

کاربرد نانو پلیمرهای زیستی در درمان صدمات قلبی

دکتر بهزاد یثربی^۱، محدثه سیفی^۲، زهرا سلیمان زاده^۲، عاطفه بدر^{۳*}

^۱ استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، ایران
^۲ دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی، دانشکده فنی مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
^۳ دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی مواد، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران

The use of biological nanopolymers in the treatment of cardiac injuries

Behzad Yasrebi¹, Mohadeseh Seyfi², Zahra Soleimanzadeh², Atefeh Badr^{3*}¹ Assistant Professor of Biomedical Engineering Department, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran² Bachelor of Engineering Student of Biomedical Engineering Department, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran³ phd. Student, Faculty of Materials Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

Abstract

Cardiovascular diseases, including ischemic heart disease and stroke, are responsible for nearly 25% of all deaths worldwide. Globally, their prevalence continues to increase, despite enormous progress in cardiovascular diagnostics and therapy. For therapeutic and regenerative purposes, biomaterials promise solutions with multiple advantages over synthetic materials. Furthermore, their easy availability as nanoformulations recommends their application as drug carriers or protective nanoshells improving the biocompatibility of imaging agents. For example, compared to traditional drug delivery methods, nano-drug delivery introduces different ligands into corresponding nanocarriers according to pathological mechanisms and different therapeutic strategies to directly target the lesion site. This strategy more effectively targets the atherosclerotic plaque area and increases drug concentration to improve myocardial blood flow.

Keywords: nanobiomaterials, drug carrier, biocompatibility, ischemic heart disease, myocardial blood flow

Received: 27/04/2023

Accepted: 06/06/2023

چکیده

بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله بیماری ایسکمیک قلبی و سکته مغزی، مسئول ۲۵ درصد از کل مرگ و میرها در سراسر جهان هستند. در سطح جهانی، علیرغم پیشرفت‌های عظیم در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی عروقی، شیوع آنها همچنان در حال افزایش است. برای اهداف درمانی و احیا کننده، استفاده از نانویومواد راه‌حلی را ارائه می‌دهد که نسبت به سایر مواد مصنوعی مزایای زیادی دارد. علاوه بر این، دسترسی آسان به عنوان فرمول‌های نانو، کاربرد بیومواد را به عنوان حامل دارو یا نانویوسته‌های محافظ توصیه می‌کند که زیست‌سازگاری عوامل تصویربرداری را بهبود می‌بخشد. به طور مثال در مقایسه با روش‌های سنتی دارورسانی، تحویل نانودارو، لیگاندهای مختلفی را با توجه به مکانیسم‌های پاتولوژیک و استراتژی‌های درمانی مختلف به نانوحامل‌های مربوطه وارد می‌کند تا مستقیماً محل ضایعه را هدف قرار دهد. این استراتژی به طور موثرتری ناحیه پلاک آترواسکلروتیک را هدف قرار می‌دهد و غلظت دارو را برای بهبود جریان خون میوکارد افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: نانویومواد، حامل دارو، زیست‌سازگاری، بیماری ایسکمیک قلبی، جریان خون میوکارد

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۶

* نویسنده مسئول: عاطفه بدر

نشانی: تبریز، دانشگاه صنعتی سهند، گروه مهندسی مواد

پست الکترونیکی: a_badr99@sut.ac.ir

۱. مقدمه

چندین دهه تلاش‌های مهندسی زیستی و مهندسی بافت، همراه با افزایش درک آسیب‌شناسی‌های قلبی عروقی، محققان را به سمت بهبود رویکردهای مولد، با تمرکز بر مواد جدید برای داربست‌های موقتی که خود بازسازی بافت‌های بومی را ارتقا می‌دهند، هدایت کرده است [۶]. این مواد، از جمله پلیمرهای تجزیه‌پذیر و بیوپلیمرهای طبیعی، ریز محیط سلولی و ویژگی‌های داربست شبیه به ماتریکس خارج سلولی (ECM) ^۶ بافت‌های بومی را فراهم می‌کنند. پلیمرهای طبیعی در منابع طبیعی مانند جانوران و گیاهان وجود دارند و از آنجایی که طبیعی هستند از پروتئین‌های نانوساختار تشکیل شده‌اند؛ بنابراین به عنوان نانو مواد در نظر گرفته می‌شوند. این پلیمرهای طبیعی به دلیل زیست تخریب‌پذیری، تجدیدپذیری و در دسترس بودن فراوان در کاربردهای متنوعی در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برخی از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر طبیعی که برای مهندسی بافت قلب استفاده می‌شوند شامل ژل فیبرین، کلاژن، ژلاتین، کیتوزان، آلژینات و ماتریژل است که هر کدام مزایا و معایب خود را دارند که در جدول ۱ آورده شده است [۷]. پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر مصنوعی از جمله پلی لاکتید-گلیکولیک (PLA)، پلی (اسیدگلیکولیک) (PGA)، پلی لاکتید-گلیکولیک اسید (PLGA)، پلی اتیلن گلیکول^۸ (PEG)، پلی اورتان، پلی کاپرولاکتون^{۱۱} (PCL) و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید)^{۱۲} همگی در کاربردهای مهندسی بافت قلب استفاده می‌شود. پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر مصنوعی به عنوان مواد بالقوه برای مهندسی بافت قلب در نظر گرفته می‌شوند زیرا خواص فیزیکی و شیمیایی جذابی مانند خواص مکانیکی قوی، ساختار کنترل شده، انعطاف-پذیری بالا در پردازش و هیچ نگرانی ایمنولوژیکی ندارند. پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب‌پذیر معمولی که در مهندسی بافت قلب استفاده می‌شوند در جدول ۲ با ساختارهای شیمیایی و مزایا/معایب فهرست شده‌اند [۷، ۱۴].

بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در طول زندگی خود تغییراتی را در عملکرد الکتریکی قلب تجربه می‌کنند که مستعد آریتمی‌های قلبی کشنده است [۱]. نارسایی قلبی، یک سندرم مرتبط با افزایش مرگ و میر و پذیرش مکرر بیمارستان، بار اقتصادی قابل توجهی را نیز بر سیستم‌های مراقبتی پزشکی - بهداشتی تحمیل می‌کند که انتظار می‌رود در آینده به دلیل پیری جمعیت افزایش بیشتری پیدا کند [۲]. بنابراین بیماری قلبی عروقی (CVD)^۱ علت اصلی مرگ و میر در جهان است. تشکیل آترواسکلروتیک^۲ در شریان‌های کوچک و متوسط و ایجاد شرایط CVD منجر به باریک شدن عروق می‌شود و ممکن است نیاز به باز کردن مجدد عروق باشد. به‌منظور حفظ جریان خون اکثراً از کاشت استنت از راه پوست استفاده می‌کنند. تنها در ایالات متحده آمریکا سالانه بیش از ۲ میلیون بیمار CVD تحت کاشت استنت قرار می‌گیرند و در گروهی از بیماران که از گذاشتن استنت منع شده‌اند، پیوند عروق کرونری^۳ (CABG) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳]. CABG رایج‌ترین نوع جراحی قلب باز است که سالانه بیش از ۳۰۰۰۰۰ عمل در ایالات متحده انجام می‌شود. CVD ممکن است منجر به انفارکتوس میوکارد^۴ MI شود که یک رویداد کشنده است و منجر به آسیب غیرقابل برگشت به سلول‌های میوکارد و یا مرگ ناشی از ایسکمی^۵ (کم رسیدن خون، به اندام یا ناحیه‌ای از بدن) شدید می‌شود [۴]. درجایی که بازایی جریان خون به تأخیر می‌افتد، میوکارد بطور غیرقابل برگشتی از بین می‌رود که در نهایت منجر به نارسایی مزمن قلب می‌شود [۵]. در سال ۲۰۱۳، نقایص مادرزادی قلب در ۳،۳ میلیون نفر در سراسر جهان گزارش شد و منجر به مرگ ۳۲۳۰۰۰ نفر شد. تا به حال، مواد مصنوعی موجود عمدتاً به دلیل زیست سازگاری پایین، عدم انطباق و پاسخ فیزیولوژیکی طبیعی ناامید کننده بوده‌اند،

⁷ Poly lactide acid

⁸ Poly (glycolic acid)

⁹ Poly (lactic-co-glycolic acid)

¹⁰ poly ethylene glycol

¹¹ polyurethane, polycaprolactone

¹² poly(N-isopropylacrylamide)

¹ Cardiovascular disease

² Atherosclerotic formation

³ coronary artery bypass grafting (CABG)

⁴ Myocardial infarction (MI)

⁵ Ischemia

⁶ Extracellular matrix (ECM)

جدول ۱- پلیمرهای طبیعی رایج در مهندسی بافت قلب

مرجع	معایب	مزایا	پلیمر
[۸]	تمایل به انقباض، خواص مکانیکی ضعیف، انتقال احتمالی بیماری	محصولات تخریب غیر سمی، الاستیسیت بالا، زیست سازگاری عالی، سرعت تخریب قابل کنترل، تقویت اتصال سلولی	فیبرین ^۱
[۹]	خواص مکانیکی و الکتریکی ضعیف	سمیت کم، زیست سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری، نفوذپذیری خوب، حساسیت کم، ساختار متخلخل، ایمنی-زایی کم	کلاژن ^۲
[۱۰]	دمای ذوب پایین، انحلال سریع در آب، عدم یکپارچگی ساختاری سه بعدی	زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری عالی، غیر سمی بودن، قابلیت جذب کامل	ژلاتین ^۳
[۱۱]	آب دوستی بالا، جذب پروتئین کم	زیست سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری، ماهیت غیر ترومبوژنیک، غیر سمی، مقرون به صرفه، فرآیند ژل شدن ملایم و یونوتروپیک، غیر آنتی ژنی و توانایی کیلیت	آلژینات ^۴
[۱۲]	اشتهاق از سلول سارکوم موشی	سازگاری سلولی، سفیدی ذاتی	ماتریگل ^۵
[۱۳]	بیش از حد شکننده، حلالیت محدود در pH فیزیولوژیکی	عدم سمیت، غیر ایمنی زایی، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، چسبندگی مخاطی، فعالیت ضد میکروبی، سازگاری سلولی، پردازش پذیری، تجدیدپذیری، خاصیت هموستاتیک	کیتوزان ^۶

دست می آید که توسط نهادهای نظارتی برای کاربردهای مختلف پزشکی تایید شده است [۲۳]. هیدروژل‌های مبتنی بر آلژینات پشتیبانی مکانیکی خوب و محیط آبی لازم برای تبادل متابولیک را فراهم می کنند که منجر به آزمایش‌های بالینی موفقیت آمیز داربست‌های تریقی مبتنی بر آلژینات برای درمان بازسازی بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد می شود [۲۳]. در این کار، یک مرور کلی از امیدوار کننده ترین و موثرترین (نانو) بیومواد و کاربردهای آنها در درمان های قلبی عروقی و بازسازی بافت، ارائه شده است.

PLGA (پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیکولیک اسید)) رایج ترین پلیمر زیست تخریب پذیر است که برای استفاده در انسان تایید شده است. از آنجایی که مواد دفعی آن (اسید لاکتیک و اسید گلیکولیک) به راحتی متابولیزه می شوند [PLGA] یک بستر^۷ جذاب برای گرافت‌های قلبی عروقی^۸ یا حتی جدیدی از استت‌ها و به عنوان یک سیستم دارورسانی نانوذراتی است. نمونه دیگری از نانوبیو مواد امیدوارکننده، ماده زیستی آلژینات است؛ این پلی ساکارید زیست سازگار، غیر سمی و غیر ترومبوژنیک^۹ از گونه جلبک‌های قهوه‌ای به

⁶ Chitosan

⁷ Platform

⁸ Cardiovascular grafts

⁹ Non-thrombogenic

¹ Fibrin

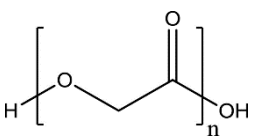
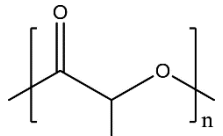
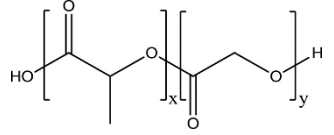
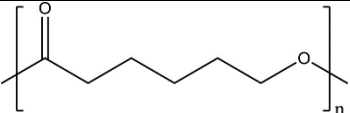
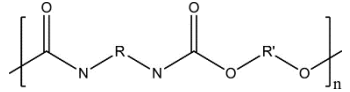
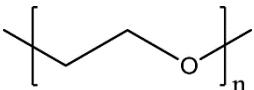
² Collagen

³ Gelatin

⁴ Alginate

⁵ Matrigel

جدول ۲- ساختارهای شیمیایی و مزایا/معایب پلیمرهای سنتز شده مصنوعی

مرجع	معایب	مزایا	ساختار شیمیایی	پلیمر
[۱۵]	سرعت تخریب بیشتر (از دست دادن استحکام مکانیکی بعد از ۲-۴ هفته)، حلالیت ضعیف	زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، حلالیت کم در حلال‌های آلی، محصولات تخریب غیر سمی		PGA
[۱۶، ۱۷]	زمان تجزیه پذیری طولانی	زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، غیر سمی بودن، یکپارچگی مکانیکی خوب، انعطاف پذیری حرارتی		PLLA
[۱۸، ۱۹]	اتصال و تکثیر سلولی ضعیف	زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، سرعت تخریب قابل تنظیم، غیر سمی بودن، حلالیت کم در حلال‌های آلی، خواص مکانیکی مناسب، فرآیندپذیری		PLGA
[۲۰]	زمان تجزیه پذیری طولانی	زیست سازگاری بالا، غیر سمی بودن، خواص مکانیکی و ویسکوالاستیک بالا		PCL
[۲۱]	زمان تجزیه پذیری طولانی	زیست سازگاری عالی، غیر سمی بودن، خاصیت ارتجاعی، خواص مکانیکی		PUs
[۲۲]	طبیعت بی اثر (محیط ایده آلی برای رشد، چسبندگی و بقای سلولی نیست)	حلالیت در حلال‌های آلی رایج، غیر سمی بودن، زیست سازگاری، ایمنی زایی و غیر آنتی ژنی		PEG

۲. نارسایی قلب و بازسازی آن

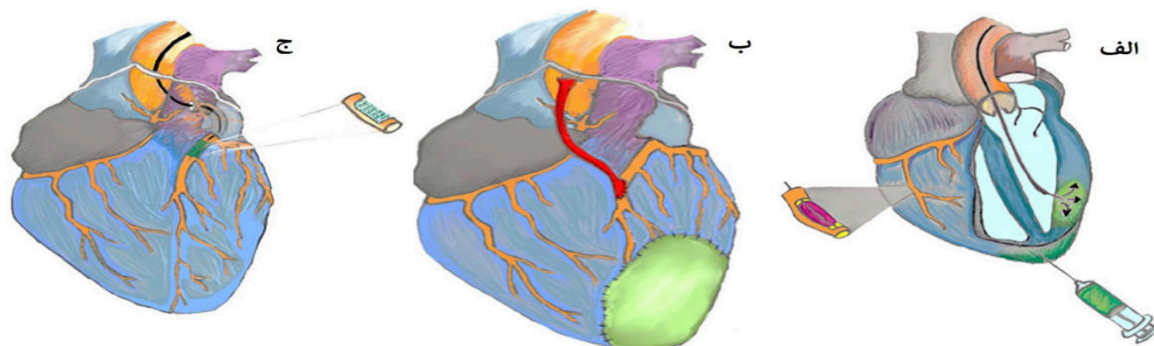
نارسایی قلبی در درجه اول بیماری افراد مسن است. با این حال، مطالعات اخیر نشان داده است که بار نارسایی قلبی در جوانان ممکن است در حال افزایش باشد. در یک مطالعه سوئدی که بین سال‌های ۱۹۸۷ و ۲۰۰۶ انجام شده است، ترخیص از بیمارستان ملی و ثبت مرگ را به هم مرتبط می‌کند، بروز نارسایی قلبی از اولین دوره تا آخرین دوره ۵۰ درصد و ۴۳ درصد در میان افراد ۱۸ تا ۳۴ ساله و ۳۵ تا ۴۴ سال افزایش یافته است [۸].

نارسایی قلبی زمانی بروز پیدا می‌کند که قلب به دلیل ضعیف شدن یا سفت شدن، برخی توانایی‌های خود را برای پمپاژ خون به اطراف بدن از دست می‌دهد. حملات قلبی با محروم کردن قلب از اکسیژن می‌تواند باعث نارسایی قلبی

شود و باعث شود بخش‌هایی از بافت قلب بمیرند و یا بی‌فایده شوند. از سوی دیگر بافت قلب نیز قادر به بازسازی خود نیست، بنابراین ایجاد هرگونه آسیب ناشی از کمبود اکسیژن دائمی است. چندی است پژوهشگران در تلاشند از سلول‌های بنیادی برای ترمیم قلب آسیب دیده استفاده کنند. اما این تلاش‌ها تاکنون موفق نبوده‌اند که علت عمده آن این است که اکثر سلول‌های پیوندی طی چند روز می‌میرند. به همین علت استفاده از نانو بیومواد برای احیای بافت قلب، توجه پژوهشگران و جراحان را به خود جلب کرد و نتایج شگفت‌انگیزی برای تحریک جمعیت سلولی درون‌زا ساکن در میوکارد انفارکتوس شده به دست آمده است. در واقع، می‌توان با استفاده از انواع تزریق هیدروژل هیبرید، تکه‌های قلبی مصنوعی یا بیولوژیکی، بازسازی و

کرونر^۲ قرار می‌گیرند از جمله مثال‌های کاربرد نانو بیومواد در احیای بافت و عروق قلب و بازسازی آن هستند [۲۴] (شکل ۱).

جایگزینی ماتریکس خارج سلولی، قلب را القا کرد. پیوند عروقی مهندسی بافت (TEVGs)^۱ و استنت‌های قابل جذب زیستی در بیمارانی که تحت CABG یا آنژیوپلاستی عروق



شکل ۱- الف) تکنیک‌هایی از تزریق هیدروژل (داخل کرونری، اندوکاردیال و ترانس آپیکال)، ب) قسمت سبز: کاربرد جراحی یک کاردیوپچ اپیکارد^۳ و قسمت قرمز: عروق مجدد CABG توسط پیوند مهندسی شده عروقی، ج) کاشت استنت قابل جذب با روش^۴ PCI، مداخله عروق کرونر از راه پوست [۲۵]

اساس رویکرد روش شناختی در کل فرآیند هستند (شکل ۲) [۲۷].

به طور سنتی، مهندسی بافت از بالا به پایین، با سلول‌هایی که روی داربست پلیمری زیست تخریب‌پذیر مانند پلی‌گلیکولیک اسید (PGA) کاشته می‌شوند، مورد توجه قرار می‌گیرد. روش‌های بالا به پایین پیش‌بینی می‌کنند که سلول‌ها داربست را پر می‌کنند و ماتریکس خارج سلولی (ECM) و ریز معماری مناسب را، اغلب با کمک پرفیوژن^{۱۱}، هورمون‌های رشد، و یا تحریک مکانیکی ایجاد می‌کنند. علی‌رغم پیشرفت‌ها در الگوسازی سطح و استفاده از داربست‌های بیومیمتیک^{۱۲} بیشتر، مانند کپی‌های سلول‌زدایی ECM، روش‌های بالا به پایین اغلب برای تکرار ریزساختارهای پیچیده بافت‌ها تلاش می‌کنند. اخیراً، تکنیک مهندسی بافت مدولار^{۱۳} با الهام از فرایندهای بیولوژیکی به عنوان یک استراتژی ساخت بالقوه برای حل ایرادات رایج یک داربست پیش ساخته از طریق مونتاژ ساختارهای بافت از پایین به بالا ظاهر شده است. به عنوان جایگزینی برای

یک نمای کلی از رویکردهای ساخت نانومواد مورد استفاده در مهندسی بافت قلب ارائه شده است. در سال ۲۰۰۹، میرونوف و همکاران بیوفبریکاسیون را به عنوان سنتز محصولات بیولوژیکی پیچیده از مواد خام مانند سلول‌های زنده، مواد شیمیایی، ماتریکس خارج سلولی و بیومواد توصیف کرد [۲۶]. روش‌های مرسوم ساخت داربست معمولاً در مطالعات اولیه مهندسی بافت برای تولید سازه‌های سه-بعدی با خواص بیولوژیکی و فیزیکی و مکانیکی قابل دستکاری استفاده می‌شد. این روش‌ها شامل روش لیوفیلیزاسیون^۵ یا خشک کردن انجمادی^۶، پیوند متقابل شیمیایی^۷، رسوب انجمادی^۸ و الکتروریسی^۹ بود. بسیاری از این تکنیک‌ها هنوز هم امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرند (به‌ویژه الکتروریسی)، اما اجازه توزیع سلول‌ها و مواد زیستی یا ایجاد هندسه‌های پیچیده را نمی‌دهند. دو نوع اصلی از رویکردهای بیوفبریکاسیون^{۱۰} وجود دارد که به نام‌های بالا به پایین و از پایین به بالا شناخته می‌شوند که بر

⁸ Cryo- precipitation

⁹ Electrospinning

¹⁰ Biofabrication

¹¹ Perfusion

¹² Biomimetic

¹³ Modular tissue engineering technique

¹ Tissue engineered vascular grafts (TEVGs)

² Coronary angioplasty

³ Epicardial cardiopatch

⁴ Percutaneous coronary intervention

⁵ Lyophilization

⁶ Freeze drying method

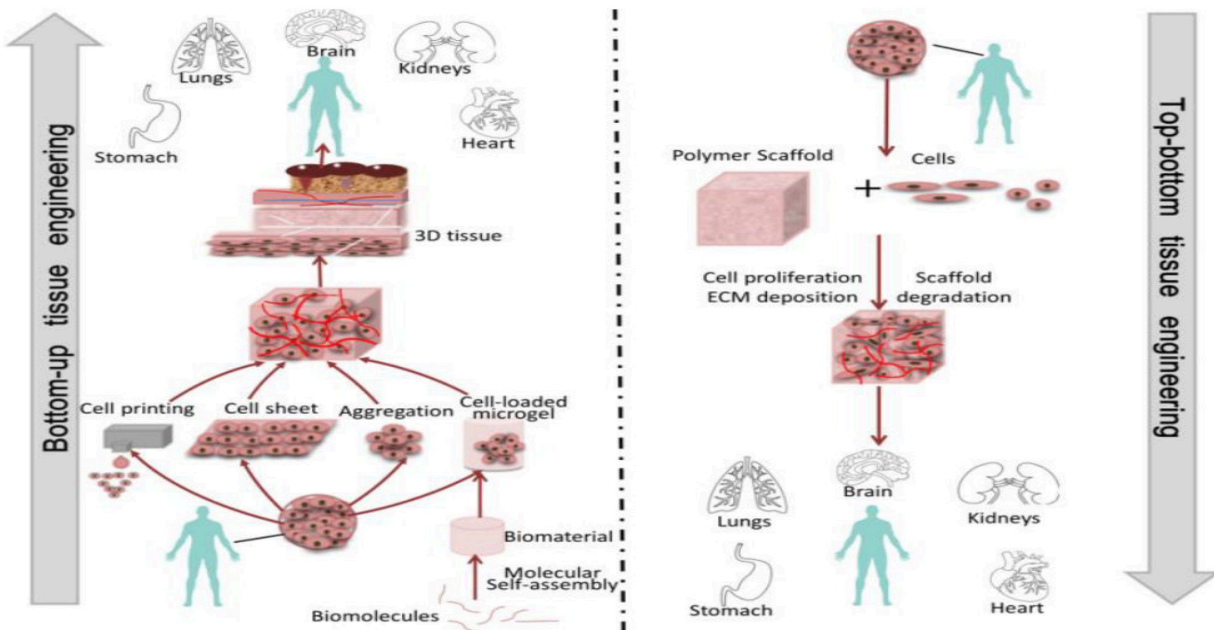
⁷ Chemical cross-linking

دلیل بیماری‌های همراه قادر به انجام عمل جراحی نیستند، نیست [۲۹].

هیدروژل‌ها در دسته بندی ژل به عنوان "شبکه‌های پلیمری متورم با آب" با محتوای آب بالاتر قابل مقایسه با بافت زنده مورد توجه قرار گرفته‌اند. آنها ممکن است از پلیمرهای مصنوعی یا طبیعی ساخته شوند و می‌توانند مقدار قابل توجهی آب یا سیالات زیستی را جذب کنند و در عین حال شکل خود را حفظ کنند. آنها به عنوان مایعات تزریقی، تجویز هدفمند ترکیبات زیست فعال را در مکان‌های خاص و در عین حال حفظ سینتیک و افزایش نیمه عمر عملکردی مولکول‌های حامل به روشی کاملاً کنترل شده، امکان‌پذیر می‌کنند. همچنین هیدروژل‌ها ممکن است به عنوان یک محیط انتقال برای "روش های ترکیبی"، کپسوله کردن سلول‌ها و ترکیبات زیست فعال به طور همزمان استفاده شوند [۳۰].

روش سنتی داربست از بالا به پایین، این نظریه امکان مهندسی کارآمد بافت‌ها و اندام‌های پیچیده را از یک ماژول در مقیاس کوچک فراهم می‌کند. این استراتژی به عنوان یک ابزار مفید برای مطالعه و مدل‌سازی فیزیولوژی عروقی در مهندسی بافت مورد توجه قرار می‌گیرد [۲۸].

چاپ سه‌بعدی بافت، فناوری ورق سلولی^۱ و مونتاژ هیدروژل‌های مملو از سلول تنها چند نمونه از راه‌حل‌های مهندسی بافت مدولار ارائه شده هستند. دو روش اصلی برای مهندسی بافت قلبی عروقی که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، داربست‌ها یا پیچ‌های قلبی^۲ و دستگاه‌های ژل-کننده درجا هستند. داربست‌ها یا پیچ‌های قلبی زمینه‌های پلیمری متخلخل و متراکمی هستند که ممکن است شامل سلول‌ها یا مواد شیمیایی زیست فعال باشند. این روش‌ها با فرآیند نفوذی مورد نیاز برای کاشت محدود می‌شوند، که جایگزینی برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی پیشرفته که به



شکل ۲- نمودار شماتیک مهندسی بافت از پایین به بالا و مهندسی بافت از بالا به پایین. در رویکرد مهندسی بافت از پایین به بالا، راه‌های متعددی برای ایجاد واحدهای مدولار و سپس مونتاژ آن واحدها در ساختارهای مهندسی خاص وجود دارد. در رویکرد مهندسی بافت از بالا به پایین، سلول‌ها بر روی داربست بیومتریال کاشته و سپس کشت داده می‌شوند تا داربست پر از سلول شده و بافت مهندسی شده جدیدی ایجاد شود [۳۱].

متابولیسم کلسترول است که باعث تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌شود. شاخه‌های ریشه آئورت، یعنی شریان‌های کرونر چپ و راست، خون غنی از اکسیژن را به

شایع‌ترین علت CVD ها آترواسکلروز^۳ است، یک بیماری پیشرونده که شامل تجمع مضر لیپیدها و فیبرین‌ها در دیواره شریان و یک پاسخ ایمنی ناسازگار و اختلال در تنظیم

^۳ Atherosclerosis

^۱ Cell sheet technology

^۲ Cardiac patches

اصلاح سطح یا بهینه سازی ساختار کاهش دهد. مرحله دوم از دو بخش تشکیل شده است: انتخاب یک عنصر حسگر بیولوژیکی برای شناسایی اهداف و یک مبدل برای تبدیل داده‌ها به سیگنال‌های الکتریکی [۳۴].

۳. پیوند عروقی

عامل مهمی که در مهندسی بافت عروقی باید در نظر گرفته شود، انتخاب مواد زیستی است که با سلول‌ها برای تشکیل بافت عروقی همراه خواهد بود. از آنجایی که معماری دیواره‌های عروقی مختلف پیچیده است، انتخاب بیومواد آسان نیست و نیاز به بررسی دقیق الزامات دارد. این انتخاب باید بر اساس خواص مکانیکی، فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی، زیست‌سازگاری و همچنین تجزیه‌پذیری باشد. دانش مهمی که باید در نظر گرفته شود، پاسخ بیومتریال به محرک‌های مکانیکی و دما، ترکیب شیمیایی و تغییرات ریزساختاری همراه با دینامیک آنها است [۳۵]. امروزه شکافی بین پیشرفت سریع تکنیک‌های مهندسی بافت و بیومواد مورد استفاده برای تولید مثل بافت‌ها و اندام‌ها ایجاد شده است.

بسیاری از مطالعات هنوز از یک ماده بیولوژیکی برای خلاصه کردن یک بافت آزمایشگاهی استفاده می‌کنند. با این حال، در اکثر موارد، وجود این ماده زیستی منحصر به فرد برای بقای سلول و در نهایت تولید مثل بافت زنده کافی نیست. در مهندسی بافت عروقی، سه دسته از بیومواد عمدتاً مورد استفاده قرار می‌گیرند: پلیمرهای مصنوعی، پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر و پلیمرهای زیستی [۳۶].

یکی از نیازهای مورد توجه جامعه، مهندسی بافت درون عروقی و توسعه پیوند عروقی با قطر کوچک است که پیچیدگی عملکردی یک رگ اتولوگ^۱ را تقلید می‌کند. با بالا رفتن سن جامعه، بخش فزاینده‌ای از جمعیت مسن‌تر نیاز به جراحی مجدد عروق خود، به ویژه عروق کرونر دارند [۳۷]. امروزه بسیاری از بیمارانی که تحت CABG قرار می‌گیرند، به دلایل مختلف، مانند سن بیمار، وضعیت درخت عروقی^۲

می‌کارند. ضایعات آترواسکلروتیک در شریان‌های کرونر می‌توانند باعث انسداد و تنگی لومن شوند که در نهایت منجر به ایسکمی میوکارد، هیپوکسی و حتی نکروز می‌شود که به عنوان بیماری‌های آترواسکلروتیک قلب یا بیماری عروق کرونر (CADs) شناخته می‌شود [۳۲]. علاوه بر کنترل عوامل موثر در خطر قلبی عروقی، تشخیص زودهنگام برای پیشگیری از CAD بسیار مهم است. به لطف نوآوری در فناوری مدرن و کشف نشانگرهای زیستی مرتبط، پیشرفت‌های قابل توجهی در روش‌های تشخیصی در عمل بالینی، مانند الکتروکاردیوگرافی (ECG) و تکنیک‌های تصویربرداری برای ارزیابی شرایط غیر طبیعی قلبی عروقی حاصل شده است [۳۳]. در درمان بالینی، دارو می‌تواند پیش آگاهی طولانی مدت را بهبود بخشد و از حوادث حاد قلبی عروقی جلوگیری کند. در مقایسه با مواد حجیم، نانومواد دارای نسبت بالایی از سطح به حجم و همچنین خواص نوری، الکترونیکی، مغناطیسی، مکانیکی، کاتالیزوری، حرارتی و بیولوژیکی قابل تنظیم هستند و می‌توان آنها را طوری مهندسی کرد که اندازه‌ها، شکل‌ها، ترکیبات شیمیایی متفاوتی داشته باشند [۳۲].

نشانگرهای زیستی مرتبط با CAD، مانند تروپونین‌های قلبی (cTns)، میوگلوبین (Myo)، کراتینین کیناز (CK-MB)، پروتئین واکنش‌گر C (CRP) و مجموعه‌ای از miRNA ها، در جریان خون آزاد می‌شوند؛ بنابراین، یک رویکرد امیدوارکننده برای تشخیص زود هنگام CAD، توسعه تجزیه و تحلیل دقیق، خاص، ساده، پایدار و سریع خون برای چنین مولکول‌هایی است. طیف‌سنجی جرمی اغلب برای شناسایی نشانگرهای زیستی بالقوه CAD استفاده می‌شود، اما سطوح نشانگرهای زیستی در پلاسما انسان محدود است. با توجه به این موضوع، ترکیب نانوتکنولوژی با حسگرهای زیستی ممکن است به عنوان یک راه‌حل امیدوارکننده برای تشخیص CAD در مراحل اولیه عمل کند. در مرحله اول می‌تواند اتصال با میل ترکیبی بالا به مولکول‌های هدف را فراهم کند و جذب غیر اختصاصی را از طریق

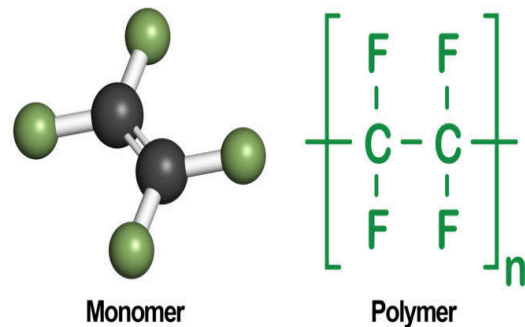
² State of the vascular tree

^۱ Autologous vein

عمل بالینی پیدا نکرده‌اند، احتمالاً علت این موضوع سخت بودن برداشت و کشت سلول‌های اتولوگ است. علاوه بر این، از آنها نمی‌توان برای ساخت عروق مصنوعی باز (برای بای‌پس عروق کرونر که در آن عروق با قطرهای بین ۲ تا ۴ میلی‌متر مورد نیاز است) بصورت طولانی مدت استفاده کرد [۲۳].

به عنوان جایگزینی برای مواد مصنوعی، مهندسی بافت عروقی با پلیمرهای طبیعی و یا زیست تخریب‌پذیر پیشنهاد داده شده است با این حال، بیش از ۳۰ سال پیگیری رویکرد مهندسی بافت تقریباً هیچ نتیجه بالینی نداشت [۲۳]. در عمل، مفهوم پیوند عروقی با قطر کوچک مهندسی بافت اساساً به دلیل پیچیدگی، رویه‌های طولانی، نگرانی‌ها در مورد تکرارپذیری و هزینه بالا که مانع از افزایش مقیاس تولید پیوندهای مهندسی بافت با کیفیت بالینی شده است، مانع پیشرفت شد. در داخل بدن، گرافت‌های عروقی با کالیبر کوچک مستعد ابتلا به عوارض متعدد از جمله ترومبوز^۶ عروق، تشکیل آنوریسم^۷ و تنگی هستند که عدم ترکیب با انطباق پیوند منجر به شکست پیوند می‌شود. یکی از چالش‌های اصلی در مورد گرافت‌های عروقی، عدم توانایی برای تقلید مداوم از ویژگی‌های بومی دیواره شریان، بهبود ویژگی‌های ساختاری، یعنی استحکام کششی بالا، مقاومت در برابر خستگی و همچنین عملکرد بیولوژیکی، از جمله انقباض، انطباق، مقاومت در برابر ترومبو و پاسخگویی به انواع محرک‌های مختلف است؛ علاوه بر این، تولید جایگزین‌های عروق شبه شریان اندوتلیالیزه یک چالش بزرگ ناشی از دسترسی محدود به سلول‌های بومی و یا اخلاقی (نگرانی‌های مربوط به استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی انسان) است؛ بنابراین، رویکردهای فعلی طراحی و ساخت جانشین‌هایی را هدف‌گذاری می‌کنند که با تغییرات سطحی مشخص می‌شوند تا از طریق جذب و اتصال محکم سلول‌های پیش ساز اندوتلیال در گردش (EPCs) ترمیم عروقی درجا را بهبود بخشند [۴۱] (شکل ۴).

قبل از جراحی یا عدم تطابق اندازه، در دسترس بودن مواد رگ برای قرار دادن بای‌پس محدود هستند. یک بدن سالم دارای تعادل کاملی از شریان‌ها، مویرگ‌ها و سیاهرگ‌ها است که به خون اجازه می‌دهد به تمام سلول‌های بدن برسد و آنچه را که «درخت عروقی» نامیده می‌شود، تشکیل می‌دهد [۳۷]. علاوه بر این، حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از بای‌پس‌های کرونر وریدی^۱ کاشته شده در عرض ۱۰ سال مسدود می‌شوند، بنابراین از عروق خونی مجدد به عنوان راهبرد بای‌پس بهینه استفاده می‌شود. تا به امروز از پلی‌تترافلوئورواتیلن منبسط شده^۲ (PTFE)، پلی‌اتیلن ترفتالات^۳ (PET) و پلی‌اورتان^۴ برای ساخت عروق پیوندی مصنوعی بادوام استفاده می‌شود. جراحی بای‌پس داخلی با استفاده از PTFE اغلب با موفقیت متوسط انجام شده که منجر به بروز تجدید نظر در بیشتر جراحی‌ها می‌شود (شکل ۳) [۳۸].



شکل ۳- فرمول ساختاری پلی‌تترافلوئورواتیلن [۴۰]

این پلیمرهای مصنوعی در اکثر موارد دارای نفوذپذیری کم بودند و اجازه نفوذ مواد مغذی مناسب را نمی‌دادند. برای غلبه بر این محدودیت، فرمولاسیون مختلفی برای مواد زیستی پدید آمده است که همراه با کاشت این پیوند مصنوعی با سلول‌های عروقی آغاز می‌شود [۳۹].

اولین آزمایش‌های انسانی با پیوندهای محیطی PTFE اندوتلیالیزه^۵ شده نشان داده است که آنها از عملکرد بالاتری برخوردارند. علی‌رغم این مطالعات انسانی موفق، داربست‌های PTFE اندوتلیالیزه شده دسترسی گسترده‌ای به

⁵ Endothelial

⁶ Thrombosis

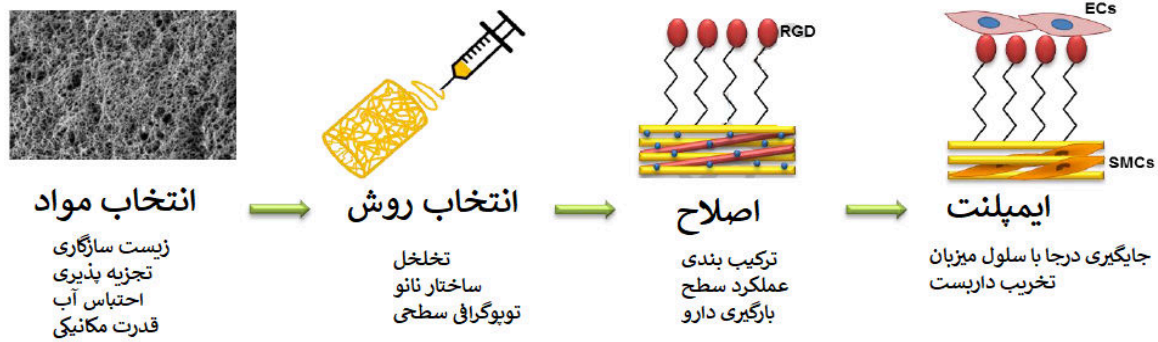
⁷ Aneurysm

¹ Coronary venous bypasses

² Expanded polytetrafluoroethylene

³ Polyethylene terephthalate

⁴ Polyurethane

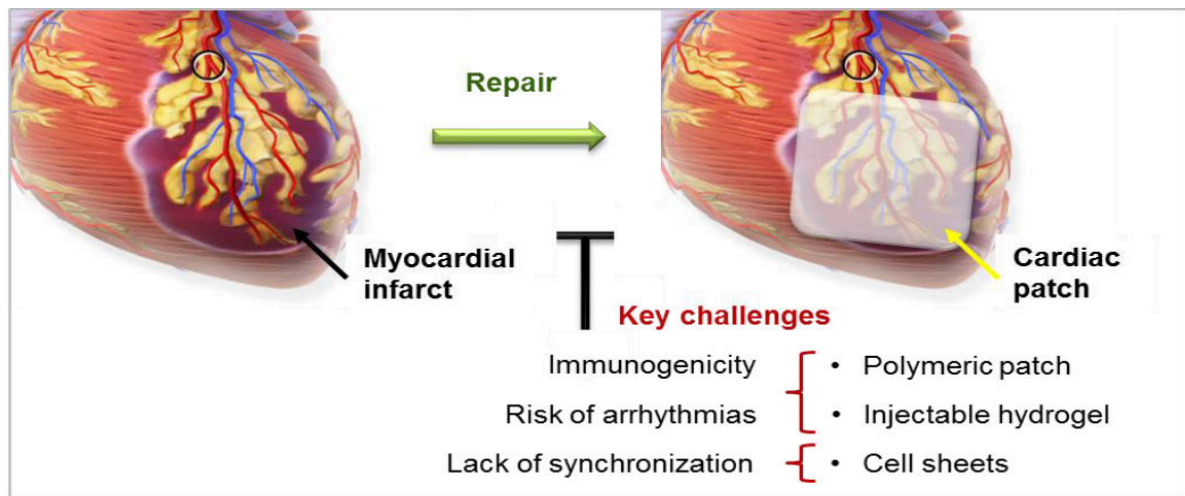


شکل ۴- نمایش شماتیک طراحی پیوند عروقی: مراحل انتخاب، اصلاح و جایگذاری ECs (سلول های اندوتلیال)، RGD (آرژنیل گلیسیل اسپارتیک اسید)، SMCs (سلول های ماهیچه صاف) [۲۳].

۴. مهندسی بافت قلب و عروق

اصلاح ساختارهای قلبی و یا عروقی شکل داده شده و طراحی شده اند. این پیچها معمولاً شامل مواد نازک و استریل هستند که زیست سازگاری دارند و می توانند فشارهای فیزیکی ناشی از ساختارهای عروقی و قلبی را تحمل کنند). در برخی موارد، مانند جابجایی دریچه، از جایگزین های پروتز زیستی مبتنی بر بافت های سلول زدایی خوک استفاده می شود که با این حال می تواند منجر به پاسخ ایمنی، تخریب دریچه و در نتیجه افزایش خطر عمل مجدد شود. علاوه بر این، یافته های اخیر نشان می دهد که این داربست ها می توانند باعث ترومبوز شوند؛ بنابراین کم بودن مواد موجود برای بهبود و طراحی داربست های جدید منجر می شود از روش هایی همچون بیوماتریک^۱ یا تکه های رسانای قلبی استفاده کرد (شکل ۵) [۲۵].

به غیر از جراحی بای پس محیطی و عروق کرونر، داربست های قلبی عروقی مهندسی شده با بافت عملکردی برای جراحی کودکان با نقایص مادرزادی قلب جذاب هستند. بر اساس برآوردهای جهانی، نقص مادرزادی قلب تقریباً ۱ درصد از تولدهای زنده را تحت تأثیر قرار می دهد. اگرچه برخی از این نقایص نسبتاً خفیف هستند و ممکن است نیازی به درمان نداشته باشند، در موارد پیچیده، اغلب جراحی ترمیمی برای اطمینان از بقای بیماران مورد نیاز است. تشکیل غیرطبیعی قلب و یا آسیب بافت قلب اغلب نیاز به پیوند لوله ای، دریچه یا پیچ قلبی برای ترمیم نقص دارد (پیچ های عروقی قطعات نازکی از مواد هستند که برای کاشته شدن به صورت پیچ های عروقی- قلبی و به منظور



شکل ۵- ایجاد پیچ قلبی عملکردی در جهت بازسازی بافت میوکارد [۴۲]

^۱ Biometrics

۵. نانوسیستم‌های دارورسانی

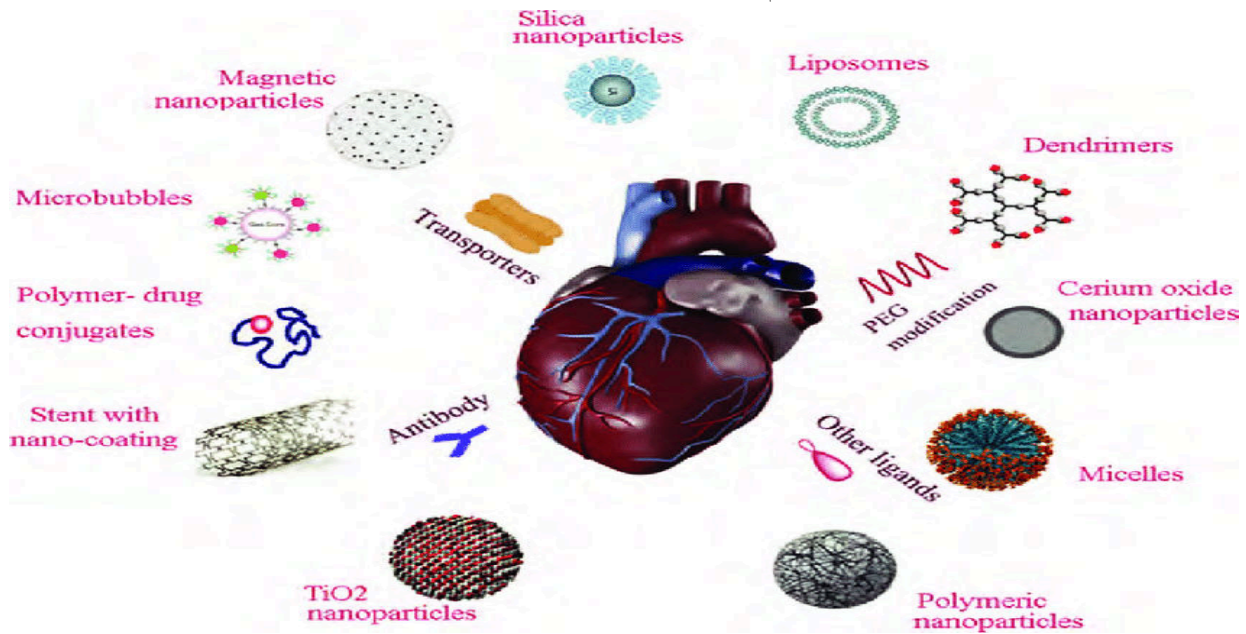
نانوذرات می‌توانند از نظر پایداری زیستی بالا، ویژگی سطح به حجم بالا، ظرفیت بالای حمل دارو، قابلیت رهاسازی کنترل شده، امکان استفاده در مسیرهای مختلف تجویز و قابلیت تحویل مولکول‌های داروی آب‌دوست و آب‌گریز، مزایای قابل توجهی نسبت به دارورسانی معمولی داشته باشند. یک سیستم تحویل دارو به خوبی طراحی شده می‌تواند بر برخی از مشکلات مرسوم درمان غلبه کند و اثربخشی درمانی یک داروی خاص را افزایش دهد [۲۱].

در حال حاضر، کاربردی‌ترین و جامع‌ترین نانومواد در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی عروقی عمدتاً شامل لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، دندریمرها، نانوذرات پلیمری و نانوذرات فلزی است (شکل ۶). نانوذرات پلیمری را می‌توان با استفاده از انواع مواد درشت مولکولی طبیعی یا مصنوعی با ساختارهای مختلف سنتز کرد که اندازه ذرات و بار سطحی نانوذرات به همراه نوع پلیمر تغییر می‌کند. داروها معمولاً در نانوذرات پلیمری با استراتژی‌های مختلفی مانند انحلال، کپسوله‌سازی، جاسازی یا اتصال کووالانسی ادغام می‌شوند.

تنوع در موقعیت‌ها و الگوهای ترکیب داروها با نانوذرات منجر به قابلیت‌های متفاوت تحویل دارو برای نانوذرات پلیمری می‌شود. پلیمر زیست تخریب‌پذیر (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) رایج‌ترین پلیمر در بین نانوذرات پلیمری است [۲۲].

۵.۱. مکانیسم‌های انتشار دارو

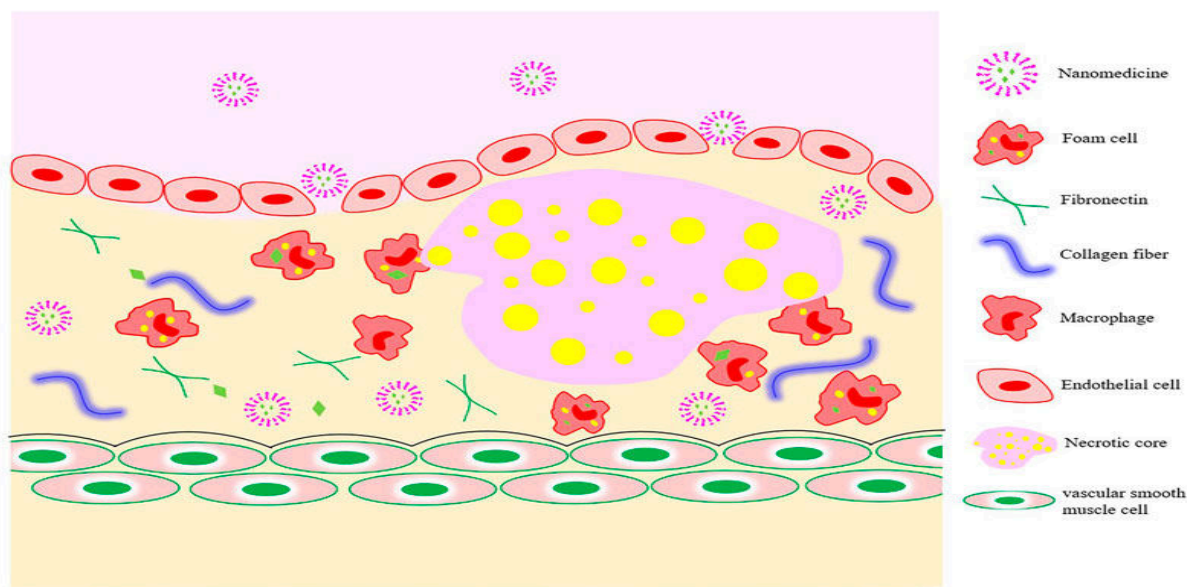
- حامل‌های پلیمری دارو، دارو را با هر یک از سه مکانیسم فیزیکی و شیمیایی عمومی، در محل بافت تحویل می‌دهند [۴۳].
- متورم شدن نانوذرات پلیمری توسط هیدراتاسیون و سپس آزاد سازی از طریق نفوذ.
- با یک واکنش آنزیمی که منجر به پارگی، شکاف یا تخریب پلیمر در محل تحویل می‌شود و در آنجا دارو را از هسته داخلی به دام افتاده رها می‌کند.
- جداسازی دارو از پلیمر و جذب/آزاد شدن آن از نانوذرات متورم شده



شکل ۶- سیستم‌های دارورسانی در مقیاس نانو با هدف قلب (DDS) [۴۴].

مشکل است. افزایش نفوذپذیری عروق مرتبط با ایجاد آترواسکلروز مسیری را برای تحویل نانودارو از سمت مجرا به داخل پلاک فراهم می‌کند (شکل ۷) [۴۵].

به دلیل ارتباط تنگاتنگ بین سلول‌های اندوتلیال ریز عروقی در بافت‌های طبیعی و وزن‌های مولکولی نسبی بزرگ نانوحامل‌های حاوی دارو، عبور آنها از دیواره‌های عروقی



شکل ۷- نفوذ نانو دارو از دیواره رگ [۴۷]

یک نمایه سیتوکین سیستمیک ضد التهابی می‌شود [۵۰]. رویکرد مشابهی توسط چانگ^۶ و همکاران استفاده شد که نانوذرات PLGA حامل فاکتور رشد شبه انسولین-۱ را توسعه دادند. در داخل بدن، این نانوذرات از آپوپتوز کاردیومیوسیت^۶ جلوگیری می‌کند، اندازه انفارکتوس را کاهش داده و عملکرد بطن چپ را در ۲۱ روز پس از انفارکتوس میوکارد بهبود می‌بخشد [۵۱]. اخیراً، ناگاکا^۷ و همکاران از نانوذرات PLGA حاوی پیتاواستاتین^۸ در یک مدل موش از ایسکمی خون‌رسانی مجدد میوکارد استفاده کردند که برخلاف پیتاواستاتین خالص، درمان داخل وریدی با استفاده از نانوذرات-PLGA پیتاواستاتین در حین خون-رسانی مجدد، اندازه انفارکتوس را در ۲۴ ساعت کاهش داده و پس از آن انفارکتوس قلب را بهبود بخشید. ذرات بارگذاری شده با پیتاواستاتین التهاب و مرگ قلب را در انفارکتوس میوکارد مهار می‌کند. نانوذرات PLGA حاوی سوپراکسید دیسموتاز فعال^۹ نیز در مدل سکته مغزی موش مورد آزمایش قرار گرفتند. در مقایسه با ذرات بدون بار کنترل، کاهش ۵۰ تا ۶۰ درصدی در حجم انفارکتوس در گروه درمان مشاهده شد که با کاهش سطح نشانگرهای

صرف نظر از اینکه چه استراتژی هدف‌گیری استفاده می‌شود، از جمله هدف‌گیری غیرفعال، هدف‌گیری فعال، هدف‌گیری درونی یا استراتژی‌های جدید برای هدف‌گیری ریز محیط بیمار با نانومواد پاسخ دهنده، بازده هدف‌گیری نهایی با خواص بیولوژیکی، فیزیکی و شیمیایی خود نانوذرات مرتبط است [۴۶].

تحویل دارو با استفاده از بیومواد پلیمری به عنوان نانو حامل نیز برای بازسازی میوکارد^۱ پس از انفارکتوس حاد میوکارد پیشنهاد شد، که در آن اثربخشی درمان مداخله‌ای خون‌رسانی مجدد اغلب با آسیب ایسکمی-پرفیوژن^۲ مجدد مختل می‌شود [۴۸]. نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس با خواص مغناطیسی منحصر به فرد و زیست سازگاری خوب نیز می‌توانند برای هدایت و نظارت بر اثر درمانی سلول‌های بنیادی بر MI استفاده شوند [۴۹].

محققان نانوذرات کیتوزان-آلژینات^۳ را به عنوان یک سیستم حامل برای فاکتور رشد جفتی پیش‌آنژیوژنیک^۴ و محافظ قلبی توسعه دادند. این سازه‌ها به صورت موضعی تزریق شده، یک درمان پایدار با رهایش آهسته را ارائه می‌دهند که منجر به کاهش تشکیل اسکار، بهبود عملکرد بطن چپ و

⁶ Cardiomyocyte apoptosis

⁷ Nagaoka

⁸ Pitavastatin

⁹ Active superoxide dismutase

¹ Myocardium

² Ischemia-perfusion

³ Chitosan -alginate nanoparticles

⁴ Proangiogenic

⁵ Chang

التهابی و بهبود پارامترهای عملکردی و رفتاری همراه بود. در مطالعه اخیر هو و همکاران، ذرات PLGA پوشانده شده درغشای پلاکتی به عنوان یک بستر تحویل دارو در یک مدل موش تنگی عروق کرونر مورد استفاده قرار گرفتند که ایمنی

جدول ۳ - نمونه ای از کاربردهای قلبی عروقی نانوذرات (پلی لاکتید - کو - گلیکولید) (PLGA) [۲۳]

مدل	مسیرمدیریت	دارو	اجزاء	کاربرد
مدل موش ترومبوز ناشی از کلرید آهن	تزریق داخل وریدی	فعال کننده پلاسمینوژن بافتی	PLGA نانوذرات پاسنگو به نیروی برش	ترومبولیز موضعی
مدل موش انفارکتوس میوکارد	تزریق داخل میوکارد	فاکتور رشد شبه انسولین-۱	نانو ذرات PLGA	درمان ایسکمی میوکارد
مدل از خونرسانی مجدد میوکارد	تزریق داخل وریدی موش صحرائی	پیتاواستاتین	نانو ذرات PLGA	درمان ایسکمی میوکارد
مدل آسیب دیدگی ایسکمی مغزی - کانونی موش صحرائی - مدل موش خونرسانی مجدد مغزی	تزریق داخل کاروتید	سوپراکسید دیسموتاز	نانو ذرات PLGA	درمان سکته مغزی ایسکمیک
مدل موش تنگی مجدد عروق کرونر	تزریق داخل وریدی	دوستاکسل	نانوذرات PLGA پنهان شده در غشاهای پلاکتی	درمان آسیب ناشی از بالون
رده سلولی اندوتلیال (EA.hy926)	ترانسفکشن در شرایط آزمایشگاهی	پلاسمیدهای pEGFP-ZNF580	میسل های نشاندار شده با CREVD از PEG-b-PLGA به PEI کونژوگه شده‌اند	انتقال ژن برای افزایش تکثیر اندوتلیال

۶. نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

و تشکیل تک لایه شوند. تاکنون، دلیل اصلی شکست پیوند، انسداد ناشی از ترومبوز یا تنگی است؛ بنابراین، از جمله اهداف آینده، به حداقل رساندن ترومبوز پیوند (به عنوان مثال با استفاده از مواد داربست مقاوم در برابر ترومبوز، پلیمرهای آزاد کننده داروی ضد پلاکت، راهبردهای تقویت کننده اندوتلیالیزاسیون) و کاهش بروز تنگی مزمن پیوند است. استفاده از مواد زیستی به عنوان دستگاه‌هایی برای ترمیم قلب به اولین نقطه عطف خود در قالب آزمایش‌های آزمایشگاهی موفقیت‌آمیز داربست‌های تزریقی مبتنی بر آلژینات برای درمان بازسازی بطن چپ رسیده است. این مطالعات اولیه نتایج امیدوارکننده‌ای را از نظر پیامدهای بیماران ارائه کردند، اما چندین پارامتر مهم مانند زمان تحویل

در مجموع، مطالعات فوق نشان می‌دهد که نانوسیستم‌های مبتنی بر مواد زیستی می‌توانند تشخیص و درمان اختلالات قلبی عروقی را افزایش دهند. تأثیر بالقوه مهندسی بافت، ساخت زیستی و فناوری نانو در مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی بسیار زیاد است. بیومواد با جایگزینی، حمایت یا التیام بافت آسیب دیده، یک بستر قوی برای ترمیم قلب و عروق ایجاد می‌کند. بسته به زمینه بیماری، پلیمرهای زیستی باید بتوانند برای ارائه پشتیبانی مکانیکی موقت جهت ایجاد محیط آبی شبیه ECM برای رشد سلولی، یا وسیله‌ای حامل برای تحویل دارو، تنظیم شوند. داربست‌های عروقی باید در وهله اول ضد ترومبوزن بوده و باعث چسبندگی اندوتلیال

¹ Free docetaxel

- [6] T. Vos et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *Lancet*, **386** (2015) 743–800.
- [7] S. Mohammadi Nasr et al., Biodegradable nanopolymers in cardiac tissue engineering: From concept towards nanomedicine, *Int. J. Nanomedicine*, (2020) 4205–4224.
- [8] Y. Li, H. Meng, Y. Liu, B. P. Lee, and others, Fibrin gel as an injectable biodegradable scaffold and cell carrier for tissue engineering, *Sci. World J*, **2015** (2015).
- [9] C. Dong and Y. Lv, Application of collagen scaffold in tissue engineering: recent advances and new perspectives, *Polymers (Basel)*, **8** (2016)42.
- [10] G. Yang et al., Enzymatically crosslinked gelatin hydrogel promotes the proliferation of adipose tissue-derived stromal cells, *Peer J*, **4** (2016) e2497.
- [11] T. Kumar Giri, D. Thakur, A. Alexander, H. Badwaik, D. Krishna Tripathi, and others, Alginate based hydrogel as a potential biopolymeric carrier for drug delivery and cell delivery systems: present status and applications, *Curr. Drug Deliv*, **9** (2012) 539–555.
- [12] A. G. Cadar, T. K. Feaster, M. D. Durbin, and C. C. Hong, Production of single contracting human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: matrigel mattress technique, *Curr. Protoc. Stem Cell Biol*, **42** (2017) 4A--14.
- [13] S. Jana, S. Maiti, and S. Jana, Biopolymer-based composites: drug delivery and biomedical applications, (2017).
- [14] B. Guo and P. X. Ma, Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: a brief review, *Sci. China Che*, **57** (2014) 490–500.
- [15] V. Sanko, I. Sahin, U. Aydemir Sezer, and S. Sezer, A versatile method for the synthesis of poly (glycolic acid): high solubility and tunable molecular weights, *Polym. J*, **51** (2019) 637–647.
- [16] M. Niaounakis, *Biopolymers: applications and trends*. William Andrew, (2015).
- [17] M. S. Lopes, A. L. Jardini, and R. Maciel Filho, "Poly (lactic acid) production for tissue engineering applications, *Procedia Eng*, **42** (2012) 1402–1413.
- [18] J.-M. Lü et al., Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology, *Expert Rev. Mol. Diagn*, **9** (2009) 325–341.
- [19] E. Vey, C. Rodger, J. Booth, M. Claybourn, A. F. Miller, and A. Saiani, Degradation kinetics of poly (lactic-co-glycolic) acid block copolymer cast films in phosphate buffer solution as revealed by infrared and Raman spectroscopies, *Polym. Degrad. Stab*, **96** (2011)1882–1889.
- [20] N. Jirofti, D. Mohebbi-Kalhari, A. Samimi, A. Hadjizadeh, and G. H. Kazemzadeh, Small-diameter vascular graft using co-electrospun composite PCL/PU nanofibers, *Biomed. Mater*, **13** (2018) 55014.
- [21] A. A. Gostev, A. A. Karpenko, and P. P. Laktionov, "Polyurethanes in cardiovascular prosthetics," *Polym. Bull*. (2018) 4311–4325,.
- [22] A. A. Rane et al., Increased infarct wall thickness by a bio-inert material is insufficient to prevent negative left ventricular remodeling after myocardial infarction, *PLoS One*, **6** (2011) e21571.
- [23] I. Cicha, R. Singh, C. D. Garlich, and C. Alexiou, Nanobiomaterials for cardiovascular applications: Clinical perspective, *J. Control. release*, **229** (2016) 23–36.
- [24] P. W. Burridge, G. Keller, J. D. Gold, and J. C. Wu, Production of de novo cardiomyocytes: human pluripotent stem cell

مواد زیستی و همچنین روش‌های تجویز و روش‌های درمانی وجود دارد که باید در نظر گرفته و بهینه‌سازی شوند. علاوه بر این، جدا از ارائه پشتیبانی مکانیکی لازم، پیچ قلبی باید بقای سلول‌های قلبی را بهبود بخشد و همچنین سازمان‌دهی فضایی و عملکردی آنها را در بافت قلب تقویت کند. اهداف آتی در این زمینه شامل طراحی منطقی داربست‌های رسانای الکتریکی برای حمایت از همگام سازی بیومواد با بافت بومی و تقویت بازسازی قلب است. در کل پتانسیل درمانی خوبی از نانوذرات زیست مواد نیز انتظار می‌رود که به عنوان پلتفرم تحویل دارو برای بازسازی میوکارد، آسیب دیدگی ایسکمی - ریتروپیک موضعی عمل کنند. با ارائه استراتژی‌های هدف‌گیری بهبودیافته برای کاهش عوارض جانبی سیستمیک و افزایش کارایی دارو، این نانو فرمول سازی‌های پلیمری در آینده راه خود را در عمل بالینی پیدا خواهند کرد. با این حال، در نهایت، موفقیت بیومواد (نانو) تا حد زیادی به سازگاری زیستی و کارایی بالینی آنها بستگی دارد. انتقال موثر داروها به قلب یک استراتژی مهم درمانی برای بیماری‌های مختلف قلبی است. نانوحامل‌ها در سیستم‌های دارورسانی هدفمند نوید فزاینده‌ای را نشان داده‌اند. موفقیت نانوحامل‌ها برای رساندن دارو به مکان‌های درمانی در قلب عمدتاً به مکان‌های هدف خاص، حامل‌های دارورسانی مناسب و لیگاندهای هدف‌گیری مؤثر بستگی دارد. تحویل داروی هدفمند موفقیت‌آمیز نشان دهنده رسوب خاص یک دارو در قلب با کمترین تأثیر بر سایر اندام‌ها پس از تجویز است.

مرجع‌ها

- [1] G. F. Tomaselli and D. P. Zipes, What causes sudden death in heart failure?, *Circ. Res*. **95** (2004)754–763.
- [2] F. Braunschweig, M. R. Cowie, and A. Auricchio, What are the costs of heart failure?, *Europace*, **13** (2011) ii13--ii17.
- [3] L. K. Kim et al., Rate of percutaneous coronary intervention for the management of acute coronary syndromes and stable coronary artery disease in the United States (2007 to 2011), *Am. J. Cardiol*, **114** (2014) 1003–1010.
- [4] A. J. Epstein, D. Polsky, F. Yang, L. Yang, and P. W. Groeneveld, Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008, *Jama*, **305** (2011)1769–1776.
- [5] D. Van Der Linde et al., Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis, *J. Am. Coll. Cardiol*, **58** (2011) 2241–2247.

- diameter biodegradable polymeric vascular grafts, *Tissue Eng. Part B Rev*, **19** (2013) 292–307.
- [42] R. R. Makkar et al., Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves, *N. Engl. J. Med.*, **373** (2015) 2015–2024.
- [43] C. Karuppusamy and P. Venkatesan, Role of nanoparticles in drug delivery system: a comprehensive review, *J. Pharm. Sci. Res.*, **9** (2017) 318.
- [44] M. Liu et al., Heart-targeted nanoscale drug delivery systems, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **10** (2014) 2038–2062.
- [45] M. N. Holme et al., Shear-stress sensitive lenticular vesicles for targeted drug delivery, *Nat. Nanotechnol.*, **7** (2012) 536–543.
- [46] Y. Wang et al., Biomimetic nanotherapies: red blood cell based core-shell structured nanocomplexes for atherosclerosis management, *Adv. Sci.*, **6** (2019) 1900172.
- [47] J. Bejarano et al., Nanoparticles for diagnosis and therapy of atherosclerosis and myocardial infarction: evolution toward prospective theranostic approaches, *Theranostics*, **8** (2018) 4710.
- [48] M. Madigan and R. Atoui, Therapeutic use of stem cells for myocardial infarction, *Bioengineering*, **5** (2018) 28.
- [49] K. Zhu, J. Li, Y. Wang, H. Lai, C. Wang, and others, Nanoparticles-assisted stem cell therapy for ischemic heart disease, *Stem Cells Int*, 2016 (2016).
- [50] Z. M. Binsalamah, A. Paul, A. A. Khan, S. Prakash, and D. Shum-Tim, Intramyocardial sustained delivery of placental growth factor using nanoparticles as a vehicle for delivery in the rat infarct model, *Int. J. Nanomedicine*, (2011) 2667–2678.
- [51] Y. Nakano et al., Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation, *Sci. Rep.*, **6** (2016) 29601.
- [52] K. Ichimura et al., A translational study of a new therapeutic approach for acute myocardial infarction: nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into reperfused myocardium reduces ischemia-reperfusion injury in a preclinical porcine model, *PLoS One*, **11** (2016) e0162425.
- differentiation and direct reprogramming, *Cell Stem Cell*, **10** (2012) 16–28.
- [25] S. Di Franco, C. Amarelli, A. Montalto, A. Loforte, and F. Musumeci, Biomaterials and heart recovery: cardiac repair, regeneration and healing in the MCS era: a state of the ‘heart’, *J. Thorac. Dis.*, **10** (2018) S2346.
- [26] V. Mironov, T. Trusk, V. Kasyanov, S. Little, R. Swaja, and R. Markwald, Biofabrication: a 21st century manufacturing paradigm, *Biofabrication*, **1** (2009) 22001.
- [27] R. D. Pedde et al., Emerging biofabrication strategies for engineering complex tissue constructs, *Adv. Mater.*, **29** (2017) 1606061.
- [28] A. Amirsadeghi, A. Jafari, L. J. Eggermont, S.-S. Hashemi, S. A. Bencherif, and M. Khorram, Vascularization strategies for skin tissue engineering, *Biomater. Sci.*, **8** (2020) 4073–4094.
- [29] A. Ferrini, M. M. Stevens, S. Sattler, and N. Rosenthal, Toward regeneration of the heart: bioengineering strategies for immunomodulation, *Front. Cardiovasc. Med.*, **6** (2019).
- [30] R. Aziz, M. Falanga, J. Purenovic, S. Mancini, P. Lamberti, and M. Guida, A Review on the Applications of Natural Biodegradable Nano Polymers in Cardiac Tissue Engineering, *Nanomaterials*, **13** (2023) 1374.
- [31] X. Wang et al., Engineering biological tissues from the bottom-up: Recent advances and future prospects, *Micromachines*, **13** (2021) 75.
- [32] Q. Hu, Z. Fang, J. Ge, and H. Li, Nanotechnology for cardiovascular diseases, *Innov.*, (2022).
- [33] H. H. Kyu et al., Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *Lancet*, **392** (2018) 1859–1922.
- [34] C. Schulte et al., Comparative analysis of circulating noncoding RNAs versus protein biomarkers in the detection of myocardial injury, *Circ. Res.*, **125** (2019) 328–340.
- [35] A. Perets, Y. Baruch, F. Weisbuch, G. Shoshany, G. Neufeld, and S. Cohen, Enhancing the vascularization of three-dimensional porous alginate scaffolds by incorporating controlled release basic fibroblast growth factor microspheres, *J. Biomed. Mater. Res. Part A An Off. J. Soc. Biomater. Japanese Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater.*, **65** (2003) 489–497.
- [36] C. D. Devillard and C. A. Marquette, Vascular tissue engineering: challenges and requirements for an ideal large scale blood vessel, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **9** (2021) 721843.
- [37] P. Klinkert, P. N. Post, P. J. Breslau, and J. H. Van Bockel, Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **27** (2004) 357–362.
- [38] R. Y. Kannan, H. J. Salacinski, P. E. Butler, G. Hamilton, and A. M. Seifalian, Current status of prosthetic bypass grafts: a review,” *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. An Off. J. Soc. Biomater. Japanese Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater.*, **74** (2005) 570–581.
- [39] M. Herring, A. Gardner, and J. Glover, Seeding endothelium onto canine arterial prostheses: the effects of graft design, *Arch. Surg.*, **114** (1979) 679–682.
- [40] A. Gubanski, J. Kupracz, D. Kostyla Pawel and Kaczorowska, and J. Wrobel, Application of the electret in alpha radiation sensor to measure the concentration of radon in selected ambient conditions, *J. Sensors*, **2019** (2019) 1–9.
- [41] A. J. Melchiorri, N. Hibino, and J. P. Fisher, Strategies and techniques to enhance the in situ endothelialization of small-