

Conductive Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review

Zohreh Daraei-Nejad and Iman Shabani*

Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, P.O. Box 15875-4413, Tehran, Iran

Received: 9 August 2018, accepted: 27 April 2019

ABSTRACT

Keywords:

conductive nanofibers,
conductive polymers,
carbon nanomaterials,
gold nanoparticles,
tissue engineering

Designing a biocompatible scaffold that mimics the mechanical, electrical, chemical, and topographical properties of extracellular matrix of the target tissue is one of the main challenges in regulating cellular behaviors. For this reason, conductive scaffolds are very much considered in the engineering of electroactive tissues such as nerve, bone, and heart, and are the ideal tools for transmitting the electrical signals to these tissues and regulating their cells behaviors. On the other hand, nanostructures of conductive polymers have become a topic of interest to many researchers, because by the combination of conductivity and nanostructures, new functional materials are obtained with unique physicochemical properties, which can simultaneously simulate physical and electrical properties of the extracellular matrix. In this regard, several researchers have been working on the design of conductive scaffolds with the consideration of topographical properties. Conductive polymeric nanofibers are prepared using various conductive materials and different methods. Intrinsically conductive polymers, carbon materials such as graphene and carbon nanotubes, and metallic nanoparticles such as gold are the most common materials used for the production of conductive polymer-based nanofibers. This review covers the spinning of conductive polymer or the blend of carrier polymer and conductive agents by electrospinning and wet spinning, conductive agent deposition onto template nanofibers (in situ chemical polymerization, electrochemical polymerization, admicellar polymerization, vapor-phase polymerization, carbon and metal coating on nanofibers through immersion, coating of metal vapor on nanofibers), and template-free synthesis (interface polymerization, electrochemical polymerization) among methods of fabrication of conductive nanofibrous scaffolds and finally their advantages and disadvantages are compared together.

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: shabani@aut.ac.ir

Please cite this article using:

Daraei-Nejad Z. and Shabani I., Conductive Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering Applications: A Review, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **32**, 189-210, 2019.

مروری بر داربست‌های نانولیفی رسانا برای کاربردهای مهندسی بافت

زهره دارائی‌نژاد، ایمان شعبانی*

تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی زیست‌پزشکی، صندوق پستی ۱۵۸۷۵-۴۴۱۳

دریافت: ۱۳۹۷/۵/۱۸، پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۷

قابل دسترس در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی‌ودوم، شماره ۳،

صفحه ۲۱۰-۱۸۹، ۱۳۹۸

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2019.1659

چکیده

طراحی داربست زیست‌سازگاری که خواص مکانیکی، الکتریکی، شیمیایی و شکل‌شناسی ماتریس برون‌سلولی بافت هدف را به‌خوبی تقلید کند، از چالش‌های اصلی در تنظیم رفتارهای سلولی است. بدین دلیل، داربست‌های رسانا برای مهندسی بافت‌هایی همچون عصب، استخوان و قلب که فعال الکتریکی هستند، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و ابزار مناسبی برای انتقال سیگنال الکتریکی لازم برای تنظیم رفتار سلول‌های این بافت‌ها به‌شمار می‌آیند. از طرفی، نانوساختارهای پلیمری رسانا به موضوع مورد علاقه بسیاری از پژوهشگران تبدیل شده است. زیرا، از ترکیب مواد آلی رسانا و نانوساختارها، مواد کارکردی جدیدی با خواص فیزیکی-شیمیایی منحصر به‌فرد حاصل می‌شود که می‌توانند هم‌زمان خواص شکل‌شناسی و الکتریکی ماتریس برون‌سلولی را تقلید کنند. در این راستا، پژوهشگران مختلف درباره طراحی داربست‌های رسانا با در نظر گرفتن خواص شکل‌شناسی به پژوهش پرداخته‌اند. نانوالیاف پلیمری رسانا با استفاده از مواد رسانای مختلف و روش‌های گوناگون تهیه می‌شوند. پلیمرهای رسانای ذاتی، مواد کربنی مانند گرافن و نانولوله‌های کربن و نانوذرات فلزی مانند طلا رایج‌ترین موادی هستند که برای تهیه نانوالیاف پلیمری رسانا به‌کار گرفته می‌شوند. ریسندگی پلیمر رسانا یا آمیخته پلیمر حامل و عامل رسانا (الکتروریسی و ترریسی)، پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف قالب (پلیمرشدن شیمیایی درجا با روش‌های الکتروشیمیایی، برمیسلی و فاز بخار، پوشش‌دهی مواد کربنی و فلزی روی نانوالیاف با غوطه‌وری و پوشش‌دهی بخار فلز روی نانوالیاف) و ساخت بدون قالب نانوالیاف رسانا (پلیمرشدن در فصل مشترک و الکتروشیمیایی) از جمله روش‌های تهیه داربست‌های نانولیفی رسانا هستند که در این مقاله بحث و بررسی شده و مزایا و معایب آن‌ها با یکدیگر مقایسه شده است.

واژه‌های کلیدی

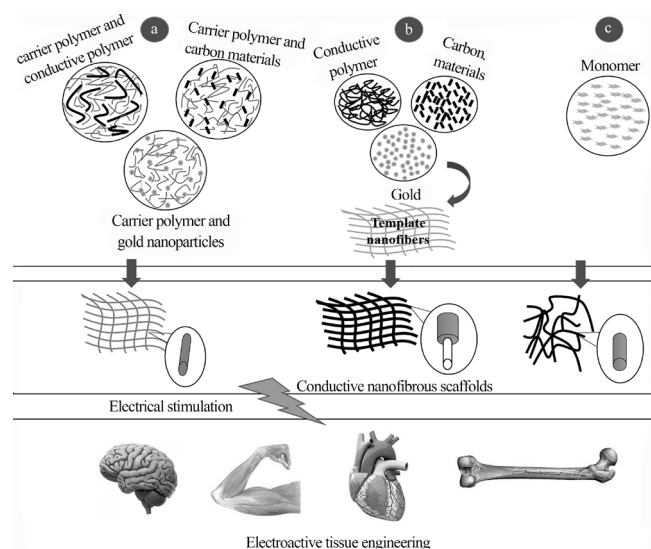
نانوالیاف رسانا،
پلیمرهای رسانا،
نانومواد کربنی،
نانوذرات طلا،
مهندسی بافت

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

shabani@aut.ac.ir

بین‌سلولی عمل کرده و سازوکارهای رشد و ترمیم بافت را کنترل می‌کنند. بنابراین، با به‌کارگیری تحریک الکتریکی خارجی می‌توان وظیفه این سیگنال‌های داخلی را تقلید کرد [۸،۹]. نقش سیگنال‌های الکتریکی در مهندسی بافت‌های الکتروفعال همچون عصب [۱۰]، استخوان [۱۱]، ماهیچه [۱۲] و قلب [۱۳] بیشتر بررسی شده است. اما درباره سایر بافت‌ها از جمله ترمیم زخم‌های پوست نیز مطالعاتی انجام شده است (شکل ۱) [۱۴].

اکثر مطالعات انجام‌شده درباره کاربرد تحریک الکتریکی در تنظیم رفتارهای سلولی، روی زیست‌مواد رسانا انجام شده است [۱۵،۱۶]. در تحریک الکتریکی بدون واسطه‌های رسانا (مثل داربست‌ها)، افزون بر اینکه به ولتاژ و جریان قوی نیاز است، کنترل زیادی روی مکان اعمال تحریک وجود ندارد. در نتیجه، برای کاربردهای درون‌تنی، ممکن است به بافت‌های اطراف محل هدف آسیب وارد شود. بدین دلیل، توسعه زیست‌مواد مناسب برای انتقال موضعی و کنترل‌شده



شکل ۱- جادادن عوامل رسانا درون نانولیف پلیمری با سه روش: (a) الکتروریسی آمیخته پلیمر حامل و عوامل رسانا، (b) رسوب‌دهی عامل رسانا روی نانولیف قالب، (c) سنتز بدون قالب، به‌کارگیری تحریک الکتریکی و استفاده از آن برای مهندسی بافت‌های الکتروفعال همچون عصب، قلب، ماهیچه و استخوان.

Fig. 1. Incorporation of conductive agents into polymeric nanofibers by three methods: (a) electrospinning of blend of carrier polymer and conductive agents, (b) conductive agent deposition onto template nanofibers, (c) template-free synthesis, utilizing electrical stimulation and using that for engineering of electroactive tissues such as nerve, heart, muscle, and bone.

فهرست مطالب

مقدمه	۱۹۱
پلیمرهای رسانا	۱۹۲
پلیمرهای رسانای ذاتی	۱۹۳
پلی‌پیرول	۱۹۴
پلی‌آنیلین	۱۹۴
پلی(۴،۳-اتیلن‌دی‌اکسی تیوفن)	۱۹۵
پلیمرهای رسانای غیرذاتی	۱۹۵
نانولوله‌های کربن	۱۹۵
گرافن و گرافن اکسید	۱۹۶
فلز	۱۹۷
روش‌های ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا	۱۹۷
ریسندگی نانولیف رسانا	۱۹۸
الکتروریسی	۱۹۸
حذف پلیمر حامل پس از الکتروریسی	۲۰۰
ترریسی	۲۰۰
پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانولیف قالب	۲۰۱
ساخت بدون قالب نانولیف رسانا	۲۰۳
نتیجه‌گیری	۲۰۴
مراجع	۲۰۵

مقدمه

هدف نهایی در مهندسی بافت تولید کاشتنه‌ای است که از هر لحاظ (ساختار و عملکرد) شبیه بافت سالم در بدن باشد. در بدن انسان محرک‌های مختلفی در توسعه و حفظ این ساختار و عملکرد نقش دارند. بدین دلیل شناخت این محرک‌ها و استفاده مناسب از آن‌ها کمک زیادی به بهبود بافت‌های مهندسی شده می‌کند [۱]. تحریک‌های خارج سلولی شامل سیگنال‌های الکتریکی [۲]، توپوگرافیکی [۳]، مکانیکی [۴،۵] و شیمیایی است [۶].

علاقه‌ای که اخیراً در زمینه استفاده از تحریک‌های الکتریکی در مهندسی بافت ایجاد شده است، ناشی از افزایش اطلاعات پژوهشگران درباره خواص الکتریکی بافت‌ها و سلول‌هاست. سلول‌های زنده دارای بسیاری از خواص سامانه‌های الکتریکی هستند. میدان‌های الکتریکی درونی نقش اساسی در عملکرد تمام موجودات زنده دارند [۷]. میدان‌های الکتریکی درونی نه تنها در قابلیت عمل سلول‌های عصبی و ماهیچه‌ای، بلکه در کنترل رفتارهای سلولی نقش دارند. مدارهای الکتریکی زیستی و اتصالات آن‌ها به‌عنوان سیگنال‌های راه دور

سیگنال‌های الکتریکی به بافت‌های زنده بسیار مورد توجه قرار گرفته است. انتقال سیگنال‌های الکتریکی به سلول‌ها به واسطه داربست‌های رسانا روش امیدوارکننده‌ای برای مهندسی بافت‌های الکتروفعال است [۱۷].

افزون بر خواص الکتریکی، سلول‌ها نسبت به توپوگرافی و خواص مکانیکی داربست نیز حساس هستند. اثر ابعاد نانو روی رفتارهای سلولی توسط پژوهشگران مختلف بررسی شده است. داربست‌های نانولیفی مزایای منحصر به فردی نسبت به سایر داربست‌ها دارند. از جمله مزایای آن‌ها تخلخل‌های مرتبط و مساحت سطح زیاد است که نقش مهمی در انتقال مواد غذایی و زائد، نفوذ، چسبندگی و رشد سلولی دارد [۲۰-۱۸]. مشخصات لیاف، مثل اندازه، نظم و جهت‌گیری، نیز نقش مهمی در هدایت تماسی (contact guidance) دارد که اثر زیادی بر رفتارهای مختلف سلولی مثل چسبندگی، تکثیر و تمایز می‌گذارد. لیاف منظم باعث القای شکل‌شناسی و برهم‌کنش‌های ناهم‌سانگرد سلولی می‌شوند. این مسئله، در بافت‌های ویژه مانند عضلات اسکلتی، لیگامنت، غضروف‌های مفصلی و بافت عصبی که ماتریس خارج‌سلولی آن‌ها دارای ویژگی‌های ناهم‌سانگرد است و سلول‌های آن‌ها نظم ویژه‌ای دارند، نکته مهمی به‌شمار آید [۲۲، ۲۱، ۱۳]. در مقایسه با سایر داربست‌ها، داربست‌های نانولیفی می‌توانند به‌عنوان زیرلایه ایده‌آل برای تنظیم پاسخ مناسب سلول‌ها عمل کنند [۲۴، ۲۳]. برای بازسازی موفقیت‌آمیز بافت، توجه به سمت تهیه داربست‌هایی است که بتوانند افزون بر حمایت فیزیکی سلول‌ها، رهایش موضعی زیست‌مولکول‌ها را نیز موجب شوند. این نوع داربست‌ها را به اصطلاح داربست زیست‌فعال می‌نامند. داربست‌ها با کنترل رهایش زیست‌مولکول‌ها می‌توانند سلول‌های کشت‌شده را برای تکثیر و تمایز هدایت کنند [۲۶، ۲۵]. نانوالیاف الکترورسی شده از بهترین مزایای نانوالیاف الکترورسی شده دارو به‌شمار می‌آیند. از مهم‌ترین مزایای نانوالیاف الکترورسی شده می‌توان به قابلیت زیاد آن‌ها در عامل‌دارشدن، رهایش کنترل‌شده دارو و کاهش رهایش انفجاری اولیه، قابلیت ساخت داربست حامل دارو با شکل‌های مختلف و تخلخل‌های پیوسته اشاره کرد. همچنین، نسبت سطح به حجم زیاد نانوالیاف باعث آسان‌سازی رهایش دارو از داربست به محیط می‌شود. افزون بر این، سطح تماس بین سلول‌ها و داربست با ازدیاد سطح ویژه افزایش می‌یابد و در نتیجه افزایش جذب دارو به‌وسیله سلول‌ها دیده می‌شود [۲۸، ۲۷].

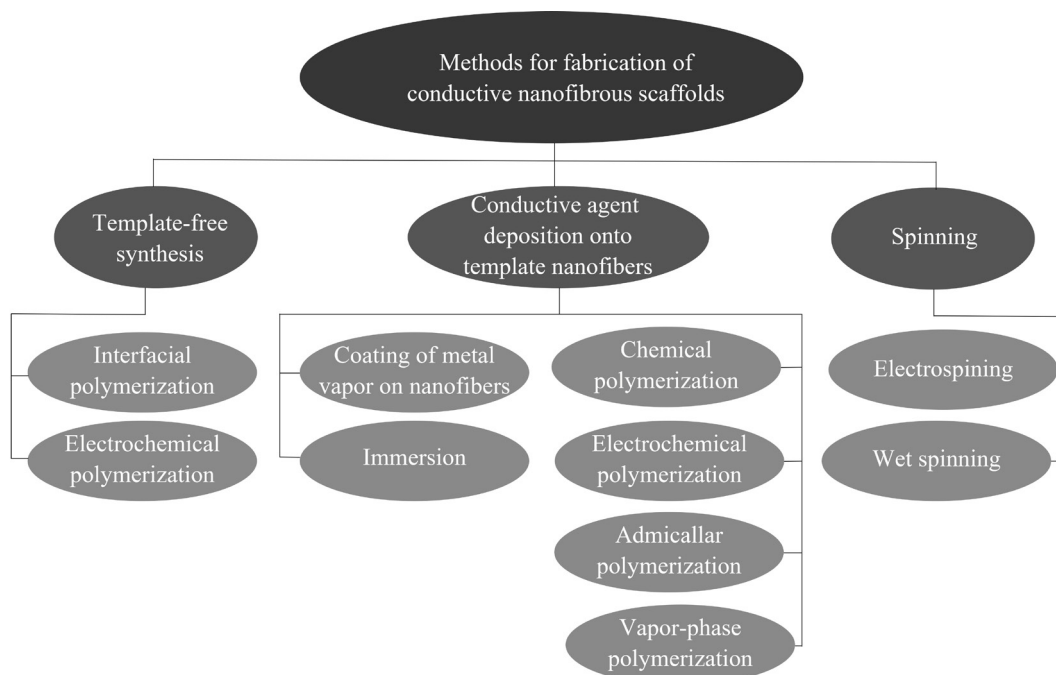
تاکنون اکثر کارهای پژوهشی در زمینه مهندسی بافت، درباره فیلم‌های رسانا انجام شده است که فاقد نانو ساختار سه‌بعدی بوده و از نظر زیستی نامناسب هستند. نانوالیاف رسانا نسبت به فیلم‌های رسانا مزایای متعددی دارند که پیش‌تر به آن‌ها اشاره شد. افزون بر آن‌ها،

پلیمرهای رسانا (CP) در ساختار نانولیفی نسبت به فیلم و پودر رسانندگی الکتریکی بیشتری دارند [۳۰، ۲۹، ۱۷]. در چند سال گذشته، روش‌های نوین ساخت داربست‌های مهندسی بافت در ابعاد میکرو و نانو برای تهیه زیرلایه‌های رسانا با توپوگرافی و هندسه مطلوب و کنترل هرچه بهتر رفتارهای سلولی توسعه یافته است [۳۱]. از مواد مختلف می‌توان برای ساخت داربست‌های رسانا استفاده کرد [۳۲]. در این مقاله، داربست‌های رسانا بر اساس ماهیت مواد دارای قابلیت ایجاد رسانایی در نانوالیاف تقسیم‌بندی شده‌اند که شامل داربست‌های نانولیفی بر پایه پلیمرهای رسانا، مواد کربنی و فلزات است. تمرکز این مقاله روی روش‌های ساخت نانوالیاف رساناست. ریسندگی (الکترورسی و تررسی)، پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف قالب (پلیمرشدن شیمیایی درجا با روش‌های الکتروشیمیایی، برمیسلی (admicellar) و فاز بخار، پوشش‌دهی مواد کربنی و فلزی روی نانوالیاف با غوطه‌وری و پوشش‌دهی بخار فلز روی نانوالیاف) و ساخت بدون قالب نانوالیاف رسانا (پلیمرشدن فصل مشترک و الکتروشیمیایی) از جمله روش‌هایی هستند که در ادامه بررسی می‌شوند (شکل ۲).

پلیمرهای رسانا

زیست‌مواد الکتروفعال دسته‌ای از مواد هوشمند هستند که انتقال تحریک‌های الکتریکی، الکتروشیمیایی و الکترومکانیکی با آن‌ها امکان‌پذیر است. خانواده زیست‌مواد الکتروفعال شامل پلیمرهای رسانا (ذاتی و غیرذاتی)، الکتروت‌ها (electrets)، مواد پیزوالکتریک و فوتوولتایی هستند [۳۴، ۳۳].

عبارت پلیمر رسانا با دو مفهوم متفاوت در متون علمی به‌کار برده می‌شود. ترکیب افزودنی‌های رسانا مثل ذرات و لیاف فلزی یا کربن در شکل‌های مختلف با پلیمرهای گرمانرم به تشکیل پلیمر رسانا منجر می‌شود. این نوع پلیمرها اغلب پلیمر رسانای غیرذاتی نامیده می‌شوند. دسته بعدی، پلیمرهای رسانای ذاتی هستند که با عنوان پلیمرهای مزدوج نیز شناخته می‌شوند. فعالیت الکتریکی این پلیمرهای آروماتیک به دلیل اوربیتال‌های π جفت‌شده و الکترون‌های نامستقر در آن‌هاست. پلیمرهای رسانای ذاتی، پلیمرهای آلی سنتزی هستند که به‌طور ذاتی رسانندگی الکتریکی تا 200 S/cm دارند و با دو روش الکتروشیمیایی و شیمیایی سنتز می‌شوند [۳۶، ۳۵]. پلیمرهای رسانا مزایای زیادی نسبت به مواد پیزوالکتریک و الکتروت دارند. در پلیمرهای رسانا، سیگنال الکتریکی با انتقال الکترون بین زنجیرهای پلیمری مختلف تولید می‌شود و کنترل خارجی روی درجه و مدت زمان تحریک امکان‌پذیر است که این موضوع نکته بسیار مثبتی در کاربردهای پزشکی به‌شمار می‌آید [۳۸، ۳۷].



شکل ۲- روش‌های ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا.

Fig. 2. Methods for fabrication of conductive nanofibrous scaffolds.

این، شکل‌دهی پلیمرهای رسانا به دلیل وزن مولکولی و حل‌پذیری کم و ساختار زنجیر اصلی صلب به آسانی امکان‌پذیر نیست. گروه‌های پژوهشی متعددی روش‌های مختلفی را برای فراورش‌پذیر کردن پلیمرهای رسانا به کار گرفته‌اند. با وجود این، آمیخته‌سازی با سایر پلیمرها به عنوان حامل و ایجاد پوشش رسانا روی سایر پلیمرها جزء معمول‌ترین روش‌های استفاده شده است که در بخش‌های بعدی شرح داده می‌شوند [۲۹]. طراحی ساختارهای نوین، هدف پیش روی پژوهشگران در زمینه پلیمرهای رساناست. تخریب‌پذیری [۴۲-۴۴]، ایجاد ساختارهای سه بعدی [۴۵، ۴۶]، افزایش رسانندگی [۴۷] و نظم زنجیر اصلی پلیمر، آسان‌سازی فراورش‌پذیری و سنتز، پایداری در هر دو حالت رسانا و نارسا و انحلال‌پذیری در حلال‌های ویژه موضوع پژوهش دانشمندان مختلف در سنتز پلیمرهای رسانا با خواص مطلوب است [۲۹، ۴۸، ۴۹].

رسانندگی پلیمرهای رسانا در نتیجه ترکیب مجموعه‌ای از عوامل به وجود می‌آید. زنجیر اصلی این پلیمرها یک در میان پیوندهای یگانه و دوگانه دارد. پیوندهای دوگانه افزون بر پیوند قوی σ پیوند ضعیف‌تر π نیز دارند. اوربیتال‌های p در پیوندهای π با یکدیگر هم‌پوشانی دارند که باعث می‌شود، الکترون‌ها بتوانند به آسانی حرکت کنند. بدین دلیل، پلیمرهایی که دارای الکترون‌های آزاد نامستقر در زنجیر اصلی خود هستند، اغلب به عنوان پلیمرهای رسانا شناخته می‌شوند. عامل مؤثر

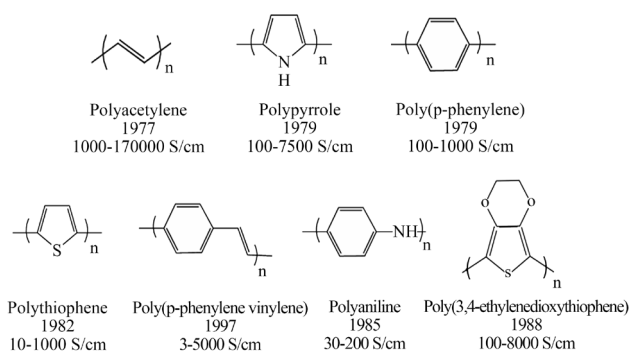
پلیمرهای رسانای ذاتی

پلیمرهای رسانا که با عنوان فلزات سنتزی نیز شناخته می‌شوند، در ۳۰ سال گذشته توجه بسیاری از پژوهشگران را جلب کرده‌اند. پلیمرهای رسانا در کاربردهای پزشکی مختلف مثل ساخت زیست‌حسگرها، محرک‌های زیستی، کاونده‌های عصبی، اندام‌های مصنوعی، سامانه‌های ره‌ایش دارو و داربست‌های مهندسی بافت استفاده می‌شوند [۳۵، ۳۹]. پلیمرهای رسانا خواص الکتریکی و نوری بی‌نظیری دارند و بدین دلیل با فلزات و نیمه‌رساناهای غیرآلی قابل مقایسه هستند. از طرفی، پلیمرهای رسانا خواص فیزیکی و شیمیایی پلیمرهای آلی مانند سنتز آسان را نیز دارند و با انتخاب نوع روش سنتز می‌توان خواص آن‌ها را تنظیم کرد. امکان تنظیم خواص شیمیایی و فیزیکی برای کاربردهای خاص، نسبت رسانندگی-وزن زیاد و اکسایش برگشت‌پذیر، زیست‌سازگاری، جذب و گسیل نور، تبادل یون (کاتیون و آنیون) با الکترولیت اطراف، قابلیت به دام انداختن و آزادسازی کنترل‌شده مولکول‌های زیستی (معکوس فرایند دوپه کردن)، قیمت کم و روش‌های سنتز آسان از جمله ویژگی‌های مطلوب پلیمرهای رسانا به شمار می‌رود [۲۹، ۳۸، ۴۰، ۴۱]. از طرفی، بزرگ‌ترین محدودیت پلیمرهای رسانا در کاربردهای درون‌تنی، تخریب‌ناپذیری ذاتی آن‌هاست که می‌تواند باعث التهاب مزمن شود و در نتیجه لازم باشد که با جراحی از بدن بیمار خارج شود. افزون بر

است. به‌طور کلی، گزارش‌های زیادی بر پایه بهبود چسبندگی و رشد سلول‌های مختلف روی پلی‌پیرول انجام شده است که باعث می‌شود، پلی‌پیرول گزینه مناسبی برای مهندسی بافت به‌شمار آید. ترکیب پلی‌پیرول با سایر پلیمرها و استفاده از دوپه‌کننده‌های زیستی به اصلاح معایب آن و تهیه داربست رسانا با خواص مطلوب کمک می‌کند [۵۶]. Björninen و همکاران [۵۷] از هیالورونیک اسید و کندروایتین سولفات به‌عنوان دوپه‌کننده زیستی برای افزایش رسانندگی و زیست‌سازگاری پلی‌پیرول استفاده کردند.

پلی‌آنیلین

پلی‌آنیلین محصول پلیمری اکسایش-کاهش از آنیلین در شرایط اسیدی است و با نام آنیلین سیاه شناخته می‌شود. بسته به مقدار اکسایش، پلی‌آنیلین می‌تواند به شکل‌های مختلف سنتز شود که شامل حالت نیمه‌کاهش‌یافته امرالدین، حالت کاملاً کاهش‌یافته لکوامرالدین و حالت کاملاً اکسایش‌یافته پرینگرآنیلین است. پلی‌آنیلین در حالت‌های مختلف اکسایشی رسانندگی‌های الکتریکی و رنگ‌های متفاوتی دارد. حالت امرالدین پایدارترین حالت پلی‌آنیلین و تنها حالت رسانای آن (10^2 S/cm) است. پلی‌آنیلین در دو حالت دیگر نارسا (10^{-8} S/cm) است. رسانندگی الکتریکی پلی‌آنیلین از عوامل مختلفی اثر می‌پذیرد که از جمله آن‌ها می‌توان به درجه اکسایش پلیمر، نوع دوپه‌کننده استفاده‌شده، درجه پروتون‌دارشدن، مقدار آب-رطوبت، مقدار کشش زنجیرهای پلیمر، طول زنجیر و درجه بلوری‌شدن اشاره کرد. دوپه‌کننده‌های اسیدی مختلفی برای پروتون‌دارکردن پلی‌آنیلین استفاده می‌شوند [۳۷،۵۴،۵۸].



شکل ۳- ساختار شیمیایی برخی از پلیمرهای رسانا، تاریخ کشف و محدوده رسانندگی الکتریکی آن‌ها [۱۱۵،۱۱۴،۸۹،۳۸،۳۳].

Fig. 3. The chemical structures of some of conductive polymers, their discovery date, and their electrical conductivity range [33,38,89,114,115].

دیگر بر رسانندگی این پلیمرها، دوپه‌کننده است. اغلب پلیمرهای رسانا در حالت عادی رسانا نیستند و پس از فرایند دوپه‌کردن، رسانا می‌شوند. فرایند دوپه‌کردن شامل انتقال بار از مولکول‌های دوپه‌کننده به زنجیرهای پلیمر در سامانه خنثی است. طی فرایند سنتز پلیمر یا پس از آن و با آمیخته‌سازی یا تثبیت شیمیایی، یون‌های دوپه‌کننده به زنجیر پلیمر اضافه می‌شوند [۵۰،۵۱]. ارتباط متقابلی بین مقدار، نوع و اندازه دوپه‌کننده با خواص پلیمر وجود دارد. دوپه‌کننده افزون بر رسانندگی بر خواص ساختاری سطح و توده پلیمر، مانند رنگ، زبری، تخلخل، حجم، شکل‌شناسی، ترشوندگی و سختی، اثرگذار است [۳۳،۵۲]. Zou و همکاران [۵۳] از پلی‌گلوتامیک اسید-دودسیل بنزن سولفونیک اسید به‌عنوان دوپه‌کننده پلی‌پیرول استفاده کردند. طبق گزارش آن‌ها، وجود درشت‌مولکول آب‌دوست گلوتامیک اسید در پلی‌پیرول باعث افزایش شکل‌پذیری و آب‌دوستی داربست رسانای حاصل و بهبود برهم‌کنش سلول‌ها با داربست شده است. استفاده از دوپه‌کننده‌های غیرزیست‌فعال مثل توسیلیت (tosylate) برای کاربردهای زیستی می‌تواند باعث اثر منفی بر پاسخ‌های سلولی شود. به‌طورکلی، دوپه‌کننده‌های زیست‌فعال‌تر نتایج بهتری را در محیط‌های زیستی نشان داده‌اند و قابلیت استفاده به‌عنوان عامل اصلاح مواد هیبریدی بر پایه پلیمرهای رسانا در کاربردهای مهندسی بافت را دارند [۳۸]. در شکل ۳ ساختار، رسانندگی و تاریخ کشف برخی از مهم‌ترین پلیمرهای رسانا آمده است. در ادامه برخی از مهم‌ترین پلیمرهای رسانا معرفی شده‌اند.

پلی‌پیرول

پلی‌پیرول از معروف‌ترین پلیمرهای رسانای سنتزی است که تاکنون بیشترین پژوهش‌ها در زمینه پلیمرهای رسانا درباره آن انجام شده است. این پلیمر غیرشفاف و بی‌شکل بوده و مونومرهای آن در آب حل‌پذیر است. از پلی‌پیرول به‌دلیل ساده‌بودن سنتز، اصلاح سطح آسان، خواص اکسایش-کاهش خوب، پایداری شیمیایی بلندمدت در آب‌وهوا، رسانندگی زیاد در شرایط فیزیولوژی و در دسترس‌بودن از نظر تجاری، برای کاربردهای مختلف استفاده می‌شود. انحلال‌پذیری ضعیف پلی‌پیرول در حلال‌های مرسوم که به‌دلیل برهم‌کنش‌های قوی درون و برون‌زنجیری در این پلیمر است، از مهم‌ترین معایب آن به‌شمار می‌آید [۵۴].

Olayo و همکاران [۵۵] زیست‌مواد نیمه‌رسانایی را از پلی‌پیرول و پلی‌پیرول-پلی‌یورتان‌گلیکول دوپه‌شده با ید سنتز کردند. نتایج آن‌ها سازگاری خوب این مواد را پس از کاشت در بافت نخاع (طناب نخاعی) نشان داد که بیانگر مناسب‌بودن این مواد برای ترمیم نخاع

دی‌اکسی‌تیوفن (PEDOT) از موفق‌ترین نمونه‌های پلی‌تیوفن است که خواص بسیار جالبی دارد. در مقایسه با پلی‌تیوفن، PEDOT گروه دی‌اکسی‌آلکیلن دارد که در جایگاه‌های ۳ و ۴ ناجورحلقه پل ایجاد کرده است. همین موضوع باعث بهبود خواص این پلیمر رسانا شده است. PEDOT به‌عنوان پایدارترین پلیمر رسانای موجود شناخته شده است. در واقع PEDOT، نه تنها رسانندگی زیادی دارد، بلکه پایداری گرمایی، محیطی و الکتروشیمیایی باورنکردنی در حالت اکسایش دارد [۳۹، ۵۱]. Abidian و همکاران [۶۱] از نانوالیاف پلیمری تخریب‌پذیر پلی (لاکتیک-co-گلیکولیک) اسید پوشش‌یافته با PEDOT، را برای رهایش کنترل‌شده داروی دگزامتازون استفاده کردند. بدین ترتیب که دارو داخل پلیمر تخریب‌پذیر بارگذاری شد، سپس PEDOT روی آن پوشش یافت. با تخریب پلیمر هسته، دارو آزاد می‌شود. وجود پلیمر رسانا در اطراف پلیمر حامل دارو باعث کاهش رهایش انفجاری دارو می‌شود. همچنین، اعمال تحریک الکتریکی خارجی به این نانوالیاف رسانا باعث انقباض و انقباض پوشش پلیمری رسانا می‌شود. بدین ترتیب، دارو به‌طور کنترل‌شده رهایش می‌یابد. Del Valle و همکاران [۶۲] نشان دادند، خواص الکتریکی سطح PEDOT وقتی با لایه سلولی پوشش یابد، به‌طور شایان توجهی افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، این گروه پژوهشی نشان دادند، PEDOT در برهم‌کنش با سلول‌ها، نه تنها زیست‌سازگار است، بلکه الکتروسازگاری مناسبی نیز دارد.

پلیمرهای رسانای غیرذاتی

همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، پلیمرهای رسانای غیرذاتی از ترکیب افزودنی‌های رسانا، مثل ذرات و الیاف فلزی [۶۳]، کربن در شکل‌های مختلف نانولوله‌های کربن (CNT) و گرافن [۶۴-۶۶] و ذرات قطبی (β -تری‌کلسیم فسفات) [۶۷] با پلیمرهای گرمانرم و ایجاد کامپوزیت‌های رسانا به‌دست می‌آیند [۶۸].

نانولوله‌های کربن

نانولوله‌های کربن با رسانندگی زیاد، پایداری شیمیایی و گرمایی مناسب و خواص مکانیکی عالی توسط پژوهشگران زیادی در مهندسی بافت، به‌ویژه بافت‌های الکتروفعلال بررسی شدند [۶۵]. خواص الکتریکی، مکانیکی و سطحی منحصر به فرد نانولوله‌های کربن باعث بهبود برهم‌کنش این مواد با سلول‌ها می‌شود. همین موضوع آن‌ها را به گزینه مناسبی برای کاربرد در مهندسی بافت تبدیل کرده است. خواص الکتریکی نانو ساختارهای کربن را می‌توان طوری تنظیم کرد تا بارهای انتقالی لازم برای سیگنال الکتریکی

علاقه زیاد پژوهشگران به استفاده از پلی‌آنیلین در کاربردهای مهندسی بافت پس از مطالعات Kamalesh و همکاران [۵۹] شروع شد که زیست‌سازگاری پلی‌آنیلین را در محیط درون‌تنی بررسی کردند. طبق نتایج آن‌ها، هیچ نشانه‌ای از سمیت یا آثار نامتعارف در بافت‌های اطراف کاشتنی دیده نشده و وجود پلی‌آنیلین باعث فعال‌شدن هیچ پاسخ التهابی نامطلوبی نشده است. Humpolicek و همکاران [۶۰] آزمون‌های حساسیت‌زایی، تحریک‌زایی و سمیت سلولی را نیز روی پلی‌آنیلین (در هر دو حالت رسانا و عایق) در محیط برون‌تنی بررسی کردند. طبق نتایج آن‌ها، پلی‌آنیلین باعث هیچ نوع حساسیت‌زایی و تحریک‌زایی نشد. اما هر دو نوع رسانا و عایق پلی‌آنیلین اندکی سمیت سلولی نشان دادند که سمیت آن‌ها با پروتون‌دارشدن و پروتون‌زایی (که به‌عنوان خالص‌سازی پس از سنتز پلیمر انجام شد) به‌طور چشم‌گیری کاهش یافت. آن‌ها نتیجه گرفتند، سمیتی که پلی‌آنیلین نشان می‌دهد، به‌دلیل خود پلیمر نیست، بلکه به دلیل واکنش محصولات جانبی و باقی‌مانده پس از سنتز است. محمدی و همکاران [۱۳] نیز نقش مثبت تحریک‌های الکتریکی با استفاده از داربست سه‌بعدی رسانا بر پایه نانوالیاف پلی‌آنیلین را در تمایز سلول‌های پرتوان القایی به میوسیت‌های قلبی (cardiomyocytes) نشان دادند. این گروه، از داربست نانولیفی رسانا که در زیست‌راکتور جا داده شده بود، برای انتقال سیگنال الکتریکی به سلول‌ها استفاده کردند.

در سال‌های اخیر، تلاش‌های زیادی برای افزایش زیست‌سازگاری پلی‌آنیلین از راه خالص‌سازی، شست‌وشو به‌وسیله محیط کشت پیش از کشت سلول‌ها یا پیوند پیپتیدهای چسبنده روی آن انجام گرفته است. رویکرد دیگر، طراحی روش سنتز سازگار با محیط زیست و بدون محصولات جانبی آلاینده است. با پلیمرشدن اکسایشی دیمر آنیلین با نام N-(۴-آمینوفیل) آنیلین و به‌کارگیری هیدروژن پروکسید یا اکسیژن مولکولی به‌عنوان عامل اکسنده که باعث تولید آب به‌عنوان محصول جانبی شده و استفاده از نمک‌های غیرآلی یا نانوذرات به‌عنوان کاتالیزگر، پلی‌آنیلین تهیه می‌شود. پلی‌آنیلین سنتز شده به این روش حل‌پذیری خوبی در حلال‌های آلی دارد. در نتیجه، می‌توان محلول با درصد پلیمر زیاد تهیه کرده و به‌راحتی آن را الکترورسی کرد. داربست نانولیفی تهیه شده با این روش قطر بسیار کم و زیست‌سازگاری خوبی دارد [۴۷].

پلی (۴،۳-اتیلن دی‌اکسی تیوفن)

هرچند پلی‌آنیلین و پلی‌پیرول در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی کاربردهای بیشتری دارند، اما اخیراً قابلیت پلیمر رسانای پلی‌تیوفن برای کاربرد در زمینه‌های مختلف کاملاً ثابت شده است. پلی (۴،۳-اتیلن

اعمالی به سلول‌ها فراهم شود. همچنین پایداری شیمیایی نانولوله‌های کربن، برهم‌کنش و اتصال آن‌ها با بافت را آسان می‌کند. شباهت شکل‌شناسی نانولوله‌های کربن به ماتریس خارج‌سلولی عامل دیگری است که باعث تحریک رشد سلول‌ها می‌شود. در حقیقت، نانولوله‌های کربن داربستی متشکل از الیاف یا لوله‌های کوچک ایجاد می‌کنند که برای مثال قطری مشابه بخش‌های مختلف سلول عصبی مثل دندریت‌ها دارد. به‌طور کلی، نانولوله‌های کربن چنددیواره و تک‌دیواره ه مواد مناسبی برای کاشتینه‌های بلندمدت به‌شمار می‌آیند [۶۴]. با جادادن نانولوله‌های کربن داخل پلیمرهای نارسانا، ساختار کامپوزیتی با خواص جدید ایجاد می‌شود. کامپوزیت رسانای پلیمری حاصل را می‌توان به شکل‌های مختلف از جمله نانوالیاف شکل داد تا بهترین برهم‌کنش را برای سلول‌ها فراهم کند. Jin و همکاران [۶۹] از نانولوله‌های کربن چنددیواره برای اصلاح سطح نانوالیاف پلی (L-لاکتیک اسید-co-کاپرولاکتون) استفاده کردند و به نتایج بسیار خوبی درباره تحریک رشد سلول‌های عصبی رسیدند. همچنین، نانوالیاف رسانای کربنی تمایز سلول‌های بنیادی را پشتیبانی می‌کنند. کبیری و همکاران [۲۱] نشان دادند، نانوالیاف رسانای پلی‌لاکتیک اسید-نانولوله‌کربن، سلول عصبی‌زایی از سلول‌های بنیادی جنینی موشی را بهبود می‌بخشد. Mooney و همکاران [۷۰] نیز از نانوالیاف رسانای پلی‌لاکتیک اسید-نانولوله‌کربن برای انتقال تحریک الکتریکی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تمایز آن‌ها به میوسیت‌های قلبی استفاده کردند. گزارش‌هایی بر پایه سمیت نانولوله‌های کربن وجود دارد. از سوی دیگر، پژوهش‌های فراوانی اثر مثبت این مواد را بر رشد سلول‌ها نشان می‌دهند. بررسی دقیق‌تر مطالعات مختلف در زمینه آثار مثبت و منفی نانولوله‌های کربن و سمیت آن‌ها نشان می‌دهد، اثر این مواد روی سلول‌ها به حالتی از نانولوله کربن بستگی دارد که در آن آزمایش استفاده شده است. نانولوله‌های کربن وقتی به حالت تعلیق در محیط کشت سلول‌ها استفاده می‌شوند، آثار سمی نشان می‌دهند. اما زمانی که این مواد درون ماتریس یا ظرف کشت جاداده شوند، اثر سمی ندارند. همچنین سمیت نانولوله‌های کربن را با عامل‌دار کردن شیمیایی سطح آن‌ها می‌توان کاهش داد [۳۷]. با وجود این، از عمده‌ترین محدودیت‌های استفاده از نانولوله‌های کربن تخریب‌ناپذیری آن‌هاست.

گرافن و گرافن اکسید

گرافن از جدیدترین نانومواد است که وارد عرصه مهندسی پزشکی شده است. خواص الکتریکی، گرمایی و نوری گرافن تقریباً مشابه نانولوله‌های کربن است، اما ساختار دوبعدی صفحه‌های اتمی

در گرافن باعث ایجاد خواص الکتریکی متنوع در این ماده شده است. افزون بر این، گرافن از نظر ساختاری بسیار محکم و در عین حال بسیار انعطاف‌پذیر است. همین ویژگی، گرافن را به ماده‌ای جذاب برای مهندسی مواد نازک محکم و انعطاف‌پذیر تبدیل کرده است. گرافن اکسید که از اکسایش گرافیت در شرایط اسیدی تهیه می‌شود، کاربردهای بیشتری نسبت به گرافن خالص دارد. قابلیت پراکنش گرافن اکسید در محلول آبی از جمله ویژگی‌های مهم برای کاربردهای زیستی به‌شمار می‌آید. همچنین، گرافن اکسید گروه‌های عاملی آب‌دوست دارد که عامل‌دار شدن شیمیایی آن را امکان‌پذیر می‌سازد. از طرفی به دلیل ناهمگنی ساختاری، گرافن اکسید محدوده خواص فیزیکی گسترده‌تری نسبت به گرافن خالص دارد [۷۱]. به‌طور کلی، گرافن و گرافن اکسید کاربردهای فراوانی در مهندسی پزشکی دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به حامل ژن [۷۲]، حامل دارو [۷۳] و داربست‌های مهندسی بافت اشاره کرد. Chaudhuri و همکاران [۷۴] از داربست نانولیفی رسانای پلی‌کاپرولاکتون-گرافن اکسید برای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عضله اسکلتی استفاده کردند. طبق نتایج آن‌ها، نانوالیاف دارای گرافن اکسید برای تکثیر و تمایز سلول‌های ماهیچه‌ای مناسب‌تر از صفحه‌های نازک گرافن اکسید هستند. به‌عبارت دیگر، ساختار نانولیفی داربست به جهت‌گیری مناسب سلول‌ها و تنظیم هرچه بهتر رفتار آن‌ها کمک می‌کند. محمودی‌فرد و همکاران [۷۵] داربست نانولیفی رسانای پلی‌آکریلونیتریل-پلی‌آنیلین-گرافن (PAN/PANI/G) و پلی‌آکریلونیتریل-پلی‌آنیلین-گرافن اکسید (PAN/PANI/GO) را برای کاربرد در مهندسی بافت عضله اسکلتی طراحی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد، نانوالیاف دارای گرافن سختی و رسانندگی بیشتری نسبت به نانوالیاف دارای گرافن اکسید و نانوالیاف PAN/PANI دارد. همین موضوع باعث رشد و تکثیر بیشتر سلول‌های ماهواره‌ای (satellite cells) می‌شود. از طرفی، پهن شدن سلول‌های ماهواره‌ای روی داربست PAN/PANI/G کمتر از داربست‌های PAN/PANI/GO و PAN/PANI است که دلیل این رفتار سلول‌ها به مدول یانگ نانوالیاف PAN/PANI/G مربوط می‌شود. بدین ترتیب که افزایش مدول یانگ در نانوالیاف PAN/PANI/G نسبت به نانوالیاف PAN/PANI و PAN/PANI/GO باعث کاهش قابلیت سلول‌ها برای پهن شدن روی سطح داربست می‌شود. بررسی بیان ژن و تمایز سلول‌های ماهواره‌ای روی سه داربست نیز مقدار بیان ژن بیشتری در داربست PAN/PANI/G نسبت به دو داربست دیگر نشان می‌دهد. اخوان [۷۶] مروری بر نانومواد بر پایه گرافن برای مهندسی بافت عصب و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی انجام داد. وی، روش‌های تحریک

مختلفی (شامل محرک‌های الکتریکی، نوری، شیمیایی، شکل‌شناسی، لیزر پالسی و امواج زیرقرمز نزدیک) را برای تمایز سلول‌های بنیادی با استفاده از داربست گرافنی بررسی کرده و چالش‌های موجود درباره زیست‌سازگاری و تخریب‌پذیری گرافن را بحث کرد. Nalvuran و همکاران [۷۷] از فیبروئین ابریشم-گرافن اکسید کاهش‌یافته برای ساخت داربست نانولیفی رسانا استفاده کردند. طبق نتایج گزارش‌شده توسط این گروه با جادادن گرافن اکسید در نانوالیاف فیبروئین ابریشم پایداری گرمایی و خواص مکانیکی داربست به‌طور شایان توجهی افزایش می‌یابد. افزون بر این، داربست حاصل خون‌سازگار است و از زنده‌مانی سلول‌ها حمایت می‌کند. همچنین، این داربست باعث تمایز استخوانی طی ۳۰ روز می‌شود.

فلز

نانوالیاف نانوکامپوزیتی بر پایه پلیمر و فلز نیز برای ساخت داربست‌های رسانا به‌کار گرفته می‌شوند. خواص نانوکامپوزیت نهایی به نوع ماتریس پلیمری، نوع فلز، اندازه، مقدار و پخش نانوذرات فلزی در ماتریس پلیمری و نوع برهم‌کنش نانوذرات فلزی با ماتریس پلیمری بستگی دارد [۷۸]. طلا رایج‌ترین فلزی است که برای ساخت نانوالیاف رسانا به‌کار گرفته می‌شود. پس از آنکه نانوفناوری جایگاه مهمی در زمینه پزشکی پیدا کرد، نانوذرات طلا (GN) نیز مورد توجه بسیاری از پژوهشگران در حوزه نانوپزشکی قرار گرفتند. در حال حاضر، نانوذرات طلا به‌طور گسترده برای نوردرمانی، گرمادرمانی، روش‌های تشخیصی، تصویربرداری، رهایش دارو و مهندسی بافت استفاده می‌شوند. داشتن ابعاد نانو و نزدیکی به ابعاد اجزای زیستی، تهیه آسان، مساحت سطح زیاد و عامل‌دارشدن آسان از جمله مزایای نانوذرات طلاست. خواص فیزیکی-شیمیایی منحصر به فرد نانوذرات طلا ناشی از رزونانس پلاسمون‌های سطحی موضعی یا نوسان تجمعی الکترون‌های رسانشی است که به‌طور معمول در محدوده مرئی تا زیرقرمز نزدیک طیف الکترومغناطیس به‌راحتی با دستگاه طیف‌سنجی مرئی-فرابنفش-زیرقرمز نزدیک یا حتی با چشم شناسایی می‌شود [۷۹]. یادآور می‌شود، نوسان الکترون‌های موجود در سطح مشترک دو ماده (فلز و هوا) پلاسمون سطح نامیده می‌شود. به برانگیخته‌شدن پلاسمون‌های سطح به‌وسیله امواج الکترومغناطیس رزونانس پلاسمون سطح گفته می‌شود. رزونانس پلاسمون‌های سطحی در نانو ساختارهای فلزی را رزونانس پلاسمون‌های سطحی موضعی می‌نامند.

گروه پژوهشی Ramakrishna [۸۰] با جادادن نانوذرات طلا داخل نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون-فیبروئین ابریشم-آلوئه‌ورا-ویتامین

B12 داربست نانوکامپوزیتی رسانا را برای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های قلبی طراحی کردند. وجود نانوذرات طلا در داربست حاصل، افزون بر فراهم‌کردن رسانندگی باعث بهبود خواص مکانیکی نیز می‌شود. Baranes و همکاران نشان دادند [۸۱]، پوشش‌دهی نانوالیاف طلا روی نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون-ژلاتین باعث بهبود رشد آکسون‌ها و افزایش تکثیر سلول‌های عصبی می‌شود. آن‌ها از داربست حاصل به‌عنوان وسیله امیدبخشی برای ترمیم آسیب‌های عصبی مثل آسیب‌های نخاعی یاد کردند. Demir و همکاران [۸۲] نانوالیاف منظم پلی‌یورتان پوشش‌یافته با نانوذرات طلا را برای انتقال سیگنال الکتریکی به سلول‌های PC12 به‌کار گرفتند. این گروه پژوهشی، جوانه‌زنی و رشد نوریت روی داربست حاصل را در مجاورت عامل رشد عصبی و سیگنال الکتریکی بررسی کردند. بر اساس گزارش‌های آن‌ها انتقال هم‌زمان عامل رشد عصبی (با غلظت بهینه ۵۰ ng/mL) و سیگنال الکتریکی (۱۰۰ mV، ۱۰ ms، یک ساعت در روز) جوانه‌زنی و افزایش طول نوریت را بیشتر از عامل رشد عصبی تنها بهبود می‌بخشد. افزون بر این‌ها، نانوذرات طلا را برای استخوان‌سازی و تمایز سلول‌ها بنیادی به استخوان به‌کار می‌برند. Lee و همکاران [۸۳] از داربست نانولیفی PLGA پوشش‌یافته با نانوذرات طلا برای تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسانی به استخوان استفاده کردند. طبق نتایج آن‌ها نانوذرات طلا باعث بهبود چسبندگی و تکثیر سلولی می‌شود. همچنین نشان دادند، نانوذرات طلا با ابعاد ۳۰-۵۰ nm به‌وسیله سلول‌ها جذب‌شده و موجب تمایز استخوانی می‌شوند [۸۳].

روش‌های ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا

فیلم، پودر، هیدروژل و نانوالیاف رسانا از جمله ساختارهایی هستند که پلیمرهای رسانا می‌توانند داشته باشند [۸۴]. با وجود این، نمدهای نانولیفی کامپوزیتی با رسانندگی و استحکام مکانیکی کافی از جذاب‌ترین ساختارهای موجود برای پلیمرهای رسانا به‌شمار می‌آیند. برای ساخت داربست‌های نانولیفی رسانای پلیمری دو مسئله وجود دارد. مسئله اول، شکل‌دهی نانوالیاف پلیمری و دوم، جادادن عامل رسانا داخل نانوالیاف پلیمری است. عوامل مختلف از جمله ساختار نانوالیاف، برهم‌کنش بین پلیمر حامل و ماده رسانا و نسبت ماده رسانا به پلیمر حامل بر مقدار رسانندگی نانوالیاف نهایی اثر می‌گذارد [۸۵]. نانوالیاف رسانا با روش‌های مختلفی تولید می‌شوند که شامل ریسندگی، پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف (به‌عنوان قالب) و ساخت بدون قالب است. مزایا و معایب روش‌های مختلف تولید نانوالیاف رسانا در جدول ۱ آمده است. الکتروریسی، مرسوم‌ترین

روش تهیه نانوالیاف نسبت به سایر روش‌هاست که قیمت کم و سادگی سامانه الکتروریسی مهم‌ترین ویژگی این روش نسبت به سایر روش‌ها به‌شمار می‌آید. همچنین، تنظیم نظم و قطر نانوالیاف با روش الکتروریسی به‌سادگی امکان‌پذیر است [۵۲].

ریسندگی نانوالیاف رسانا

الکتروریسی

الکتروریسی روشی با نیروی محرکه الکتروستاتیکی برای تولید نانوالیاف است. به‌طور کلی، سامانه الکتروریسی معمولاً شامل چهار جزء اصلی پمپ سرنگی، منبع ولتاژ، سوزن و جمع‌کننده است. برای شروع الکتروریسی، سوزن و جمع‌کننده به منبع ولتاژ متصل شده و میدان الکتریکی قوی بین این دو جزء تشکیل می‌شود. محلول مایع یا مذاب پلیمری از راه پمپ سرنگی و سوزن به منطقه‌ای با میدان الکتریکی قوی فرستاده می‌شود. هنگامی که بارها در سیال به مقدار بحرانی می‌رسند، نیروهای الکتروستاتیکی بر تنش سطحی مایع غلبه می‌کنند و مخروط تیلور در نوک سوزن تشکیل می‌شود. سپس، جت باریک به‌سرعت به سمت جمع‌کننده شتاب می‌گیرد. بار الکتریکی جت، موجب خم‌شدن لیف می‌شود، به‌طوری‌که با هر بار حلقه‌شدن، قطر آن کم می‌شود و اجازه می‌دهد، حلال تبخیر شود. در نهایت، نانوالیاف با نسبت بزرگ سطح مقطع به حجم و تخلخل زیاد روی جمع‌کننده جمع‌آوری می‌شوند [۸۶، ۸۷] (شکل ۴ (a)). اندازه، ریزساختار و ویژگی‌های کلی نانوالیاف با متغیرهای عملیاتی متفاوت کنترل می‌شوند. این پارامترها به سه گروه کلی پارامترهای محلول (وزن مولکولی پلیمر، گرانشی محلول، کشش سطحی و رسانایی محلول)، فرایند (ولتاژ، سرعت تغذیه، جمع‌کننده، نازل و فاصله سوزن از جمع‌کننده) و محیطی (دما، رطوبت، نوع جو و فشار) تقسیم می‌شوند که از میان آن‌ها، پارامترهای محلول مهم‌ترین نقش را در ویژگی‌های ساختار نهایی دارند [۸۸].

چالش اصلی در الکتروریسی پلیمرهای رسانا تهیه محلول الکتروریسی است. زیرا، تنظیم خواص محلول به‌گونه‌ای که قابلیت ایجاد لیف را داشته باشد، بسیار دشوار است. الکتروریسی روش آسانی برای تهیه نانوالیاف از پلیمرهای حل‌پذیر یا ذوب‌شدنی است. تهیه محلول الکتروریسی با حل‌شدن یا پراکندن پلیمر رسانا در حلال مناسبی انجام می‌شود. از آنجا که پلیمرهای رسانا حل‌پذیری بسیار کمی دارند، ساخت نانوالیاف از این پلیمرها کار دشواری است. در واقع وزن مولکولی کم، چگالی بار زیاد و صلب‌بودن زنجیر اصلی در پلیمرهای رسانا، الکتروریسی آن‌ها و تهیه نانوالیاف یکنواخت را با مشکل مواجه می‌کند. برای حل این مشکل، معمولاً پلیمرهای رسانا

با حامل‌های پلیمری قابل الکتروریسی و حل‌پذیری بیشتر ترکیب می‌شوند تا درصد وزنی پلیمر در محلول افزایش یابد. بدین ترتیب، امکان اجرای فرایند الکتروریسی فراهم می‌شود و خواص زیستی محصول نهایی نیز بهبود می‌یابد [۱۷، ۸۹].

ترکیب پلیمرهای رسانا با سایر پلیمرها روی خواص نانوالیاف حاصل اثر می‌گذارد. ترکیب محلول پلیمر رسانا با محلول پلیمر حامل، باعث افزایش چگالی بار در محلول الکتروریسی و در نتیجه کاهش قطر لیاف می‌شود. وجود پلیمر رسانا و دوپه‌کننده در محلول مثل افزودن نمک به محلول الکتروریسی است. وجود نمک در محلول الکتروریسی بر گرانشی، رسانندگی و ثابت دی‌الکتریک آن اثر می‌گذارد. افزایش رسانندگی و دافعه بین بارهای الکتروستاتیک باعث کشش لیاف و کاهش قطر آن‌ها می‌شود [۹۰]. Zhang و همکاران [۹۱] نشان دادند، قطر نانوالیاف پلی (L-لاکتیک اسید-co-کاپرولاکتون)-فیبروئین ابریشم (P(LLA-CL)/SF) با افزایش درصد پلی‌آنیلین در محلول الکتروریسی از 683 ± 138 mm به 411 ± 98 mm کاهش می‌یابد. افزایش مقدار پلیمر رسانا در محلول از حدی به بعد باعث ایجاد لیاف دانه‌دار به‌جای لیاف یکنواخت می‌شود. Prabhakaran و همکاران [۹۰] نشان دادند افزایش بیش از حد PANI به نانوالیاف PLLA باعث دانه‌دارشدن لیاف نهایی می‌شود. آن‌ها از نسبت بهینه ۸۵:۱۵ برای تهیه نانوالیاف رسانای یکنواخت استفاده کردند. ماهیت آب‌گریز پلیمرهای رسانا می‌تواند باعث کاهش زاویه تماس آب در کامپوزیت نهایی شود. Zhang و همکاران [۹۱] نشان دادند، افزایش مقدار پلی‌آنیلین در لیاف P(LLA-CL)/SF باعث کاهش زاویه تماس از $32/4 \pm 7/9^\circ$ به $28/3 \pm 5/4^\circ$ می‌شود. از سوی دیگر، قاسمی مبارکه و همکاران [۹۲] عنوان کردند، افزایش پلی‌آنیلین به نانوالیاف پلی‌آنیلین-پلی (کاپرولاکتون)-ژلاتین بر آب‌دوستی-آب‌گریزی نانوالیاف نهایی اثری ندارد.

افزودنی‌های کربنی و فلزی را نیز می‌توان با محلول پلیمری حامل مخلوط کرده و در نهایت کامپوزیت حاصل را الکتروریسی کرد. مشکلی که برای این مواد نیز وجود دارد، پخش ذرات رسانا در محلول پلیمری است. برای بهبود پخش و چسبندگی نانوذرات فلزی در ماتریس پلیمری لازم است که اصلاحاتی روی نانوذرات انجام شود [۷۸]. افزون بر پخش، می‌توان با پلیمرشدن پلیمر حامل با گرافن اکسید، کامپوزیتی دوجزئی طراحی کرد و سپس از کامپوزیت حاصل برای فرایند الکتروریسی، محلول تهیه کرد [۹۳].

به‌کارگیری نانومواد کربنی و فلزی در نانوالیاف پلیمری افزون بر خاصیت رسانندگی که به داربست می‌بخشد، اثر چشمگیری بر خواص مکانیکی و شکل‌شناسی داربست دارد. گروه پژوهشی

جدول ۱- روش‌های مختلف تولید داربست‌های نانولیفی رسانا و مقایسه مزایا و معایب آن‌ها.

روش	مزایا	معایب	مراجع
ریسندگی نانوالیاف رسانا			
الکتروریسی	آسان و کم‌هزینه تطبیق‌پذیری زیاد، امکان کنترل قطر، میکروساختار و چیدمان الیاف استفاده از محدوده گسترده‌ای از مواد قابلیت تولید نانوالیاف پیوسته و بلند	استفاده از حلال‌های سمی (اغلب) اهمیت خواص جریان‌پذیری محلول بر انجام‌پذیری فرایند شکل‌دهی نبود قابلیت الکتروریسی پلیمرهای رسانای خالص به دلیل صلیبیت زنجیر و انحلال‌پذیری کم آن‌ها (حتماً باید مخلوط با سایر پلیمرها باشند) کاهش رسانندگی نانوالیاف به دلیل وجود جزء عایق در محلول الکتروریسی	۱۳،۴۷،۹۰
ترریسی	قابلیت ریسندگی مواد با گرانش کم و پلیمرهای بدون قابلیت ذوب یا انحلال قابلیت تولید در حجم انبوه	پرهزینه فرایند پیچیده زمان‌بر تهیه الیاف با قطر زیاد	۱۰۰،۱۰۱
ساخت نانوالیاف رسانا بدون قالب			
پلیمرشدن در فصل مشترک	امکان تهیه نانوالیاف با قطر بسیار کم عدم تأثیر حلال بر شکل و اندازه نانوالیاف استفاده از محدوده گسترده از حلال‌ها و دوپه‌کننده‌ها فرایند آسان و بدون نیاز به قالب خارجی تهیه نانوالیاف رسانای خالص (بدون جزء عایق)	نبود کنترل بر نظم نانوالیاف نبود کنترل بر یکنواختی و شکل‌شناسی نانوالیاف (قطر و شکل)	۱۱۲،۱۱۶
پلیمرشدن الکتروشیمیایی	بدون نیاز به قالب کم‌هزینه بدون نیاز به فرایندهای ثانویه برای حذف قالب تهیه نانوالیاف رسانای خالص (بدون جزء عایق)	نبود کنترل کافی بر شکل‌شناسی نانوالیاف دشواری بودن کنترل شرایط فرایند	۱۱۷،۱۱۸
پوشش‌دهی پلیمر رسانا روی نانوالیاف قالب			
پلیمرشدن فاز بخار	قابلیت ایجاد پوشش‌های بسیار نازک با رسانایی زیاد حفظ ساختارهای ظریف نانوالیاف قالب	وجود بقایای سمی اکسنده‌ها در الیاف در پایان فرایند تغییر خواص الکتریکی و فیزیکی-شیمیایی نانوالیاف رسانا پس از حذف بقایای سمی اکسنده‌ها	۱۰۸،۱۱۹
پلیمرشدن شیمیایی	آسان و کم‌هزینه حفظ ساختارهای نانوالیاف قالب	کاهش تخلخل نانوالیاف قالب با افزایش ضخامت پوشش افزایش قطر نانوالیاف	۱۰۵،۱۰۶،۱۲۰

نانولوله‌های کربن تک‌دیواره به نانوالیاف پلی‌یورتان باعث بهبود استحکام کششی از $11/4 \pm 0/9$ MPa به $51/25 \pm 5/5$ MPa می‌شود. Ravichandran و همکاران [۹۶] گزارش کردند، جادادن نانوذرات طلا در نانوالیاف پلی (وینیل‌الکل)-آلبومین سرم گاوی (PVA/BSA) باعث بهبود خواص مکانیکی داربست نانوکامپوزیتی می‌شود و

خادم‌الحسینی [۹۴] نشان دادند، جادادن $1/5\%$ نانولوله‌های کربن داخل نانوالیاف پلی (گلیسرول سباسات) ژلاتین باعث افزایش ۷ برابر چقرمگی می‌شود. آن‌ها همچنین عنوان کردند، افزایش درصد نانولوله‌های کربن در محلول پلیمری باعث بهبود نظم و جهت‌گیری الیاف می‌شود. شیخ و همکاران [۹۵] نیز عنوان کردند، افزودن

مهاجرت سلول‌ها را آسان‌تر می‌کند.

به‌طور کلی، ویژگی‌های داربست‌های نانولیفی الکترورسی شده را می‌توان با تغییر پارامترهای مختلف الکترورسی تنظیم کرد. ترکیب الیاف را نیز می‌توان تغییر داد تا موادی با خواص بهینه، مانند انعطاف‌پذیری، تخریب‌پذیری و برهم‌کنش‌های مناسب با سلول‌ها، تولید کرد. با وجود این باید در نظر داشت، عوامل رسانا و حامل‌های پلیمری در نانوالیاف، ممکن است در محیط آبی کشت سلولی از هم جدا شوند و به حالت ناپایدار درآیند. همچنین، ترکیب حامل‌های نارسانا با مواد رسانا، خواص الکتریکی نانوالیاف را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث کاهش رسانندگی داربست کامپوزیتی نهایی می‌شود. افزون بر این، با کاهش قطر الیاف ممکن است، جدایی فاز رخ دهد و ترکیبی از نانوالیاف از عامل رسانا و پلیمر حامل حاصل شود [۱۷، ۸۹].

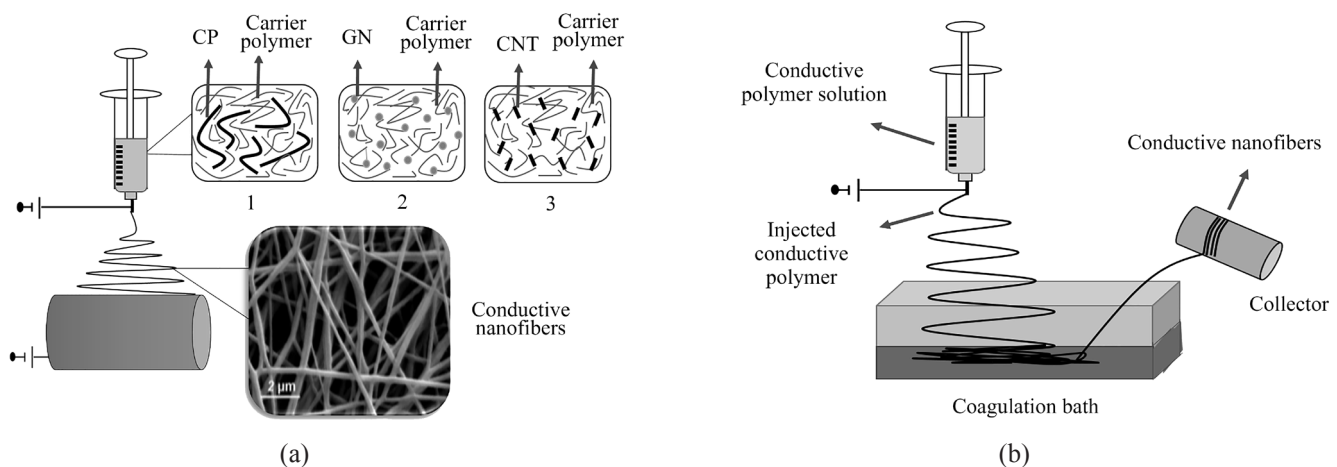
حذف پلیمر حامل پس از الکترورسی

یکی دیگر از رویکردها برای ساخت داربست نانولیفی رسانا، ترکیب پلیمر رسانا با پلیمر حامل، الکترورسی محلول حاصل و در نهایت شستن و حذف پلیمر حامل با حلال ویژه است. انتخاب نوع پلیمر حامل بسیار اهمیت دارد و اثر زیادی بر یکنواختی و شکل‌شناسی الیاف نهایی می‌گذارد. سازگاری کم پلیمر حامل با پلیمر رسانا باعث ایجاد نانوالیافی با شکل پوسته-هسته می‌شود که پلیمر رسانا در بخش هسته قرار می‌گیرد [۹۷]. با حلال مناسبی می‌توان لایه پلیمری نارسانا را حل کرد و نانوالیاف رسانای خالص تهیه کرد. Castagna و همکاران [۴۷] از پلی‌اتیلن اکسید و پلی‌متیل متاکریلات (PMMA) به‌عنوان پلیمر حامل پلی‌آنیلین برای ساخت نانوالیاف رسانا استفاده کردند. طبق گزارش‌های آن‌ها، با استفاده از پلی‌اتیلن اکسید الیاف یکنواختی حاصل نمی‌شود. همچنین پس از شستن پلی‌اتیلن اکسید با استونیتریل، شکل‌شناسی الیاف به‌هم می‌ریزد و تنها مجموعه‌ای از نقاط پلی‌آنیلین باقی می‌ماند. اما PMMA گزینه بسیار مناسبی برای پلیمر حامل است. زیرا، دارای وزن مولکولی زیاد با قابلیت تفکیک از پلی‌آنیلین در طول نانوالیاف (به‌طور پوسته-هسته) بدون به‌کارگیری الکترورسی هم‌محور است. به‌عبارت دیگر، چون PMMA امتزاج‌پذیری کمی با پلی‌آنیلین دارد، ساختار پوسته-هسته تشکیل می‌شود. با حذف PMMA با استفاده از حلال‌هایی همچون استون و ایزوپروپانول نانوالیاف رسانا از جنس پلی‌آنیلین خالص با قطر 65 ± 14 nm به‌دست می‌آید که شکل‌شناسی و یکنواختی الیاف نهایی پس از حذف پلیمر حامل بسیار خوب است [۴۷]. Zhang و همکاران [۹۸] نیز با استفاده از روش الکترورسی هم‌محور، نانوالیاف پوسته-هسته PANI/PMMA تهیه کرده و سپس PMMA را با استفاده از ایزوپروپیل الکل حذف

کردند و به نانوالیاف PANI خالص دست یافتند [۹۸].

تدریسی

در روش تدریسی، محلول پلیمر رسانا داخل محلول پلیمری دیگری با عنوان حمام انعقاد تزریق می‌شود. برهم‌کنش گروه‌های عاملی پلیمر موجود در حمام انعقاد با پلیمر رسانا باعث شبکه‌ای شدن پلیمر تزریقی شده و الیاف نامحلول تشکیل می‌شود [۹۹] (شکل ۴ (b)). پس از تشکیل الیاف رسانا اصلاحات دیگری را برای افزایش رسانندگی یا بهبود خواص سطحی می‌توان روی آن‌ها انجام داد [۱۰۰]. اسرافیل‌زاده و همکاران [۱۰۱] از این روش برای ساخت داربست کامپوزیتی رسانای حامل دارو با ساختار پوسته-هسته استفاده کردند که هسته آن متشکل از الیاف رسانا و پوسته آن شامل نانوالیاف نارسانا بود. در روش ساخت آن‌ها، محلول پلی ۳،۴-اتیلن‌دی‌اکسی تیوفن دوپه‌شده با پلی‌استیرن سولفونات (PEDOT:PSS) در محلول کیتوسان (حمام انعقاد) تزریق می‌شود. گروه‌های با بار منفی در پلی‌استیرن سولفونات اسید با گروه‌های آمین با بار مثبت در کیتوسان واکنش داده و باعث خارج شدن PEDOT:PSS از حالت محلول و شکل‌گیری الیاف ژل‌مانند می‌شود. الیاف رسانای تشکیل‌شده در حمام انعقاد از راه استوانه در حال چرخش به ظرف دارای اتانول (حمام شست‌وشو) منتقل و در آنجا الکترورسی نانوالیاف PLGA روی میکروالیاف PEDOT:PSS انجام می‌شود. در نهایت، الیاف با ساختار پوسته-هسته (پلیمر رسانا به‌عنوان هسته و پلیمر نارسانا به‌عنوان پوسته) روی جمع‌کننده استوانه‌ای شکل در حال چرخش جمع می‌شوند. این ساختار، رسانندگی لازم را برای انتقال سیگنال الکتریکی فراهم می‌کند و نیز خواص سطحی آن با پوشش نانوالیاف پلیمری نارسانا تنظیم می‌شود تا سلول با داربست برهم‌کنش مناسبی داشته باشد [۱۰۱]. Zhou و همکاران [۱۰۲] نیز با روش تدریسی به ساخت میکروالیاف PEDOT:PSS موفق شدند. این گروه پژوهشی پس از برداشتن الیاف از حمام انعقاد و در مسیر بردن الیاف به سمت جمع‌کننده استوانه‌ای عملیات گرمایی روی الیاف انجام دادند که این فرایند باعث افزایش رسانندگی الیاف رسیده می‌شود. همچنین آن‌ها برای افزایش رسانندگی الیاف، فرایند دوپه‌کردن-دوپه‌زدایی الیاف با اتیلن‌گلیکول را انجام دادند. از طرفی آن‌ها نشان دادند، انجام عملیات گرمایی و فرایند دوپه‌کردن-دوپه‌زدایی اثر شایان توجهی بر بهبود خواص مکانیکی الیاف دارد. بدین ترتیب، توانستند به میکروالیافی با رسانندگی بسیار زیاد 467 S/cm، مدول یانگ $8/3$ GPa و استحکام کششی $409/8$ MPa دست پیدا کنند. Wang و همکاران [۱۰۳] اثر مقدار PEDOT:PSS را بر ساختار و ویژگی‌های الیاف کامپوزیتی رسانای



شکل ۴- ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا با روش: (a) الکتروریسی آمیخته پلیمر حامل و عوامل رسانا و تصویر SEM از نانوالیاف پلیمری رسانا (PES/PANI) [۱۳] و (b) ترریسی.

Fig. 4. Fabrication of conductive nanofibrous scaffolds by method: (a) electrospinning of blend of carrier polymer and conductive agents and the SEM image of (PES/PANI) conductive polymeric nanofibers [13], and (b) wet spinning.

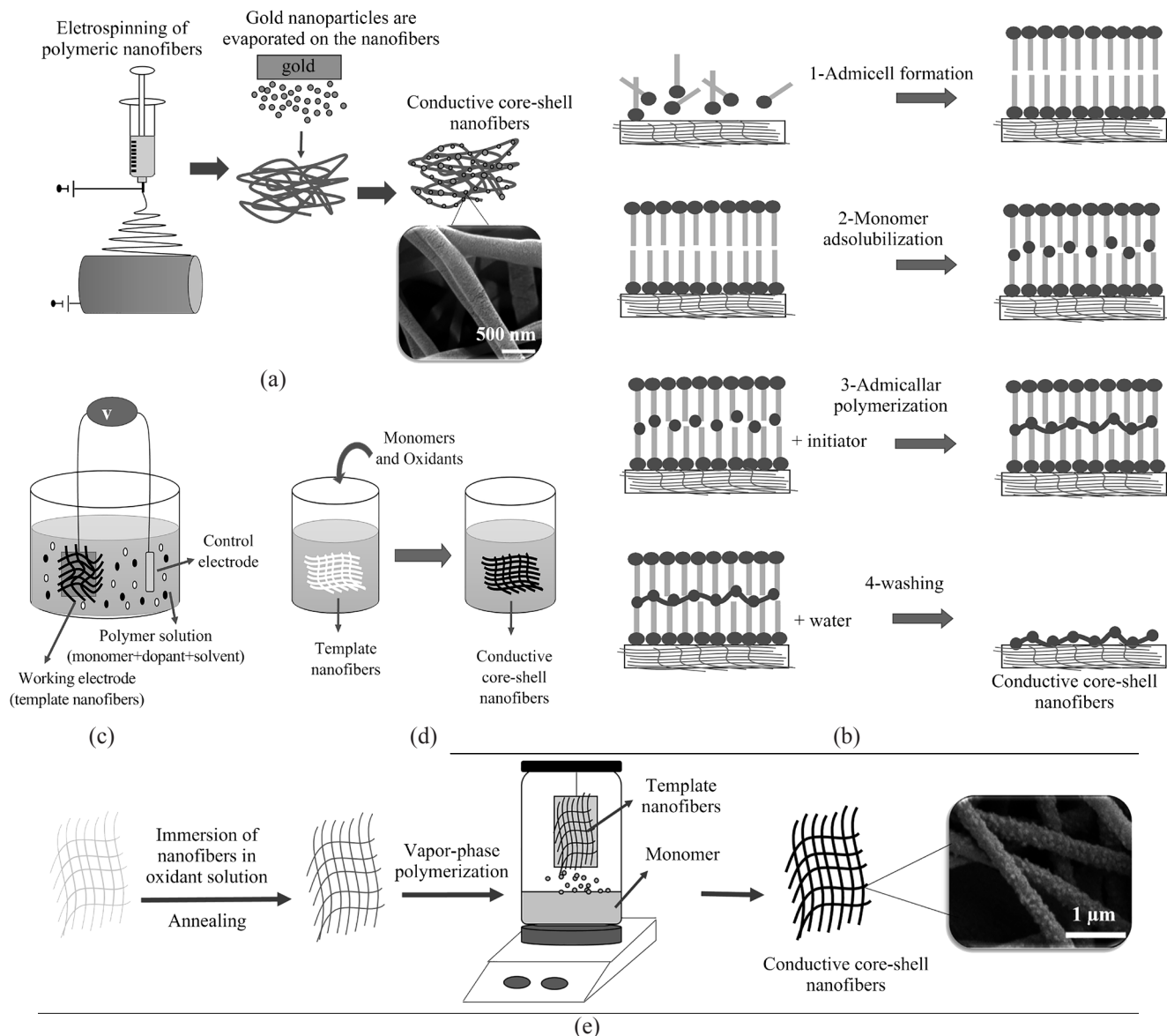
محلول آبی دارای مونومر، اکسنده و نانوالیاف قالب شکل گیرد. این سازوکار پوشش‌دهی بر اساس تغییر حل‌پذیری پلیمر رسانا از حالت اولیگومری به حالت پلیمری در محلول پلیمرشدن است. وقتی مونومرها در حال پلیمرشدن در محلول هستند، زنجیرهای پلیمری حل‌ناپذیر می‌شوند و در محلول به شکل توده درمی‌آیند یا روی سطح نانوالیاف رسوب می‌کنند. بنابراین با طراحی دقیق و بهینه‌سازی شرایط، امکان تولید نانوالیاف یکنواخت رسانا فراهم می‌شود. از مهم‌ترین مزایای این روش حفظ ساختارهای ظریف نانوالیاف قالب است. اندازه نانو و جهت‌گیری الیاف بدون تغییرات شایان توجهی باقی می‌ماند [۱۷]. تهیه غلظت بهینه از پلیمر رسانا و دوپه‌کننده برای محلول پلیمرشدن اهمیت زیادی در رسانندگی و شکل‌شناسی نهایی داربست دارد. Thunberg و همکاران [۱۰۵] از غلظت‌های مختلف پلی‌پیرول (۰/۱۵، ۰/۰۵، ۰/۴۵ M) برای پوشش‌دهی پلی‌پیرول روی سطح نانوالیاف سلولوز استفاده کردند. نتایج آن‌ها نشان داد، کمترین غلظت پلی‌پیرول (۰/۰۵ M)، بیشترین رسانندگی را ایجاد می‌کند. زیرا غلظت زیاد پلی‌پیرول و دوپه‌کننده آن در محلول پلیمرشدن، موجب اکسایش بیش از حد و کاهش رسانندگی می‌شود. همچنین، غلظت زیاد پلی‌پیرول موجب تجمع ذرات پلی‌پیرول روی سطح نانوالیاف سلولوز و کاهش تخلخل داربست می‌شود [۱۰۵]. زمان غوطه‌وری قالب نانولیفی اولیه داخل محلول پلیمرشدن پلیمر رسانا نیز بر رسانندگی و شکل‌شناسی داربست اثرگذار است. Yang و همکاران [۱۰۶] داربست نانولیفی PLLA را با

PEDOT:PSS/PVA بررسی کردند که با روش ترریسی تهیه شده بود. آن‌ها نشان دادند، میان ماتریس PVA و PEDOT:PSS پیوندهای هیدروژنی تشکیل می‌شود. در نتیجه افزایش مقدار PEDOT:PSS بر شکل‌شناسی، رسانندگی، خواص گرمایی و مکانیکی الیاف اثر شایان توجهی می‌گذارد. در واقع، افزایش رسانندگی، بهبود خواص گرمایی، افزایش استحکام کششی و مدول ینگ از جمله آثار افزایش مقدار بارگذاری PEDOT:PSS در الیاف ترریسی شده به‌شمار می‌آیند.

هر چند ترریسی به‌طور کلی برای تولید الیاف با ابعاد میکرون به‌کار گرفته می‌شود، اما امکان ترکیب آن با نانوالیاف وجود دارد و روش مناسبی برای تولید کامپوزیت‌های لیفی-نانولیفی است، بدین دلیل در این مقاله بررسی شده است. افزون بر این، برای کوچک‌تر کردن قطر الیاف و نزدیک شدن به ابعاد نانو می‌توان پارامترهای مختلف را تغییر داد یا اصلاحات ثانویه (مثل کشش الیاف) روی آن‌ها انجام داد.

پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف قالب

یکی دیگر از روش‌های تهیه داربست نانولیفی رسانا، رسوب‌دهی کنترل‌شده عامل رسانا روی قالب نانولیفی است. بدین ترتیب، الیافی متشکل از پوسته‌ای رسانا دور قالبی نانولیفی به‌دست می‌آید [۱۰۴]. روش‌های مختلفی برای پوشش‌دهی نانوالیاف پلیمری با پلیمرهای رسانا وجود دارد. پلیمرشدن‌های درجای شیمیایی، الکتروشیمیایی، برمی‌سلی و فاز بخار از جمله این روش‌هاست (شکل ۵). پوشش‌دهی پلیمر رسانا می‌تواند از اکسایش شیمیایی مونومرهای این پلیمر در



شکل ۵- (a) ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا بارسوب‌دهی عامل رسانا بر نانوالیاف قالب با پوشش‌دهی بخار فلز روی نانوالیاف و تصویر SEM نانوالیاف PCL-ژلاتین پوشش‌یافته با نانوذرات طلا [۸۱]، (b) پلیمر شدن بر میسلی، (c) پلیمر شدن الکتروشیمیایی، (d) پلیمر شدن شیمیایی و (e) پلیمر شدن فاز بخار و تصویر SEM نانوالیاف PAN پوشش‌یافته با PPy [۱۰۸].

Fig. 5. (a) Fabrication of conductive nanofibrous scaffolds through conductive agent deposition onto template nanofibers by coating of metal vapor on nanofibers and the SEM image of gold nanoparticles-coated PCL/gelatin nanofibers [81], (b) admicellar polymerization, (c) electrochemical polymerization, (d) chemical polymerization, and (e) vapor-phase polymerization and the SEM image of PPy-coated PAN nanofibers [108].

پیوندها باعث به‌دام انداختن الکترون‌ها پس از پلیمر شدن در مدت زمان طولانی می‌شوند. همچنین در زمان طولانی غوطه‌وری، ذرات پلی‌پیرول تخلخل‌های الیاف PLLA را می‌پوشاند و باعث کاهش اندازه تخلخل‌ها می‌شود [۱۰۶]. نانوالیاف پلیمر نارسا را نیز می‌توان روی سطح الکتروود قرار داد و با پلیمر شدن الکتریکی پوششی از پلیمر رسانا

پلی‌پیرول پوشش دادند. طبق نتایج آن‌ها، ابتدا با افزایش زمان غوطه‌وری رسانندگی افزایش می‌یابد و به مقدار بیشینه‌ای می‌رسد. اما از زمانی به بعد رسانندگی کاهش می‌یابد. علت آن است که سامانه مزدوج π -الکترون در پلی‌پیرول رسانا با تشکیل پیوندهای کووالانسی کربن-کلر (FeCl_3 در Cl^-) از بین می‌رود. زیرا، این

۱۰ nm روی سطح نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون-ژلاتین باعث بهبود شرایط توپوگرافی داربست رسانای حاصل نیز می‌شود. بدین ترتیب که نانوذرات طلا محل‌هایی برای لنگراندازی سلول‌ها فراهم می‌کنند و باعث بهبود چسبندگی سلول‌ها می‌شود.

ساخت بدون قالب نانوالیاف رسانا

نانوساختارهای تک‌بعدی از پلیمرهای رسانا مثل نانوالیاف و نانولوله‌ها، بدون استفاده از قالب نیز قابل ساخت هستند. در این روش، رشد ناهم‌سانگرد زنجیر پلیمر رسانا در محلول پلیمرشدن در محدوده قطر ۱۰۰-۱ nm به تولید نانوالیاف منجر می‌شود. روش‌های تولید نانوالیاف پلیمری رسانا بدون قالب شامل: (۱) پلیمرشدن فصل مشترک در سامانه دوفازی امتزاج‌ناپذیر آبی-آلی و (۲) پلیمرشدن الکتروشیمیایی در شرایط الکتروشیمیایی بهینه (مثل نوع مونومر و دما) است [۱۷، ۱۱۱] (شکل ۶). در پلیمرشدن فصل مشترک بدون استفاده از قالب، نانوالیاف با قطر بسیار کم (۵۰ nm) به دست می‌آید. در این روش برای انتخاب حلال، دوپه‌کننده، غلظت مونومر و دمای واکنش محدودیتی وجود ندارد و از این نظر بسیار انعطاف‌پذیر است. حلال اثری بر شکل و اندازه نانوالیاف ندارد، به همین دلیل سعی می‌شود، از حلال‌های آلی با سمیت کمتر مانند متیل‌کلرید استفاده شود که سنگین‌تر از آب هستند. در پلیمرشدن فصل مشترک، مونومر رسانا در حلال آلی و اکسنده و دوپه‌کننده در محلول آبی اسیدی حل می‌شوند. فاز آبی روی بخش آلی قرار می‌گیرد تا سطح مشترک آبی-آلی ایجاد شود. پس از مدت زمان کوتاهی پلیمر رسانا در سطح مشترک دو مایع ایجاد می‌شود. سپس، به فاز آبی می‌رود و در آنجا جمع می‌شود. نانوالیاف نهایی با صاف‌کردن خالص‌سازی می‌شوند [۱۱۲]. در پلیمرشدن الکتروشیمیایی، با افزودن مقدار کمی از اولیگومرهای پلیمر رسانا نانوالیاف تشکیل می‌شوند. جوانه‌زنی همگن نکته حیاتی برای ایجاد پلیمرشدن جهت‌دار پلیمر رسانا به‌شمار می‌آید. کنترل شرایط الکتروشیمیایی مثل عاملیت مونومر و دما برای سنتز نانوالیاف رسانای پلیمری آرایش‌یافته اهمیت زیادی دارد. Wang و همکاران [۱۱۳] از این روش برای ساخت نانوالیاف پلی‌پیرول روی سطح کاشتنه‌های استخوانی استفاده کردند. آن‌ها از دوپامین به‌عنوان دوپه‌کننده پلی‌پیرول استفاده کردند تا سطح زیست‌سازگار و زیست‌فعال برای تحریک فعالیت استخوانی ایجاد کنند. با اینکه روش‌های ساخت بدون قالب روش تولید آسان و با ویژگی‌های کنترل‌شدنی است، اما گزارش‌های کمی مبنی بر استفاده از آن‌ها برای کاربردهای سلولی انجام شده است [۱۷].

را روی سطح نانوالیاف قالب ایجاد کرد [۵۲]. Gan و همکاران [۱۰۷] از این روش برای پوشش‌دهی نانوالیاف کربن با پلی‌پیرول-گرافن استفاده کردند.

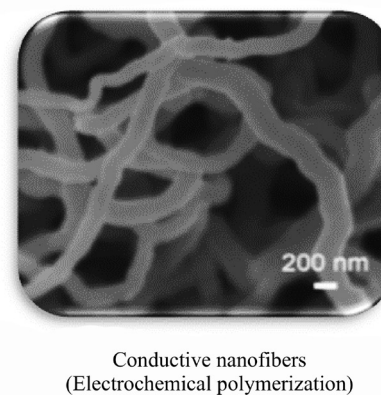
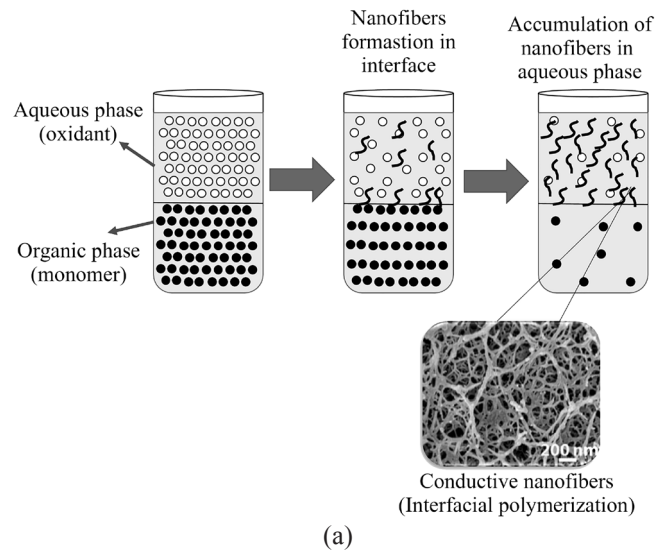
ایجاد پوشش رسانا روی نانوالیاف از راه پلیمرشدن فاز بخار نیز امکان‌پذیر است. در این سامانه، ابتدا نانوالیاف قالب داخل محلول اکسنده‌های شیمیایی (مانند فریک کلرید و فریک توسیلات) غوطه‌ور شده و سپس با پلیمرشدن بخار، مونومرها روی نانوالیاف پوشش داده می‌شوند. ضخامت پوسته رسانای پلیمری و در نتیجه رسانندگی با پارامترهایی چون زمان واکنش و غلظت اکسنده کنترل می‌شود. با این روش می‌توان لایه بسیار نازکی از پلیمر رسانا را روی هر زیرلایه ایجاد کرد. مشکل اساسی در این روش، بقایای سمی اکسنده‌ها در نانوالیاف است که باید پیش از استفاده به‌عنوان داربست مهندسی بافت به‌طور کامل از نانوالیاف حذف شوند. از طرفی، فرایند حذف در محلول می‌تواند خواص الکتریکی و فیزیکی-شیمیایی نانوالیاف رسانا را تحت تأثیر قرار دهد [۱۰۸].

پلیمرشدن برمی‌سلی نیز روش دیگری برای تهیه نانوالیاف رساناست. این روش شامل چهار مرحله است. ابتدا ماده سطح‌فعال دولایه روی سطح نانوالیاف تشکیل می‌شود. سپس، مونومر آلی به دولایه اضافه می‌شود و برمی‌سلی‌ها شکل می‌گیرند. در مرحله بعد، پلیمرشدن مونومر در میسل اتفاق می‌افتد و پلیمر رسانا ساخته می‌شود. در نهایت، ماده سطح‌فعال دولایه با چند مرحله شست‌وشو حذف می‌شود و پلیمر رسانا روی سطح نانوالیاف باقی می‌ماند. بدین ترتیب، سطح نانوالیاف با پلیمر رسانا پوشش می‌یابد [۱۰۹]. Sudwilai و همکاران [۱۰۴] از این روش برای ایجاد پوشش پلی‌پیرول روی الیاف PLA استفاده کردند. پوشش‌دهی مواد کربنی روی نانوالیاف با غوطه‌وری نانوالیاف در محلول ماده کربنی میسر می‌شود. جلیلی فیروزی‌نژاد و همکاران [۱۱۰] از راه پوشش‌دهی و سپس کاهش شیمیایی بلورهای مایع گرافن اکسید روی سطح نانوالیاف PCL، نانوالیاف رسانا تهیه کردند. بدین ترتیب که ابتدا سطح نانوالیاف PCL را با غوطه‌وری در محلول هگزامیلن دی‌آمین-۲-پروپانول با گروه آمین (NH_2) عامل‌دار کردند. سپس، نانوالیاف عامل‌دار شده را در محلول گرافن اکسید غوطه‌ور کردند. در نهایت نانوالیاف، را در خشکانه دارای بخار هیدرازین مونوهیدرات قرار دادند تا گرافن اکسید کاهش یابد. با این روش، نانوالیاف رسانا با پوشش‌دهی گرافن اکسید با حفظ ساختار سه‌بعدی، نظم و اندازه نانوالیاف تهیه می‌شود [۱۱۰].

پوشش‌دهی نانوذرات فلزی مانند طلا روی نانوالیاف پلیمری نیز با نشان دادن بخار فلز روی نانوالیاف امکان‌پذیر است. Baranes و همکاران [۸۱] نشان دادند، وجود نانوذرات طلا با ابعاد حدود

زمینه مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی می‌تواند داشته باشند. با این هدف، در این مقاله سعی شده است، مواد رسانای مختلف از جمله پلیمرهای رسانا، ساختارهای مختلف کربن و فلزات و روش‌های جادادن آن‌ها در نانوالیاف پلیمری مرور شوند. اهمیت داربست‌های پلیمری رسانا بر پایه این حقیقت است که کامپوزیت‌های مزبور نقش پشتیبانی‌کننده برای تنظیم رفتار سلول‌ها دارند و تحریک الکتریکی از راه این مواد به‌طور مستقیم به سلول‌ها اعمال می‌شود. داربست‌های رسانا، به‌ویژه برای مهندسی بافت‌های عصبی، استخوان و قلب که از نظر الکتریکی فعال هستند، اهمیت بسیاری دارند. از طرفی، برای بهره‌مند شدن هم‌زمان از مزایای ساختارهای نانولیفی و تحریک‌های الکتریکی در مهندسی بافت، از داربست‌های نانولیفی رسانا استفاده می‌شود. از این داربست‌ها برای انتقال سیگنال‌های مختلف به بافت‌ها و سلول‌ها می‌توان استفاده کرد. طراحی داربست‌های نانولیفی رسانا با خواص مختلف (مثل رسانندگی، توپوگرافی، زیست‌فعالی و خواص مکانیکی) نسل جدیدی از زیست‌مواد را می‌تواند رقم بزند.

از مواد مختلفی برای تهیه داربست‌های رسانا استفاده می‌شود. در این مقاله پلیمرهای رسانا، مواد کربنی و نانوذرات فلزی بررسی شده‌اند. ساخت نانوالیاف رسانای پلیمری مستلزم دو نکته است. نکته اول، شکل‌دهی نانوالیاف پلیمری و نکته دوم، جادادن عامل رسانا داخل این نانوالیاف است. نانوالیاف رسانا با روش‌های مختلف تولید می‌شوند که به سه دسته ریسندگی، پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف (به‌عنوان قالب) و ساخت بدون قالب تقسیم می‌شوند. الکتروریسی از رایج‌ترین روش‌های تهیه نانوالیاف است. از جمله مزایای این روش می‌توان به سادگی فرایند، قیمت کم، تطبیق‌پذیری زیاد، امکان کنترل قطر و نظم نانوالیاف، استفاده از محدوده گسترده‌ای از مواد و قابلیت تولید نانوالیاف پیوسته اشاره کرد. با مخلوط کردن عامل رسانا با محلول پلیمر حامل و سپس الکتروریسی محلول نهایی، نانوالیاف رسانا تهیه می‌شود. این روش، نسبتاً ساده و کم‌هزینه است، اما انحلال یا پخش عوامل رسانا در حلال‌های مرسوم الکتروریسی کار دشواری است. معمولاً از حلال‌های بسیار سمی برای حل یا پخش عوامل رسانا باید استفاده شود که این موضوع اساسی‌ترین عیب این روش است. راه دیگر، پوشش‌دهی عامل رسانا روی نانوالیاف الکتروریسی شده است که به کمک آن نانوالیاف با رسانندگی سطحی بیشتر به دست می‌آید. این روش، پیچیدگی‌های مربوط به اضافه شدن عامل رسانا به محلول الکتروریسی و اثرگذاری بر فرایند الکتروریسی را ندارد. اما، نانوالیاف تهیه شده با این روش زیست‌سازگاری کمتری دارند. زیرا تمام سطح نانوالیاف که با سلول در تماس است، با عامل رسانا پوشیده شده است. به‌طور کلی، خواص سطحی داربست نهایی از جمله سختی و



شکل ۶- ساخت داربست‌های نانولیفی رسانا با روش‌های سنتز بدون قالب: (a) پلیمر شدن در فصل مشترک و تصویر SEM نانوالیاف PANI [۱۱۶] و (b) تصویر SEM نانوالیاف PPy تهیه شده با روش الکتروشیمیایی [۱۱۸].

Fig. 6. Fabrication of conductive nanofibrous scaffolds through template-free synthesis methods: (a) interfacial polymerization and the SEM image of PANI nanofiber and [116] (b) the SEM image of PPy nanofibers which are fabricated by electrochemical method [118].

نتیجه‌گیری

توسعه مواد و روش‌های تهیه داربست‌های نانولیفی رسانا گام مهمی برای طراحی زیست‌مواد هوشمند است که کاربردهای فراوانی در

انجام شده است که شکل‌شناسی غیرقابل کنترل از اصلی‌ترین علل آن است. چالش‌های زیادی برای تهیه نانوالیاف رسانا و به‌کارگیری آن برای داربست‌های مهندسی بافت وجود دارد که شایسته است، پژوهش‌های بیشتری در این زمینه انجام شود.

آب‌دوستی-آب‌گریزی تحت تأثیر خواص عامل رساناست. دسته سوم، روش‌های ساخت بدون قالب نانوالیاف رساناست. سادگی این روش‌ها مهم‌ترین مزیت و نبود کنترل بر نظم و شکل نانوالیاف از اساسی‌ترین معایب آن‌هاست. به‌طور کلی، گزارش‌های کمی مبنی بر استفاده از روش‌های ساخت بدون قالب برای کاربردهای سلولی

مراجع

1. Rosso F., Giordano A., Barbarisi M., and Barbarisi A., From Cell-ECM Interactions to Tissue Engineering, *J. Cellular Physiol.*, **199**, 174-180, 2004.
2. Levin M. and Stevenson C.G., Regulation of Cell Behavior and Tissue Patterning by Bioelectrical Signals: Challenges and Opportunities for Biomedical Engineering, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **14**, 295-323, 2012.
3. Kim D.H., Provenzano P.P., Smith C.L., and Levchenko A., Matrix Nanotopography as a Regulator of Cell Function, *J. Cell Biol.*, **197**, 351-360, 2012.
4. Janmey P.A. and McCulloch C.A., Cell Mechanics: Integrating Cell Responses to Mechanical Stimuli, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **9**, 1-34, 2007.
5. He L., Si G., Huang J., Samuel A.D., and Perrimon N., Mechanical Regulation of Stem-Cell Differentiation by the Stretch-Activated Piezo Channel, *Nature*, **555**, 103, 2018.
6. Barthes J., Özçelik H., Hindié M., Ndreu-Halili A., Hasan A., and Vrana N., Cell Microenvironment Engineering and Monitoring for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: The Recent Advances, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 921905, 2014.
7. Mathews J. and Levin M., The Body Electric 2.0: Recent Advances in Developmental Bioelectricity for Regenerative and Synthetic Bioengineering, *Current Opinion Biotechnol.*, **52**, 134-144, 2018.
8. Mccaig C.D., Rajnicek A.M., Song B., and Zhao M., Controlling Cell Behavior Electrically: Current Views and Future Potential, *Physiol. Rev.*, **85**, 943-978, 2005.
9. Balint R., Cassidy N.J., and Cartmell S.H., Electrical Stimulation: A Novel Tool for Tissue Engineering, *Tissue Eng., Part B: Rev.*, **19**, 48-57, 2012.
10. Pires F., Ferreira Q., Rodrigues C.A., Morgado J., and Ferreira F.C., Neural Stem Cell Differentiation by Electrical Stimulation Using a Cross-Linked PEDOT Substrate: Expanding the Use of Biocompatible Conjugated Conductive Polymers for Neural Tissue Engineering, *Biochim. Biophys. Acta*, **1850**, 1158-1168, 2015.
11. Hardy J.G., Geissler S.A., Aguilar D., Villancio-Wolter M.K., Mouser D.J., Sukhvasi R.C., Cornelison R.C., Tien L.W., Preda R.C., and Hayden R.S., Instructive Conductive 3D Silk Foam-Based Bone Tissue Scaffolds Enable Electrical Stimulation of Stem Cells for Enhanced Osteogenic Differentiation, *Macromol. Biosci.*, **15**, 1490-1496, 2015.
12. Ito A., Yamamoto Y., Sato M., Ikeda K., Yamamoto M., Fujita H., Nagamori E., Kawabe Y., and Kamihira M., Induction of Functional Tissue-Engineered Skeletal Muscle Constructs by Defined Electrical Stimulation, *Scientific Reports*, **4**, 4781, 2014.
13. Mohammadi Amirabad L., Massumi M., Shamsara M., Shabani I., Amari A., Mossahebi Mohammadi M., Hosseinzadeh S., Vakilian S., Steinbach S.K., and Khorramizadeh M.R., Enhanced Cardiac Differentiation of Human Cardiovascular Disease Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells by Applying Unidirectional Electrical Pulses Using Aligned Electroactive Nanofibrous Scaffolds, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**, 6849-6864, 2017.
14. Wang Y., Rouabhi M., and Zhang Z., Pulsed Electrical Stimulation Benefits Wound Healing by Activating Skin Fibroblasts through the TGF β 1/ERFK/NF-KB Axis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1860**, 1551-1559, 2016.
15. Kim I.S., Song J.K., Zhang Y.L., Lee T.H., Cho T.H., Song Y.M., Kim D.K., Kim S.J. and Hwang S.J., Biphasic Electric Current Stimulates Proliferation and Induces Vegf Production in Osteoblasts, *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 907-916, 2006.
16. Xu J., Wang W., Clark C., and Brighton C., Signal Transduction in Electrically Stimulated Articular Chondrocytes Involves Translocation of Extracellular Calcium through Voltage-Gated

- Channels, *Osteoarth. Cartilage*, **17**, 397-405, 2009.
17. Lee J.Y., Electrically Conducting Polymer-Based Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *Polym. Rev.*, **53**, 443-459, 2013.
 18. Shabani I., Haddadi-Asl V., Seyedjafari E., and Soleimani M., Cellular Infiltration on Nanofibrous Scaffolds Using a Modified Electrospinning Technique, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **423**, 50-54, 2012.
 19. Hashemi S.M., Soudi S., Shabani I., Naderi M., and Soleimani M., The Promotion of Stemness and Pluripotency Following Feeder-Free Culture of Embryonic Stem Cells on Collagen-Grafted 3-Dimensional Nanofibrous Scaffold, *Biomaterials*, **32**, 7363-7374, 2011.
 20. Shabani I., Haddadi-Asl V., Soleimani M., Seyedjafari E., Babaeijandaghi F., and Ahmadbeigi N., Enhanced Infiltration and Biomineralization of Stem Cells on Collagen-Grafted Three-Dimensional Nanofibers, *Tissue Eng. Part A*, **17**, 1209-1218, 2011.
 21. Kabiri M., Soleimani M., Shabani I., Futrega K., Ghaemi N., Ahvaz H.H., Elahi E., and Doran M.R., Neural Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells on Conductive Nanofiber Scaffolds, *Biotechnol. Lett.*, **34**, 1357-1365, 2012.
 22. Nisbet D., Forsythe J.S., Shen W., Finkelstein D., and Horne M.K., Review Paper: A Review of the Cellular Response on Electrospun Nanofibers for Tissue Engineering, *J. Biomater. Appl.*, **24**, 7-29, 2009.
 23. Wang X., Ding B., and Li B., Biomimetic Electrospun Nanofibrous Structures for Tissue Engineering, *Mater. Today*, **16**, 229-241, 2013.
 24. Soleimani M., Nadri S., and Shabani I., Neurogenic Differentiation of Human Conjunctiva Mesenchymal Stem Cells on a Nanofibrous Scaffold, *Int. J. Dev. Biol.*, **54**, 1295-1300, 2010.
 25. Norouzi M., Soleimani M., Shabani I., Atyabi F., Ahvaz H.H., and Rashidi A., Protein Encapsulated in Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *Polym. Int.*, **62**, 1250-1256, 2013.
 26. Ji W., Sun Y., Yang F., Van Den Beucken J.J., Fan M., Chen Z., and Jansen J.A., Bioactive Electrospun Scaffolds Delivering Growth Factors and Genes for Tissue Engineering Applications, *Pharmaceut. Res.*, **28**, 1259-1272, 2011.
 27. Son Y.J., Kim W.J., and Yoo H.S., Therapeutic Applications of Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Systems, *Arch. Pharm. Res.*, **37**, 69-78, 2014.
 28. Vakilian S., Mashayekhan S., Shabani I., Khorashadizadeh M., Fallah A., and Soleimani M., Structural Stability and Sustained Release of Protein from a Multilayer Nanofiber/Nanoparticle Composite, *Int. J. Biol. Macromol.*, **75**, 248-257, 2015.
 29. Yanılmaz M. and Sarac A.S., A Review: Effect of Conductive Polymers on the Conductivities of Electrospun Mats, *Text. Res. J.*, **84**, 1325-1342, 2014.
 30. Long Y.Z., Li M.M., Gu C., Wan M., Duvail J.L., Liu Z., and Fan Z., Recent Advances in Synthesis, Physical Properties and Applications of Conducting Polymer Nanotubes and Nanofibers, *Prog. Polym. Sci.*, **36**, 1415-1442, 2011.
 31. Hoffman-Kim D., Mitchel J.A., and Bellamkonda R.V., Topography, Cell Response, and Nerve Regeneration, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **12**, 203-231, 2010.
 32. Patton A.J., Poole-Warren L.A., and Green R.A., Mechanisms for Imparting Conductivity to Nonconductive Polymeric Biomaterials, *Macromol. Biosci.*, **16**, 1103-1121, 2016.
 33. Balint R., Cassidy N.J., and Cartmell S.H., Conductive Polymers: Towards a Smart Biomaterial for Tissue Engineering, *Acta Biomaterialia*, **10**, 2341-2353, 2014.
 34. Tandon B., Magaz A., Balint R., Blaker J.J., and Cartmell S.H., Electroactive Biomaterials: Vehicles for Controlled Delivery of Therapeutic Agents for Drug Delivery and Tissue Regeneration, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **129**, 148-168, 2018.
 35. Ning C., Zhou Z., Tan G., Zhu Y., and Mao C., Electroactive Polymers for Tissue Regeneration: Developments and Perspectives, *Prog. Polym. Sci.*, **81**, 144-162, 2018.
 36. Elschner A., Kirchmeyer S., Lovenich W., Merker U., and Reuter K., *PEDOT: Principles and Applications of an Intrinsically Conductive Polymer*, 1st ed., CRC, Boca Raton, 377, 2010.
 37. Ghasemi-Mobarakeh L., Prabhakaran M.P., Morshed M., Nasr-Esfahani M.H., Baharvand H., Kiani S., Al-Deyab S.S., and Ramakrishna S., Application of Conductive Polymers, Scaffolds and Electrical Stimulation for Nerve Tissue Engineering, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, e17-e35, 2011.
 38. Guimard N.K., Gomez N., and Schmidt C.E., Conducting Polymers in Biomedical Engineering, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 876-921, 2007.
 39. Ravichandran R., Sundarajan S., Venugopal J.R., Mukherjee S., and Ramakrishna S., Applications of Conducting Polymers and Their Issues in Biomedical Engineering, *J. Royal Soc.*

- Interface*, **7**, S559-S579, 2010.
40. *Biomedical Applications of Electroactive Polymer Actuators*, Carpi F. and Smela E. (Eds.), John Wiley and Sons, United States, 463, 2009.
 41. Schmidt C.E., Shastri V.R., Vacanti J.P., and Langer R., Stimulation of Neurite Outgrowth Using an Electrically Conducting Polymer, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**, 8948-8953, 1997.
 42. Durgam H., Sapp S., Deister C., Khaing Z., Chang E., Luebben S., and Schmidt C.E., Novel Degradable Copolymers of Polypyrrole Support Cell Proliferation and Enhance Neurite out-Growth with Electrical Stimulation, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **21**, 1265-1282, 2010.
 43. Shi G., Rouabhia M., Wang Z., Dao L.H., and Zhang Z., A Novel Electrically Conductive and Biodegradable Composite Made of Polypyrrole Nanoparticles and Polylactide, *Biomaterials*, **25**, 2477-2488, 2004.
 44. Rivers T.J., Hudson T.W., and Schmidt C.E., Synthesis of a Novel, Biodegradable Electrically Conducting Polymer for Biomedical Applications, *Adv. Funct. Mater.*, **12**, 33-37, 2002.
 45. Khorshidi S. and Karkhaneh A., Formation of Three-Dimensionality in Polyaniline-Based Nanofibers: A Highly Conductive Permeable Scaffold for Stem Cells Residence, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomat.*, **65**, 629-635, 2016.
 46. Jin L., Feng Z.Q., Zhu M.L., Wang T., Leach M.K., and Jiang Q., A Novel Fluffy Conductive Polypyrrole Nano-Layer Coated PLLA Fibrous Scaffold for Nerve Tissue Engineering, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **8**, 779-785, 2012.
 47. Castagna R., Tunesi M., Saglio B., Della Pina C., Sironi A., Albani D., Bertarelli C., and Falletta E., Ultrathin Electrospun PLNI Nanofibers for Neuronal Tissue Engineering, *J. Appl. Polym. Sci.*, **133**, 1-10, 2016.
 48. Hardy J. and Schmidt C.E., Electroactive Polymeric Scaffolds and Method for Delivering Nerve Growth Factor to Nerve Tissue, *US Pat. Application US 14/491,686*, 2016.
 49. Kaner R.B., Shin K., and Tran H.H.D., Synthesis of Conducting Polymer Nanofibers Using an Oligomer of a Monomer as an Initiator, *US Pat.*, **8**, 101, 709, 2012.
 50. Nezakati T., Seifalian A., Tan A., and Seifalian A.M., Conductive Polymers: Opportunities and Challenges in Biomedical Applications, *Chem. Rev.*, **118**, 6766-6843, 2018.
 51. Mozafari M., Mehraien M., Vashae D., and Tayebi L., Electroconductive Nanocomposite Scaffolds: A New Strategy into Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *Nanocomposites-New Trends and Developments*, 1st ed., IntechOpen, 392-369, 2012.
 52. Hardy J.G., Lee J.Y., and Schmidt C.E., Biomimetic Conducting Polymer-Based Tissue Scaffolds, *Curr. Opin. Biotech.*, **24**, 847-854, 2013.
 53. Zou Y., Qin J., Huang Z., Yin G., Pu X., and He D., Fabrication of Aligned Conducting PPy-PLLA Fiber Films and Their Electrically Controlled Guidance and Orientation for Neurites, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 12576-12582, 2016.
 54. Bendrea A.D., Cianga L., and Cianga I., Review Paper: Progress in the Field of Conducting Polymers for Tissue Engineering Applications, *J. Biomater. Applicat.*, **26**, 3-84, 2011.
 55. Olayo R., Ríos C., Salgado-Ceballos H., Cruz G.J., Morales J., Olayo M.G., Alcaraz-Zubeldia M., Alvarez A.L., Mondragon R., and Morales A., Tissue Spinal Cord Response in Rats after Implants of Polypyrrole and Polyethylene Glycol Obtained by Plasma, *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **19**, 817-826, 2008.
 56. Tian L., Prabhakaran M.P., Hu J., Chen M., Besenbacher F., and Ramakrishna S., Synergistic Effect of Topography, Surface Chemistry and Conductivity of the Electrospun Nanofibrous Scaffold on Cellular Response of PC12 Cells, *Colloids Surf. B*, **145**, 420-429, 2016.
 57. Björninen M., Siljander A., Pelto J., Hyttinen J., Kellomäki M., Miettinen S., Seppänen R., and Haimi S., Comparison of Chondroitin Sulfate and Hyaluronic Acid Doped Conductive Polypyrrole Films for Adipose Stem Cells, *Ann. Biomed. Eng.*, **42**, 1889-1900, 2014.
 58. Qazi T.H., Rai R., and Boccaccini A.R., Tissue Engineering of Electrically Responsive Tissues Using Polyaniline Based Polymers: A Review, *Biomaterials*, **35**, 9068-9086, 2014.
 59. Kamalesh S., Tan P., Wang J., Lee T., Kang E.T. and Wang C.H., Biocompatibility of Electroactive Polymers in Tissues, *J. Biomed. Mater. Res.*, **52**, 467-478, 2000.
 60. Humpolicek P., Kasparkova V., Saha P., and Stejskal J., Biocompatibility of Polyaniline, *Synth. Metal.*, **162**, 722-727, 2012.
 61. Abidian M.R., Kim D.H., and Martin D.C., Conducting-Polymer Nanotubes for Controlled Drug Release, *Adv. Mater.*, **18**, 405-409, 2006.
 62. Del Valle L., Aradilla D., Oliver R., Sepulcre F., Gamez A., Armelin E., Alemán C., and Estrany F., Cellular Adhesion and Proliferation on Poly(3,4-ethylenedioxythiophene): Benefits in

- the Electroactivity of the Conducting Polymer, *Eur. Polym. J.*, **43**, 2342-2349, 2007.
63. Shahinpoor M., Bar-Cohen Y., Simpson J., and Smith J., Ionic Polymer-Metal Composites (IPMCS) as Biomimetic Sensors, Actuators and Artificial Muscles-A Review, *Smart Mater. Struct.*, **7**, R15, 1998.
 64. Fraczek-Szczypta A., Carbon Nanomaterials for Nerve Tissue Stimulation and Regeneration, *Mater. Sci. Eng., C*, **34**, 35-49, 2014.
 65. Serrano M.C., Gutiérrez M.C., and Del Monte F., Role of Polymers in the Design of 3D Carbon Nanotube-Based Scaffolds for Biomedical Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **39**, 1448-1471, 2014.
 66. Gupta P., Sharan S., Roy P., and Lahiri D., Aligned Carbon Nanotube Reinforced Polymeric Scaffolds with Electrical Cues for Neural Tissue Regeneration, *Carbon*, **95**, 715-724, 2015.
 67. Wang W., Itoh S., Yamamoto N., Okawa A., Nagai A., and Yamashita K., Enhancement of Nerve Regeneration Along a Chitosan Nanofiber Mesh Tube on Which Electrically Polarized B-Tricalcium Phosphate Particles are Immobilized, *Acta Biomaterialia*, **6**, 4027-4033, 2010.
 68. Kaur G., Adhikari R., Cass P., Bown M., and Gunatillake P., Electrically Conductive Polymers and Composites for Biomedical Applications, *RSC Adv.*, **5**, 37553-37567, 2015.
 69. Jin G.Z., Kim M., Shin U.S. and Kim H.W., Neurite Outgrowth of Dorsal Root Ganglia Neurons Is Enhanced on Aligned Nanofibrous Biopolymer Scaffold with Carbon Nanotube Coating, *Neurosci. Lett.*, **501**, 10-14, 2011.
 70. Mooney E., Mackle J.N., Blond D.J.P., O'cearbhail E., Shaw G., Blau W.J., Barry F.P., Barron V., and Murphy J.M., The Electrical Stimulation of Carbon Nanotubes to Provide a Cardiomimetic Cue to MSCs, *Biomaterials*, **33**, 6132-6139, 2012.
 71. Cha C., Shin S.R., Annabi N., Dokmeci M.R., and Khademhosseini A., Carbon-Based Nanomaterials: Multifunctional Materials for Biomedical Engineering, *ACS Nano*, **7**, 2891-2897, 2013.
 72. Wang Z., Shen H., Song S., Zhang L., Chen W., Dai J., and Zhang Z., Graphene Oxide Incorporated PLGA Nanofibrous Scaffold for Solid Phase Gene Delivery into Mesenchymal Stem Cells, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **18**, 2286-2293, 2018.
 73. De Sousa M., Visani De Luna L.A., Fonseca L.C., Giorgio S., and Alves O.L., Folic-Acid-Functionalized Graphene Oxide Nanocarrier: Synthetic Approaches, Characterization, Drug Delivery Study, and Antitumor Screening, *ACS Appl. Nano Mater.*, **1**, 922-932, 2018.
 74. Chaudhuri B., Bhadra D., Moroni L., and Pramanik K., Myoblast Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Graphene Oxide and Electrospun Graphene Oxide-Polymer Composite Fibrous Meshes: Importance of Graphene Oxide Conductivity and Dielectric Constant on Their Biocompatibility, *Biofabrication*, **7**, 015009, 2015.
 75. Mahmoudifard M., Soleimani M., Hatamie S., Zamanlui S., Ranjbarvan P., Vossoughi M., and Hosseinzadeh S., The Different Fate of Satellite Cells on Conductive Composite Electrospun Nanofibers with Graphene and Graphene Oxide Nanosheets, *Biomed. Mater.*, **11**, 025006, 2016.
 76. Akhavan O., Graphene Scaffolds in Progressive Nanotechnology/Stem Cell-Based Tissue Engineering of the Nervous System, *J. Mater. Chem. B*, **4**, 3169-3190, 2016.
 77. Nalvuran H., Elçin A.E., and Elçin Y.M., Nanofibrous Silk Fibroin/Reduced Graphene Oxide Scaffolds for Tissue Engineering and Cell Culture Applications, *Int. J. Biolog. Macromol.*, **114**, 77-84, 2018.
 78. Zare Y. and Shabani I., Polymer/Metal Nanocomposites for Biomedical Applications, *Mater. Sci. Eng., C*, **60**, 195-203, 2016.
 79. Vial S., Reis R.L., and Oliveira J.M., Recent Advances Using Gold Nanoparticles as a Promising Multimodal Tool for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, **21**, 92-112, 2017.
 80. Sridhar S., Venugopal J.R., Sridhar R., and Ramakrishna S., Cardiogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells with Gold Nanoparticle Loaded Functionalized Nanofibers, *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, **134**, 346-354, 2015.
 81. Baranes K., Shevach M., Shefi O., and Dvir T., Gold Nanoparticle-Decorated Scaffolds Promote Neuronal Differentiation and Maturation, *Nano Lett.*, **16**, 2916-2920, 2015.
 82. Demir U.S., Shahbazi R., Calamak S., Ozturk S., Gultekinoglu M., and Ulubayram K., Gold Nano-Decorated Aligned Polyurethane Nanofibers for Enhancement of Neurite Outgrowth and Elongation, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **106**, 1604-1613, 2018.
 83. Lee D., Heo D.N., Lee S.J., Heo M., Kim J., Choi S., Park H.K., Park Y.G., Lim H.N., and Kwon I.K., Poly(lactide-co-

- glycolide) Nanofibrous Scaffolds Chemically Coated with Gold-Nanoparticles as Osteoinductive Agents for Osteogenesis, *Appl. Surface Sci.*, **432**, 300-307, 2018.
84. Guo B. and Ma P.X., Conducting Polymers for Tissue Engineering, *Biomacromolecules*, **19**, 1764-1782, 2018.
 85. Lu X., Zhang W., Wang C., Wen T.C., and Wei Y., One-Dimensional Conducting Polymer Nanocomposites: Synthesis, Properties and Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **36**, 671-712, 2011.
 86. Shabani I., Haddadi-Asl V., Seyedjafari E., Babaeijandaghi F., and Soleimani M., Improved Infiltration of Stem Cells on Electrospun Nanofibers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **382**, 129-133, 2009.
 87. Teo W. and Ramakrishna S., A Review on Electrospinning Design and Nanofibre Assemblies, *Nanotechnology*, **17**, R89, 2006.
 88. Pillay V., Dott C., Choonara Y., Tyagi C., Tomar L., Kumar P., Toit L. and Ndesendo V., A Review of the Effect of Processing Variables on the Fabrication of Electro Spun Nanofibers for Drug Delivery Applications, *J. Nanomater.*, **2013**, 2013. DOI:org/10.1155/2013/789289
 89. Skotheim T.A. and Reynolds J., *Conjugated Polymers: Theory, Synthesis, Properties, and Characterization*, 3rd ed., CRC, Boca Raton, 1024, 2006.
 90. Prabhakaran M.P., Ghasemi-Mobarakeh L., Jin G., and Ramakrishna S., Electrospun Conducting Polymer Nanofibers and Electrical Stimulation of Nerve Stem Cells, *J. Biosci. Bioeng.*, **112**, 501-507, 2011.
 91. Zhang J., Qiu K., Sun B., Fang J., Zhang K., Hany E.H., Al-Deyab S.S., and Mo X., The Aligned Core-Sheath Nanofibers with Electrical Conductivity for Neural Tissue Engineering, *J. Mater. Chem., B*, **2**, 7945-7954, 2014.
 92. Ghasemi-Mobarakeh L., Prabhakaran M.P., Morshed M., Nasr-Esfahani M.H., and Ramakrishna S., Electrical Stimulation of Nerve Cells Using Conductive Nanofibrous Scaffolds for Nerve Tissue Engineering, *Tissue Eng. Part A*, **15**, 3605-3619, 2009.
 93. Pant H.R., Pokharel P., Joshi M.K., Adhikari S., Kim H.J., Park C.H., and Kim C.S., Processing and Characterization of Electrospun Graphene Oxide/Polyurethane Composite Nanofibers for Stent Coating, *Chem. Eng. J.*, **270**, 336-342, 2015.
 94. Kharaziha M., Shin S.R., Nikkhah M., Topkaya S.N., Masoumi N., Annabi N., Dokmeci M.R., and Khademhosseini A., Tough and Flexible CNT-Polymeric Hybrid Scaffolds for Engineering Cardiac Constructs, *Biomaterials*, **35**, 7346-7354, 2014.
 95. Sheikh F.A., Macossay J., Cantu T., Zhang X., Hassan M.S., Salinas M.E., Farhangi C.S., Ahmad H., Kim H. and Bowlin G.L., Imaging, Spectroscopy, Mechanical, Alignment and Biocompatibility Studies of Electrospun Medical Grade Polyurethane (Carbothane™ 3575a) Nanofibers and Composite Nanofibers Containing Multiwalled Carbon Nanotubes, *J. Mechanic. Behavior Biomed. Mater.*, **41**, 189-198, 2015.
 96. Ravichandran R., Sridhar R., Venugopal J.R., Sundarajan S., Mukherjee S., and Ramakrishna S., Gold Nanoparticle Loaded Hybrid Nanofibers for Cardiogenic Differentiation of Stem Cells for Infarcted Myocardium Regeneration, *Macromol. Biosci.*, **14**, 515-525, 2014.
 97. Wei M., Lee J., Kang B., and Mead J., Preparation of Core-Sheath Nanofibers from Conducting Polymer Blends, *Macromol. Rapid Commun.*, **26**, 1127-1132, 2005.
 98. Zhang Y. and Rutledge G.C., Electrical Conductivity of Electrospun Polyaniline and Polyaniline-Blend Fibers and Mats, *Macromolecules*, **45**, 4238-4246, 2012.
 99. Jalili R., Razal J.M., Innis P.C., and Wallace G.G., One-Step Wet-Spinning Process of Poly(3,4-ethylenedioxythiophene): Poly(styrenesulfonate) Fibers and the Origin of Higher Electrical Conductivity, *Adv. Funct. Mater.*, **21**, 3363-3370, 2011.
 100. Okuzaki H., Harashina Y., and Yan H., Highly Conductive PEDOT/PSS Microfibers Fabricated by Wet-Spinning and Dip-Treatment in Ethylene Glycol, *Eur. Polym. J.*, **45**, 256-261, 2009.
 101. Esrafilzadeh D., Jalili R., Liu X., Gilmore K.J., Razal J.M., Moulton S.E., and Wallace G.G., A Novel and Facile Approach to Fabricate a Conductive and Biomimetic Fibrous Platform with Sub-Micron and Micron Features, *J. Mater. Chem. B*, **4**, 1056-1063, 2016.
 102. Zhou J., Li E. Q., Li R., Xu X., Ventura I.A., Moussawi A., Anjum D.H., Hedhili M.N., Smilgies D.M., and Lubineau G., Semi-Metallic, Strong and Stretchable Wet-Spun Conjugated Polymer Microfibers, *J. Mater. Chem. C*, **3**, 2528-2538, 2015.
 103. Wang X.Y., Feng G.Y., Li M.J., and Ge M.Q.J.P.B., Effect of PEDOT:PSS Content on Structure and Properties of PEDOT:PSS/Poly(vinyl alcohol) Composite Fiber, *Polym. Bull.*, **76**, 2097-2111, 2019.

104. Sudwilai T., Ng J.J., Boonkrai C., Israsena N., Chuangchote S., and Supaphol P., Polypyrrole-Coated Electrospun Poly(lactic acid) Fibrous Scaffold: Effects of Coating on Electrical Conductivity and Neural Cell Growth, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **25**, 1240-1252, 2014.
105. Thunberg J., Kalogeropoulos T., Kuzmenko V., Hägg D., Johansson S., Westman G., and Gatenholm P., In Situ Synthesis of Conductive Polypyrrole on Electrospun Cellulose Nanofibers: Scaffold for Neural Tissue Engineering, *Cellulose*, **22**, 1459-1467, 2015.
106. Yang A., Huang Z., Yin G., and Pu X., Fabrication of Aligned, Porous and Conductive Fibers and Their Effects on Cell Adhesion and Guidance, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **134**, 469-474, 2015.
107. Gan J.K., Lim Y.S., Pandikumar A., Huang N.M., and Lim H.N., Graphene/Polypyrrole-Coated Carbon Nanofiber Core-Shell Architecture Electrode for Electrochemical Capacitors, *RSC Adv.*, **5**, 12692-12699, 2015.
108. Laforgue A. and Robitaille L., Deposition of Ultrathin Coatings of Polypyrrole and Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) onto Electrospun Nanofibers Using a Vapor-Phase Polymerization Method, *Chem. Mater.*, **22**, 2474-2480, 2010.
109. Lu M., Xie R., Liu Z., Zhao Z., Xu H., and Mao Z., Enhancement in Electrical Conductive Property of Polypyrrole-Coated Cotton Fabrics Using Cationic Surfactant, *J. Appl. Polym. Sci.*, **133**, 2016. DOI: org/10.1002/app.43601
110. Jalili-Firoozinezhad S., Moghadam M.H.M., Ghanian M.H., Ashtiani M.K., Alimadadi H., Baharvand H., Martin I., and Scherberich A., Polycaprolactone-Templated Reduced-Graphene Oxide Liquid Crystal Nanofibers Towards Biomedical Applications, *RSC Adv.*, **7**, 39628-39634, 2017.
111. Huang J. and Kaner R.B., A General Chemical Route to Polyaniline Nanofibers, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 851-855, 2004.
112. Zhang X., Chan-Yu-King R., Jose A., and Manohar S.K., Nanofibers of Polyaniline Synthesized by Interfacial Polymerization, *Synth. Metal.*, **145**, 23-29, 2004.
113. Wang Z., Zhou L., Yu P., Liu Y., Chen J., Liao J., Li W., Chen W., Zhou W., and Yi X., Polydopamine-Assisted Electrochemical Fabrication of Polypyrrole Nanofibers on Bone Implants to Improve Bioactivity, *Macromol. Mater. Eng.*, **301**, 1288-1294, 2016.
114. Heeger A.J., Semiconducting and Metallic Polymers: The Fourth Generation of Polymeric Materials (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2591-2611, 2001.
115. Guiseppi-Elie A., Electroconductive Hydrogels: Synthesis, Characterization and Biomedical Applications, *Biomaterials*, **31**, 2701-2716, 2010.
116. Xu D., Fan L., Gao L., Xiong Y., Wang Y., Ye Q., Yu A., Dai H., Yin Y., and Cai J., Micro-Nanostructured Polyaniline Assembled in Cellulose Matrix via Interfacial Polymerization for Applications in Nerve Regeneration, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 17090-17097, 2016.
117. Wan M., A Template-Free Method Towards Conducting Polymer Nanostructures, *Adv. Mater.*, **20**, 2926-2932, 2008.
118. Zang J., Li C.M., Bao S.J., Cui X., Bao Q., and Sun C.Q., Template-Free Electrochemical Synthesis of Superhydrophilic Polypyrrole Nanofiber Network, *Macromolecules*, **41**, 7053-7057, 2008.
119. Laforgue A. and Robitaille L., Production of Conductive Pedot Nanofibers by the Combination of Electrospinning and Vapor-Phase Polymerization, *Macromolecules*, **43**, 4194-4200, 2010.
120. Lee J.Y., Bashur C.A., Goldstein A.S., and Schmidt C.E., Polypyrrole-Coated Electrospun PLGA Nanofibers for Neural Tissue Applications, *Biomaterials*, **30**, 4325-4335, 2009.