Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 3, Autumn 2025 ORIGINAL ARTICLE

Growth and differentiation of mesenchymal cell-derived cardiomyocytes on biologically active nanofibers: an experimental study

Zakiye Mokhames[1], Mahmood Dehghani Ashkezari[1], Ehsan Seyedjafari[2], Seyed Morteza Seifati[1]
[1] Biology Department, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran
[2] Department of Biotechnology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

Abstract

Background: Dysfunction of the heart cells is one of the main causes of heart failure or lack of properly heart function. In the present study, human placenta extract (PE) along with poly lactic co-glycolic acid (PLGA) and poly hydroxyl butyrate (PHB) were used to make bioactive scaffolds using electrospinning method.

Materials and methods: Electrospinning method was used to make PLGA-PHB and PLGA-PHB-PE nanofibers. Morphological evaluation of PLGA-PHB and PLGA-PHB-PE nanofibers was done using electron microscope. Degradability rate, water absorption capacity, protein and adhesion strength of the scaffolds were investigated. Mesenchymal cells were extracted from adipose tissue. In order to confirm stem cells, CD34, CD45, CD90 and CD105 markers were performed by flow cytometry. Also, the expression of MyoD and Troponin T genes was performed by RT-PCR.

Results: The degradability of PLGA-PHB-PE scaffold was higher compared to PLGA-PHB in different days. Also, water absorption, protein and adhesive strength were higher in PLGA-PHB-PE scaffold compared to PLGA-PHB ($p<0.05$). Gene expression of MyoD and Troponin T genes was higher in cells grown on PLGA-PHB-PE scaffold compared to PLGA-PHB ($p<0.05$).

Conclusion: According to the results, it can be concluded that the PLGA-PHB-PE scaffold has a high potential to promote the cardiac differentiation of MSCs and can be used in cardiac tissue engineering for heart muscle repair.

Keywords: *Nanofibers, Stem cells, Tissue engineering, Mesenchymal cells, Poly lactic-co-glycolic acid, Poly hydroxyl butyrate.*

Cited as: Mokhames Z, Dehghani Ashkezari M, Seyedjafari E, Seifati SM. Growth and differentiation of mesenchymal cell-derived cardiomyocytes on biologically active nanofibers: an experimental study. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(3): **294-305.**

Correspondence to: Mahmood Dehghani Ashkezari
Tel: *+98 9133535129*
E-mail: mdashkezary@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5208-7502
Received: 28 July 2024; **Accepted:** 16 November 2024

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۳، پاییز۱۴۰۴، صفحات ۲۹۴ تا ۳۰۵

Original Article

رشد و تمایز کاردیومیوسیت مشتق از سلول های مزانشیمی بر روی نانوالیاف فعال بیولوژیکی: یک مطالعه تجربی

زکیه مخمس[۱]، محمود دهقانی اشکذری[۱]، احسان سید جعفری[۲]، سید مرتضی صیفتی[۱]

[۱] گروه زیست شناسی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، ایران
[۲] گروه بیوتکنولوژی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *ناکارآمدی سلول‌های قلب یکی از دلایل اصلی نارسایی قلبی یا عدم عملکرد صحیح قلب است. در مطالعه حاضر، از عصاره جفت انسان (PE) همراه با پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید (PLGA) و پلی هیدروکسی بوتیرات (PHB) برای ساخت داربست زیست فعال با استفاده از روش الکتروریسی استفاده شد.*

روش بررسی: *از روش الکتروریسی برای ساخت نانوالیاف PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE استفاده شد. ارزیابی مورفولوژیکی نانوالیاف PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE با استفاده از میکروسکوپ الکترونی انجام گردید. نرخ تخریب پذیری، ظرفیت جذب آب، پروتئین و قدرت چسبندگی داربست‌ها مورد بررسی قرار گرفت. استخراج سلول‌های مزانشیمی از بافت چربی صورت گرفت. به منظور تایید سلول‌های بنیادی مارکرهای CD34، CD45، CD90 و CD105 توسط فلو سایتومتری انجام گرفت. همچنین بیان ژن های MyoD و Troponin T توسط RT-PCR انجام شد.*

یافته‌ها: *میزان تخریب پذیری داربست PLGA-PHB-PE در مقایسه با PLGA-PHB در روزهای مختلف بیشتر بود. همچنین ظرفیت جذب آب ، پروتئین و قدرت چسبندگی در داربست PLGA-PHB-PE در مقایسه با PLGA-PHB بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). بیان ژن‌های MyoD و Troponin T در سلول‌های رشد یافته بر روی داربست PLGA-PHB-PE در مقایسه با PLGA-PHB بیشتر بود ($p<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به یافته‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که داربست PLGA-PHB-PE پتانسیل بالایی برای ارتقای تمایز قلبی سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارد و می‌توان از آن در مهندسی بافت قلب برای ترمیم عضله قلب استفاده کرد.*

واژگان کلیدی: *نانوفیبر، سلول بنیادی، مهندسی بافت، سلول‌های مزانشیمی، پلی لاکتیک کو-گلیکولیک اسید، پلی هیدروکسی بوتیرات.*

مقدمه

علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان مربوط به سه بیماری گسترده بیماری‌های قلبی عروقی (ایسکمیک قلبی، سکته مغزی)، بیماری تنفسی و بیماری‌های مربوط به شرایط نوزادی هستند (۱). از سوی دیگر وجود مشکلات مادرزادی قلبی، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌های عروق کرونر به دلیل تغییر در زندگی مدرن و عادات تغذیه‌ای، باعث افزایش تعداد حملات قلبی و مشکلات عدیده‌ای شده است (۲, ۳). دانش پزشکی امروزی تا حدودی وضعیت بیماران قلبی را بهبود بخشیده است و انتظار می‌رود با کشف داروهای جدید و مطالعات بیشتر بتوان به آنها کمک بیشتری کرد. در بسیاری از موارد این درمان‌ها تنها یک تسکین ساده هستند؛ بنابراین میزان مرگ و میر بیماران همچنان بالاست. در حال حاضر تنها درمان عملی برای بیماران قلبی در شرایط حاد پیوند قلب

آدرس نویسنده مسئول: اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، گروه زیست شناسی، محمود دهقانی اشکذری (**email**: mdashkezary@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0002-5208-7502
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۵/۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۸/۲۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

است که با مشکلات زیادی از جمله تعداد بسیار کم قلب‌های اهداکننده و مسائل ایمنی زایی مواجه است (۴, ۵).

الکتروریسی ما را قادر می سازد تا داربست‌های بسیار متخلخل با منافذ بزرگ ایجاد کنیم که امکان تماس سلول به سلول و مهاجرت در همه جهات را فراهم می‌کند، انتقال مواد مغذی و متابولیت‌ها را تسهیل می‌کند و تشکیل رگ‌های خونی را تحریک می‌کند (۶). چگالی الیاف در داربست‌های الکتروریسی شده را می‌توان بسته به کاربرد آنها طراحی کرد. داربست‌ها باید با سلول‌ها تعامل مثبت داشته باشند تا چسبندگی، رشد، مهاجرت و تقسیم سلولی را افزایش دهند. یکی از عوامل موثر در داربست، درجه آب دوستی و آب گریز بودن سطح آن است، بنابراین هر چه آب دوست‌تر باشد به سازگاری زیستی کمک می‌کند، هرچند می‌تواند اثرات نامطلوبی داشته باشد (۷).

پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) عضوی از خانواده کو پلیمرهای پلی لاکتید اسید کوگلیکولیک است. این یک پلی استر آلیفاتیک خطی و بیو پلیمر مصنوعی است که به دلیل قابلیت کنترل و زیست تخریب پذیری به طور گسترده در ساخت داربست‌های مهندسی بافت و سیستم‌های دارورسانی استفاده می‌شود و دارای تاییدیه FDA است (۸, ۹). این داربست از سرعت تخریب خوبی برخوردار است و محصولات تخریب آن اسید لاکتیک و اسید گلیکولیک است و کاملاً از بدن دفع می‌شود. یکی از مهم‌ترین ترکیبات گروه پلی هیدروکسی آلکانوات (PHA) پلی هیدروکسی بوتیرات (PHB) است. PHB یک ترکیب شبه لیپیدی است و از واحدهای اسید بتا هیدروکسی بوتیریک تشکیل شده است. مونومرهای این ترکیب با پیوندهای استری به هم متصل شده و پلیمر بلند PHB را تشکیل می‌دهند و از تجمع این پلیمرها گرانول‌های PHB به وجود می‌آید (۱۰).

عصاره جفت انسان (PE) حاوی ترکیباتی مانند پلی دئوکسی ریبونوکلئوتیدها (PDRN) ، آنزیم‌ها، اسیدهای نوکلئیک، اسیدهای آمینه، پپتیدها، ویتامین‌ها، مواد معدنی و بسیاری از عوامل رشد است. عصاره جفت انسان می‌تواند بازسازی سلولی را تحریک کند، التهاب را کاهش دهد و احتمالاً می‌تواند در درمان ضایعات سلولی و بافت‌ها موثر باشد (۱۱). به همین دلیل، پلی اتیلن به عنوان یکی از روش‌های درمانی موثر در طب ترمیمی مورد توجه قرار گرفته است (۱۲).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل ساخت استخوان‌ها، تاندون‌ها، رباط‌ها و سلول‌های بافت عضلانی را دارند. آنها همراه با سلول‌های بنیادی خونساز در مغز استخوان باقی می‌مانند و در مکان‌های دیگری مانند بافت چربی، بافت دندان و بند ناف نیز وجود دارند (۱۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی این پتانسیل را دارند که به ابزارهای بالینی و تحقیقاتی چند منظوره برای درک و مدل‌سازی بیماری‌ها، توسعه و غربالگری کاندید دارو، و درمان جایگزین سلولی تبدیل شوند (۱۴). از آنجایی که این سلول‌ها از خود بیمار گرفته می‌شوند، از نظر رد نکردن پیوند و همچنین مسائل اخلاقی مطرح شده در سلول‌های بنیادی جنینی، توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است (۱۵)

در این مطالعه، تلاش برای طراحی و ساخت داربست زیست سازگار و زیست تخریب پذیر جدید برای ارزیابی اثر آن بر میزان تمایز کاردیومیوسیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی انسان انجام شد. پس از تعیین مشخصات داربست‌های ساخته شده (PLGA-PHB و PLGA-PHA-PE)، پتانسیل تمایز قلبی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هنگام رشد بر روی داربست‌های ساخته شده در مقایسه با سلول‌های کشت شده بر روی پلی استایرن کشت بافت به عنوان گروه شاهد با استفاده از سنجش ژن و پروتئین ارزیابی شد.

مواد و روشها

تهیه داربست

از روش الکتروریسی برای ساخت نانوالیاف PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE استفاده شد. پودر PLGA دارای وزن ملکولی ۴۵۰۰۰ دالتون، محلول دی متیل فرمامید / تتراهیدروفوران ۱۵ ٪ و گرانول PHB در کلروفورم حل شد. همچنین برای ساخت PLGA-PHB-PE ، عصاره جفت انسان در حجم ۵ ٪ به داربست PLGA-PHB افزوده شد. محلول های آماده شده با استفاده از سرنگ ۵ میلی لیتری به داخل محفظه دستگاه الکتروریسی انتقال داده شدند. نانوالیاف PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE در قطر ۱۴/۰۰ میلی متر به صورت دایره‌ای (مساحت = ۱/۵۳ سانتی متر مربع) برش داده شدند. در نهایت، نانوالیاف به صفحاتی که دارای ۲۴ چاهک بودند منتقل شد و تابش اشعه ماوراء بنفش به مدت ۳۰ دقیقه اعمال شد. به منظور استریل کردن، نانو الیاف در محلول اتانول ۷۰ درصد به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شد.

ارزیابی مشخصات داربست‌ها

ارزیابی مورفولوژیکی نانوالیاف PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE با استفاده از میکروسکوپ الکترونی (SEM؛ KYKY، EM3200، چین) قبل و بعد از کاشت سلولی انجام شد. نانوالیاف بدون سلول

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

با لایه نازکی از طلا پوشانده شد و توسط میکروسکوپ مشاهده شد در حالی که نانوالیاف حاوی سلول‌ها به مدت ۱/۵ ساعت در گلوتارآلدئید شستشو داده شدند و سپس با استفاده از رقت‌های سریال اتانول آب‌گیری شدند. پس از آن، نانوالیاف با لایه نازکی از طلا پوشانده شد و در نهایت توسط میکروسکوپ مشاهده شد.

اندازه‌گیری ظرفیت جذب پروتئین داربست‌ها

ظرفیت جذب پروتئین نانوالیاف ساخته شده (PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE) در ابعاد معین (۱/۵۳ سانتی متر مربع) با روش زیر اندازه گیری شد: نانوالیاف شستشو شده در فسفات بافر سالین و محلول سرم جنین گاو ۱ ٪ و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ ساعت انکوبه شد. سپس نانوالیاف در فسفات بافر سالین و دودسیل سولفات سدیم ۲ درصد وزنی در حالی که به مدت ۲۰ ساعت انکوبه شد، شستشو داده شد. محتوای پروتئین محلول اول و دوم با استفاده از کیت سنجش پروتئین و یک میکروپلیت خوان (BioTek) در ۵۳۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. مقدار پروتئین‌های جذب شده بر حسب میکروگرم پروتئین در میلی متر مکعب از نانوالیاف در برابر کالیبراسیون آلبومین سرم گاوی در دودسیل سولفات سدیم ۲ درصد وزنی در ۱۰ میلی مولار فسفات بافر سالین اندازه گیری شد.

اندازه‌گیری ظرفیت جذب آب داربست‌ها

برای مطالعه ظرفیت جذب آب، ابتدا داربست‌ها در اندازه‌های ۱/۵۳ ساتی متر مربع بریده شدند و در گروه های ۵ تایی قرار داده شدند. سپس درون ۱۰ میلی لیتر فسفات بافر سالین قرار داده شدند و پلیت ها بر روی شیکر و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. در روزهای ۰، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ از بافر خارج شدند و سپس وزن آنها اندازه گیری شد و در فرمول زیر قرار داده شدند.

$$\text{Water uptake (\%)} = (Ww - Wd) / Wd \times 100$$

که در آن Wd نمایانگر وزن خشک اولیه و Ww نمایانگر وزن مرطوب داربست در زمان های مختلف است.

اندازه‌گیری نرخ تخریب پذیری داربست‌ها

برای مطالعه نرخ تخریب پذیری داربست‌ها از فرمول مقابل استفاده شد:

$$WL = ((Wt - W0) / W0)\ 100\%$$

که در آن WL ٪ نمایانگر درصد وزن از دست رفته و W0 نمایانگر وزن خشک اولیه و Wt نمایانگر وزن داربست در زمان‌های مختلف است. ابتدا داربست‌ها در اندازه‌های برابر ۱/۵۳ سانتی متر مربع بریده شدند و در گروه‌های ۵ تایی قرار داده شدند. سپس درون ۱۰ میلی لیتر محیط کشت پایه قرار داده شد و در روزهای ۰، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ از محیط کشت خارج شدند. سپس با آب مقطر شسته شده و در خلاء خشک شدند و سپس وزن آنها اندازه گیری شد و با استفاده از فرمول ذکر شده محاسبه شد.

استخراج سلول‌های بنیادی مزانشیمی از بافت چربی انسانی

نمونه‌های چربی زیر جلدی انسانی از ناحیه شکم به عنوان مواد زاید پس از انجام عمل جراحی لیپوساکشن و همچنین پس از آگاه کردن اهدا کنندگان با توجه دستورالعمل کمیته اخلاق پزشکی وزارت بهداشت و درمان جمهوری اسلامی ایران و کسب رضایت آن‌ها به دست آمد. نمونه‌ها از بیمارانی که در بیمارستان عرفان تهران عمل جراحی شده بودند تهیه شد. در این مطالعه از هفت زن سالم در میانگین سنی ۳۵ تا ۴۵ سال استفاده شد. بافت چربی پس از عمل جراحی در فسفات بافر سالین شامل پنی سیلین و استرپتومایسین x۳ و آمفوتریسین x۳ در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و تا ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی مورد تیمار برای استخراج سلول‌های بنیادی آن قرار گرفت. بافت چربی در ابتدا ۳ بار توسط PBS شسته شد و توسط تیغ جراحی بافت آن کاملاً تکه تکه شد و سپس توسط کلاژناز I ۰/۲ درصد هضم گردید و برای ۴۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به صورت متناوب تکان داده شد. پس از آن ۱۵ دقیقه با دور rpm سانتریفوژ شد و محلول رویی برداشته شد.

رسوب سلولی حاصل توسط بافر لیز کنندهٔ گلبول‌های قرمز در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه تیمار شد. پس از آن به مدت ۵ دقیقه با دور۱۲۰۰rpm سانتریفوژ گردید. رسوب سلولی حاصل در فلاسک ۷۵ و در محیط DMEM حاوی ۱۰ درصد سرم آلبومین گاوی کشت داده شد و در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد با درصد CO2، ۵ درصد قرار داده شد.

پس از اینکه سلول‌ها در خلال ۱۰ روز، ۸۰ تا ۸۵ درصد فلاسک را پر کردند، توسط آنزیم تریپسین از کف فلاسک جدا شدند. بخشی از سلول‌ها برای مطالعات بعدی فریز شدند و به فریزر منفی ۷۰ درجه منتقل شدند. مقداری از سلول‌ها نیز جهت انجام تست‌های تأیید بنیادی بودن سلول‌های جدا شده، در یک فلاسک جدید کشت داده شدند.

بررسی ویژگی‌های سلول‌های مزانشیمی جهت تأیید بنیادی بودن آنها

بدین منظور سلول‌ها توسط روش فلوساتیومتری بررسی شدند. در این راستا بررسی بیان مارکرهای سطح سلولی طبق روش گزارش شده توسط اردشیری و همکاران انجام شد (۱۶). به طور

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

خلاصه، بیان مارکرهای سطح سلول‌های مزانشیمی توسط آنتی بادی‌های مونوکلونال شامل فلورسانت ایزوتیاسیانات (FITC) کانجوگه شده با CD_{45} , CD_{34} و فیکواریترین (PE) کانجوگه شده با CD_{105} , CD_{90} بررسی شدند.

روش آزمایش فلوسایتومتری

در لوله تست و کنترل منفی هر کدام ۲×۱۰^{۵} سلول مزانشیمی ریخته و به مدت ۵ دقیقه در دور ۱۰۰۰ rpm در دمای اتاق سانتریفیوژ شد. رسوب جدا شده در سرم انسانی حل شد و به مدت ۳۰ دقیقه روی یخ گذاشته شد. پس از سانتریفیوژ مجدد (۱۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه)، رسوب در آلبومین سرم انسانی (HAS) ۳ ٪ با بافر فسفات سالین حل شد و به لوله‌های تست آنتی‌بادی‌های ذکر شده و به لوله‌های کنترل منفی، ایزوتوپ کنترل اضافه شد. پس از مخلوط کردن همه لوله‌ها به مدت یک ساعت در دمای اتاق و تاریکی قرار داده شدند. سپس سلول‌ها دو مرتبه با بافر فسفات سالین شستشو داده شد و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ گردید. رسوب سلولی در محلول پارافرم آلدهید ۱ ٪ فیکس و تا زمان آنالیز در یخچال ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد (تا یک هفته در یخچال بدون تغییر باقی می‌ماند). آنالیز نمونه‌ها با استفاده از دستگاه فلوسایتومتری Coulter Epics-XL(Beckman Goulter، کانادا) انجام شد. رنگ آمیزی اختصاصی سلول‌ها با آنتی بادی‌ها با در نظر گرفتن ایزوتوپ کنترل بدست آمد. رسم هیستوگرام‌ها با استفاده از نرم‌افزار Win MDI ۸.۲(Scripps Inistilute، کانادا) انجام شد.

القاء تمایز سلول‌های بنیادین مزانشیمی به سمت سلول‌های چربی

برای القاء تمایز به سلول‌های چربی، تعداد ۵×۱۰^{۳} سلول مزانشیمی در پلیت ۲۴ خانه ریخته شدند و به مدت ۲ هفته تحت تأثیر محیط کشت حاوی ۱۰ ٪ سرم آلبومین گاوی، ۱ میکرومولار دگزامتازون (سیگما آمریکا)، ۲۰۰ میکرومولار اندومتاسین، ۱/۷ میکرومولار انسولین، و ۵۰۰ میکرومولار ایزوبوتایل متیل زانتین قرار داده شدند. در طی این مدت سلول‌ها در شرایط دمایی ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ ٪ CO_2 انکوبه شدند و تعویض محیط هر ۳ روز یک بار انجام شد.

کشت سلول بر روی داربست‌های PLGA-PHB و PLGA-PHB-PE

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی پس از دفریز کردن، درون فلاسک ۲۵ با محیط DMEM حاوی سرم جنین گاوی ۱۰ درصد کشت داده شدند. زمانی که فلاسک حدود ۸۰ درصد پر شده بود، سلول‌ها توسط تریپسین جدا شده و سپس شمارش شدند. برای بردن سلول‌ها بر روی داربست، ابتدا داربست‌ها را پانچ کرده، درون پلیت قرار داده و طبق دستورالعمل استریل شدند. سپس سلول ها بر روی داربست کشت داده شدند. پس از اینکه سلول‌ها ۷۰ درصد پلیت را پر کرد ند، محیط کشت پایه برداشته شد و محیط کشت DMEM حاوی سرم جنین گاوی ۱۲ درصد و فاکتور تمایزی ۵ آزا سیتیدین ۱۰ میکرو مولار به هر خانه از پلیت اضافه شد. سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت تحت اثر محیط تمایزی قرار گرفتند، سپس محیط رویی کشیده و محیط کشت پایه DMEM حاوی ال گلوتامین اضافه شد. هر ۳ روز تا ۲۱ روز این محیط تعویض شد.

ارزیابی بیان ژن ها

به منظور تایید تمایز سلول‌های قلبی بیان ژن‌های MyoD و Troponin T مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، استخراج RNA از نمونه‌ها و به دنبال آن سنتز cDNA بر اساس دستورالعمل کیت مربوطه انجام شد (شرکت یکتا تجهیز آزما، ایران). ارزیابی بیان ژن‌ها با استفاده از روش ریل تایم پی سی آر انجام شد. از بتا اکتین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. از روش 2^-dCt برای محاسبات بیان نسبی استفاده شد. توالی پرایمرهای استفاده شده برای بررسی بیان ژن ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول۱. توالی پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه

نام ژن	توالی	طول محصول (بیس پیر)
TroponinT	CCAGGGCAGAAGAAGATG CCACTCTCTCTCCATCGG	۱۳۵
MYOD	ACGGCATGATGGACTACAG CGGAGGCGACTCAGAAG	۲۱۸
beta Actin	CTTCCTTCCTGGGCATG GTCTTTGCGGATGTCCAC	۸۵

ارزیابی زیست سازگاری داربست‌ها بر روی سلول‌ها

در این مطالعه، از آزمون احیاء نمک تترازولیوم (MTT) جهت مقایسه میزان رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی بر روی داربست‌های نانوفیبری استفاده شد. داربست‌های برش خورده و استریل شده، در داخل چاهک‌های یک ظرف کشت سلول ۴۸ خانه قرار داده شدند و تعداد ۴۰۰۰ سلول بر روی هر داربست قرار داده شد. ظرف کشت مذکور به‌مدت ۲ ساعت در داخل یک انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسید کربن قرار داده شد و سپس تا میزان ۵۰۰ میکرولیتر محیط کشت به هر چاهک اضافه گردید. در زمان‌های ۸ ساعت (جهت بررسی میزان چسبندگی و اتصال سلولی)، ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۰ روز بعد از کشت اولیه و در ساعت معین، میزان ۵۰ میکرولیتر محلول MTT

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

(۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در محیط پایه) به هر چاهک اضافه شد و ظرف کشت به مدت ۴ ساعت در داخل انکوباتور قرار گرفت. بعد از تشکیل بلورهای فورمازان در داخل سلول‌های روی داربست، داربست‌ها در داخل لوله‌های پلاستیکی قرار داده شدند و میزان معینی حلال جهت حل کردن بلورهای فرمازان به لوله‌ها اضافه شد. بعد از حل شدن کامل بلورها، جذب محلول بنفش رنگ به‌دست آمده در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. هم‌چنین از چاهک‌های بدون داربست که در آن‌ها سلول مستقیماً بر روی سطح فلاسک کشت داده شده بود، به‌عنوان کنترل استفاده شد. در نهایت، تعداد سلول‌های روی داربست‌ها و چاهک‌ها با توجه به منحنی‌های کالیبراسیون تهیه شده، تعیین شد. آزمون‌های رشد و تکثیر سلول‌ها برای هر داربست در تکرارهای ۶تایی انجام شد و نتایج مربوطه به‌صورت مقادیر میانگین گزارش شده‌اند.

ملاحظات اخلاقی

قبل از شروع مطالعه از هر یک از بیماران شرکت کننده در مطالعه رضایت آگاهانه گرفته شد. به بیماران توضیحاتی در مورد انجام مطالعه داده شد. همچنین اطمینان داده شد هیچ گونه آسیب و یا خطری متوجه آن ها در طول مطالعه و یا بعد از ان نخواهد شد (کد اخلاق: IR.IUMS.REC.1402.179).

یافته‌ها

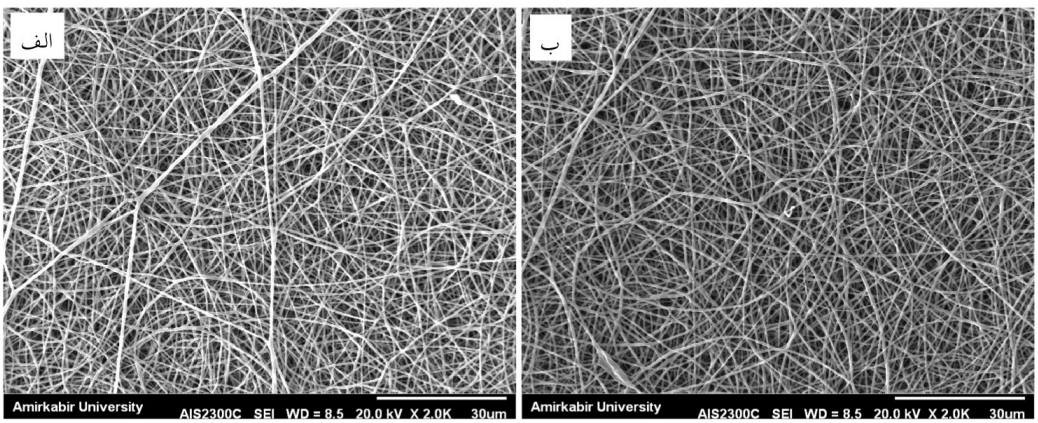
مورفولوژی نانوداربست‌های PLGA-PHB و PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی

داربست‌های ساخته شده با استفاده از روش الکتروریسی از نظر مورفولوژی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی ارزیابی شدند. در هر دو گروه PLGA-PHB و PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی (شکل ۱)، ساختاری فیبری کاملا متخلل و بدون نقص مشاهده شد و شکل الیاف بسیار مسطح بود، همچنین میانگین قطر متوسط الیاف ۷۰۰ ± ۴۰۰ نانومتر اندازه گیری شد.

ارزیابی ویژگی‌های داربست‌ها

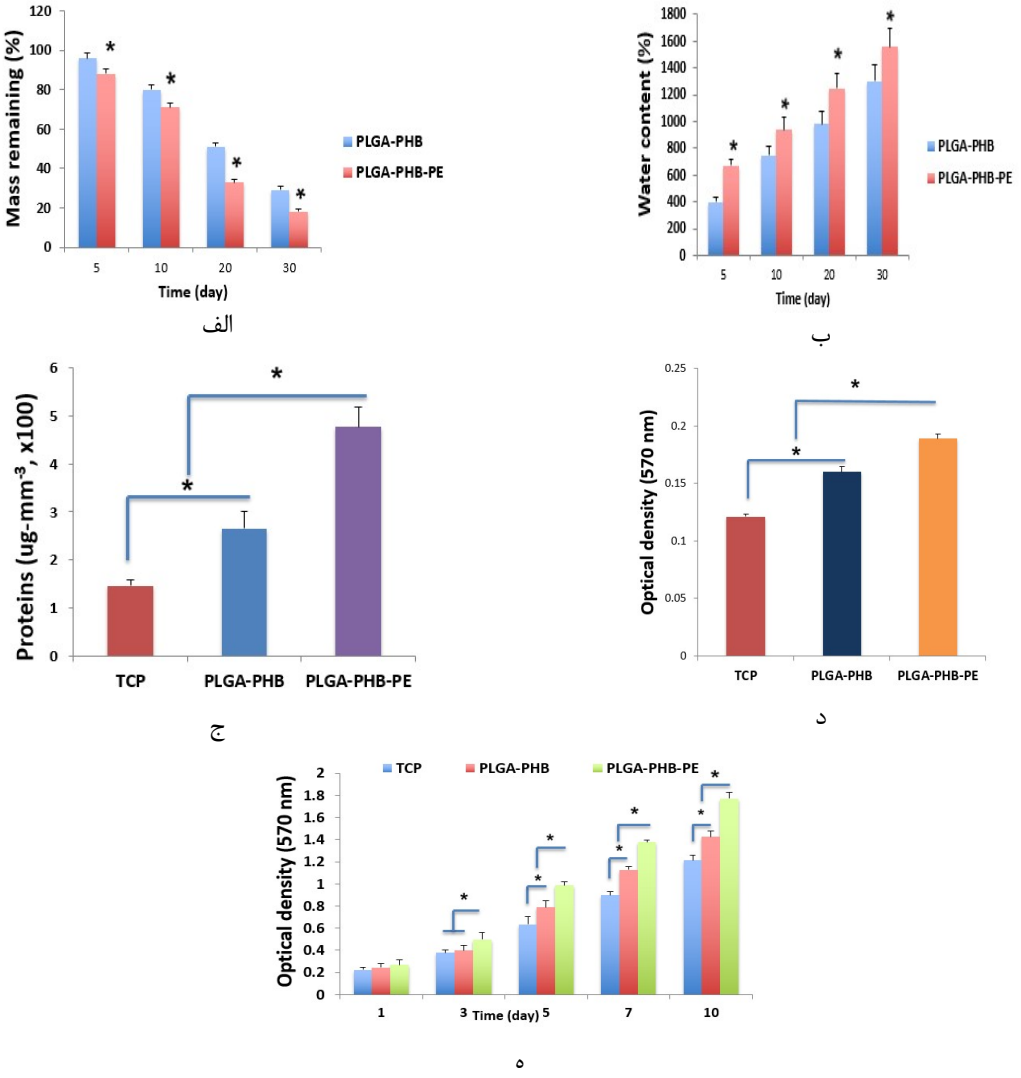
از نظر نرخ تخریب پذیری داربست‌ها نتایج نشان داد اگرچه داربست‌های ساخته شده دارای نرخ تخریب بسیار خوبی تا حدود دو سوم از وزن خود در طی یک ماه بودند، ترکیب عصاره جفت انسانی میزان این تخریب را به میزان معنی-داری افزایش داد (شکل۲ الف). همچنین مشخص شد داربست‌های PLGA-PHB ساخته شده از نوع داربست‌های آب‌دوست بودند و درصد بالایی جذب آب داشتند. درصد جذب آب در داربست‌های PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی افزایش معنی‌داری را در مقایسه با داربست‌های بدون عصاره داشتند (شکل۲ ب).

ظرفیت جذب پروتئین داربست‌های PLGA-PHB و PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی در مقایسه با پلیت کشت سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که میزان جذب پروتئین در داربست‌های ساخته شده از پلیت کشت سلولی بیشتر است. همچنین در بین داربست‌ها نیز داربست حاوی عصاره دارای ظرفیت جذب پروتئین بالاتری بود که این افزایش نسبت به هر دو گروه داربست خالی و پلیت کشت سلولی معنی‌دار بود (شکل۲ ج). در مورد چسبندگی سلول‌ها نتایج نشان داد میزان سلول‌های جسبیده بر روی داربست‌ها از پلیت کشت سلولی بیشتر



شکل۱. الف: مورفولوژی داربست‌های PLGA-PHB و ب: PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]



شکل۲. ارزیابی ویژگی‌های داربست‌های PLGA-PHB و PLGA-PHB. الف: نرخ تخریب پذیری، ب: ظرفیت جذب آب، ج: ظرفیت جذب پروتئین ، د: ظرفیت چسبندگی سلول‌ها و ه: میزان زیست سازگاری سلول‌ها

بود و همچنین در بین داربست‌ها نیز داربست PLGA-PHB حاوی عصاره جفت انسانی بهترین نتیجه را نشان داد که تفاوت معنی‌داری با دیگر گروه‌ها داشت (شکل۲ د).

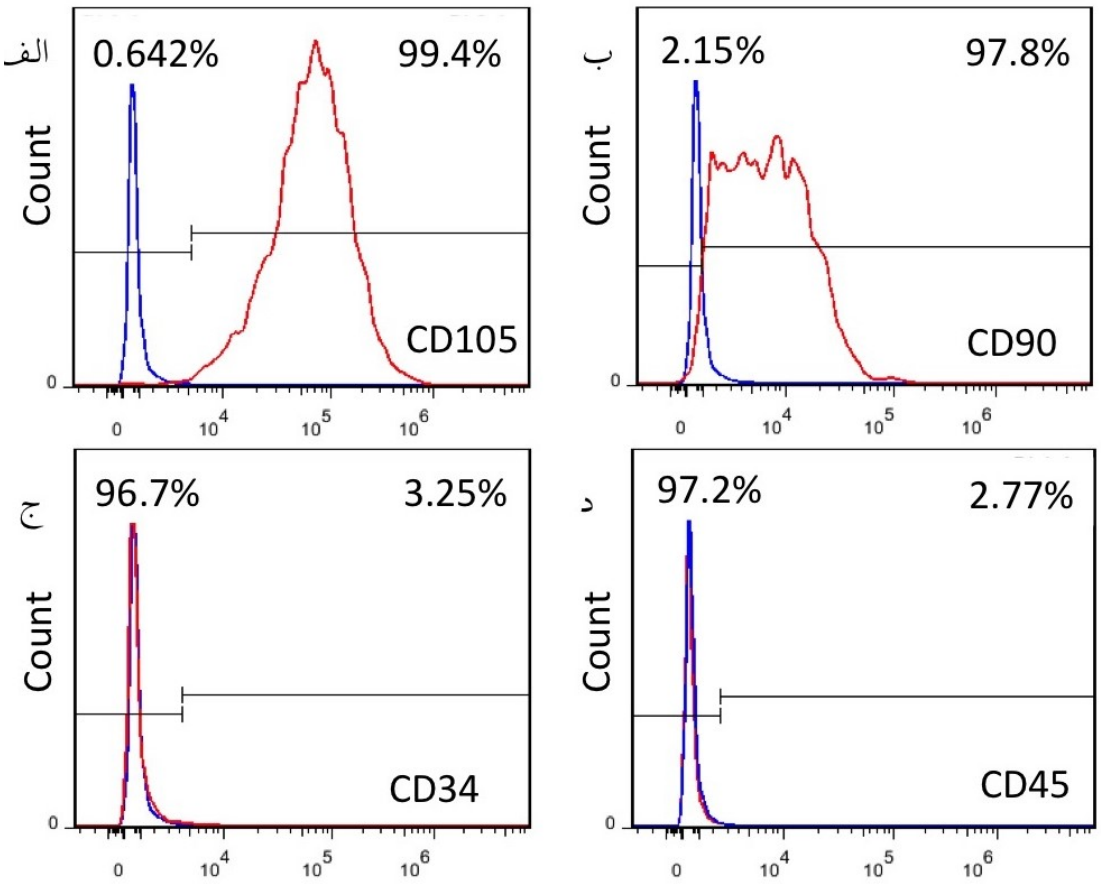
مارکرهای سطحی مزانشیمی

یکی دیگر از روش‌های مرسوم برای تعیین بنیادی بودن سلول‌ها و همچنین تعیین مزانشیمی بودن سلول‌های جدا شده استفاده از مارکرهای سطح غشای سلول‌ها با استفاده از روش فلوسایتومتری است. بنیادی بودن سلول‌های جدا شده از بافت چربی انسانی توسط روش فلوسایتومتری و با سنجش مارکرهای سطحی این سلول‌ها بررسی شد. طبق انتظار، بیان مارکرهای CD45 و CD34 در تقریبا تمامی سلول‌ها منفی بود. مارکر CD45 در همه رده‌های سلول‌های خونی بیان می‌شود و مارکر CD34 به عنوان مارکر سلول‌های پیش ساز سلول‌های خونی و اندوتلیال مطرح است. در حالی که بیان مارکر CD90 در ۹۷/۸ درصد سلول‌ها مثبت، بیان مارکر CD105 در ۹۹/۴ درصد سلول‌ها مثبت بود (شکل۳).

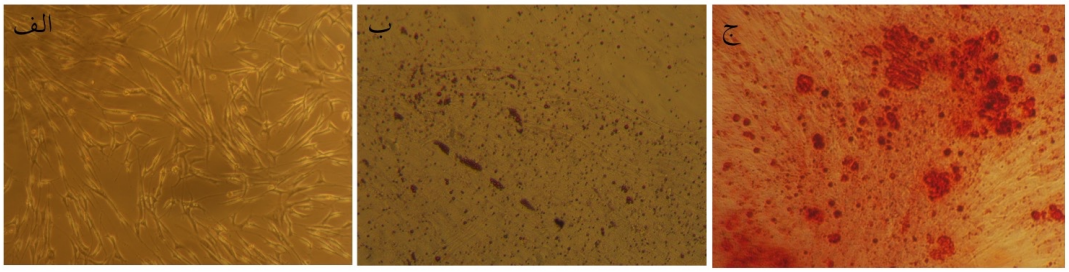
پتانسیل تمایزی سلول‌های جدا شده از بافت چربی

برای بررسی پتانسیل تمایزی سلول های جدا شده از بافت چربی (شکل ۴ الف) آنها به دو رده آدیپوسیتی و استئوبلاستی تمایز داده شدند. کیفیت تمایز ادیپوسیتی سلول‌ها با استفاده از رنگ آمیزی اختصاصی Oil-red ارزیابی شد و نتایج آن پس از دو هفته وزیکول‌های چربی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]



شکل ۳. نتایج آزمون فلوسایتومتری سلول‌های مزانشیمی جدا شده از بافت چربی انسانی



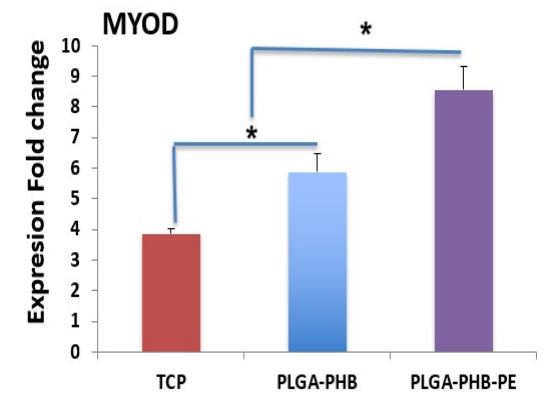
شکل ۴. الف: سلول‌های مزانشیمی استخراج شده از بافت چربی قبل از تمایز، ب: پس از تمایز به رده ادیپوسیتی و ج: پس از تمایز به رده استئوسیتی

را به طور متمایزی نشان داد (شکل ۴ ب). همچنین از رنگ آمیزی Alizarin-red برای بررسی تمایز استئوسیتی سلول-های جدا شده استفاده شد و کریستال‌های قرمز رنگ ناشی از رسوب کلسیم در نتیجه تمایز استخوانی به صورت واضح مشاهده شد (شکل ۴ ج).

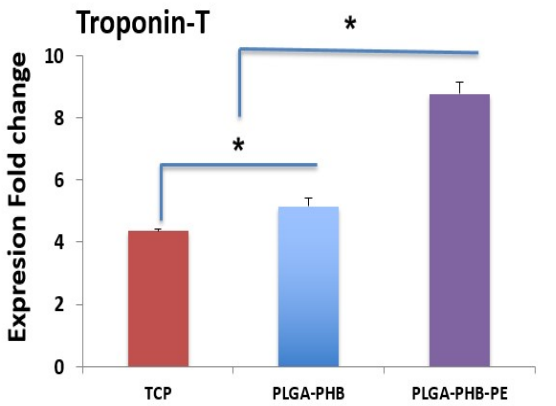
نتایج بررسی بیان ژن‌ها

بر اساس نتایج نشان داده شد که بیان ژن‌های MyoD و Troponin T در سلول‌های کشت شده بر روی داربست PLGA-PHB-PE در مقایسه با PLGA-PHB بیشتر بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) (شکل ۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]



الف



ب

شکل ۵. بیان ژن های MyoD و Troponin T بر روی داربست PLGA-PHB-PE و PLGA-PHB. الف: ژن MyoD، ب: Troponin T.

تاثیر داربست‌ها بر روی زیست سازگاری سلول‌های تمایز یافته

نتایج نشان داد میزان بقا سلول‌های کشت داده شده بر روی داربست‌های PLGA-PHB ترکیب شده با عصاره جفت انسانی در مقایسه با سایر داربست‌های PLGA-PHB و سلول‌های کنترل بیشتر بود. میزان بقا در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ و ۱۰ روز به طور معنی‌داری در سلول‌های کشت شده بر روی داربست‌های PLGA-PHB ترکیب شده با عصاره جفت انسانی بیشتر بود ($p<۰/۰۵$) (شکل ۲ ه).

بحث

امروزه سلول درمانی و روش‌های مهندسی بافت امیدهای زیادی را برای ترمیم سلول‌های قلبی ایجاد کرده است. استفاده از پلیمرهایی که علاوه بر سازگاری زیستی دارای سرعت تخریب مناسب و فعالیت بیولوژیکی و احیا کنندگی خوبی هستند، یکی از چالش‌های پیش روی مهندسی بافت است. علی رغم پیشرفت‌های فراوان در انواع روش‌های القایی تمایزی ژنتیکی و شیمیایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های شبه قلبی این سلول‌ها در درمان‌های مبتنی بر سلول به اندازه کافی موثر نیستند (۱۷, ۱۸). کاردیومیست‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در یک محیط دو بعدی به صورت نابالغ هستند و فنوتیپی مشابه فنوتیپ کاردیومیست جنینی به جای کاردیومیست بالغ دارند. بنابراین برای بهبود شرایط تمایزی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بهتر است از سیستم کشت سه بعدی استفاده شود. انتخاب‌های متعددی برای کشت سه بعدی وجود دارد، از قبیل استفاده از داربست‌های پلیمری و ماتریکس خارج سلولی دسلولار شده و هیدروژل‌های مختلف (۱۹).

ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های متفاوت بدن در ترکیب و سازمان‌دهی فضایی پروتئین‌های دخیل در اتصال سلول به سطح (کلاژن‌ها ،الاستین‌ها)، پروتئوگلیکان‌ها و ملکول‌های چسبنده، جهت ایجاد مورفولوژی‌های بافت خاص و عملکرد خاص ارگان، و به منظور فعالیت سیستم انتقال اطلاعات، متفاوت است (۲۰). بنابراین تمهیدات طراحی برای داربست‌ها مطابق با بافت مهندسی شده مورد نظر متغیر خواهد بود. برای مثال بیوشیمی، عملکردهای مکانیکی و الکتریکی برای قلب به صورت منحصر به فردی به ویژگی نانوساختارهای بیولوژیکی آن وابسته است. شبکه سه بعدی ماتریکس خارج سلولی قلب شامل الگوی باهم در آمیخته میکرو و نانومقیاسی از کلاژن ریشه‌ای و دسته‌های الاستین است، که شبکه الاستیک و متراکمی را با پروتئوگلیکان‌ها و ملکول‌های چسبنده و غیرچسبنده تشکیل می‌دهند. در این داربست تعریف شده، کاردیومیوسیت‌ها مجبور به به هم پیوستن مکانیکی به یکدیگر می‌شوند تا دسته‌های سلول کشیده شده و تراز شده را تشکیل دهند که با یکدیگر یا با مویرگ‌های مجاور و اعصاب برهم کنش کنند (۲۱). مهندسی بافت در مقیاس نانومتر روشی مفید برای گسترش جایگزین‌های زیستی (بافت و اندام) است که می‌توانند عملکرد بافت انسانی را حفظ کرده، بهبود بخشند یا به حالت اولیه برگردانند. ترمیم بافت با استفاده از مواد زیستی به این ترتیب حاصل می‌شود که سیگنال‌هایی به بافت‌های اطراف فرستاده شده تا سلول‌ها بتوانند ترمیم ذاتی خود را انجام دهند یا با استفاده از سلول‌ها و یک داربست زیستی به عنوان چارچوبی برای بافت در حال رشد، شرایط

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

ترمیم فراهم می‌شود؛ از این جهت مواد نانو از جمله نانو رشته‌ها بسیار مورد توجه هستند.

خواص درمانی عصاره جفت انسانی به دلیل وجود چندین ترکیب مانند پروتئین‌ها (از قبیل الاستین کلاژن و لامینین)، اسیدهای آمینه، ویتامین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، مواد معدنی، سیتوکاین‌ها باقی مانده‌های اسکلت سلولی و فاکتورهای رشدی است (۱۱).

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که تمایز سلول‌های قلبی کشت شده بر روی داربست PLGA-PHB ترکیب شده با عصاره جفت انسانی در مقایسه با داربست PLGA-PHB به تنهایی بیشتر بود. بر این اساس، آنالیز بیان ژنی نیز نشان داد بیان ژن‌های MyoD و Troponin T در سلول‌های کشت شده بر روی داربست PLGA-PHB ترکیب شده با عصاره جفت انسانی در مقایسه با سایر داربست‌ها بیشتر بود.

ژینگ و همکارانش مطالعه‌ای به منظور ارزیابی استفاده از داربست PLGA برای تمایز سلول‌های قلبی انجام دادند. نتایج آنها نشان داد داربست PLGA قابلیت فراوانی در تمایز سلول‌های قلبی دارد. همچنین مشخص شد بیان تروپونین نوع یک در سلول‌های قلبی افزایش یافته بود (۲۲). در مطالعه دیگری، مونیاندی و همکارانش نشان دادند استفاده از داربست پلی متخلخل (ال-لاکتیک اسید) می‌تواند گزینه مناسبی به منظور تمایز سلول‌های قلبی باشد (۲۳). در مطالعه‌ای دیگر، نشان داده شد استفاده از داربست‌های PLGA همراه با پلاسمای غنی از پلاکت می‌تواند بستر مناسبی برای تمایز سلول‌های قلبی از سلول‌های مزانشیمی داشته باشد (۲۴).

در مطالعات قبلی به منظور تایید تمایز سلول‌های قلبی بر روی داربست بیان برخی از ژن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در چندین مطالعه نتایج نشان دادند بیان ژن تروپونین T در سلول‌های رشد یافته بر روی داربست PLGA افزایش می‌یابد (۲۵, ۲۶).

نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر نشان داد که نانوالیاف در طول یک ماه مطالعه به درستی تجزیه شدند، در حالی که نرخ تخریب داربست حاوی عصاره به طور قابل توجهی بیشتر از نانوالیاف بدون عصاره بود. در موافقت با نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، تخریب داربست‌های PLGA-PHB پس از پیوند به خرگوش پس از ۸ هفته توسط زویکا و همکارانش گزارش شده است. در این مطالعه پس از ۸ هفته که زمان مناسبی برای ترمیم ضایعه استخوانی است محل پیوند باز شد و تخریب داربست با استفاده از مشاهده و تست بافت شناسی مورد تایید قرار گرفت (۲۷). علاوه بر این، آب‌دوستی داربست حاوی عصاره نیز به طور قابل توجهی در مقایسه با نانوالیاف خالی افزایش معنی‌داری را نشان داده بود. همان طور که قابل پیش بینی است، این افزایش آب دوستی تاثیر مثبتی بر میزان پروتئین جذب شده و چسبندگی سلولی بر روی نانوالیاف خواهد داشت؛ به همین دلیل بیشترین میزان جذب پروتئین و اتصال سلولی در داربست‌های حاوی عصاره دیده شد.

در مطالعه ژانگ و همکارانش مشخص شد استفاده از داربست PLGA به منظور تمایز ماکروفاژها دارای ظرفیت جذب آب و پروتئین مناسبی بود (۲۸).

در مطالعه‌ای، داستیدار و همکارانش نشان دادند که نرخ تخریب‌پذیری داربست PLGA به صورت متناسب بود و مواد حاصل از تجزیه آنها هیچ گونه تاثیری بر روی سلول‌های تمایز یافته نداشتند (۲۹). در مطالعه حاضر نتایج نشان داد نرخ تخریب پذیری داربست PLGA ترکیب شده با عصاره جفت انسانی در مقایسه با سایر داربست‌ها کمتر بود.

در مطالعه حاضر، به منظور مطالعه دقیق‌تر زیست سازگاری نانوالیاف چسبندگی رشد و میزان بقای سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی نانوالیاف ساخته شده به صورت کیفی و کمی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از میکروسکوپ الکترونی نشان داد سلول‌های بنیادی مزانشیمی به خوبی به هر دو نوع داربست با و بدون عصاره چسبیده بوده و رشد کرده بودند. با این حال تکثیر و گسترش سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی نانوالیاف حاوی عصاره بیشتر بود.

در راستای نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر، Krucińska و همکارانش نیز نشان دادند که میزان سمیت سلولی نانوالیاف ساخته شده از PLGAوPLGA-PHB در مقایسه با گروه کنترل (پلیت کشت سلول) تقریبا صفر بوده است. آنها همچنین نشان دادند که این نانوالیاف پس از ایمپلنت به حیوانات نیز هیچ گونه سمیتی را از خود بروز نداده‌اند (۳۰). اخیرا ابازری و همکارانش نیز عدم سمیت عصاره جفت انسانی را در ترکیب با نانوالیاف گزارش کردند و نشان دادند زمانی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت بر روی داربست‌های پلی کاپرولاکتون حاوی عصاره کشت داده شدند، به طور معنی‌داری میزان رشد و بقای آنها در طول زمان افزایش یافته بود (۳۱).

به طور کلی می‌توان نتیجه گیری کرد استفاده از داربست‌های PLGA-PHB می‌تواند علی رغم اثر توکسیستی برای سلول‌ها باعث رشد آنها گردد. همچنین اضافه شدن عصاره جفت انسانی می‌تواند منجر به رشد چشم‌گیر سلول‌ها و تمایز آنها شود. بنابراین می‌توان گفت استفاده از این داربست‌ها می‌تواند

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

در آینده در زمینه مهندسی بافت برای ترمیم سلول‌ها به کار گرفته شود. از طرفی ترکیبات پلی مری به کار رفته در داربست‌ها با یکدیگر متفاوت هستند و هر یک دارای خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی هستند. بنابراین هر یک از این ترکیبات می‌تواند در کوتاه مدت و یا دراز مدت بر روی سلول‌ها تاثیر گذار باشند. از این رو بهتر است در مطالعات آینده بررسی در مدل‌های حیوانی به منظور تاثیر ترکیبات داربست‌ها بر روی سلول‌ها انجام شود.

REFERENCES

1.Gańczak M, Miazgowski T, Kożybska M, Kotwas A, Korzeń M, Rudnicki B, et al. Changes in disease burden in Poland between 1990–2017 in comparison with other Central European countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. PloS One 2020;15:e0226766.

2.Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. Cureus 2020;12.

3.Robinson S, ed. Priorities for health promotion and public health. London: Routledge; 2021.

4.Kilic A, Mathier MA, Hickey GW, Sultan I, Morell VO, Mulukutla SR, et al. Evolving trends in adult heart transplant with the 2018 heart allocation policy change. JAMA Cardiol 2021;6:159-67.

5.Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult heart transplantation report—2021; focus on recipient characteristics. J Heart Lung Transplant 2021;40:1035–49.

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

7.Tajvar S, Hadjizadeh A, Samandari SS. Scaffold degradation in bone tissue engineering: an overview. Int Biodeterior Biodegrad 2023;180:105599.

8.Dou D, Zhang Y, Zhou J, Li L, Wang L. Degradation behavior of polylactic-co-glycolic acid and polycaprolactone with nanosilver scaffolds. J Appl Polymer Sci 2023;140:e54664.

9.Ghosh Dastidar A, Clarke SA, Larrañeta E, Buchanan F, Manda K. In vitro degradation of 3D-printed poly (L-lactide-Co-glycolic acid) scaffolds for tissue engineering applications. Polymers 2023;15:3714.

10.Li J, Chen JN, Peng ZX, Chen NB, Liu CB, Zhang P, et al. Multifunctional electrospinning polyhydroxyalkanoate fibrous scaffolds with antibacterial and angiogenesis effects for accelerating wound healing. ACS Appl Mater Interfaces 2022;15:364–77.

11.Pan SY, Chan M, Wong M, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. Blood 2017;4:12.

12.Silini AR, Cargnoni A, Magatti M, Pianta S, Parolini O. The long path of human placenta, and its derivatives, in regenerative medicine. Front Bioeng Biotechnol 2015;3:162.

13.Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. Cells 2019;8:886.

14.Fitzsimmons RE, Mazurek MS, Soos A, Simmons CA. Mesenchymal stromal/stem cells in regenerative medicine and tissue engineering. Stem Cells Int 2018;2018:8031718.

15.Vasanthan J, Gurusamy N, Rajasingh S, Sigamani V, Kirankumar S, Thomas EL, et al. Role of human mesenchymal stem cells in regenerative therapy. Cells 2020;10:54.

16.Ardeshirylajimi A, Soleimani M, Hosseinkhani S, Parivar K, Yaghmaei P. A comparative study of osteogenic differentiation human induced pluripotent stem cells and adipose tissue derived mesenchymal stem cells. Cell J (Yakhteh) 2014;16:235.

17.Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. Cell Death Dis 2020;11:349.

18.Li Z, Hu S, Cheng K. Chemical engineering of cell therapy for heart diseases. Acc Chem Res 2019;52:1687–96.

19.Li Z, Li X, Xu T, Zhang L. Acellular small-diameter tissue-engineered vascular grafts. Appl Sci 2019;9:2864.

20.Shao X, Taha IN, Clauser KR, Gao Y, Naba A. MatrisomeDB: the ECM-protein knowledge database. Nucleic Acids Res 2020;48:D1136-44.

21.Krishna L, Dhamodaran K, Jayadev C, Chatterjee K, Shetty R, Khora SS, et al. Nanostructured scaffold as a determinant of stem cell fate. Stem Cell Res Ther 2016;7:1-12.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]
[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]

22.Xing Y, Shi S, Zhang Y, Liu F, Zhu L, Shi B, et al. Construction of engineered myocardial tissues in vitro with cardiomyocyte-like cells and a polylactic-co-glycolic acid polymer. Mol Med Rep 2019;20:2403-9.

23. Muniyandi P, Palaninathan V, Veeranarayanan S, Ukai T, Maekawa T, Hanajiri T, Mohamed MS. ECM mimetic electrospun porous poly(L-lactic acid) scaffolds as potential substrates for cardiac tissue engineering. Polymers (Basel) 2020;12:451.

24.Torabi M, Abazari MF, Zare Karizi S, Kohandani M, Hajati-Birgani N, Norouzi S, et al. Efficient cardiomyocyte differentiation of induced pluripotent stem cells on PLGA nanofibers enriched by platelet-rich plasma. Polym Adv Technol 2020;31:3123–32.

25.Saludas L, Garbayo E, Mazo M, Pelacho B, Abizanda G, Iglesias-Garcia O, et al. Long-Term Engraftment of Human Cardiomyocytes Combined with Biodegradable Microparticles Induces Heart Repair. J Pharmacol Exp Ther 2019;370:761.

26.Muniyandi P, Palaninathan V, Mizuki T, Maekawa T, Hanajiri T, Mohamed MS. Poly(lactic-co-glycolic acid)/Polyethylenimine Nanocarriers for Direct Genetic Reprogramming of MicroRNA Targeting Cardiac Fibroblasts. ACS Appl Nano Mater 2020;3:2491-505.

27.Żywicka B, Krucińska I, Garcarek J, Szymonowicz M, Komisarczyk A, Rybak Z. Biological properties of low-toxic PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite scaffolds for osseous tissue regeneration. Evaluation of potential bioactivity. Molecules 2017;22:1852.

28.Zhang G, Zhen A, Chen J, Du B, Luo F, Li J, Tan H. In vitro effects of waterborne polyurethane 3D scaffolds containing poly(lactic-co-glycolic acid)s of different lactic acid/glycolic acid ratios on the inflammatory response. Polymers (Basel) 2023;15:1786.

29.Ghosh Dastidar A, Clarke SA, Larrañeta E, Buchanan F, Manda K. In vitro degradation of 3D-printed poly(L-lactide-co-glycolic acid) scaffolds for tissue engineering applications. Polymers (Basel) 2023;15:3714.

30.Krucińska I, Żywicka B, Komisarczyk A, Szymonowicz M, Kowalska S, Zaczyńska E, et al. Biological properties of low-toxicity PLGA and PLGA/PHB fibrous nanocomposite implants for osseous tissue regeneration. Part I: Evaluation of potential biotoxicity. Molecules 2017;22:2092.

31.Abazari MF, Torabinejad S, Zare Karizi S, Samadian H, Jalili-ghelichi S, et al. Biologically modified electrospun polycaprolactone nanofibrous scaffold promotes osteogenic differentiation. J Drug Deliv Sci Technol 2021;63:103050.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-17]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.3.5.5]

[DOI: 10.61882/iau.35.3.294]