

حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف بوليمرية

نانوية مغزولة كهربائياً من أجل تجديد الأنسجة

Electrospun Polymeric Nanofiber Scaffolds for Tissue Regeneration

Syam Prasad Nukavarapu, Sangamesh G. Kumbar, Jonathan G. Merrell, and Cato T. Laurencin

المحتويات CONTENTS

٣٠٨	INTRODUCTION مقدمة (٧, ١)
٣١٠	ELECTROSPINNING: BASICS AND INSTRUMENTATION الغزل الكهربائي: الأساسيات والأدوات (٧, ٢)
٣١٠	Electrospinning Setup جهاز الغزل الكهربائي (٧, ٢, ١)
٣١١	Spinning Process and Mechanisms عملية الغزل والآليات (٧, ٢, ٢)
٣١١	Background and Statistics خلفية وإحصائيات (٧, ٢, ٣)
	Relevance of Electrospun أهمية حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً في هندسة الأنسجة (٧, ٢, ٤)
٣١٣	Scaffolds In Tissue Engineering
	ELECTROSPINNING TO GENERATE NANOFIBROUS POLYMERIC SCAFFOLDS الغزل الكهربائي لتوليد حاملات خلايا وأنسجة بوليمرية ذات ألياف نانوية (٧, ٣)
٣١٤	GENERATE NANOFIBROUS POLYMERIC SCAFFOLDS
	Key Parameters Influencing Fiber Diameter المحددات الرئيسية التي تؤثر على قطر وشكل الألياف (٧, ٣, ١)
٣١٤	and Morphology
٣١٥	Polymer Solution Variables متغيرات محلول البوليمر (٧, ٣, ١, ١)
٣١٥	Controlled Variables المتغيرات الخاضعة للتحكم (٧, ٣, ١, ٢)

٣١٦.....	Ambient Variables	متغيرات البيئة المحيطة (٧,٣,١,٣)
٣١٧.....	Various Scaffold Materials	المواد المختلفة لحاملات الخلايا والأنسجة (٧,٣,٢)
٣١٧.....	Synthetic Polymers	البوليمرات الاصطناعية (٧,٣,٢,١)
٣١٨.....	Natural Polymers	البوليمرات الطبيعية (٧,٣,٢,٢)
٣١٩.....	Polymer-Polymer Blends	خلائط بوليمر-بوليمر (٧,٣,٢,٣)
٣٢٠.....	Polymer-Ceramic Composites	مركبات بوليمر-سيراميك (٧,٣,٢,٤)
٣٢٠.....	Various Methods	الطرق المختلفة (٧,٣,٣)
٣٢٠.....	Solution and Melt Electrospinning	الغزل الكهربائي للمحلول والمصهور (٧,٣,٣,١)
	Electrospinning with Different	الغزل الكهربائي باستخدام أشكال هندسية مختلفة للمُجمَع (٧,٣,٣,٢)
٣٢١.....	Collector Geometries	
٣٢٢.....	Coaxial Electrospinning	الغزل الكهربائي المتمحور (٧,٣,٣,٣)
٣٢٢.....	Multispinneret Electrospinning	الغزل الكهربائي متعدد المغازل (٧,٣,٣,٤)
	ELECTROSPUN SCAFFOLDS IN	حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً في تحديد الأنسجة (٧,٤)
٣٢٤.....	TISSUE REGENERATION	
	ELECTROSPUN SCAFFOLDS	حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً لتوصيل الدواء والعوامل (٧,٥)
٣٢٧.....	FOR DRUG AND FACTOR DELIVERY	
٣٣٠.....	CONCLUSIONS AND CHALLENGES	الاستنتاجات والتحديات (٧,٦)
٣٣١.....	ACKNOWLEDGMENT	شكر وتقدير
٣٣١.....	REFERENCES	المراجع

٧,١ مقدمة INTRODUCTION

الغزل الكهربائي (electrospinning) هو تقنية لإنتاج ألياف في مستوى ما دون المايكرون (submicron scale) إلى مستوى النانومتر (nanometer scale) من محاليل أو ذوائب البوليمرات. وهو معروف أيضاً بالغزل الإلكترونيستاتيكي (الكهربائي الساكن) (electrostatic spinning) والذي يملك بعض الخصائص المشتركة مع الرش الكهربائي (electrospraying) وعملية سحب الألياف التقليدية. والغزل الكهربائي هو تقنية بسيطة وسهلة لإنتاج طبقات مستوية من ألياف نانوية غير محبوكة ومتشابكة (nonwoven interconnected nanofiber mats) لها تطبيقات محتملة في مجال الهندسة والطب [1-5]. وقد اعتمد الغزل الكهربائي في الطفرة الأخيرة في تقنية النانو كتقنية ممتازة لإنتاج بُنى من ألياف النانو من أجل التطبيقات الطبية الحيوية مثل التئام الجروح (wound healing) وهندسة الأنسجة وتوصيل الدواء [6-8].

في هندسة الأنسجة، تدعم حاملات الخلايا والأنسجة الفعاليات الخلوية الأولية (initial cellular activities) وتخفي في الوقت الذي يكتمل فيه تشكيل الأنسجة. المطلوب هو أنه على حاملات الخلايا والأنسجة في حد ذاتها أن تحاكي النسيج في البنية وأن توفر المتانة الميكانيكية (mechanical strength) اللازمة والمسامية الملائمة للارتشاح والنمو الخلوي (cellular infiltration and growth). تفتقر منهجيات حمل الخلايا والأنسجة التقليدية (scaffolding methodologies) مثل صبّ المذيبات (solvent casting) وإنفاذ أو ترشيح الجسيمات (particulate leaching) [9] وتشكيل الرغوة الغازية (gas foaming) [10] والتجفيد (التجفيف بالتجميد) (freeze drying) [11] والطباعة ثلاثية الأبعاد (3D printing) [12] إلى القدرة على تشكيل حاملات خلايا وأنسجة تنسخ بشكلٍ مطابق بنية الأنسجة الأصلية (native tissue structure). ومن ناحية أخرى، أظهر الغزل الكهربائي قدرته على تصنيع حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو تحاكي إلى حدٍ بعيد بنية المصفوفة خارج الخلية (ECM) الأصلية [13]. علاوة على ذلك، فقد أظهرت هذه التقنية براعتها لإنتاج حاملات خلايا وأنسجة مع مجموعة من الخصائص الميكانيكية (من البلاستيكية إلى المرنة plastic to elastic) والمسامية المحسّنة وحجم المسام من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة [14,15].

وقد تم إجراء الغزل الكهربائي لبوليمرات اصطناعية قابلة للتحلل الحيوي مثل بولي (دي، إل-لاكتيد) poly(D,L-lactide) و بولي (دي، إل-لاكتيد-كوجلوكولايد) (PLGA - poly(D,L-lactide-co-glycolide)) و بولي كابرولاكتون (PCL - polycaprolactone) و بولي فوسفازينات (polyphosphazenes)، ... إلخ للحصول على حاملات خلايا وأنسجة مصنوعة من ألياف النانو [15-18]. وقد عرضت هذه المصفوفات من ألياف النانو تشابهاً قريباً مع لِيَفَات الكولاجين (collagen fibrils) و لِيَفَات الإيلاستين (elastin fibrils) في بنية المصفوفة خارج الخلية (ECM) الأصلية من حيث حجمها وترتيب الألياف. ولأنها تحاكي وبشكلٍ وثيق بنية المصفوفة خارج الخلية (ECM)، فقد أظهرت حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو الاصطناعية التصاقاً وسلوكاً نمو خلوي ممتازاً لتطبيقاتها في هندسة الأنسجة [13,19]. كما تم استخدام الغزل الكهربائي لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة من بوليمرات موجودة بصورة طبيعية مثل الكولاجين والإيلاستين والفبرينوجين (fibrinogen) والشيتوزان (chitosan) والألجينات (alginate) وحمض الهيالورونيك (hyaluronic acid) والحريز. وقد جذبت مثل تلك الحاملات ذات الألياف الطبيعية المغزولة كهربائياً، وذلك بسبب تشابهها البنيوي والتركيبي مع المصفوفة خارج الخلية (ECM) الأصلية، الكثير من الاهتمام من أجل تطبيقات تجديد الأنسجة (tissue regeneration applications) [20]. وقد تم إجراء الغزل الكهربائي لتراكيب مختلفة من البوليمرات مثل خلائط أو مركبات البوليمرات (polymer compositions) الاصطناعية - الاصطناعية والبوليمرات الاصطناعية - الطبيعية والبوليمرات الطبيعية - الطبيعية لإنتاج حاملات خلايا وأنسجة جديدة ذات نشاط حيوي وخصائص ميكانيكية مطلوبة ومناسبة لهندسة الأنسجة الوعائية والجلدية والعصبية والغضروفية [21-23]. كما تركزت الجهود على إنشاء حاملات خلايا وأنسجة مغزولة كهربائياً من بوليمر - سيراميك من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة العظمية [24-26].

بالإضافة إلى الغزل الكهربائي، تعتبر طريقة الفصل الطوري المحرّض حراريًا (thermally induced phase separation) وطريقة التجميع الذاتي الجزيئي (molecular self-assembly) طرقاً أخرى تُستعمل لتصنيع حاملة خلايا وأنسجة من ألياف النانو [27,28]. ولكن يمكن تطبيق طريقة الفصل الطوري المحرّض حراريًا (TIPS) فقط على البوليمرات البلورية (crystalline polymers)، وحتى الآن تستخدم فقط على البولي (إل-حمض اللاكتيك) (poly(L-lactic acid) - PLLA) لتصنيع حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو. ومن ناحية أخرى، تعاني طريقة التجميع الذاتي الجزيئي من الكيمياء المعقدة المشاركة بالتجميع الذاتي للتركيب الببتيدي. وتتضمن السلبيات الأخرى لهاتين التقنيتين تحكماً أقل ببارامترات (محددات) العملية (process parameters) وعدم القدرة على إنتاج ألياف نانوية موجهة (oriented nanofibers). وفي المقابل، يعتبر الغزل الكهربائي عملية قابلة للتطبيق، وقد تم تطبيقها بالفعل على بوليمرات اصطناعية وطبيعية مختلفة لاشتقاق حاملات خلايا وأنسجة ذات خصائص فيزيائية وكيميائية حيوية ملائمة ومناسبة لتجديد الأنسجة المرغوبة.

(٧، ٢) الغزل الكهربائي: الأساسيات والأدوات ELECTROSPINNING: BASICS AND INSTRUMENTATION

(٧، ٢، ١) جهاز الغزل الكهربائي Electrospinning Setup

يتكون جهاز الغزل الكهربائي الأساسي التجريبي وبشكل أساسي من نظام توصيل محلول أو مصهور البوليمر (polymer solution or melt delivery) ومصدر طاقة (power source) ومُجمّع أو هدف (collector or target). تزود محقنة (syringe) أو أنبوب شعري (capillary tube) بمحلول أو مصهور البوليمر بالمعدل المطلوب، وسيزود مصدر الطاقة العالية بالجهد الكهربائي اللازم للبدء في نفث البوليمر (polymer jet) من قطيرة معلقة أو متدلّية (pendent droplet). سيجمع الهدف أو المجمع المؤرّض (grounded) الواقع على مسافة معينة من مصدر البوليمر ألياف النانو المغزولة. لتوفير تدفق ثابت ومرغوب فيه من محلول أو مصهور البوليمر فإنه من المفيد أن يتضمن جهاز الغزل الكهربائي مضخة حقن (syringe pump)؛ وبالتالي جميع الاجهزة التجريبية الحديثة تستخدم مضخات قابلة للبرمجة. وقد اعتمدت الأجهزة التجريبية في وقت سابق على الجاذبية (gravity)، حيث يتم وضع المحقنة بزاوية مستقيمة بالنسبة إلى الأرض بحيث تضخ قطرات البوليمر بشكل حر بالمعدل المطلوب. يتم توصيل الطرف الموجب من مصدر الطاقة العالية بإبرة المحقنة ويتم تأريض الطرف الآخر بالهدف. ويحدد شكل وحجم وحركة الهدف محاذاة أو تراصف ألياف النانو (nanofiber alignment) وبالتالي يتم تصميم أنواع مختلفة من الأهداف أو المجمعات اعتماداً على التطبيق. وقد كان من الممكن ترسيب ألياف النانو بشكل عشوائي (random nanofibers deposition) باستخدام رقاقة ثابتة من الألومنيوم (stationary aluminum foil) كهدف، بينما تم استخدام أسطوانات دوّارة (rotating drums) أو عجلات معدنية (metal wheels) لتصنيع حاملات خلايا وأنسجة أنبوبية ذات ألياف نانوية (tubular nanofiber scaffolds) متراففة. وتتحكم المسافة من طرف المحقنة إلى الهدف المؤرّض (والمسماة بالمسافة من الطرف إلى الهدف (tip - to - target distance) أو مسافة العمل (working distance)) أيضاً بأقطار الألياف أثناء الغزل الكهربائي.

Spinning Process and Mechanisms والآليات (٧،٢،٢)

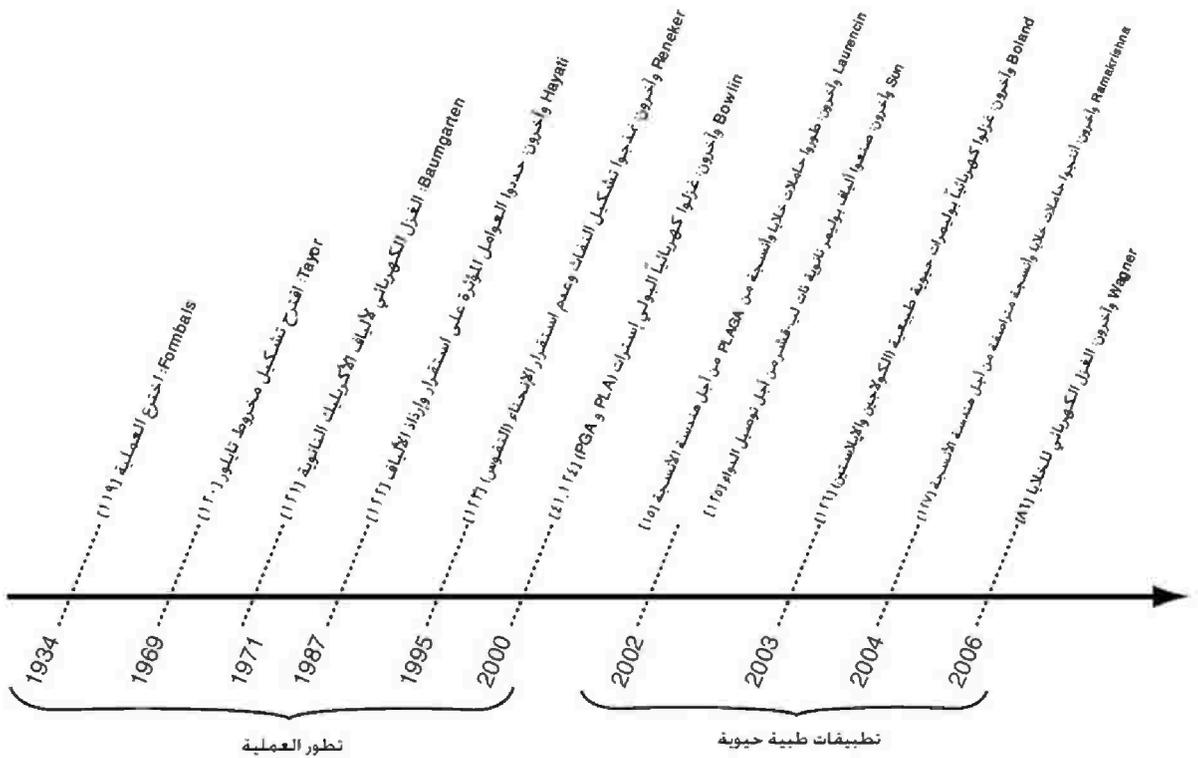
لقد تم إجراء الغزل الكهربائي لأنواع عديدة من البوليمرات والبوليمرات المشتركة (copolymers) وخلائط البوليمرات (polymer blends) ومركبات البوليمر - السيراميك (polymer - ceramic composites) بواسطة حلها بمذيبات مناسبة مثل الماء والأحماض غير العضوية (inorganic acids) والمذيبات العضوية (organic solvents) وكذلك خلائط المذيبات (solvent mixtures). تبدأ عملية الغزل الكهربائي بتطبيق جهد كهربائي عالي بقيمة تقريباً ١ كيلو فولت في السنتمتر ($\approx 1\text{kV/cm}$) على القطرات المتدلية من محلول البوليمر. يحدث هذا الحقل الكهربائي على فصل الشحنة (charge separation)؛ وبالتالي يحدث تناقراً بالشحنة (charge repulsion) داخل قطيرة البوليمر. ويبدأ نفث البوليمر عندما تتغلب القوة الإلكتروستاتيكية (electrostatic force) المقابلة على التوتر السطحي (surface tension) لمحلول البوليمر. وبالضبط وقبل تشكيل النفث تتخذ قطيرة البوليمر تحت تأثير الحقل الكهربائي شكل مخروط (cone shape) ذي جوانب محدبة ورأس مدور، والذي يعرف باسم مخروط تايلور (Taylor cone). وما أن يتم البدء بالنفث حتى تدفع القوة الكهربائية المسيطرة إلى استطالة مستقيمة (straight elongation) لقطيرة البوليمر. وفي نهاية الاستطالة المستقيمة يظهر التفاعل الكولومي (Columbic interaction) (التفاعل الإلكتروستاتيكي بين الجسيمات المشحونة كهربائياً) داخل النفث ومع الحقل الكهربائي الخارجي في مركب السرعة نصف القطري خارج المحوري (off - axial radial component of velocity) والذي يؤدي إلى تقوس ولف نفث البوليمر. وخلال كامل العملية يستطيل نفث البوليمر تحت تأثير القوة الكهربائية آلاف أو حتى ملايين المرات قبل أن تتجمع ألياف صلبة رفيعة للغاية (ultra thin solid fiber) على الهدف.

لقد حسنت الغالبية العظمى من الدراسات في المراجع المنشورة المحددات الرئيسية للعملية مثل لزوجة المحلول (solution viscosity) والحقل الكهربائي المطبق (applied electric field) للحصول على ألياف نانوية خالية من العيوب. وقد كان معروفاً ولوقتٍ طويلٍ خلال عملية الغزل الكهربائي بأن فهم الطبيعة الفيزيائية وراء هذه العملية والنموذج الأساسي لشرح هذه العملية لا تزال ناقصة. وقد أدى مؤخراً عرض عملية الغزل باستخدام كاميرات عالية السرعة إلى نماذج قليلة لشرح العملية والتنبؤ بها بشكلٍ دقيقٍ [29]. فاقترح Yarin و Reneker نموذجاً شاملاً وشرحا للملاحظات التجريبية من خلال إدخال عدم استقرار التقوس الخطي (linear bending instabilities) أثناء عملية استطالة الألياف (fiber elongation process) [30]. وفي وقتٍ لاحق، قام Rutledge وزملائه في العمل بنمذجة العملية لحساب سلوك اللف غير الخطي للنفثات (nonlinear whipping behavior of the jets) الذي لوحظ في عملية تشكيل ألياف النانو [31].

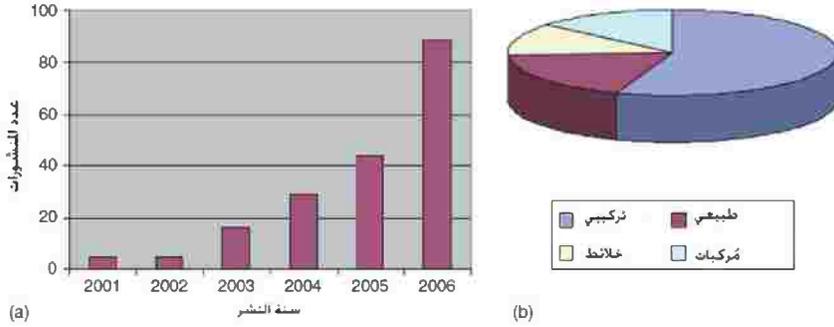
خلفية وإحصائيات Background and Statistics (٧،٢،٣)

تطورت تقنية الغزل الكهربائي على أساس الرش الكهربائي الذي استُخدم على نطاقٍ واسعٍ لنحو ١٠٠ سنة. وتتطلب كلتا العمليتين جهداً عالياً لبدء نفث السائل. يتجزأ النفث الكهربائي إلى مزيد من القطيرات والجزيئات الدقيقة في عملية الرش الكهربائي [32]، في حين ينتهي محلول ذو لزوجة عالية بما يكفي بتشكيل ألياف مستمرة في عملية الغزل الكهربائي. وتتخصص بعض المعالم المهمة في عملية الغزل الكهربائي والتطورات المتسلسلة زمنياً في الشكل رقم (٧.١). وعلى الرغم من أن الغزل الكهربائي قد ذُكر في عام ١٩٣٤، إلا أن المزيد من التطور والتقدم كان بطيئاً نسبياً في السنوات الخمسين التالية.

وبحلول العام ٢٠٠٠، وكجزء من ثورة تقنية النانو، جذبت تقنية الغزل الكهربائي المزيد من الاهتمام وقد تم إجراء عملية الغزل الكهربائي لأكثر من ١٠٠ بوليمر مختلف للعديد من التطبيقات التكنولوجية. وقد كان Laurencin وزملاؤه في العمل أول من ذكر جدوى استخدام حاملات الخلايا والأنسجة عالية المسامية ذات ألياف النانو المغزولة كهربائياً (electrospun highly porous nanofiber scaffolds) من أجل التطبيقات الطبية الحيوية [15]. ولأن حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو تجمع بين قابلية التحلل الحيوي للمادة (material biodegradability) وأقطار ألياف تقع في مجال ألياف المصفوفة خارج الخلية (ECM) الأصلية؛ فقد ولدت الكثير من الإثارة لتجديد أنسجة مثل الجلد والأوعية الدموية والعظم. وتشير الدراسة المسحية للمراجع المنشورة من SciFinder Scholar إلى نمو متسارع في عدد المنشورات حول حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً والقابلة للتحلل الحيوي كما هو مشاهد بسهولة من الشكل رقم (٧.٢). إن مثل هذا النمو السريع هو دليل على رواج هذه التقنية التي قد تضمن أنواعاً عديدة من حاملات الخلايا والأنسجة المبنية على أساس ألياف النانو في المستقبل القريب من أجل تطبيقات تجديد الأنسجة (tissue regeneration applications).



الشكل رقم (٧،١). الأحداث بالتسلسل الزمني في عملية الغزل الكهربائي لتصنيع مصفوفات من ألياف النانو (nanofiber matrices) لمجموعة متنوعة من التطبيقات. الغزل الكهربائي والمعروف أيضاً باسم الغزل الإلكتروستاتيكي (electrostatic spinning) هو تقنية عمرها قرن، إلا أن قدرته في التطبيقات التقنية العالية والمتنوعة قد تم إدراكها مؤخراً. وقد برز الغزل الكهربائي في الآونة الأخيرة كتقنية رئيسية لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة ذات سمات في مستوى النانو (nanofabricated scaffolds) لتطبيقات تجديد الأنسجة (regeneration applications).



الشكل رقم (٧،٢). إحصائيات الغزل الكهربائي (electrospinning statistics). (a) عدد من الأوراق في المراجع المنشورة اعتماداً على البحث في (SciFinder Scholar) باستخدام المصطلحات "الغزل الكهربائي (electrospinning)، حاملات الخلايا والأنسجة (scaffolds)، هندسة الأنسجة (tissue engineering)". يشمل هذا البحث أيضاً ٧٧ عملاً تم نشرها في عام ٢٠٠٧ بين يناير وأكتوبر، وهي لا تظهر في الرسم البياني. (b) يمكن تصنيف هذه المنشورات إلى عدد من الأوراق التي تتناول حاملات الخلايا والأنسجة الاصطناعية والطبيعية وخلاتنها والمركبة على النحو المبين في الرسم البياني الدائري. تعاملت غالبية المنشورات مع البوليمرات الطبيعية، ومع ذلك فإن الجهود الأخيرة هي باتجاه الغزل الكهربائي للخلاتنط التي تجمع بين خصائص المواد الطبيعية والاصطناعية لتحقيق تحسين في الخصائص الميكانيكية (mechanical properties) والنشاط الحيوي (bioactivity).

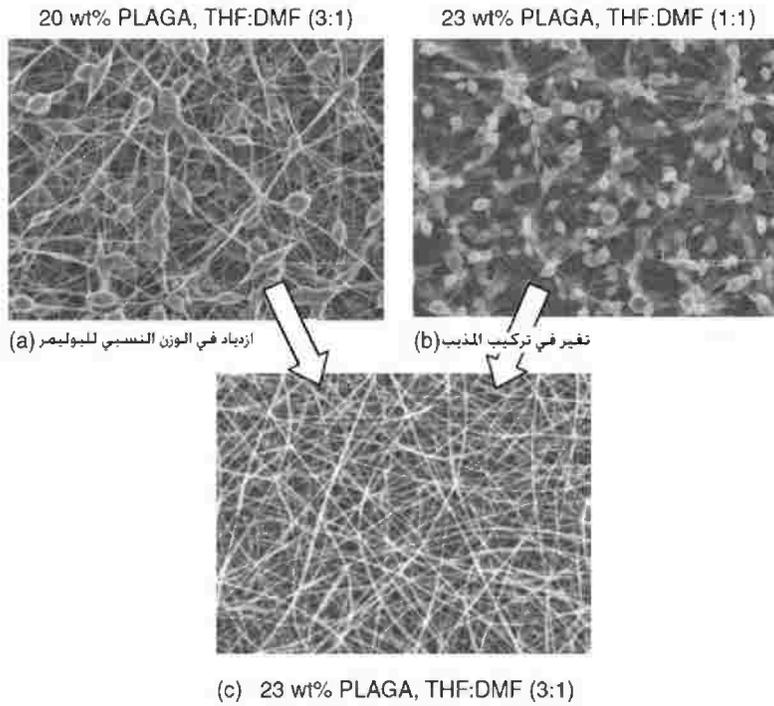
(٧،٢،٤) أهمية حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً في هندسة الأنسجة Relevance of Electrospun Scaffolds in Tissue Engineering

تُحاط الخلايا في الأنسجة والأعضاء بمصفوفة خارج الخلية (ECM) وتتوسط المصفوفة خارج الخلية (ECM) معظم الوظائف الخلوية (cellular functions) بالتعاون مع جزيئات نقل الإشارة (signaling molecules). وتضم المصفوفة خارج الخلية (ECM) ليفيات (fibrils) ذات حجم يتراوح من ١٠ إلى ١٠٠ نانومتر، والتي تتألف بشكل أساسي من الكولاجين والإيلاستين والفيبرونيكتين. ونظراً لقربها الوثيق وارتفاع مساحتها السطحية، تتيح الليفيات النانوية للمصفوفة خارج الخلية (ECM) الفرصة للخلايا لتتفاعل مع جزيئات نقل الإشارة؛ وبالتالي تتحكم في وظائف الخلية وخصائص الأنسجة. تتطلب هندسة الأنسجة حاملات خلايا تحاكي بشكل وثيق بنية ووظيفة المصفوفة خارج الخلية (ECM) [33]. إن الغزل الكهربائي هو طريقة مرنة لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة قابلة للتحلل الحيوي (biodegradable scaffolds) مع أحجام ألياف قريبة من ليفيات المصفوفة خارج الخلية (ECM). وبالتالي توفر حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المغزولة كهربائياً من الـ (PLLA) و (PLGA) و (PCL) والبولي فوسفازين (polyphosphazene) منبهات طوبوغرافية (topographical cues) تؤدي إلى أداء خلوي مُحسّن. وعلى وجه الخصوص يحاكي الكولاجين أو الإيلاستين أو خلاتنطهما مع البوليمرات التركيبية (PLGA) أو (PCL) المصفوفة خارج الخلية (ECM) في البنية والتركيب. وقد أظهرت هذه الحاملات ذات ألياف النانو تحسناً في الالتصاق والتكاثر والتمايز والهجرة والتعبير الجيني للخلايا. ويمكن للاستجابة الخلوية المحسّنة والملاحظة لحاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً أن تترجم إلى تسريع التئام الأنسجة في الجسم الحي وبالتالي تُخدم وعلى نحو أفضل كحاملات خلايا وأنسجة من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة.

(٧,٣) الغزل الكهربائي لتوليد حاملات خلايا وأنسجة بوليمرية ذات ألياف نانوية ELECTROSPINNING TO GENERATE NANOFIBROUS POLYMERIC SCAFFOLDS

Key Parameters Influencing Fiber Diameter المحددات الرئيسية التي تؤثر على قطر وشكل الألياف (٧,٣,١) and Morphology

إن الحصول على ألياف بأقطار في مستوى النانو يتم إنجازه بسهولة عن طريق الغزل الكهربائي. إلا أن الحصول على الدوام على ألياف بالقطر والشكل المطلوبين هو أكثر تحديًا. إن العيوب الشكلية الأكثر شيوعًا لألياف النانو هي الخرزات (beads) التي تبقى كتكدسات (aggregates) صغيرة من البوليمر في بنية ألياف النانو. وغالبًا ما تنتج التراكيز المنخفضة لمحلول البوليمر خرزات أكثر من الألياف، وسينتج التركيز الأمثل للبوليمر مصفوفات من ألياف النانو خالية من الخرزات كما هو مبين في الشكل رقم (٧,٣).



الشكل رقم (٧,٣). تُظهر صور المجهر الإلكتروني الماسح (SEMs) شكل مصفوفات ألياف النانو المغزولة كهربائياً، والتي نتجت عن تراكيز مختلفة للبوليمر ومكونات المذيب. وقد تم الحفاظ على محددات الغزل الأخرى عند مسافة عمل ثابتة بقيمة ٢٠ سم، وجهد كهربائي مُطبق بقيمة ٢٠ كيلوفولت، وإبرة ذات عيار ١٨، ومعدل تدفق بقيمة ٢ ميليلتر/ساعة. تظهر صور الـ (SEM) للبوليمر المغزول PLAGA 85/15 (0.7 dL/g) (a) تشكّل الخرزات والخيوط الرفيعة عند تركيز بوليمر بقيمة ٢٠٪ ووزن ومذيب THE:DMF (3:1)، (b) خرزات أكثر في بنية ألياف النانو عند تركيز ٢٣٪ ووزناً، ومذيب THE:DMF (1:1)، (c) ألياف نانوية خالية من العيوب عند تركيز ٢٣٪ ووزناً، ومذيب THE:DMF (3:1). تدل هذه التغيرات المورفولوجية الملاحظة من (a) إلى (c) وبوضوح على تأثير متغيرات المحلول على شكل ألياف النانو المغزولة كهربائياً.

بالإضافة إلى ذلك، تحتاج هذه المحددات أن تُحسَّن من أجل كل نظام بوليمر ومذيب (polymer and solvent system) حيث تختلف خصائص محلول البوليمر (polymer solution properties) لكل زوج. ويتم التحكم بالغزل الكهربائي بواسطة العديد من المحددات ومن الضروري تحسين هذه المحددات لإنتاج ألياف بالقطر والشكل المطلوبين. ويمكن تصنيف هذه المحددات إلى ثلاث فئات: متغيرات محلول البوليمر والمتغيرات الخاضعة للتحكم ومتغيرات البيئة المحيطة.

(٧,٣,١,١) متغيرات محلول البوليمر Polymer Solution Variables

إن البارامتر أو المحدد الأكثر أهمية في الغزل الكهربائي هو تركيز محلول البوليمر (polymer solution concentration). إن محاليل البوليمرات ذات التراكيز العالية هي أكثر لزوجة من المحاليل ذات التراكيز المنخفضة، ويمكن أن تُغزل كهربائياً إلى ألياف بسهولة. إن المحاليل منخفضة اللزوجة هي أكثر عرضة لإنتاج الخرزات (الشكل رقم ٧.٣ a)، ويتم تخفيض حالات الخرزات عندما تتم زيادة التركيز (الشكل رقم ٧.٣ c). على سبيل المثال، عندما غُزلت محاليل البوليستيرين (polystyrene - PS) في رباعي هيدروفوران (tetrahydrofuran - THF) كهربائياً أنتجت فقط خرزات عند تركيز أقل من ٢٠٪ وزناً، وخرزات وأليافاً عند تركيز بين ٢٠٪ و ٣٥٪ وزناً، وأليافاً فقط عند تركيز ٣٥٪ وزناً [34]. إن التراكيز التي تتجاوز عتبة عليا (upper threshold) معينة، وهي ملازمة وفريدة لكل بوليمر، تنتج محاليل لا يمكن أن تُغزل كهربائياً [35]. وعلى الرغم من أن الزيادة في اللزوجة تنتج خرزات أقل وتميل إلى الزيادة في قطر الألياف، فقد تكون هذه الميزة مرغوبة أو غير مرغوبة. وقد أنتجت محاليل بوليمر (PLAGA-b-PEG-NH₂) في مذيبات مختلفة وبتراكيز متساوٍ للزوجات محلول مختلفة [36] تتراوح من ٢٢٠ إلى ١٢٦١ (cp) وقد أظهرت مصفوفات ألياف النانو المغزولة كهربائياً (electrospun nanofiber matrices) الناتجة متوسط أقطار ألياف من ٤٤٩ إلى ٧٦١ نانومتر، على التوالي.

إن كثافة شحنة محلول البوليمر (charge density of the polymer solution) هي متغير آخر والذي من الممكن أن يؤثر على حجم وشكل الألياف. يؤثر تركيب المذيب (solvent composition) ووجود الأنصاف أو الشوارد الموصلة (conducting moieties) (الأملاح والجزئيات المعدنية والألياف الكربونية النانوية) في المحلول على كثافة شحنة محلول البوليمر. وقد أدى إضافة أملاح مثل كلوريد الصوديوم (sodium chloride) بكميات صغيرة (١٪ وزن) إلى محلول البوليمر (PLA) إلى إنتاج ألياف نانوية خالية من الخرزات [35]. ومن المفترض أن تؤدي الزيادة في موصلية أو ناقلية المحلول (solution conductivity) إلى كثافة شحنة أكبر على سطح المحلول عندما يتم سحبه من مخروط تايلور. تولد الشحنة الزائدة المزيد من القوة التي تعمل على مد البوليمر إلى ألياف عند سحبها باتجاه الهدف.

(٧,٣,١,٢) المتغيرات الخاضعة للتحكم Controlled Variables

من الضروري تحسين المتغيرات الخاضعة للتحكم مثل الجهد المطبق (applied voltage) والقطر الشعري (capillary diameter) ومعدل تدفق محلول البوليمر (polymer solution rate) لإنتاج ألياف النانو المطلوبة. إن حداً أدنى من الجهد الكهربائي والمسمى بجهد العتبة (threshold voltage) سيكون ضرورياً لتوفير ما يكفي من القوة لاستخراج ألياف البوليمر من مخروط تايلور وسحبها إلى الهدف. إلا أن زيادة الجهد يمكن أن يؤثر سلباً على شكل الألياف مما يجعلها "أخشن" ("rougher") في المظهر. على سبيل المثال تم إنتاج ألياف ناعمة من البولي (أكسيد الإثيلين) (poly(ethylene oxide) - PEO)

المغزولة كهربائياً عند جهد ٥.٥ كيلو فولت وعندما تمت زيادة الجهد إلى ٩.٠ كيلوفولت أصبح سطح ألياف النانو خشناً [37]. وقد أدت زيادة الجهد أثناء عملية الغزل الكهربائي للـ (PLA) إلى إنتاج المزيد من الخرزات بالإضافة إلى أن شكل الخرزات قد تغير من كونه يشبه المغزل (spindle - like shape) إلى شكل أكثر كروية [35]. ويمكن لمثل هذه التغيرات المورفولوجية كنتيجة للجهود المطبقة أن تكون بسبب موضع البدء بنفث البوليمر [37].

إن لقطر الإبرة (needle diameter) أيضاً تأثيراً على حجم وشكل الألياف المشكلة. فتميل أقطار الإبر الأكبر إلى إنتاج عدد أقل من الخرزات. وقد أظهر Laurencin وزملاؤه في العمل في وقت سابق بأن الغزل الكهربائي للميثيل فينوكسي المعوض بالبولي فوسفازين (methylphenoxy substituted polyphosphazene - PNmPh) عند تركيز ٣٪ وزناً، وباستخدام إبرة ذات عيار ٢٥ (25 - gauge needle) أنتج أليافاً مع خرزات تشبه المغزل بينما غزلت الإبرة ذات العيار ١٨ أليافاً خالية من الخرزات [18]. وللمسافة من رأس الإبرة إلى الهدف المؤرض تأثير كبير على الألياف المغزولة كهربائياً. فتميل المسافات الأقصر إلى توليد عدد أقل من الخرزات. على سبيل المثال، كانت ألياف النانو للبولي كابرولاكتون (PCL) المغزولة كهربائياً في مختبرات Laurencin عند مسافة عمل ١٠ سنتيمترات خالية من الخرزات بينما احتوت على الكثير من الخرزات عند مسافة ٢٠ و ٣٠ سنتيمتراً.

يؤثر معدل تغذية (feed rate) محلول أو مصهور البوليمر على شكل ومعدل تصنيع ألياف النانو. على سبيل المثال، لقد أنتجت ألياف النانو المغزولة كهربائياً من الـ (PLLA) عند معدل تغذية أعلى من ٧٥ ميليلتراً / دقيقة أليافاً كبيرة مع خرزات كبيرة [35]. في حين صغّر الانخفاض في معدل تغذية البوليمر قطر الألياف وأنتج خرزات صغيرة القطر.

(٧,٣,١,٣) متغيرات البيئة المحيطة Ambient Variables

هناك دراسات قليلة جداً أجريت لاختبار تأثيرات بارامترات البيئة المحيطة (ambient parameters) مثل درجة الحرارة والرطوبة وتدفق الهواء (airflow) على عملية الغزل الكهربائي. وأظهرت معظم الدراسات قطر ألياف منخفضاً عندما أجري الغزل الكهربائي في درجات حرارة مرتفعة. ويُعزى ذلك إلى اللزوجات المنخفضة لمحاليل البوليمرات الملاحظة عند درجات حرارة أعلى [38]. لقد درس Casper وآخرون تأثير الرطوبة على شكل سطح ألياف النانو [39]. لم تؤثر الرطوبة الأقل من ٢٥٪ على تشكيل ألياف البوليسترين، في حين أن الألياف المترسبة عند رطوبة فوق ٣٠٪ قد أظهرت تشكلاً مسامياً على سطح ألياف النانو. وقد سببت الزيادة في نسبة الرطوبة (من ٣٠٪ إلى ٧٠٪) عدداً أعلى من المسامات مع زيادة حجم وقطر المسام. ورغم ذلك لم يكن تشكل المسام (pore formation) مفهوماً بشكلٍ كامل، وكان ذلك يعزى بشكلٍ أساسي إلى ظاهرة التبريد التبخري (evaporative cooling phenomenon) التي تحدث عندما يتم الغزل في بيئة رطبة للغاية [40]. ويمكن لتدفق الهواء أن يؤثر سلباً على الغزل الكهربائي. فعندما يتم سحب سلاسل البوليمر المشحونة بشكلٍ عالٍ (highly charged polymer chains) نحو الهدف، فإنها تدور في حلقات حلزونية (spiral loops) كبيرة قبل الوصول إلى الهدف. أثناء الغزل الكهربائي تحمل جميع الألياف نفس الشحنة وتتنافر مع بعضها بعضاً إلى أن تصل إلى الهدف المؤرض (grounded target). ويمكن لتدفق الهواء أن يعطل النمط أو الشكل الحلزوني (spiral pattern) عندما تتحرك الألياف نحو الهدف ويمكن أن يُشجع التفاعلات التي لن تجري بشكلٍ طبيعي. وبالتالي فإنه من المهم دائماً أن يُغلف جهاز الغزل الكهربائي باستخدام مادة غير موصلة (nonconducting material) لتجنب تدفق الهواء وأي تغييرات ممكنة في درجة الحرارة والرطوبة التي تؤثر على قطر وشكل الألياف النهائي.

Various Scaffold Materials والأنسجة والخلايا (٧، ٣، ٢)**Synthetic Polymers البوليمرات الاصطناعية (٧، ٣، ٢، ١)**

أظهرت البوليمرات الاصطناعية القابلة للتحلل الحيوي (synthetic biodegradable polymers) وعدداً كبيراً كمواد لحاملات الخلايا والأنسجة من أجل هندسة الأنسجة. إلى الآن قام الباحثون باختبار البولي (ألفا - إسترات) (poly(α -esters)) والبولي (أورثو إسترات) (poly(ortho esters)) والبولي (فوسفازينات) (poly(phosphazenes)) والبولي (أنهيدريدات) (poly(anhydrides)) كمواد قابلة للتحلل ممكنة لتطبيقات حمل الخلايا والأنسجة. من بينها، فإن للبولي (ألفا - إسترات) بما في ذلك بولي (حمض الغليكوليك) (PGA) و (PLA) و (PLLA) و (PLGA) و (PCL) تاريخاً طويلاً من الاستخدام كمواد اصطناعية قابلة للتحلل قد تم أخذها بعين الاعتبار في عملية الغزل الكهربائي لتوليد حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة.

لقد تم إنجاز الغزل الكهربائي للـ (PGA) عن طريق تدوير الـ (PGA) في ١، ١، ١، ٣، ٣، ٣ هيكسافلورو-٢-بروبانول (1,1,1,3,3,3 hexafluoro-2-propanol - HFIP) عند تراكيز مختلفة للحصول على ألياف في المجال من ٠.٢ إلى ١.٢ مايكرومتراً (0.2 - 1.2 μ m) [41]. وقد تم حل الـ (PLA)، والذي هو كاره للماء (hydrophobic) بشكل أكبر من الـ (PGA) بسبب مجموعة الميثيل (methyl group) الخاصة به، بسهولة في مذيبات عضوية لإنجاز الغزل الكهربائي. وكانت مصفوفات الألياف الناتجة قوية وغير لينة أو مطاوعة (noncompliant) وأظهرت فترات زمنية أطول للتحلل مقارنة مع مصفوفات ألياف النانو المصنوعة من الـ (PGA) [42]. وقد تم إجراء الغزل الكهربائي للـ (PLGA)، وهو بوليمر مشترك من (PGA) و (PLA) ذو خصائص ميكانيكية وتحليلية قابلة للضبط، لتوليد بُنى ثلاثية الأبعاد من ألياف النانو (3D nanofiber architectures) ذات مسامية ومتانة ميكانيكية عالية لاستخدامها كحاملات خلايا وأنسجة من أجل هندسة الأنسجة [15]. وفي وقت لاحق تم استخدام الـ (PLGA) بنسبة (٨٥ / ١٥) والـ (PLGA) بنسبة (٥٠ / ٥٠) على نطاق واسع لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو محاكية للمصفوفة خارج الخلية (ECM) مع قطر ألياف ومسامية ومتانة ميكانيكية واتجاه ألياف متغيرة من أجل أنواع مختلفة من تطبيقات تجديد الأنسجة [43,44]. وقد تم أيضاً إجراء الغزل الكهربائي للبولي ديوكسانون (polydioxanone)، وهو بوليمر عالي المرونة مع معدل تحلل يقع بين (PGA) و (PLA)، في الـ (HFIP) لتوليد حاملات خلايا وأنسجة مرنة من أجل هندسة الأنسجة الرخوة (soft tissue engineering) [45]. وقد تم أيضاً اختبار البولي كابرولاكتون (PCL) على نطاق واسع من أجل الغزل الكهربائي لتشكيل حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو ذات خصائص مثل التحلل البطيء (من ١ إلى ٢ سنة) ومُعامل مرونة عالٍ [46]. وتُعد البولي فوسفازينات أيضاً فئة أخرى من البوليمرات ذات خصائص فيزيائية كيميائية وميكانيكية وتحليلية خاضعة للتحكم ومناسبة لمختلف التطبيقات الطبية الحيوية. لقد قامت مختبرات Laurencin للمرة الأولى بالغزل الكهربائي للعديد من البولي فوسفازينات وتشمل قائمة هذه البوليمرات البولي إثنائي (بي-ميثيل فينوكسي) فوسفازين [poly[bis(ethyl) - PNmPh] - [poly[bis(p-methylphenoxy)phosphazene]، والبولي إثنائي (إيثيل ألاناتو) فوسفازين] (PNEA) - [alanato)phosphazene]، وبوليمرهما المشترك (PNEAmPh) والبولي إثنائي (كربوكسي لاتوفينوكسي) فوسفازين]

(poly[bis(carboxylatophenoxy)phosphazene] - PCPP) [18,47,48]. لقد تحللت حاملات الخلايا والأنسجة الجديدة من ألياف النانو تلك في منتجات تحلل طبيعية ومتوافقة حيويًا وكانت مناسبة لتطبيقات هندسة الأنسجة العظمية [18,48]. وقد تم مؤخرًا أيضًا إجراء الغزل الكهربائي لبولي هيدروكسي بوتيرات (polyhydroxybutyrate - PHB) وبولي (هيدروكسي بوتيرات-كو-فاليرات) (poly(hydroxybutyrate-co-valerate) - PHBV) لتوليد حاملات خلايا وأنسجة لتجديد العظم [49].

(٧,٣,٢,٢) البوليمرات الطبيعية Natural Polymers

لقد أثبتت البوليمرات ذات الأصل الطبيعي بأنها متوافقة حيويًا ومعروفة بأنها تعتبر بمثابة المواد الأفضل لحاملات الخلايا والأنسجة من أجل هندسة الأنسجة. تحاكي مثل هذه المصفوفات ذات ألياف النانو الطبيعية المغزولة كهربائيًا وبشكل وثيق المصفوفة خارج الخلية (ECM) الطبيعية في البنية والتركيب والوظيفة. وكانت بعض المواد الطبيعية التي تم أخذها بعين الاعتبار من أجل الغزل الكهربائي: (١) بروتينات المصفوفة خارج الخلية (ECM) مثل الكولاجين من النمط الأول والثاني والثالث والإيلاستين، و (٢) بروتينات مصل الدم (serum proteins) مثل الفيبرينوجين (fibrinogen) والهيماغلوبين (hemoglobin) والميوغلوبين (myoglobin)، و (٣) البوليمرات التي توجد بشكل طبيعي مثل الشيتوزان والألجينات وحمض الهالورونيك والحرير.

إن الكولاجين هو المكون الرئيسي للمصفوفة خارج الخلية (ECM) في العديد من الأنسجة؛ وبالتالي تم اختياره من أجل الغزل الكهربائي لتوليد حاملات للخلايا والأنسجة المهندسة، والتي تحاكي الخصائص البنوية والكيميائية والبيولوجية للكولاجين الأصلي. وقد تمت معالجة الكولاجين من النمط الأول والثالث كهربائيًا بواسطة المذيب العضوي (HFIP) وحققت أحجام ألياف 100 ± 40 نانومترًا و 250 ± 150 نانومتر، على التوالي [50]. إن الإيلاستين، وهو مكون رئيسي آخر للمصفوفة خارج الخلية (ECM)، غير قابل للذوبان في شكله الأصلي. وقد تم تطوير أشكال قابلة للذوبان مثل أجزاء الإيلاستين (α -إيلاستين و κ -إيلاستين) أو طليعة الإيلاستين البشري المأشوب (المؤتلف) (recombinant human tropoelastin) في حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو التي تُظهر مرونة (elasticity) وقدرة على الانكماش والرجوع (resilience) من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة الوعائية (vascular tissue engineering applications) [51]. وقد أنتج الغزل الكهربائي لبروتين المصل الفيبرينوجين مع المذيب (HFIP) والوسط الغذائي الأساسي البسيط (MEM - minimal essential medium) مصفوفات ألياف تحتوي على ألياف بقطر من ٨٠ إلى ٧٠٠ نانومتر مناسبة لتطبيقات التئام الجروح [14]. وقد تم أيضًا إجراء الغزل للبروتينات الكروية (globular proteins) مثل الهيموغلوبين (خضاب الدم) والميوغلوبين (بروتين في العضل) إلى أنابيب من ألياف النانو لتطبيقات التئام الجروح المحفّز بتوصيل الأكسجين (oxygen delivery induced wound healing applications) [52]. وبالإضافة إلى هذه البوليمرات الحيوية، فقد بُدلت أيضًا جهود لإنتاج حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف نانوية من مواد طبيعية قابلة للتحلل الحيوي مثل الشيتوزان والألجينات وحمض الهالورونيك والحرير عن طريق الغزل الكهربائي [53-55]. ومن أجل الملاءمة، غالبًا ما يتم مزج البوليمرات الطبيعية مع بولي (كحول الفينيل) (poly(vinyl alcohol) - PVA) وبولي (غليكول الإثيلين) (poly(ethylene glycol) - PEG) و (PEO) المتوافقة حيويًا والقابلة للذوبان في الماء وذلك للمساعدة في تشكيل الألياف مع الحفاظ على التوافق الحيوي [56,57]. وقد تم تعريف كل مصفوفات البوليمر الحيوية / الطبيعية تلك

لتفاعل الربط المستعرض (cross-linking reaction) باستخدام عوامل تشابك (crosslinking agents) مثل أبنجرة الغلوتارالدهيد (vapors of glutaraldehyde) وأبنجرة الفورمالدهيد (vapors of formaldehyde) والعديد من المجموعات المبنية على أساس الأكريليت (acrylate) والقابلة للربط الضوئي المستعرض أو المشابك (photo cross - linkable) لاكتساب المتانة الميكانيكية اللازمة لاستخدامها كحاملات خلايا لهندسة الأنسجة.

(٧, ٣, ٢, ٣) خلانط بوليمر-بوليمر Polymer-Polymer Blends

تمت صناعة ألياف النانو من بوليمرات تركيبية - تركيبية وبوليمرات تركيبية - طبيعية وبوليمرات طبيعية - طبيعية عن طريق الغزل الكهربائي. تجمع مثل هذه الحاملات ذات ألياف النانو خصائص البوليمرات الفردية، وقد أظهرت تحسناً في التوافق الحيوي والدعم الميكانيكي (mechanical support) أثناء تجديد الأنسجة. وتشمل بعض المجموعات الواسعة الانتشار التي تم غزلها كهربائياً في حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو خلانط الـ (PCL - PLA) و الـ (PLAGA - دكستران) و الـ (PLAGA - جيلاتين - إيلاستين) و الـ (PCL - جيلاتين) و الـ (PHBV - كولاجين) و بولي ديوكسانون - إيلاستين (polydioxanone - elastin) و بولي آيلين - جيلاتين (polyaniline - gelatin) و كولاجين - إيلاستين (collagen - elastin) و جيلاتين - حمض الهالورونيك (gelatin - hyaluronic acid).

تُظهر حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المصنوعة من الـ (PLG) و (PLA) و (PLAGA) متانة ميكانيكية جيدة ومع ذلك فهي تفتقر إلى القدرة على التمدد (extensibility). وقد حسنت إضافة (PCL) إلى (PLG) و (PLA) القدرة على التمدد (PGA إلى ٤٠٠٪ و PLA إلى ٢٠٠٪) لمصفوفات ألياف النانو؛ وأدى ذلك إلى إنتاج حاملات خلايا وأنسجة بالمتانة المطلوبة لتكون كطعموم شريانية (arterial grafts) [58]. وعلى الرغم من أن البوليمرات الطبيعية هي مواد مرشحة جيدة لهندسة الأنسجة، إلا أن نقص المتانة الميكانيكية وضعف القدرة على المعالجة العملية (processability) تحد من استخدامها من أجل تطبيقات حمل الخلايا والأنسجة (scaffolding applications). وقد أدى الغزل الكهربائي للبوليمرات الطبيعية بالاشتراك مع البوليمرات التركيبية لمجموعة جديدة من المواد مع توافق حيوي وأداء ميكانيكي محسّن. على سبيل المثال، لقد أدى الغزل الكهربائي للـ (PLAGA - إيلاستين - جيلاتين) إلى إنتاج حاملات خلايا وأنسجة نشطة حيويًا (bioactive) ومحاكية للمصفوفة خارج الخلية (ECM) وذات خصائص ميكانيكية / وخصائص مرنة مثالية مناسبة لهندسة الأنسجة الرخوة [59]. وقد حسّن مزج الجيلاتين مع الـ (PCL) من القدرة العملية للجيلاتين من أجل الغزل الكهربائي وحقق المتانة الميكانيكية والمرونة المطلوبة بدون الربط الكيميائي المستعرض (chemical cross - linking) [60]. كما تم أيضاً إنجاز ألياف نانوية من البولي آيلين الموصل (conducting polyaniline) والقابل للتحلل الحيوي والحماية على الجيلاتين عن طريق الغزل الكهربائي لتوليد حاملات خلايا وأنسجة متوافقة حيويًا وموصلة من أجل هندسة الأنسجة العصبية (neural tissue engineering) [23]. يملك مزيج ألياف النانو في حاملات الخلايا والأنسجة المصنوعة من البوليمرات الحيوية الكولاجين - الإيلاستين مقاومة للتمزق (resistance from rupture) (من الكولاجين) والتشوه اللاعكوس (irreversible deformation) من تدفق الدم النابض (pulsatile blood flow) (من الإيلاستين) ليكون بمثابة حاملة خلايا وأنسجة مثالية من أجل هندسة الأنسجة الوعائية [61].

٧,٣,٢,٤) مركبات بوليمر-سيراميك Polymer-Ceramic Composites

تُقدم ألياف النانو المحمّلة بجسيمات نانوية (nanoparticles) نظاماً مركّباً لألياف النانو وهو معروف بأنه يزيد من المتانة الميكانيكية وكذلك الوظيفة الحيوية لحاملة الخلايا والأنسجة. ويُحسّن مثل هذا النظام الجسيماتيّ (particulate system) (نظام مُكوّن من جسيمات) والمؤلف من هيدروكسي أباتيت (HA) وجسيمات $(\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ النانوية من التوافق العظمي، في حين تنقل أنابيب الكربون النانوية (CNTs) متانة ميكانيكية وتوصيلاً كهربائياً (electrical conductivity) أعلى لحاملات الخلايا والأنسجة الناتجة.

تُحاكي حاملة الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو ثلاثية الأطوار المغزولة كهربائياً (electrospun triphasic nanofiber scaffold) والمصنوعة من (الكولاجين من النمط الأول - البولي كابرولاكتون - الهيدروكسي أباتيت) (PCL - collagen I - HA) (٣٠ نانومتراً) العظم في البنية والتركيب. إن حاملات الخلايا والأنسجة ذات الألياف بمتوسط قطر من ٥٠ إلى ١٨٠ نانومتر (تتوافق بشكل جيد مع حزمة الكولاجين الأصلي في المصفوفة خارج الخلية ECM) ومعامل شد بقيمة ٢.٢ غيغا باسكال (2.2 Gpa) مرشحة لتكون حاملات خلايا وأنسجة واعدة من أجل هندسة الأنسجة العظمية [24]. لقد أدت المعالجة الكهربائية للجيلاتين - هيدروكسي أباتيت (HA) إلى إنتاج حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو بمركبات نانوية محامية حيوياً مع تركيب متدرج للهيدروكسي أباتيت (HA) قابل للتطبيق من أجل هندسة الأنسجة العظمية الموجهة [62]. كما تم أيضاً إجراء الغزل الكهربائي للبولي فوسفازين المعوّض بالإيثيل فاليناتو (ethyl valinato substituted polyphosphazene - PNEV) والقابل للتحلل الحيوي مع الهيدروكسي أباتيت (HA) لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة متوافقة عظمياً (osteocompatible scaffolds) ومتينة ميكانيكياً ذات ألياف بأقطار تتراوح بين ١٠٠ و ٨٠٠ نانومتر [63]. لقد أظهرت حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المغزولة كهربائياً من (PLA) والحلوية على الأنابيب الكربونية النانوية المتعددة الجدران (multiwalled carbon nanotubes) تعزيزاً في الخصائص الميكانيكية، وتعتبر مثل هذه الحاملات الموصّلة كهربائياً مناسبة من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة العصبية [64]. وبما أن الأنابيب الكربونية النانوية (CNTs) موصّلة كهربائياً؛ فقد أدى إضافة أنابيب الكربون النانوية (CNTs) إلى زيادة في كثافة الشحنة السطحية (surface charge density)؛ وبالتالي انخفاض في قطر الألياف أثناء الغزل الكهربائي. إن استخدام تركيبات مختلفة من الهيدروكسي أباتيت (HA) وأنابيب الكربون النانوية (CNTs) يمكن أن يؤدي إلى تحسين المتانة الميكانيكية والتوصيل الكهربائي لهذه الحاملات.

٧,٣,٣) الطرق المختلفة Various Methods**٧,٣,٣,١) الغزل الكهربائي للمحلول والمصهور Solution and Melt Electrospinning**

يتم تطبيق الغزل الكهربائي بصفة عامة على السوائل أو الموائع العالية اللزوجة (higher viscosity fluids). ومن أجل البوليمرات التي لها درجة حرارة تحول زجاجي (glass transition) فوق درجة حرارة الغرفة، يتم بلوغ حالة اللزوجة العالية للسوائل فقط إما عن طريق حلها في مذيب مناسب وإما عن طريق معالجتها عند درجة حرارة قريبة من نقطة الانصهار (melting point). وقد استخدمت الغالبية العظمى من الأبحاث التي أجريت حتى الآن الغزل الكهربائي للمحلول ويرجع

ذلك إلى حقيقة أن محاليل البوليمرات (polymer solutions) يمكن أن تُغزل مع القليل من الاكترات لدرجة الحرارة المحيطة وهي تنتج بسهولة أليافاً صغيرة جداً. ويتم بسهولة إحراز التحسين في قطر وشكل الألياف في غزل المحلول عن طريق ضبط تركيز البوليمر (polymer concentration) أو تركيب المذيب (solvent composition).

وقد كانت هناك بعض المحاولات في الأعمال المنشورة لتطوير بُنى من ألياف النانو باستخدام الغزل الكهربائي للمصهور (melt electrospinning). يشابه الجهاز المستخدم لغزل المصهور جهاز الغزل الكهربائي للمحلول باستثناء آلية التسخين (heating mechanism) المضافة إلى البوليمر المصهور الوارد، والتي تحافظ على المصهور ساخناً إلى أن يتم سحبه خارج الإبرة ووصوله إلى الهدف. إن المتغيرين المهمين في هذه العملية هما درجة الحرارة والوزن الجزيئي للبوليمر (polymer molecular weight). لقد استخدم Lyons وآخرون العديد من بوليمرات البولي بروبيلين (polypropylene) وبأوزان جزيئية متفاوتة، وقد أشاروا إلى أن الزيادة في الوزن الجزيئي استدعت زيادة في الجهد الكهربائي للتغلب على التوتر السطحي للمصهور [65]. وقد لوحظ أيضاً أن غزل المصهور يتطلب حقلاً كهربائياً أقوى تقريباً بعشر مرات مما هو مطلوب عادةً للغزل الكهربائي للمحلول. وقد أدى الغزل الكهربائي لبولي (الإثيلين غليكول-بي-كابرولاكتون) (poly(ethylene glycol-*b*-caprolactone) - PEG-*b*-PCL) عند درجات حرارة تتراوح بين ٦٠ و ٩٠ درجة مئوية (60° C - 90° C) إلى إنتاج ألياف صلبة خالية من العيوب (ذات قطر من ٢٠٠ إلى ١٢٠٠ نانومتر) عند معدلات تدفق للمصهور أقل من ٠.٠٥ ميليلترًا / ساعة. وفي المقابل أدت معدلات التدفق الأعلى إلى إنتاج ألياف مصهورة بسبب عدم كفاية التبريد [17]. لقد استخدم Ogata وآخرون جهاز صهر بالليزر (laser melting device) لإنتاج ألياف النانو من (PLA) مع متوسط قطر ليف أقل من ١ مايكرومتر (1 μm) [66]. كما تم مؤخراً تطوير الغزل الكهربائي المتمحور لمصهور (coaxial melt electrospinning) وذلك لتغليف المواد الصلبة من أجل تطبيقات التغليف المايكروبي (microencapsulation) وتطبيقات التوصيل المتحكم به (controlled delivery) [67]. إن طريقة غزل المصهور ملائمة فقط مع البوليمرات التي تبقى مستقرة في درجات الحرارة المرتفعة. وهناك حاجة لمزيد من الاختبارات في هذا الاتجاه لتوسيع نطاق هذه الطريقة من أجل العديد من البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي. وعلى الرغم من التحديات الفريدة من نوعها، يوفر الغزل الكهربائي لمصهور الفرصة لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو مع عدم وجود آثار للمواد العضوية السامة (toxic organics) من أجل العديد من تطبيقات تجديد الأنسجة.

(٧,٣,٣,٢) الغزل الكهربائي باستخدام أشكال هندسية مختلفة للمُجمَع Electrospinning with Different Collector Geometries

يفرض الشكل الهندسي للمجموع (collector geometry) حالة تجميع الألياف في عملية الغزل الكهربائي. لقد تم اقتراح أشكال هندسية مختلفة للمجموع لإنجاز توجيه الألياف (fiber orientation) وتشكيل الألياف (fiber patterning) والترسيب المتحكم به (controlled deposition) للألياف. وقد تم استخدام أشكال هندسية للمجموع تتضمن الأسطوانة الدوارة والمجموع على شكل قرص (disc collector) والأقطاب الكهربائية المتوازية (parallel electrodes)، ومصنوفة الأقطاب الكهربائية المقابلة (array of counter electrodes) والأقطاب الكهربائية الحلقية (ring electrodes) للقيام بالتحكم بعملية الترسيب من خلال الشكل الهندسي للقطب الكهربائي أو المجموع [68]. تُقاس سرعة النفث (jet velocity) في الغزل الكهربائي لتكون في

المجال من ٢ إلى ١٨٦ متر في الثانية. تنتج أسطوانة أو قرص يدور بسرعة قريبة من سرعة النفث تراصفاً كبيراً على طول محور الدوران (axis of rotation). تؤدي السرعات الدورانية الأقل أو الأعلى بكثير من سرعة النفث إلى توجيه مختلط أو عشوائي (mix or random orientation). وقد لوحظ بأن حاملات الخلايا والأنسجة ذات الألياف الموجهة (oriented fiber scaffolds) تُظهر خصائص ميكانيكية أفضل بكثير على طول محور الدوران عند مقارنتها بحاملات الخلايا والأنسجة ذات الألياف الموجهة بشكل عشوائي (randomly oriented fibers) [69]. وقد تم استخدام المجمع ذي الشكل الهندسي القطب الكهربائي المقابل (الترسب على الكوارتز quartz) للحصول على مصفوفات متراففة طبقة تلو الطبقة (layer - by - layer aligned arrays) عن طريق تأريض زوج الأقطاب الكهربائية المتقابلة بشكل متناوب [70]. ومن ناحية أخرى تم استخدام أقطاب كهربائية حلقيه للقيام بترسيب مُصغَّر للألياف في منطقة معينة، والذي يُشار إليه بالغزل الكهربائي المتحكم به أو الضيق (controlled or constricted electrospinning) [37]. وتجد حاملات الخلايا والأنسجة المستمدة من استخدام أشكال هندسية مختلفة للمجمع تطبيقات مناسبة في هندسة الأنسجة.

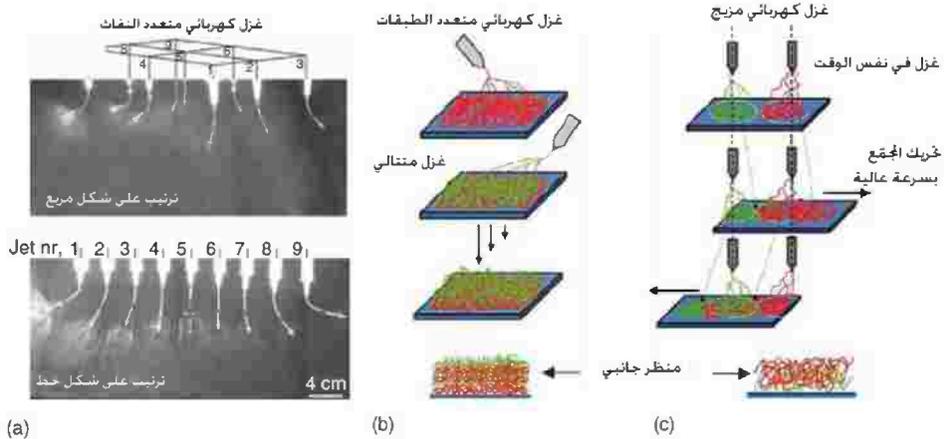
(٧، ٣، ٣، ٣) الغزل الكهربائي المتمحور Coaxial Electrospinning

يتألف جهاز غزل كهربائي متمحور (coaxial electrospinning setup) بسيط من إبرتين متمحورتين (two coaxial needles) متصلتين بمحقتين فرديتين. باستثناء تجميع المغذي، فإن الجهاز التجريبي (experimental setup) الآخر يبقى نفسه كالجهاز المستخدم من أجل الغزل الكهربائي التقليدي. وبواسطة التغذية بمحلولين مختلفين من البوليمرات من خلال الرأس المتمحور (coaxial tip)، فمن الممكن الحصول على ألياف نانوية بوليميرية ذات لب وقشرة (core - shell polymer nanofibers). تتحكم هذه الطريقة بسماكة اللب والقشرة والقطر النهائي للألياف من خلال التحكم بمعدلات تدفق (flow rates) السائلين الداخلي والخارجي. ويؤدي دمج دواء أو عامل نمو مع بوليمر قابل للتحلل الحيوي كسائل داخلي إلى إنتاج حاملات مُهندَسة للأنسجة الوظيفية ذات نمط إطلاق متحكم به ومديد (controlled and sustainable release pattern). وكذلك يمكن للغزل المتمحور (coaxial spinning) أن يدمج النشاط الحيوي (عن طريق بوليمر القشرة) والمتانة الميكانيكية (عن طريق بوليمر اللب) لتطوير حاملات خلايا وأنسجة تُظهر خصائص ميكانيكية فائقة مع نشاط حيوي ممتاز [71]. إن الغزل الكهربائي الحيوي (bio - electrospinning) أو غزل الخلايا (cell spinning) هو واحد من التطبيقات الحديثة لطريقة الغزل الكهربائي المشترك (co - electrospinning method). بالإضافة إلى التطبيقات البيولوجية المذكورة أعلاه، تم استخدام الغزل المتمحور من ناحية أخرى لإنشاء ألياف مندمجة مع كلٍ من المكونات الفعّالة وغير الفعّالة من أجل التطبيقات التكنولوجية الحيوية (biotechnological applications) المتنوعة [72,73].

(٧، ٣، ٣، ٤) الغزل الكهربائي متعدد المغازل Multispinneret Electrospinning

يحد التدفق المنخفض للسائل لنفاث مفرد (single jet) (١٠ مايكرو لترات / دقيقة - ١٠ ميليلترات / دقيقة) من الاستخدام الصناعي لعملية الغزل الكهربائي. إن إحدى الطرق لزيادة معدل الإنتاج هي عن طريق تقنية تسمى الغزل الكهربائي متعدد المغازل/الباعث (multispinneret / emitter electrospinning) [74]. في هذه الطريقة يتم ترتيب محاقن متعددة (multiple syringes) في شكل مربع أو خط للحصول على ألياف متماثلة تنتشر لتغطي مساحة واسعة كما هو موضح في الشكل رقم (٤، ٧، a). لقد أدت

الدراسات الأولية باستخدام محقتين متوضعين جنباً إلى جنب إلى انحراف المسار عن الخط المستقيم بسبب التنافر الكولومي داخل النفثات (inter jet Columbic repulsion). ومع ذلك فقد تم تخفيض الانحراف (deviation) الملاحظ من خلال تقديم المزيد من النفثات في تشكيلة خط أو مصفوفة [75]. وقد تم نمذجة عملية المغازل المتعددة (multispinneret process) لتقييم المحددات المناسبة مثل المسافة بين النفثات وتكوين النفثات المتعدد ومعدل التدفق والمسافة بين الفوهات والمجمع؛ وذلك للحصول على طبقات مستوية متماثلة من ألياف نانوية غير محبوكة (uniform nonwoven nanofiber mats) بمعدل إنتاج متزايد. وبالإضافة إلى الترسيب بإنتاجية عالية فقد تم من ناحية أخرى استخدام طريقة النفثات المتعدد من أجل رصف طبقات متعددة (multilayering) (الشكل رقم ٧، ٤ b) أو من أجل الغزل الكهربائي المزيج (mixing electrospinning) (الشكل رقم ٧، ٤ c) [76]. في هذه الطرق تم استخدام اثنين أو أكثر من النفثات (مركزة في نفس المنطقة أو مغزولة على مغزل دوار (rotating mandrel)) مع محاليل بوليمرية مختلفة أو تعمل في شروط مختلفة لإنجاز مصفوفات من الألياف متعددة الطبقات أو الممزوجة (multilayered or mixed fiber matrices). إن التصاميم الفراغية في مستوى الطول المتوسط (mesoscopic spatial designs) الجديدة المؤلفة من طبقات البوليمرات الحيوية (مع حجم ألياف متغير) والمصنعة عن طريق الغزل الكهربائي متعدد المغازل تحاكي الأنسجة الطبيعية في البنية وربما تجد تطبيقات في هندسة الأنسجة الوظيفية (functional tissue engineering).



الشكل رقم (٧، ٤). الطرق المختلفة للغزل الكهربائي: (a) الغزل الكهربائي متعدد النفثات (multijet electrospinning) حيث يتم ترتيب النفثات في تشكيلة مربع وخط. (من Theron, S.A., Polymer, 46, 2889, 2005). (b) الغزل الكهربائي متعددة الطبقات (multilayered electrospinning). (c) الغزل الكهربائي المهجين أو الخليط (mixing electrospinning). قدم الغزل الكهربائي متعدد النفثات الفرص لتحسين عملية الغزل للحصول على طبقات مستوية من ألياف النانو (nanofiber mats) سميكة ومتماثلة وذات مساحة واسعة، مع معدل إنتاج يتطابق مع عملية الإنتاج الصناعي للألياف. الأنسجة الأصلية هي في كثير من الأحيان متعددة المكونات ذات ترتيب طبقي أو مختلط (layered or mixed arrangement). الغزل الكهربائي متعدد الطبقات أو المهجين هما طريقتان جديدتان لبناء حاملات خلايا وأنسجة تقوم بالنسخ المطابق لبنية الأنسجة الأصلية. (من Kidoaki, S., Kwon, I.K., and Matsuda, T., Biomaterials, 26, 37, 2005).

(٧, ٤) حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً في تجديد الأنسجة ELECTROSPUN SCAFFOLDS IN TISSUE REGENERATION

بسبب قدرتها على محاكاة المصفوفة خارج الخلية (ECM) في السمات السطحية والتركيب الكيميائي، يتسع انتشار البنى النانوية المغزولة كهربائياً بشكلٍ متزايد لاستخدامها كحاملات في هندسة الأنسجة [77]. وقد تم استخدام الغزل الكهربائي بشكلٍ فعال لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة ذات مسامية وحجم وتوجيه ألياف محدد والتي تتلاءم بشكلٍ أفضل مع التطبيق المطلوب للحاملة [78]. ولهذه التقنية أيضاً القدرة على إنشاء حاملات خلايا وأنسجة ذات خصائص ميكانيكية متغيرة من المرنة إلى البلاستيكية (elastic to plastic) بناءً على اختيار البوليمر (مركبات تركيبية ومركبات طبيعية ومركبات طبيعية ومركبات بوليمرية - سيراميكية) والشروط المستخدمة للغزل [69]. وقد أظهرت دراسات التوافق الخلوي (cytocompatibility) مع الخلايا بما في ذلك الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء والخلايا العصبية وخلايا الأرومة الليفية والخلايا البانية للعظم والخلايا الغضروفية ومختلف أنواع الخلايا الجذعية وبشكلٍ واضح إمكانية استخدام هذه الحاملات لمختلف تطبيقات تجديد الأنسجة [5,33,79]. ومن ناحيةٍ أخرى، يعرض التصاق وتكاثر وهجرة وتمايز الخلايا المعتمدة على حجم الألياف الملاحظ قدرة هذه الحاملات على التحكم لإثارة استجابة خلوية محددة (particular cellular response). يعرض الجدول رقم (٧, ١) قائمة بحاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو البوليميرية القابلة للتحلل الحيوي (biodegradable polymer nanofiber scaffolds) ومحددات أو بارامترات الغزل (spinning parameters) وخصائص حاملة الخلايا والأنسجة (scaffold properties) وتطبيقاتها الممكنة.

الجدول رقم (٧, ١). بوليمرات مختلفة قابلة للتحلل الحيوي (Biodegradable Polymers) مغزولة كهربائياً في حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف نانوية (Nanofiber Scaffolds): محددات الغزل (Spinning Parameters) وخصائص الحاملة (Scaffold Properties)

وتطبيقات هندسة الأنسجة (Tissue Engineering Applications)

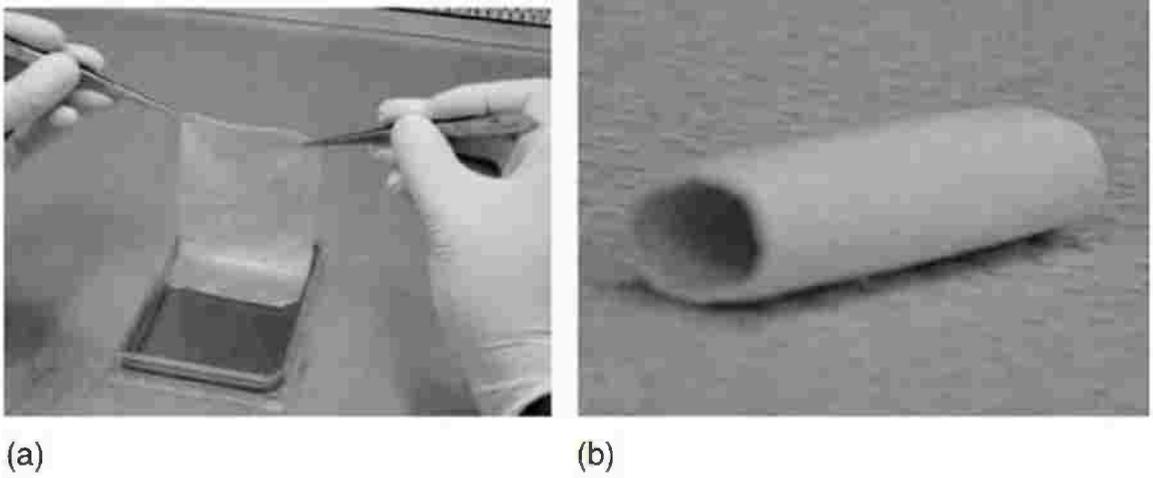
تطبيق هندسة الأنسجة Tissue Engineering Application	حجم الليف (نانومتر) Fiber Size (nm)	تركيز المذيب والبوليمر (وزن / حجم) Solvent and Polymer Concentration (wt / v)	البوليمر (Polymer)	
أنسجة ملساء (Smooth tissue) عظم، غضروف (Bone, cartilage)	500 - 800 550 - 970	THF : DMF (1:1), 5% THF + DMF	PLAGA 85 / 15 [15]	تركيبي (Synthetic)
التئام الجروح (Wound healing)	340 - 1500	THF : DMF (3:1), 20% - 30%	PLAGA 50 / 50 [44]	
عظم (Bone) غضروف (Cartilage) أنسجة قلبية (Cardiac tissue)	400 ± 200 700 250	Chloroform, 10% THF : DMF (1:1), 14% CHCl ₃ : CH ₃ OH (1:1), 10%	PCL [99-101]	
وعائية (Vascular)	700 - 800	HFIP, 3%	PLLA-b-PCL [102]	
عظم (Bone)	1200	Chloroform, 8%	PNmPh [18]	
التئام الجروح (Wound healing)	460	HFIP, 8%	Col I [82]	طبيعي (Natural)
غضروف (Cartilage)	60 - 270	HFIP, 4%	Col II [103]	
أنسجة رخوة (Smooth tissue)	500 - 1500	HFIP, 20%	Elastin [51]	
أنسجة رخوة (Smooth tissue)	200 - 500	HFIP, 8.3%	Gelatin [51]	
تضميد الجروح (Wound dressing)	80 - 700	HFIP : MEM (9:1), 8.3%	Fibrinogen [104]	

تابع الجدول رقم (٧، ١).

تطبيق هندسة الأنسجة Tissue Engineering Application	حجم الليف (نانومتر) Fiber Size (nm)	تركيز المذيب والبوليمر (وزن / حجم) Solvent and Polymer Concentration (wt / v)	البوليمر (Polymer)	
وعائية (Vascular)	720 ± 350	HFIP, 15%	Col I - Ela - PDLA [84]	مخلوط بوليمرية - بوليمرية (- Polymer) (polymer blends)
وعائية (Vascular)	400 - 1200	HFIP, 30%	Polydioxanone [105]	
وعائية (Vascular)	100 - 200	HFIP, 5%	Col I - P(LLA - PCL) [106]	
وعائية (Vascular)	220 - 600	10 mM HCl, 1% - 5%	Col I - elastin [61]	
وعائية (Vascular)	1000	TFE, 10%	PCL - gelatin [60]	
جلدية (Dermal)	170	HFP + CHCl ₃ + CH ₃ - OH, 8%	PCL - Col I [98]	
التئام الجروح (Wound healing)	1000	DMSO : DMF (1:1), 60%	PLAGA - dextran [107,108]	
قلبية، عصبية (Cardiac, neural)	50 - 800	HFIP, 8%	Polyaniline - gelatin [23]	
أنسجة رخوة (Soft tissue)	380 ± 80	HFIP, 38%	PLAGA - Gel - Ela [59]	مركبات بوليمرية - سيراميكية (- Polymer) (ceramic composites)
عظم (Bone)	450 - 650	Chloroform, 20% nHA	PCL - nHA [85]	
	550 - 860	CHCl ₃ + DMF, 1% MWCNT	PLA - CNT [109]	
	100 - 800	DMF + THF, 50%	PNEA - nHA [25]	
	200 - 400	HFP, 16% - 53% HA	Gelatin - nHA [62]	
	180 ± 50	HFP, 20% nHA	PCL - nHA - collagen [24]	

(PLAGA 85 / 15)، بولي (دي، إل-لاكتيد-كو-١٥-غليكوليد)؛ (PLAGA 50 / 50)، بولي (دي، إل-لاكتيد-كو-٥٠-غليكوليد)؛ (PCL)، بولي كابرولاكتون؛ (PLLA-*l*-PCL)، بولي (إل-لاكتيد-كو- كابرولاكتون)؛ (PNmPh)، بولي [ثنائي(بي-ميثيل فينوكتسي) فوسفازين]؛ (Col I)، كولاجين من النمط الأول؛ (Col II)، كولاجين من النمط الثاني؛ (Col III)، كولاجين من النمط الثالث؛ (Ela)، إيلاستين؛ (Gel)، جيلاتين؛ (PLA)، بولي (دي إل-لاكتيد)؛ (PNEA)، والبولي [ثنائي(إيثيل ألاناتو)فوسفازين]؛ (nHA)، نانو هيدروكسي آباتيت؛ (THF)، رباعي هيدروفران؛ (DMF)، ثنائي ميثيل فورماميد؛ (DMSO)، ثنائي ميثيل سلفوكسيد؛ (HCl)، حمض الهيدروكلوريك؛ (MWCNT)، أنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران.

لقد أدت القدرة على الحصول على بُنى من الألياف الموجهة (oriented fiber structures) إلى تطوير حاملات من أجل تجديد الأنسجة الرخوة (soft tissue) (الأنسجة الجلدية والوعائية والعصبية والغضروفية) [5]. تعتبر الأغشية المرنة المغزولة كهربائياً (electrospun flexible membranes) ذات المسامية وخصائص الحجز (barrier properties) المطلوبة جذابة لتضميد الجراح (wound dressing) [44,80]. وتقدم هذه الأغشية تبخر مياه متحكم به ونفاذية ممتازة للأكسجين (oxygen permeability) وإزالة الإفرازات (exudates removal)، وكذلك تأمين الجروح من الميكروبات الخارجية المنشأ (exogenous microorganisms) [81]. بالإضافة إلى تضميد الجراح، فإن طبقات ألياف النانو المستوية (nanofiber mats) التي يتم إنتاجها عن طريق الغزل الكهربائي (الشكل رقم ٧، ٥) تحاكي المصفوفة خارج الخلية (ECM)، ويمكن استخدامها كحاملات من أجل هندسة الأنسجة الجلدية (dermal tissue engineering) [22,82]. لقد كانت الانطلاقة المبكرة في هندسة الأنسجة في شكل بدائل الجلد الاصطناعي (synthetic skin substitutes). ومنذ ذلك الحين يوجد هناك قدرٌ كبيرٌ من الاهتمام والفرصة لتحسين الطُوم الجلدية (skin grafts) الحالية، ويمكن تحقيق ذلك باستخدام أغشية مغزولة كهربائياً غير محبوكة مترابطة فيما بينها (electrospun nonwoven interconnected membranes).



الشكل رقم (٥، ٧). أمثلة لحاملات الخلايا والأنسجة من ألياف النانو المغزولة كهربائياً والقابلة للتحلل الحيوي. (a) حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو في شكل أغشية لها تطبيقات محتملة كتضميد الجروح والتنام الجروح وهندسة الأنسجة الجلدية. (من Venugopal, J.R., *Artif. Organs*, 30, 440, 2005). (b) طُعم بأقطار صغيرة من أجل هندسة الأوعية الدموية. على الرغم من أن الغزل الكهربائي قد تم استخدامه لإنتاج حاملات خلايا وأنسجة لمختلف تطبيقات هندسة الأنسجة، إلا أن هذه التقنية قد أسست سمعتها حتى الآن في إنتاج أغشية من ألياف النانو لالتنام الجروح وتجديد الأنسجة الجلدية والأنابيب صغيرة القطر لهندسة الأنسجة الوعائية. من وجهة نظر المؤلفين، فإن هذين النوعين من حاملات الخلايا والأنسجة قد ولدا الكثير من الإثارة وقد نجد قريباً تطبيقات في هندسة الأنسجة. (من Stitzel, J. et al., *Biomaterials*, 27, 1088, 2006).

إن الغزل الكهربائي هو تقنية سهلة لتوليد أنابيب صغيرة القطر (small diameter tubes) (أقل من ٦ ميليمترات) كقنوات من أجل هندسة الأنسجة الوعائية (الشكل رقم ٧.٥ b). يمكن للقنوات الأنبوبية ذات ألياف النانو (nanofiber tube conduits) ومع خصائص مرنة ونشاط حيوي مناسبين أن تكون بمثابة طُعم من أجل تطوير الأوعية الدموية [83,84]. بسبب السمات السطحية النانوية لحاملة الخلايا والأنسجة، يؤدي استخدام القناة الأنبوبية، إما مع شروط مهياة مسبقاً للخلايا وإما في الجسم الحي، إلى ترسيب ألياف الكولاجين والإيلاستين التي تحل تدريجياً محل القناة الأنبوبية القابلة للتحلل الحيوي وتشكل وعاء مهندساً نسيجياً (tissue engineered vessel). ويمكن لهذه الاستراتيجية التخلص من استخدام الطعوم الوعائية الاصطناعية، والتي تبقى سالكة (patent) فقط ١٥٪ إلى ٣٠٪ بعد ٥ سنوات من الاستخدام لعلاج أمراض الشرايين التاجية والأوعية الدموية المحيطية (coronary artery and peripheral vascular diseases). وقد أخذ بعين الاعتبار أيضاً حاملات الخلايا والأنسجة ذات الألياف الموجهة المغزولة كهربائياً من أجل الاستخدام في هندسة الأنسجة العصبية والغضروفية. لقد تم أيضاً بذل العديد من الجهود لتحميل الهيدروكسي أباتيت (HA) بجسيمات نانوية لإنجاز حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف نانوية مركبة تحاكي وبشكل أفضل العظم في البنية والتركيب من أجل إصلاح وتجديد الأنسجة العظمية [24,85].

إن حاملات الخلايا والأنسجة ذات الألياف النانوية التي تضم خلايا وعوامل نمو هي تركيبات مثالية لهندسة الأنسجة. وقد تم في الآونة الأخيرة استخدام الغزل الكهربائي المشترك (co - electrospinning) من أجل الغزل الكهربائي الحيوي (bioelectrospinning) أو غزل الخلايا (cell spinning). وبما أن كائنات حية تكون مشاركة في هذه العملية؛ فإن

اختيار المذيب يشكل متطلبات صارمة. بالإضافة إلى القدرة على الغزل، يجب أن يكون المذيب متوافقاً حيوياً لبقاء الخلايا على قيد الحياة أثناء الغزل. كما تم طرح السؤال العالق حول كيف تتصرف الخلايا الحية تحت الحقول الكهربائية (electric fields) القوية. وفي محاولة للإجابة عن هذا السؤال، قام Wagner وآخرون بعملية الرش الكهربائي لخلايا عضلية ملساء (smooth muscle cells - SMCs) مع بولي (إستر يورثان) (poly(ester urethane)) وهو من اللدائن المرنة القابلة للتحلل الحيوي [86]. لقد أنجزت هذه الدراسة وبنجاح الدمج المايكروبي للخلايا العضلية الملساء (SMCs) في مصفوفة قابلة للتحلل الحيوي دون ملاحظة أي تغييرات في قدرة الخلايا على البقاء على قيد الحياة (cell viability). وفي دراسة حديثة عرض Jayasinghe وآخرون الغزل الكهربائي للخلايا باستخدام مُعلّق حيوي (biosuspension) مع تدفق (EHDJ / 1321N1) 10^6 خلية/ملييلتر (خلايا ورم نجمي دماغي بشري مُعمّرة (immortalized human brain astrocytoma)) في الإبرة الداخلية وتدفق الـ (PDMS) ذي الدرجة الطبية (بلزوجة عالية وتوصيل كهربائي منخفض) من خلال الإبرة الخارجية [87]. وعلى الرغم من أن الدراسة قد أظهرت تكدرات للخلايا على طول الألياف، إلا أن الخلايا لم تُظهر بعد المعالجة اختلافاً كبيراً في قدرتها على البقاء على قيد الحياة بالمقارنة مع الخلايا غير المعالجة. إن غزل الخلايا مع بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي مُحمّلة بأنواع مختلفة من العوامل الفعالة حيوياً لا يزال تحدياً، ويمكن أن يُوفّر الفرصة لتصنيع بُنى نسيجية خلوية بشكلٍ عالٍ ووظيفية من الناحية الميكانيكية وذلك من أجل تطبيقات هندسة الأنسجة الرخوة.

(٧،٥) حاملات الخلايا والأنسجة المغزولة كهربائياً لتوصيل الدواء والعوامل ELECTROSPUN SCAFFOLDS FOR DRUG AND FACTOR DELIVERY

إن حاملات الخلايا والأنسجة التي لديها القدرة على توصيل الأدوية أو عوامل النمو هي ذات قيمة عالية في هندسة الأنسجة. ويمكن للتوصيل الموضعي المستدام (sustained local delivery) للمضادات الحيوية (antibiotics) والعوامل المضادة للفطور (antifungal agents) والعوامل المضادة للجراثيم (antimicrobial agents) أن يحمي من أي عدوى محتملة، والتي قد تنتقل أثناء زرع الحاملة (scaffold implantation). ومن ناحيةٍ أخرى، يمكن استخدام الحاملة كوسيلة توصيل (delivery vehicle) لنقل الأدوية السامة للخلايا المضادة للسرطان والمضادة للسل (anticancer and antituberculosis) بشكلٍ موضعي. كما أن نقل عوامل نمو وحيدة أو متعددة كمنبهات كيميائية (chemical cues) إلى الخلايا المحيطة هو أمرٌ ضرر في هندسة الأنسجة الناجحة. يظهر الجدول رقم (٧.٢) قائمة بحاملات خلايا وأنسجة قابلة للتحلل الحيوي مُحمّلة بالدواء والبروتين والحمض النووي (DNA) وعوامل النمو.

الجدول رقم (٧،٢). أنواع عديدة من البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي (Biodegradable Polymers) والعوامل الفعالة حيويًا (Bioactive Agents) المستخدمة لتصنيع حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف نانوية مغزولة كهربائيًا من أجل توصيل الدواء والبروتين والحمض النووي (DNA) وعوامل النمو.

توصيل العامل (Agent Delivery)	خصائص الإطلاق (Release Characteristics)	دواء / بروتين / DNA / عامل نمو (Drug / Protein / DNA / Growth Factor)	حاملة الخلايا والأنسجة (Scaffold)
مضاد الجراثيم (Antibacterial)		السيفالوزين (Cefazolin)	PLGA 50 / 50 [44]
	إطلاق متواصل لخمسـة أيام	التتراسيكلين هيدروكلوريد (Tetracycline hydrochloride)	PDLA, PEVA, 50 PDLA / 50 PEVA [88]
	إطلاق متواصل لثلاثين يومًا	التتراسيكلين هيدروكلوريد (Tetracycline hydrochloride)	PLLA (cs) [110]
	إطلاق متواصل لسبعة أيام	سلفات الجنتاميسين (Gentamicin sulphate)	PCL (cs) [92]
	إطلاق انفجاري + إطلاق متواصل لسبعة أيام	ميفوكسين، سيفوكسين الصوديوم (Mefoxin, cefoxitin sodium)	PLGA / PEG-b-PLA [111]
مضاد الفطريات (Antifungal)	إطلاق متواصل ليوم واحد	الايترაკونازول (Itraconazole)	HPMC [112]
مضاد المايكروبات (Antimicrobial)		بوتاسيوم ٥- نيترو- ٨- كينولينات (Potassium 5 - nitro - 8 - quinolate)	Chitosan + PEO [113]
مضاد السرطان (Anticancer)	إطلاق متواصل لستين يومًا	البالكليتاكسيل (Paclitaxel)	PLGA [89]
	إطلاق انفجاري + إطلاق متواصل لـعشر ساعات	دوكسوروبيسين هيدروكلوريد (Doxorubicin hydrochloride)	PEG-b-PLLA [114]
	إطلاق متواصل لأربع ساعات	دوكسوروبيسين هيدروكلوريد (Doxorubicin hydrochloride)	PLLA [115]
مضاد السل (Antituberculosis)	إطلاق متواصل لأربع ساعات	ريفامبين (Rifampin)	PLLA [116]
توصيل العامل (Agent Delivery)	خصائص الإطلاق (Release Characteristics)	دواء / بروتين / DNA / عامل نمو (Drug / Protein / DNA / Growth Factor)	حاملة الخلايا والأنسجة (Scaffold)
الحمض النووي (DNA)	إطلاق انفجاري + إطلاق متواصل لـعشرين يومًا	بلازميدة الحمض النووي (Plasmid DNA)	PLGA, PLA - PEG [93]
	إطلاق متواصل لخمسـة وأربعين - خمسـة وخمسين يومًا	بلازميدة الحمض النووي لعامل النمو (BMP-2 plasmid DNA)	PLGA / HAp [94]
بروتين (Protein)	إطلاق متواصل لثلاثين يومًا	بروتين (BSA)، الليزوزيم (BSA, lysozyme)	PCL + PEG (cs) [117]
	إطلاق متواصل لثمانية وعشرين يومًا	بروتين (BSA)	PCL / Dextran / PEG (cs) [117]
عامل نمو (Growth factor)		عامل النمو (BMP-2)	Silk + PEO/Silk + nHA/Silk + PEO + nHA [95]
	إطلاق انفجاري + إطلاق متواصل لـتسعين يومًا	(β -NGF/BSA)	PCLEEP (cs) [96]
		(PDGF/BSA)	PCL (cs) [118]

ملاحظة: يتم الحصول على خصائص الإطلاق (release characteristics) المعروضة هنا من الدراسات خارج الجسم الحي في المختبر. (PLAGA 50 / 50)، بولي (دي، إل-٥-لاكتيد-كو-٥-غليكوليد) (poly(D,L-50 lactide-co-50 glycolide))؛ (PLA)، بولي (دي إل-لاكتيد) (poly(DL-lactide))؛ (PEVA)، بولي (إيثيلين-كو-فينيل أسيتات) (poly(ethylene-co-vinyl acetate))؛ (PCL)، بولي كاربولاكتون (polycaprolactone)؛ (PEG-b-PLA)، بولي (غليكول الإيثيلين-كو-دي إل-لاكتيد) (poly(ethylene glycol-co-DL-lactide))؛ (HPMC)، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز (hydroxypropylmethylcellulose)؛ (PEO)، أكسيد البولي إيثيلين (polyethylene oxide)؛ (PEG-b-PLLA)، بولي (إيثيلين غليكول-كو-إل-لاكتيد) (poly(ethylene glycol-co-L-lactide))؛ (PCLEEP)، بولي (كاربولاكتون-كو-فوسفات إيثيل الإيثيلين) (poly(caprolactone-co-ethyl ethylene phosphate))؛ (cs)، ألياف النانو ذات اللب - القشرة (core-shell nanofibers)؛ (BMP-2)، بروتين تشكل العظم ٢ (bone morphogenic protein 2)؛ (BSA)، ألبومين المصل البقري (bovine serum albumin)؛ (β-NGF)، عامل النمو العصبي - بيتا (β-nerve growth factor)؛ (PDGF)، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (platelet-derived growth factor)؛ (BR)، إطلاق انفجاري (burst release)؛ (SR)، إطلاق متواصل (sustained release).

لقد تم استخدام الغزل الكهربائي لصنع حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف نانوية مُغلّفة بالدواء (drug encapsulated nanofiber scaffolds) من أجل العديد من تطبيقات هندسة الأنسجة. فقد استخدم Kenawy وآخرون البولي (إيثيلين-كو-فينيل أسيتات) (PEVA - poly(ethylene-co-vinylacetate)) وال (PLA) ومزيج من ال (50 PEVA - 50 PLA) لتحميل العامل المضاد للجراثيم (antibacterial agent) هيدروكلوريد التتراسيكلين (tetracycline hydrochloride) [88]. وقد تمت دراسة قابلية تنفيذ دمج السيفازولين (Cefazolin) (مضاد حيوي) في مصفوفات من ألياف النانو ذات قطر ٤٧٠ نانومتر تقريباً (≈ 470 nm) المصنوعة من ال (PLAGA 50 / 50) القابل للامتصاص الحيوي من قبل Katti وآخرين من أجل أنظمة ألياف نانوية مُحمّلة بمضادات الجراثيم لتطبيقات تضميد الجروح [44]. وقد تم كذلك استخدام حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المبنية من (PLAGA) لتغليف دواء الباكليتاكسيل المضاد للسرطان (anticancerous drug paclitaxel) [89]. وعلى الرغم من أن هذه الطريقة لتغليف الأدوية في ألياف النانو قد شهدت نجاحاً، إلا أن معظم حاملات الخلايا والأنسجة مع الأدوية القابلة للذوبان في الماء (water soluble drugs) قد عرضت نمط إطلاق أو تحرير انفجاري (burst release pattern) وأطلقت ٩٠٪ من الدواء في الساعات القليلة الأولى [35,88]. ويعود ذلك إلى حقيقة كون الأدوية محبة للماء (hydrophilic) بشكل عام، ويمكن ألا تكون متجانسة في المذيبات العضوية التي تُستخدم عادةً لصنع محاليل البوليمرات. وبسبب التأثير السطحي (surficial effect) في مستوى النانو، تميل جسيمات الأدوية (drug particles) إلى التراكم على سطح الألياف؛ مما أدى في نهاية المطاف إلى حدوث الإطلاق الانفجاري خارج الجسم الحي في المختبر وفي الجسم الحي [90].

وقد تم مؤخراً اعتماد الغزل الكهربائي المشترك كطريقة بديلة لتغليف الأدوية (encapsulating drugs) والعوامل الفعالة حيوياً (bioactive agents) في حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو. وكما هو موضح في القسم (٧.٣.٣.٣)، يمكن لهذا الطريقة التحكم بشكل فعال في كمية الدواء التي يتم تضمينها من خلال (١) تغيير تركيز الدواء و (٢) تغيير معدل تدفق المحلول عبر الإبرة الداخلية. لقد صنع Jiang وآخرون حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو باستخدام بروتينات (BSA) النموذجية القابلة للذوبان في الماء وإنزيم الليزوزيم (lysozyme) في ال (PEG) كلب (core) والبولي كاربولاكتون (PCL) كقشرة (shell). وقد أظهرت هذه الدراسة نمط إطلاق مستمر لدى الليزوزيم المطلق مع الحفاظ على نشاطه الإنزيمي. ومن ناحية أخرى، فقد تم التحكم بنمط الإطلاق عن طريق تغيير معدل التدفق عبر الإبرة الداخلية. وقد أدى هذا إلى سماكات لب - قشرة مختلفة والذي تُرجم في نهاية المطاف إلى أنماط إطلاق متنوعة [91]. وقد تمت دراسة دمج الأدوية وحدها في اللب من دون أي إضافات لتشكيل الألياف من قبل Huang وآخرين. وقد أظهرت حاملات الخلايا

والأنسجة المصنوعة من ألياف البولي كابرولاكتون (PCL) النانوية مع المضاد الحيوي سلفات أو كبريتات الجنتاميسين (antibiotic gentamicin sulphate) ومضاد الأكسدة ريسفيراترول (antioxidant resveratrol) كلب نمط إطلاق مستمر من دون حدوث إطلاق انفجاري [92]. في هذه التقنية، حيث يتم عزل تجمعات مغذي اللب والقشرة بشكل جيد، يكون الدواء/العوامل الفعالة حيويًا أقل عرضة للمذيبات العضوية القاسية وتكون قادرة على الاحتفاظ ببنيتها وفعاليتها الحيوية.

توفر حاملات الخلايا والأنسجة القادرة على توصيل عوامل النمو منبهات كيميائية حيوية محددة إلى الخلايا المحيطة بها وتُسرع في تشكيل الأنسجة. وقد تم استخدام الغزل الكهربائي بنجاح لتحميل عوامل النمو أو بلازميدة الحمض النووي (plasmid DNA) المكافئة التي تُرمز عوامل النمو المطلوبة. وقد طور Luu وآخرون مصفوفات من ألياف (PLAGA) و (PLA - PEG) النانوية المحملة ببلازميدة الحمض النووي (plasmid DNA) [93]. وقد لوحظ بأن الحمض النووي (DNA) المحرر من حاملات الخلايا والأنسجة كان قادرًا على تعديل الخلايا جينيًا (transfecting cells) لإطلاق البروتين المقصود. وقد تم اعتماد طريقة مشابهة لتحقيق إنتاج عامل النمو (BMP-2) (بروتين) وذلك عن طريق إطلاق بلازميدة الحمض النووي (plasmid DNA) لعامل النمو (BMP-2) من ألياف الـ (PLAGA / HA) النانوية. وقد أظهرت حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المحملة بجسيمات الحمض النووي (DNA / الشيتوزان) التصاق خلايا أعلى وقدرة أعلى لبقاء الخلايا على قيد الحياة وإنتاج أعلى للعامل (BMP-2) المطلوب من أجل هندسة أنسجة عظمية ناجحة [94]. وقد قام Li وآخرون بالغزل الكهربائي لحاملات خلايا وأنسجة من (فبروين الحرير / nHA / BMP-2). وقد وُجد بأن (BMP-2) المحرر فعال حيويًا وقد حثَّ أيضًا على تكوين العظم في المختبر من خلايا الـ (hMSCs) [95]. وقد أكدت دراسات أخرى أيضًا تغليف وتوصيل عامل النمو العصبي - بيتا (β-nerve growth factor - NGF) من حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المغزولة كهربائيًا من البوليمر المشترك E-كابرولاكتون - إيثيل فوسفات الإيثيلين (ε-caprolactone - ethyl ethylene phosphate - PCLEEO)، وتغليف وتوصيل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (platelet - derived growth factor) من حاملات الخلايا والأنسجة ذات ألياف النانو المغزولة كهربائيًا من E-كابرولاكتون [96,97].

(٧، ٦) الاستنتاجات والتحديات

لقد برز الغزل الكهربائي كتقنية أنيقة ورائدة لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة من ألياف النانو من أجل هندسة الأنسجة. وقد تم تطبيق هذه التقنية بنجاح لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة من أنواع متعددة من البوليمرات الاصطناعية والطبيعية القابلة للتحلل الحيوي إضافة إلى خلائتها ومركباتها. إن التحكم الدقيق بقطر الألياف وتوجيه الألياف وشكل الحاملة هي الميزات الأكثر قيمة لهذه العملية من غيرها في الطرق الأخرى لتصنيع حاملات الخلايا والأنسجة. إن حاملات الخلايا والأنسجة المصنوعة من ألياف النانو المغزولة كهربائيًا مع خصائص ميكانيكية وكيميائية حيوية مناسبة مرشحة مثالية لتجديد الأنسجة مثل الجلد والأوعية الدموية والغضاريف والأعصاب والعظم. بالإضافة إلى ذلك، فقد أثبت الغزل الكهربائي قدرته على تغليف وتوصيل الدواء / عوامل النمو بطريقة يمكن التحكم بها من أجل تجديد أنسجة ناجح.

يتزايد انتشار المصفوفات المغزولة كهربائياً والقابلة للتحلل الحيوي بشكلٍ واسعٍ؛ ولكن لا يزال هناك المجال والحاجة إلى المزيد من تحسين هذه التقنية لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة فعالة حيويًا من أجل الاستخدام المستقبلي لهندسة الأنسجة. تشمل بعض التحديات غزل البوليمرات الطبيعية بدون فقدان فعاليتها الحيوية وإنجاز حاملات خلايا وأنسجة ذات ألياف متراففة بشكلٍ عالٍ وبُنَى ثلاثية الأبعاد بطول وعرض وسماكة كبيرة.

غالبًا ما يؤدي الغزل الكهربائي للبوليمرات الحيوية مع مذيبات مفلورة مثل (HFIP) و ٢، ٢، ٢-ثلاثي فلوروإيثانول (2,2,2-trifluoroethanol - TFE) إلى انخفاض أو فقدان النشاط الحيوي. لذا؛ فإن هناك حاجة إلى تطوير مذيبات معتمدة على الماء حيث تحتفظ البوليمرات الحيوية مثل الكولاجين والإيلاستين والفيبرينوجين ... إلخ، بنشاطها الحيوي بعد المعالجة الكهربائية. إن تقنية الغزل الكهربائي معروفة بقدرتها على إنشاء حاملات خلايا وأنسجة مُوجهة من أجل تجديد الأنسجة الوعائية والجلدية والعصبية والغضروفية. ومع ذلك، فهناك حاجة لتطوير الطرق أو تعديل الشكل الهندسي للتجميع للحصول على شبكات ذات مساحة كبيرة مع نفس الدرجة من التوجيه على طول سماكة الحاملة. ولهذه التقنية سمعتها في توليد شبكات ليفية ولكنها لا تزال تفتقر إلى القدرة على إنشاء حاملات خلايا وأنسجة ثلاثية الأبعاد ذات سماكة معينة من أجل تطبيقات حمل الأنسجة العظمية أو الوعائية. وقد أظهر الغزل الكهربائي متعدد المغازل مؤخرًا بعض النجاح في إنشاء حاملات خلايا وأنسجة ذات مساحة واسعة مع سماكة موحدة؛ ومع ذلك، فإن إنشاء حاملات خلايا وأنسجة ثلاثية الأبعاد ذات سماكة معينة لا يزال يشكل تحديًا مفتوحًا. ومن أجل تطبيقات هندسة الأنسجة فإنه من المهم أيضًا أن تُطوّر طرق تعقيم لا تؤثر على البنية النانوية والمسامية لهذه الحاملات المغزولة كهربائياً. وعلى الرغم من هذه التحديات، يستمر الغزل الكهربائي ليكون تقنية واسعة الانتشار لإنشاء حاملات خلايا وأنسجة قابلة للتحلل الحيوي من أجل العديد من احتياجات هندسة الأنسجة.

شكر وتقدير ACKNOWLEDGMENT

يُعرب المؤلفون عن شكرهم لتمويل المقدم من المعهد الوطني للصحة (NIH) (R01 EB004051 و R01 AR052536). الدكتور Laurencin هو حاصل على جائزة زميل أعضاء هيئة التدريس الرئاسية من المؤسسة الوطنية للعلوم (National Science Foundation).

المراجع REFERENCES

- [1] Li, D. and Xia, Y.N. 2004. Electrospinning of nanofibers: Reinventing the wheel? *Adv. Mater.* 16:1151–1170.
- [2] Huang, Z., Zhang, Y., Kotaki, M., and Ramakrishna, S. 2003. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.* 63:2223–2253.
- [3] Nair, L.S., Bhattacharyya, S., and Laurencin, C.T. 2004. Development of novel tissue engineering scaffolds via electrospinning. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 4:659–668.
- [4] Chew, S.Y., Wen, Y., Dzenis, Y., and Leong, K.W. 2006. The role of electrospinning in the emerging field of nanomedicine. *Curr. Pharm. Des.* 12:4751–4770.

- [5] Kumbar, S.G., James, R., Nukavarapu, S.P., and Laurencin, C.T. 2007. Electrospun nanofiber scaffolds: Engineering soft tissues. *Biomed. Mater.* 2:1–15.
- [6] Laurencin, C.T. and Ko, F.K. 2004. Hybrid nanofibril matrices for use as tissue engineering devices. US patent 6689166.
- [7] Laurencin, C.T., Nair, L.S., Bhattacharyya, S., Allcock, H.R., Bender, J.D., Brown, P.W., and Greish, Y.E. 2005. Polymeric nanofibers for tissue engineering and drug delivery. US patent 7235295.
- [8] Kumbar, S.G., Nair, L.S., Bhattacharyya, S., and Laurencin, C.T. 2006. Polymeric nanofibers as novel carriers for the delivery of therapeutic molecules. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6:2591–2607.
- [9] Mikos, A.G., Thorsen, A.J., Czerwonka, L.A., Bao, Y., Langer, R., Winslow, D.N., and Vacanti, J.P. 1994. Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) foams. *Polymer* 35:1068–1077.
- [10] Mooney, D.J., Baldwin, D.F., Suh, N.P., Vacanti, J.P., and Langer, R. 1996. Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents. *Biomaterials* 17:1417–1422.
- [11] Hsu, Y.Y., Gresser, J.D., Trantolo, D.J., Lyons, C.M., Gangadharam, P.R., and Wise, D.L. 1997. Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices. *J. Biomed. Mater. Res.* 35:107–116.
- [12] Giordano, R.A., Wu, B.M., Borland, S.W., Cima, L.G., Sachs, E.M., and Cima, M.J. 1996. Mechanical properties of dense polylactic acid structures fabricated by three dimensional printing. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 8:63–75.
- [13] Srouji, S., Kizhner, T., Suss-Tobi, E., Livne, E., and Zussman, E. 2007. 3-D nanofibrous electrospun multilayered construct is an alternative ECM mimicking scaffold. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* (in press). www.springerlink.com/content/m727571243802621/fulltext.pdf.
- [14] McManus, M.C., Boland, E.D., Koo, H.P., Barnes, C.P., Pawlowski, K.J., Wnek, G.E., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2006. Mechanical properties of electrospun fibrinogen structures. *Acta. Biomater.* 2:19–28.
- [15] Li, W.J., Laurencin, C.T., Catterson, E.J., Tuan, R.S., and Ko, F.K. 2002. Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res.* 60:613–621.
- [16] Shortkroff, S., Li, Y., Thornhill, T.S., and Rutledge, G.C. 2002. Cell growth on electrospun PCL scaffolds. *PMSE Prepr.* 87:457–458.
- [17] Dalton, P.D., Lleixa Calvet, J., Mourran, A., Klee, D., and Moller, M. 2006. Melt electrospinning of poly(ethylene glycol-block-epsilon-caprolactone). *Biotechnol. J.* 1:998–1006.
- [18] Nair, L.S., Bhattacharyya, S., Bender, J.D., Greish, Y.E., Brown, P.W., Allcock, H.R., and Laurencin, C.T. 2004. Fabrication and optimization of methylphenoxy substituted polyphosphazene nanofibers for biomedical applications. *Biomacromolecules* 5:2212–2220.
- [19] Xu, C., Inai, R., Kotaki, M., and Ramakrishna, S. 2004. Electrospun nanofiber fabrication as synthetic extracellular matrix and its potential for vascular tissue engineering. *Tissue Eng.* 10:1160–1168.
- [20] Buschle-Diller, G., Hawkins, A., and Cooper, J. 2006. Electrospun nanofibers from biopolymers and their biomedical applications. In *Modified Fibers with Medical and Speciality Applications*, V. Edwards, G. Buschle-Diller, S. Goheen (Eds.), pp. 67–80. Springer, Netherlands.
- [21] Boland, E.D., Matthews, J.A., Pawlowski, K.J., Simpson, D.G., Wnek, G.E., and Bowlin, G.L. 2004. Electrospinning collagen and elastin: Preliminary vascular tissue engineering. *Front. Biosci.* 9:1422–1432.
- [22] Chong, E.J., Phan, T.T., Lim, I.J., Zhang, Y.Z., Bay, B.H., Ramakrishna, S., and Lim, C.T. 2007. Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution. *Acta Biomater.* 3:321–330.
- [23] Li, M., Guo, Y., Wei, Y., MacDiarmid, A.G., and Lelkes, P.I. 2006. Electrospinning polyaniline-contained gelatin nanofibers for tissue engineering applications. *Biomaterials* 27:2705–2715.
- [24] Catledge, S.A., Clem, W.C., Shrikishen, N., Chowdhury, S., Stanishevsky, A.V., Koopman, M., and Vohra, Y.K. 2007. An electrospun triphasic nanofibrous scaffold for bone tissue engineering. *Biomed. Mater. (Bristol, U.K.)* 2:142–150.

- [25] Bhattacharyya, S., Nair, L.S., Singh, A., Krogman, N.R., Bender, J., Greish, Y.E., Brown, P.W., Allcock, H.R., and Laurencin, C.T. 2005. Development of biodegradable polyphosphazene–nanohydroxyapatite composite nanofibers via electrospinning. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 845:91–96.
- [26] Deng, X.L., Xu, M.M., Li, D., Sui, G., Hu, X.Y., and Yang, X.P. 2007. Electrospun PLLA/MWNTs/HA hybrid nanofiber scaffolds and their potential in dental tissue engineering. *Key Eng. Mater.* 330–332, 393–396.
- [27] Ma, P.X. 2004. Scaffolds for tissue fabrication. *Mater. Today* 7:30–40.
- [28] Silva, G., Czeisler, C., Niece, K., Beniash, E., Harrington, D., Kessler, J., and Stupp, S. 2004. Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers. *Science* 303:1352–1355.
- [29] Xu, H. 2003. PhD dissertation, University of Akron.
- [30] Yarin, A.L., Koombhongse, S., and Reneker, D.H. 2001. Bending instability in electrospinning of nanofibers. *J. Appl. Phys.* 89:3018–3026.
- [31] Fridrikh, S.V., Yu, J.H., Brenner, M.P., and Rutledge, G.C. 2003. Controlling the fiber diameter during electrospinning. *Phys. Rev. Lett.* 90:144502–144505.
- [32] Kumbar, S.G., Bhattacharyya, S., Sethuraman, S., and Laurencin, C.T. 2007. A preliminary report on a novel electro spray technique for nanoparticle based biomedical implants coating: Precision electro spraying. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 81:91–103.
- [33] Nukavarapu, S.P., Kumbar, S.G., Nair, L.S., and Laurencin, C.T. 2007. Nanostructures for tissue engineering/regenerative medicine. In *Biomedical Nanostructures*, K. Gonsalves, C. Halberstadt, C.T. Laurencin and L.K. Nair (Eds.), pp. 371–401. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey.
- [34] Shenoy, S., Bates, W.D., Frisch, H., and Wnek, G. 2005. Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: Good solvent, non-specific polymer–polymer interaction limit. *Polymer* 46:3372–3384.
- [35] Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B., and Chu, B. 2002. Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer* 43:4403–4412.
- [36] Kim, T.G. and Park, T.G. 2006. Biomimicking extracellular matrix: Cell adhesive RGD peptide modified electrospun poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanofiber mesh. *Tissue Eng.* 12:221–233.
- [37] Deitzel, J.M., Kleinmeyer, J., Harris, D., and Beck Tan, N.C. 2001. The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer* 42:261–272.
- [38] Pitt, S., Chidchanok, M., Manit, N. 2005. Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: Effects of solvent system and emitting electrode polarity on morphology and average fiber diameter. *Macromol. Mater. Eng.* 290:933–942.
- [39] Casper, C.L., Stephens, J.S., Tassi, N.G., Chase, D.B., and Rabolt, J.F. 2004. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: Effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules* 37:573–578.
- [40] Megelski, S., Stephens, J.S., Chase, D.B., and Rabolt, J.F. 2002. Micro- and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules* 35:8456–8466.
- [41] Boland, E.D., Wnek, G.E., Simpson, D.G., Pawlowski, K.J., and Bowlin, G.L. 2001. Tailoring tissue engineering scaffolds using electrostatic processing techniques: A study of poly(glycolic acid) electrospinning. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* A38:1231–1243.
- [42] Stitzel, J.D., Pawlowski, K.J., Wnek, G.E., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2001. Arterial smooth muscle cell proliferation on a novel biomimicking, biodegradable vascular graft scaffold. *J. Biomater. Appl.* 16:22–33.
- [43] Xin, X., Hussain, M., and Mao, J.J. 2006. Continuing differentiation of human mesenchymal stem cells and induced chondrogenic and osteogenic lineages in electrospun PLGA nanofiber scaffold. *Biomaterials* 28:316–325.
- [44] Katti, D.S., Robinson, K.W., Ko, F.K., and Laurencin, C.T. 2004. Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: Optimization of fabrication parameters. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 70:286–296.

- [45] Boland, E.D., Coleman, B.D., Barnes, C.P., Simpson, D.G., Wnek, G.E., and Bowlin, G.L. 2005. Electrospinning polydioxanone for biomedical applications. *Acta Biomater.* 1:115–123.
- [46] Reneker, D.H., Kataphinan, W., Theron, A., Zussman, E., and Yarin, A.L. 2002. Nanofiber garlands of polycaprolactone by electrospinning. *Polymer* 43:6785–6794.
- [47] Kumbar, S.G., Bhattacharyya, S., Nukavarapu, S.P., Khan, Y.M., Nair, L.S., and Laurencin, C.T. 2006. In vitro and in vivo characterization of biodegradable poly(organophosphazenes) for biomedical applications. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 16:365–385.
- [48] Bhattacharyya, S., Nair, L.S., Singh, A., Krogman, N.R., Greish, Y.E., Brown, P.W., Allcock, H.R., and Laurencin, C.T. April 2006. Electrospinning of poly[bis(ethyl alanato) phosphazene] nanofibers. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2:36–45.
- [49] Sombatmankhong, K., Sanchavanakit, N., Pavasant, P., and Supaphol, P. 2007. Bone scaffolds from electrospun fiber mats of poly(3-hydroxybutyrate), poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and their blend. *Polymer* 48:1419–1427.
- [50] Matthews, J.A., Wnek, G.E., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2002. Electrospinning of collagen nanofibers. *Biomacromolecules* 3:232–238.
- [51] Li, M., Mondrinos, M.J., Gandhi, M.R., Ko, F.K., Weiss, A.S., and Lelkes, P.I. 2005. Electrospun protein fibers as matrices for tissue engineering. *Biomaterials* 26:5999–6008.
- [52] Barnes, C.P., Smith, M.J., Bowlin, G.L., Sell, S.A., Tang, T., Matthews, J.A., Simpson, D.G., and Nimtz, J.C. 2006. Feasibility of electrospinning the globular proteins hemoglobin and myoglobin. *J. Eng. Fibers Fabrics* 1:16–29.
- [53] Bhattarai, N., Edmondson, D., Veisoh, O., Matsen, F.A., and Zhang, M. 2005. Electrospun chitosanbased nanofibers and their cellular compatibility. *Biomaterials* 26:6176–6184.
- [54] Bhattarai, N., Li, Z., Edmondson, D., and Zhang, M. 2006. Alginate-based nanofibrous scaffolds: Structural, mechanical, and biological properties. *Adv. Mater.* 18:1463–1467.
- [55] Yin, G. and Zhang, Y. 2006. Structure and properties of electrospun regenerated silk fibroin nanofibers. *Jingxi Huagong* 23:882–886.
- [56] Duan, B., Wu, L., Li, X., Yuan, X., Li, X., Zhang, Y., and Yao, K. 2007. Degradation of electrospun PLGA-chitosan/PVA membranes and their cytocompatibility in vitro. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 18:95–115.
- [57] Huang, L., Nagapudi, K., Apkarian, R.P., and Chaikof, E.L. 2001. Engineered collagen-PEO nanofibers and fabrics. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 12:979–993.
- [58] Reneker, D.H. and Fong, H. 2006. *Polymeric Nanofibers*. Oxford University Press.
- [59] Li, M., Mondrinos, M.J., Chen, X., Gandhi, M.R., Ko, F.K., and Lelkes, P.I. 2006. Co-electrospun poly(lactide-co-glycolide), gelatin, and elastin blends for tissue engineering scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 79:963–973.
- [60] Zhang, Y., Ouyang, H., Lim, C.T., Ramakrishna, S., and Huang, Z.M. 2005. Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 72:156–165.
- [61] Buttafoco, L., Kolkman, N.G., Engbers-Buijtenhuijs, P., Poot, A.A., Dijkstra, P.J., Vermes, I., and Feijen, J. 2006. Electrospinning of collagen and elastin for tissue engineering applications. *Biomaterials* 27:724–734.
- [62] Kim, H.-W., Song J.-H., and Kim, H.-E. 2005. Nanofiber generation of gelatin–hydroxyapatite biomimetics for guided tissue regeneration. *Adv. Funct. Mater.* 15:1988–1994.
- [63] Bhattacharyya, S., Nair, L.S., Singh, A., Krogman, N.R., Bender, J., Greish, Y.E., Brown, P.W., Allcock, H.R., and Laurencin, C.T. 2005. Development of biodegradable polyphosphazene–nanohydroxyapatite composite nanofibers via electrospinning. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 845:91–96.
- [64] Seth, D. Mc., Kelly, L.S., Derrick, R.S., Wesley, A.R., Nancy, A.M., Laura, I.C., and Russell, E.G. 2007. Development, optimization, and characterization of electrospun poly(lactic acid) nanofibers containing multi-walled carbon nanotubes. *J. Appl. Polym. Sci.* 105:1668–1678.
- [65] Lyons, J., Li, C., and Ko, F. 2004. Melt-electrospinning part I: Processing parameters and geometric properties. *Polymer* 45:7597–7603.

- [66] Nobuo, O., Shinji, Y., Naoki, S., Gang, Lu., Toshiharu, I., Koji, N., and Takashi, O. 2007. Poly(lactide) nanofibers produced by a melt-electrospinning system with a laser melting device. *J. Appl. Polym. Sci.* 104:1640–1645.
- [67] McCann, J.T., Marquez, M., and Xia, Y. 2006. Melt coaxial electrospinning: A versatile method for the encapsulation of solid materials and fabrication of phase change nanofibers. *Nano. Lett.* 6:2868–2872.
- [68] Teo, W.E. and Ramakrishna, S. 2006. A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology* 17:R89–R106.
- [69] Kwon, I.K., Kidoaki, S., and Matsuda, T. 2005. Electrospun nano- to microfiber fabrics made of biodegradable copolyesters: Structural characteristics, mechanical properties and cell adhesion potential. *Biomaterials* 26:3929–3939.
- [70] Li, D., Wang, Y., and Xia, Y. 2004. Electrospinning nanofibers as uniaxially aligned arrays and layer-by-layer stacked films. *Adv. Mater.* 16:361–366.
- [71] Kwon, I.K. and Matsuda, T. 2005. Co-electrospun nanofiber fabrics of poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) with type I collagen or heparin. *Biomacromolecules* 6:2096–2105.
- [72] Lam, H., Ye, H., Gogotsi, Y., and Ko, F. 2004. Structure and properties of electrospun single-walled carbon nanotubes reinforced nanocomposite fibrils by co-electrospinning. *Polym. Prepr.* 45:124–125.
- [73] Yang, H., Loh, L., Han, T., and Ko, F. 2003. Nanomagnetic particle filled piezoelectric polymer nanocomposite wires by co-electrospinning. *Polym. Prepr.* 44:163.
- [74] Bowman, J., Taylor, M., Sharma, V., Lynch, A., and Chadha, S. 2003. Multispinneret methodologies for high throughput electrospun nanofiber. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 752:15–19.
- [75] Theron, S.A., Yarin, A.L., Zussman, E., and Kroll, E. 2005. Multiple jets in electrospinning: Experiment and modeling. *Polymer* 46:2889–2899.
- [76] Kidoaki, S., Kwon, I.K., and Matsuda, T. 2005. Mesoscopic spatial designs of nano- and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques. *Biomaterials* 26:37–46.
- [77] Pham, Q.P., Sharma, U., and Mikos, A.G. 2006. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A review. *Tissue Eng.* 12:1197–1211.
- [78] Nam, J., Huang, Y., Agarwal, S., and Lannutti, J. 2007. Improved cellular infiltration in electrospun fiber via engineered porosity. *Tissue Eng.* 13:2249–2257.
- [79] Kumbar, S.G., Kofron, M.D., Nair, L.S., and Laurencin, C.T. 2007. Cell behavior toward nanostructured surfaces. In *Biomedical Nanostructures*, K. Gonsalves, C. Halberstadt, and C.T. Laurencin and L.S. Nair (Eds.), 257–291. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey.
- [80] Simpson, D.G. 2006. Dermal templates and the wound-healing paradigm: The promise of tissue regeneration. *Expert. Rev. Med. Devices* 3:471–484.
- [81] Myung-Seob, K., Dong-Il, C., Hak-Yong, K., In-Shik, K., Narayan, B. 2003. Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.* 67B:675–679.
- [82] Rho, K.S., Jeong, L., Lee, G., Seo, B.M., Park, Y.J., Hong, S.D., Roh, S., Cho, J.J., Park, W.H., and Min, B.M. 2006. Electrospinning of collagen nanofibers: Effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. *Biomaterials* 27:1452–1461.
- [83] Inoguchi, H., Tanaka, T., Maehara, Y., and Matsuda, T. 2007. The effect of gradually graded shear stress on the morphological integrity of a huvec-seeded compliant small-diameter vascular graft. *Biomaterials* 28:486–495.
- [84] Stitzel, J., Liu, J., Lee, S.J., Komura, M., Berry, J., Soker, S., Lim, G., Van Dyke, M., Czerw, R., Yoo, J.J., and Atala, A. 2006. Controlled fabrication of a biological vascular substitute. *Biomaterials* 27:1088–1094.
- [85] Thomas, V., Jagani, S., Johnson, K., Jose, M.V., Dean, D.R., Vohra, Y.K., and Nyairo, E. 2006. Electrospun bioactive nanocomposite scaffolds of polycaprolactone and nanohydroxyapatite for bone tissue engineering. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 6:487–493.
- [86] Stankus, J.J., Guan, J., Fujimoto, K., and Wagner, W.R. 2006. Microintegrating smooth muscle cells into a biodegradable, elastomeric fiber matrix. *Biomaterials* 27:735–744.

- [87] Townsend-Nicholson, A. and Jayasinghe, S.N. 2006. Cell electrospinning: A unique biotechnique for encapsulating living organisms for generating active biological microthreads/scaffolds. *Biomacromolecules* 7:3364–3369.
- [88] Kenawy, E., Bowlin, G.L., Mansfield, K., Layman, J., Simpson, D.G., Sanders, E.H., and Wnek, G.E. 2002. Release of tetracycline hydrochloride from electrospun poly(ethylene-co-vinylacetate), poly(lactic acid), and a blend. *J. Controlled Release* 81:57–64.
- [89] Xie, J. and Wang, C.H. 2006. Electrospun micro- and nanofibers for sustained delivery of paclitaxel to treat C6 glioma in vitro. *Pharm. Res.* 23:1817–1826.
- [90] Zhang, Y., Lim, C.T., Ramakrishna, S., and Huang, Z. 2005. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 16:933–946.
- [91] Jiang, H., Hu, Y., Li, Y., Zhao, P., Zhu, K., and Chen, W. 2005. A facile technique to prepare biodegradable coaxial electrospun nanofibers for controlled release of bioactive agents. *J. Control. Release* 108:237–243.
- [92] Huang, Z.M., He, C.L., Yang, A., Zhang, Y., Han, X.J., Yin, J., and Wu, Q. 2006. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 77:169–179.
- [93] Luu, Y.K., Kim, K., Hsiao, B.S., Chu, B., and Hadjiargyrou, M. 2003. Development of a nanostructured DNA delivery scaffold via electrospinning of PLGA and PLA–PEG block copolymers. *J. Control. Release* 89:341–353.
- [94] Nie, H. and Wang, C.H. 2007. Fabrication and characterization of PLGA/HAp composite scaffolds for delivery of BMP-2 plasmid DNA. *J. Control. Release* 120:111–121.
- [95] Li, C., Vepari, C., Jin, H.J., Kim, H.J., and Kaplan, D.L. 2006. Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 27:3115–3124.
- [96] Chew, S.Y., Wen, J., Yim, E.K.F., and Leong, K.W. 2005. Sustained release of proteins from electrospun biodegradable fibers. *Biomacromolecules* 6:2017–2024.
- [97] Liao, I.C., Chew, S.Y., and Leong, K.W. 2006. Aligned core–shell nanofibers delivering bioactive proteins. *Nanomed* 1:465–471.
- [98] Venugopal, J.R., Zhang, Y., and Ramakrishna, S. 2006. In vitro culture of human dermal fibroblasts on electrospun polycaprolactone collagen nanofibrous membrane. *Artif. Organs* 30:440–446.
- [99] Yoshimoto, H., Shin, Y.M., Terai, H., and Vacanti, J.P. 2003. A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering. *Biomaterials* 24:2077–2082.
- [100] Li, W.W., Tuli, R., Okafor, C., Derfoul, A., Danielson, K.G.K.G., Hall, D.J.D.J., and Tuan, R.S.R.S. 2005. A three-dimensional nanofibrous scaffold for cartilage tissue engineering using human mesenchymal stem cells. *Biomaterials* 26:599–609.
- [101] Zong, X., Bien, H., Chung, C., Yin, L., Fang, D., Hsiao, B.S., Chu, B., and Entcheva, E. 2005. Electrospun fine-textured scaffolds for heart tissue constructs. *Biomaterials* 26:5330–5338.
- [102] Inoguchi, H., Kwon, I., Inoue, E., Takamizawa, K., Maehara, Y., and Matsuda, T. 2006. Mechanical responses of a compliant electrospun poly(l-lactide-co-ε-caprolactone) small-diameter vascular graft. *Biomaterials* 27:1470–1478.
- [103] Matthews, J.A., Boland, E.D., Wnek, G.E., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2003. Electrospinning of collagen type II: A feasibility study. *J. Bioact. Compat. Polym.* 18:125–134.
- [104] Wnek, G.E., Carr, M.E., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2003. Electrospinning of nanofiber fibrinogen structures. *Nano. Lett.* 3:213–216.
- [105] Sell, S.A., McClure, M.J., Barnes, C.P., Knapp, D.C., Walpoth, B.H., Simpson, D.G., and Bowlin, G.L. 2006. Electrospun polydioxanone–elastin blends: Potential for bioresorbable vascular grafts. *Biomed. Mater.* 1:72–80.
- [106] He, W., Yong, T., Teo, W.E., Ma, Z., and Ramakrishna, S. 2005. Fabrication and endothelialization of collagen-blended biodegradable polymer nanofibers: Potential vascular graft for blood vessel tissue engineering. *Tissue Eng.* 11:1574–1588.
- [107] Jiang, H., Fang, D., Hsiao, B.S., Chu, B., and Chen, W. 2004. Optimization and characterization of dextran membranes prepared by electrospinning. *Biomacromolecules* 5:326–333.

- [108] Pan, H., Jiang, H., and Chen, W. 2006. Interaction of dermal fibroblasts with electrospun composite polymer scaffolds prepared from dextran and poly lactide-co-glycolide. *Biomaterials* 27:3209–3220.
- [109] McCullen, S.D., Stano, K.L., Stevens, D.R., Roberts, W.A., Monteiro-Riviere, N.A., Clarke, L.I., and Gorga, R.E. 2007. Development, optimization, and characterization of electrospun poly(lactic acid) nanofibers containing multi-walled carbon nanotubes. *J. Appl. Polym. Sci.* 105:1668–1678.
- [110] He, C., Huang, Z., Han, X., Liu, L., Zhang, H., and Chen, L. 2006. Coaxial electrospun poly(l-lactic acid) ultrafine fibers for sustained drug delivery. *J. Macromol. Sci., Part B* 45:515–524.
- [111] Kim, K., Luu, Y.K., Chang, C., Fang, D., Hsiao, B.S., Chu, B., and Hadjiargyrou, M. 2004. Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds. *J. Control. Release* 98:47–56.
- [112] Verreck, G., Chun, I., Peeters, J., Rosenblatt, J., and Brewster, M.E. 2003. Preparation and characterization of nanofibers containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning. *Pharm. Res.* 20:810–817.
- [113] Spasova, M., Manolova, N., Paneva, D., and Rashkov, I. 2004. Preparation of chitosan-containing nanofibers by electrospinning of chitosan/poly(ethylene oxide) blend solutions. *e-Polymers* 56:1–2.
- [114] Xu, X., Yang, L., Xu, X., Wang, X., Chen, X., Liang, Q., Zeng, J., and Jing, X. 2005. Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions. *J. Control. Release* 108:33–42.
- [115] Zeng, J., Yang, L., Liang, Q., Zhang, X., Guan, H., Xu, X., Chen, X., and Jing, X. 2005. Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation. *J. Control. Release* 105:43–51.
- [116] Zeng, J., Xu, X., Chen, X., Liang, Q., Bian, X., Yang, L., and Jing, X. 2003. Biodegradable electrospun fibers for drug delivery. *J. Control. Release* 92:227–231.
- [117] Jiang, H., Hu, Y., Zhao, P., Li, Y., and Zhu, K. 2006. Modulation of protein release from biodegradable core-shell structured fibers prepared by coaxial electrospinning. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 79:50–57.
- [118] Liao, I.C., Chew, S.Y., and Leong, K.W. 2006. Aligned core-shell nanofibers delivering bioactive proteins. *Nanomed* 1:465–471.
- [119] Formhals, A. 1934. US Patent 1975504.
- [120] Taylor, G.I. 1969. *Proc. Roy. Soc. London A* 313:453.
- [121] Baumgarten, P. 1971. Electrostatic spinning of acrylic microfibers. *J. Colloid Interface Sci.* 36:71–79.
- [122] Hayati, I., Bailey, A.I., and Tadros, T.F. 1987. Investigations into the mechanisms of electrohydrodynamic spraying of liquids: I. Effect of electric field and the environment on pendant drops and factors affecting the formation of stable jets and atomization. *J. Colloid Interface Sci.* 117:205–221.
- [123] Doshi, J. and Reneker, D. 1995. Electrospinning process and applications of electrospun fibers. *J. Electrostatics* 35:151–160.
- [124] Deitzel, J.M., Kosik, W., McKnight, S.H., Beck Tan, N.C., DeSimone, J.M., and Crette, S. 2001. Electrospinning of polymer nanofibers with specific surface chemistry. *Polymer* 43:1025–1029.
- [125] Sun, Z., Zussman, E., Yarin, A.L., Wendorff, J.H., and Greiner, A. 2003. Compound core-shell polymer nanofibers by co-electrospinning. *Adv. Mater.* 15:1929–1932.
- [126] Boland, E.D., Simpson, D.G., Wnek, G.E., and Bowlin, G.L. 2003. Electrospinning of biopolymers for tissue engineering. Abstracts of Papers, 226th ACS National Meeting, New York, United States, September 7–11, 533.
- [127] Xu, C.Y., Inai, R., Kotaki, M., and Ramakrishna, S. 2004. Aligned biodegradable nanofibrous structure: A potential scaffold for blood vessel engineering. *Biomaterials* 25:877–886.