



التیام

eltiam.ivsa@gmail.com

ترمیم و بازسازی تاندون با نانوذرات

دارا عزیزی^۱، سارا جوانمردی^{۲*}

۱. دانش اموخته دوره دکتری عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

*S.javanmardi@tabrizu.ac.ir

چکیده

بافت تاندون دارای پتانسیل بازسازی محدودی می‌باشد و معمولاً تشکیل بافت اسکار باعث ایجاد خواص مکانیکی پایین می‌شود. نانوذرات را می‌توان به طرق مختلف برای بهبود ترمیم و بازسازی تاندون استفاده کرد که عبارت‌اند از ساخت داربست (افزایش قدرت و تحمل و یا خاصیت ضد چسبندگی، خواص ضد میکروبی و ضد التهابی) تا ژن درمانی. هدف این مقاله جمع‌بندی مهم‌ترین مطالعات مرتبط با کاربرد بالقوه نانوذرات برای بازسازی بافت تاندون است.

کلمات کلیدی: نانوذرات، جراحات تاندونی، داربست

مقدمه

دوره طولانی ۴-۱۲ ماه توصیه می‌شود. برای غلبه بر این مشکلات راهکارهای جدیدی بر اساس پیوند سلول‌های بنیادی و عوامل رشد پیشنهاد شده است (۳). توانایی چندین عامل رشد برای بهبود ترمیم و کاهش تشکیل بافت اسکار در مطالعات مختلف پیش بالینی توضیح داده شده است (۳). علاوه بر استفاده از فاکتور رشد و پیوند سلول‌های بنیادی، تحقیقات جدیدی بر لزوم توسعه داربست‌های نانوذرات برای بهبود ترمیم در آسیب‌های تاندون متمرکز گردیده است (۴). ساختار تاندون و ماتریکس خارج سلولی مرتبط، از مواد نانوذره تشکیل شده‌اند. به همین دلیل، در سال‌های اخیر علاقه‌مندی برای توسعه مواد نانو جدید برای بازسازی تاندون وجود دارد. با در نظر گرفتن

صدمات تاندون در اثر ضربه ایجاد می‌شوند، اما بیشتر آنها ناشی از ساییدگی و پارگی تدریجی تاندون در اثر استفاده بیش از حد یا پیری است (۱). آسیب تاندونی ممکن است ناگهانی به نظر برسد اما معمولاً ناشی از پارگی‌های بسیار ریز است که در طول زمان اتفاق افتاده است (۲). تاندون دارای پتانسیل بازسازی محدودی است و بیشتر اوقات تشکیل بافت اسکار، خواص مکانیکی با کیفیت پایین ایجاد می‌کند (۲). از نظر بالینی، بهبود تاندون آشیل معمولاً ۸-۴ هفته طول می‌کشد. با این حال، بازگشت کامل به فعالیت‌های ورزشی تنها پس از یک

استفاده می‌شود. دونرت و همکاران امکان بهبود حمل و نقل دارو را در طول یونتوفورزیس و فونوفورزیس با استفاده از نانوذرات طلا (GNPs) به عنوان حامل نانویی دارو مورد مطالعه قرار داده است (۵). استفاده از نانوذرات طلا فعال شده با دیکلوفناک دی اتیل آمونیوم را در درمان تاندینوپاتی در مدل حیوانی مطالعه شد. نتایج این مطالعه نشان داده که استفاده از نانوذرات طلا با تعدیل قوی پاسخ التهابی (کاهش $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$) همراه است که منجر به افزایش انتقال دارو به محل آسیب می‌شود (۵). نانوذرات طلا دارای خاصیت ضدالتهابی و سینرژیستی هستند که امکان انتقال داروی مورد استفاده و تقویت نقش درمانی یونتوفورزیس و فونوفورزیس را فراهم می‌نماید (۵)

نانوذرات منتقل کننده microRNA

انتقال اسید نوکلئیک در داخل بدن ترجیحاً با استفاده از ناقل‌های ویروسی منجر به نگرانی‌هایی در مورد ایمنی این روش‌ها در بیماران گردیده‌است (۶). با استفاده از فناوری نانو چندین نانوذره گسترش یافته‌اند که برای ژن‌درمانی به منظور جایگزینی ناقل‌های ویروسی و جلوگیری از عوارض جانبی آنها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۷). Zhou و همکاران استفاده از نانوذرات را به عنوان ناقل غیرویروسی برای ژن‌درمانی به منظور جلوگیری از تشکیل چسبندگی اطراف تاندون ارزیابی نموده و گزارش کردند که miRNA ها منجر به کاهش بیان ژن $TGF-b1$ (باعث ایجاد تغییرات فیبروتیک و تشکیل چسبندگی در بافت‌هایی مانند تاندون‌ها می‌گردد) در پلاسمید شده و سپس پلاسمیدهای تولید شده به منظور جلوگیری از چسبندگی اطراف تاندون، در نانوذرات PEI-poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) قرار داده می‌شوند (۷،۸). جالب اینجاست که آنها مطالعه خود را در شرایط آزمایشگاهی، با استفاده از محیط کشت تنوسیت‌های اولیه از تاندون خم‌کننده مرغ نژاد لگهورن و در داخل بدن با استفاده از همان نوع تاندون انجام دادند. تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده با استفاده از تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی، تکنیک‌های بیولوژیکی مولکولی و آزمایشات بیومکانیکی، بر پتانسیل

محدوده زیر ۱۰۰ نانومتر قانون کلاسیک فیزیک تغییر می‌نماید و در نتیجه خواص فیزیکی جدیدی ایجاد می‌شود که به محققان اجازه می‌دهد مواد جدیدی با خواص دقیق مانند اندازه و استحکام فراتر از محدوده متعارف تولید کنند. نانومواد برای بهبود بازسازی تاندون و کاهش شکل بافت اسکار و چسبندگی‌های فیبرینی پیشنهاد شده است. ابعاد نانوذرات (NPs) تقریباً زیر ۱۰۰ نانومتر می‌باشد. نانوذرات‌ها پلی ما بین مواد با اندازه معمولی و ساختارهایی در سطح اتمی می‌باشند. در واقع، مهندسی زیست‌پزشکی برای چندین دهه ویژگی‌های مهم (اندازه، قابلیت مغناطیس‌پذیری، عملکرد) مورد استفاده برای ایجاد راهکارهای درمانی جدید در زمینه‌های مختلف پزشکی (انکولوژی، بازسازی بافت، بیماری‌های عفونی، رادیولوژی و غیره) را مورد مطالعه قرار داده‌است. هدف این مقاله بررسی و بحث در مورد پیشرفت‌های فعلی در کاربردهای نانوذرات برای بازسازی بافت تاندون است. نانوذرات را می‌توان به روش‌های مختلف مورد استفاده قرار داد. این مواد در ساخت داربست، افزایش استحکام و استقامت و یا خواص ضد چسبندگی، خاصیت ضد میکروبی و خاصیت ضد التهابی همچنین به عنوان حامل ژن درمانی. برای استفاده از خاصیت ضد چسبندگی و ضد التهابی از ماتریکس خارج سلولی (ECM) و سطوح سلول استفاده می‌گردد. با استفاده از خواص ضدالتهابی برای کمک در عمل یونتوفورزیس (ورود یون‌ها به بدن به منظورهای درمانی) و فونوفورزیس (استفاده از التراسوند به منظور درمانی) همچنین نشانه گذاری و ردیابی سلول‌های بنیادی با MRI استفاده می‌گردد.

استفاده نانوذرات برای کاربردهای پزشکی

استفاده از نانو ذرات به عنوان سیستم منتقل کننده نانو برای درمان تاندونیت انجام شده است. خصوصاً، نانوذرات در یونتوفورزیس و فونوفورزیس که تکنیک‌هایی برای افزایش نفوذ داروها در پوست هستند، استفاده شده است. فونوفورزیس از امواج اولتراسوند و یونتوفورزیس از جریان پایین الکتریکی برای انتقال داروها از طریق پوست استفاده می‌کند. هر دو روش معمولاً برای درمان بیماری‌های التهابی مانند التهاب تاندون

(SF) معرفی شده است. کیتوزان [D-(1-4)-poly-b-glucosamine] پلی ساکاریدی پایدار، زیست سازگار، تجزیه پذیر و ضد میکروبی است که در بسیاری از زمینه‌های کاربردی از اهمیت بالایی برخوردار است. الیاف با روش‌های میکروبیولوژیکی، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، طیف سنجی مادون قرمز، مطالعات AFM و تجزیه و تحلیل گرماسنجی حرارتی آزمایش شدند (۱۱). فعالیت ضد میکروبی (نانوذرات وارد باکتری‌ها شده، سنتز ATP را مهار می‌نمایند و DNA را تغییر نمی‌دهد و زنجیره تنفسی را مسدود می‌کند) و پایداری حرارتی را افزایش می‌دهد (۱۱). این فیبر ممکن است یک ماده امیدوار کننده در ترمیم زخم و بازسازی تاندون باشد (۱۱، ۱۲). نانوذرات نقره (AgNPs) در غشای فیبری تجزیه پذیر (Poly L-lactide acid) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۲). غشاهای فیبرینی الکترونیسی شده به دلیل مساحت زیاد و ساختار متخلخل کنترل شده، موانع جذابی برای جداسازی بافت و تحویل دارو برای به دست آوردن مواد بارگذاری شده با دارو با خاصیت رهایش طولانی مدت هستند (۱۲). میکروسکوپ‌های الکترونی عبوری (TEM) الیاف نشان داد که نانو ذرات نقره در فیبرهای پلی لاکتیک اسید خاصیت آزادسازی یون نقره را دارند (۱۲). اثر ضد تکثیر غشاهای فیبرینی پلی لاکتیک اسید همراه با نانو ذرات نقره بر روی فیبروبلاست‌ها مشاهده شده و هیچ سمیت سلولی تشخیص داده نشد. گستره طیف موضعی ضد میکروبی غشاهای فیبرینی پلی لاکتیک اسید همراه با نانو ذرات نقره علیه باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، سودوموناس آروژنوزا تایید شده است. این ویژگی‌ها یونهای نقره را برای درمان سریع ضد چسبندگی همراه با پیشگیری زودهنگام از عفونت مناسب می‌کند. در واقع، پیشگیری از چسبندگی باکتریایی باید به کاهش عفونت مرتبط با دستگاه کمک کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که غشاهای فیبرینی پلی لاکتیک اسید همراه با نانو ذرات نقره تأثیر قابل توجهی در جلوگیری از چسبندگی و تکثیر سلولی بدون سمیت سلولی قابل توجه دارد (۱۲). ترکیبی از ایبوپروفن (IBU) و یون نقره برای کاهش

نانوذرات PLGA به عنوان یک عامل نوآور و کارآمد برای انتقال ژن در تاندون تاکید می‌کند. در حقیقت، انتقال miRNA توسط نانوذرات PLGA منجر به مهار بیان ژن TGF-b1 شده که به نوبه خود باعث ترمیم تاندون می‌گردد (۸). نتایج این مطالعه نشان داد که استحکام تاندون‌های گروه تحت درمان به دلیل پایین بودن مهاجرت سلول‌ها، تکثیر، چسبندگی، آپوپتوز و ترشح ECM مربوط به مهار ژن TGF-b1 کمتر از گروه کنترل می‌باشد. نویسندگان به این نتیجه رسیدند که صرفاً مهار بیان ژن TGF نمی‌تواند به اثر درمانی مطلوب تاندون آسیب دیده برسد در نتیجه با ترکیب پلاسمید حاوی miRNA TGF-b1 با دیگر miRNA برای سایر ژنهای فاکتور رشد، می‌توان نتایج بهتری در ترمیم تاندون به دست آورد، که به صورت هم‌زمان توسط نانوذرات منتقل می‌گردد (۸). عملکردهای نانوذرات مزوپروس سیلیکا (MSN) با L-هیستیدین نشان از کارایی بهتری از MSN با هیستیدین کاربردی شده در انتقال سلول‌ها نسبت به MSN با ایمیدازول یا آمینو کاربردی شده است (۹). این مطالعه به صورت *in vitro* و *in vivo* در تاندون آشیل موش انجام گردید (۹). عملکرد ژن منتقل کننده در شرایط آزمایشگاهی خوب ولی در شرایط *in vivo* کمتر بود (۹). با این حال، مطالعات بیشتری در زمینه اصلاح MSN جهت افزایش پتانسیل آنها به عنوان سیستم منتقل کننده اسید نوکلئیک برای درمان آسیب‌های تاندون در حال انجام است.

نانوذرات جهت ساخت داربست

داربست های بیولوژیکی یا صناعی برای حمایت مکانیکی از تاندون در طول روند بهبودی معرفی شده است (۱۰). در طب پزشکی بازساختی، داربست ها اغلب در ترکیب با فاکتورهای رشد و سلول‌های بنیادی برای حمایت ساختاری (مکانیکی) و بیولوژیکی برای بهبود بافت استفاده می‌شوند. در مهندسی بافت، داربست‌ها همچنین می‌توانند با استفاده از نانوذرات، ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی جدیدی به آنها بدهند (۱۱). داربستی برای تولید الیاف زیستی کاربردی حاوی الیاف ابریشم (SF) با روکش کیتوزان و آغشته به نانوذرات نقره (-Ag-C)

می‌گیرد. از نانوبلورهای سلولزی (CNCs) به عنوان نانوکامپوزیت‌های پلیمری تقویت کننده استفاده شده است. محققین امکان ساخت نانوالیاف بافته نشده، الکتروریسی شده، همراستا و تک محوری از سلولز پنبه و کاربرد بالقوه آنها در مهندسی بافت را ارزیابی کردند. بررسی مورفولوژی از تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان داد که اکثر نانوالیاف سلولز به دست آمده در یک راستا هستند و با ترکیب نانو بلورهای سلولزی می‌توان مورفولوژی یکنواخت‌تری را بدست آورد. آزمایشات کشت سلولی نشان داد که سلولز الکتروریسی شده و تقویت شده با نانو بلورهای سلولزی باعث اتصال و تکثیر سلول‌های فیبروبلاست در کل داربست می‌شود (۱۵).

نانوذرات جهت ترمیم تاندون (اثر ضد میکروبی، اثر ضد چسبندگی، تلفیق و ترکیب ماتریکس خارج سلولی)

نانوذرات نقره به عنوان عامل ضد میکروبی شناخته شده‌اند زیرا مانع سنتز ATP در میکروارگانیسم‌ها می‌گردند، DNA را از بین می‌برند و زنجیره تنفسی را مسدود می‌کنند. نانو ذرات نقره نه تنها اثر ضد میکروبی دارند، بلکه به دلیل اثرات ضد التهابی آنها قادر به تسریع بهبود زخم‌های سوختگی هستند (۱۶، ۱۷، ۱۸).

اثرات نانوذرات نقره در روند بهبود تاندون آشیل موش صحرایی در شرایط *in vitro* و *in vivo* مورد بررسی قرار گرفته است. در ارزیابی آزمایشگاهی، نشان داده شده که نانوذرات نقره تکثیر سلول‌های اولیه تنوسیت و تولید اجزای ماتریکس خارج سلولی را افزایش می‌دهد. در ارزیابی *in vivo*، قدرت کششی گروه تحت درمان با نانوذرات در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافته بود. نانوذرات نقره روند بهبود تاندون را تسریع کرده و باعث بهبود کیفیت ماتریکس خارج سلولی (فیبرهای کلاژن با کیفیت بیشتر و بهتر) می‌شود. نانوذرات نقره از طریق تقویت تکثیر سلولی و تحریک تولید کلاژن و پروتئوگلیکانها سبب بهبود تاندون می‌شود. همچنین نانوذرات نقره با خاصیت ضد التهابی باعث کاهش تشکیل بافت اسکار و چسبندگی می‌شود (۱۹). توانایی نانوذرات (NPs) در تعدیل

آسیب‌های کلیوی و کبدی ناشی از دوز بالای یون نقره تهیه شده، در حالی که اثر ضد چسبندگی مناسب را همچنان حفظ کردند (۱۳). همچنین در این مطالعه آزمایشگاهی، نشان داده شد که غشای فیبرینی پلی لاکتیک اسید همراه با یون های باردار نقره و ایبوپروفن (Ag/IBU) نه تنها از چسبندگی و تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند بلکه از طریق انتشار پایدار یونهای نقره و ایبوپروفن (IBU) از عفونت باکتریایی جلوگیری می‌کند (۱۳).

در مطالعه‌ی دیگر، پلی لاکتیک اسید با فاکتورهای رشد (محل اتصال هپارین به فاکتور رشد فیبروبلاست اساسی [bFGFs]) همراه شده بود، نشان داده شد که bFGF باعث ایجاد رگ‌زایی، تمایز سلولی، مهاجرت، تکثیر و سنتز ماتریکس در شرایط *in vivo* و *in vitro* در انواع تاندون‌ها می‌شود. عوامل رشد را می‌توان برای ارتقاء تمایز سلول‌های تاندون استفاده کرد، اما یکی از محدودیت‌های اصلی مربوط به استفاده از آنها در بالین به دلیل عدم تنوع زیستی ضعیف آنها در داخل بدن است. راه ممکن برای غلبه بر این مشکل استفاده از عوامل رشد همراه با داربست است. در این مطالعه، یکی از نانوذرات شیشه‌ای دکستران (DGNs) همراه شده با bFGF به صورت فیبر کولیمر پلی لاکتیک اسید الکتروریسی شد تا فعالیت بیولوژیکی bFGF را به طور پایدار حفظ کند و در نتیجه باعث بهبود التیام تاندون و همزمان جلوگیری از چسبندگی اطراف تاندون شود (۱۴).

تجزیه و تحلیل داده‌ها در شرایط *in vitro* و *in vivo* تاندون آشیل موش صحرایی نشان داد که کارایی کپسوله کردن پروتئین غشای پلی لاکتیک اسید همراه با bFGF/DGNs در مدت نزدیک ۳۰ روز مناسب است. غشای فیبرینی پلی لاکتیک اسید همراه با bFGF/ DGN می‌تواند فاکتور رشد bFGF را به طور پایدار آزاد کرده و فعالیت زیستی فاکتور رشد bFGF را بهتر سازد. محققین به این نتیجه رسیدند که غشای پلی لاکتیک اسید همراه با bFGF/DGNs می‌تواند از فعالیت زیستی فاکتور رشد bFGF به منظور بهبود تاندون و جلوگیری از چسبندگی همزمان محافظت کند (۱۴). اخیراً، نانو سلولز برای طراحی داربست مورد استفاده قرار

نتیجه گیری

ساختار تاندونها و ماتریکسهای خارج سلولی مرتبط از نانومواد تشکیل شده‌اند. به همین دلیل، در سال‌های اخیر علاقه به استفاده از نانومواد برای بازسازی تاندون در بین محققین رو به افزایش است. نانوذرات که تقریباً اندازه آنها کمتر از ۱۰۰ نانومتر است، نشان‌دهنده پلی بین مواد با اندازه معمولی است. در این مقاله مروری، سعی شده نقش نانوذرات در بهبود التیام تاندون (اثرات ضد التهابی و ضد میکروبی همچنین ضد چسبندگی نانوذرات، استفاده از نانوذرات در ترکیب نانوکامپوزیت‌ها به عنوان داربست، نانوذرات حامل ژن درمانی و سیستم‌های دارورسان نانوذره ای، نشان دار TSC ها برای MRI) توضیح داده شود. ارزیابی ایمنی و سمیت این نانوذرات در بدن نکته مهمی است که قبل از استفاده بالینی آنها باید مورد توجه قرار گیرد. برای یافتن بهترین رویکرد برای بازسازی تاندونها، کارهای بیشتری باید انجام شود. نانو تکنولوژی پتانسیل بزرگی در این زمینه دارد. که به چالشی چندرشته‌ای تبدیل شده است، همکاری بین جراحان و متخصصان نانو تکنولوژی می‌تواند این چالش را حل نماید.

پاسخ‌های سلولی و خواص مکانیکی ماتریکس خارج سلولی نشان داده است (۲۱،۲۰).

نانوذرات و تصویر برداری با تشدید مغناطیسی (MRI)

از نانوذرات می‌توان برای بهبود کیفیت MRI استفاده کرد. سلول‌های بنیادی تاندون (TSCs) نشان‌دار شده با نانوذرات اکسید آهن فوق مغناطیسی (SPIO) برای ردیابی TSCs در داخل بدن با استفاده از MRI مورد مطالعه قرار گرفته است. اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان برای ترمیم تاندون‌های آسیب دیده استفاده می‌شوند، اما اغلب باعث تشکیل استخوان در تاندون‌های بهبود یافته می‌شوند. بنابراین، TSC ها ممکن است مناسب‌تر از BMSC ها برای ترمیم موثر آسیب‌های حاد و مزمن تاندون یا رباط باشند. در مطالعه‌ای TSCs خرگوش مورد استفاده قرار گرفت نتایج این مطالعه نشان داد که TSC ها ویژگی‌های بیولوژیکی خود را حفظ کرده و با MRI قابل ردیابی هستند (۲۲).

منابع

1. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Author manuscript; available in PMC 2016 Jun 1. Published in final edited form as. *J Orthop Res*. 2015;33(6):832-9.
2. Molloy A, Wood EV. Complications of the treatment of Achilles tendon ruptures. *Foot and ankle clinics*. 2009 Dec 1;14(4):745-59.
3. Sahni V, Tibrewal S, Bissell L, S Khan W. The role of tissue engineering in achilles tendon repair: a review. *Current stem cell research & therapy*. 2015 Jan 1;10(1):31-6.
4. Oragui E, Sachinis N, Hope N, Khan WS, Adesida A. The use of nanotechnology in tendon regeneration and repair. *Journal of stem cells*. 2012 Apr 1;7(2):121.
5. Dohnert, M.B., Ferreira, G.K., Silveira, P.C., Zanoni, E.T., Dohnert, L.H., de Souza, C.T., et al. Inflammatory cytokines content in Achilles tendinopathy after phonophoresis treatment combined with gold nanoparticles and diclophenac diethylammonium in rats. *Inflammation*. 2015; 38, 1044-1049.
6. Vannucci L, Lai M, Chiappesi F, Ceccherini-Nelli L, Pistello M. Viral vectors: a look back and ahead on gene transfer technology. *New Microbiol*. 2013 Jan 1;36(1):1-22.
7. Estevanato L, Cintra D, Baldini N, Portilho F, Barbosa L, Martins O, Lacava B, Miranda-Vilela AL, Tedesco

- AC, Báo S, Morais PC. Preliminary biocompatibility investigation of magnetic albumin nanosphere designed as a potential versatile drug delivery system. *International journal of nanomedicine*. 2011;6:1709.
8. Zhou Y, Zhang L, Zhao W, Wu Y, Zhu C, Yang Y. Nanoparticle-mediated delivery of TGF- β 1 miRNA plasmid for preventing flexor tendon adhesion formation. *Biomaterials*. 2013 Nov 1;34(33):8269-78
 9. Brevet, D., Hocine, O., Delalande, A., Raehm, L., Charnay, C., Midoux, P., et al. Improved gene transfer with histidine-functionalized mesoporous silica nanoparticles. *Int.J.Pharm.* 2014;471197-205.
 10. Longo UG, Lamberti A, Petrillo S, Maffulli N, Denaro V. Scaffolds in tendon tissue engineering. *Stem cells international*. 2012 Jan 1;2012.
 11. Karthikeyan K, Sekar S, Devi MP, Inbasekaran S, Lakshminarasaiah CH, Sastry TP. Fabrication of novel biofibers by coating silk fibroin with chitosan impregnated with silver nanoparticles. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2011 Dec 1;22(12):2721-6.
 12. Liu S, Zhao J, Ruan H, Wang W, Wu T, Cui W, Fan C. Antibacterial and anti-adhesion effects of the silver nanoparticles-loaded poly (L-lactide) fibrous membrane. *Materials Science and Engineering: C*. 2013 Apr 1;33(3):1176-82.
 13. Chen, S., Wang, G., Wu, T., Zhox, X., Liu, S., Li, G., et al. Silver nanoparticles/ibuprofen-loaded poly (L-lactide) fibrous membrane anti-infection and anti-adhesion effects. *Int.J.Mol.Sci.* 2014;15,14014-14025
 14. Liu S, Qin M, Hu C, Wu F, Cui W, Jin T, Fan C. Tendon healing and anti-adhesion properties of electrospun fibrous membranes containing bFGF loaded nanoparticles. *Biomaterials*. 2013 Jun 1;34(19):4690-701.
 15. He X, Xiao Q, Lu C, Wang Y, Zhang X, Zhao J, Zhang W, Zhang X, Deng Y. Uniaxially aligned electrospun all-cellulose nanocomposite nanofibers reinforced with cellulose nanocrystals: scaffold for tissue engineering. *Biomacromolecules*. 2014 Feb 10;15(2):618-27.
 16. Klueh U, Wagner V, Kelly S, Johnson A, Bryers JD. Efficacy of silver-coated fabric to prevent bacterial colonization and subsequent device-based biofilm formation. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2000;53(6):621-31.
 17. Kumar R, Howdle S, Münstedt H. Polyamide/silver antimicrobials: effect of filler types on the silver ion release. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2005 Nov;75(2):311-9.
 18. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, Holt K, BV J. Kouri, JT Ramirez and MJ Yacaman 2005. *Nanotechnology*.;16:2346-53.
 19. Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U, Schramel P, Heyder J. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environmental health perspectives*. 2001 Aug;109(suppl 4):547-51.
 20. Fisher JW, Sarkar S, Buchanan CF, Szot CS, Whitney J, Hatcher HC, Torti

- SV, Rylander CG, Rylander MN. Photothermal response of human and murine cancer cells to multiwalled carbon nanotubes after laser irradiation. *Cancer research*. 2010 Dec 1;70(23):9855-64.
21. Kwan KH, Liu X, To MK, Yeung KW, Ho CM, Wong KK. Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2011 Aug 1;7(4):497-504.
22. Yang Y, Zhang J, Qian Y, Dong S, Huang H, Boada FE, Fu FH, Wang JH. Superparamagnetic iron oxide is suitable to label tendon stem cells and track them in vivo with MR imaging. *Annals of biomedical engineering*. 2013 Oct 1;41(10):2109-19.

Abstract in English

Nanoparticles for Tendon Healing and Regeneration

Dara Azizi¹, Sara Javanmardi ^{2*}

1. Graduated, Faculty of Veterinary medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

s.javanmardi@tabrizu.ac.ir*

Tendon tissue has limited regeneration potential and usually the consequent formation of scar tissue causes inferior mechanical properties. Nanoparticles could be used in different way to improve tendon healing and regeneration, ranging from scaffolds manufacturing (increasing the strength and endurance or anti-adhesions, anti-microbial, and ante inflammatory properties) to gene therapy. This paper aims to summarize the most relevant studies showing the potential application of nanoparticles for tendon tissue regeneration.

Keywords: nanoparticles, tendon injuries, scaffold