافی، خواص الکترواکتیو یا الاستیسیته آن به‌طور قابل توجهی آسیب ببیند. همچنین داربست اصلاح‌شده زیست‌سازگاری مطلوب، چسبندگی و گسترش مناسب سلولی را نشان داد و در مدل موش مبتلا به انفارکتوس قلبی، با کاهش نفوذ سلول‌های التهابی CD45+، پاسخ التهابی کمتری نسبت به نمونه‌های بدون تیمار ایجاد کرد	
PCL ژلاتین و β -	nr-vCMCs	داربست‌های الکتروریسی شده PCL-ژلاتین حاوی β TCP، به ویژه نمونه حاوی ۱٪ β TCP، دارای قطر الیاف مناسبی، سازگاری خونی مطلوب، عدم سمیت سلولی و افزایش بیان ژن‌های قلبی (مانند Connexin43) از خود نشان دادند. همچنین این داربست بهینه در بررسی‌های درون‌تنی، مهاجرت سلولی را به‌طور معنی‌داری افزایش داده و رگ‌زایی را تقویت کرد	(۹۹)

بحث و نتیجه‌گیری

الکتروریسی به عنوان یک فناوری کلیدی در مهندسی بافت، پیشرفت‌های چشم‌گیری را در بازسازی بافت قلب آسیب‌دیده ممکن ساخته است. توانایی این روش در تولید نانوالیاف با ساختارهای سه‌بعدی که به‌طور قابل توجهی ECM طبیعی قلب را تقلید می‌کنند، همراه با قابلیت کنترل بر خواص مکانیکی و الکتریکی، پایه‌های محکمی برای توسعه نسل جدیدی از داربست‌های زیستی فراهم آورده است. پژوهش‌های کنونی نشان داده‌اند که این داربست‌ها می‌توانند محیطی ایده‌آل برای بقا، تکثیر، و تمایز سلول‌های قلبی فراهم کنند و به‌طور مؤثر در ترمیم نواحی نکروز شده قلب و بهبود عملکرد آن نقش ایفا نمایند. چشم‌انداز آینده این حوزه، بسیار امیدوارکننده است و نویدبخش تحولات شگرفی در درمان بیماری‌های قلبی می‌باشد. انتظار می‌رود با بهره‌گیری از پیشرفت‌های آتی در تکنیک‌های الکتروریسی (مانند الکتروریسی هم‌محور و غیره)، بتوان داربست‌هایی با پیچیدگی ساختاری و عملکردی بسیار بالا تولید کرد که قادر به تقلید دقیق‌تر از معماری جهت‌دار و ریزمحیط فیزیولوژیکی قلب باشند. توسعه داربست‌های هوشمند با قابلیت آزادسازی کنترل‌شده فاکتورهای رشد یا دارو، همچنین رابط‌های الکتریکی و مکانیکی بهینه برای همگام‌سازی با ضربان قلب، از دیگر افق‌های پیش رو است. ادغام این داربست‌ها با سلول‌های بنیادی مهندسی‌شده و استفاده در کنار فناوری‌های نوین مانند چاپ سه‌بعدی زیستی، راه را برای ساخت واحدهای

عملکردی قلب یا حتی اندام‌های زیستی کامل هموار خواهد کرد.

با این حال، دستیابی به این آینده مطلوب با چالش‌های متعددی همراه است. مقیاس‌پذیری تولید داربست‌های با کیفیت و یکنواخت در سطح صنعتی، یکی از موانع اصلی محسوب می‌شود. همچنین، دستیابی به کنترل دقیق و تکرارپذیر بر ریخت‌شناسی، جهت‌گیری الیاف، و خواص فیزیکی-شیمیایی داربست‌ها در مقیاس بزرگ، نیازمند نوآوری‌های فناورانه است. اطمینان از زیست‌سازگاری بلندمدت، عدم ایجاد پاسخ‌های ایمنی نامطلوب، و درک کامل برهمکنش‌های سلولی-داربست در محیط پیچیده بدن، حیاتی است. علاوه بر این، چالش‌های مربوط به جای‌گذاری مؤثر داربست‌ها و اطمینان از یکپارچگی عملکردی آن‌ها با بافت قلب میزبان، همچنان موضوع تحقیقات فعال هستند. در نهایت، گذراندن فرآیندهای تأییدیه نظارتی و بالینی، که طولانی و پرهزینه است، گام نهایی اما دشواری برای ورود این فناوری به حوزه درمان محسوب می‌شود.

برای مواجهه با این چالش‌ها، راهکارهای پیشنهادی شامل توسعه روش‌های پیشرفته الکتروریسی، کاوش در بیومتریال‌های نوین با خواص مطلوب، استفاده از مدل‌سازی و شبیه‌سازی‌های محاسباتی برای بهینه‌سازی طراحی، و انجام مطالعات جامع پیش‌بالینی و بالینی است. همکاری‌های تنگاتنگ و چندرشته‌ای میان متخصصان علوم پایه، مهندسان، پزشکان و صنعت‌گران،

تقدیر و تشکر

بدین وسیله، نویسندگان مقاله، مراتب سپاس و قدردانی خود را از دانشگاه فردوسی مشهد جهت حمایت از طرح با کد پژوهشی ۳/۶۱۸۲۸، ابراز می‌دارند. گردآوری و تدوین این مقاله، با بهره‌گیری از امکانات و زیرساخت‌های ارزشمند فراهم شده توسط این دانشگاه، میسر گردیده است.

نقشی حیاتی در تسریع فرآیند ترجمه یافته‌های آزمایشگاهی به راهکارهای بالینی ایفا خواهد کرد. در نهایت، الکتروریسی پتانسیل عظیمی برای متحول کردن درمان بیماری‌های قلبی از طریق مهندسی بافت ارائه می‌دهد. با وجود چالش‌های قابل توجه در مسیر توسعه و پیاده‌سازی بالینی، تمرکز بر نوآوری فناورانه و تحقیقات بنیادی عمیق می‌تواند به تحقق وعده‌های این فناوری در آینده‌ای نزدیک یاری رساند و راه را برای بازگرداندن سلامت و عملکرد قلب هموار سازد.

References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
- Smith SC, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Logstrup S, McGhie DV, et al. Our time: A call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Circulation*. 2012;126(23):2769–75.
- Beleño Acosta B, Advincula RC, Grande-Tovar CD. Chitosan-Based Scaffolds for the Treatment of Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Molecules*. 2023;28(4):1–31.
- Menon V, Aggarwal B. Acute myocardial infarction. *Cardiol Intensive Board Rev Third Ed*. 2014;54–69.
- Patel B, Manne R, Patel DB, Gorityala S, Palaniappan A, Kurakula M. Chitosan as functional biomaterial for designing delivery systems in cardiac therapies. *Gels*. 2021;7(4):1–21.
- Zhang J, Zhu W, Radisic M, Vunjak-Novakovic G. Can we engineer a human cardiac patch for therapy? *Circ Res*. 2018;123(2):244–65.
- Jawad H, Ali NN, Lyon AR, Chen QZ, Harding SE BA. Myocardial tissue engineering: a review. *J Tissue Eng Regen Med*. 2007;1(5):327–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/term.46>
- Li M, Wu H, Yuan Y, Hu B, Gu N. Recent fabrications and applications of cardiac patch in myocardial infarction treatment. *View*. 2022;3(2):1–18.
- Kitsara M, Agbulut O, Kontziampasis D, Chen Y, Menasché P. Fibers for hearts: A critical review on electrospinning for cardiac tissue engineering. *Acta Biomater*. 2017;48:20–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.014>
- Castells-sala C, Ribes MA, Children B, Recha L. Current Applications of Tissue Engineering in Biomedicine. *J Biochips Tissue Chips*. 2013;s2:004.
- Souza L de, Vieira PR, Florindo RH da S, Alavarse AC, Bonvent JJ. Features and Strategies for Scaffold Design and Production for Tissue Engineering. *Quim Nova*. 2022;45:816–30.
- Eltom A, Zhong G, Muhammad A. Scaffold techniques and designs in tissue engineering functions and purposes: a review. *Adv Mater Sci Eng*. 2019;2019.
- Roacho-Pérez JA, Garza-Treviño EN, Moncada-Saucedo NK, Carriquiry-Chequer PA, Valencia-Gómez LE, Matthews ER, et al. Artificial Scaffolds in Cardiac Tissue Engineering. *Life*. 2022;12(8):1–21.
- Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transpl Immunol*. 2004;12(3–4):367–77.
- Amiryaghoubi N, Fathi M, Javadzadeh Y. Recent advances in polymer-based scaffolds for cardiac tissue engineering. *Int J Polym Mater Polym Biomater*. 2024;73(17):1500–24.
- Neshati Z, Schali J MJ, De Vries AAF. The proarrhythmic features of pathological cardiac hypertrophy in neonatal rat ventricular cardiomyocyte cultures. *J Appl Physiol*. 2020;128(3):545–53.
- Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur spine J*. 2008;17:467–79.
- Chinta ML, Velidandi A, Pabbathi NPP, Dahariya S, Parcha SR. Assessment of properties, applications and limitations of scaffolds based on cellulose and its derivatives for cartilage tissue engineering: A review. *Int J Biol Macromol*. 2021;175:495–515. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.196>
- Mostafavi E, Medina-Cruz D, Kalantari K, Taymoori A, Soltantabar P, Webster TJ. Electroconductive Nanobiomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Bioelectricity*. 2020;2(2):120–49.
- Davenport Huyer L, Zhang B, Korolj A, Montgomery M, Drecun S, Conant G, et al. Highly Elastic and Moldable Polyester Biomaterial for Cardiac Tissue Engineering Applications. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016;2(5):780–8.
- Tallawi M, Rosellini E, Barbani N, Grazia Cascone M, Rai R, Saint-Pierre G, et al. Strategies for the chemical and

- biological functionalization of scaffolds for cardiac tissue engineering: A review. *J R Soc Interface*. 2015;12(108).
22. Neshati Z, Bahrami AR, Eshtiagh-Hosseini H, Matin MM, Housaindokht MR, Tabari T, et al. Evaluating the biodegradability of Gelatin/Siloxane/Hydroxyapatite (GS-Hyd) complex in vivo and its ability for adhesion and proliferation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Cytotechnology*. 2012 Oct;64(5):485–95.
 23. Salehghamari M, Mashreghi M, Matin MM, Neshati Z. Development of a bacterial cellulose-gelatin composite as a suitable scaffold for cardiac tissue engineering. *Biotechnol Lett*. 2024;1–19.
 24. Khandan-Nasab N, Mahdipour E, Askarian S, Kalantari MR, Ramezani N, Kazemi Oskuee R. Design and characterization of adipose-derived mesenchymal stem cell loaded alginate/pullulan/hyaluronic acid hydrogel scaffold for wound healing applications. *Int J Biol Macromol*. 2023;241:124556. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813023014502>
 25. Lin Y, Chen C, Lo C, Wang H. Stiffness-controlled three-dimensional collagen scaffolds for differentiation of human Wharton's jelly mesenchymal stem cells into cardiac progenitor cells. *J Biomed Mater Res Part A*. 2016;104(9):2234–42.
 26. Nasr SM, Rabiee N, Hajebe S, Ahmadi S, Fatahi Y, Hosseini M, et al. Biodegradable nanopolymers in cardiac tissue engineering: From concept towards nanomedicine. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4205–24.
 27. Li Y, Meng H, Liu Y, Lee BP. Fibrin gel as an injectable biodegradable scaffold and cell carrier for tissue engineering. *Sci World J*. 2015;2015(1):685690.
 28. Barsotti MC, Felice F, Balbarini A, Di Stefano R. Fibrin as a scaffold for cardiac tissue engineering. *Biotechnol Appl Biochem*. 2011;58(5):301–10.
 29. Dong C, Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: Recent advances and new perspectives. *Polymers (Basel)*. 2016;8(2):1–20.
 30. Yang G, Xiao Z, Ren X, Long H, Qian H, Ma K, et al. Enzymatically crosslinked gelatin hydrogel promotes the proliferation of adipose tissue-derived stromal cells. *PeerJ*. 2016;2016(9):1–22.
 31. Masutani EM, Kinoshita CK, Tanaka TT, Ellison AKD, Yoza BA. Increasing thermal stability of gelatin by UV-induced cross-linking with glucose. *Int J Biomater*. 2014;2014.
 32. Kumar Giri T, Thakur D, Ajazuddin, Badwaik H, Krishna Tripathi D. Alginate based Hydrogel as a Potential Biopolymeric Carrier for Drug Delivery and Cell Delivery Systems: Present Status and Applications. *Curr Drug Deliv*. 2012;9(6):539–55.
 33. Ruvinov E, Cohen S. Alginate biomaterial for the treatment of myocardial infarction: Progress, translational strategies, and clinical outlook. From ocean algae to patient bedside. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;96:54–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.021>
 34. Feijão T, Torres AL, Araújo M, Barrias CC. Peptide-Modified Hydrogels for Therapeutic Vascularization. *Biomedical Applications of Functionalized Nanomaterials: Concepts, Development and Clinical Translation*. Elsevier Inc.; 2018. 599–620 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-50878-0.00020-3>
 35. Cadar AG, Feaster TK, Durbin MD, Hong CC. Production of Single Contracting Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes: Matrigel Mattress Technique. *Curr Protoc Stem Cell Biol*. 2017;42(1):4A.14.1–4A.14.7.
 36. Sivashankari PR, Prabakaran M. Chitosan/carbon-based nanomaterials as scaffolds for tissue engineering. *Biopolymer-Based Composites: Drug Delivery and Biomedical Applications*. Elsevier Ltd; 2017. 381–397 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-101914-6.00012-0>
 37. Croisier F, Jérôme C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *Eur Polym J*. 2013;49(4):780–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009>
 38. Subramaniam R, Mani MP, Jaganathan SK. Fabrication and testing of electrospun polyurethane blended with chitosan nanoparticles for vascular graft applications. *Cardiovasc Eng Technol*. 2018;9:503–13.
 39. Lin CC, Anseth KS. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharm Res*. 2009;26(3):631–43.
 40. Sanko V, Sahin I, Aydemir Sezer U, Sezer S. A versatile method for the synthesis of poly(glycolic acid): high solubility and tunable molecular weights. *Polym J*. 2019;51(7):637–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41428-019-0182-7>
 41. Savioli Lopes M, Jardini AL, Maciel Filho R. Poly (lactic acid) production for tissue engineering applications. *Procedia Eng*. 2012;42:1402–13.
 42. Prabhakaran MP, Mobarakeh LG, Kai D, Karbalaie K, Nasr-Esfahani MH, Ramakrishna S. Differentiation of embryonic stem cells to cardiomyocytes on electrospun nanofibrous substrates. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2014;102(3):447–54.
 43. Farahpour A, Ramezani N, Gholami L, Askarian S, Banisadr A, Kazemi Oskuee R. Synthesis and characterization of polyethyleneimine-terminated poly(β -amino esters) conjugated with pullulan for gene delivery. *Pharm Dev Technol*. 2022 Jun;27(5):606–14.
 44. Balguid A, Mol A, Van Marion MH, Bank RA, Bouten CVC, Baaijens FPT. Tailoring fiber diameter in electrospun poly(ϵ -Caprolactone) scaffolds for optimal cellular infiltration in cardiovascular tissue engineering. *Tissue Eng - Part A*.

2009;15(2):437–44.

45. Niaounakis M. Medical, Dental, and Pharmaceutical Applications. *Biopolymers: Applications and Trends*. 2015. 291–405 p.

46. Lü JM, Wang X, Marin-Muller C, Wang H, Lin PH, Yao Q, et al. Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(4):325–41.

47. Brodsky JL, Andrews DW. Small-diameter vascular graft using co-electrospun of composite PCL/PU nanofibers. 2011.

48. Mano JF, Sousa RA, Boesel LF, Neves NM, Reis RL. Bioinert, biodegradable and injectable polymeric matrix composites for hard tissue replacement: State of the art and recent developments. *Compos Sci Technol*. 2004;64(6):789–817.

49. Gostev AA, Karpenko AA, Laktionov PP. Polyurethanes in cardiovascular prosthetics. *Polym Bull*. 2018;75(9):4311–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-017-2266-x>

50. Kucinska-Lipka J, Gubanska I, Janik H, Sienkiewicz M. Fabrication of polyurethane and polyurethane based composite fibres by the electrospinning technique for soft tissue engineering of cardiovascular system. *Mater Sci Eng C*. 2015;46:166–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.10.027>

51. Rane AA, Chuang JS, Shah A, Hu DP, Dalton ND, Gu Y, et al. Increased infarct wall thickness by a bio-inert material is insufficient to prevent negative left ventricular remodeling after myocardial infarction. *PLoS One*. 2011;6(6).

52. Alcantar NA, Aydil ES, Israelachvili JN. Polyethylene glycol-coated biocompatible surfaces. *J Biomed Mater Res*. 2000;51(3):343–51.

53. Joseph J, Patel RM, Wenham A, Smith JR. Biomedical applications of polyurethane materials and coatings. *Trans Inst Met Finish*. 2018;96(3):121–9.

54. Rahmati M, Mills DK, Urbanska AM, Saeb MR, Venugopal JR, Ramakrishna S, et al. Electrospinning for tissue engineering applications. *Prog Mater Sci*. 2021;117:100721.

55. Tucker N, Stanger JJ, Staiger MP, Razzaq H, Hofman K. The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995. *J Eng Fiber Fabr*. 2012;7(3):63–73.

56. Wang C, Wang M. Electrospun multifunctional tissue engineering scaffolds. *Front Mater Sci*. 2014;8(1):3–19.

57. Shokraei N, Asadpour S, Shokraei S, Nasrollahzadeh Sabet M, Faridi-Majidi R, Ghanbari H. Development of electrically conductive hybrid nanofibers based on CNT-polyurethane nanocomposite for cardiac tissue engineering. *Microsc Res Tech*. 2019;82(8):1316–25.

58. Nikmaram N, Roohinejad S, Hashemi S, Koubaa M, Barba FJ, Abbaspourrad A, et al. Emulsion-based systems for fabrication of electrospun nanofibers: Food, pharmaceutical and biomedical applications. *RSC Adv*. 2017;7(46):28951–64.

59. Shahriar SMS, Mondal J, Hasan MN, Revuri V, Lee DY, Lee YK. Electrospinning nanofibers for therapeutics delivery. *Nanomaterials*. 2019;9(4).

60. Schoolaert E, Steyaert I, Vancoillie G, Geltmeyer J, Lava K, Hoogenboom R, et al. Blend electrospinning of dye-functionalized chitosan and poly(ϵ -caprolactone): Towards biocompatible pH-sensors. *J Mater Chem B*. 2016;4(26):4507–16.

61. Kai D, Liow SS, Loh XJ. Biodegradable polymers for electrospinning: Towards biomedical applications. *Mater Sci Eng C*. 2015;45:659–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.04.051>

62. Ravichandran R, Venugopal JR, Mueller M, Sundarajan S, Mukherjee S, Pliska D, et al. Buckled structures and 5-azacytidine enhance cardiogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *Nanomedicine*. 2013;8(12):1985–97.

63. McClements DJ, Decker EA, Park Y, Weiss J. Structural design principles for delivery of bioactive components in nutraceuticals and functional foods. Vol. 49, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2009. 577–606 p.

64. Tian L, Prabhakaran MP, Ding X, Kai D, Ramakrishna S. Emulsion electrospun vascular endothelial growth factor encapsulated poly(l-lactic acid-co- ϵ -caprolactone) nanofibers for sustained release in cardiac tissue engineering. *J Mater Sci*. 2012;47(7):3272–81.

65. Bubakir MM, Li H, Barhoum A, Yang W. Advances in Melt Electrospinning Technique. *Handbook of Nanofibers*. 2019. 125–156 p.

66. Castilho M, Feyen D, Flandes-Iparraguirre M, Hochleitner G, Groll J, Doevendans PAF, et al. Melt Electrospinning Writing of Poly-Hydroxymethylglycolide-co- ϵ -Caprolactone-Based Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*. 2017;6(18):1–9.

67. Nazarnezhad S, Bairo F, Kim HW, Webster TJ, Kargozar S. Electrospun nanofibers for improved angiogenesis: Promises for tissue engineering applications. Vol. 10, *Nanomaterials*. 2020. 1–35 p.

68. Garg K, Pullen NA, Oskertizian CA, Ryan JJ, Bowlin GL. Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds. *Biomaterials*. 2013;34(18):4439–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.02.065>

69. Malik R, Garg T, Goyal AK, Rath G. Polymeric nanofibers: Targeted gastro-retentive drug delivery systems. *J Drug Target*. 2015;23(2):109–24.

70. Ramakrishna S, Fujihara K, Teo WE, Yong T, Ma Z, Ramaseshan R. Electrospun nanofibers: Solving global issues. *Mater Today*. 2006;9(3):40–50.
71. Lee J, Kwon H, Seo J, Shin S, Koo JH, Pang C, et al. Conductive fiber-based ultrasensitive textile pressure sensor for wearable electronics. *Adv Mater*. 2015;27(15):2433–9.
72. Topuz F, Uyar T. Electrospinning of gelatin with tunable fiber morphology from round to flat/ribbon. *Mater Sci Eng C*. 2017;80:371–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.06.001>
73. Ki CS, Baek DH, Gang KD, Lee KH, Um IC, Park YH. Characterization of gelatin nanofiber prepared from gelatin-formic acid solution. *Polymer (Guildf)*. 2005;46(14):5094–102.
74. Lehmann-horn K, Sagan SA, Bernard CCA, Sobel A, Zamvil SS, Wanna AGB, et al. Effect of parameters on the quality of core-shell fibrous scaffold for retinal differentiation of Conjunctiva Mesenchymal Stem Cells. *Laryngoscope*. 2014;(August):2–31.
75. Liu Q, Wang Y, Dai L, Yao J. Scalable Fabrication of Nanoporous Carbon Fiber Films as Bifunctional Catalytic Electrodes for Flexible Zn-Air Batteries. *Adv Mater*. 2016;28(15):3000–6.
76. Bedane AH, Eic M, Farmahini-Farahani M, Xiao H. Theoretical modeling of water vapor transport in cellulose-based materials. *Cellulose*. 2016;23(3):1537–52.
77. Nomi M, Atala A, De Coppi P, Soker S. Principals of neovascularization for tissue engineering. *Mol Aspects Med*. 2002;23(6):463–83.
78. Sarker, M., Naghieh, S., McInnes, A. D., Schreyer, D. J., & Chen X. Strategic Design and Fabrication of Nerve Guidance Conduits for Peripheral Nerve Regeneration. *Biotechnol J*. 2018;7(13):1–38.
79. Frerich B, Lindemann N, Kurtz-Hoffmann J, Oertel K. In vitro model of a vascular stroma for the engineering of vascularized tissues. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30(5):414–20.
80. Michael Lovett, Ph.D., 1 Kyongbum Lee, Ph.D., 2 Aurelie Edwards, Ph.D., 2 and David L. Kaplan, Ph.D.1 2. Vascularization Strategies for Tissue Engineering. *TISSUE Eng Part B*. 2009;15:549–66.
81. Madden LR, Mortisen DJ, Sussman EM, Dupras SK, Fugate JA, Cuy JL, et al. Proangiogenic scaffolds as functional templates for cardiac tissue engineering. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(34):15211–6.
82. Oliviero O, Ventre M, Netti PA. Functional porous hydrogels to study angiogenesis under the effect of controlled release of vascular endothelial growth factor. *Acta Biomater*. 2012;8(9):3294–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.05.019>
83. Murphy CM, O'Brien FJ. Understanding the effect of mean pore size on cell activity in collagen-glycosaminoglycan scaffolds. *Cell Adhes Migr*. 2010;4(3):377–81.
84. D. Gugutkov, J. Gustavsson, M. Cantini MSS and GA. Electrospun fibrinogen-PLA nanofibres for vascular tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;12.
85. Mammadov R, Mammadov B, Guler MO, Tekinay AB. Growth factor binding on heparin mimetic peptide nanofibers. *Biomacromolecules*. 2012;13(10):3311–9.
86. Sung HJ, Meredith C, Johnson C, Galis ZS. The effect of scaffold degradation rate on three-dimensional cell growth and angiogenesis. *Biomaterials*. 2004;25(26):5735–42.
87. Mason BN, Starchenko A, Williams RM, Bonassar LJ, Reinhart-King CA. Tuning three-dimensional collagen matrix stiffness independently of collagen concentration modulates endothelial cell behavior. *Acta Biomater*. 2013;9(1):4635–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.007>
88. Jaganathan SK, Mani MP. Enriched mechanical, thermal, and blood compatibility of single stage electrospun polyurethane nickel oxide nanocomposite for cardiac tissue engineering. *Polym Compos*. 2019;40(6):2381–90.
89. Nazari H, Azadi S, Hatamie S, Zomorrod MS, Ashtari K, Soleimani M, et al. Fabrication of graphene-silver/polyurethane nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. *Polym Adv Technol*. 2019;30(8):2086–99.
90. Chen PH, Liao HC, Hsu SH, Chen RS, Wu MC, Yang YF, et al. A novel polyurethane/cellulose fibrous scaffold for cardiac tissue engineering. *Rsc Adv*. 2015;5(9):6932–9.
91. Ahmadi P, Nazeri N, Derakhshan MA, Ghanbari H. Preparation and characterization of polyurethane/chitosan/CNT nanofibrous scaffold for cardiac tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2021;180:590–8.
92. Liu Y, Wang S, Zhang R. Composite poly (lactic acid)/chitosan nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2017;103:1130–7.
93. Malki M, Fleischer S, Shapira A, Dvir T. Gold Nanorod-Based Engineered Cardiac Patch for Suture-Free Engraftment by Near IR. *Nano Lett*. 2018;18(7):4069–73.
94. Zarei M, Samimi A, Khorram M, Abdi MM, Golestaneh SI. Fabrication and characterization of conductive polypyrrole/chitosan/collagen electrospun nanofiber scaffold for tissue engineering application. *Int J Biol Macromol*. 2021;168:175–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.031>
95. Kai D, Prabhakaran MP, Jin G, Ramakrishna S. Polypyrrole-contained electrospun conductive nanofibrous membranes for cardiac tissue engineering. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2011;99 A(3):376–85.
96. Bioactives L derived, Mani MP. Toward Sustainability in Cardiac Tissue Engineering : Electrospun Polyurethane

Scaffolds Functionalized With. 2026;1–12.

97. Thimm BW, Grab M, Thierfelder N, Smith R, Zilla P, Theron J, et al. Silk Fibroin / DegraPol : A Biohybrid Polymer for Biodegradable Electrospun Cardiovascular Substitutes. 2025;2025.

98. Montalbano G, Barberi J, Mas AB, Tung T, Melo P, Dalgarno K, et al. Boosting biocompatibility and minimizing inflammation in electrospun polyvinylidene fluoride (PVDF) cardiac patches through optimized low-pressure plasma treatment. *Biomater Adv.* 2025;214488.

99. Fathi M, Baheiraei N, Moradi N, Salehi M, Zamani S, Razavi M, et al. Development, in vitro, and in vivo assessments of PCL-gelatin- β TCP fibrous scaffolds for cardiac regeneration. *Tabriz Univ Med Sci.* 2025;15:31096. Available from: <https://doi.org/10.34172/bi.31096>

Review Article

Fabrication of cardiac patches via electrospinning: a comprehensive review of methodologies and their impact

Received: 01/05/2026 - Accepted: 09/06/2026

Haniye Ghannad Ghorsi ¹

Zeinab Neshati ^{2,3*}

Navid Ramezani ⁴

¹ M.Sc. in Molecular cell Biology,
Department of Biology, Faculty of
Science, Ferdowsi University of
Mashhad, Mashhad, Iran

² Assistant Professor, Department of
Biology, Faculty of Science, Ferdowsi
University of Mashhad, Mashhad, Iran.

³ Institute of Biotechnology, Ferdowsi
University of Mashhad, Mashhad, Iran.

⁴ Assistant Professor, Department of
Chemistry, Faculty of Science, Ferdowsi
University of Mashhad, Mashhad, Iran

*Email: neshati@mail.um.ac.ir

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases, particularly myocardial infarction, remain major causes of mortality worldwide. The limitations of conventional therapies, such as heart transplantation, have shifted attention toward tissue engineering strategies. Among these, electrospinning has emerged as a promising technique for fabricating nanofibrous scaffolds that resemble the native cardiac extracellular matrix.

Methods: This review evaluates studies published over the past two decades on electrospun cardiac patches. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science using keywords related to "electrospinning", "cardiac patch", and "nanofibers". Studies assessing electrospun scaffolds for cardiac tissue engineering applications were included. Relevant data on polymer type, electrospinning method, and reported outcomes were extracted and categorized.

Results: The findings indicate that electrospun polymeric scaffolds can produce aligned fibrous architectures that closely mimic myocardial extracellular matrix organization. These scaffolds have been shown to enhance adhesion, survival, and differentiation of cardiac-related cells, including cardiomyocytes and endothelial cells, thereby supporting cardiac tissue regeneration.

Conclusion: Collectively, the available evidence indicates that nanofibrous scaffolds fabricated through electrospinning hold substantial potential for the development of cardiac patches in tissue engineering. These constructs provide a favorable microenvironment for cardiac cells and promote structural and functional recovery of damaged tissue. Despite remarkable progress, further investigations are needed to optimize material composition, scaffold architecture, and preclinical performance. Overall, electrospinning represents one of the most promising strategies for developing alternative therapeutic approaches to myocardial repair in the near future.

Keywords: Electrospinning, Scaffold, Cardiac tissue engineering, Cardiac patches.