

An Overview of Innovate Approach Generating Electrical Stimulation via Electroactive Biomaterials for Cardiac Tissue Engineering

Elham Golafshan¹, Habib Nikukar², Shohreh Mashayekhan^{3*}, Mohammad Ali Shokrgozar⁴, Abdolreza Simchi^{5*}

¹ Ph.D. Candidate, Institute for Convergence Science and Technology, Center for Nanoscience and Nanotechnology, Sharif University of Technology, Tehran, Iran. School of Advanced Medical, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

² Associate Professor, Biotechnology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³ Associate Professor, Institute for Convergence Science and Technology, Center for Nanoscience and Nanotechnology, Sharif University of Technology, Tehran, Iran. Department of Chemical and Petroleum Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran.

⁴ Professor, National Cell Bank of Iran, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

⁵ Professor, Institute for Convergence Science and Technology, Center for Nanoscience and Nanotechnology, Sharif University of Technology, Tehran, Iran. Department of Materials Science and Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran.

*Corresponding Author's Email: simchi@sharif.edu (Abdolreza Simchi), mashayekhan@sharif.edu (Shohreh Mashayekhan)

Paper History:

Received: 2025-02-16

Revised: 2025-03-12

Accepted: 2025-06-01

Keywords:

Conductive Biomaterials,
Cardiac Tissue Engineering,
Electrical Stimulation,
Piezoelectric,
Magnetoelectric,
Triboelectric

Abstract Cardiovascular disease, particularly myocardial infarction, remains one of the leading causes of mortality worldwide. Despite advancements in treatment strategies, the clinical application of existing therapies is hindered by the impaired electrical and mechanical properties of damaged cardiac tissue. To address these challenges, researchers have explored the integration of stem cells with biomaterials to develop bio-mimetic engineered constructs in vitro. These constructs are essential for cardiac tissue regeneration, drug screening, and congenital heart disease research. During heart development, mechanical, chemical, and electrical signals contribute to enhanced cell-cell interactions, cellular alignment, and functional maturity. Among these stimuli, Electrical Stimulation (ES) has emerged as a promising intervention for cardiac tissue engineering. This review explores the role of endogenous bioelectrical signals in cardiac tissue and their impact on cellular processes such as adhesion, proliferation, alignment, migration, and differentiation in response to ES. In addition, we discuss the introduction of electroactive biomaterials (EABMs), which are capable of generating electrical signals, and the latest advancements in their application for cardiac tissue engineering. The final section highlights the current limitations of this approach and future prospects in the field.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.507009.1321>

URL: https://www.jamt.ir/article_224078.html

1. INTRODUCTION

Cardiovascular diseases, particularly myocardial infarction, are known as one of the major causes of morbidity worldwide due to poor self-healing capability of the myocardium (Benjamin et al., 2019). Nowadays, tissue engineering has emerged as an efficient approach to create bio-mimicking engineered constructs for cardiac tissue replacement, drug screening, and studies of congenital heart diseases (Zhao et al., 2019).

The tissue microenvironment and intercellular interactions, plays a pivotal role in modulating cellular behavior and tissue functionality. They should recapitulate the native microenvironmental cues, especially the structural and functional aspects. The cardiac ECM is a complex and highly dynamic microenvironment with electroactive properties (Liaw & Zimmermann, 2016). Therefore, tissue engineering-based techniques are focused on creating intelligent or stimuli-responsive materials for cardiac cell interface to replicate the biophysical characteristics and functional behavior of native heart tissues.

These stimuli-responsive or smart materials possess electroactive, piezoelectric, or magnetostrictive properties that can deliver electrical, electromechanical,

magnetomechanical, electrochemical, and piezo-electrochemical stimulations. Recent scientific attention has thus centered on the development of electroactive biomaterials (EABMs) with capacity to produce appropriate electrical fields. EABMs are a new generation of “smart” biomaterials capable of applying Electrical Stimulation (ES) directly to target cells or tissues (Roacho-Perez et al., 2024).

The family of EABMs is mainly composed of electrically conductive biomaterials and stimuli-responsive biomaterials that can generate electrical signals under specific stimuli. The main categories of conductive biomaterials include carbon-based biomaterials, metal/metal oxide-based biomaterials, and conductive polymers. The main categories of stimuli-responsive biomaterials include piezoelectric, magnetoelectric, and triboelectric nanogenerator. This review highlights the significant potential of EABMs in the field of cardiac tissue engineering that can generate electric fields wirelessly and non-invasively in response to external cues. The focus is on understanding the biological response of cells to bioelectrical stimuli and utilizing EABMs to improve the behavior of cardiac cells and the functionality of engineered constructs.

Please cite this article as: Golafshan, E., Nikukar, H., Mashayekhan, S., Shokrgozar, M. A., & Simchi, A. (2025). An Overview of Innovate Approach Generating Electrical Stimulation via Electroactive Biomaterials for Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 14, No. 2, 01-25. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2025.507009.1321>.



2. Role of Bioelectricity

Bioelectricity is an integral part of living organisms. The surface charge and the resulting internal potential regulate cellular behavior through biological processes and signaling pathways. Studies have shown that electrical stimulation affects the intracellular Ca^{2+} levels through ion channels embedded in the plasma membrane. Ca^{2+} ion levels mediate many vital cellular processes such as apoptosis, migration, proliferation, and differentiation through the activation of the calmodulin/calcineurin/NFAT signaling pathway. Electrical stimulation and changes in membrane potential can also affect membrane proteins, including integrins, and activate the MAPK/ERK signaling pathway. Action potentials regulate tissue function, governing both nerve signal conduction and heart contraction (Zhang et al., 2023b).

3. Electroactive Biomaterials-Based Electrical Stimulation

It has been shown that electrical stimulation plays a key role regulating cellular behavior and regenerating tissue (Zhao et al., 2019). Over the past two decades, several biomaterial-based approaches have been employed to non-invasively deliver electrical cues to cardiac cell for promoting cardiac tissue regeneration. These include electrically conductive biomaterials (such as carbon-based nanomaterials, metal/metal oxide-based biomaterials, and conductive polymers) as well as piezoelectric, magnetoelectric biomaterials, and triboelectric nanogenerator (Zhang et al., 2023b). These materials are designed to mimic the electrophysical properties of native cardiac tissue, which are crucial for proper heart function.

To enhance the functionality of engineered cardiac tissues, control over the electrical conductivity is considered critical. For this purpose, carbon-based nanomaterials as nano-filler to enhance electrical coupling, upregulate cardiac-specific genes, facilitate the development of mature and aligned sarcomeric structures, and increase the expression of gap junction proteins (Cx43) (Mehrotra et al., 2023).

Of note, metal-based nanostructure, such as gold (Au) nanostructure integrated into polymeric matrices, were used to interface with stem cells to encourage cardiomyogenesis and the differentiation of those cells into the cardiac lineage. For example, (Baei et al. 2016) developed chitosan hydrogels with embedded Au nanoparticles to simulate the electromechanical characteristics of cardiac tissues. The scaffolds promoted the migration and proliferation of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) and assisted in their cardiomyogenic differentiation.

Electrically Conductive Polymers (ECPs) are biocompatible, biodegradable, and have adjustable electrical characteristics. For example, polyaniline (PANi) is a frequently employed ECP in cardiac tissue engineering owing to its excellent biocompatibility, electrical conductivity, increased surface area, chemical stability, and ease of surface modification for incorporating bioactive compounds (Qazi et al., 2014a). Polypyrrole (PPy) has also been thoroughly investigated for cardiac tissue engineering (Parchehbaf-Kashani et al., 2020). In regenerative medicine, especially cardiac

tissue engineering, piezoelectric biomaterials such as poly(vinylidene fluoride) and magnetic nanoparticle-incorporated piezoelectric materials with magnetoelectric properties, hold significant promise for creating minimally invasive combinatorial treatments (Ferson et al., 2021). For instance, in cardiac tissue engineering, magnetically stimulated scaffolds with magnetoelectric properties have been shown to enhance the expression of heart-specific markers (Cx43, troponin T) by generating electrical stimulation (Jing et al., 2024). Electrical stimulation generated via EABMs can modulate many cellular activities to enhance the maturation of engineered tissues in vitro, primarily through the activation of ion channels (K^+ , Na^+ , and Ca^{2+} channels) on the cardiac cell membranes (Zhao et al., 2019).

Moreover, Cardiac differentiation facilitated by such materials has often been attributed to the upregulation of cardiac-specific transcription factors including Nkx2.5 and GATA4, which regulate the transcription of cardiac-specific genes like cardiac troponin, Cx43, Myosin Heavy Chain (MHC), Myosin Light Chain (MLC), and their respective isoforms (Mehrotra et al., 2023). Although the function of biomaterials responsive to biophysical stimuli in generating electrical signals in natural tissue remains unclear, it is generally closely related to many physiological processes of tissue regeneration (Roacho-Perez et al., 2024).

4. CONCLUSION

In summary, this comprehensive review has explored the innovative application of electroactive biomaterials to generate biomimetic electrical signals, emphasizing their transformative role in cardiac tissue engineering. Electrical stimulation is a critical factor in tissue engineering, as it closely mimics the physiological environment of native cardiac tissue. Electroactive biomaterials serve as scaffolds that not only provide a supportive microenvironment but also actively generate electrical signals. These biomaterials can directly influence cellular behavior and promote tissue regeneration by integrating electrochemical, mechanical, and biological cues. Therefore, they offer substantial potential for innovative cardiac tissue engineering approaches.

REFERENCES

1. Baei, P., Jalili-Firoozinezhad, S., Rajabi-Zeleti, S., Tafazzoli-Shadpour, M., Baharvand, H., & Aghdami, N. (2016). Electrically conductive gold nanoparticle-chitosan thermosensitive hydrogels for cardiac tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 63, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.02.056>
2. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., & Das, S. R. (2019). Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
3. Ferson, N. D., Uhl, A. M., & Andrew, J. S. (2021). Piezoelectric and Magnetoelectric Scaffolds for Tissue Regeneration and Biomedicine: A Review. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 68(2), 229-241. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3020283>

4. Jing, T., Tao, X., Li, T., Li, Z., Zhang, H., Huang, G., Jin, Z., Xu, J., Xie, C., & Qu, S. (2024). Magnetostriction enhanced self-powered nanofiber sheet as cardiac patch with piezoelectric synergistic effect on actuating Na⁺ K⁺-ATPase. *Chemical Engineering Journal*, 490, 151791. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.151791>
5. Liaw, N. Y., & Zimmermann, W. H. (2016). Mechanical stimulation in the engineering of heart muscle. *Adv Drug Deliv Rev*, 96, 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.001>
6. Mehrotra, S., Dey, S., Sachdeva, K., Mohanty, S., & Mandal, B. B. (2023). Recent advances in tailoring stimuli-responsive hybrid scaffolds for cardiac tissue engineering and allied applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(43), 10297-10331. <https://doi.org/10.1039/D3TB00450C>
7. Parchehbaf-Kashani, M., Sepantafar, M., Talkhabi, M., Sayahpour, F. A., Baharvand, H., Pahlavan, S., & Rajabi, S. (2020). Design and characterization of an electroconductive scaffold for cardiomyocytes based biomedical assays. *Materials Science and Engineering: C*, 109, 110603. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110603>
8. Qazi, T. H., Rai, R., & Boccaccini, A. R. (2014a). Tissue engineering of electrically responsive tissues using polyaniline based polymers: A review. *Biomaterials*, 35(33), 9068-9086. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.020>
9. Roacho-Perez, J. A., Santoyo-Suarez, M. G., Quiroz-Reyes, A. G., Garza-Treviño, E. N., Islas, J. F., & Haider, K. H. (2024). Current Developments of Electroconductive Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. In K. H. Haider (Ed.), *Handbook of Stem Cell Applications* (pp. 911-938). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-7119-0_55
10. Zhang, X., Wang, T., Zhang, Z., Liu, H., Li, L., Wang, A., Ouyang, J., Xie, T., Zhang, L., Xue, J., & Tao, W. (2023b). Electrical stimulation system based on electroactive biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today*, 68, 177-203. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2023.06.011>
11. Zhao, G., Bao, X., Huang, G., Xu, F., & Zhang, X. (2019). Differential Effects of Directional Cyclic Stretching on the Functionalities of Engineered Cardiac Tissues. *ACS Applied Bio Materials*, 2(8), 3508-3519. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00414>



مقاله‌ی کامل مروری

مروری بر رویکردهای نوین مهندسی بافت قلب به منظور تولید سیگنال‌های الکتریکی مبتنی بر زیست مواد-
فعال الکتریکی

الهام گل‌افشان^۱، حبیب نیکوکار^۲، شهره مشایخان^۳، محمدعلی شکرگزار^۴، عبدالرضا سیم چی^{۵*}

^۱ دانشجوی دکتری، پژوهشکده‌ی علوم و فناوری‌های همگرا، مرکز علوم و فناوری نانو، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران. دانشکده‌ی علوم و

فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات زیست‌فناوری، پژوهشکده‌ی تولیدمثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۳ دانشیار، پژوهشکده‌ی علوم و فناوری‌های همگرا، مرکز علوم و فناوری نانو، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران. دانشکده‌ی مهندسی شیمی و نفت،

دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

^۴ استاد، بانک سلولی، انیستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

^۵ استاد، پژوهشکده‌ی علوم و فناوری‌های همگرا، مرکز علوم و فناوری نانو، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران. دانشکده‌ی مهندسی مواد، دانشگاه

صنعتی شریف، تهران، ایران

تاریخچه‌ی مقاله:
ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۱/۲۸
بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۲۲
پذیرش قطعی: ۱۴۰۴/۰۳/۱۱

کلیدواژه‌ها:
زیست‌مواد رسانا،
مهندسی بافت قلب،
تحریک الکتریکی،
بیژوالکتریک،
مگنتوالکتریک،
تریپوالکتریک

چکیده بیماری‌های قلبی-عروقی به‌ویژه سکته‌ی قلبی یکی از علت‌های اصلی مرگ‌ومیر در جهان است. به‌رغم پیشرفت‌هایی که در دهه‌های اخیر انجام شده است، درمان‌های فعلی به دلیل اختلال ایجادشده در عملکرد الکتریکی و مکانیکی بافت قلب در کاربردهای بالینی با مشکل مواجه هستند. امروزه، ترکیب سلول‌های بنیادی با زیست‌مواد کارآمد به منظور ساخت سازه‌های مهندسی‌شده‌ی زیست-تقلید در محیط آزمایشگاه ابزار جذابی برای جایگزینی بافت ناکارآمد و آسیب‌دیده‌ی قلب، غربالگری و ارزیابی داروها و مطالعه‌ی بیماری‌های مادرزادی قلبی به شمار می‌رود. قلب در طول تکامل محرک‌های مکانیکی، شیمیایی و الکتریکی دریافت می‌کند که به هم‌ترازی سلولی، افزایش اتصالات سلول-سلول و بلوغ عملکردی منجر می‌شود. بنابراین، تحریک الکتریکی یک مداخله‌ی خارجی امیدوارکننده برای مهندسی بافت قلب است. در این مقاله‌ی مروری، ابتدا نقش سیگنال‌های زیست‌الکتریکی درون‌زای بافت قلبی و آثار آن بر رفتارهای سلولی از جمله چسبندگی، تکثیر، ترتیب، مهاجرت و تمایز سلول‌ها در پاسخ به تحریک الکتریکی بررسی خواهد شد. سپس، مروری بر معرفی زیست‌مواد فعال الکتریکی با قابلیت ایجاد سیگنال‌های الکتریکی و آخرین پیشرفت‌ها در زمینه‌ی کاربرد آن‌ها در حوزه‌ی مهندسی بافت قلب ارائه می‌شود. در بخش آخر، محدودیت‌ها و چشم‌انداز آینده در این حیطه تشریح می‌شود.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.507009.1321>

URL: https://www.jamt.ir/article_224078.html

۱- مقدمه

می‌شود هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی این دسته از بیماران تا

۲۰۳۵ حدود ۱/۱ تریلیون دلار در سال باشد (Benjamin et

al., 2019). لذا، محققان در پی روش‌های نوین برای افزایش

امید به زندگی بیماران قلبی-عروقی هستند. درمان‌های رایج و

مطابق با گزارش‌های انجمن قلب امریکا^۱، بیماری‌های

قلبی-عروقی از علل عمده‌ی مرگ‌ومیر در جهان است. پیش‌بینی

1. American Heart Association

دینامیکی طبیعی بافت ممکن است در مسیر دستیابی به تمایز و بلوغ مؤثر باشد (Liaw & Zimmermann, 2016; Ebad & Vahidi, 2022).

در طی فرایند بازسازی طبیعی بافت، ریزمحیط اطراف بافت شامل ماتریکس خارج سلولی^۳ (ECM) برهم کنش سلول-سلول و مجموعه‌ای از محرک‌های بیوشیمیایی و بیوفیزیکی نقش بالقوه‌ای در تعدیل رفتارهای سلولی و عملکرد بافت بازی می‌کنند. بافت قلب هم از لحاظ الکتریکی و هم از لحاظ مکانیکی فعال است و خاصیت الکتروفیزیولوژی و انقباضی را از خود نشان می‌دهد. لذا، در محیط درون‌تنی کاردیومیوسیت‌ها در معرض محرک‌های الکتریکی و مکانیکی قرار دارند. بنابراین، به نظر می‌رسد که حضور محرک‌های خارجی می‌تواند تغییرات بالقوه‌ای در ساختار و عملکرد سازه‌های مهندسی شده ایجاد کند. این دسته از محرک‌های خارجی به جهت‌گیری و آرایش‌یافتگی هماهنگ سلول‌ها و اتصال سلول-سلول کمک می‌کند و عملکرد انقباضی و الکتروفیزیولوژی سلول‌ها را بهبود می‌بخشد (Dozois et al., 2017; Scuderi & Butcher, 2017).

سلول‌های قلبی در ریزمحیطی پیچیده با محرک‌های بیوشیمیایی و بیوفیزیکی متنوع، که رفتارهای سلولی و عملکرد بافت را کنترل می‌کنند، موثراً می‌شوند. قلب انسان دارای نوعی سیستم هدایت الکتریکی داخلی است که کاردیومیوسیت‌ها (CM) را برای انقباض هم‌زمان فعال می‌کند، که برای عملکرد مناسب قلب بسیار مهم است (Padala et al., 2021). به‌طور خاص، سیگنال الکتریکی ابتدا توسط سلول‌های ضربان‌ساز در گره سینوسی دهلیزی تولید می‌شود و سپس از طریق گره دهلیزی بطنی و شبکه‌ی الیاف پورکنز منتشر می‌شود تا انقباض CM بطن را تحریک کند (Baruscotti et al., 2010). در واقع، CM‌ها فعالیت الکتریکی را از طریق تولید پتانسیل‌های عمل^۴ نشان می‌دهند (Chahal & Somers, 2016). وقتی پتانسیل غشایی کاردیومیوسیت‌ها از آستانه‌ای خاص (حدود متقی ۷۰ میلی‌ولت) فراتر می‌رود، کانال‌های یونی سدیم باز می‌شوند و اجازه می‌دهند یون‌های سدیم وارد سلول شوند و دیپلاریزاسیون غشا را آغاز می‌کنند. در ادامه، با بسته شدن کانال یونی سدیمی و فعال‌سازی کانال یونی کلسیمی نوع L ورود یون‌های کلسیم را تسهیل

کنونی به‌کارگرفته‌شده در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی، که بافت خود را بر اثر انسداد عروق و کمبود اکسیژن از دست داده‌اند، دارودرمانی یا عمل جراحی و پیوند قلب است. اما همواره کمبود فرد اهداکننده و همچنین پاسخ سیستم ایمنی بدن در عدم‌پذیرش پیوند چالش‌هایی است که روش را ناکارآمد می‌سازد (Cahill et al., 2017). روش‌های دارودرمانی، که با هدف جلوگیری یا به تأخیر انداختن پیشرفت نارسایی قلبی و کاهش شدت و عوارض جانبی سکته‌ی قلبی استفاده می‌شوند، در بازسازی قلب و عروق مفید نیستند. لذا، توسعه‌ی دارویی برای ارائه‌ی درمان‌های غیرجراحی از یک سو و امید به تولید بافت‌های مهندسی‌شده‌ی قاب پیوند در بدن به‌منظور رفع ضایعه‌های قلبی از سوی دیگر باعث شده است تا مطالعه و پژوهش‌های گسترده‌ای در حیطه‌ی کشت بافت قلب انجام شود. پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی بیولوژی سلول‌های بنیادی به‌ویژه سلول‌های بنیادی جنینی، بالغ، بنیادی پرتوان و مهندسی بافت قلب امکان تولید بافت‌های قلبی مهندسی‌شده را در محیط برون-تنی^۱ و آزمایشگاهی فراهم آورده است. این‌گونه بافت‌ها می‌توانند به‌عنوان ابزاری جذاب و کارآمد برای جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده و ناکارآمد، غربالگری و ارزیابی داروها، مدل‌سازی بیماری‌های ارثی و مطالعات فیزیولوژی و پاتالوژی قلب استفاده شوند. با این حال، برای کاربرد مناسب این بافت‌ها به‌منظور ارزیابی داروها نیازمند تمایز و بلوغ بافت‌های قلبی در محیط آزمایشگاه هستیم (Zhao et al., 2019).

در مهندسی بافت قلب همواره دستیابی به آرایش سلول‌های عضله‌ی قلبی و بازآفرینی عملکردهای فیزیولوژیکی از جمله جفت‌شدگی الکترومکانیکی دو هدف مورد علاقه‌ی پژوهشگران بوده‌اند (Akiyama et al., 2010). اما بازآفرینی ضربان قلب و جفت‌شدگی الکترومکانیکی در آزمایشگاه به‌عنوان یک چالش مهم زیست‌فناوری مطرح است. مهندسی بافت قلب بر پایه‌ی سلول‌های بنیادی قادر به رسیدن به مرحله‌ی بلوغ سلول‌های بالغ نیستند و این امر محدودیتی اساسی برای کاربرد آن‌ها در محیط درون‌تنی^۲ و برون‌تنی به شمار می‌رود. به‌منظور دستیابی به سلول‌های قلبی بالغ‌تر و کاربردی‌تر، ارائه و توسعه‌ی سامانه‌هایی برای تقلید ریزمحیط فیزیولوژیکی و حرکات

1. In-vitro
2. In-vivo
3. extracellular matrix
4. Action Potential

می کنند. با بسته شدن کانال های کلسیمی از طریق خروج یون های پتاسیم به رپولاریزاسیون غشا منجر می شود و غشا را به حالت استراحت بازمی گرداند (da Silva et al., 2020).

بنابراین، بیوالکتریسته پایه اصلی عملکرد اندام ها/ بافت های زیست فعال از جمله سیستم عصب مرکزی و محیطی، عضلات و قلب است که نقش مهمی در فرایندهای بیولوژیکی از جمله تنظیم چرخه ی سلولی، مهاجرت، تمایز و تکثیر سلولی دارد (Balint et al., 2013; da Silva et al., 2020).

هدف مهندسی بافت قلب بازسازی یک ریزمحیط زیست- تقلید با محرک های بیوشیمیایی / بیوفیزیکی برای تحریک سلول های قلبی به منظور جمع شدن در ساختارهای بافت عملکردی برای ترمیم یا جایگزینی بافت های آسیب دیده میوکارد است. لذا، داربست های زیستی به عنوان یکی از ارکان اصلی مهندسی بافت باید بتوانند زیست الکتریسته ی طبیعی را تکرار کنند. اخیراً زیست مواد فعال الکتریکی^۱ (EABMs) به عنوان نسل جدیدی از مواد هوشمند، که قادر به اعمال مستقیم تحریک الکتریکی بر سلول ها یا بافت ها هستند، در ساخت داربست بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. با توجه به اهمیت فعالیت الکترومکانیکی در توسعه ی عملکرد بافت های قلبی، محرک های الکتریکی (Cui et al., 2014; Yamada et al., 2007) و مکانیکی (Liaw & Zimmermann, 2016; Zhao et al., 2019) خارجی زیست تقلید به طور گسترده ای برای بازسازی قلب استفاده شده است. از این رو، چندین راهبرد برای ارتقای تمایز و بلوغ سلول های قلبی در محیط برون تنی از جمله به کارگیری EABMs و افزودن محرک های خارجی بیوفیزیکی مانند تحریک الکتریکی استفاده شده است (شکل ۱).

همان طور که در شکل ۱ قابل مشاهده است، یکی از راهبردهای ایجاد محرک های الکتریکی استفاده از سامانه های تحریک الکتریکی مبتنی بر الکتروود هستند که از دو الکتروود و منبع تغذیه برای تولید میدان الکتریکی استفاده می کنند و پالس های الکتریکی ایجاد شده از طریق محیط کشت به سلول ها هدایت می شود. روش های ایجاد تحریک الکتریکی خارجی مبتنی بر الکتروود عمدتاً می تواند به سه دسته ی اتصال مستقیم^۲، اتصال خازنی^۳ و استفاده از میدان الکترومغناطیسی^۴ تقسیم شود

که در شکل ۱-الف نشان داده شده است (Balint et al., 2013). این روش تهاجمی است و نیازمند تجهیزات الکترونیکی از جمله منبع تغذیه ی بزرگ است که این تجهیزات استفاده از این روش را محدود می کنند. استراژی دیگر برای ایجاد سیگنال های الکتریکی استفاده از زیست مواد فعال الکتریکی از جمله مواد زیستی رسانا است که می توانند سیگنال های الکتریکی را انتقال دهند و همچنین زیست مواد هوشمند است که می توانند در پاسخ به محرک های خارجی سیگنال الکتریکی تولید کنند (شکل ۱).

در این مقاله، پیشرفت های اخیر در به کارگیری و توسعه ی EABMs برای کنترل سرنوشت سلولی و بازسازی بافت مرور می شود. ابتدا، به اهمیت و سازوکار پاسخ دهی بیولوژیکی سلول ها به محرک های بیوالکتریسته پرداخته می شود. سپس، به تلاش های صورت گرفته برای بهبود رفتار سلول های بنیادی قلبی و عملکرد سازه های مهندسی شده در شرایط آزمایشگاهی با به کارگیری EABMs با قابلیت اعمال محرک های بیوفیزیکی به عنوان محیط پیرامون سلولی در محیط برون تنی اشاره می شود. در نهایت، کاربرد این دسته از مواد هوشمند در مهندسی بافت قلب ارائه خواهد شد.

۲- زیست الکتریسته ی درونزا و تعامل آن با سلول

بار سطحی و پتانسیل داخلی ایجاد شده رفتار سلولی را از طریق فرایندهای بیولوژیکی و مسیرهای سیگنالی تنظیم می کند که خلاصه ی آن در شکل ۲ نشان داده شده است.

مطالعات نشان داده است تأثیرات غالب تحریک الکتریکی بر میزان سطح Ca^{2+} داخل سلولی از طریق کانال های یونی تعبیه شده در غشای پلاسمایی و یون های ذخیره شده در شبکه ی آندوپلاسمی است. سطوح یون Ca^{2+} واسطه ی بسیاری از فرایندهای سلولی حیاتی مانند آپوپتوز، مهاجرت، تکثیر و تمایز از طریق فعال کردن مسیر سیگنالی calmodulin / calcineurin / NFAT است.

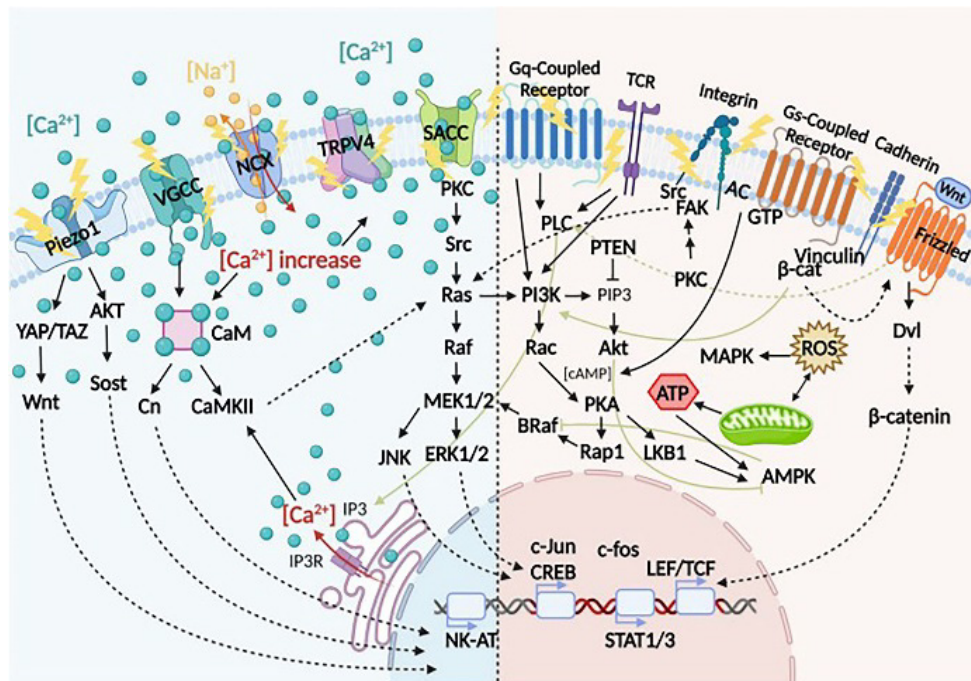
همچنین، تحریک الکتریکی و تغییرات پتانسیل غشایی می تواند بر پروتئین های غشایی از جمله اینتگرین ها اثر بگذارد و مسیر سیگنالی MAPK/ERK را فعال کند. علاوه بر این، بررسی ها نشان داده است تحریک الکتریکی می تواند بر فعالیت آدنوزین

عصبی، انقباض قلب و همچنین انقباض عضلانی را تعدیل می کند (Tsien & Carpenter, 1978). در سطح بافت می تواند واسطه ی ارتباط سلولی و تنظیم فرایندهای الکتروفیزیولوژیکی مهم مانند همگام سازی انقباضات میوکارد و ترمیم بافت و بهبود زخم باشد (Buzsaki & Draguhn, 2004). ب

تری فسفات^۱ (ATP) و میزان اکسیژن فعال^۲ (ROS) اثر بگذارند و سپس رفتار سلولی را تحت تأثیر قرار دهد (Zhang et al., 2023b). در سطح سلولی، پتانسیل عمل سلولی تحریک پذیری سلولی را به ویژه برای نورون ها و کاردیومیوسیت ها تعیین می کند. بنابراین، تعداد بی شماری از عملکرد بافت، مانند پالایش عملکردی و ساختاری سیناپس ها/ شبکه های عصبی، هدایت



شکل ۱. شماتیکی از راهبردهای گوناگون اعمال محرک الکتریکی برای کاربرد در مهندسی بافت قلب



شکل ۲. خلاصه ای از سازوکار پاسخ سلولی به تحریک الکتریکی (Zhang et al., 2023b)

1. Adenosine triphosphate
2. Reactive oxygen species

سلول ها و بافت های تخصصی درون خود ارگان و همچنین عملکردهای خاص آن ها رخ می دهد تکرار کند. توسعه ی ساختارهای سه بعدی بافت قلب نشان دهنده نوعی راهبرد برای بهبود مدل های آزمایشگاهی به منظور کاربرد در مطالعات فیزیولوژی قلب و غربالگری دارویی و همچنین توسعه ی برنامه های کاربردی درون تنی است. با این حال، پیچیدگی بافت قلب در محیط برون تنی از منظر ساختار، ترکیب و خواص فیزیکی کار آسانی نیست. اخیراً استفاده از مواد هوشمند در مهندسی بافت برای ارائه ی عملکردهای اضافی و کنترل سرنوشت سلول به شدت جذاب شده است. مراحل رشد و بازسازی بافت به ویژه بافت قلبی اغلب به محرک های الکتریکی و الکترومکانیکی گوناگونی نیاز دارد که ماتریکس خارج سلولی آن را پشتیبانی می کند که اغلب در بیشتر رویکردهای مهندسی بافت نادیده گرفته می شود. مطالعات بسیاری نشان داده اند که، با توجه به ماهیت بافت قلبی، افزودن محرک های الکتریکی نقش مهمی در هدایت سلول ها به سمت فنوتیپ قلبی دارد (Zhao et al., 2019). تحریک الکتریکی ایجاد شده از طریق EABMs می تواند بسیاری از فعالیت های سلولی را به منظور افزایش بلوغ بافت های مهندسی شده در شرایط آزمایشگاهی تعدیل کند (Liu et al., 2021). هرچند عملکرد زیست مواد پاسخ گو به محرک های بیوفیزیکی به منظور تولید سیگنال های الکتریکی در بافت طبیعی مبهم باقی مانده است، به طور کلی ارتباط نزدیکی با بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی رشد و بازسازی بافت دارد.

۴- محرک های الکتریکی

در سال های اخیر، به شبیه سازی میدان الکتریکی درونزا (EnEF) با اعمال میدان الکتریکی برونزا^۱ (ExEF) به صورت تهاجمی یا غیرتهاجمی توجه فزاینده ای شده است. برخلاف EnEF که به طور طبیعی در بدن زنده وجود دارد، ExEF نوعی میدان الکتریکی کاربردی خارجی است که به طور مصنوعی از منبعی خارجی به بدن وارد می شود. به طور کلی، ExEF می تواند سلول ها و بافت ها را به دو شکل اصلی تحت تأثیر قرار دهد: اختلاف پتانسیل ایجاد شده توسط میدان الکتریکی یا بار سطحی

رای کاردیومیوسیت ها (CM)، پتانسیل عمل^۱ ایجاد شده توسط کانال های یونی^۲ و گپ جانکشن^۳ به ضربان خودبه خودی سلول ها کمک می کند. پتانسیل عمل دائماً در بافت های قلب منتشر می شود و از طریق فیبرهای پورکنژ به میوکارد می رسد تا انقباض میوکارد را القا کند (Tsien & Carpenter, 1978). بنابراین، تحریک الکتریکی برای درمان نارسایی قلبی و بازسازی میوکارد استفاده شده است (Radisic et al., 2004). پتانسیل غشایی و سیگنال های مرتبط، علاوه بر نقش خود به عنوان کنترل کننده ی فرایند تمایز سلولی و حالت بلوغ، نقش بسزایی در فرایند تمایز رده ی سلول های بنیادی دارند. با توجه به نقش کلیدی پتانسیل غشایی و پتانسیل عمل در سرنوشت سلولی، در سال های اخیر توجه فزاینده ای به شبیه سازی زیست الکتریسته ی درونزا^۴ با اعمال میدان الکتریکی خارجی برای کاربردهای درمانی شده است. با شبیه سازی پارامترهای میدان الکتریکی درونزا و تنظیمات مناسب با توجه به نوع سلول، ویژگی های بافت، اهداف تحقیق و روش های کاربردی، این میدان الکتریکی خارجی، برای تنظیم رفتار سلولی، ترویج بازسازی بافت یا بررسی آثار تحریک الکتریکی بر سیستم های بیولوژیکی استفاده می شود.

۳- پتانسیل تحریک الکتریکی و زیست مواد

فعال الکتریکی برای مهندسی بافت قلب

پس از کشف زیست الکتریک و بیوپیزوالکتریک طبیعی، تلاش های بسیاری در سال های اخیر برای توسعه ی مواد زیستی جدید و همچنین طراحی و ساخت داربست های زیستی بر پایه ی EABMs به منظور کنترل رفتار سلولی و بازسازی بافت انجام شده است (Roacho-Perez et al., 2024; Zhang et al., 2023b). بافت قلب دارای معماری منحصربه فرد با قابلیت هدایت سیگنال های الکتریکی به منظور انقباض هماهنگ بین سلول ها است. در حالت ایده آل، سیستم کشت سلولی ای که هدف آن بازتولید یک اندام در شرایط آزمایشگاهی است باید بتواند فعل و انفعالات پیچیده ای را که بین محیط خارج سلولی،

1. Action Potential
2. Ion Channels
3. Gap Junction
4. Endogenous Bioelectricity
5. Exogenous Electric Field

پلیمری تقویت شده با نانولوله های کربنی از طریق تونل زنی یا جهش الکترون^۲ انجام می شود که همراه با اتصالات CNTها اتفاق می افتد و مسیر الکترونی پیوسته ای در شبکه ی CNTها فراهم می آورد (Zhu et al., 2004; Kota et al., 2007). با وجود اختلاف بین سازوکارهای انتقال سیگنال کاردیومیوسیت ها و مواد هادی مانند CNTها، هدف مطالعات بهبود سیگنال دهی الکتریکی از طریق مواد هادی است. از نانولوله های کربنی برای بهبود الاستیسیته ی مکانیکی و همچنین هدایت الکتریکی هیدروژل کلاژن استفاده شده است. هیدروژل کلاژنی حاوی ۱%wt CNT باعث رشد مناسب سلول های کاردیومیوسیت نوزاد موش صحرائی^۳ می شود، در حالی که ۲%wt CNT سمیت ایجاد می کند (Shin et al., 2013). سلول ها در حضور CNTها، علاوه بر تکثیر خوب و ریخت شناسی ناهمسانگرد، فنوتایپ های قوی آکتینین^۴ و Z-line موجب می شوند کاردیومیوسیت ها تپش هماهنگ تری با فرکانس بالاتر داشته باشند (Liu et al., 2008). با وجود اینکه این نظریه ها می توانند بیانگر اثر میدان الکتریکی در ماده ی هادی بر سلول باشند، سازوکار انتقال سیگنال در فصل مشترک بین CNTها و CMها هنوز مشخص نیست (Izadifar et al., 2018). باین همه، به دلیل سمیت سلولی این دسته از نانوساختارهای کربنی بر اثر ورود به غشای سلولی اخیراً بیشتر مطالعات به نانوساختارهای دوبعدی گرافن معطوف شده است. خانواده ی گرافن مواد نسبتاً نوظهوری هستند. آن ها از صفحه ای دوبعدی از اتم های کربن، که در شبکه ای شش ضلعی قرار گرفته اند، تشکیل شده اند. با داشتن خواص منحصر به فرد، به دلیل ساختار اتمی و توزیع الکترونیکی، گرافن می تواند محیط ضدباکتریایی و ضد میکروبی مناسبی را برای تکثیر تمایز سلول های بنیادی را به وجود آورد (Norahan et al., 2019a) و لذا توجه محققان بسیاری را که در زمینه ی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی فعالیت می کنند به خود جلب کرده است. اکسید گرافن (GO) و اکسید گرافن کاهش یافته (rGO) دو مشتق اصلی گرافن هستند که خواص الکتروشیمیایی و فیزیکی مطلوب و قابل تنظیم را نشان می دهند. اگرچه رسانایی آن از گرافن کمتر است، آب دوستی فوق العاده ای از خود نشان می دهد و پراکندگی آبی به دلیل وجود گروه های عاملی حاوی اکسیژن است

شده اند، شکل های آلوتروپیک کربن، اندازه، خواص مکانیکی و شیمی سطح متفاوت به آن ها خواص متنوعی می بخشد (Kinloch et al., 2018). در میان آن ها، مواد مبتنی بر گرافن و CNTها، به دلیل ویژگی های مکانیکی بی نظیر، پایداری شیمیایی، سطح ویژه ی بزرگ و رسانایی الکتریکی بالا، بیشترین کاربرد را در مهندسی بافت برای افزایش عملکرد مکانیکی و رسانایی ماتریس پلیمری دارند (Maiti et al., 2019). مواد زیستی مبتنی بر CNTها رسانایی الکتریکی خوب، استحکام مکانیکی بالا، سطح ویژه ی بالا و خواص شیمیایی و حرارتی پایدار را نشان می دهند (Dozois et al., 2017). این ویژگی های منحصر به فرد آن ها را برای استفاده در داربست های قلبی برای حمایت از رشد سلولی جذاب می کند. در سال های اخیر، داربست های زیستی متعددی مبتنی بر بسپارهای طبیعی و مصنوعی مانند کلاژن (Liu et al., 2008)، فیبروئین ابریشم (Tufan et al., 2023)، پلی وینیل الکل / کیتوسان (Abedi et al., 2021; Mombini et al., 2019)، ژلاتین / پلی کاپرولاکتون (PCL) (Suh et al., 2022) حاوی CNT برای کاربردهای قلبی توسعه یافته اند. بررسی ها نشان می دهد که تماس مستقیم نانولوله های کربنی چنددیواره با غشای سلول های CM تغییرات ویژه ای در رفتار الکتریکی غشای سلول پدید می آورد (Martinelli et al., 2012). همچنین، این مواد قابلیت تحریک تکثیر میوسیت های قلبی نابالغ را دارند و می توانند فعالیت های متابولیکی و رشد سلول ها را افزایش دهند. به علاوه، با جهت گیری یکسان، می توانند پتانسیل آستانه ی منفی تری را در سطح سلول ایجاد کنند و سپس شار کلسیمی و توزیع مجدد مواد سیتوپلاسمی را بیشتر از سایر مشتقات این دسته از مواد افزایش دهند و با جلوگیری از آریتمی رفتار سلولی را بهبود بخشند (Kharaziha et al., 2014). همچنین، این دسته از نانوساختارهای رسانا با فعال کردن مسیر سیگنالی integrin-β1 شکل گیری دیسک های بینابینی^۱ را افزایش می دهند که این امر اتصال سلول به سلول در سطح الکتریکی و مکانیکی را بهبود می بخشد. سازوکار انتشار سیگنال در CMها بر پایه ی دیپلاریزاسیون غشای سلول است که بر اثر جریان یون (Na⁺، K⁺ و Ca²⁺) از طریق کانال های مختلف در غشای سلول انجام می شود (Satin et al., 2004). هدایت الکتریکی کامپوزیت های

1. Intercalated Disc
2. Electron hopping
3. Neonatal rat myocytes
4. Actinin

تکنیک غوطه‌وری با ضخامت و تخلخل متغیر برای استفاده در مهندسی بافت قلب توسعه داده شد (Pilato et al., 2023). ارزیابی‌های بیولوژیکی نشان داد که داربست الکترواکتو قادر به تقویت چسبندگی و رشد سلولی HL-1 عضله قلبی بدون تداخل در ریخت‌شناسی سلول است. همچنین، نتایج وسترن بلات افزایش بیان نشانگرهای قلبی کانکسین ۴۳ و Nkx ۲/۵ سلول‌های کشت‌شده بر روی داربست GO1-PEI در مقایسه با نمونه‌های کنترل را نشان داد (شکل ۳ الف). به‌طور کلی، داربست‌های هیبریدی GO-PEI خواص مورد نیاز برای سازمان‌دهی ساختارهای بافت قلب را از خود نشان دادند (Pilato et al., 2023). از این رو، این مواد پتانسیل استفاده به‌عنوان مدل بافتی برای مطالعات دارویی یا سامانه‌ای جذاب برای مهندسی بافت قلب را دارند.

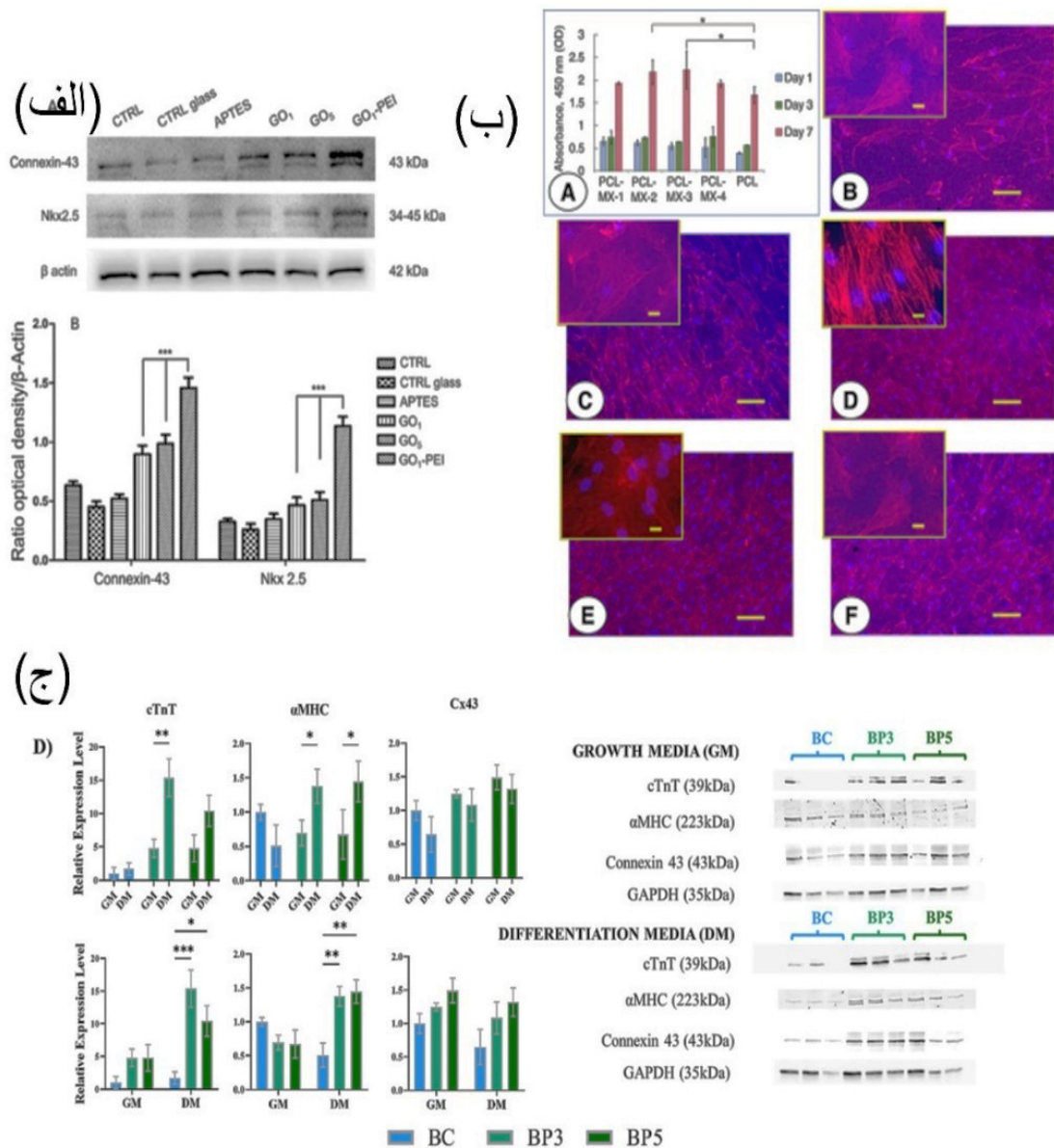
۴-۱-۱-۲- زیست‌مواد مبتنی بر فلز

فلزات زیست‌سازگار با سطح ویژه بالا و اصلاح سطحی آسان و مقاومت در برابر اکسیداسیون و فرسایش می‌توانند کارایی بازسازی بافت را ارتقا دهند (Mody et al., 2010). نانوساختارهای طلا (AuNMs) از جمله نانوذرات طلا (AuNPs) (Shevach et al., 2014)، نانومیله‌های طلا (AuNRs) (Esmacili et al., 2024) و نانوسیم‌های طلا (AuNWs) (Ganji et al., 2016) مواد تقویت‌کننده‌ای هستند که معمولاً برای بهبود هدایت الکتریکی و استحکام مکانیکی داربست‌های مهندسی بافت استفاده می‌شوند. ادغام AuNP در ماتریس‌های خارج‌سلولی (Shevach et al., 2014) و هیدروژل‌های مصنوعی و طبیعی از جمله تیول-۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات (HEMA) (You et al., 2011)، کیتوسان (Baei et al., 2016)، کلاژن (Hosoyama et al., 2018) و کلاژن/هیورونیک اسید (Tohidi et al., 2022; Tohidi et al., 2024) می‌توانند داربست‌هایی کامپوزیتی با سفتی و رسانایی شبیه به بافت طبیعی میوکارد و قابلیت کاربرد در مهندسی بافت را تولید کنند. استفاده از AuNRs در جوهر زیستی آلژینات/GelMA موجب بهبود بیشتر چسبندگی سلولی در مقایسه با ساختار فاقد نانوذرات می‌شود (Zhu et al., 2017).

(Norahan et al., 2019b). علاوه بر این، سطح ویژه بزرگ گرافن و مشتقات آن می‌تواند بارگذاری و رهاسازی گونه‌های زیست‌فعال را تسهیل کند (Ovcharenko et al., 2020).

اگرچه به نظر می‌رسد گرافن در اکثر مطالعات نانو ساختاری زیست‌سازگار است، هنوز لازم است تأثیرات جانبی سمی بالقوه‌ی آن به‌دقت ارزیابی شود و سازوکارهای متابولیکی آن در کاربردهای بیولوژیکی خاص شناسایی شود. در مقایسه با گرافن و مشتقات آن، داربست‌های کامپوزیتی مبتنی بر گرافن می‌توانند سمیت سلولی ناشی از تماس مستقیم بین گرافن و سلول‌ها را به‌خوبی کاهش دهند. بنابراین، داربست‌های رسانای الکتریکی مبتنی بر گرافن مانند داربست نانولیفی GR/PCL (Hitscherich et al., 2018)، هیدروژل GR/GelMA (Lee et al., 2019) و غشاهای نانولیفی فیبروئین ابریشم/rGO (Zhao et al., 2018) از جنبه‌ی کاربرد گسترده‌اشان در مهندسی بافت قلب و ترمیم آن بررسی شده‌اند. داربست کامپوزیتی از ترکیب کیتوسان با GO رسانایی الکتریکی قابل‌مقایسه‌ای با بافت طبیعی قلب را نشان داد که این امر به بهبود بیان پروتئین و ژن‌های مسئول انقباض ماهیچه و جفت‌شدگی الکتریکی منجر شد (Jiang et al., 2019). علاوه بر این، rGO به‌عنوان نانومواد تقویت‌کننده‌ی رسانا در مواد کامپوزیت پلیمری برای تقلید از خواص الکترومکانیکی بافت طبیعی میوکارد مانند کلاژن/rGO (Norahan et al., 2019b) الکتروریسی فیبروین ابریشم/rGO (Zhao et al., 2018) استفاده می‌شود. با ادغام rGO در شبکه‌ی هیدروژلی GelMA، نرخ تپش کاردیومیوسیت‌ها روی هیدروژل rGO-GelMA از کلاسترهای سلولی روی GelMA بالاتر بود. علاوه بر این، حضور شبکه‌ی rGO هادی در هیدروژل GelMA مسیرهای بیشتری برای عبور مستقیم جریان الکتریکی فراهم می‌آورد و بنابراین باعث کاهش امپدانس برای توزیع مجدد بار^۱ و انتشار پتانسیل عمل می‌شود (Shin et al., 2016). اخیراً نشان داده شد که ادغام rGO آمین‌دار در ماتریس هیبریدی متشکل از اکسید آلژینات و بافت سلول‌زدایی قلب به بهبود خواص رسانایی، مکانیکی، تزریق‌پذیری و خواص زیستی (از جمله چسبندگی و تکثیر سلول‌های قلبی) منجر می‌شود (Mousavi et al., 2021). در مطالعه‌ی دیگری، داربست زیستی با ساختارهای لایه‌ای هیبریدی متشکل از پلی‌اتیلن ایمن (PEI) و GO با استفاده از

¹. Charge redistribution



شکل ۳. الف) بیان نشانگرهای قلبی کانکسین ۴۳ و Nkx ۲/۵ وسط سلول‌های HL-1 کشت شده بر روی داربست زیستی لایه‌ای هیبریدی متشکل از پلی اتیلن ایمن (PEI) و GO با تعداد لایه‌های گوناگون (Pilato et al., 2023؛ ب) میزان زنده‌مانی و تصاویر میکروسکوپ فلورسنت از سلول‌های کشت شده فیروبلاست‌های پوستی انسانی بر روی داربست‌های PCL پوشش داده شده با تعداد لایه‌های مختلف مکسین (Diedkova et al., 2023 ج) تمایز سلول‌های H9c2 کشت شده بر روی داربست‌های نانوسلولز باکتریایی حاوی نانوذرات ppy به سمت سلول‌های قلبی با افزایش بیان نشانگرهای قلبی (Srinivasan et al., 2023)

علاوه بر این، نانوذرات طلا بین دیواره‌های تخلخل پلیمرها، که از نظر الکتریکی عایقاند، پل الکتریکی ایجاد می‌کند که نهایتاً موجب بهبود جفت‌شدگی سلول به سلول و انقباض هماهنگ ساختار قلب چاپ شده می‌شود (Zhu et al., 2017). برخی از مطالعات نشان دادند که تجمع زیستی و سمیت موضعی مرتبط با AuNM ها به اندازه و شکل آن‌ها بستگی دارد که نانوساختارهای کوچک‌تر می‌توانند تأثیرات بیشتری را القا کنند (Abdelhalim, 2011; Chithrani et al., 2006). علاوه بر

AuNM، سایر فلزات مانند نانوذرات نقره (AgNPs) رسانندگی عالی (Allison et al., 2017) و خواص ضد میکروبی ذاتی از خود نشان می‌دهند (Barras et al., 2018). برای نمونه، نشان داده شده است که ادغام نانوذرات نقره در ماتریس کلاژن، علاوه بر بهبود هدایت الکتریکی، تأثیرات ضد التهابی نیز از خود نشان می‌دهد (Alarcon et al., 2015).

مکسین (MXene) به دلیل رسانایی الکتریکی خوب، خواص ضد میکروبی، ظرفیت خازنی بالا و خواص مکانیکی بسیار خوب

علاوه بر این، نانوذرات طلا بین دیواره‌های تخلخل پلیمرها، که از نظر الکتریکی عایقاند، پل الکتریکی ایجاد می‌کند که نهایتاً موجب بهبود جفت‌شدگی سلول به سلول و انقباض هماهنگ ساختار قلب چاپ شده می‌شود (Zhu et al., 2017). برخی از مطالعات نشان دادند که تجمع زیستی و سمیت موضعی مرتبط با AuNM ها به اندازه و شکل آن‌ها بستگی دارد که نانوساختارهای کوچک‌تر می‌توانند تأثیرات بیشتری را القا کنند (Abdelhalim, 2011; Chithrani et al., 2006). علاوه بر

در زمینه مهندسی بافت بسیار مورد توجه قرار گرفته است (Koohkhezri et al., 2024; Lotfi et al., 2023). این دسته از مواد قابلیت بهبود خواص رسانایی و آب‌دوستی ماتریس‌های بسیاری از جمله PCL را دارند (Asaro et al., 2023). در سال‌های اخیر از مکسین به‌عنوان نانوافزودنی به‌منظور بهبود خواص زیست‌فعالی ماتریس‌های بسیاری شامل PEG و PCL به‌منظور افزایش بلوغ سلول‌های قلبی نیز استفاده شده است (Basara et al., 2022; Diedkova et al., 2023). دیاکوا و همکاران (Diedkova et al., 2023) پتانسیل کاربردی ماتریس نانولیفی PCL پوشیده‌شده با مکسین با تعداد لایه‌های گوناگون با تکنیک غوطه‌وری در مهندسی بافت را ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که داربست‌های کامپوزیتی پوشش‌داده با دو و سه لایه مکسین اتصال سلولی خوب و اثر ضدباکتریایی دارند و همچنین سرعت تکثیر سلولی در داربست‌های حاوی مکسین به‌طور قابل توجهی بالاتر از داربست خالص PCL است (شکل ۳). در مطالعه‌ی دیگری، بسترهای رسانای کامپوزیتی با ترکیب کلژن نوع I و $Ti_3C_2T_x$ MXen برای مهار عملکرد زیستی جزء پروتئین و افزایش سفتی و هدایت الکتریکی منطبق بر خواص بافت طبیعی قلب طراحی شدند. این مطالعه‌ی آزمایشگاهی قابلیت بستر هیبریدی رسانای مهندسی‌شده را برای بازسازی بافت قلب نشان داد (Asaro et al., 2023). در پژوهشی بسارا و همکاران (Basara et al., 2022) قابلیت سازه‌های پرینت‌شده‌ی کامپوزیتی پلی‌اتیلن گلیکول/ $Ti_3C_2T_x$ MXene با ساختار منظم و رسانایی الکتریکی مطابق با بافت طبیعی قلب برای کاربرد در مهندسی بافت قلب را بررسی کردند. نتایج نشان داد این ترکیب کامپوزیتی پتانسیل بالقوه‌ای در ساخت پچ‌های قلبی به‌عنوان رویکرد درمانی برای انفارکتوس میوکارد از طریق بهبود بیان نشانگرهای قلبی دارد (Basara et al., 2022).

۴-۱-۱-۳- بسپارهای رسانا

بسپارهای رسانا دسته‌ای از مواد آلی تعریف می‌شوند که نه‌تنها خواص الکتریکی و نوری منحصربه‌فردی مشابه با فلزات و نیمه‌رساناها دارند، بلکه خواص جذاب دیگری همچون سهولت تولید و پردازش را نیز از خود نشان می‌دهند. رسانایی این دسته از مواد به پرش الکترون‌ها در داخل و بین زنجیره‌های پلیمری نسبت داده می‌شود. رسانایی این پلیمرها به اندازه، گروه‌های عاملی و توزیع بار آن‌ها بستگی دارد (Nezakati et al., 2023).

بسپارهای رسانایی، که معمولاً برای بازسازی بافت قلب استفاده می‌شوند، پلی‌پیرول (PPy)، پلی‌آنیلین (PAni)، پلی (۴،۳-اتیلن دی‌اکسی تیوفن) (PEDOT) هستند که در دسته‌ی مواد نیمه‌هادی قرار می‌گیرند ($\sigma = 10^{-5}-10^{-2}$ S/cm) (Lalegül-Ülker et al., 2018; Ning et al., 2018). به‌دلیل محدودیت‌های مکانیکی (مانند شکنندگی) و فرایندپذیری ضعیف، بسپارهای رسانا برای کاربرد در مهندسی بافت قلب معمولاً با بسپارهای زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار ترکیب می‌شوند (Guo & Ma, 2018). پلی‌پیرول، به‌دلیل زیست‌سازگاری خوب و رسانایی قابل تنظیم و سهولت سنتز، توجه بسیاری را در مهندسی بافت قلب به خود جلب کرده است (Parchehbaf-Kashani et al., 2020). علاوه‌براین، PPy قادر است اتصال و آزادسازی داروها را به‌صورت الکتروشیمیایی به‌دلیل داشتن گروه‌های باردار کنترل کند. به‌منظور کنترل رفتار سلول‌های قلبی، PPy را می‌توان با زیست‌مواد مختلف ترکیب کرد یا روی آن قرار داد. برای نمونه، ماتریس‌های پلیمری حاوی ppy شامل فیلم‌های PCL (Spearman et al., 2015)، نانوالیاف الکترورسی‌شده‌ی ژلاتین/ PCL (Kai et al., 2011)، فیلم‌های کیتوسان/ PCL (Talebi et al., 2019)، داربست‌های فیبروین ابریشم با شیارهای نانومقیاس (Tsui et al., 2018) و پچ PGS حاوی دارو (Zanjanizadeh et al., 2020) و نانوسلولز باکتریایی (Srinivasan et al., 2023) پتانسیل عملکردی منحصربه‌فردی برای کاربرد در مهندسی بافت قلب از خود نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای، به‌منظور تقلید از ریزمحیط سلول‌های قلبی، ساختار سه‌بعدی رسانا بر پایه‌ی نانوسلولز باکتریایی حاوی نانوذرات ppy توسعه داده شد (Srinivasan et al., 2023). ارزیابی‌ها نشان داد که نانوذرات PPy با بهبود خواص فیزیکی، از جمله رسانایی و زبری سطح و خواص ترشوندگی، چسبندگی و زنده‌مانی سلولی و همچنین بیان نشانگرهای عملکردی قلبی به‌سمت فنوتایپ کاردیومیوسیت مانند سلول‌های رده‌ی مایوبلاست H9c2 را بیشتر از داربست نانوسلولزی افزایش می‌دهند که این امر بیانگر تمایز بالاتر سلول‌های H9c2 است (شکل ۳). سونگ و همکاران (Song et al., 2019) هیدروژل تزریق‌پذیر متشکل از PPy/پلی (اسید گلیکولیک) (PGA) پوشش‌داده‌شده با DA را توسعه دادند. پس از تزریق، سیم‌پیچ‌های الاستیک به‌صورت

قلبی هستند. در مقایسه با حلالیت ضعیف PPy و PANi در آب، کامپوزیت رسانای PEDOT: پلی استایرن سولفونات (PEDOT:PSS) ترکیب شده با شبکه‌ی بسپاری ژلاتین پراکندگی بهتر در آب و سطح بالایی از زیست‌سازگاری را نشان می‌دهد (Roshanbinfar et al., 2018). در مطالعه‌ی دیگری، هیدروژلی با قابلیت چاپ متشکل از PVA و بسپار رسانای PEDOT با خواص رسانایی و استحکام مکانیکی مطلوب برای تقویت انتشار تکانه و سیگنال‌های الکتریکی به‌منظور بهبود پتانسیل عملکردی بچ‌های طراحی در درمان کاردیومیوپاتی‌ها به کار گرفته شده است (Kayser & Lipomi, 2019). علاوه بر این، به دلیل رسانایی یونی و الکترونی و پایداری الکتروشیمیایی، PEDOT به‌عنوان پوشش سطح رسانا روی زیست‌الکترودها برای نظارت طولانی‌مدت سیگنال‌های الکتریکی در بافت‌های الکترواکتیو یا اعمال تحریک الکتریکی برای تعدیل رفتارهای سلولی استفاده شده است (Kayser & Lipomi, 2019).

۴-۱-۲- زیست‌مواد پاسخ‌گو به محرک‌های خارجی

۴-۱-۲-۱- زیست‌مواد پیزوالکتریک

مواد پیزوالکتریک، به دلیل قابلیت‌های تبدیل الکترومکانیکی و انعطاف‌پذیری برای مقابله با چالش‌های مربوط به ارسال سیگنال الکتریکی تهاجمی، در درمان احیاکننده نویدبخش هستند. مواد پیزوالکتریک می‌توانند جریان‌های الکتریکی را در سراسر بافت مورد نظر ایجاد کنند و با تقلید از میدان الکتریکی درون‌زا برای هدایت ارتباطات درون‌سلولی، انتقال یون و فعالیت‌های عصبی استفاده شوند (Liu et al., 2021). عموماً اعتقاد بر این است که سازوکار تحریک الکتریکی این مواد شبیه به سازوکار تحریک الکتریکی از طریق ماده‌ای رسانا است که عمدتاً بر روی پتانسیل غشایی، کانال‌های یونی، گیرنده‌های غشایی و ترکیبات ECM تمرکز دارد. پیزوالکتریک از ماهیت غیرمتمقارن مواد از جمله ساختار بلوری غیرمتمقارن در مواد پیزوالکتریک معدنی و ساختار و جهت‌گیری مولکولی غیرمتمقارن در مواد پیزوالکتریک آلی منشأ می‌گیرد و با اعمال نیروی مکانیکی بارهای مثبت و منفی در سطوح مخالف ماده ایجاد و جمع می‌شود (Chorsi et al., 2019). مواد پیزوالکتریک با دو اثر متضاد مشخص می‌شوند: اثر پیزوالکتریک مستقیم (تولید الکتریسیته تحت فشار اعمال‌شده) و اثر پیزوالکتریک

شبکه‌ی سه‌بعدی رسانا شکل گرفتند که نه تنها می‌تواند عملکرد قلب را تعدیل کند، بلکه می‌تواند نیروی انقباضی CMها را نیز اندازه‌گیری کند.

پلی‌آنیلین یکی دیگر از پلیمرهای رسانای متداول مورد استفاده در مهندسی بافت قلب است، زیرا خواص مطلوبی مانند زیست‌سازگاری، فعالیت الکتریکی خوب، در دسترس بودن و فرایندپذیری آسان دارد (Qazi et al., 2014a). بررسی‌های گسترده‌ای درباره‌ی این بسپار در تولید بچ‌های قلبی رسانای الکتریکی، بر پایه‌ی هیدروژل تزریق‌پذیر کیتوسان/ژلاتین و گلیسرول فسفات (Kazemi et al., 2022) بر پایه‌ی بستر نانولیفی کلاژن (Sirivisoot et al., 2014)، ساختارهای پرینت‌شده بر پایه‌ی کیتوسان/فیبروژل ابریشم، هیدروژل فیبرین، ژلاتین (Roshanbinfar et al., 2020)، غشاهای الکترورسی‌شده PCL (Li et al., 2017)، هیدروژل‌های فیبرین و داربست‌های الکترورسی‌شده PGS (Qazi et al., 2014b) انجام شده است. اخیراً داربست‌های نانولیفی ژلاتین/PCL حاوی PANi با خواص فیزیکوشیمیایی مطلوب از طریق الکترورسی پس از انحلال در مخلوط اسیدفرمیک/استیک ساخته شدند (Gil-Castell et al., 2022). ریخت‌شناسی، زیست‌سازگاری، هدایت الکتریکی و تجزیه‌پذیری داربست‌های الکترورسی‌شده حاصل را می‌توان با کنترل زمان انحلال و درصد ژلاتین به‌خوبی تنظیم کرد. با این حال، سمیت سلولی، زیست‌تخریب‌پذیری و حلالیت ضعیف در آب مسائل رایج برای پلیمرهای رسانا در کاربرد مهندسی بافت هستند (Lalegül-Ülker et al., 2018; Mota et al., 2019). به‌منظور بهبود زیست‌سازگاری و به حداقل رساندن سمیت سلولی، اغلب اصلاحات شیمیایی نیاز است. در مطالعه‌ای نشان داده شد زیست‌سازگاری الیاف PANi هنگام ترکیب ساختار هسته-پوسته متشکل از ترکیب PLA/PANi به‌عنوان هسته و PLA یا PLA/PEG به‌عنوان پوسته از طریق الکترورسی دومحوره^۱ بهبود می‌یابد (Bertuoli et al., 2019).

اخیراً PEDOT به دلیل رسانایی خوب و زیست‌سازگاری بالا توجه بسیاری را به خود جلب کرده است (Del Valle et al., 2007). مطالعات نشان داده است داربست‌های زیستی حاوی پلیمرهای رسانا با ارسال پالس‌های الکتریکی قادر به افزایش ضربان هم‌زمان CMها، افزایش ارتباطات سلول-سلول و تمایز

آن پلی‌ال-لاکتیک اسید (PLLA)، پلی‌هیدروکسی بوتیرات-کو-هیدروکسی والرات (PHBV) و پلی‌آمید هستند ([Zaszczyńska et al., 2020](#)). در این میان، PVDF و کوپلیمرهای آن یکی از زیست‌بسپارهای پیزوالکتریک هستند که بیشتر بررسی شده‌اند. این پلیمر از مونومر -CH₂-CF₂- تشکیل شده است، اما آرایش‌های مختلف اتم‌های هیدروژن و فلوئور به شکل‌گیری پنج فاز بلوری (α ، β ، γ ، δ ، ϵ) منجر می‌شود. فازهای β ، γ و δ دارای گشتاورهای دوقطبی دائمی هستند و مانند فازهای پیزوالکتریک رفتار می‌کنند ([Jacob et al., 2018](#)). افزایش درصد فاز بلوری β با تبدیل فاز α به فاز β از طریق کشش یا قطبش ممکن است ([Liu et al., 2017](#)). البته پلی‌وینیلیدین فلوراید تری‌فلورو اتیلن [P(VDF-TrFE)] در مقایسه با PVDF دارای خواص مطلوب‌تری از جمله بلورینگی بهتر، انعطاف‌پذیری بیشتر، خواص مکانیکی بهتر، ضریب پیزوالکتریک بالاتر (pC/N) (30) و همچنین پایداری خواص پیزوالکتریک در محیط‌های بیولوژیکی است که آن را برای کاربردهای مهندسی بافت جذاب‌تر می‌کند ([Chorsi et al., 2019](#); [Jacob et al., 2018](#)). اگرچه این بسپار آب‌گریزتر از PVDF است، آب‌دوستی آن را می‌توان با اصلاح سطح بهبود بخشید ([Wang et al., 2018](#)). به‌هرروی، اگرچه بسپارهای پیزوالکتریک پردازش و انعطاف‌پذیری بهتری دارند، ضرایب پیزوالکتریک آن‌ها در مقایسه با پیزوسرامیک‌ها نسبتاً کمتر است. بنابراین، مواد کامپوزیتی پیزوالکتریک توسعه یافته‌اند تا مزایای پیزوسرامیک‌ها و بسپارهای پیزوالکتریک را ترکیب کنند، و در نتیجه چشم‌انداز کاربرد گسترده‌تری دارند. داربست‌های مهندسی بافت مبتنی بر پلیمرهای پیزوالکتریک باید ریخت‌شناسی و ساختار ECM بافت را تقلید کنند و دارای درصد فاز قطبی بالایی باشند که مسئول پیزوالکتریک بالا است ([Li et al., 2019](#)).

الکترورسی، به‌عنوان رایج‌ترین روش مورد استفاده برای ساخت الیاف پیزوالکتریک، با اعمال کشش مکانیکی و میدان الکتریکی تشکیل فاز β قطبی را تسهیل می‌کند و به القای پیزوالکتریک در الیاف PVDF منجر می‌شود ([Ribeiro et al., 2018](#)). از طرف دیگر، به‌منظور بهبود خواص پیزوالکتریک ماتریس‌های بسپاری از نانوافزودنی‌هایی متنوعی مانند BaTiO₃ ([Kabir et al., 2022](#))، نانوذرات فلزی اکسید روی (ZnO) ([Deng et al., 2019](#); [Fotouhi Ardakani et al., 2022](#)).

معکوس (تغییر شکل ماده در پاسخ به میدان الکتریکی اعمال‌شده). در پاسخ به محرک‌های فیزیکی مربوطه، هر دو اثر می‌توانند به‌عنوان محرک برای بازسازی بافت‌های مختلف عمل کنند. در سال‌های اخیر، زیست‌مواد پیزوالکتریک گوناگونی از جمله پیزوسرامیک‌ها و پیزوبسپارها به‌عنوان کاندیدای امیدوارکننده‌ای برای کاربرد در مهندسی بافت و پزشکی بازساختگی ظاهر شده‌اند که در این بخش به معرفی این دسته از مواد پرداخته می‌شود.

۴-۱-۲-۲- پیزوسرامیک‌ها

سرب زیرکونات تیتانات (PZT) با ضریب پیزوالکتریک تا ۲۰۰-۳۵۰ pC/N کاربرد گسترده‌ای در صنایع الکترونیک، دارد، ولی به دلیل سمیت نمی‌تواند در زیست‌پزشکی استفاده شود. سایر پیزوسرامیک‌های رایج شامل ($d_{33} = 191$ pC/N) LiNbO₃، لیتیم سدیم پتاسیم نیوبات ($d_{33} = 98$ pC/N) و ($d_{33} = 160$ pC/N) Na_{0.5}K_{0.5}NbO₃ نیز به دلیل چقرمگی ضعیف و مقاومت در برابر اعوجاج کاربرد محدودی در مهندسی بازساختی دارند ([Zhang et al., 2023b](#)). این مواد معمولاً به‌عنوان مواد افزودنی یا تقویت‌کننده استفاده می‌شوند تا داربست را به‌لحاظ خواص پیزوالکتریک و مکانیکی تقویت کنند. در این میان، BaTiO₃ برای ترمیم قلب استفاده شده است، چون علاوه بر زیست‌سازگاری به بازسازی بهتر قلب نیز کمک می‌کند ([Khalil et al., 2023](#)).

۴-۱-۲-۳- پیزو بسپارها

اگرچه خواص پیزوالکتریک بسپارهای پیزوالکتریک به خوبی پیزوسرامیک‌ها نیستند، دارای انعطاف‌پذیری و زیست‌سازگاری بهتری هستند و می‌توانند به روش‌های گوناگون پردازش شود. ضرایب پیزوالکتریک این دسته از مواد را می‌توان با اصلاح روش ساخت و آماده‌سازی مانند ترکیب با نانوافزودنی‌ها، انجام دادن عملیات حرارتی و اعمال کشش یا قطبش در امتداد جهت کشش کنترل کرد ([Ma et al., 2019](#)). مطالعات نشان داده‌اند که بسپارهای پیزوالکتریک می‌توانند الزامات زیست‌مواد مهندسی بافت را از نظر زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری برآورده کنند ([Marino et al., 2024](#)). بسپارهای پیزوالکتریک طبیعی شامل کیتوزان، کلاژن، کراتین، سلولز و بسپارهای پیزوالکتریک مصنوعی شامل پلی‌وینیلیدین فلوراید (PVDF) و کوپلیمرهای

کوپلیمر آن دارای مزایای مطلوبی هستند، کاربردهای زیست پزشکی آن‌ها معمولاً به دلیل عدم تجزیه‌ی زیستی ذاتی و زیست سازگاری کم آن‌ها محدود است. برای این منظور، اخیراً برخی از پلیمرهای زیست تخریب پذیر و زیست سازگار پیزوالکتریک به عنوان بستری برای تحریک الکتریکی بازسازی بافت یا به عنوان دستگاه‌های زیست الکترونیک قابل کاشت برای نظارت بر نیروهای فیزیولوژیکی مورد توجه قرار گرفته‌اند (Adadi et al., 2020). برای نمونه، در مطالعه‌ای نشان داده شد که الکترورسی می‌تواند باعث القای پیزوالکتریک وابسته به قطر فیبر در نانوالیاف PLLA شود (Tai et al., 2021).

شایان ذکر است که جهت گیری الیاف پیزوالکتریک PLLA تأثیر قابل توجهی بر تمایز سلول‌های بنیادی می‌گذارد. فیبروئین ابریشم (SF) یکی دیگر از بسپارهای پیزوالکتریک با بلورینگی قابل تنظیم است که دارای پیزوالکتریک ذاتی است (Yu cel et al., 2011). مطالعات نشان داده است که ادغام میدان الکتریکی بالا و تبخیر سریع حلال در طول فرایند الکترورسی موجب هم‌ترازی بالای زنجیره‌های پلیمری و جهت گیری دوقطبی در داخل الیاف می‌شود و در نتیجه خواص پیزوالکتریک برجسته‌ای مشاهده می‌شود (Sencadas et al., 2019).

با توجه به آنچه بیان شد، بسپارهای پیزوالکتریک می‌توانند میدان الکتریکی داخلی تحت تغییر شکل ایجاد کنند، لذا کاربرد بالقوه‌ای برای تحریک الکتریکی درجا برای بازسازی قلب دارند. ویژگی‌های تبدیل الکترومکانیکی پلیمرهای پیزوالکتریک پتانسیل بالایی برای اندازه‌گیری نیروی انقباضی ایجاد شده توسط بافت‌های قلبی مهندسی شده برای سنجش بیولوژیکی در زمان واقعی دارد. اما باید در نظر داشت استفاده از اثر پیزوالکتریک مستلزم اعمال محرک‌های مکانیکی متناوب است که ممکن است چالش‌های خاص خود را داشته باشد. برای مثال، هنگامی که از امواج ماورای صوت به عنوان محرک استفاده می‌شود، این امواج ممکن است توسط بافت‌های بدن ضعیف شوند (Cafarelli et al., 2021)؛ بدان معنی که کارایی تحریک توسط امواج ماورای صوت برای بافت‌های عمیق داخل بدن محدود است. بنابراین، هنوز چالشی برای توسعه‌ی مواد الکترواکتیو که می‌توانند امکان ارسال میدان‌های الکتریکی را به نقاط عمیق‌تر فراهم کنند وجود دارد.

چهارچوب‌های آلی فلزی (MOFs) (Moghadam et al., 2020)، GO و CNTها (Abbasipour et al., 2017) استفاده می‌شود. برای مثال، ادغام نانوکوره‌های اکسید روی در محلول PVDF می‌تواند میدان الکتریکی موضعی را در حین الکترورسی افزایش دهد، که این کار به محتوای فاز β در نانوالیاف الکترورسی شده منجر می‌شود و خروجی الکتریکی حاصل از آن‌ها، همان‌طور که انتظار می‌رفت، افزایش می‌یابد (Deng et al., 2019). در مطالعه‌ای، هیستریج و همکاران (Hitscherich et al., 2016) قابلیت داربست‌های مبتنی بر PVDF-TrFE را در تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های قلبی بررسی کردند. نتایج نشان داد سیگنال‌های الکتریکی ایجاد شده بر اثر نیروی مکانیکی ایجاد شده توسط تپش سلولی چسبندگی، بقا، کشیدگی سلولی و انقباض خودبه‌خود سلول‌های قلبی را بهبود بخشید.

ادادی و همکاران (Adadi et al., 2020) عملکرد سنسوری الیاف الکترورسی PVDF-TrFE و فعالیت بیولوژیکی آن را بررسی کردند. در این مطالعه نشان داده شد الیاف PVDF-TrFE با جهت گیری موازی، در مقایسه با الیاف با جهت گیری تصادفی، توانایی بیشتری برای پشتیبانی از انقباض و حفظ یکپارچگی CMها به دلیل داشتن درصد فاز بلوری β بالاتر و خواص مکانیکی بهتر دارند. علاوه بر این، داربست‌های تولید شده PVDF-TrFE با موفقیت به عنوان سامانه‌ای برای تمایز iPSCها به CMها استفاده شده‌اند. پتانسیل کاربردی داربست‌های الکترواکتیو بر پایه‌ی PVDF و گرافن اکسید در مهندسی بافت قلب نیز توسط گروه‌های مختلف ارزیابی شد (Doustvandi et al., 2023; Meira et al., 2024).

در این مطالعات نشان داده شد که حضور نانوساختار گرافنی قابلیت بهبود خواص الکترواکتیویتی داربست PVDF و PVDF-TrFE را دارد. نتایج حاصل از ارزیابی بیولوژیکی نیز نشان داد که این نوع داربست‌ها قابلیت بهبود بیان نشانگرهای قلبی را دارند. داربست مهندسی شده‌ی نانولیفی PVDF پوشش داده شده با لایه‌ی گرافنی تحت میدان الکتریکی پالسی قادر به افزایش فنوتایپ قلبی سلول‌های H9c2 از طریق جفت‌شدگی محرک الکترومکانیکال بر اثر پدیده‌ی معکوس پیزوالکتریک است (Golafshan et al., 2024). اگرچه PVDF و

۴-۱-۲-۴- زیست‌مواد مگنتوالکتریک

این تنش مکانیکی از طریق ناحیه‌ی متصل به BaTiO_3 منتقل و به تولید سیگنال الکتریکی منجر می‌شود. در مطالعه‌ی دیگری، یک پیج قلبی نانولیفی، $\text{PVDF-CoFe}_2\text{O}_4$ ، با اثر هم‌افزایی مغناطیسی-الکتریکی را جینگ و همکاران توسعه دادند ([Jing et al., 2024](#)). نتایج نشان داد محرک مغناطیسی می‌تواند، از جنبه‌ی هم‌افزایی، اثری مثبت بر تکثیر سلول‌های H9c2 آسیب‌دیده‌ی استرس اکسیداتیو یا سلول‌های کاردیومیوسیت داشته باشد. همچنین، تحریک مغناطیسی-الکتریکی تنظیم بیوسنتز هورمون استروئید، افزایش آنزیم سدیم پتاسیم و افزایش Ca^{2+} داخل سلولی را بهبود می‌بخشد. بنابراین، نانوالیاف کامپوزیتی $\text{PVDF-CoFe}_2\text{O}_4$ به‌عنوان چسب مغناطیسی قابلیت درمان بالینی میوکارد آسیب‌دیده پس از انفارکتوس میوکارد را دارد. البته، موادی که از میدان‌های مغناطیسی برای تولید سیگنال‌های الکتریکی استفاده می‌کنند، معمولاً با محدودیت‌هایی در زیست‌سازگاری مواجه می‌شوند که این امر نیازمند توجه است. علاوه‌براین، توان الکتریکی تولیدشده اغلب محدود است و بازده تولید جریان از طریق میدان‌های مغناطیسی نسبتاً کم است و کارایی کلی را محدود می‌کند. در نتیجه، طراحی مواد برای تولید جریان با استفاده از میدان مغناطیسی به تولید الکتریکی پایدار و ثابت نیاز دارد.

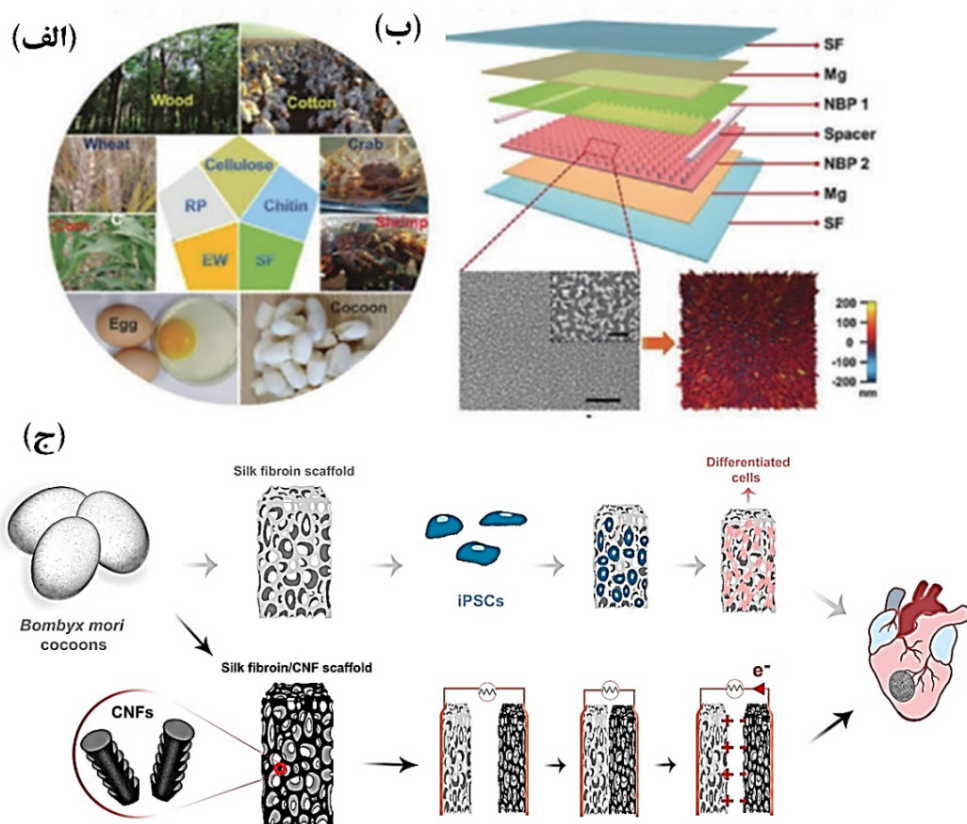
۴-۱-۲-۵- نانومولد تریبولکتریک

نانومولدهای تریبولکتریک^۳ (TENG) یکی دیگر از انواع سامانه‌های برداشت انرژی با قابلیت تبدیل انرژی مکانیکی به انرژی الکتریکی هستند که برای اولین بار تیم وانگ^۴ در ۲۰۱۲ پیشنهاد کرد ([Fan et al., 2012](#)). یکی از مزایای مهم TENGها توانایی آن‌ها در برداشت انرژی از حرکات بیومکانیکی انسان در زندگی روزمره مانند حرکت اندام، ضربان قلب و تنفس است ([Dong et al., 2017](#)). فناوری تولید سیگنال الکتریکی و برداشت انرژی این نوع نانومولدها بر دو اصل تریبولکتریفیکاسیون و القای الکترواستاتیک استوار است و نقش مهمی در کاربردهای پزشکی از جمله کنترل رفتار سلولی و بازسازی بافت آسیب‌دیده دارد ([Zhou et al., 2023b](#)). سامانه‌ی نانومولدهای تریبولکتریک از چهار بخش تشکیل شده‌اند: لایه‌ی تولیدکننده‌ی بار الکتریکی، لایه‌ی به دام انداختن بار الکتریکی، لایه‌ی جمع‌کننده‌ی بار

مگنتوالکتریک^۱ (ME) دسته‌ای دیگر از زیست‌مواد فعال الکتریکی هستند که می‌توانند میدان الکتریکی را به‌صورت غیرتهاجمی به سلول‌های قلبی اعمال کنند. مطالعات اخیر نشان داده است که تحریک از طریق میدان مغناطیسی باعث فعال شدن گیرنده‌های حساس متعدد در سطح سلول و همچنین مسیرهای سیگنالینگ مرتبط برای ارتقای فعالیت سلولی می‌شود ([Ferson et al., 2021](#)). برای مثال، راهبردی جدید برای ساخت پیج قلبی عملکردی با ترکیب آلزینات ماکرو متخلخل حاوی نانوذرات پاسخ‌دهنده‌ی مغناطیسی و استفاده از تحریک مغناطیسی خارجی ارائه شده است ([Sapir et al., 2014](#)). هم‌افزایی تحریک میدان مغناطیسی با ویژگی‌های نانوذرات محیط ایدئالی برای بهبود بلوغ عملکردی سلول‌های استخراج‌شده از بافت قلب نوزاد موش ایجاد می‌کند ([Sapir et al., 2014](#)). با این حال، پیچیدگی اعمال میدان‌های مغناطیسی و الکتریکی موضعی به‌تنهایی تأثیرات هم‌افزایی الکتریسیته و مغناطیس را محدود می‌کند. بنابراین، توسعه‌ی مواد مغناطیسی و کنترل هم‌زمان سیگنال‌های مغناطیسی و الکتریکی با اعمال میدان مغناطیسی خارجی به راهبردی جایگزین تبدیل شده است. این راهبرد معمولاً از ترکیب نانوذرات مغناطیسی با پلیمرهای پیژوالکتریک به دست می‌آید که، با قرار گرفتن آن‌ها در میدان مغناطیسی، محرک‌های الکتریکی و مکانیکی را برای سلول‌های مجاور فراهم می‌کنند ([Kopyl et al., 2021](#)). این دسته از EABMs به‌عنوان ابزاری ارزشمند برای تقلید محرک‌های بیوفیزیکی موجود در بافت‌های فعال الکتریکی بدن در شرایط آزمایشگاهی ارائه شده است. برای نمونه، مطالعه و ارزیابی‌های زیستی نشان داده است که فیلم‌های هیبریدی $\text{PVDF(TrFE)/CoFe}_2\text{O}_4$ قابلیت بهبود تکثیر و تمایز سلول‌های میوبلاست C2C12 از طریق اعمال تحریک مکانیکی و/یا الکتریکی را دارند ([Ribeiro et al., 2020](#)). در مطالعه‌ی دیگری، فانگوی^۲ و همکاران ([Qi et al., 2022](#)) تأثیرات جفت مغناطیسی-الکتریکی را از طریق طراحی ساختار هسته-پوسته‌ای متشکل BaTiO_3 و CoFe_2O_4 بررسی کردند. نتایج نشان داد که با قرار گرفتن این سامانه در میدان مغناطیسی، به‌دلیل حرکت و چرخش حوزه‌های مغناطیسی، سامانه دچار تغییر شکل می‌شود.

الکتريکی و لایه‌ی ذخیره‌کننده‌ی بار الکتريکی (Macário et al., 2022). این نانومولدها در چهار حالت تماس-جدایش، لغزیدن نسبی، تک‌الکتروود و آزاد طراحی و ساخته می‌شوند. پلیمرهایی مانند پلی‌تترافلوئورو اتیلن (PTFE) و فلوئوردار اتیلن پروپیلن (FEP) به دلیل داشتن الکترون بالا اغلب به‌عنوان لایه‌ی منفی استفاده می‌شود و زیست‌موادی مانند نایلون، ابریشم و غیره به‌عنوان لایه‌ی مثبت استفاده می‌شوند (Macário et al., 2022). در سال‌های اخیر، مواد دوبعدی (2D) برای استفاده در نانوژنراتورهای تریبوالکتريک به دلیل نسبت سطح به حجم بالا و تأثیرات کوانتومی با قابلیت ذخیره‌ی بار حاصل از القای الکترواستاتیک مورد توجه قرار گرفته‌اند (Zhou et al., 2023b). مواد دوبعدی متفاوتی مانند گرافن، مولیبدن دی‌سولفید، دی‌کالکوژنیدهای فلزات واسطه (TMDs)، Mxene و برخی هیبریدهای دوبعدی در ساخت TENG گزارش شده است (Zhou et al., 2023). برای نمونه، جیانگ و همکاران (Jiang et al., 2018) زیست‌تخریب‌پذیر را با استفاده از پلیمرهای طبیعی از جمله سلولز، کیتین، فیبروئین ابریشم، کاغذ

برنج (RP) و سفیده‌ی تخم‌مرغ (EW) توسعه داد (شکل ۴ الف و ب). این سامانه عملکرد تولید سیگنال الکتريکی بسیار خوبی را با حداکثر ولتاژ خروجی و جریان به ترتیب ۳۴ ولت و ۰/۳۲ میکروآمپر نشان داد. تجزیه‌پذیری زیستی این سامانه توسط لایه‌های کپسوله‌ی SF اصلاح‌شده کنترل می‌شود. در این مطالعه نشان داده شد که این سامانه قابلیت بهبود نیروی انقباضی CMها را پس از تحریک الکتريکی دارد که رویکرد جدیدی برای درمان اختلالات قلبی به شمار می‌رود (Jiang et al., 2018). در مطالعه‌ی دیگری، داربست‌های متخلخل مبتنی بر SF برای بهبود تمایز کاردیومیوژنیک سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) با برداشت انرژی از حرکت شبیه‌سازی‌شده‌ی قلبی در شرایط آزمایشگاهی طراحی شد (Tufan et al., 2023). شکل ۴ ج شماتیک این سامانه را نشان می‌دهد. شایان ذکر است که به‌کارگیری فناوری TENGها در مهندسی بافت قلب، علاوه بر تحریک الکتريکی سلول‌ها برای افزایش تمایز و بلوغ قلبی، قابلیت نظارت در زمان واقعی و در محل بافت بازسازی با تشخیص سیگنال‌های الکتريکی را فراهم می‌کند.



شکل ۴. الف) و ب) سامانه‌ی TENG مبتنی بر پلیمرهای طبیعی (Jiang et al., 2018) و ج) سامانه‌ی TENG مبتنی بر SF برای مهندسی بافت قلب (Tufan et al., 2023)

استفاده از مواد پاسخ‌گو به محرک است که داروها را در پاسخ به سیگنال‌های فیزیولوژیکی خاص آزاد می‌کند. مهندسی بافت و پزشکی بازساختی حوزه‌ی دیگری است که در آن زیست‌مواد هوشمند پتانسیل قابل توجهی ارائه می‌دهند. آن‌ها می‌توانند برای ترویج بازسازی و ترمیم بافت استفاده شوند و امکانات جدیدی برای درمان آسیب‌ها و بیماری‌ها ارائه دهند که شامل توسعه‌ی داربست‌ها و ماتریس‌هایی است که از رشد سلولی و تشکیل بافت حمایت می‌کنند.

۶- سپاسگزاری

بدین وسیله از مرکز نوآوری سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به دلیل فراهم آوردن بستر مناسب برای انجام دادن این مطالعه تقدیر و تشکر می‌کنیم.

مراجع

1. Abbasipour, M., Khajavi, R., Yousefi, A. A., Yazdanshenas, M. E., & Razaghian, F. (2017). The piezoelectric response of electrospun PVDF nanofibers with graphene oxide, graphene, and halloysite nanofillers: a comparative study. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 28(21), 15942-15952. <https://doi.org/10.1007/s10854-017-7491-4>
2. Abdelhalim, M. A. K. (2011). Exposure to gold nanoparticles produces cardiac tissue damage that depends on the size and duration of exposure. *Lipids in health and disease*, 10, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-205>
3. Abedi, A., Bakhshandeh, B., Babaie, A., Mohammadnejad, J., Vahdat, S., Mombeiny, R., Moosavi, S. R., Amini, J., & Tayebi, L. (2021). Concurrent application of conductive biopolymeric chitosan/polyvinyl alcohol/MWCNTs nanofibers, intracellular signaling manipulating molecules and electrical stimulation for more effective cardiac tissue engineering. *Materials Chemistry and Physics*, 258, 123842. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.123842>
4. Adadi, N., Yadid, M., Gal, I., Asulin, M., Feiner, R., Edri, R., & Dvir, T. (2020). Electrospun Fibrous PVDF-TrFe Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering, Differentiation, and Maturation. *Advanced Materials Technologies*, 5(3). <https://doi.org/10.1002/admt.201900820>
5. Akiyama, H., Ito, A., Sato, M., Kawabe, Y., & Kamihira, M. (2010). Construction of cardiac tissue rings using a magnetic tissue fabrication technique. *International Journal of molecular sciences*, 11(8), 2910-2920. <https://doi.org/10.3390/ijms11082910>
6. Alarcon, E. I., Udekwu, K. I., Noel, C. W., Gagnon, L. B. P., Taylor, P. K., Vulesevic, B., Simpson, M. J., Gkatzis, S., Islam, M. M., & Lee, C. J. (2015). Safety and efficacy of composite collagen-silver nanoparticle hydrogels as tissue engineering scaffolds. *Nanoscale*, 7(44), 18789-18798. <https://doi.org/10.1039/C5NR03826J>

چشم‌انداز آینده ادغام زیست‌مواد هوشمند با حسگرها را برای نظارت بر پاسخ‌های فیزیولوژیکی بلادرنگ امکان تحریک الکتریکی تطبیقی و شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند. زیست‌مواد هوشمند این پتانسیل را دارند که انقلابی در زمینه‌ی زیست‌پزشکی ایجاد کنند و امکانات جدیدی برای پزشکی شخصی‌سازی شده، تحویل دارو، مهندسی بافت، دستگاه‌های پوشیدنی و تصویربرداری و تشخیص ارائه دهند. پزشکی شخصی حوزه‌ی است که در آن زیست‌مواد هوشمند پتانسیل قابل توجهی ارائه می‌دهند. با تطبیق مواد با نیازهای خاص یک فرد، می‌توان به پزشکی شخصی دست یافت و درمان‌های مؤثرتر و هدفمندتری را ممکن ساخت. همچنین، با توسعه‌ی مداوم علم مواد، فناوری میکرو/نانو و نانومواد الکترواکتیو جدید، امکان تحقق درمان‌های نوآورانه‌ی مبتنی بر تحریک الکتریکی افزایش قابل توجهی یافته است. برای مثال، ظهور فناوری‌های جدید مانند نانومولدها، محدودیت‌های فناوری‌های سنتی را شکسته است. نکته‌ی قابل توجه، به‌منظور اثربخشی مطلوب درمانی، تنظیم دقیق پارامترهای تحریک الکتریکی مانند شدت میدان، فرکانس و مدت زمان اعمال، بهینه‌سازی عوامل زیست‌فعال و توسعه‌ی غیرتهاجمی، دستگاه‌های تحریک الکتریکی قابل کاشت با قابلیت کنترل و نظارت دقیق در شرایط آزمایشگاهی و بالینی ضروری است. شایان ذکر است با توجه به پیشرفت‌های به‌وجودآمده، عملکرد زیست‌مواد پاسخ‌گو به محرک‌های بیوفیزیکی در تولید سیگنال‌های الکتریکی در بافت طبیعی هنوز مبهم است و پاسخ‌گویی متفاوت سلول‌های گوناگون به میدان‌های الکتریکی طراحی سیستم‌های مناسب برای بافت‌های پیچیده را دشوار می‌سازد. علاوه‌براین، استفاده از نانومواد مانند نانولوله‌های کربنی (CNTs) در مهندسی بافت قلب با چالش‌هایی مانند سمیت و تجمع نانوذرات در بافت‌ها همراه است. بنابراین، استفاده از این مواد پیشرفته در شرایط آزمایشگاهی و بالینی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد که این امر نیازمند ارزیابی دقیق زیست‌سازگاری و عملکردهای خاص از طریق مدل‌های حیوانی مرتبط است. تحویل پیشرفته‌ی دارو حوزه‌ی دیگری است که در آن زیست‌مواد هوشمند می‌توانند تأثیر قابل توجهی داشته باشند. با فعال کردن دارورسانی هدفمند و کنترل شده، زیست‌مواد هوشمند می‌توانند عوارض جانبی را کاهش دهند و نتایج درمان را بهبود بخشند. این کار شامل

7. Allen, K., Bandl, A., Pachter, N., & Hookway, T. (2024). Short-term Electrical Stimulation Impacts Cardiac Cell Structure and Function. *bioRxiv*, 2024-05. <https://doi.org/10.1101/2024.05.19.594880>
8. Allison, S., Ahumada, M., Andronic, C., McNeill, B., Variola, F., Griffith, M., Ruel, M., Hamel, V., Liang, W., & Suuronen, E. J. (2017). Electroconductive nanoengineered biomimetic hybrid fibers for cardiac tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(13), 2402-2406. <https://doi.org/10.1039/C7TB00405B>
9. Asaro, G. A., Solazzo, M., Suku, M., Spurling, D., Genoud, K., Gonzalez, J. G., Brien, F. J. O., Nicolosi, V., & Monaghan, M. G. (2023). MXene functionalized collagen biomaterials for cardiac tissue engineering driving iPSC-derived cardiomyocyte maturation. *npj 2D Materials and Applications*, 7(1), 44. <https://doi.org/10.1038/s41699-023-00409-w>
10. Baei, P., Jalili-Firoozinezhad, S., Rajabi-Zeleti, S., Tafazzoli-Shadpour, M., Baharvand, H., & Aghdami, N. (2016). Electrically conductive gold nanoparticle-chitosan thermosensitive hydrogels for cardiac tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 63, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.02.056>
11. Balint, R., Cassidy, N. J., & Cartmell, S. H. (2013). Electrical stimulation: a novel tool for tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 19(1), 48-57. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0183>
12. Barras, F., Aussel, L., & Ezraty, B. (2018). Silver and antibiotic, new facts to an old story. *Antibiotics*, 7(3), 79. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030079>
13. Baruscotti, M., Barbuti, A., & Bucchi, A. (2010). The cardiac pacemaker current. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(1), 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.06.019>
14. Basara, G., Saeidi-Javash, M., Ren, X., Bahcecioglu, G., Wyatt, B. C., Anasori, B., Zhang, Y., & Zorlutuna, P. (2022). Electrically conductive 3D printed Ti3C2Tx MXene-PEG composite constructs for cardiac tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 139, 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.033>
15. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., & Das, S. R. (2019). Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
16. Bertuoli, P. T., Ordone, J., Armelin, E., Perez-Amodio, S., Baldissera, A. F., Ferreira, C. A., Puiggali, J., Engel, E., Del Valle, L. J., & Aleman, C. (2019). Electrospun Conducting and Biocompatible Uniaxial and Core-Shell Fibers Having Poly(lactic acid), Poly(ethylene glycol), and Polyaniline for Cardiac Tissue Engineering. *ACS Omega*, 4(2), 3660-3672. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b03411>
17. Buzsaki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, 304(5679), 1926-1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
18. Cafarelli, A., Marino, A., Vannozzi, L., Puigmartí-Luis, J., Pané, S., Ciofani, G., & Ricotti, L. (2021). Piezoelectric nanomaterials activated by ultrasound: the pathway from discovery to future clinical adoption. *ACS nano*, 15(7), 11066-11086. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c03087>
19. Cahill, T. J., Choudhury, R. P., & Riley, P. R. (2017). Heart regeneration and repair after myocardial infarction: translational opportunities for novel therapeutics. *Nature reviews Drug discovery*, 16(10), 699-717. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.106>
20. Chahal, A. A., & Somers, V. K. (2016). Ion Channel Remodeling—A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *Journal of the American Heart Association*, 5(8), e004195. <https://doi.org/doi:10.1161/JAHA.116.004195>
21. Chithrani, B. D., Ghazani, A. A., & Chan, W. C. (2006). Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano letters*, 6(4), 662-668. <https://doi.org/10.1021/nl052396o>
22. Chorsi, M. T., Curry, E. J., Chorsi, H. T., Das, R., Baroody, J., Purohit, P. K., Iliès, H., & Nguyen, T. D. (2019). Piezoelectric biomaterials for sensors and actuators. *Advanced Materials*, 31(1), 1802084. <https://doi.org/10.1002/adma.201802084>
23. Cui, H., Liu, Y., Cheng, Y., Zhang, Z., Zhang, P., Chen, X., & Wei, Y. (2014). In vitro study of electroactive tetraaniline-containing thermosensitive hydrogels for cardiac tissue engineering. *Biomacromolecules*, 15(4), 1115-1123. <https://doi.org/10.1021/bm4018963>
24. da Silva, L. P., Kundu, S. C., Reis, R. L., & Correló, V. M. (2020). Electric phenomenon: A disregarded tool in tissue engineering and regenerative medicine. *Trends in biotechnology*, 38(1), 24-49. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.07.002>
25. Del Valle, L., Aradilla, D., Oliver, R., Sepulcre, F., Gamez, A., Armelin, E., Alemán, C., & Estrany, F. (2007). Cellular adhesion and proliferation on poly (3, 4-ethylenedioxythiophene): benefits in the electroactivity of the conducting polymer. *European Polymer Journal*, 43(6), 2342-2349. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.03.050>
26. Deng, W., Yang, T., Jin, L., Yan, C., Huang, H., Chu, X., Wang, Z., Xiong, D., Tian, G., & Gao, Y. (2019). Cowpea-structured PVDF/ZnO nanofibers based flexible self-powered piezoelectric bending motion sensor towards remote control of gestures. *Nano Energy*, 55, 516-525. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2018.10.049>
27. Diedkova, K., Pogrebnyak, A. D., Kyrlyenko, S., Smyrnova, K., Buranich, V. V., Horodek, P., Zukowski, P., Koltunowicz, T. N., Galaszkiwicz, P., Makashina, K., Bondariev, V., Sahul, M., Čaplovičová, M., Husak, Y., Simka, W., Korniienko, V., Stolarczyk, A., Blacha-Grzechnik, A., Balitskyi, V., Zahorodna, V., Baginskiy, I., Riekestina, U., Gogotsi, O., Gogotsi, Y., & Pogorielov, M. (2023). Polycaprolactone-MXene Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(11), 14033-14047. <https://doi.org/10.1021/acsaami.2c22780>
28. Dong, C., Fu, Y., Zang, W., He, H., Xing, L., & Xue, X. (2017). Self-powering/self-cleaning electronic-skin basing on PVDF/TiO2 nanofibers for actively detecting body motion and degrading organic pollutants. *Applied Surface Science*, 416, 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.04.188>
29. Doustvandi, B., Imani, R., & Yousefzadeh, M. (2023). Study of Electrospun PVDF/GO Nanofibers as a Conductive Piezoelectric Heart Patch for Potential Support of Myocardial Regeneration. *Macromolecular Materials and Engineering*, 309(1), 2300243. <https://doi.org/10.1002/mame.202300243>
30. Dozois, M. D., Bahlmann, L. C., Zilberman, Y., & Tang, X. (2017). Carbon nanomaterial-enhanced scaffolds for the creation of cardiac tissue constructs: A new frontier in cardiac tissue engineering. *Carbon*, 120, 338-349. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.05.050>
31. Ebad, M., & Vahidi, B. (2022). In silico analysis of stem cells mechanical stimulations for mechoregulation toward cardiomyocytes. *International Journal of Engineering, Transactions B: Applications*, 35(10.5829). <https://doi.org/10.5829/ije.2022.35.11b.18>

32. Esmacili, H., Patino-Guerrero, A., Hasany, M., Ansari, M. O., Memic, A., Dolatshahi-Pirouz, A., & Nikkhah, M. (2022). Electroconductive biomaterials for cardiac tissue engineering. *Acta biomaterialia*, *139*, 118-140. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.08.031>
33. Esmacili, H., Patino-Guerrero, A., Nelson, R. A., Jr., Karamanova, N., T. M. F., Zhu, W., Perreault, F., Migrino, R. Q., & Nikkhah, M. (2024). Engineered Gold and Silica Nanoparticle-Incorporated Hydrogel Scaffolds for Human Stem Cell-Derived Cardiac Tissue Engineering. *ACS Biomater Sci Eng*, *10*(4), 2351-2366. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c01256>
34. Fan, F. R., Tian, Z. Q., & Lin Wang, Z. (2012). Flexible triboelectric generator. *Nano Energy*, *1*(2), 328-334. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2012.01.004>
35. Ferson, N. D., Uhl, A. M., & Andrew, J. S. (2021). Piezoelectric and Magnetolectric Scaffolds for Tissue Regeneration and Biomedicine: A Review. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, *68*(2), 229-241. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2020.3020283>
36. Fotouhi Ardakani, F., Mohammadi, M., & Mashayekhan, S. (2022). ZnO-incorporated polyvinylidene fluoride/poly(ϵ -caprolactone) nanocomposite scaffold with controlled release of dexamethasone for bone tissue engineering. *Applied Physics A*, *128*(8), 654. <https://doi.org/10.1007/s00339-022-05762-z>
37. Ganji, Y., Li, Q., Quabius, E. S., Böttner, M., Selhuber-Unkel, C., & Kasra, M. (2016). Cardiomyocyte behavior on biodegradable polyurethane/gold nanocomposite scaffolds under electrical stimulation. *Materials Science and Engineering: C*, *59*, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.074>
38. Ghovvati, M., Kharaziha, M., Ardehali, R., & Annabi, N. (2022). Recent advances in designing electroconductive biomaterials for cardiac tissue engineering. *Advanced healthcare materials*, *11*(13), 2200055. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200055>
39. Gil-Castell, O., Ontoria-Oviedo, I., Badia, J., Amaro-Prellezo, E., Sepúlveda, P., & Ribes-Greus, A. (2022). Conductive polycaprolactone/gelatin/polyaniline nanofibers as functional scaffolds for cardiac tissue regeneration. *Reactive and Functional Polymers*, *170*, 105064. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105064>
40. Golafshan, E., Nikukar, H., Mashayekhan, S., Shokrgozar, M. A., & Simchi, A. (2024). PVDF-Modified Graphene Nanosheets as a Piezoelectric and Electroconductive Bilayer Platform for Cardiac Cell Stimulation. *ACS Applied Nano Materials*, *7*(18), 21778-21790. <https://doi.org/10.1021/acsnm.4c03749>
41. Guo, B., & Ma, P. X. (2018). Conducting polymers for tissue engineering. *Biomacromolecules*, *19*(6), 1764-1782. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00276>
42. Hendrickson, T., Mancino, C., Whitney, L., Tsao, C., Rahimi, M., & Taraballi, F. (2021). Mimicking cardiac tissue complexity through physical cues: A review on cardiac tissue engineering approaches. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *33*, 102367. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102367>
43. HITSCHERICH, P., Wu, S., Gordan, R., Xie, L. H., Arinzeh, T., & Lee, E. J. (2016). The effect of PVDF-TrFE scaffolds on stem cell derived cardiovascular cells. *Biotechnology Bioengineering*, *113*(7), 1577-1585. <https://doi.org/10.1002/bit.25918>
44. HITSCHERICH, P., Aphale, A., Gordan, R., Whitaker, R., Singh, P., Xie, L. H., Patra, P., & Lee, E. J. (2018). Electroactive graphene composite scaffolds for cardiac tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *106*(11), 2923-2933. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36481>
45. Hosoyama, K., Ahumada, M., McTiernan, C. D., Davis, D. R., Variola, F., Ruel, M., Liang, W., Suuronen, E. J., & Alarcon, E. I. (2018). Nanoengineered electroconductive collagen-based cardiac patch for infarcted myocardium repair. *ACS applied materials & interfaces*, *10*(51), 44668-44677. <https://doi.org/10.1021/acsmi.8b18844>
46. Izadifar, M., Chapman, D., Babyn, P., Chen, X., & Kelly, M. E. (2018). UV-assisted 3D bioprinting of nanoreinforced hybrid cardiac patch for myocardial tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods*, *24*(2), 74-88. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2017.0346>
47. Jacob, J., More, N., Kalia, K., & Kapusetti, G. (2018). Piezoelectric smart biomaterials for bone and cartilage tissue engineering. *Inflammation and regeneration*, *38*(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0059-8>
48. Jiang, W., Li, H., Liu, Z., Li, Z., Tian, J., Shi, B., Zou, Y., Ouyang, H., Zhao, C., Zhao, L., Sun, R., Zheng, H., Fan, Y., Wang, Z. L., & Li, Z. (2018). Fully Bioabsorbable Natural-Materials-Based Triboelectric Nanogenerators. *Advance Materials*, *30*(32), e1801895. <https://doi.org/10.1002/adma.201801895>
49. Jiang, L., Chen, D., Wang, Z., Zhang, Z., Xia, Y., Xue, H., & Liu, Y. (2019). Preparation of an electrically conductive graphene oxide/chitosan scaffold for cardiac tissue engineering. *Applied biochemistry and biotechnology*, *188*(4), 952-964. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-02967-6>
50. Jing, T., Tao, X., Li, T., Li, Z., Zhang, H., Huang, G., Jin, Z., Xu, J., Xie, C., & Qu, S. (2024). Magnetostriction enhanced self-powered nanofiber sheet as cardiac patch with magnetolectric synergistic effect on actuating Na⁺ k⁺-ATPase. *Chemical Engineering Journal*, *490*, 151791. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.151791>
51. Kabir, H., Kamali Dehghan, H., Mashayekhan, S., Bagherzadeh, R., & Sorayani Bafqi, M. S. (2022). Hybrid fibrous (PVDF-BaTiO₃)/PA-11 piezoelectric patch as an energy harvester for pacemakers. *Journal of Industrial Textiles*, *51*(3_suppl), 4698S-4719S. <https://doi.org/10.1177/15280837211057575>
52. Kai, D., Prabhakaran, M. P., Jin, G., & Ramakrishna, S. (2011). Polypyrrole-contained electrospun conductive nanofibrous membranes for cardiac tissue engineering. *Journal of biomedical materials research Part A*, *99*(3), 376-385. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33200>
53. Kayser, L. V., & Lipomi, D. J. (2019). Stretchable Conductive Polymers and Composites Based on PEDOT and PEDOT:PSS. *Advance Materials*, *31*(10), e1806133. <https://doi.org/10.1002/adma.201806133>
54. Kazemi, M., Chogan, F., Rezaian, A. H., Mehdi Nawaz Eghmad, R. A., & Ahmadi Tafii, S. (2022). Injectable Thermosensitive Hydrogel (Chitosan/Gelatin/ β -Glycerol Phosphate) Reinforced with Polyaniline/Carboxylated Carbon Nanotube/Gelatin Containing Stem Cells for Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, *11*(2), 71-87. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2023.311513.1199>
55. Khalil, A. K., Fouad, H., Abdal-hay, A., Abd El-salam, N. M., & Abdelrazek Khalil, K. (2023). Fabrication and Characterization of Piezoelectric PEO/SF/BaTiO₃ Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Composites Science*, *7*(5), 200. <https://doi.org/10.3390/jcs7050200>
56. Kharaziha, M., Shin, S. R., Nikkhah, M., Topkaya, S. N., Masoumi, N., Annabi, N., Dokmeci, M. R., & Khademhosseini, A. (2014). Tough and flexible CNT-polymeric hybrid scaffolds for engineering cardiac constructs. *Biomaterials*, *35*(26), 7346-7354. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.05.014>

57. Kinloch, I. A., Suhr, J., Lou, J., Young, R. J., & Ajayan, P. M. (2018). Composites with carbon nanotubes and graphene: An outlook. *Science*, 362(6414), 547-553. <https://doi.org/10.1126/science.aat7439>
58. Koohkhezri, M., Lotfi, R., Zandi, N., Emami, Z., Tamjid, E., & Simchi, A. (2024). Drug-Eluting and Antibacterial Core-Shell Polycaprolactone/Pectin Nanofibers Containing Ti3C2T_x MXene and Medical Herbs for Wound Dressings. *ACS Applied Bio Materials*, 7(11), 7244-7255. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00880>
59. Kopyl, S., Surmenev, R., Surmeneva, M., Fetisov, Y., & Kholkin, A. (2021). Magnetolectric effect: principles and applications in biology and medicine— a review. *Materials Today Bio*, 12, 100149. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100149>
60. Kota, A. K., Cipriano, B. H., Duesterberg, M. K., Gershon, A. L., Powell, D., Raghavan, S. R., & Bruck, H. A. (2007). Electrical and rheological percolation in polystyrene/MWCNT nanocomposites. *Macromolecules*, 40(20), 7400-7406. <https://doi.org/10.1021/ma0711792>
61. Lalegül-Ülker, Ö., Elçin, A. E., & Elçin, Y. M. (2018). Intrinsically conductive polymer nanocomposites for cellular applications. *Cutting-edge enabling technologies for regenerative medicine*, 135-153. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0950-2_8
62. Lee, J., Manoharan, V., Cheung, L., Lee, S., Cha, B.-H., Newman, P., Farzad, R., Mehrotra, S., Zhang, K., & Khan, F. (2019). Nanoparticle-based hybrid scaffolds for deciphering the role of multimodal cues in cardiac tissue engineering. *ACS nano*, 13(11), 12525-12539. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03050>
63. Li, Y., Li, X., Zhao, R., Wang, C., Qiu, F., Sun, B., Ji, H., Qiu, J., & Wang, C. (2017). Enhanced adhesion and proliferation of human umbilical vein endothelial cells on conductive PANI-PCL fiber scaffold by electrical stimulation. *Materials Science and Engineering: C*, 72, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.052>
64. Li, Y., Liao, C., & Tjong, S. C. (2019). Electrospun polyvinylidene fluoride-based fibrous scaffolds with piezoelectric characteristics for bone and neural tissue engineering. *Nanomaterials*, 9(7), 952. <https://doi.org/10.3390/nano9070952>
65. Liaw, N. Y., & Zimmermann, W. H. (2016). Mechanical stimulation in the engineering of heart muscle. *Adv Drug Deliv Rev*, 96, 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.001>
66. Liu, Z., Davis, C., Cai, W., He, L., Chen, X., & Dai, H. (2008). Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(5), 1410-1415. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707654105>
67. Liu, X., Ma, J., Wu, X., Lin, L., & Wang, X. (2017). Polymeric Nanofibers with Ultrahigh Piezoelectricity via Self-Oriented of Nanocrystals. *ACS Nano*, 11(2), 1901-1910. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b07961>
68. Liu, Z., Wan, X., Wang, Z. L., & Li, L. (2021). Electroactive biomaterials and systems for cell fate determination and tissue regeneration: design and applications. *Advanced Materials*, 33(32), 2007429. <https://doi.org/10.1002/adma.202007429>
69. Lotfi, R., Zandi, N., Pourjavadi, A., Christiansen, J. d. C., Gurevich, L., Mehrali, M., Dolatshahi-Pirouz, A., Pennisi, C. P., Tamjid, E., & Simchi, A. (2023). Engineering photo-cross-linkable MXene-based hydrogels: durable conductive biomaterials for electroactive tissues and interfaces. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(2), 800-813. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c01394>
70. Ma, B., Liu, F., Li, Z., Duan, J., Kong, Y., Hao, M., Ge, S., Jiang, H., & Liu, H. (2019). Piezoelectric nylon-11 nanoparticles with ultrasound assistance for high-efficiency promotion of stem cell osteogenic differentiation. *Journal of materials chemistry B*, 7(11), 1847-1854. <https://doi.org/10.1039/C8TB03321H>
71. Macário, D., Domingos, I., Carvalho, N., Pinho, P., & Alves, H. (2022). Harvesting circuits for triboelectric nanogenerators for wearable applications. *iScience*, 25(4), 103977. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103977>
72. Maiti, D., Tong, X., Mou, X., & Yang, K. (2019). Carbon-based nanomaterials for biomedical applications: a recent study. *Frontiers in pharmacology*, 9, 430833. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01401>
73. Marino, A., Barger, A., & Ciofani, G. (2024). Piezoelectric nanomaterials: latest applications in biomedicine and challenges in clinical translation. *Nanomedicine(0)*. <https://doi.org/10.2217/nmm-2024-0080>
74. Martinelli, V., Cellot, G., Toma, F. M., Long, C. S., Caldwell, J. H., Zentilin, L., Giacca, M., Turco, A., Prato, M., & Ballerini, L. (2012). Carbon nanotubes promote growth and spontaneous electrical activity in cultured cardiac myocytes. *Nano letters*, 12(4), 1831-1838. <https://doi.org/10.1021/nl204064s>
75. Mehrotra, S., Dey, S., Sachdeva, K., Mohanty, S., & Mandal, B. B. (2023). Recent advances in tailoring stimuli-responsive hybrid scaffolds for cardiac tissue engineering and allied applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(43), 10297-10331. <https://doi.org/10.1039/D3TB00450C>
76. Meira, R. M., Ribeiro, S., Irastorza, I., Silvan, U., Lanceros-Mendez, S., & Ribeiro, C. (2024). Electroactive poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene)/graphene composites for cardiac tissue engineering applications. *J Colloid Interface Sci*, 663, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2024.02.139>
77. Mody, V. V., Siwale, R., Singh, A., & Mody, H. R. (2010). Introduction to metallic nanoparticles. *Journal of Pharmacy and bioallied sciences*, 2(4), 282-289. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.72127>
78. Moghadam, B. H., Hasanzadeh, M., & Simchi, A. (2020). Self-Powered Wearable Piezoelectric Sensors Based on Polymer Nanofiber-Metal-Organic Framework Nanoparticle Composites for Arterial Pulse Monitoring. *ACS Applied Nano Materials*, 3(9), 8742-8752. <https://doi.org/10.1021/acsnm.0c01551>
79. Mombini, S., Mohammadnejad, J., Bakhshandeh, B., Narmani, A., Nourmohammadi, J., Vahdat, S., & Zirak, S. (2019). Chitosan-PVA-CNT nanofibers as electrically conductive scaffolds for cardiovascular tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 140, 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.046>
80. Mota, M. L., Carrillo, A., Verdugo, A. J., Olivas, A., Guerrero, J. M., De la Cruz, E. C., & Noriega Ramírez, N. (2019). Synthesis and novel purification process of PANI and PANI/AgNPs composite. *Molecules*, 24(8), 1621. <https://doi.org/10.3390/molecules24081621>
81. Mousavi, A., Mashayekhan, S., Baheiraei, N., & Pourjavadi, A. (2021). Biohybrid oxidized alginate/myocardial extracellular matrix injectable hydrogels with improved electromechanical properties for cardiac tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 180, 692-708. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.097>
82. Najjari, A., Mehdiavaz Aghdam, R., Ebrahimi, S. S., Suresh K, S., Krishnan, S., Shanthi, C., & Ramalingam, M. (2022). Smart piezoelectric biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: A review. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, 67(2), 71-88. <https://doi.org/10.1515/bmt-2021-0265>
83. Nezakati, T., Seifalian, A., Tan, A., & Seifalian, A. M. (2018). Conductive polymers: opportunities and challenges in biomedical applications. *Chemical reviews*, 118(14), 6766-6843. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00275>
84. Ning, C., Zhou, Z., Tan, G., Zhu, Y., & Mao, C. (2018). Electroactive polymers for tissue regeneration: Developments and perspectives. *Progress in polymer science*, 81, 144-162. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.01.001>

85. Norahan, M. H., Amroon, M., Ghahremanzadeh, R., Mahmoodi, M., & Baheiraei, N. (2019a). Electroactive graphene oxide-incorporated collagen assisting vascularization for cardiac tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*, 107(1), 204-219. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36555>
86. Norahan, M. H., Pourmokhtari, M., Saeb, M. R., Bakhshi, B., Soufi Zomorrod, M., & Baheiraei, N. (2019b). Electroactive cardiac patch containing reduced graphene oxide with potential antibacterial properties. *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109921. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109921>
87. Ovcharenko, E. A., Seifalian, A., Rezvova, M. A., Klyshnikov, K. Y., Glushkova, T. V., Akenteva, T. N., Antonova, L. V., Velikanova, E. A., Chernonosova, V. S., & Shevelev, G. Y. (2020). A new nanocomposite copolymer based on functionalised graphene oxide for development of heart valves. *Scientific Reports*, 10(1), 5271. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62122-8>
88. Padala, S. K., Cabrera, J. A., & Ellenbogen, K. A. (2021). Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 44(1), 15-25. <https://doi.org/10.1111/pace.14107>
89. Parchehbaf-Kashani, M., Sepantafar, M., Talkhabi, M., Sayahpour, F. A., Baharvand, H., Pahlavan, S., & Rajabi, S. (2020). Design and characterization of an electroconductive scaffold for cardiomyocytes based biomedical assays. *Materials Science and Engineering: C*, 109, 110603. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110603>
90. Pilato, S., Moffa, S., Siani, G., Diomede, F., Trubiani, O., Pizzicannella, J., Capista, D., Passacantando, M., Samori, P., & Fontana, A. (2023). 3D Graphene Oxide-Polyethylenimine Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*, 15(11), 14077-14088. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c00216>
91. Qazi, T. H., Rai, R., & Boccaccini, A. R. (2014a). Tissue engineering of electrically responsive tissues using polyaniline based polymers: A review. *Biomaterials*, 35(33), 9068-9086. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.020>
92. Qazi, T. H., Rai, R., Dippold, D., Roether, J. E., Schubert, D. W., Rosellini, E., Barbani, N., & Boccaccini, A. R. (2014b). Development and characterization of novel electrically conductive PANI-PGS composites for cardiac tissue engineering applications. *Acta biomaterialia*, 10(6), 2434-2445. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.023>
93. Qi, F., Gao, X., Shuai, Y., Peng, S., Deng, Y., Yang, S., Yang, Y., & Shuai, C. (2022). Magnetic-driven wireless electrical stimulation in a scaffold. *Composites Part B: Engineering*, 237, 109864. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.109864>
94. Radisic, M., Park, H., Shing, H., Consi, T., Schoen, F. J., Langer, R., Freed, L. E., & Vunjak-Novakovic, G. (2004). Functional assembly of engineered myocardium by electrical stimulation of cardiac myocytes cultured on scaffolds. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52), 18129-18134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407817101>
95. Ribeiro, C., Costa, C. M., Correia, D. M., Nunes-Pereira, J., Oliveira, J., Martins, P., Goncalves, R., Cardoso, V. F., & Lanceros-Mendez, S. (2018). Electroactive poly(vinylidene fluoride)-based structures for advanced applications. *Nat Protoc*, 13(4), 681-704. <https://doi.org/10.1038/nprot.2017.157>
96. Ribeiro, S., Ribeiro, C., Carvalho, E. O., Tubio, C. R., Castro, N., Pereira, N., Correia, V., Gomes, A. C., & Lanceros-Méndez, S. (2020). Magnetically activated electroactive microenvironments for skeletal muscle tissue regeneration. *ACS Applied Bio Materials*, 3(7), 4239-4252. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c00315>
97. Roacho-Perez, J. A., Santoyo-Suarez, M. G., Quiroz-Reyes, A. G., Garza-Treviño, E. N., Islas, J. F., & Haider, K. H. (2024). Current Developments of Electroconductive Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. In K. H. Haider (Ed.), *Handbook of Stem Cell Applications* (pp. 911-938). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-99-7119-0_55
98. Roberts-Thomson, K. C., Kistler, P. M., Sanders, P., Morton, J. B., Haqqani, H. M., Stevenson, I., Vohra, J. K., Sparks, P. B., & Kalman, J. M. (2009). Fractionated atrial electrograms during sinus rhythm: relationship to age, voltage, and conduction velocity. *Heart rhythm*, 6(5), 587-591. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.023>
99. Roshanbinfar, K., Vogt, L., Greber, B., Diecke, S., Boccaccini, A. R., Scheibel, T., & Engel, F. B. (2018). Electroconductive biohybrid hydrogel for enhanced maturation and beating properties of engineered cardiac tissues. *Advanced Functional Materials*, 28(42), 1803951. <https://doi.org/10.1002/adfm.201803951>
100. Roshanbinfar, K., Vogt, L., Ruther, F., Roether, J. A., Boccaccini, A. R., & Engel, F. B. (2020). Nanofibrous composite with tailorable electrical and mechanical properties for cardiac tissue engineering. *Advanced Functional Materials*, 30(7), 1908612. <https://doi.org/10.1002/adfm.201908612>
101. Sapir, Y., Polyak, B., & Cohen, S. (2014). Cardiac tissue engineering in magnetically actuated scaffolds. *Nanotechnology*, 25(1), 014009. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/1/014009>
102. Satin, J., Kehat, I., Caspi, O., Huber, I., Arbel, G., Itzhaki, I., Magyar, J., Schroder, E. A., Perlman, I., & Gepstein, L. (2004). Mechanism of spontaneous excitability in human embryonic stem cell derived cardiomyocytes. *The Journal of physiology*, 559(2), 479-496. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068213>
103. Scuderi, G. J., & Butcher, J. (2017). Naturally Engineered Maturation of Cardiomyocytes. *Front Cell Dev Biol*, 5, 50. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00050>
104. Sencadas, V., Garvey, C., Mudie, S., Kirkensgaard, J. J., Gouadec, G., & Hauser, S. (2019). Electroactive properties of electrospun silk fibroin for energy harvesting applications. *Nano Energy*, 66, 104106. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2019.104106>
105. Shevach, M., Fleischer, S., Shapira, A., & Dvir, T. (2014). Gold nanoparticle-decellularized matrix hybrids for cardiac tissue engineering. *Nano letters*, 14(10), 5792-5796. <https://doi.org/10.1021/nl502673m>
106. Shin, S. R., Jung, S. M., Zalabany, M., Kim, K., Zorlutuna, P., Kim, S. b., Nikkhah, M., Khabiry, M., Azize, M., & Kong, J. (2013). Carbon-nanotube-embedded hydrogel sheets for engineering cardiac constructs and bioactuators. *ACS nano*, 7(3), 2369-2380. <https://doi.org/10.1021/nn305559j>
107. Shin, S. R., Zihlmann, C., Akbari, M., Assawes, P., Cheung, L., Zhang, K., Manoharan, V., Zhang, Y. S., Yükkekkaya, M., & Wan, K. t. (2016). Reduced graphene oxide-gelMA hybrid hydrogels as scaffolds for cardiac tissue engineering. *Small*, 12(27), 3677-3689. <https://doi.org/10.1002/sml.201600178>
108. Sirivisoot, S., Pareta, R., & Harrison, B. S. (2014). Protocol and cell responses in three-dimensional conductive collagen gel scaffolds with conductive polymer nanofibres for tissue regeneration. *Interface focus*, 4(1), 20130050. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2013.0050>
109. Song, C., Zhang, X., Wang, L., Wen, F., Xu, K., Xiong, W., Li, C., Li, B., Wang, Q., Xing, M. M. Q., & Qiu, X. (2019). An Injectable Conductive Three-Dimensional Elastic Network by Tangled Surgical-Suture Spring for Heart Repair. *ACS Nano*, 13(12), 14122-14137. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b06761>

110. Spearman, B. S., Hodge, A. J., Porter, J. L., Hardy, J. G., Davis, Z. D., Xu, T., Zhang, X., Schmidt, C. E., Hamilton, M. C., & Lipke, E. A. (2015). Conductive interpenetrating networks of polypyrrole and polycaprolactone encourage electrophysiological development of cardiac cells. *Acta biomaterialia*, 28, 109-120. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.09.025>
111. Srinivasan, S. Y., Cler, M., Zapata-Arteaga, O., Dorling, B., Campoy-Quiles, M., Martinez, E., Engel, E., Perez-Amodio, S., & Laromaine, A. (2023). Conductive Bacterial Nanocellulose-Polypyrrole Patches Promote Cardiomyocyte Differentiation. *ACS Applied Bio Materials*, 6(7), 2860-2874. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00303>
112. Suh, T. C., Twiddy, J., Mahmood, N., Ali, K. M., Lubna, M. M., Bradford, P. D., Daniele, M. A., & Gluck, J. M. (2022). Electrospun Carbon Nanotube-Based Scaffolds Exhibit High Conductivity and Cytocompatibility for Tissue Engineering Applications. *ACS Omega*, 7(23), 20006-20019. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01807>
113. Tai, Y., Yang, S., Yu, S., Banerjee, A., Myung, N. V., & Nam, J. (2021). Modulation of piezoelectric properties in electrospun PLLA nanofibers for application-specific self-powered stem cell culture platforms. *Nano Energy*, 89, 106444. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2021.106444>
114. Talebi, A., Labbaf, S., & Karimzadeh, F. (2019). A conductive film of chitosan-polycaprolactone-polypyrrole with potential in heart patch application. *Polymer Testing*, 75, 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.02.029>
115. Tohidi, H., Maleki-Jirsaraei, N., Simchi, A., Mohandes, F., Emami, Z., Fassina, L., Naro, F., Conti, B., & Barbagallo, F. (2022). An Electroconductive, Thermosensitive, and Injectable Chitosan/Pluronic/Gold-Decorated Cellulose Nanofiber Hydrogel as an Efficient Carrier for Regeneration of Cardiac Tissue. *Materials (Basel)*, 15(15). <https://doi.org/10.3390/ma15155122>
116. Tohidi, H., Maleki, N., & Simchi, A. (2024). Conductive, injectable, and self-healing collagen-hyaluronic acid hydrogels loaded with bacterial cellulose and gold nanoparticles for heart tissue engineering. *International Journal Biology Macromolecule*, 280(Pt 2), 135749. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135749>
117. Tonelli, F. M., Santos, A. K., Gomes, K. N., Lorencon, E., Guatimosim, S., Ladeira, L. O., & Resende, R. R. (2012). Carbon nanotube interaction with extracellular matrix proteins producing scaffolds for tissue engineering. *International Journal Nanomedicine*, 7, 4511-4529. <https://doi.org/10.2147/IJN.S33612>
118. Tsien, R., & Carpenter, D. (1978). Ionic mechanisms of pacemaker activity in cardiac Purkinje fibers. *Federation Proceedings (Vol. 37, No. 8, pp. 2127-2131)*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/350631/>
119. Tsui, J. H., Ostrovsky-Snyder, N. A., Yama, D. M., Donohue, J. D., Choi, J. S., Chavanachat, R., Larson, J. D., Murphy, A. R., & Kim, D.-H. (2018). Conductive silk-polypyrrole composite scaffolds with bioinspired nanotopographic cues for cardiac tissue engineering. *Journal of materials chemistry B*, 6(44), 7185-7196. <https://doi.org/10.1039/C8TB01116H>
120. Tufan, Y., Öztatlı, H., Doganay, D., Buyuksungur, A., Cicek, M. O., Döş, I. p. T. c. e., Berberoglu, C., Unalan, H. E., Garipcan, B., & Ercan, B. (2023). Multifunctional Silk Fibroin/Carbon Nanofiber Scaffolds for In Vitro Cardiomyogenic Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cells and Energy Harvesting from Simulated Cardiac Motion. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(36), 42271-42283. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c08601>
121. Wang, A., Liu, Z., Hu, M., Wang, C., Zhang, X., Shi, B., Fan, Y., Cui, Y., Li, Z., & Ren, K. (2018). Piezoelectric nanofibrous scaffolds as in vivo energy harvesters for modifying fibroblast alignment and proliferation in wound healing. *Nano Energy*, 43, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2017.11.023>
122. Yamada, M., Tanemura, K., Okada, S., Iwanami, A., Nakamura, M., Mizuno, H., Ozawa, M., Ohyama-Goto, R., Kitamura, N., & Kawano, M. (2007). Electrical stimulation modulates fate determination of differentiating embryonic stem cells. *Stem cells*, 25(3), 562-570. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0011>
123. You, J.-O., Rafat, M., Ye, G. J., & Auguste, D. T. (2011). Nanoengineering the heart: conductive scaffolds enhance connexin 43 expression. *Nano letters*, 11(9), 3643-3648. <https://doi.org/10.1021/nl201514a>
124. Yuçel, T., Cebe, P., & Kaplan, D. L. (2011). Structural origins of silk piezoelectricity. *Advanced functional materials*, 21(4), 779-785. <https://doi.org/10.1002/adfm.201002077>
125. Zanzanjizadeh Ezazi, N., Ajdary, R., Correia, A., Mäkilä, E., Salonen, J., Kemell, M., Hirvonen, J., Rojas, O. J., Ruskoaho, H. J., & Santos, H. I. A. (2020). Fabrication and characterization of drug-loaded conductive poly (glycerol sebacate)/nanoparticle-based composite patch for myocardial infarction applications. *ACS applied materials & interfaces*, 12(6), 6899-6909. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b21066>
126. Zaszczynska, A., Sajkiewicz, P., & Gradys, A. (2020). Piezoelectric Scaffolds as Smart Materials for Neural Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/polym12010161>
127. Zhang, X., Wang, T., Zhang, Z., Liu, H., Li, L., Wang, A., Ouyang, J., Xie, T., Zhang, L., Xue, J., & Tao, W. (2023b). Electrical stimulation system based on electroactive biomaterials for bone tissue engineering. *Materials Today*, 68, 177-203. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2023.06.011>
128. Zhao, G., Qing, H., Huang, G., Genin, G. M., Lu, T. J., Luo, Z., Xu, F., & Zhang, X. (2018). Reduced graphene oxide functionalized nanofibrous silk fibroin matrices for engineering excitable tissues. *NPG Asia Materials*, 10(10), 982-994. <https://doi.org/10.1038/s41427-018-0092-8>
129. Zhao, G., Bao, X., Huang, G., Xu, F., & Zhang, X. (2019). Differential Effects of Directional Cyclic Stretching on the Functionalities of Engineered Cardiac Tissues. *ACS Applied Bio Materials*, 2(8), 3508-3519. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00414>
130. Zhou, X., Li, G., Wu, D., Liang, H., Zhang, W., Zeng, L., Zhu, Q., Lai, P., Wen, Z., & Yang, C. (2023a). Recent advances of cellular stimulation with triboelectric nanogenerators. *Exploration*, <https://doi.org/10.1002/EXP.20220090>
131. Zhou, Y., Zhang, J. H., Li, S., Qiu, H., Shi, Y., & Pan, L. (2023b). Triboelectric Nanogenerators Based on 2D Materials: From Materials and Devices to Applications. *Micromachines*, 14(5), 1043. <https://doi.org/10.3390/mi14051043>
132. Zhu, J., Peng, H., Rodriguez-Macias, F., Margrave, J. L., Khabashesku, V. N., Imam, A. M., Lozano, K., & Barrera, E. V. (2004). Reinforcing epoxy polymer composites through covalent integration of functionalized nanotubes. *Advanced Functional Materials*, 14(7), 643-648. <https://doi.org/10.1002/adfm.200305162>
133. Zhu, K., Shin, S. R., van Kempen, T., Li, Y. C., Ponraj, V., Nasajpour, A., Mandla, S., Hu, N., Liu, X., & Leijten, J. (2017). Gold nanocomposite bioink for printing 3D cardiac constructs. *Advanced Functional Materials*, 27(12), 1605352. <https://doi.org/10.1002/adfm.201605352>