

واژه‌های کلیدی:

مهندسی بافت،
داربست،
سلول‌های بنیادی،
نانوفناوری

خواص و روش‌های ساخت داربست برای استفاده در مهندسی بافت

محمد رسولی^۱، سهیلا کاشانیان^{۲*}

۱- کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشجوی دکتری نانوزیست‌فناوری

۲- کرمانشاه، دانشگاه رازی، دکتری بیوشیمی، گروه نانوزیست‌فناوری

چکیده ...

مهندسی بافت علمی است که از ترکیب داربست، سلول و مولکول‌های زیستی فعال برای ساخت بافتی با هدف بازسازی یا حفظ عملکرد و بهبود بافت آسیب‌دیده یا حتی اندامی در آزمایشگاه استفاده می‌کند. پوست و غضروف مصنوعی از جمله بافت‌های مهندسی‌شده‌ای هستند که سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) آن‌ها را برای استفاده بالینی تأیید کرده است. دقت در طراحی و ساخت داربست با خواص ایده‌آل مانند زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، ویژگی‌های مکانیکی و سطحی برای کاربرد در مهندسی بافت بسیار مهم است. علاوه بر این، این روش‌ها باید بتوانند داربست‌های ساخته‌شده را از حالت بالقوه به کاربردهای بالفعل ترجمه کنند. فناوری‌های ساخت متعددی برای طراحی داربست‌های سه‌بعدی ایده‌آل با ساختارهای نانو و میکرو کنترل‌شده برای دستیابی به پاسخ زیستی نهایی استفاده شده‌اند. این بررسی برنامه‌های کاربردی و پارامترهای ایده‌آل (زیستی، مکانیکی و زیست‌تخریب‌پذیری) داربست‌ها را برای مهندسی‌های مختلف زیست‌پزشکی و بافت برجسته می‌کند. این بررسی به‌طور مفصل در مورد روش‌های مختلف طراحی توسعه‌یافته و استفاده‌شده برای طراحی ساخت داربست‌ها بحث می‌کند در این روش‌ها شامل ریخته‌گری با حلال/حلال شویی (Leaching) ذرات، خشک کردن انجمادی، جداسازی فاز ناشی از حرارت (TIPS)، کف‌گازی (GF)، فوم‌پودری، سل-ژل، ریسندگی الکتریکی، سنگ‌نگاری فضایی (SLA)، مدل‌سازی رسوب ذوب‌شده (FDM)، تف‌جوشی لیزری انتخابی (SLS)، روش جت حامل، چاپ جوهرافشان، چاپ زیستی به کمک لیزر، نوشتن سلولی مستقیم و تولید افزودنی مبتنی بر فلز با تمرکز بر مزایا، محدودیت‌ها و کاربرد آن‌ها در مهندسی بافت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

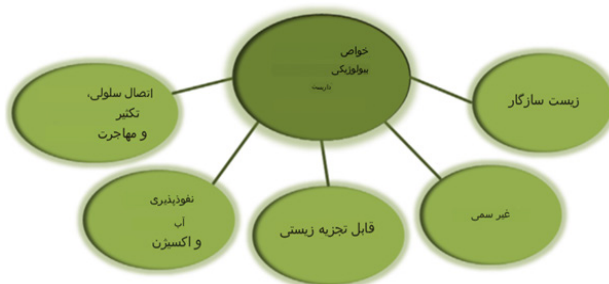
*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

s.kashanian@razi.ac.ir

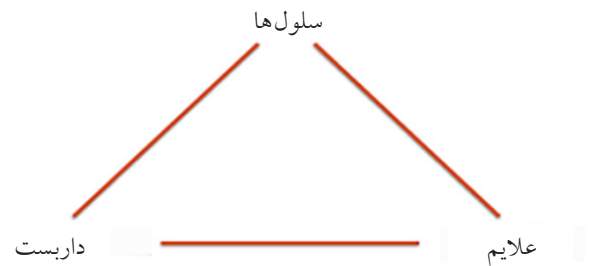
۱ مقدمه

اساس مهندسی بافت از ۳۰ سال پیش (دهه ۹۰ میلادی) تاکنون ثابت است [۱]. این فرایند با برقراری پیوند بین علم مواد و زیست‌شناسی به بازسازی بافت و عملکرد اندام‌ها کمک می‌کند. در مهندسی بافت، ماده‌ای زیست‌تخریب‌پذیر که در محیط بدن خودبه‌خود از بین می‌رود، ساختاری شبیه به یکی از بافت‌ها یا اندام‌های آسیب‌دیده می‌گیرد. به این ساختار داربست می‌گویند [۲]. سلول‌های مناسب برای تشکیل بافت مورد نظر روی این داربست قرار می‌گیرند. داربست در بدن جاندار کاشته می‌شود و با «تکثیر سلول‌ها» (Proliferation)، تشکیل اتصالات بین سلولی و در نهایت تشکیل بافت، داربست کم‌کم از بین می‌رود. بررسی راه‌حل‌های نوآورانه برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی افراد سالخورده و بیماران همچنان چالشی جهانی است. در میان تعدادی از راهبردها برای رسیدن به این هدف، مهندسی بافت به تدریج به رویکردی امیدوارکننده برای رفع نیازهای آینده بیماران تبدیل شده است. در مهندسی بافت از داربست‌ها به‌عنوان پشتیبان کشت سلول استفاده می‌شود؛ هم‌چنین از موادی جهت چسبندگی و رشد سلول‌ها به داربست استفاده می‌شود. از پیشگامان مهندسی بافت می‌توان از دکتر گرین در سال ۱۹۷۰ یاد کرد [۳]. مطالعات بسیاری طی سال‌های بعد در این زمینه انجام گرفت. روش‌های مرسوم دارای ایراداتی مانند مقاومت مکانیکی پایین سلول‌های مهندسی‌شده و محدودیت مواد مغذی و ... بود. بنابراین با پیشرفت نانو فناوری و ابزارهای آن، مهندسی بافت نیز با پیشرفت‌هایی روبرو شد. که مواد با ابعاد نانو دارای ویژگی‌های متفاوتی هستند و نانو فناوری در زمینه‌های تولید داربست‌ها، مهندسی سلولی و دستکاری زیست‌مولکولی دارای کاربردهایی است که در ادامه بحث خواهد شد. موقعیت‌ها و بیماری‌های مختلف اثرات مخربی بر بدن دارند که می‌تواند منجر به از کار افتادن اندام‌ها و شرایط تهدیدکننده زندگی شود. پیوند خودکار و آلوگرافت برای جایگزینی و ترمیم بافت‌ها یا اندام‌های آسیب‌دیده استفاده می‌شود که دسترسی محدودی دارند [۴]. مهندسی بافت رویکردی را برای بازسازی و ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده با استفاده از داربست‌ها ارائه کرده است که انتظار می‌رود محدودیت‌های مواد و روش‌های موجود برطرف شود. داربست‌ها مواد زیستی‌ای هستند که جزء مهم مهندسی بافت را تشکیل می‌دهند و برای ترمیم، بهبود و نگه‌داری تشکیل بافت استفاده می‌شوند. داربست در مهندسی بافت نقش ماتریس خارج سلولی (ECM) را ایفا می‌کند که برای معماری و عملکرد سلول استفاده می‌شود. داربست‌ها باید حجم خالی مورد نیاز برای عروقی شدن و تشکیل بافت‌های جدید را در اختیار قرار

دهند، همچنین قابلیت بازسازی برای ادغام بافت میزبان پس از کاشت را داشته باشند. آن‌ها باید ثبات و تطبیق‌پذیری از نظر استحکام مکانیکی و شکل برای بازسازی بافت معیوب را فراهم کنند. بسته به طرح زیست‌ماده، داربست‌ها را می‌توان به انواع مختلفی از جمله داربست متخلخل، داربست هیدروژلی، داربست لیفی، داربست میکروکروی، داربست بدون سلول و داربست کامپوزیتی متمایز کرد [۵]. داربست‌های متخلخل به اشکال مختلفی مانند مش، فوم، اسفنج و الیاف زیست‌تخریب‌پذیر در مقیاس میکرو و نانو وجود دارند. ماهیت متخلخل آن‌ها اجازه کشت سلولی را می‌دهد و تبادل مواد مغذی مورد نیاز را از طریق منافذ به هم پیوسته تسهیل می‌کند. داربست متخلخل در حالت ایده‌آل باید دارای تخلخل بالا و نسبت سطح به حجم زیاد باشد که برای انتشار مواد مغذی ضروری است. داربست‌های لیفی از نانوالیاف تشکیل شده‌اند که تقلید از محیط بافت انسانی را ترویج می‌کنند. سنتز این الیاف را می‌توان از طریق الکتروریسی، خودگردایش، جداسازی فاز و سنتز قالب به‌دست آورد. داربست‌های بدون سلول [۶]، فاقد اجزای سلولی بافت هستند. ماتریس‌های غنی از کلاژن به‌دست آمده با حذف اجزای سلولی بافت‌ها برای ساخت داربست‌های بدون سلولی استفاده شده است. داربست‌های هیدروژلی را می‌توان با استفاده از هر دو حالت طبیعی درشت‌مولکول‌ها و پلیمرهای مصنوعی طراحی و ساخت. داربست‌های هیدروژلی تهیه‌شده با استفاده از پلیمرهای مصنوعی، تنظیم بهینه خواص ساختاری، عملکردی و مکانیکی را ممکن می‌سازد. داربست‌های کروی برای تحویل آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها مناسب هستند، زیرا از نظر مورفولوژی، ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی و فرایند تولید دارای مزایای متعددی هستند. با توجه به این مزایا، آن‌ها به‌طور گسترده در طراحی دارویی مولکول‌های محصورشده استفاده می‌شوند. گزارش شده است که کره‌های کلاژن و کیتوزان به توسعه داربست‌هایی برای بازسازی پوست کمک می‌کنند [۷]. همچنین، استفاده از مواد کامپوزیت سرامیکی-پلیمری-زیستی در کنترل ویژگی‌های مواد برای تسهیل پاسخ‌های فیزیولوژیکی افزایش یافته از بافت میزبان مفید است [۸]. در مطالعه دیگری، داربست کامپوزیتی سرامیکی پلیمری از پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید/هیدروکسی‌آپاتیت (PLGA/HA) با تخلخل بالا و زیست‌سازگاری خوب و استحکام مکانیکی افزایش یافته در ساخت داربست را نشان داده است [۹]. ماریا و همکاران مطالعات رده سلولی آزمایشگاهی که از آن‌ها به‌عنوان الگویی برای رشد سلولی استفاده کرده است را گزارش داده‌اند [۱۰].



شکل ۲ ویژگی‌های زیستی داربست ایده‌آل [۱۵].



شکل ۱ سه ضلع اصلی مهندسی بافت [۱۱].

به‌عنوان مثال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مواد سخت‌تر رشد می‌کنند؛ در حالی که سلول‌های بنیادی عصبی در مواد با مدول پایین تمایز یافته و شکوفا می‌شوند [۱۳]. داربست‌های مورد استفاده برای مهندسی دریچه قلب به دلیل تماس مستقیم با خون با سایر داربست‌ها متفاوت است. از لحظه کاشت سازه در قلب، باید بتواند جریان قلب و فشار هیدرودینامیک مشخص را تحمل کند. علاوه بر این، سازه همچنین باید در برابر ترومبوز و کلسیفیکاسیون مقاوم باشد. در مورد داربست‌هایی که برای مهندسی بافت استخوان استفاده می‌شود، پارامترهای خاصی مانند توانایی تحمل وزن در طول دوره ترمیم، اتصال سلولی، عدم واکنش التهابی و سمیت، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری باید در نظر گرفته شود.

۳-۱ ویژگی‌های ساختاری

داربست‌ها باید فضای کافی برای تشکیل بافت را در اختیار سلول‌ها قرار دهند. برای انتقال مواد مورد نیاز سلول این ساختارها باید تخلخل توأم با استحکام کافی داشته باشند. همچنین سرعت تخریب آن‌ها باید با سرعت تشکیل بافت جدید متناسب باشد [۱۴].

۳-۲ ویژگی‌های زیستی

داربست باید دارای تعدادی خاصیت زیستی باشد که در شکل ۲ نشان داده شده است، از جمله غیرسمی بودن و زیست‌سازگاری. این ویژگی‌ها به داربست‌ها اجازه می‌دهد تا به‌طور هم‌زمان تشکیل بافت‌های جدید را تقویت کنند؛ در حالی که تحت تخریب قرار می‌گیرند، بدون تداخل با سایر عملکردهای سلولی فعالیت می‌کند [۱۵].

۳-۳ ویژگی‌های زیستی

داربست‌ها باید با بدن موجود زنده تعامل داشته باشند و برای فرایندهای سلولی آسیبی ایجاد نکنند. سه ویژگی کمک

۲ مهندسی بافت (Tissue Engineering)

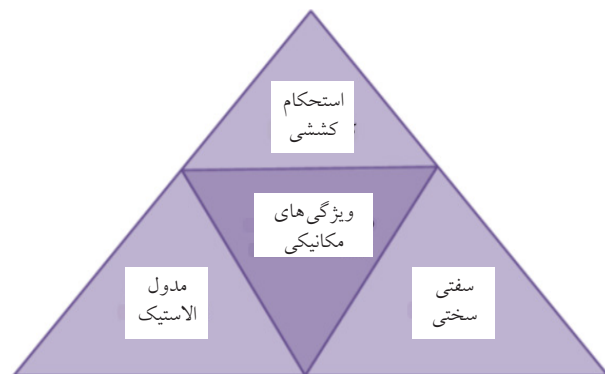
ترمیم یا بازسازی کامل بافت‌ها یا اندام‌های آسیب‌دیده و بازیابی عملکرد آن‌ها آرزوی انسان بوده است. به نظر می‌رسد ظهور مهندسی بافت و پزشکی بازساختی (TERM) (Tissue Engineering and Regenerative Medicine) امکان را فراهم می‌سازد. مهندسی بافت سلول‌ها، داربست‌ها و عوامل رشد را برای بازسازی بافت‌ها یا جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده یا بیمار ترکیب می‌کند. در حالی که پزشکی بازساختی، مهندسی بافت را با سایر راهبردها، از جمله درمان مبتنی بر سلول، ژن‌درمانی و تعدیل ایمنی ترکیب می‌کند تا بازسازی بافت/ارگان را در داخل بدن القا کند [۱۱]. مهندسی بافت و پزشکی بازساختی علمی چندرشته‌ای است و علوم پایه مانند علم مواد، زیست‌مکانیک، زیست‌شناسی سلولی و علوم پزشکی را برای تحقق بخشیدن به ترمیم یا بازسازی عملکردی بافت/ارگان ترکیب می‌کند. با تشدید روند پیری جمعیت جهان، تقاضای فزاینده‌ای برای جایگزینی اعضای بدن وجود دارد. پزشکی بازساختی پتانسیل پاسخگویی به نیازهای آینده بیماران را دارد و هدف آن ایجاد مجموعه سلول/مواد زیستی سه‌بعدی است که عملکردی مشابه بافت/اندام زنده دارد و ممکن است برای ترمیم یا بازسازی بافت/اندام آسیب‌دیده استفاده شود. نیاز اساسی این مجموعه این است که بتواند از رشد سلولی، انتقال مواد غذایی و مواد زائد و تبادل گاز پشتیبانی کند [۱۲].

۳ ویژگی‌های داربست ایده‌آل

ویژگی‌های هر داربست بر اساس نوع بافتی که قرار است در آن رشد کند، تعیین می‌شود. به‌عنوان مثال، داربست پلیمری سفت و سخت برای بافت‌های سخت مانند استخوان مورد نیاز است، در حالی که داربست پلیمری انعطاف‌پذیر برای بافت‌های نرم مانند اعصاب و داربست پلیمری انعطاف‌پذیر برای بافت‌های انعطاف‌پذیر مانند پوست یا عروق خونی مورد نیاز است. دیدن تأثیر این خواص مواد بر سلول‌ها جالب است.



شکل ۴ روش های استریل کردن داربست ها [۱۸].



شکل ۳ خواص مکانیکی داربست ایده آل [۱۷].

شکل و حمایت مکانیکی برای بافت آسیب دیده و حفظ استحکام بافت مهندسی شده. ج) برهم کنش فعال با سلول ها برای تسهیل فرایندهای مختلف از جمله تکثیر و تمایز. پ) منبع ذخیره و ناقلی برای فاکتورهای رشد و فراهم کردن حجم کافی برای تشکیل رگ های خونی و شکل گیری بافت [۱۹].

۴ مواد مورد استفاده در ساخت داربست

ویژگی های هر داربست توسط روش و مواد به کاررفته برای تولید آن تعیین می شود. پیش نیازهای انتخاب مواد برای ساخت داربست کاربردهای زیست پزشکی به طور خاص حول شکل و ساختار، وزن مولکولی، شیمی مواد، انرژی سطحی، حلالیت، روان بودن، آب گریزی، آب دوستی، فرسایش و تخریب متمرکز هستند. پلیمرها، سرامیک ها، شیشه ها، فلزات، آلیاژها و کامپوزیت های آن ها از جمله موادی هستند که اخیراً به دلیل ویژگی های متمایزشان توجه زیادی را به خود جلب کرده اند.

۴-۱ پلیمرها

یکی از پرکاربردترین مواد زیستی داربست، پلیمرها و کامپوزیت های آن ها هستند. این پلیمرها به داشتن پایداری عالی در تولید، زیست سازگاری، پاسخ ضد حساسیت، واکنش های آنزیمی مطلوب، نسبت سطح به حجم بالا، تخلخل بالا با اندازه منافذ بسیار کوچک برای اجازه رشد سلولی و انتقال مواد مغذی، نرخ های تجزیه زیستی کنترل شده و خواص مکانیکی مناسب برای ساخت داربست شناخته شده اند. انواع اولیه پلیمرها که به عنوان مواد زیستی مورد استفاده قرار می گیرند شامل پلیمرهای طبیعی، پلیمرهای زیست تخریب پذیر مصنوعی و پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر مصنوعی هستند. این مواد می توانند ECM سلول ها را شبیه سازی کنند و رفتار زیستی آن ها را هم در شرایط *in vitro* و هم *in vivo* افزایش دهند. پلیمرهای طبیعی

می کنند داربست و بدن موجود زنده ارتباط بهتری برقرار کنند. «زیست سازگاری» (Biocompatibility)، «زیست فعالی» (Bioactivity)، «زیست تخریب پذیری» (Biodegradable) [۱۶].

۳-۴ ویژگی های مکانیکی داربست

داربست ها در بافت های آسیب دیده، حمایت مکانیکی فراهم و به پایداری شکل بافت کمک می کنند. حمایت مکانیکی از آسیب بیشتر بافت جلوگیری می کند. همچنین داربست با حفظ شکل بافت به حفظ عملکرد اندام کمک می کند [۱۷]. مقاومت در برابر فشار و ضربه، خاصیت کشسانی و استحکام داربست باید تا حد زیادی مشابه بافت طبیعی باشد (شکل ۳).

۳-۵ زیست تخریب پذیری و ضد عفونی کردن

زیست تخریب پذیری داربست برای جایگزینی ساختار کاشته شده با ماتریس خارج سلولی (ECM) بدن ضروری است. هدف این است که اجازه دهیم سلول ها با گذشت زمان رشد کنند و داربست یا سازه را جایگزین کنند. مواد داربست باید بتواند پارامترهای ضد عفونی کردن را تحمل کند و برای جلوگیری از عفونت باید به درستی ضد عفونی شوند [۱۸]. روش های مختلف مورد استفاده برای ضد عفونی کردن داربست ها در شکل ۴ نشان داده شده است.

۳-۶ وظایف داربست

«داربست ها» (Scaffolds) ساختارهایی هستند که شرایطی شبیه به ماتریس خارج سلولی داخل بدن را برای تکثیر، رشد و اتصالات سلول ها در محیط آزمایشگاهی فراهم می کنند. وظایف این ساختار به شرح زیر است:

الف) فراهم کردن محیطی برای اتصال، مهاجرت، رشد و «تمایز» (Differentiation) سلول ها در «شرایط آزمایشگاهی» (*in vitro*) و «محیط داخلی بدن» (*in vivo*). ب) فراهم کردن

این رو داربست‌های هیبریدی متشکل از کامپوزیت‌های معدنی-آلی برای استفاده در بازسازی بافت استخوان توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۲۴]. مهم‌ترین آن‌ها شامل کامپوزیت آهن-آهن، سرامیک-سرامیک، آهن-پلیمر، سرامیک-پلیمر و دیگر کامپوزیت‌ها هستند.

۵ روش‌های ساخت داربست

۵-۱ نمونه‌سازی سریع

نمونه‌سازی سریع، مجموعه‌ای از روش‌ها است که به وسیله پلیمرها و از روی الگوی رایانه‌ای، داربست سه‌بعدی را لایه‌لایه چاپ می‌کند. برخلاف روش‌های سنتی، ماده کمتری مصرف می‌شود و هدررفت کمتری هم داریم. اما ساختارهایی با صحت، دقت و تکرارپذیری طراحی می‌شود. جوهر در این نوع چاپ، پلیمرهای بی‌شکل یا بلوری شده از جمله پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌لاکتیک کو-گلیکولیک اسید (PLGA) و پلی‌وینیل الکل (PVA) است [۲۵].

۵-۲ چرخش یا الکتروریسی

«الکتروریسی» (Electrospinning) یکی از پرتعدادترین روش‌های ساخت داربست‌های مهندسی بافت است [۲۶]. در این روش به کمک محلول پلیمر (سنتزی یا طبیعی) و میدان الکتریکی داربست‌هایی با الیاف نانومتری یا میکرونی با طول چندمتری ساخته می‌شود که ساختاری «توری شکل» (Mesh-work) دارند. تخلخل و قطر الیاف در این روش با تغییر عوامل زیر کنترل می‌شود. غلظت پلیمر، ولتاژ میدان الکتریکی، فاصله بین افشانک و صفحه جمع‌کننده.

۵-۳ «خودگردایش» (Self-assembly)

به معنی قرار گرفتن اجزای سازنده ساختار بدون حضور الگوی آماده و به کمک نیروهای بین‌مولکولی فاصله‌کوتاه از جمله

مانند کلاژن، ژلاتین، پلی‌ساکاریدها، کیتین، پلی‌نوکلوتیدها (DNA, RNA) و پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌گلیکواسید، (PLA, PGA, PGLA, PCL, PHB) و دیگر پلیمرها در ساخت داربست استفاده می‌شوند [۲۰].

۴-۲ سرامیک‌ها

سرامیک‌های مورد استفاده برای توسعه داربست را می‌توان بر اساس تعامل آن‌ها با بافت‌های محل کاشت به سرامیک زیست‌خنتی و زیست‌فعال طبقه‌بندی کرد. به عنوان مثال جدول ۱ نشان می‌دهد که داربست‌های مبتنی بر سرامیک زیست‌خنتی ماهیت خنتی دارند و به‌طور فعال با سلول‌ها و بافت‌ها تعامل ندارند، در حالی که داربست‌های مبتنی بر سرامیک زیست‌فعال توانایی ادغام با مولکول‌های زیستی، سلول‌ها و بافت‌ها را دارند. مانند هیدروکسی‌آپاتیت، زیست‌شیشه، تری‌کلسیم فسفات، کلسیم سیلیکات، آلومینا، زیرکونیا، شیشه [۲۱].

۴-۳ فلزات و آلیاژها

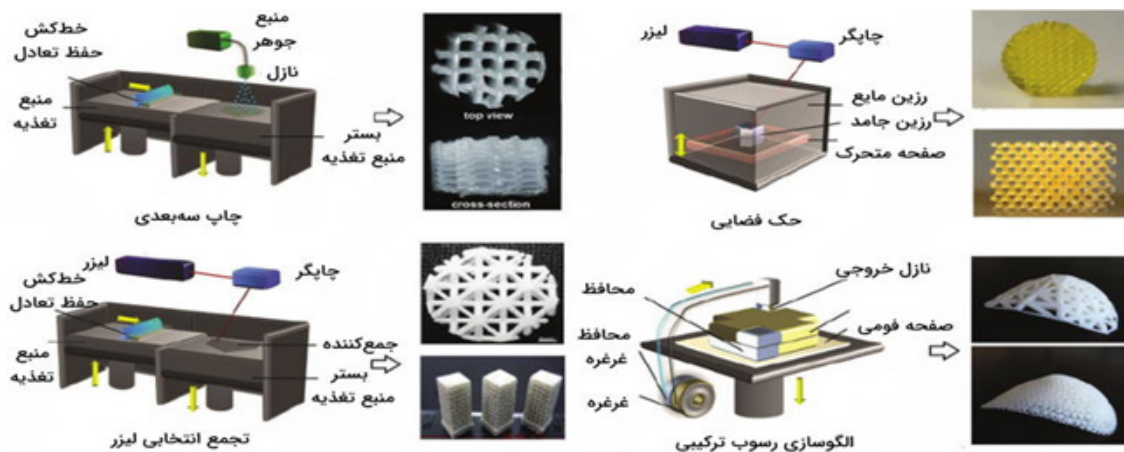
ویژگی‌های این دسته شامل جذب زیستی، زیست‌تخریب‌پذیری، کیفیت مکانیکی قابل قبول، واکنش‌های غیرالتهابی و پشتیبانی از فعال‌سازی سلول‌های استخوانی در فلزات و آلیاژها است. از آلیاژهای تیتانیوم نیز برای طراحی داربست‌هایی با تخلخل به هم پیوسته به عنوان پروتز استفاده می‌شود [۲۲]. در مطالعه دیگری، لیانگ و همکارانش داربست چاپ سه‌بعدی متشکل از تیتانیوم و نیوبیم با استفاده از ذوب لیزری انتخابی ساختند [۲۳]. از مهم‌ترین فلزات می‌توان به آهن، منیزیم، منگنز، کلسیم و آلیاژ تیتانیوم اشاره کرد.

۴-۴ کامپوزیت‌ها

محققان به مواد کامپوزیتی علاقه‌مند هستند، زیرا توانایی ایجاد مواد جدیدی را دارند که بهترین کیفیت‌های دو یا چند جزء را با هم ترکیب می‌کند. ترکیب دو یا چند ماده برای جبران معایب مواد تک‌جزئی است. استخوان طبیعی ترکیبی زیستی است، از

جدول ۱ انواع سرامیک در ساخت داربست [۲۱].

داربست سرامیکی زیست فعال	هیدروکسی آپاتیت	رد تسم فسفات	سایکات کلسیم	عکس‌های بیواکتیو مزبور	۱۳-۰۳ نشیبه بیواکتیو
داربست سرامیکی بیواتر	آلومینا	آلومینا / بیوروسلیکات	نشیبه	آلومینا/SiC	زیرکونیا
خواص	بهبود خواص مکانیکی	زیست فعالی خوب	زیست سازگاری	تنزل	افزایش



شکل ۵ چهار روش نمونه سازی سریع [۲۵].

در این روش یک دست نیست. ارتباط بین منافذ در این روش کم است. خواص مکانیکی لازم برای بافت های تحت فشار را ندارند.

۵-۵ خشک شدن انجمادی

در این روش به وسیله انجماد و تصعید، از محلول آبی یا آلی پلیمر، داربست هایی با تخلخل زیاد ساخته می شود. این روش برای استفاده از پلیمرهای حساس به دمای بالا و برای صفحات داربست سه بعدی مناسب است. ساختار داربست به وسیله تغییر در پارامترهایی مانند وزن مولکولی پلیمر، غلظت پلیمر، نوع حلال، گرانیوی محلول پلیمر و دیگر عوامل کنترل می شود [۲۹].

۵-۶ جدایی فاز

این فرایند شامل مراحل مختلف است. با کاهش دمای مواد معمولاً خام (ماده ای پلیمری که در حلال مناسب انحلال پیدا کرده است) ژل به وجود می آید. ژل تولید شده را در حلال دیگری غوطه ور می کنند که باعث جدایی ژل از حلال ابتدایی و جدایش بین دو فاز می شود. ژل از حلال استخراج شده، پس از انجماد و خشک کردن، نانوالیاف متخلخل به وجود می آید. منافذ داربست ها در این روش، در مسیرهای خروجی حلال به وجود می آیند. به همین دلیل ارتباط داخلی آن ها حفظ می شود و آن ها را به یکی از گزینه های مناسب برای مهندسی بافت تبدیل خواهد کرد [۳۰].

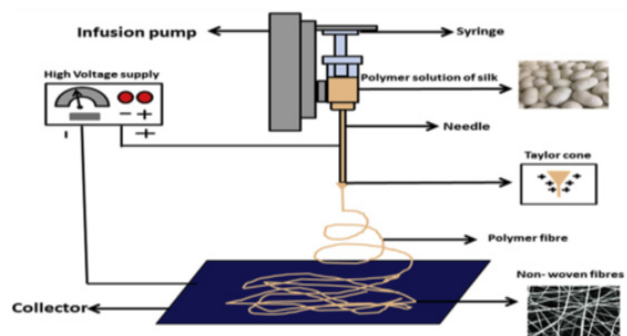
۵-۷ کفزایی گازی

کفزایی گازی بدون دخالت حلال و با استفاده از اثر گسترش گاز، داربست هایی با تخلخل زیاد می سازد. دی اکسید کربن گازی ایمن، قابل استفاده مجدد و از نظر هزینه به صرفه است

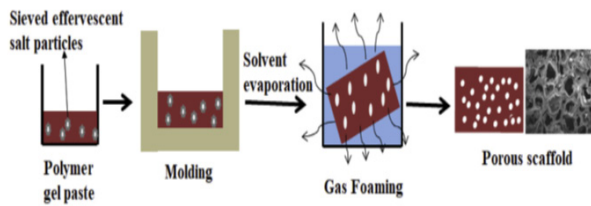
نیروهای غیرکوالانسی، واندروالسی و همچنین برهم کنش های یونی، آب گریز و مغناطیسی است. استفاده از این روش مزایای زیادی دارد. الف) خاصیت خودترمیمی، این داربست ها را برای استفاده در محیط های با فشار بالا مناسب می کند. ب) می توان مولکول ها را به صورت هیدروژل به بیمار تزریق کرد تا داربست در داخل بدن ساخته شود. ج) ساختار داربست را در سطح مولکولی کنترل کرد؛ به طوری که بیشترین شباهت را به ساختار بدن داشته باشد [۲۷].

۵-۴ قالب گیری حلال یا تصفیه مواد تخلخل ساز

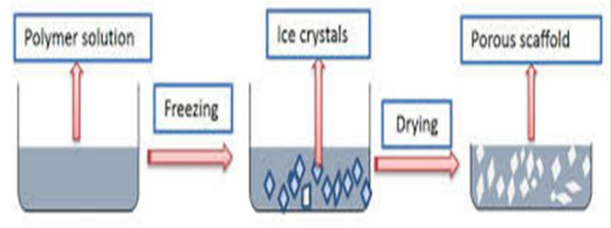
قالب گیری محلول (SCPL) یکی از روش های ساده و کم هزینه برای ساخت داربست های با تخلخل زیاد است. در این روش ماده ای جامد، مایع یا گاز در محلول پلیمری پخش می شود و با تصعید، تبخیر یا ذوب آن، منافذی در پلیمر شکل گرفته به جا می ماند. به کمک این روش می توان داربست هایی با تخلخل ۹۰٪ و منافذی با بیشترین قطر ۵۰۰ میکرومتر ساخت [۲۸]. از معایب این روش می توان به این موارد اشاره کرد: شکل و اندازه منافذ



شکل ۶ مراحل ریسندگی الکتریکی [۲۶].



شکل ۹ کف‌زایی گازی در ساخت داربست [۳۰].



شکل ۷ خشک‌شدن انجمادی [۲۹].

متوالی با استفاده از مواد قابل پخت با اشعه فرابنفش (UV) در لایه‌های نازک بالای یکدیگر است. سامانه (SLA) دارای چهار جزء اصلی است. الف) مخزن حاوی رزین مایع حساس به نور. ب) سامانه آینه پویا. ج) سکوی ساخت موبایل. د) لیزر UV برای تابش رزین [۳۲].

که در این مورد کاربرد دارد. پلیمر با گاز دی‌اکسید کربن (CO_2) فشار بالا، اشباع می‌شود. با کاهش کنترل‌شده فشار، مولکول‌های (CO_2) کنار هم قرار می‌گیرند و حباب تشکیل می‌دهند. حباب‌ها خارج می‌شوند و داربست متخلخل تشکیل می‌شود [۳۰].

۵-۸ ریخته‌گری حلال و شستشوی ذرات

ریخته‌گری حلال روشی است که شامل انحلال پلیمر در حلال مناسب است. به دنبال آن نمکی نامحلول اضافه می‌شود. سپس حلال با تبخیر حذف می‌شود و در نتیجه کامپوزیت پلیمر نمکی ایجاد می‌شود که در آب غوطه‌ور می‌شود تا پس از شستشوی نمک، ساختاری بسیار متخلخل به دست آید [۳۰].

۵-۱۱ مدل‌سازی رسوب ذوب‌شده

Fused deposition modeling (FDM)

مدلسازی رسوب جوش داده شده (FDM)، یا ساخت رشته های ذوب شده (FFF)، یک فرایند تولید افزودنی است که متعلق به خانواده اکستروژن مواد است. در FDM، یک شی با رسوب مواد انتخابی ذوب شده در یک مسیر از پیش تعیین شده لایه به لایه ساخته می‌شود. با استفاده از ساخت به کمک رایانه (CAM) و طراحی به کمک رایانه (CAD) این مراحل انجام می‌شوند. (computer-assisted manufacturing, CAM) (and computer-assisted design, CAD) [۳۲].

۵-۹ سل-ژل

روش سل-ژل شامل پلیمری‌شدن آلکوکسیدهای فلزی است. این امر با تشکیل سل پس از افزودن ماده سطح‌فعال به دست می‌آید که به دنبال آن تراکم و ژل ایجاد می‌شود. این روش برای توسعه داربست‌های شیشه‌ای یا سرامیکی در طیف گسترده‌ای از پیکربندی‌ها مانند الیاف سرامیکی، پوشش لایه نازک، شیشه و ... مناسب است [۳۱].

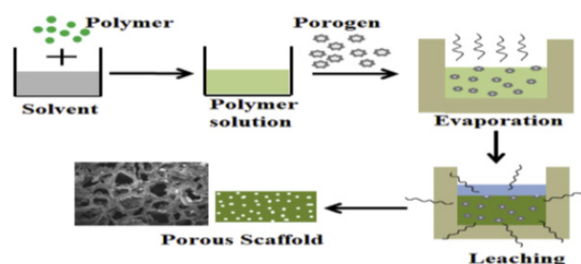
۱۲-۵ تفجوشی لیزری انتخابی

Selective laser sintering (SLS)

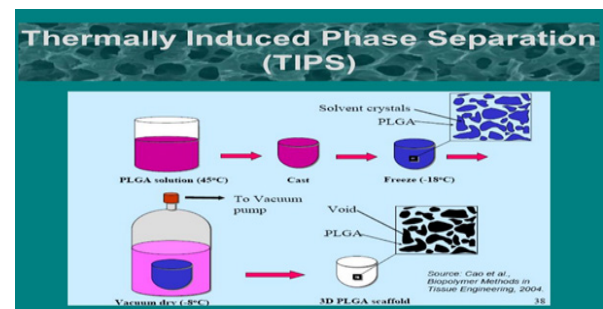
از لیزرهای پر قدرت استفاده می‌کنند تا ذرات پودر را به لایه‌های نازکی که توسط مدل سه‌بعدی تعریف شده‌اند تفجوشی کنند. این ترکیب با نیروهای تفجوشی و تراکم کم باعث

۵-۱۰ استریولیتوگرافی (SLA) (Stereolithography)

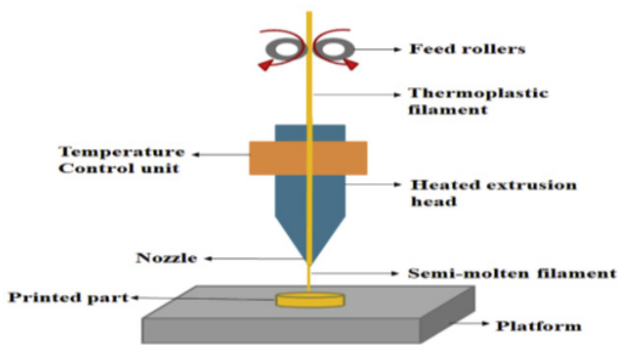
(SLA) روشی است که شامل ساخت جسم جامد با چاپ



شکل ۱۰ مراحل ریخته‌گری حلال در ساخت داربست [۳۰].



شکل ۸ مراحل جدایی فاز [۳۰].



شکل ۱۳ مراحل ساخت داربست [۳۲].

بر این مشکل، اتصال متقابل ساختارها پس از اتمام چاپ است [۳۳].

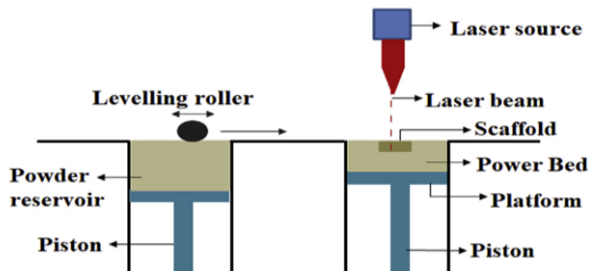
۵-۱۵ نوشتن سلولی مستقیم (Direct Cell Writing)

سامانه چاپ سه بعدی مبتنی بر اکستروژن، مواد رشته‌ای پیوسته شامل سلول‌ها، پلیمرها یا سایر مواد موجود در هیدروژل را با استفاده از افشانک میکرو برای ساخت ساختارهای دوبعدی یا سه بعدی توزیع می‌کند. هنگامی که الگوهای دوبعدی چاپ می‌شوند، هیدروژل‌ها به صورت شیمیایی یا فیزیکی جامد می‌شوند و سپس ساختار سه بعدی از انباشته شدن لایه به لایه الگوهای دوبعدی تولید می‌شود [۳۳].

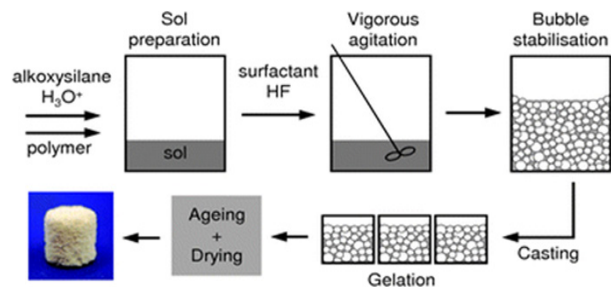
۵-۱۶ ذوب لیزری انتخابی

Selective Laser Melting

لیزر در (SLM) انرژی بالاتری دارد بنابراین پودر را کاملاً ذوب می‌کند و برای تهیه داربست‌های متشکل از آلیاژها و فلزات با نقطه ذوب بالا استفاده می‌شود. از آنجایی که دمای تف‌جوشی بالا است، برای جلوگیری از اکسید شدن فلز، فرایند باید در



شکل ۱۴ مراحل SLS در داربست مهندسی بافت [۳۲].



شکل ۱۱ مراحل سل-ژل [۳۱].

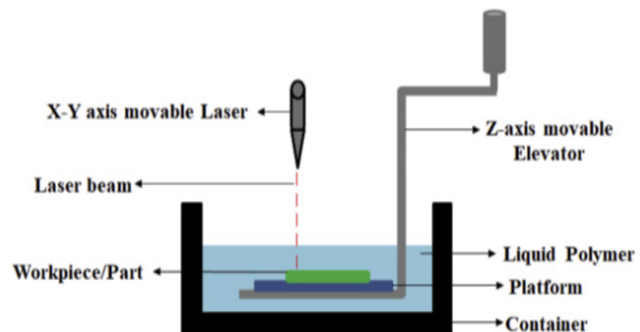
تولید ساختارهایی با تخلخل داخلی خوب می‌شود که برای استفاده به عنوان داربست استخوانی مناسب هستند. ساختارهای تولیدشده از پودر پس از تکمیل فرایند پخت از طریق نیروهای فشرده سازی کم حفظ می‌شوند [۳۲].

۵-۱۳ روش جت کردن حامل (Binder Jetting Technique)

فرایند با توزیع ماده پودری بر روی سکویی به شکل لایه شروع می‌شود. سپس با استفاده از هدای چاپ جوهرافشان، عوامل اتصال دهنده مانند قطرات مایع روی لایه پودری ریخته می‌شوند که منجر به اتصال ذرات پودر می‌شود. پس از پایین آمدن سکو، لایه بعدی پودر و سپس ماده اتصال دهنده رسوب می‌شود [۳۲].

۵-۱۴ چاپ جوهرافشان (Inkjet Printing)

چاپ جوهرافشان روشی غیرتماسی است که برای ساخت ساختارهای دوبعدی و سه بعدی با لایه بندی قطرات جوهر بر روی بستر استفاده می‌شود. رزولوشن این روش بر حسب میکرومتر برای رسوب سلول‌ها و جوهرهای مختلف است و با طیف وسیعی از جوهرها نیز سازگار است. این روش دارای اشکالی است که افشانک سر چاپگر مکرراً مسدود می‌شود و مواد قابل چاپ دسترسی محدودی پیدا می‌کنند. راه حل غلبه



شکل ۱۲ مراحل SLA در ساخت داربست [۳۲].

سکوی توزیع مواد با تیغه پوشش مجدد روی سکوی ساخت اعمال می‌شود و حرکت می‌کند. پرتو لیزر متمرکز تا حدی پودر فلز را ذوب می‌کند و سپس به قسمت جامد تبدیل می‌شود [۳۴].

۶ سلول‌ها و مهندسی بافت

داربست‌ها باید برای رشد، تکثیر و تمایز سلول‌های گرفته شده از بدن «خود فرد» (Autogenic)، «انسان دیگر» (Allogen-) یا سلول‌های گرفته‌شده از «گونه‌های دیگر» (Xenogenic) در محیط آزمایشگاهی و بدن انسان سازگار باشد. از دو دسته سلول در مهندسی بافت استفاده می‌شود: سلول‌های فرد بیمار: در این روش از سلول‌های بالغ استفاده می‌شود. سلول‌های بالغ فرد فقط رشد می‌کنند و تکثیر می‌شوند. این سلول‌ها، توانایی تمایز ندارند. سلول‌های بنیادی: سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که می‌توانند با توجه به نیاز بدن به سلول‌های تخصصی تبدیل شوند. سه دسته از سلول‌های بنیادی در مهندسی بافت استفاده می‌شود: سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مغز استخوان و سلول‌های بنیادی مزانشیمی در نخاع.

۱-۶ سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells)

بلاستوسیست‌ها حاوی سلول‌های بنیادی هستند که پس از چند روز در رحم لانه‌گزینی می‌کنند و در واقع به دیواره رحم متصل می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی از یک بلاستوسیست که سن آن ۴ تا ۵ روز است، به وجود می‌آیند [۳۵].

۲-۶ سلول‌های بنیادی مغز استخوان

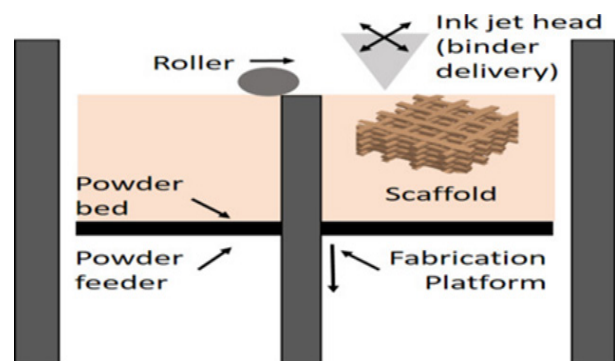
سلول‌های بنیادی مغز استخوان «چندتوان» (Multipotent) هستند و به رده‌های سلول‌های خونی و سلول‌های استخوانی و غضروفی تمایز پیدا می‌کنند [۳۵].

۳-۶ سلول‌های بنیادی نخاع

سلول‌های بنیادی نخاع مثل مغز استخوان سلول‌های چندتوان هستند. این سلول‌ها به سلول‌های چربی، استخوانی، کبدی و سلول‌های شبیه به نورون‌ها تمایز می‌یابند [۳۵].

۷- فاکتورهای رشد (Growth Factor)

فاکتورهای رشد مولکول‌های علائم قابل‌حلی هستند که پاسخ سلولی را طی چسبیدن به گیرنده‌های غشای سلول‌های هدف کنترل می‌کنند. این موارد در کنار سلول و داربست در مقایسه با داربست بدون فاکتورهای رشد، موجب بهبود بازسازی بافت



شکل ۱۵ روش بایندر جت در ساخت داربست [۳۲].

حضور گاز بی اثر انجام شود. (SLM) محدودیت‌های خاص خود را دارد، مانند قطعاتی که با استفاده از آن ساخته می‌شوند ممکن است گاهی اوقات به دلیل اتصال ناخواسته دارای نقطه ذوب فراتر از بالاترین دمای به‌کاررفته در این روش باشد که در نتیجه سطح ناهمواری ایجاد کنند [۳۳].

۵-۱۷ ذوب پرتو الکترونی (Electron Beam Melting (EBM))

منبع انرژی به‌عنوان (EBM) از پرتوهای الکترونی با سرعت بالا استفاده می‌کند. فرایند باید در خلأ انجام شود تا از اکسید شدن پودر فلز جلوگیری شود. (EBM) همچنین برای ایجاد داربست سه‌بعدی متشکل از تیتانیوم برای درمان نقص فک پایین موش استفاده شد. سنجش‌های درون بطنی روی موش‌ها میزان بهبودی خوبی نشان دادند [۳۴].

۵-۱۸ رسوب مستقیم انرژی

Direct Energy Deposition (DED)

با استفاده از دیدگاه انرژی، (DED) به دو دسته انرژی حرارتی و افشانه سرد دسته‌بندی می‌شود. این فناوری عمدتاً برای ساخت قطعات فلزی کاشتی‌ها استفاده می‌شود. فرایندهای مختلف (DED) عبارتند از: شکل‌دهی شبکه مهندسی‌شده با لیزر، تولید افزودنی پرتو الکترونی، روکش لیزری، تولید افزودنی سیم و قوس، سامانه‌های ترکیبی و چاپ ژول مبتنی بر سیم [۳۴].

۵-۱۹ نفجوشی مستقیم لیزری فلزات

Direct Metal Laser Sintering (DMLS)

(DMLS) با استفاده از دو روش بستر پودری و رسوب پودری اجرا می‌شود. در فرایند کاربرد، هر لایه پودری متفاوت است. در قسمت محفظه ساخت دستگاه، دو سکو وجود دارد، سکوی ساخت و سکوی توزیع مواد. لایه پودری جدید با استفاده از

شده و به رشد و تمایز سلول‌ها جهت می‌دهند. فاکتورهای رشد پرکاربرد در مهندسی بافت:

فاکتور رشد PDGF: این مورد بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال اثر می‌گذارد. قابلیت بارگذاری در داربست‌ها یا میکروکره‌ها و نانوذرات را داشته و برای رگ‌زایی و ترمیم زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۶].

فاکتور رشد FGF: بر تکثیر سلولی مؤثر است و در بازسازی استخوان و غضروف، رشد عصب، تکثیر سلول‌های اندوتلیال و رگ‌زایی در مهندسی بافت کاربرد دارد. از مثال‌های آن، کاربرد در هیدروژل‌ها، پلی‌لاکتیک گلابیکواسید (PLGA) و کلاژن اتصال عرضی شده است [۳۶].

فاکتور رشد VEGF: اثرگذاری آن روی تکثیر سلول‌های اندوتلیال است و وظیفه رگ‌زایی را به عهده دارد. به‌عنوان مثال در هیدروژل‌های آلژیناتی و میکروکره‌ها استفاده شده است [۳۷]. فاکتور رشد TGF- β : موجب تولید ماتریس خارج سلولی یا (ECM) می‌شود. کاربرد آن در مهندسی بافت استخوان و غضروف و تحریک سنتز (ECM) است. به‌عنوان مثال بارگذاری آن در پلی‌لاکتیک‌اسید (PLA) و کیتوسان انجام شده است [۳۷].

(فوق پارامغناطیس) ایجاد کند که در مقیاس میکرو یا ماکرو در دسترس نباشند [۳۹]. از دیگر مزایای استفاده از فناوری نانو برای ساخت داربست می‌توان به افزایش سازگاری زیستی، بهبود هدایت تماس، کاهش اصطکاک و در نتیجه سایش برای کاربردهای مفصلی، کاهش نیاز به جراحی تجدید نظر، تغییر ویژگی‌های فیزیکی یا شیمیایی داربست و ارتقای رشد بافت اطراف کاشتنه اشاره کرد [۴۰].

داربست‌های دقیق در مقیاس نانو را می‌توان به سه روش ساخت: ۱- اتم به اتم، مولکول به مولکول (این روش از بالا به پایین (Top-down) نامیده می‌شود. ۲- خودگردایش (Self-assembly) ۳- پایین به بالا (Bottom-up). بالا به پایین به معنای ساختن نانو دستگاه‌ها از سطح میکرو به سطح نانو است، به‌عنوان مثال، از بین بردن ذره و ویروس برای تشکیل قفس ویروسی. در حالی که از پایین به بالا به معنای به‌دست آوردن نانو وسایلی است که در آن از اتم‌ها و مولکول‌های کوچک (در سطحی کوچکتر از سطح نانو) استفاده می‌شود، به‌عنوان مثال، ساختن معماری‌های ابر مولکولی از تک‌مولکول‌های کوچک، حتی تک‌اتم‌ها [۴۱].

۹ نتیجه‌گیری

الف) مهندسی بافت تلاش می‌کند با ترکیب زیست‌شناسی، مهندسی مواد و مدل‌سازی، داربست‌ها و بافت‌های مصنوعی بسازد. هدف مهندسی بافت کمک به بازسازی یا جایگزینی بافت آسیب‌دیده است. ساختارهای مهندسی بافت از سه جز سلول، داربست و مولکول‌های موردنیاز رشد سلول تشکیل می‌شود. دانشمندان تا به امروز نشان داده‌اند که از این روش می‌توان برای جایگزینی بخشی از بافت یا اندام کامل استفاده کرد و ممکن است این روش در آینده جایگزین پیوند عضو از انسان به انسان شود. مهندسی بافت و نانوپزشکی شاخه‌های جدیدی از فناوری هستند و ترکیبی از هر دو تأثیر مفیدی بر بخش سلامت دارند. نیاز شدیدی به سامانه‌های دارورسانی وجود دارد که بتوانند علایم‌های زیستی/عوامل رشد را از مواد زیستی و داربست‌های مهندسی بافت ارائه دهند. نانوفناوری در دارورسانی به چندین نانوحامل کمک کرده است که می‌توانند خواص بی‌نظیری در سامانه زیستی داشته باشند. سامانه‌های دارورسانی هوشمند (لیپوزوم‌ها، دندریمرها) که در ماتریس‌ها (داربست‌های پلیمری و هیدروژل‌ها) برای رویکردهای مهندسی بافت گنجانده شده‌اند، تحویل پایدار داروها از ماتریس‌های سه‌بعدی برای مهندسی بافت را نشان می‌دهند. ب) داربست‌ها به تقلید از ماتریس خارج سلولی (ECM) نیاز

۸ کاربرد فناوری نانو در مهندسی بافت

فناوری نانو می‌تواند طراحی و ساخت داربست‌های زیست‌سازگار در مقیاس نانو را کنترل کرده و آزادسازی مکانی-زمانی عوامل زیستی، شبیه ماتریس خارج سلولی را کنترل کند تا رفتارهای سلولی را هدایت کند و در نهایت منجر به ایجاد بافت‌های قابل کاشت شود. نانوپزشکی ممکن است به‌عنوان نظارت، تعمیر، ساخت و کنترل سامانه‌های زیستی انسان در سطح مولکولی با استفاده از نانودستگاه‌ها و نانوساختارهای مهندسی‌شده تعریف شود. نانوپزشکی، شاخه‌ای از فناوری نانو، با نانودستگاه‌های مهندسی‌شده، نانوساختارها و نفوذ در سامانه نانو تحویل در مقیاس نانو برای بهبود بیماری یا بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده سروکار دارد.

با استفاده از فناوری نانو، داربست را می‌توان در سطوح مولکولی، اتمی و درشت‌مولکولی دستکاری کرد و ساختارهای توپولوژی و هندسی خاص در مقیاس ۱۰۰-۱ نانومتر ایجاد کرد [۳۸].

ایجاد داربست‌های مهندسی بافت در مقیاس نانو می‌تواند ویژگی‌های جدیدی مانند مکانیکی (قوی‌تر)، فیزیکی (سبک‌تر و متخلخل‌تر)، نوری (انتشار نوری قابل تنظیم)، رنگ، واکنش‌پذیری شیمیایی (فعال‌تر یا کمتر خورنده)، خواص الکترونیکی (رسانای الکتریکی بیشتر)، خواص مغناطیسی

داربست‌هایی با ویژگی‌های پیشرفته تولید شود. قوانین مربوط به کاربرد واقعی آن‌ها را می‌توان برای تسریع در افزایش مقیاس تحقیقات آزمایشگاهی به بازار بهبود و تنظیم کرد. مطالعات آتی می‌تواند تنوع و کارکرد داربست‌ها را بهبود بخشد و کاربرد آن‌ها می‌تواند تحقیقات را در مهندسی بافت پیش ببرد.

دارند و زیست‌سازگاری خوبی دارند تا محیطی را فراهم کنند که به تثبیت بافت‌های آسیب‌دیده و تسهیل بازسازی سلول‌های جدید کمک کند. داشتن طیف وسیعی از خواص مکانیکی برای بازسازی بافت‌ها برای جلوگیری از محافظت از تنش مهم است. شناخت و درک بهتر از خواص آن‌ها باعث می‌شود تا

مراجع

- Jayabalan M., Studies on Poly (Propylene Fumarate-Co-Caprolactone Diol), *International Journal of Biomaterials*, 12, 20-28, **2009**.
- Rahmani Del Bakhshayesh A., Annabi N., Khalilov R., Akbarzadeh N., Samiei M., Recent Advances on Scaffold, *Cell Nanomed. Biotechnol*, 64, 691-705, **2018**.
- Lange R., "D.A. Tirrell Designing Materials for Biology and Medicine, *Nature*, 24, 487-492, **2004**.
- Knight R., Wilcox H., Korossis S., Fisher J., Ingham E., The Use of Acellular Matrices for the Tissue Engineering of Cardiac Valves, *Proc. IME H J. Med*, 222, 1, 129-143, **2008**.
- Norouzi N., Soleimani M., Shabani I., Atyabi F., Ahvaz H., Rashidi A., Protein Encapsulated in Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering, *Polym. Int*, 62, 1250-1256, **2013**.
- Wang F., Wang M., She Z., Fan K., Xu C., Chu B., Chen C., Shi S., Tan R., Collagen/Chitosan Based Two-Compartment and Bi-Functional Dermal Scaffolds for Skin, *Mater. Sci. Eng. C*, 52, 155-162, **2015**.
- Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T., Tissue Scaffolds for Skin Wound Healing and Dermal Reconstruction, *Wiley Interdiscipl. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol*, 2, 210-525, **2010**.
- Nosrati H., Aramideh Kh., Nosrati R., Khodaei A., Banital-ebi-Dehkordi M., Nano Composite Scaffolds for Accelerating Chronic Wound Healing by Enhancing Angiogenesis, *J. Nanobiotechnol*, 19, 1-21, **2021**.
- Negut I., Dorcioman G., Grumezescu V., Scaffolds for Wound Healing Applications, *Polymers*, 20, 9-12, 2020.
- Jana S., Tefft B., Spoon J., Simari D.B., Scaffolds for Tissue Engineering of Cardiac Valves, *Acta Biomater*, 10, 2877-2893, **2014**.
- Jana S., Tefft B.J., Spoon D.B., Simari R.D., "Scaffolds for Tissue Engineering of Cardiac Valves, *Acta Biomater*, 11, 2877-2893, **2018**.
- Eltom A., Zhong G., Muhammad A., Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review, *Advances in Materials Science and Engineering*, 2, 25-36, **2020**.
- Eltom A., Zhong G., Muhammad A., Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes, *Advances in Materials Science and Engineering*, 25, 120-131, **2019**.
- Sultana N., Mechanical and Biological Properties of Scaffold Materials, *In Functional 3D Tissue Eng. Scaffolds*, 12, 1-21, **2021**.
- Sultana N., Mechanical and Biological Properties of Tissue Materials, *In Functional 3D Tissue Eng. Scaffolds*, Prairie View A&M University, USA, 1-21, **2018**.
- Yang Y.L., Kaufman L. J., Motte S., Pore Size Variable Type I Collagen Gels and Their Interaction With Glioma Cells, *Biomaterials*, 21, 5676-5688, **2010**.
- Brown B.N., Valentin J.E., Stewart-Akers A.M., McCabe G.P., Badylak S.F., Macrophage Phenotype and Remodeling Outcomes in Response to Biologic Scaffolds With and Without a Cellular Component, *Biomaterials*, 30, 1482-1491, **2017**.
- Siritientong T., Srichana T., Aramwit P., The Effect of Sterilization Methods on the Physical Properties of Silk Sericin Scaffolds, *AAPS PharmSciTech*, 12, 771-781, **2017**.
- Horakova J., Klicova M., Erben J., Klapstova A., Novotny V., Behalek L., Impact of Various Sterilization and Disinfection Techniques on Electrospun Poly-ε-Caprolactone, *ACS Omega*, 5, 8885-8892, **2020**.
- Lopianiak I., Butruk-Raszeja B.A., Evaluation of Sterilization/Disinfection Methods of Fibrous Polyurethane Scaffolds Designed for Tissue Engineering Applications, *Int J. Mol. Sci*, 21, 80-92, **2020**.
- Toth J.M., Anab H.S., Lim T.H., Ran Y., Weiss N.G., Lundberg W.R., Xu R.M., Lynch K.L., "Evaluation of Porous Biphasic Calcium Phosphate Ceramics for Anterior Cervical Intervertebral Fusion in a Caprine Model, *Spine*, 20, 2203-2210, **2013**.
- Ribas R.G., Schatkoski V.M., Do Amaral Montanheiro T.L., De Menezes B.R., Stegemann C., Leite D.M., Thim G.P., Current Advances in Bone Tissue Engineering Concerning Ceramic and Bioglass Scaffolds: A Review, *Ceram. Int*, 17, 21051-21061, **2019**.
- Nikolova M.P., Chavali M.S., Recent Advances in Biomaterials for 3D Scaffolds: A Review, *Bioact. Mater*, 4, 271-292, 2019.
- Asadi N., Del Bakhshayesh A.R., Davaran S., Akbarzadeh A., Common Biocompatible Polymeric Materials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *Mater. Chem. Phys*, 24, 12-28, **2020**.
- Yoon D.M., Fisher J.P., Natural and Synthetic Polymeric Scaffolds, *Biomedical Materials*, Springer Cham, Switzerland, 257-283, **2021**.
- Ghassemi T., Shahroodi A., Ebrahimzadeh M.H., Mousavian A., Movaffagh J., Moradi A., "Current Concepts in Scaffolding for Bone Tissue Engineering, *Arch. Bone Joint Surg*,

- 2, 20-32, **2018**.
27. Soundarya S.P., Menon A.H., Chandran S.V., Selvamurugan N., Bone Tissue Engineering: Scaffold Preparation Using Chitosan and Other Biomaterials With Different Design and Fabrication Techniques, *J. Biol. Macromol*, 119, 1228-1239, **2018**.
28. Tonda-Turo C., Boffito M., Cassino C., Gentile P., Ciardelli G., Biomimetic Polyurethane-Based Fibrous Scaffolds, *Mater. Lett*, 16, 9-12, **2016**.
29. Asadi N., Alizadeh E., Salehi R., Khalandi B., Davaran S., Akbarzadeh A., Nano Composite Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering: A Review, *Artif. Cell Nanomed. Biotechnol*, 46, 465-471, **2020**.
30. Matsuda S., Taniguchi N., Fujibayashi S., Takemoto M., Sasaki K., Otsuki B., Nakamura T., Matsushita T., Kokubo T., Effect of Pore Size on Bone Ingrowth Into Porous Titanium Implants Fabricated by Additive Manufacturing: An In-vivo Experiment., *Mater. Sci. Eng. C*, 59, 690-701, **2016**.
31. Raucci M.G., Guarino V., Ambrosio L., Hybrid Composite Scaffolds Prepared by Sol-Gel Method for Bone Regeneration, *Compos. Sci. Technol*, 70, 1861-1868, **2017**.
32. Yao H., Wang J., Mi S., Photo Processing for Biomedical Hydrogels Design and Functionality: A Review, *Polymers*, 10, 25-35, **2017**.
33. Akriti S., Jugal T., Punuri B., Babu J., Various Manufacturing Methods and Ideal Properties of Scaffolds for Tissue, *Smart Materials in Manufacturing*, 2, 22-32, **2023**.
34. Eldesouky I., Harrysson O., West H., Elhofy H., Electron Beam Melted Scaffolds for Orthopedic Applications, *Addit. Manuf*, 17, 169-175, **2019**.
35. Xie Y., Sutrisno L., Yoshitomi T., Kawazoe N., Yang Y., Chen G., Three Dimensional Culture and Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Interconnected Collagen Scaffolds, *Biomed. Mater*, 17, 34-43, **2022**.
36. Langer R., Tirrell D.A., Designing Materials for Biology and Medicine, *Nature*, 24, 487-492, **2015**.
37. Behraves E., Mikos A.G., Three-Dimensional Culture of Differentiating Marrow Stromal Osteoblasts in Biomimetic Poly (Propylene Fumarate-co-Ethylene Glycol), *J. Biomed. Mater*, 22, 698-706, **2018**.
38. Clements I.P., Kim Y.T., English A.W., Lu X., Chung A., Bellamkonda R.V., Thin Film Enhanced Nerve Guidance Channels for Peripheral Nerve Repair, *Biomaterials*, 23, 3834-3846, **2019**.
39. Mousa M., Evans N.D., Oreffo R.C., Dawson J., Clay Nanoparticles for Regenerative Medicine and Biomaterial Design: A Review of Clay Bioactivity, *Biomaterials*, 2, 25-36, **2017**.
40. Yadav V., Roy S., Singh P., Khan Z., Jaiswal A., 2D MoS₂ - Based Nano Materials for Therapeutic, Bioimaging, and Biosensing Applications, *Small*, 21, 27-40, **2019**.
41. Yang J., Yang YW., Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Small*, 12, 21-36, **2020**.

