

## مروری بر کاربرد نانوالیاف در پزشکی

### A review on the medical application of electrospun nanofibers

عطیه قاجاریه<sup>۱</sup>، سیما حبیبی<sup>۲\*</sup>، اعظم طالبیان<sup>۲</sup>

۱ تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، کدپستی: ۱۸۱۵۱۶۳۱۱۱  
۲ تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشکده فنی و مهندسی، گروه نساجی، کدپستی: ۱۸۱۵۱۶۳۱۱۱

## چکیده

چکیده: فناوری نانوالیاف رویکرد منحصر به فردی است که توجه بسیاری از محققان را به عنوان راه حلی برای چالش‌های جاری در زمینه‌های پزشکی همچون مراقبت‌های سوختگی و زخم، بازسازی اعضای بدن، درمان پوکی استخوان و بیماری‌های مختلف مورد توجه قرار می‌دهد. طراحی داربست، نقش تعیین کننده‌ای در این زمینه دارد. الکتروریسی از متداول ترین روش‌ها برای تولید نانوالیاف با نسبت سطح به حجم و تخلخل زیاد است که می‌تواند شرایط مشابه ماتریس خارج سلولی (ECM) را فراهم کند. این امر به دلیل مقیاس نانومتری قطر الیاف ECM است که می‌تواند با روش الکتروریسی و همچنین ساختار متخلخل آن شبیه سازی شود. در این بررسی، کاربرد نانوالیاف در شاخه‌های مختلف پزشکی مانند مهندسی بافت، رهایش دارو و پانسمان زخم در سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است. این بررسی فرصت‌هایی را برای توسعه مواد و تکنیک‌های جدید فراهم می‌کند که توانایی ایجاد روش‌های تحلیلی سریع، دقیق و قابل اطمینان را بهبود می‌بخشد.

## مقدمه

به مواد بالک بسیار بالاتر است که باعث چسبندگی بیشتر با سلول‌ها، پروتئین‌ها و داروهای می‌شود. در واقع، بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی در مورد پوشش‌های زخم نانولیفی، داربست‌های مهندسی بافت و حامل‌های دارو نشان داده‌اند که می‌توانند از مقیاس‌های میکرو و یا مقیاس‌های ماکرومتری خود، حتی اگر از مواد مشابه تشکیل شده‌اند، بهتر شوند [۲]. تکنیک‌های زیادی برای تولید نانوالیاف به کار می‌روند، از جمله سنتز قالب، خودآرایی، جدایش فازی، الکتروریسی، کشش و غیره. در میان این تکنیک‌ها، الکتروریسی روشی متنوع و ساده است که بیشترین کاربرد آن در پزشکی احیاکننده است [۳]. زمینه‌های پزشکی را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد: استفاده از نانو الیاف به عنوان داربست‌های بافت، پوشش‌های زخم و سیستم‌های

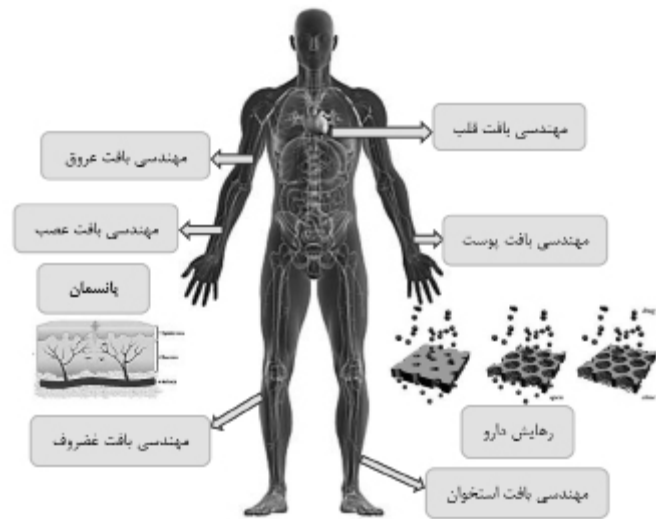
نانوبیوتکنولوژی ترکیبی از زیست شناسی مولکولی و مهندسی است که مواد مصنوعی و طبیعی را در اندازه نانومقیاس دستکاری می‌کند، کلاس جدیدی از سیستم‌های چند منظوره با خواص و حساسیت بهتری ایجاد کرده و تجزیه و تحلیل شیمیایی و بیولوژیکی را با سرعت بالایی شناسایی می‌کند [۱]. در میان نانومواد مختلف، نانو الیاف یک کلاس منحصر به فرد هستند، زیرا مانند بافت‌های بیولوژیکی طبیعی، می‌توان آنها را به ساختارهای لیفی متخلخل تقسیم کرد که در بسیاری از کاربردها مفید هستند. نانوالیاف به دلایل متعددی در زمینه پزشکی توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند. اول، محدوده سطح و انرژی سطحی برای نانوالیاف نسبت

## کلمات کلیدی

نانوالیاف،  
الکتروریسی،  
مهندسی بافت،  
رهایش دارو،  
پانسمان زخم

\*مستول مکاتبات، پیام نگار: sima.habibi@gmail.com

می گردد. چون بافت سلول ها و فعالیت های آنها شدیداً وابسته به ماتریس خارج سلولی است، سلول های معلق نمی توانند ساختاری شبیه بافت طبیعی ایجاد کنند زیرا نیازمند چارچوبی هستند که ساختار سلولی را هدایت کند. در مهندسی بافت برای ماتریس خارج سلولی جایگزین طراحی می گردد که به آن داربست اطلاق می شود [۸]. داربست های زیستی با استفاده از مواد زیست سازگار و تخریب پذیر به دست می آید. ساختار این داربست ها باید تا حد امکان به بافت منطقه کاشت شبیه باشد. بدین ترتیب بازسازی و بهبود بافت صدمه دیده از لحاظ کیفی و کمی افزایش می یابد. ساختمان داربست به صورت ماتریس متخلخلی است که این تخلخل به چسبندگی و جایگیری بهتر سلول ها کمک می کند. اندازه و شدت تخلخل قابل کنترل است. باید گفت اصلی ترین بخش کار طراحی داربست است که در این طراحی اندازه حفرات، شدت تخلخل و درجه تخریب پذیری تعیین می شود، به طوری که تا رسیدن به زمان تخریب مقاوم به تنش های ناحیه ای بوده و این فشارها را در کل ناحیه لانه گزینی به صورت همگون و مساوی پخش کند [۹].



حامل دارو (شکل ۱) [۴-۶]. نانوالیاف در سطح نانومتری زیست تقلیدی و در ساختار سه بعدی میکرومتری با خواص سطح مورد نظر، کاربرد مورد نظر را درون بدن ارائه می دهند، در حالی که در سطح ماکرومتری استحکام مکانیکی و پذیرش فیزیولوژیکی را ارائه می دهند [۷]. در این بررسی به طور خلاصه در مورد روش الکتروریسی و خواص مقاومتی نانوالیاف با تغییر پارامترهای الکتروریسی بحث می شود. کاربردهای زیادی برای داربست های مهندسی بافت الکتروریسی شده وجود دارد که در اینجا برخی از آنها را معرفی کرده و برخی از کارهای اخیر را در هر یک از آنها مورد بررسی قرار می دهیم. در این مطالعه داربست های نانولیفی الکتروریسی شده را بر اساس کاربردهای پزشکی از جمله: پانسمان زخم، سیستم رهایش دارو، مهندسی بافت عروق، مهندسی بافت استخوان، مهندسی بافت عصب، مهندسی بافت پوست، مهندسی بافت غضروف و مهندسی بافت قلب طبقه بندی نموده ایم.

### خصوصیات داربست ها

برای طراحی یک داربست پلیمری، باید چند نکته اساسی به شرح ذیل را مد نظر قرار داد:

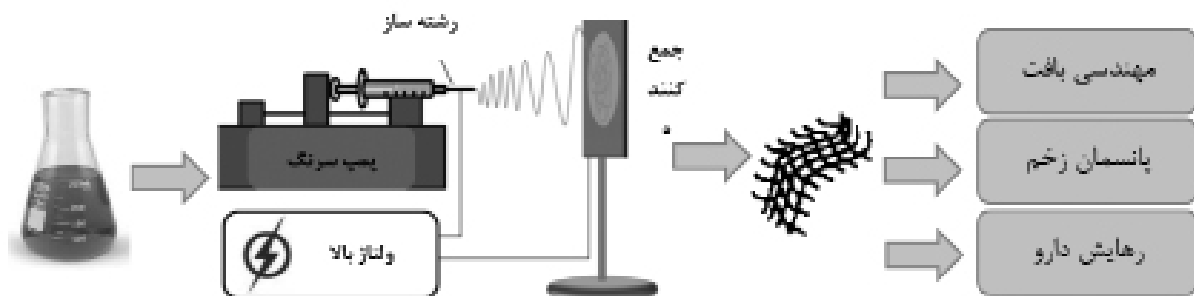
- داربست باید دارای تخلخل زیاد و توزیع مناسبی از روزه ها باشد.
- یک شبکه وسیع از تخلخل های به هم متصل به طوری که سلول ها بتوانند به عمق داربست نفوذ و مهاجرت کرده و تکثیر پیدا کنند.
- غالباً لازم است داربست زیست تخریب پذیر باشد (سرعت تخریب متناسب با سرعت شکل گیری نوبافت ها باشد).
- داربست باید از انسجاساختاری و مقاومت مکانیکی مناسبی برخوردار باشد تا در مرحله تشکیل نوبافت، روزه های داربست دچار ریزش و از هم پاشیدگی نشود.
- داربست باید غیر سمی، زیست سازگار و دارای تعامل مثبت با سلول ها (جهت بهبود عملکرد چسبندگی، تکثیر و مهاجرت آنها) باشد.
- به عنوان یک حامل عمل کند تا بتوان فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول های مورد نیاز را روی آن قرار داد [۱۰ و ۸].

در طراحی داربست بهتر است از برخی ویژگی های خاص ماتریس خارج سلولی تقلید شود. به خوبی مشخص است که بسیاری از مولکول های بیولوژیکی، اجزای ماتریس خارج سلولی و سلول ها در مقیاس نانو بر هم

### داربست های نانولیفی، تولید و خصوصیات

#### داربست ها

زمانی که بافتی به شدت تخریب می شود، نه تنها بخش عظیمی از سلول ها از بین می روند، بلکه ماتریس خارج سلولی نیز کاملاً منهدم



شکل ۱- شماتیکی از تولید نانوالیاف از محلول پلیمری بوسیله الکتروریسی و استفاده بالقوه از آنها در زمینه پزشکی

کنش دارند. بنابراین طراحی داربست‌های سنتزی با مشخصات نانو از جنبه‌های جدید و کارآمد در مهندسی بافت است. در میان نانو ساختارها، نانوالیاف به علت ساختار پیوسته شان در مقایسه با نانوذرات برای استفاده به عنوان جزء اصلی یک داربست مناسب تر هستند. مزیت داربست متشکل از الیاف پیوسته فوق ریز، تخلخل زیاد، توزیع متغیر اندازه حفرات، نسبت بالای سطح به حجم و از همه مهمتر شباهت به ماتریس خارج سلولی طبیعی است. بنابراین سبب تسهیل در چسبندگی سلول‌ها شده و به رشد آنها کمک میکنند. ترکیب خواص فوق داربست‌های نانولیفی را برای مهندسی بافت مناسب ساخته است [۱۱].

### تولید داربست‌های نانولیفی

روش‌های متعددی برای ساخت داربست‌های نانوالیفی وجود دارد از جمله ذوب ریسی [۱۲]، جت ریسی [۱۳]، سنتز قالب [۱۴]، کشش [۱۵]، الکتروریسی [۱۳، ۱۶] (به صورت نانوالیاف تصادفی، هم تراز و هسته پوسته)، خودآرایی [۱۷]، ریسندهی سانتریفوژ [۱۸]، و تفکیک فاز [۱۹]. از میان روش‌هایی که برای تولید داربست‌های نانولیفی استفاده می‌شود، الکتروریسی یک روشی ساده و ارزان برای تولید طیف گسترده‌ای از پلیمرها در قالب الیاف در مقیاس نانو و میکرومتر می‌باشد. نانوالیاف الکتروریسی شده با خواص منحصر به فردی چون، نسبت سطح به حجم بالا، چگالی بالای منافذ و چسبندگی سطحی عالی، در بسیاری از زمینه‌ها به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود [۲۰-۲۳].

### فرآیند الکتروریسی

#### تاریخچه

باس و همکارانش در سال ۱۷۴۵ آئروسول‌های تولید شده را توسط کاربرد پتانسیل الکتریکی مایعات ارائه کردند. سپس، لرد ریلیت میزان بار مورد نیاز مایع را برای غلبه بر کشش سطحی قطره مورد مطالعه قرار داد. در سال‌های ۱۹۰۲ و ۱۹۰۳، کولی و مورتون اولین دستگاه را برای اسپری کردن مایعات تحت تاثیر بار الکتریکی اختراع کردند و در سال ۱۹۲۹ ابریشم مصنوعی با این روش توسط کیوهیتو و همکاران تولید شد [۲۴]. در سال ۱۹۳۴، یک اختراع اصلی، تکنیک اولیه الکتروریسی شامل مجموعه‌ها و روش‌ها را نشان داد و مراحل آزمایش را برای ساخت رشته‌های پلیمری با استفاده از نیروی الکترواستاتیکی ارائه نمود. در سال ۱۹۵۲، قطرات باردار شده الکتریکی توسط ونگوت و نوبائو تولید شد، در سال ۱۹۵۵، آئروسول‌هایی با استفاده از یک سری مایعات تحت پتانسیل‌های الکتریکی بالا توسط دروزین تولید شدند، در سال ۱۹۶۶، الیاف فوق ظریف با الگوهای مختلفی تحت ریسندهی الکتریکی توسط سیمونز ارائه شد و در سال ۱۹۷۱، الیاف اکریلیک با قطری در محدوده ۰.۰۵-۱.۱ میکرون تحت ولتاژ DC بالا توسط باومگارتن ساخته شد. تا ۱۹۹۳، این روش به عنوان ریسندهی الکترواستاتیکی شناخته شده بود و اصطلاح "الکتروریسی" در سال ۱۹۹۴ ابداع شد [۲۵]. پس از نیم قرن، این فناوری به دلیل توسعه فناوری نانو، توجهات زیادی به خود جلب کرد.

### روش

فرایند الکتروریسی شامل یک منبع ولتاژ بسیار بالا (با قطب مثبت یا منفی) برای باردار کردن محلول یا مذاب پلیمری، یک جمع کننده و یک پمپ سرنگ است. شکل ۲ ساختار فرآیند آزمایشگاهی معمول الکتروریسی را توصیف می‌کند [۲۷]. توصیه می‌شود که فرآیند الکتروریسی در هود بسته با حداقل نفوذ اتمسفر انجام گردد، که به عنوان یک اقدام ایمنی برای الیاف و برای پرسنل انجام می‌شود. هنگامی که بارهای همانام به حد مناسبی از انباشتگی رسیدند و نیروی دافعه برابر با تنش سطحی شد، سطح قطره روی لوله هادی فرم مخروطی به نام مخروط تیلور به خود می‌گیرد. محلول/مذاب پلیمری هادی می‌تواند در یک شکل مخروطی متعادل تحت تاثیر میدان الکتریکی در زاویه ۴۹.۳ درجه از نوک سوزن خارج شود [۲۸].

خواص الیاف الکتروریسی شده را می‌توان با اصلاح هر یک از متغیرهای

جدول ۱. تاثیر پارامترهای مختلف بر روی مورفولوژی نانوالیاف پلیمری الکتروریسی شده

پارامترها	تاثیر بر روی مورفولوژی الیاف
پارامترهای محلول پلیمری	
وزن مولکولی پلیمر ↑	تشکیل مهره و دانه ↓ تشکیل شکل نامنظم با منافذ بزرگتر
غلظت پلیمر (ویسکوزیته) ↑	تشکیل مهره ↓ قطر الیاف (در محدوده مطلوب) ↑
هدایت الکتریکی محلول ↑	الیاف یکنواخت بدون مهره ↓ قطر الیاف با توزیع قطر گسترده
رسانایی محلول ↑	ایجاد منافذ بر روی سطح لیف (میکروساختار)
پارامترهای پروسه	
ولتاژ اعمالی ↑	ابتدا قطر لیف و بعد از آن تشکیل مهره ↑ ↓
فاصله بین نوک سوزن و جمع کننده ↑	قطر لیف ↓ شکل‌گیری مهره در فاصله خیلی کوتاه یا خیلی دور اتفاق می‌افتد حداقل فاصله برای تولید الیاف یکنواخت لازم است
نرخ تغذیه/ جریان ↓	قطر الیاف ↓ شکل‌گیری مهره با سرعت تغذیه بسیار بالا
پارامترهای محیطی	
دما ↑	قطر لیف و ویسکوزیته ↓ ↓
رطوبت ↑	تولید حفره‌های مدور در الیاف
سرعت هوا ↑	قطر لیف ↑

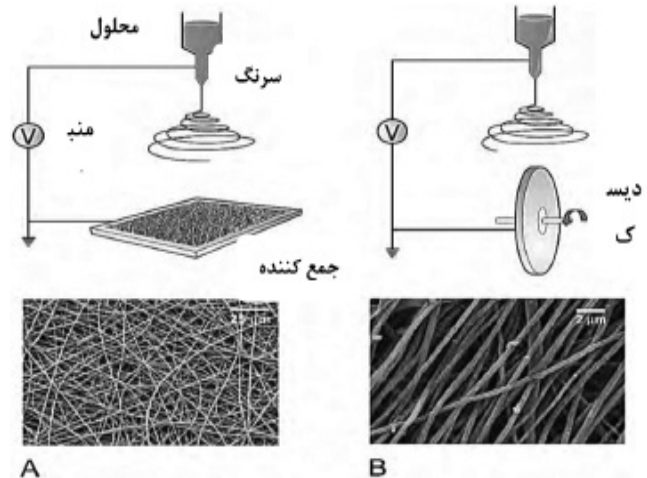
بعدی این مقاله، پیشرفت‌های پزشکی نانوالیاف الکترورسی شده مورد بحث قرار گرفته است، و مفهوم تحقیقاتی هر رویکرد به طور خلاصه عنوان شده است.

### کاربردهای پزشکی

بسیاری از اعضای بدن مانند استخوان، پوست، عاج دندان و کلاژن موجود در بافت‌های بدن در شکل نانولیفی وجود دارند. ساختارهای نانولیفی خواص فیزیکی غیر معمول در سطح، قطر و تخلخل دارند، که شبیه به خواص ماتریس خارج سلولی با الیاف و آرایشی سازمان یافته و به صورت سلسله مراتبی در مقیاس نانومتر هستند؛ بنابراین بیشترین تحقیق نانولیفی را به سمت کاربردهای زیست پزشکی و زیستی مهندسی سوق می‌دهند [۴۰]. به دلیل اینکه مواد نانولیفی همچنین در سایر کاربردهای زیست پزشکی مانند ایمپلنت‌های پزشکی، پانسمان زخم، عوامل ضد میکروبی، حامل مواد دارویی، محرک‌های شبیه ساز بیولوژیکی، مواد دندانسازی، داربست‌های تثبیت آنزیم و منسوجات محافظ در برابر تهدیدات شیمیایی و بیولوژیکی استفاده می‌شود. از این رو زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، آرایش یافتگی، تخلخل، ناهمواری و سفتی سطح نانو الیاف از جمله خصوصیات است که باید در طراحی داربست نانولیفی در نظر گرفته شود. اندازه حفره در ابعاد نانو که اغلب نادیده گرفته می‌شود؛ علاوه بر کنترل بر عبور مواد مورد نیاز سلول و خروج مواد زائد، در چسبندگی سلول و سایر رفتارهای سلولی نیز تأثیر به سزایی دارد. درجه آرایش یافتگی درون ماتریس لیفی الکترورسی شده، نه تنها می‌تواند بر خصوصیات مکانیکی تأثیر گذار باشد بلکه بر روی چسبندگی، تکثیر و آرایش سلولی هم تأثیر گذار است. برای بهبود زخم، ساختار متخلخل به ذرات دارو کمک می‌کند که از ماتریس به طور موثرتری خارج شوند. برای سیستم‌های حامل دارو، غشاهای نانولیفی با استفاده از ترکیبات دارویی برای تحویل دارو هدفمند به بدن انسان تولید و اجرا شده اند [۴۱].

### مهندسی بافت

مهندسی بافت یک رشته بین رشته ای شامل دانش پزشکی، مهندسی و زیست شناسی است تا اقدام‌های از کار افتاده یا آسیب دیده را با استفاده از سلول‌ها، عوامل رشد، بیوپلیمرهای تزریقی و مواد بیولوژیکی و زیست مولکولی، بازسازی یا جایگزین کنند. بنابراین، هدف ساختارهای نانومقیاس مهندسی بافت، ساخت داربست‌های زیست سازگار است که دقیقاً شبیه ماتریس خارج سلولی طبیعی باشند، تعامل مستقیم بین سلول‌ها و ریز محیط آنها را فراهم کنند و اجازه دهند عوامل بیولوژیکی ضروری برای جایگزینی بافت به طور موثرتری آزاد شوند [۴۲]. در مطالعه ای، الهربی و همکارانش نانوالیاف کامپوزیتی پوسته هسته ای با پلیمر پلی لاکتیک اسید (PLA) در هسته و پلی وینیل الکل (PVA) در پوسته توسط الکترورسی تک محوره تولید کردند. فعالیت‌های متابولیکی سلول‌های اولیه کلیه انسان (HEK-293) و چسبندگی این سلول‌ها به مواد مختلف نانولیفی تولید شده در این مطالعه، مورد بررسی قرار گرفت. براساس نتایج



شکل ۲. شماتیکی از فرآیند الکترورسی. یک محلول باردار شده از نوک سوزن کشیده می‌شود و الیاف تصادفی حاصل بر روی یک جمع کننده زمینی ثابت (A) و یا چرخان (B) جمع آوری می‌شود. تکنیک دیسک ریسندگی معمولاً برای ایجاد الیاف الکترورسی همتراز استفاده می‌شود. الیاف در لبه دیسک جمع می‌شوند [۲۷]

فرآیند (به عنوان مثال ولتاژ اعمال شده، نرخ جریان محلول و فاصله بین مخروط تیلور و جمع کننده)، خواص محلول پلیمری (مانند غلظت، وزن مولکولی، ویسکوزیته، تنش سطحی، رسانایی حلال، هدایت الکتریکی، و تراکم بار سطح) یا شرایط محیطی (فشار، اتمسفر و غیره) [۲۹ و ۲۵]. بسیاری از متغیرهایی که بر روی الکترورسی تأثیر می‌گذارند، وابسته به یکدیگر هستند. یک فرآیند الکترورسی بهینه سازی شده، روشی است که در آن این پارامترها ثابت باقی می‌مانند و به طور مداوم نانوالیافی با خواص فیزیکی شیمیایی پایدار تولید می‌شود. علاوه بر این، طراحی نازل، مانند تک نازله، هم محور، الکترورسی چند جته، و ویژگی‌های الیاف تأثیر می‌گذارد. محلول پلیمری می‌تواند محلول، یک مذاب پلیمری یا یک امولسیون باشد که منجر به تشکیل انواع مختلف نانوالیاف می‌شود. همچنین خواص نانوالیاف می‌تواند با تغییر قطبیت و تغییر طراحی جمع کننده تغییر یابد [۲۷]. شرح مختصری از پارامترهای موثر بر روی نانو الیاف پلیمری الکترورسی شده در جدول ۱ نشان داده شده است.

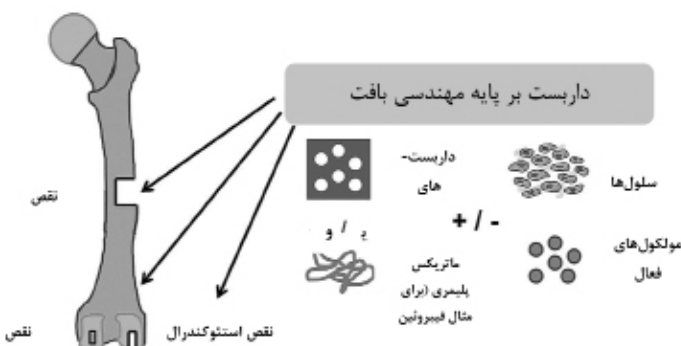
### کاربرد نانوالیاف

قابل توجه است که نانوالیاف در طیف گسترده ای از صنایع کاربرد دارند از جمله نیمه هادی‌ها [۳۰]، مواد محافظتی (لوازم آرایشی مقاوم در برابر مواد شیمیایی و جاذب‌های صدا) [۳۱ و ۳۲]، تصفیه آب [۳۳]، کاربردهای انرژی پاک [۳۴]، تثبیت آنزیم [۳۵] و ارزیابی ایمنی بیوسنسورها [۳۶]. امیدوار کننده ترین کاربردها در زمینه‌های پزشکی عبارتند از حامل‌های دارو، مهندسی بافت و پانسمان زخم [۳۷].

به منظور رویکرد مهندسی بافت، سلول‌ها در داربست نانولیفی کشت داده می‌شوند [۳۸]. برای بهبود زخم، ساختار متخلخل به انتشار ذرات دارو کمک می‌کند که از ماتریس به طور موثرتری خارج شود. سرعت آزاد سازی دارو را می‌توان با ضخامت ساختار کنترل کرد [۳۹]. در بخش‌های

بازسازی استخوان نوعی روش جراحی است (شکل ۴) که با استفاده از غشای مانع برای هدایت یا رشد استخوان جدید در محل نقص به کار می رود. قاعده کلی بدین صورت است که غشاء مانع، فضایی بالای استخوان آسیب دیده ایجاد و حفظ می کند؛ این امر به سلول‌های مزانشینی با پتانسیل استخوانی اجازه می دهد که قسمت آسیب دیده را پر کرده و آن را بدون دخالت بافت‌های نرم خیلی سریع بازسازی کرده و گسترش یابند. حفاظت در برابر لخته شدن خون در قسمت آسیب دیده، حذف سلول‌های بافت پیوندی و ایجاد یک فضای محصور که در آن سلول‌های استخوانی بتوانند از استخوان مهاجرت کنند، سه فاکتور ضروری برای یک نتیجه موفقیت آمیز هستند. بسیاری از انواع پیوندها به عنوان نگهدارنده فضایی بین غشا و استخوان آسیب دیده مورد استفاده قرار گرفته اند. پیوندهای اتوگرافت، آلوگرافت، زنوگرافت و با موفقیت به تنهایی یا ترکیبی برای بازسازی استخوان با استفاده از ذرات مواد مورد استفاده قرار گرفته اند [۴۹].

یو و همکارانش نانو الیاف کیتوزان/آلژینات انکپسوله شده با هیدروکسی آپاتیت و کلاژن را سنتز کردند تا حلالیت کلاژن را در محل کاشت کاهش دهند. مورفولوژی پوسته هسته با مساحت سطح زیاد با استفاده از روش الکتروریسی به دست آمد. کیتوزان مانع توزیع بار مثبت روی سطح شد. تجزیه کلاژن طی یک دوره طولانی با پوشش با استفاده از هیدروکسی آپاتیت و کلاژن اندازه گیری شد. نانو الیاف کیتوزان / آلژینات / کلاژن - هیدروکسی آپاتیت ساخته شده باعث گسترش سلول، چسبندگی و تکثیر شد. این روش برای تثبیت بیولوژیک کلاژن در طول زمان طولانی برای کاربردهای مهندسی بافت استخوانی مورد استفاده قرار گرفت [۵۰]. در مطالعه دیگری، لای و همکارانش نانوالیاف پلی ال لاکتیک اسید (PLLA) / اکسید آهن را با استفاده از روش الکتروریسی تولید کردند. نقص‌های استخوانی با قطر ۴ میلی متر در شکم خرگوش ایجاد شد. نانو الیاف PLLA / اکسید آهن در نقاط سوراخ شده پیوند زده شدند و تصاویر بافت شناسی و توموگرافی پس از یک دوره بهبودی هشت هفته ای انجام شد. نتایج بافت شناسی نشان داد که میزان بهبودی استخوان در نقایص استخوانی که با نانو الیاف PLLA / اکسید آهن پیوند خوردند به



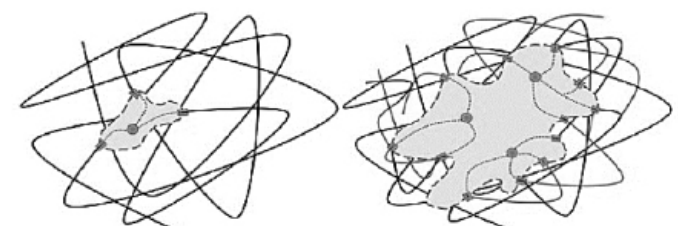
شکل ۴. داربست استخوان: ظرفیت استخوان یا پتانسیل استخوانی یک پیوند استخوان توسط سلول‌های درگیر در تشکیل استخوان، مانند سلول‌های بنیادی مزانشینی، استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها داده می شود. اصطلاح هدایت کننده ترمیم استخوان به داربست یا ماتریسی اشاره دارد که سلول‌های استخوان را تحریک می کند تا روی سطح آن رشد کنند [۴۹].

این پژوهش، داربست‌های نانولیفی کامپوزیتی PVA / PLA رشد سلولی خوب و توانایی افزایش چسبندگی سلولی را نشان دادند [۴۳].

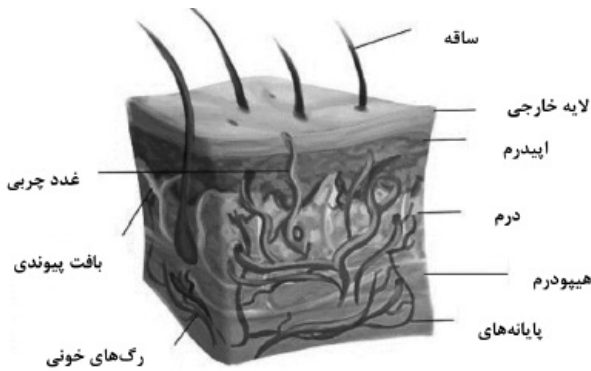
### رگ‌های خونی

شبکه‌های عروق خونی برای انتقال اکسیژن و مواد مغذی به همه بافت‌ها، حذف مواد زائد سوخت و ساز و رفت و آمد سلول‌های بنیادی و پیشرونده بسیار حیاتی بوده که برای رشد اعضا و ترمیم زخم حائز اهمیت هستند. بازسازی عروق همچنان یک چالش مهم بالینی برای بیمارانی است که نیاز به عمل جراحی بای پس عروق کرونر دارند. با توجه به جایگزینی ناکافی عروق اتولوگ، پیوند عروق مهندسی بافت، که در آن سلول‌های خود بیمار را با داربست‌های عروقی مصنوعی ترکیب می کند، برای بازسازی و جایگزینی عروق آسیب دیده در نظر گرفته می شود [۴۷-۴۴]. جیانگ و همکارانش با ترکیب ژلاتین با پلی کاپرولاکتان (PCL) توسط فرآیند الکتروریسی یک داربست کامپوزیتی از نانوالیاف پلی PCL / ژلاتین تولید کردند. آنها دریافتند که ژلاتین نه تنها قطر لیف، بلکه به طور چشمگیری رطوبت پذیری سطحی را از هیدروفوب به هیدروفیلی تغییر می دهد. به غیر از رطوبت پذیری سطح و ویژگی‌های مکانیکی، ژلاتین همچنین می تواند سایت‌های اتصال بیشتری را برای سلول‌ها فراهم کند، در نتیجه تعداد سلول‌ها افزایش یافته و مناطق تکثیر بیشتری در مقایسه با داربست‌های PCL خالص ایجاد گردد (شکل ۳). اگر چه اختلاط ضعیف و بلورینگی مهار شده ناشی از غلظت بالای ژلاتین بوده که باعث کاهش خواص مکانیکی داربست شده، اما گروه PCL-C و P7G3-C توانستند ویژگی‌های مکانیکی مورد نیاز شریان‌های کرونری انسان را تامین کنند. آزمایشات تکثیر سلولی نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشینی تعامل بسیار خوبی با داربست PCL / ژلاتین دارد که منجر به کاربرد در مهندسی بافت رگ‌های خونی می شوند [۴۶]. همچنین پکتوک و همکاران در مورد تهیه پیوندهای بر پایه پلی کاپرولاکتان با خواص اندوتلیالیزاسیون و بهبود بهتری در مقایسه با پلی تترافلوئورواتیلن (E-PTFE) مورد بحث قرار داده اند. آنها نشان دادند که تشکیل سریع ماتریس خارج سلولی با تجزیه پیوندهای نانولیفی به دست می آید. در نتیجه، این نانوالیاف با خواص بهبود بسیار بالا می توانند برای فرآیندهای بازسازی عروق استفاده شوند [۴۸].

### استخوان



شکل ۳. شماتیک واکنش سلول‌های بنیادی مزانشینی با داربست‌های نانولیفی پلی کاپرولاکتان / ژلاتین [۴۷].



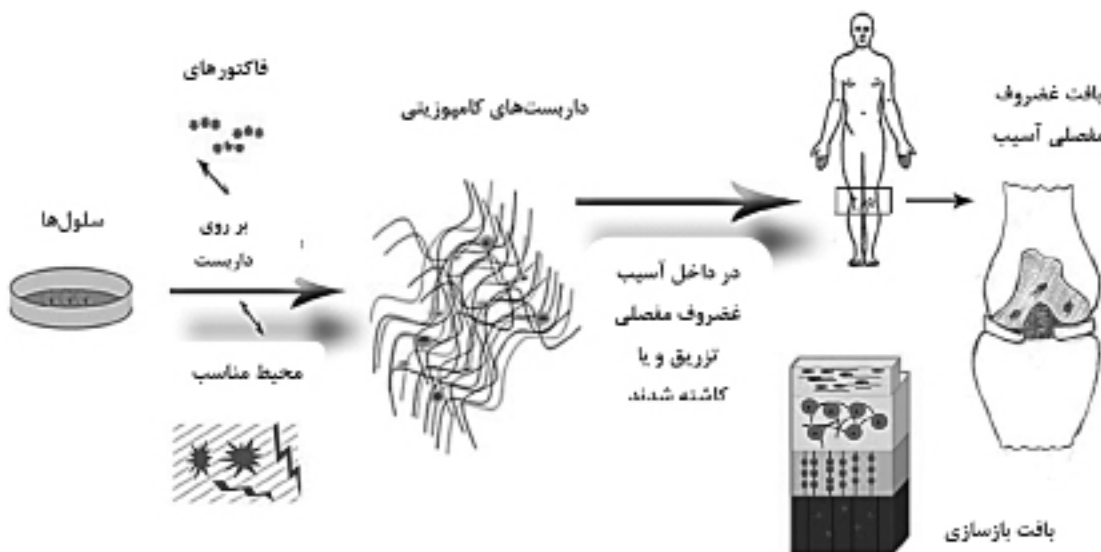
شکل ۵. ساختار طبیعی پوست [۵۲]

ساعت به دست می آید. شبکه نانولیفی ژلاتین / GAG دارای پتانسیل ذاتی برای استفاده به عنوان داربست در مهندسی بافت پوست، غضروف و قرنیه می باشد [۵۵]. در مطالعه دیگری لین و همکارانش به نانو الیاف الکتروریسی شده کیتوزان با استفاده از پلیمر طبیعی پکتین پیوند اضافی زدند. نتایج نشان داد داربست الکتروریسی شده کیتوزان پیوند عرضی شده با پکتین نسبت به داربست الکتروریسی شده کیتوزان، مستحکم تر بود. بعلاوه، داربست کیتوزان-پکتین قادر به حفظ مورفولوژی لیفی خود در محلول نمک برای بیش از دو هفته بود، که برای رشد فیبروبلاست بستری با ناهمواری سطحی در مقیاس نانو در طی بهبود زخم فراهم کرد. بر اساس نتایج آنها، با اندازه لیف مشابه الیاف کلاژن در ماتریس خارج سلولی، داربست پکتین-کیتوزان قادر به تکثیر سلولی سریع و ترشح کلاژن نوع ۱ شد که می تواند بازسازی بافت را ارتقا بخشد. در مقایسه با داربست‌های کیتوزان، داربست‌های پکتین-کیتوزان می توانند مایع یا ترشحات را از محیط اطرافشان سریعتر جذب کرده و تغییر حجم کوچکشان را حفظ کنند. با وجود رشد سلولی کمی کندتر، داربست پکتین-کیتوزان خواص کششی بسیار بیشتری که بسیار نزدیک به پوست طبیعی بود، نشان داد [۵۶].

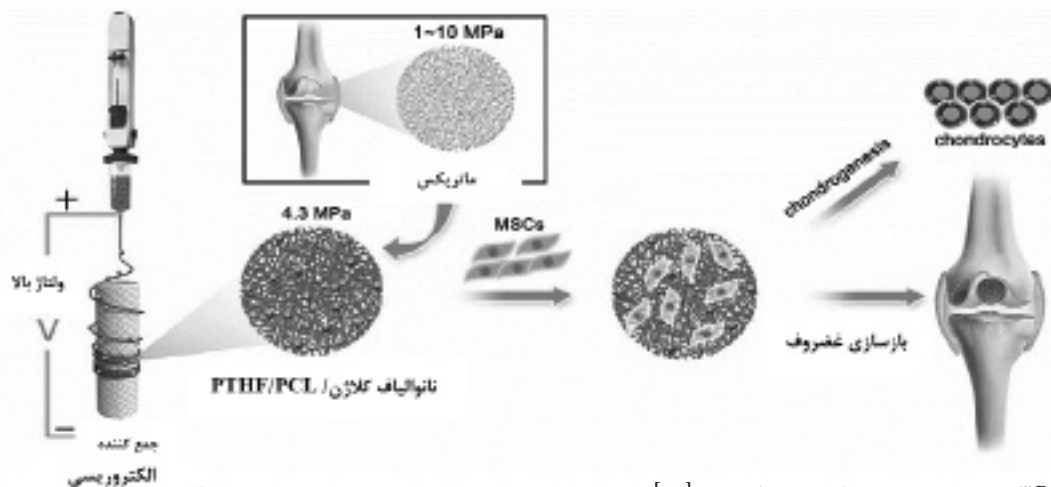
میزان قابل توجهی بیشتر از آنهایی بود که به پلی-ال-لاکتید پیوند زده شده بودند [۵۱].

### پوست

پوست مانعی بین محیط داخلی و خارجی و بزرگترین ارگان بدن انسان است. پوست از سه لایه تشکیل شده است: اپیدرم، درم و هیپودرمی (لایه زیر پوستی) (شکل ۵). به دلیل حضور سلول‌های بنیادی، اپیدرم زخمی قادر به خود ترمیمی است. با این حال، در صورت آسیب و سوختگی عمیق، روند ذاتی بهبودی کافی نیست، بنابراین منجر به زخم‌های شدید می شود. هر گونه از دست دادن پوست با ضخامت بیش از ۴ سانتیمتر برای درمان نیاز به پیوند دارد [۵۲]. در بافت درمال، یک ماتریس خارج سلولی مجموعه‌ای از مولکول‌های خارج سلولی است که توسط سلول‌هایی احاطه شده که سیگنال‌های فضایی و مکانیکی را به سلول‌ها اعمال کرده و بطور فیزیکی از بافت‌ها محافظت می کنند. ماتریس خارج سلولی عمدتاً از کلاژن، الاستین و الیاف مشبک تشکیل شده است [۵۳]. بنابراین، لازم است که جایگزین‌های پوستی ای طراحی کنیم که بتواند ماتریس خارج سلولی پوستی درمال را شبیه سازی کرده و بافت یا عضو آسیب دیده را به طور پیوسته بازسازی کند [۵۴]. در پژوهشی پزشکی-مدرس و همکاران شبکه نانوالیاف ژلاتین/گلایکوزامینوگلیکان (GAG) را با استفاده از روش الکتروریسی تولید کردند. سیستم حلال تریفلورواتانول / آب باعث حلالیت و الکتروریسی آسان می شود. بهترین نسبت آب در سیستم حلال برای داشتن حلالیت معقول ۵۰٪ (v/v) بود. نتایج آنها نشان داد که افزایش ولتاژ یا نرخ جریان اعمال شده منجر به افزایش انحراف استاندارد قطر لیف (SDF) می شود و تاثیر نرخ جریان در SDF، نسبت‌های ترکیب را تحت تاثیر قرار می دهد. در این مطالعه، شرایط فرآیند و نسبت ترکیب ژلاتین / GAG می تواند بر اساس مدل در نظر گرفته شود. بهترین شرایط برای داشتن حداقل متوسط قطر الیاف و توزیع ظریف تر برای الکتروریسی ژلاتین / GAG ۱۵٪ در ۱۸.۷ کیلو ولت و نرخ جریان ۰.۶ میلی لیتر در



شکل ۶: شماتیک روش مهندسی بافت مفصلی [۵۷]



شکل ۷. شماتیک نانوالیاف PC الکتروسی شده غضروف شبیه سازی شده [۶۱]

### غضروف

غضروف مفصلی یک بافت پیوندی است که انتهای استخوان‌های مفصل را به هم متصل کرده و حرکتی بدون اصطکاک را در مفصل متحرک ایجاد می‌کند، و هنگامی که استخوان‌های مفصل تحت تاثیر ضربه و اعمال بار قرار می‌گیرند، از آنها در برابر آسیب دیدن محافظت می‌کند (شکل ۶). بر خلاف بسیاری از بافت‌های دیگر، غضروف مفصلی، یک بافت عروقی، عصبی و لنفاوی است، بنابراین توانایی آن برای بازسازی خود با چالش مواجه می‌شود. باید در نظر داشت که غضروف مفصلی باید با عملکرد مکانیکی بافت طبیعی مطابقت داشته باشد. بنابراین، غضروف‌های مفصلی ساخته شده باید خواصی نظیر ناهمگنی، غیر خطی، ویسکوالاستیک و غیرهموزنی داشته باشند [۵۷].

کوبرن و همکاران، غضروف سازی نانوالیاف کامپوزیتی پلی وینیل الکل- متاکریلات و سولفات کندروئیتین- متاکریلات را برای ترمیم غضروف مفصلی نشان دادند. داربست‌های کم تراکم با سلول‌های بنیادی مزانشینی به مدت شش هفته در هر دو محیط القاء کاندروژنی و داخل بدن کشت شدند. حضور پلی وینیل الکل با طبیعت غیر چسبنده نه تنها موجب کاهش فشرده شدن تهاجم فیبروبلاست در بدن شد بلکه موجب افزایش تولید GAG گردید، در حالیکه حضور سولفات کندروئیتین در الیاف، موجب افزایش سنتز کلاژن نوع II و خواص مکانیکی بافت‌ها شد. تکثیر سلولی و تمایز آن با ایجاد خواص ماتریس خارج سلولی با توجه به نفوذ سلول‌های اولیه و ترمیم غضروف در مدل موش تایید شد [۵۸]. همچنین، کسپر و همکارانش داربست‌های نانولیفی پلی کاپرولاکتان را با پوشش کیتوزان یا بدون آن، جهت کاشت در زیر غشای استخوان در خرگوش‌های ۶ ماهه تولید کردند. آنها نشان دادند که پس از کاشت پروتز و ساخت غضروف برون تنی، سلول‌های غضروف می‌توانند در داخل بدن در داربست نانولیفی PCL نفوذ کنند. این یافته از این مفهوم پشتیبانی می‌کند که فضای زیر غشای استخوانی می‌تواند به عنوان "بیوراکتور درون تنی" برای مهندسی بافت عضلانی اسکلتی به کار گرفته شود [۵۹]. در مطالعه دیگری جیانگ و همکارانش نانوالیافی الکتروسی کردند که از پلی کاپرولاکتان/ پلی تتراهیدروفوران و کلاژن نوع I از پوست گوساله (PC) نامیده می‌

شود) ساخته شده بود و به منظور ایجاد تمایز متقاطع سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و بازسازی غضروف درون تنی (شکل ۷) مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج آنها، نانوالیاف PC تمایز ذاتی بهتری نشان دادند. این پژوهش مرجعی برای درک نقش دقیق و مکانیسم نشانه‌های مکانیکی کنترل تمایز در سلول‌های بنیادی مزانشینی را ارائه می‌دهد [۶۰]. داربست نانولیفی پلی لاکتیک کوگلیکولیک اسید (PLGA)/ پلی کاپرولاکتان به روش الکتروسی توسط بصیری و همکاران سنتز شد. در ترکیب این داربست از انسولین به عنوان یک ماده آبدوست استفاده شد. نتایج آزمایشات نشان داد که سلول‌ها به خوبی به داربست چسبیده و در سراسر آن بطور یکنواخت پراکنده شده‌اند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که انسولین به چسبندگی سلول‌ها به داربست کمک می‌کند. این داربست بستر مناسبی برای رشد کندروسیت‌ها به منظور تشکیل بافت غضروف فراهم می‌کند [۶۱].

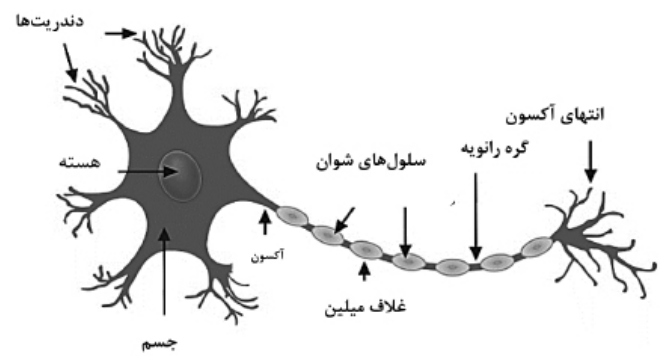
### عصب

آسیب‌های سیستم عصبی محیطی منبع اصلی ناتوانی، اختلال در توانایی حرکت عضلات و اختلال درک حس‌های طبیعی (شکل ۸) است. امروزه استراتژی‌های جراحی برای ترمیم اعصاب شامل انتقال بافت عصب طبیعی از یک محل سالم است که اغلب با محدودیت‌هایی از جمله در دسترس بودن بافت، خطر گسترش بیماری، تغییر شکل‌های ثانویه و تفاوت‌های ذاتی در ساختار و اندازه بافت، ترمیم سیستم عصبی آسیب دیده و بازگرداندن عملکرد از دست رفته رو به روست [۶۲]. در توسعه فناوری‌های جدید برای ترمیم سیستم عصبی، دو روش کلی وجود دارد: هدایت آکسون‌ها از محل آسیب به سایت اصلی سیناپس (محل تماس دو عصب)، و وارد کردن نورون‌های جدید به جای نورون‌های از دست رفته. در بعضی موارد، برای بازگرداندن عملکرد از دست رفته، تنها هدایت آکسون مورد نیاز است که به طور تئوری برای آسیب عصبی محیطی مورد قبول می‌باشد. در موارد دیگر، از جمله آسیب نخاعی که در آن از دست دادن عملکرد ناشی از دست دادن نورون‌ها و اختلال در آکسون‌ها است، هر دو روش مورد نیاز است. بازسازی عصب ممکن است برای بازگرداندن

قطر لیف و افزایش چسبندگی و تکثیر سلولی گردید. شکل ۹ موفولوژی سلول‌های SH-SY5Y در داربست‌ها نشان می‌دهد. نتایج این تحقیقات، پیشرفت چسبندگی سلول‌های نوروبلاستوما SH-SY5Y در داربست PCL/HA را تایید می‌کند. یافته‌های آنها نشان داد که داربست نانولیفی مخلوط PCL/HA ۵:۹۵ متعادل‌ترین خواص را برای تمام مشخصات مورد نیاز برای سلول‌های عصبی داراست و دارای کاربرد ذاتی مهندسی بافت عصب می‌باشد [۶۵]. نیکبخت کتولی و همکاران نانوالیاف پلیمری کیتوسان/پلی وینیل الکل را به روش الکتروریسی سنتز کرده و از نانولوله کربنی و نانوذرات شیشه زیست فعال به منظور اجزای تقویت کننده خواص زیستی و مکانیکی بهره گرفتند. نتایج این پژوهشگران نشان داد که تکثیر و زیستایی سلول‌های بنیادی کارسینوما جینی (P 19) در تماس با داربست‌های حاوی نانوذرات شیشه زیستی بیش تر از داربست‌های بدون شیشه بود. همچنین داربست نانو کامپوزیتی الکتروریسی شده کیتوسان/پلی وینیل الکل/نانولوله کربنی/شیشه زیست فعال می‌تواند ضمن تامین خواص مکانیکی مناسب، بستر مناسب برای رشد سلولی را نیز فراهم کند و به طور بالقوه گزینه‌ای بسیار مناسب برای استفاده در مهندسی عصب باشد [۶۶].

#### قلب

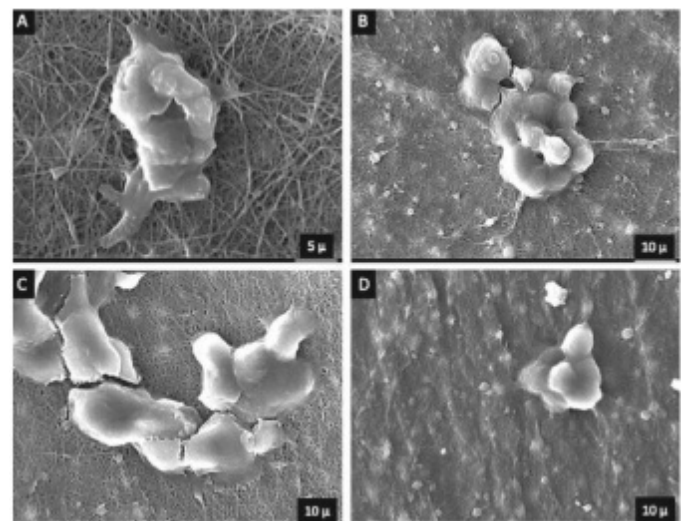
انفارکتوس میوکارد یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی است که منجر به مرگ سلول‌های عضله قلب، از دست دادن جهت گیری سلولی و بازسازی قلب می‌شود. مهندسی بافت قلب ترکیبی از مواد بیولوژیکی و سلول‌های فعال است که درمانی امیدوارکننده برای این عارضه محسوب می‌شود و چالش اصلی در مهندسی بافت قلب شامل شبیه سازی ساختار فیبریل خطی ماتریس خارج سلولی است که راهنمایی‌های ضروری جهت جهت گیری، بقا و عملکرد سلول‌های عضله قلب را فراهم می‌کند [۶۷]. برای مرحله نهایی نارسایی قلبی، درمان طلایی فعلی پیوند قلب است. با این حال، کمبود قلب اهدا کننده و رد سیستم ایمنی میزبان قلب‌های اهدایی محدودیت‌های جدی این درمان است. بنابراین، روش مهندسی بافت قلب، بر توسعه مواد زیستی قابل کاشت غیر سلولی و سلولی متمرکز است که می‌تواند ترمیم و بازسازی میوکارد را تقویت کند [۶۸ و ۶۹]. شکل ۱۰ شماتیک این روش را نشان می‌دهد. در پژوهشی، چن و همکاران داربست نانولیفی الکتروریسی شده پلی اورتان (PU) / اتیل سلولز (EC) را تولید کردند که نشان داد این الیاف کامپوزیتی در مقایسه با PU خالص، نانو ساختار متخلخل متصل به یکدیگر و قطر یکنواختی دارند. براساس نتایج این مطالعه، داربست PU / EC مقاومت مکانیکی بالایی برای محافظت از بافت‌های انقباضی قلب نشان داد اما همزمان خصوصیات الاستومری را برای تطبیق انعطاف پذیری تغییر شکل قلب حفظ می‌کند. بعلاوه داربست ایزوتروپیک PU / EC به طور قابل توجهی هدایت، تنظیم و تکثیر سلولی را برای شبیه سازی ماتریس خارج سلولی میوکارد بهبود بخشید [۷۰]. همچنین کای و همکاران داربست نانولیفی کامپوزیتی ژلاتین/پلی کاپرولاکتان (PG) را به منظور شبیه سازی ماتریس خارج سلولی به روش تصادفی الکتروریسی کردند. نتایج این تحقیق نشان داد که داربست‌های نانولیفی PG دارای قطرهای لیفی کمتری هستند که خاصیت آبدوستی آنها را افزایش می‌دهد، همچنین



شکل ۸. ساختار یک نورون طبیعی [۶۰]

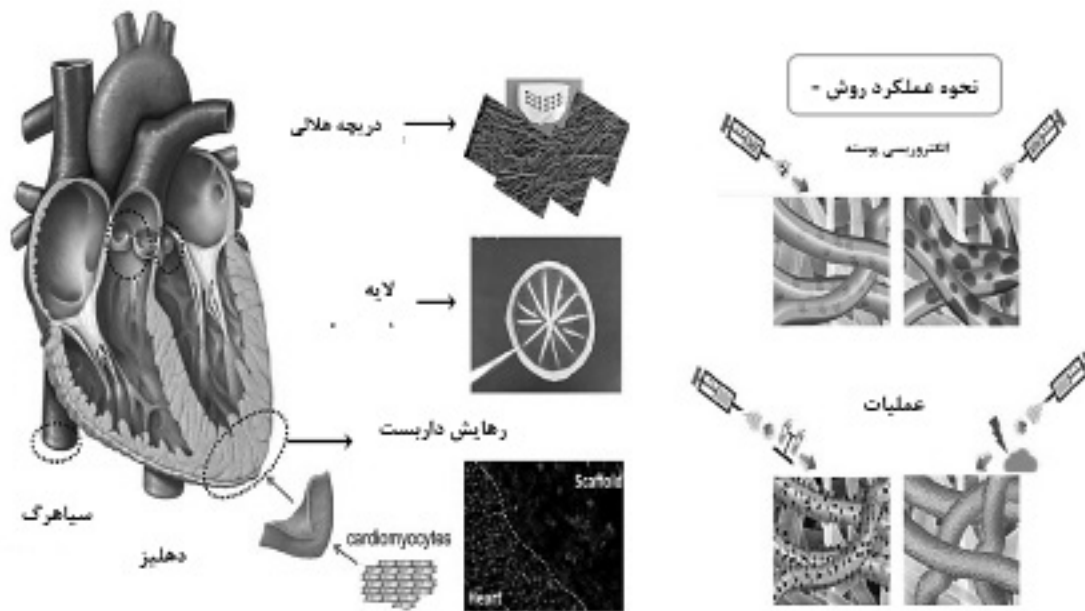
عملکرد از دست رفته آکسون‌های قطع شده کافی باشد، اما نورون‌های طبیعی منعطف ممکن است به اندازه کافی برای جبران نورون‌هایی که در محل آسیب دیده از دست رفته اند، کافی نباشند. یک روش برای بهبود بازسازی آکسون‌ها، طراحی داربست‌ها است که به عنوان راهنما برای عصب‌ها عمل میکند [۶۳].

ژان و همکارانش نانوالیاف مجرامانندی از رگ‌های خونی ساختند و آن را با هیدروژل آمفیفیلیک داربست نانولیفی پر کردند. از این داربست به منظور ترمیم یک شکاف عصبی ۱۰ میلی متری بعد از انتقال عصب سیاتیک کاشته شد. رگ خونی توخالی نیز برای کنترل کاشته شد. نتایج نشان داد که این مجرای نانولیفی، منجر شد که آکسون‌ها در فاصله شکاف ۱۰ میلی متری بازسازی شوند. حفاظت نورون‌های حرکتی، بازسازی مجدد آکسون و رمیلیناسیون به طور قابل ملاحظه ای توسط داربست ساخته شده در این پژوهش افزایش یافت [۶۴]. در مطالعه دیگر، انتخابی و همکاران داربستی با تخلخل بالا با استفاده از اسید هیالورونیک (HA) و پلی کاپرولاکتان طراحی و سنتز کردند و آن را برای ایجاد شرایط ایده آل به منظور بازسازی عصب با استفاده از سیگنال‌های فیزیکی شیمیایی و مکانیکی مناسب مورد آزمایش قرار دادند. در داربست نانولیفی HA، PCL/HA باعث کاهش



شکل ۹. چسبندگی سلول‌های نوروبلاستوما SH-SY5Y به داربست‌های نانولیفی PCL/HA (A) ۵:۹۵، PCL/HA (B) ۱۰:۹۰، PCL/HA (C) ۱۰:۹۰:۱۵، PCL/HA (D) ۲۰:۸۰ [۶۵]





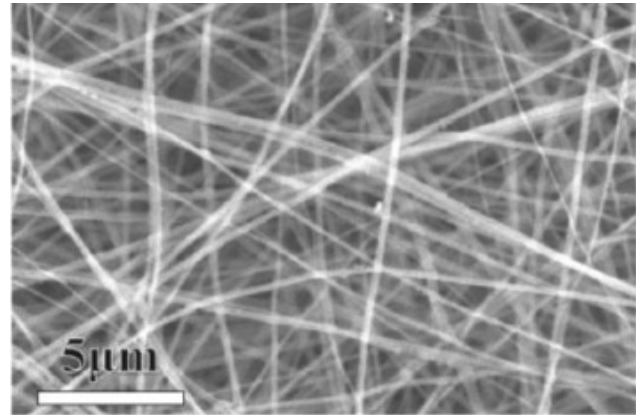
شکل ۱۰. داربست الکترورسی شده در قلب [۷۱]

قدر لیف، تخلخل و مکانیسم اتصال دارو، از طریق پارامترهای فرآیند و انتخاب مواد می تواند بسیار قابل تنظیم باشد، میزان رهایش دارو را می توان برای هر کاربرد طراحی کرد [۷۲]. مواد تجزیه پذیر یا غیر تجزیه پذیر را می توان برای کنترل رهایش دارو از طریق انتشار تنها یا انتشار و تخریب داربست مورد استفاده قرار داد. امروزه انواع داروها مانند آنتی بیوتیک‌ها، عوامل ضد سرطان و پروتئین‌ها، DNA و RNA می توانند به داربست الکترورسی شده متصل شوند. کاربرد الکترورسی در مهندسی بافت و رهایش دارو تقریباً نامحدود است [۷۲]. کوبی و همکاران نانوالیاف کامپوزیتی پلی وینیل الکل / کیتوزان (CS) را به عنوان ماتریسی برای رهایش داروهای زیرجلدی توسط الکترورسی تولید کردند و سپس از طریق گلوکار آلدئید (GA) پیوند عرضی صورت گرفت. مطالعات رهایش دارو نشان داد که ساختار شبکه پیوند عرضی شده، می تواند به طور موثری نرخ رهایش دارو و اثر جداسازی آمپی سیلین سدیم از نانو الیاف کامپوزیتی PVA / CS را کاهش دهد. مطالعات رهایش آزمایشگاهی نشان داد که نانوالیاف کامپوزیتی PVA / CS دارای نرخ و مقدار رهایش دارو کمتری نسبت به PVA / CS بود. تصویر SEM نانوالیاف کامپوزیتی GA / PVA / CS-۵، پیوند عرضی شده در شکل ۱۱ ارائه شده است. مشاهده می شود که همچنان مورفولوژی خوبی باقی مانده است، که نشان می دهد فرایند رهایش دارو به طور قابل توجهی بر روی مورفولوژی نانوالیاف کامپوزیتی پیوند عرضی شده تأثیری ندارد [۷۳]. در مطالعه دیگری منگ و همکارانش با استفاده از روش الکترورسی، داربست‌های نانولیفی (PLGA) poly (d,l-lactide-co-glycolide) و PLGA / ژلاتین را تولید کردند. آنها تأثیرات مقدار ژلاتین، آرایش الیاف، زمان پیوند عرضی و مقدار pH محلول بافر را در رفتار رهایش دارویی فبافن (FBF) داربست‌های نانولیفی مورد بررسی قرار دادند. برای تمام نانوالیاف، مورفولوژی سطحی همواری مشاهده شد در حالیکه تجمع دارویی روی سطح فیلم‌های لود شده با FBF ظاهر شد. افزایش محتوای ژلاتین موجب افزایش آبدوستی

سختی کمتری نسبت به نانوالیاف PCL الکترورسی شده دارا هستند. یافته‌های این محققان ثابت کرد که نانوالیاف PG خصوصیت ترشوندگی و خواص مکانیکی ایزوتروپیک از خود نشان دادند که این خصوصیات با الزامات غیرهمسان یک قلب طبیعی بسیار مطابقت دارد. سلول‌های ماهیچه قلب خرگوش بر روی نانوالیاف الکترورسی شده برای ارزیابی زیست سازگاری داربست‌ها و پتانسیل آن برای هدایت سلولی کشت شد. براساس نتایج حاصل شده از این مطالعه، داربست‌های نانولیفی PG می تواند زمینه‌های امیدوار کننده ای برای بازسازی انفارکتوس میوکارد و سایر نقایص قلبی باشد [۶۷].

### رهایش دارو

به خوبی شناخته شده است که مقدار داروی مورد نیاز برای هدف مورد نظر در بدن انسان بسیار پایین تر از دوز داروی خوراکی تجویز شده است، زیرا دارو از طریق اعضای گوارشی به سایر سایت‌های سالم منتقل می شود. از این رو، بیماران باید مقادیر زیادی از داروها را مصرف کنند که عوارض جانبی نامطلوبی به دنبال دارد. محققان دریافته اند که مقدار داروی بهینه در واقع حداقل داروی مورد نیاز برای محل هدف مقدار زیست که به طور موثری در نانومواد در محل بیماری جذب می شود. سرعت جذب دارو به بدن مستقیماً به اندازه دارو بستگی دارد [۱۳]. منطقه تحویل دارو شامل تحویل هدفمند (دارو به طور فعال برای منطقه خاصی از بدن هدف گذاری می شود) و انتشار پایدار (انتشار دارو در یک دوره زمانی به صورت کنترل شده طبق یک فرمول) می باشد [۴]. نانوالیاف در این شاخه به دو دلیل مورد توجه هستند. اولاً، نانوالیاف با وجود منافذ موجود در داخل لیف، سطح نسبتاً بزرگی نسبت به حجمشان دارند. از این رو نه تنها می توانند سطح وسیعی از درمان را در بر داشته باشند، بلکه می توانند محدودیت رهایش دارو را کاهش دهند که منجر به افزایش ذرات دارو می شود که می تواند آزاد شود. ثانیاً خواص نانولیفی، مانند



شکل ۱۱. تصویر SEM نانوالیاف کامپوزیتی پیوندی ۰.۵٪ PVA/CS پس از رهایش دارو برای ۴۸ ساعت [۷۳]



شکل ۱۲. شمایی از ویژگی‌های مورد نظر پانسمان زخم [۸۰]

ناتوانی بالا و مرگ و میر پس از درمان آن به عنوان یکی از حیاتی‌ترین عوارض جراحی مدرن در نظر گرفته می‌شود. پوشش‌های زخم آماده شده برای سوختگی‌های IIIa و IIIb مورد آزمایش قرار گرفتند. این تارهای نانولیفی دارای تهویه مناسب زخم، جذب ترشحات اضافی و محافظت از عفونت‌ها بودند [۸۱]. همچنین، شی و همکاران تریمتوکسی سیلیل پروپیل و octadecyldimethyl ammonium chloride (QAS) در هیبرید ژلاتین (G)/پلی کاپرولاکتان با غلظت‌های بالا برای ساخت یک غشای میکرو/نانولیفی ضد میکروبی طولانی مدت و ضد میکروبی باطیف گسترده به منظور کاربرد پوشش زخم معرفی کردند. غشای PG-Q دارای یک سطح هیدروفوب است که موجب جلوگیری از انسداد بستر زخم با پانسمان می‌شود. براساس نتایج به دست آمده غشای PG-Q دارای عملکرد ضد باکتری بالایی بوده و اثر طولانی مدت و بدون مقاومت دارویی را نشان داد [۷۷]. رنجبر محمدی و همکارانش زردچوبه (cur) را در نانوالیاف الکترورسی شده پلی کاپرولاکتان/صمغ کتیرا (GT) انکپسوله کردند و برای بهبود کامل زخم عمیق در پشست موش‌ها مورد آزمایش قرار دادند. آزمایشات ضد باکتری نشان داد نانوالیاف PCL/GT/Cur دارای توانایی ضد باکتری ۹۹/۹٪ در مقابل استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متسیلین و ۸۵،۱۴٪ در برابر بتالاکتاماز است. تحقیقات ماکروسکوپی نشان داد که زخم‌های درمان شده با نانوالیاف PCL/GT/Cur سلولی و غیرسلولی به طور کامل در روز ۱۵ ام بهبود یافت اما سطح کنترل فقط به  $1.35 \pm 20.96$  کاهش یافت. همزمان، مطالعات میکروسکوپی نشان داد که داربست PCL/GT/Cur باعث افزایش محتوای کلاژن در درمان زخم‌های دیابتی شده و بهبود روند درمان را نشان می‌دهد، که نشان دهنده پتانسیل بسیار بالای این داربست برای درمان زخم‌ها در مدل موش است [۸۲]. در تحقیق دیگری آیتان و همکارانش داربست الکتریکی ضد باکتریایی توسط الکترورسی محلول ساخته شده از داروهای دکستران، پلی اورتان و سایپروفلوکساسین تهیه کردند. برای تأیید زنده بودن سلول، ظهور مورفولوژیکی سلول‌ها بر روی بسترهای نانولیفی کامپوزیت پس از ۳ روز کشت حاصل شد. شکل ۱۳ تصاویر SEM چسبندگی سلولی را بر روی نانو الیاف کامپوزیتی PU و مخلوط دکستران-PU نشان می‌دهد.

داربست PLGA / ژلاتین گردید که منجر به افزایش میزان رهایش FBF شد. در عین حال، جهت گیری نانوالیاف می‌تواند بر روی رهایش FBF از داربست نانولیفی ژلاتین/PLGA تاثیر بگذارد [۷۴]. در پژوهش دیگری نانوالیاف الکترورسی شده پلیمر زیست تخریب پذیر/زیست سازگار پلی لاکتیک اسید به عنوان سیستمی با رهایش پیوسته برای کاهش عوارض جانبی داروی سلوکوکسیب توسط دیناری و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. براساس نتایج حاصل شده، بینظم شدن بلورهای سلوکوکسیب در نانوالیاف تهیه شده باعث افزایش حلالیت داروی سلوکوکسیب که حلالیت آن در آب بسیار پایین است، خواهد شد، بنابراین جذب دارو در روده و در نتیجه دسترسی زیستی آن افزایش می‌یابد. مزیت سیستم نانوالیاف پلی لاکتیک اسید حاوی سلوکوکسیب، رهایش آهسته دارو در آن می‌باشد [۷۵].

### پوشش زخم

پانسمان زخم از طریق حذف ترشحات اضافی، حفاظت در برابر از دست دادن رطوبت و جلوگیری از نفوذ میکروب محیطی مناسب برای بازسازی بافت و در نتیجه بهبود زخم فراهم میکند [۷۶ و ۷۷]. از طرفی محیط گرم، مواد مغذی و رطوبت ایجاد شده توسط بستر زخم، شرایط خوبی برای رشد میکروب است. یک پوشش ضد میکروبی ایده آل برای بهبود زخم باید رفتار ضد میکروبی خوب و گسترده‌ای ارائه دهد، محیط مرطوب و تنفس پذیری را فراهم کرده و بر ضد باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک عمل کند (شکل ۱۲) [۷۸]. نانوالیاف الکترورسی شده دارای خصوصیات منحصر به فردی برای استفاده در پانسمان‌های زخم هستند. چون سطح تماس بالایی دارند، به عنوان یک نتیجه از الکترورسی نانوالیاف می‌توانند مکنده حرفه ای برای جذب ترشحات اضافی باشند و رطوبت زخم را تنظیم کنند. تخلخل نانوالیاف می‌تواند به طور مستقیم بر روی پوشش زخم تاثیر گذارد، زیرا تخلخل بالای داربست به طور موثری به نفوذ پذیری هوا کمک می‌کند و اکسیژن مورد نیاز برای تنفس سلولی را فراهم می‌کند، اما تخلخل پایین باعث حفظ زخم از عفونت‌های باکتریایی می‌شود [۷۹]. کاسووچ و همکارانش نانوالیاف الکترورسی شده بر پایه کیتوزان را برای پانسمان زخم ناشی از سوختگی تولید کردند. درمان سوختگی به علت

معرفی شده می تواند ماده ایده آلی برای کاربرد بعنوان پانسمان زخم باشد [۸۳].

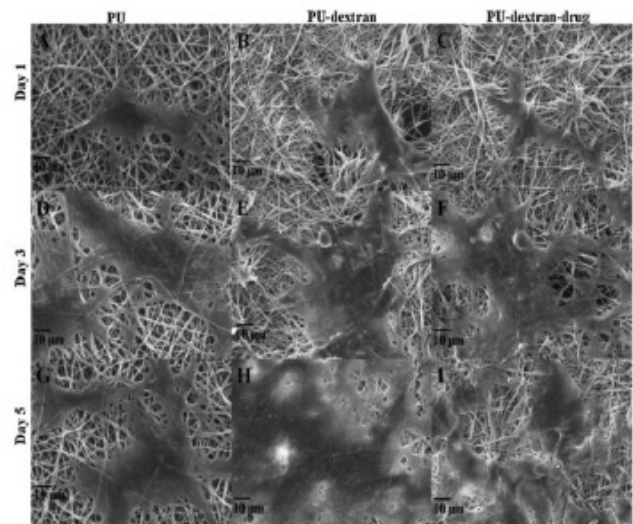
### نتیجه گیری

در دهه اخیر، پژوهش ها و آزمایشات فراوانی برای بررسی نانوالیاف به منظور بهره گیری در کاربردهای پزشکی انجام شده است. نانوالیاف دقیقا شبیه به ماتریس خارج سلولی طبیعی هستند و از تکثیر سلولی و چسبندگی حفاظت کرده و تمایل به حفظ شکل فیزیکی خود و رشد مستقیم با توجه به جهت نانوالیاف دارند. این بررسی برخی از پژوهش های اخیر در زمینه استفاده از نانوالیاف در مهندسی بافت پوست، استخوان، قلب، غضروف، بافت های عروقی و عصبی، قلب، حامل های دارویی و پانسمان های زخم را معرفی کرده است.

در هر کاربرد، برخی از اصول پایه ای در مورد نقش نانوالیاف در انجام عملکرد مورد نظر مورد بحث قرار گرفته است. در طول این بررسی، با تمرکز بر مزایای امیدبخش استفاده از نانوالیاف الکتروسیسی شده، بینش جدیدی برای کاربردهای پزشکی مورد توجه قرار گرفته است. به طور کلی، با توسعه علم و فناوری، ما معتقدیم که در آینده نزدیک شاهد استفاده از داربست های نانوالیاف الکتروسیسی شده در کاربردهای گسترده بالینی خواهیم بود.

### منابع

- Podichety, N., Benazir, F., Tigulla, P., Muvvala, S., Role of nanobiotechnology in pharmacy and medicine: a review, *J. Pharm. Sci. Innov.* 6(2), 31-36, 2017.
- Leung, V., KO, F., Biomedical applications of nanofibers, *Polym. Adv. Technol.*, 22(3), 350-365, 2011.
- Akhgari, A., Shakib, Z., Sanati, S., A review on electrospun nanofibers for oral drug delivery, *Nanomed.*, 4(4), 197-207, 2017.
- Mo, X., Sun, B., Wu, T., Li, D., Electrospun nanofibers for tissue engineering. In *Electrospinning: Nanofabrication and Applications*, William Andrew Publishing, 2019.
- Abudula, T., Mohammed, H., Joshi Navare, K., Colombani, T., Bencherif, S., Memic, A., Latest Progress in Electrospun Nanofibers for Wound Healing Applications, *ACS Appl. Bio Mater.*, 2019.
- R. Asmatulu and W. S. Khan, *Synthesis and Applications of Electrospun Nanofibers*, R. Asmatulu and W. S. Khan, Eds.: Elsevier, 2019.
- Rošic, R., Kocbek, P., Pelipenko, J., Kristl, J., Baumgartner, S., Nanofibers and their biomedical use, *Acta Pharm.*, 63(3), 295-304, 2013.
- علی اکبری قویمی س.، صولتی هاشجین م.، ابراهیم زاده م.، آشنایی با مهندسی بافت، مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران، (۴) ۳۷، ۱۹۰-۱۸۵، ۱۳۹۰.
- هاشمی ز.، سلیمانی م.، داربست های مهندسی بافت: تاریخچه، انواع و روش ساخت، علوم تشریح ایران، (۹) ۳۵، ۱۶۸-۱۴۶، ۱۳۹۰.
- حبیبی س.، هاشمی ح.، فناوری نانو در نساجی، انتشارات جهاد دانشگاهی واحد صنعتی امیرکبیر، ۱۳۹۲.
- Ma PX. Scaffolds for tissue fabrication. , *Mater. Today*, 7(5), 30-40, 2006.
- Ashammakhi, N., Wimpenny, I., Nikkola, L., Yang, Y., Electrospinning: methods and development of biodegradable nanofibres for drug release, *J. Biomed. Nanotechnol.* , 5(1), 1-19, 2009.
- Zahmatkeshan, M., Adel, M., Bahrami, S., Esmaeili, F., Rezayat, S.M., Saeedi, Y., Mehravi, B., Jameie, S.B., Ashtari, K., *Polymer Based Nanofibers: Preparation, Fabrication, and Applications. Handbook of Nanofibers*, 2018.



شکل ۱۳. تصاویر SEM چسبندگی سلولی به داروهای PU، دکستران-PU و دکستران-PU-دارو را به ترتیب پس از روز ۱ (A, D, G)، روز ۳ (B, E, H) و روز ۵ (C, F, I) نشان می دهد [۸۲]

دهد. نتایج آنها نشان داد که سلول ها به طور مطلوبی با داربست ها، به ویژه داربست حاوی دارو، واکنش مثبت نشان دادند. علاوه بر این، بستر کامپوزیت عملکرد خوب ضد باکتری را در برابر هر دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی نشان داد. به طور کلی، نتایج آنها نتیجه می دهد که داربست

14. Heng, F., Tao, Z., Liang, J., Chen, J., Template-directed materials for rechargeable lithium-ion batteries, *Chem. Mater.*, 20(3), 667-681, 2007.
15. Wang, J., Nain, A.S., Suspended micro/nanofiber hierarchical biological scaffolds fabricated using non-electrospinning STEP technique. *Langmuir*, 30(45), 13641-13649, 2014.
16. Samimi Gharai, S., Habibi, S., Nazockdast, H., Fabrication and characterization of chitosan/gelatin/thermoplastic polyurethane blend nanofibers, *J. Text. Fibrous Mater.*, 1, 2018.
17. Rim, N.G., Shin, C.S., Shin, H., Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineering. *Biomed. Mater.*, 8(1), 2013.
18. Taghavi, S.M., Larson, R.G., Regularized thin-fiber model for nanofiber formation by centrifugal spinning, *Phys. Rev. E*, 89(2), 2014.
19. Sarkar, K., Gomez, C., Zambrano, S., Ramirez, M., de Hoyos, E., Vasquez, H., Lozano, K., Electrospinning to forcespinning™. *Mater. Today*, 13(11), 12-14, 2010.
20. Koosha, K., Habibi, S., Talebian, A., Microstructural Study of Nylon-6/Gelatin Composite Nanofibers, *Russ. J. Appl. Chem.*, 90(10), 1640-1647, 2017.
۲۱. کوشینا ک، حبیبی س، طالبیان ا، بررسی ریزساختار نانوالیاف زلاتین الکترورسی شده، علوم و فناوری نساجی، (۱)، ۷-۹، ۱۳۹۷.
22. Habibi, S., Saket, M., Nazockdast, H. and Hajinasrollah, K., Fabrication and characterization of exfoliated chitosan-gelatin-montmorillonite nanocomposite nanofibers, *J. Text. Inst.*, 1-6, 2019.
23. Hajinasrollah, K0, Habibi, S0, Nazockdast, H., Fabrication of gelatin-chitosan-gum tragacanth with thermal annealing cross-linking strategy, *J. Eng. Fibers Fabr.* 14, 2019.
24. Kiyohiko, H., Toshiya Iwasaki, Process for manufacturing artificial silk and other filaments by applying electric current. U.S. Patent 1,699,615, 1929.
25. Sridhar, R., Venugopal, J.R., Sundarrajan, S., Ravichandran, R., Ramalingam, B., Ramakrishna, S., Electrospun nanofibers for pharmaceutical and medical applications, *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, 21(6), 451-468, 2011.
26. Szentivanyi, A.L., Zernetsch, H., Menzel, H., Glasmacher, B., A review of developments in electrospinning technology: new opportunities for the design of artificial tissue structures. *Int. J. Artif. Organs*, 34(10), 986-997, 2011.
27. Li, J., Connell, S., Shi, R., Biomimetics Learning from Nature, *InTech*, 2010.
28. Taylor, G.I., Electrically driven jets. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 313(1515), 453-475, 1969.
29. Bhattarai, R., Bachu, R., Boddu, S., Bhaduri, S., Biomedical applications of electrospun nanofibers: Drug and nanoparticle delivery, *Int. J. Pharm.*, 11(1), 5-35, 2019.
30. Suresh, S., Semiconductor nanomaterials, methods and applications: a review, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 3(3), 62-74, 2013.
31. Qamoshi, K., Rasuli, R., Subwavelength structure for sound absorption from graphene oxide-doped polyvinylpyrrolidone nanofibers, *Appl. Phys. A*, 122(9), 788-122, 2016.
32. Ma, H., Hsiao, B.S., *Filtering Media by Electrospinning*, Springer, Cham, 25-46, 2018.
33. Dotto, G.L., Santos, J.M.N., Tanabe, E.H., Bertuol, D.A., Foletto, E.L., Lima, E.C., Pavan, F.A., Chitosan/polyamide nanofibers prepared by Forcespinning® technology: A new adsorbent to remove anionic dyes from aqueous solutions, *J. Cleaner Prod.*, 144, 120-129, 2017.
34. Ramakrishna, S., Jose, R., Archana, P.S., Nair, A.S., Balamurugan, R., Venugopal, J., Teo, W.E., Science and engineering of electrospun nanofibers for advances in clean energy, water filtration, and regenerative medicine, *J. Mater. Sci.*, 45(23), 6283-6312, 2010.
35. Kim, B.C., Nair, S., Kim, J., Kwak, J.H., Grate, J.W., Kim, S.H., Gu, M.B., Preparation of biocatalytic nanofibres with high activity and stability via enzyme aggregate coating on polymer nanofibres, *Nanotechnol.*, 16(7), 382-390, 2005.
36. Kai, D., Liow, S.S., Loh, X.J., Biodegradable polymers for electrospinning: towards biomedical applications, *Mater. Sci. Eng., C*, 45, 659-670, 2014.
37. Huang, Z.M., Zhang, Y.Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S., A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites, *Compos. Sci. Technol.*, 63(15), 2223-2253, 2003.
38. Ramalingam, M., Ramakrishna, S., *Nanofiber Composites for Biomedical Applications* 507-528, 2017.
39. Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M., Zamani, M., Composite poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *International journal of nanomedicine*, 6, 1003-993, 2011.
40. Khadka, D.B.; Haynie, D.T. Protein- and peptide-based electrospun nanofibers in medical biomaterials, *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.*, 8, 1242-1262, 2012.
41. Al-Enizi, A., Zagho, M., Elzatahry, A., Polymer-based elec-

- trospun nanofibers for biomedical applications, *J. Nanomater.*, 8(4), 259-281, 2018.
42. Zamani, R., Aval, S.F., Pilehvar-Soltanahmadi, Y., Nejaati-Koshki, K., Zarghami, N., Recent advances in cell electrospinning of natural and synthetic nanofibers for regenerative medicine, *Drug res.*, 68(08), 425-435, 2018.
  43. Alharbi, H.F., Luqman, M., Khalil, K.A., Elnakady, Y.A., Abd-Elkader, O.H., Rady, A.M., Alharthi, N.H., Karim, M.R., Fabrication of core-shell structured nanofibers of poly (lactic acid) and poly (vinyl alcohol) by coaxial electrospinning for tissue engineering, *Eur. Polym. J.*, 98, 483-491, 2018.
  44. Yao, Y., Wang, J., Cui, Y., Xu, R., Wang, Z., Zhang, J., Wang, K., Li, Y., Zhao, Q., Kong, D., Effect of sustained heparin release from PCL/chitosan hybrid small-diameter vascular grafts on anti-thrombogenic property and endothelialization, *Acta Biomater.*, 10(6), 2739-2749, 2014.
  45. Ye, L., Cao, J., Chen, L., Geng, X., Zhang, A.Y., Guo, L.R., Gu, Y.Q., Feng, Z.G., The fabrication of double layer tubular vascular tissue engineering scaffold via coaxial electrospinning and its 3D cell coculture, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 103(12), 3863-3871, 2015.
  46. Lee, K.Y., Mooney, D.J., Alginate: properties and biomedical applications, *Prog. Polym. Sci.*, 37(1), 106-126, 2012.
  47. Jiang, Y.C., Jiang, L., Huang, A., Wang, X.F., Li, Q., Turng, L.S., Electrospun polycaprolactone/gelatin composites with enhanced cell-matrix interactions as blood vessel endothelial layer scaffolds, *Mater. Sci. Eng., C*, 71, 901-908, 2017.
  48. Pektok, E., Nottelet, B., Tille, J.C., Gurny, R., Kalangos, A., Moeller, M., Walpoth, B.H., Degradation and Healing Characteristics of Small-Diameter Poly ( $\epsilon$ -Caprolactone) Vascular Grafts in the Rat Systemic Arterial Circulation, *Circ.*, 118(24), 2563-2570, 2008.
  49. Kaoud, H.A.E.S., Tissue Regeneration, Eds., Cairo University, 2018.
  50. Yu, C.C., Chang, J.J., Lee, Y.H., Lin, Y.C., Wu, M.H., Yang, M.C., Chien, C.T., Electrospun scaffolds composing of alginate, chitosan, collagen and hydroxyapatite for applying in bone tissue engineering, *Mater. Lett.*, 93, 133-136, 2013.
  51. Lai, W.Y., Feng, S.W., Chan, Y.H., Chang, W.J., Wang, H.T., Huang, H.M., In vivo investigation into effectiveness of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/PLLA nanofibers for bone tissue engineering applications, *Polym.*, 10(7), 804-817, 2018.
  52. Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V.A., Singh, S.R., Advances in skin regeneration using tissue engineering, *Int. J. Mol. Sci.*, 18(4), 789-808, 2017.
  53. Guarino, V., Gloria, A., Raucci, M.G., Ambrosio, L., Hydrogel-based platforms for the regeneration of osteochondral tissue and intervertebral disc, *Polym.*, 4(3), 1590-1612, 2012.
  54. Abdul Khodir, W.K.W., Abdul Razak, A.H., Ng, M.H., Guarino, V., Susanti, D., Encapsulation and Characterization of Gentamicin Sulfate in the Collagen Added Electrospun Nanofibers for Skin Regeneration, *J. funct. biomater.*, 9(2), 36-45, 2018.
  55. Lin, H.Y., Chen, H.H., Chang, S.H., Ni, T.S., Pectin-chitosan-PVA nanofibrous scaffold made by electrospinning and its potential use as a skin tissue scaffold, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, 24(4), 470-484, 2013.
  56. Pezeshki-Modaress, M., Rajabi-Zeleti, S., Zandi, M., Mirzadeh, H., Sodeifi, N., Nekookar, A. and Aghdami, N., Cell-loaded gelatin/chitosan scaffolds fabricated by salt-leaching/lyophilization for skin tissue engineering: In vitro and in vivo study, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 102(11), 3908-3917, 2014.
  57. Doulabi, A., Mequanint, K., Mohammadi, H., Blends and nanocomposite biomaterials for articular cartilage tissue engineering, *Mater.*, 7(7), 5327-5355, 2014.
  58. Coburn, J.M., Gibson, M., Monagle, S., Patterson, Z., Elisseff, J.H., Bioinspired nanofibers support chondrogenesis for articular cartilage repair, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109(25), 10012-10017, 2012.
  59. Casper, M.E., Fitzsimmons, J.S., Stone, J.J., Meza, A.O., Huang, Y., Ruesink, T.J., O'Driscoll, S.W., Reinholz, G.G., Tissue engineering of cartilage using poly- $\epsilon$ -caprolactone nanofiber scaffolds seeded in vivo with periosteal cells, osteoarthritis and cartilage, 18(7), 981-991, 2010.
  60. Jiang, T., Kai, D., Liu, S., Huang, X., Heng, S., Zhao, J., Chan, B.Q.Y., Loh, X.J., Zhu, Y., Mao, C., Zheng, L., Mechanically cartilage-mimicking poly (PCL/PTHF urethane)/collagen nanofibers induce chondrogenesis by blocking NF-kappa B signaling pathway, *Biomater.*, 178, 281-292, 2018.
۶۱. بصیری ع، عموعابدینی ق، واسعی م، سلیمانی م، ساخت داربست نانوفیبر هیبریدی PCL/PLGA با قابلیت رهایش کنترل شده انسولین به منظور کاربرد آن در مهندسی بافت غضروف، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، (۳) ۲۲، ۱۱۸۶-۱۱۷۵، ۱۳۹۳.
62. Navarro, X., Rodriguez, F.J., Ceballos, D., Verdu, E., Engi-

- neering an artificial nerve graft for the repair of severe nerve injuries, *Med. Biol. Eng. Comput.*, 41(2), 220-226, 2003.
63. Miller, R.J., R.J., Chan, C.Y., Rastogi, A., Grant, A.M., White, C.M., Bette, N., Schaub, N.J., Corey, J.M., Combining electrospun nanofibers with cell-encapsulating hydrogel fibers for neural tissue engineering, *J. Biomater. Sci.*, 29(13), 1625-1642, 2018.
64. Zhan, X., Gao, M., Jiang, Y., Zhang, W., Wong, W.M., Yuan, Q., Su, H., Kang, X., Dai, X., Zhang, W., Guo, J., Nanofiber scaffolds facilitate functional regeneration of peripheral nerve injury. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biol. Med.*, 9(3), 305-315, 2013.
65. Entekhabi, E., Nazarpak, M.H., Moztarzadeh, F., Sadeghi, A., Design and manufacture of neural tissue engineering scaffolds using hyaluronic acid and polycaprolactone nanofibers with controlled porosity, *Mater. Sci. Eng., C*, 69, 380-387, 2016.
۶۶. نیکبخت کنولی س.، دوست محمدی ع.، اسماعیلی ف.، ساخت داربست نانوکامپوزیتی کیتوسان/ پلی وینیل الکل/ نانولوله کربنی/ شیشه زیست فعال برای مهندسی بافت عصب، مواد پیشرفته در مهندسی، (۱) ۳۵، ۴۶ - ۳۵، ۱۳۹۵.
67. Kai, D., Prabhakaran, M.P., Jin, G., Ramakrishna, S., Guided orientation of cardiomyocytes on electrospun aligned nanofibers for cardiac tissue engineering, *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, 98(2), 379-386, 2011.
68. Ramalingam, M., & Ramakrishna, S., Nanofiber Composites for Biomedical Applications, Woodhead Publishing, 411-453, 2017.
۶۹. جعفری س.، صادقی د.، یوسف زاده م.، سلوک ع.، داربست های نانوالیافی ساخته شده به روش الکتروریسی برای بازسازی عروق آسیب دیده، علوم و فناوری نساجی، (۴) ۵، ۶۷-۷۷، ۱۳۹۴.
70. Chen, P.H., Liao, H.C., Hsu, S.H., Chen, R.S., Wu, M.C., Yang, Y.F., Wu, C.C., Chen, M.H., Su, W.F., A novel polyurethane/cellulose fibrous scaffold for cardiac tissue engineering, *RSC Adv.*, 5(9), 6932-6939, 2015.
71. Kitsara, M., Agbulut, O., Kontziampasis, D., Chen, Y., Menasché, P., Fibers for hearts: A critical review on electrospinning for cardiac tissue engineering, *Acta biomater.*, 48, 20-40, 2017.
72. Sill, T.J., von Recum, H.A., Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering, *Biomater.*, 29(13), 1989-2006, 2008.
73. Cui, Z., Zheng, Z., Lin, L., Si, J., Wang, Q., Peng, X., Chen, W., Electrospinning and crosslinking of polyvinyl alcohol/chitosan composite nanofiber for transdermal drug delivery, *Adv. Polym. Tech.*, 37(6), 1917-1928, 2018.
74. Meng, Z.X., Xu, X.X., Zheng, W., Zhou, H.M., Li, L., Zheng, Y.F., Lou, X., Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin nanofibers as a potential drug delivery system, *Colloids Surf., B*, 84(1), 97-102, 2011.
۷۵. دیناری م.، بینا ف.، خیامیان ت.، تهیه، شناسایی و بررسی رهایش پیوسته داروی سلوکسیب از نانوالیاف پلی لاکتیک اسید، شیمی کاربردی، (۴۸) ۱۳، ۴۱-۵۲، ۱۳۹۷.
۷۶. ملک نیال، دیلمیان م.، حکمت ا.، تولید نانوالیاف پوسته-مغزی پلی یورتان- کیتوسان و پلی یورتان- پلی اتیلن اکساید، علوم و فناوری نساجی، (۲) ۷، ۳۷-۴۵، ۱۳۹۷.
77. Shi, R., Geng, H., Gong, M., Ye, J., Wu, C., Hu, X., Zhang, L., Long-acting and broad-spectrum antimicrobial electrospun poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/gelatin micro/nanofibers for wound dressing, *J. Colloid Interface Sci.*, 509, 275-284, 2018.
78. Field, C.K., Kerstein, M.D., Overview of wound healing in a moist environment, *Am. J. surg.*, 167(1), S2-S6, 1994.
79. Tian, L., Prabhakaran, M.P., Ding, X., Kai, D., Ramakrishna, S., Emulsion electrospun vascular endothelial growth factor encapsulated poly (l-lactic acid-co- $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers for sustained release in cardiac tissue engineering, *J. Mater. Sci.*, 47(7), 3272-3281, 2012.
80. Jayakumar, R., Prabakaran, M., Kumar, P.S., Nair, S.V., Tamura, H., Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications, *Biotechnol. Adv.*, 29(3), 322-337, 2011.
81. Kossovich, L.Y., Salkovskiy, Y., Kirillova, I.V., Electrospun chitosan nanofiber materials as burn dressing, 6th World Congress of Biomechanics, Springer, Berlin, Heidelberg, 2010.
82. Ranjbar-Mohammadi, M., Rabbani, S., Bahrami, S.H., Joghataei, M.T., Moayer, F., Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly ( $\epsilon$ -caprolactone) electrospun nanofibers, *Mater. Sci. Eng., C*, 69, 1183-1191, 2016.
83. Unnithan, A.R., Barakat, N.A., Pichiah, P.T., Gnanasekaran, G., Nirmala, R., Cha, Y.S., Jung, C.H., El-Newehy, M., Kim, H.Y., Wound-dressing materials with antibacterial activity from electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats containing ciprofloxacin HCl, *Carbohydr. Polym.*, 90(4), 1786-1793, 2012.