Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 67, Volume 17, Issue 3

Check for updates

Review Article

Recent Advancements in the Usage of Polymeric Nanoparticles for Asthma Treatment

Ali Haghbin[1], Amirahmad Alizadeh Niknam[2], Molood Safarirad[3], Peyman Feizi[4], Ahmad Vosughimotlagh[1*]

[1] Assistant Professor of Allergy and Clinical Immunology, Department of Pediatrics, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
[2] School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
[3] Assistant Professor of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
[4] Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

***Corresponding author:** Ahmad Vosughimotlagh, Assistant Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. Email: dr.ahmadvosughi@yahoo.com

DOI: 10.22034/NKUMS.17.3.11

How to Cite this Article:
Haghbin A, Alizadeh Niknam A, Safarirad M, Feizi P, Vosughimotlagh A. Recent Advancements in the Usage of Polymeric Nanoparticles for Asthma Treatment. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(3): 11-30. DOI: 10.22034/NKUMS.17.3.11

Received: 2 July 2025
Accepted: 25 August 2025

Keywords:
Asthma
Drug carriers
Polymeric nanoparticles

Abstract

Introduction: Asthma, a chronic inflammatory disorder of the airways, is marked by symptoms, including dyspnea, persistent cough, and wheezing. The pathophysiology of asthma involves sustained airway inflammation, often characterized by a significant eosinophilic infiltrate in lung tissue. This study aimed to explore the potential applications of nanotechnology in asthma therapeutics and help to develop effective asthma treatments.

Method: In this review study, the articles from 2010 to 2025 were collected by searching the databases ISI Web of Science, Science Direct, Scopus, PubMed, and Google Scholar, and using their content. Combined keywords, such as “Asthma”, “Polymeric Nanoparticles”, “PHPMA”, “PLGA”, and “PAMAM”, were used to search these databases. The articles were screened based on the relevance of the title and abstract, and irrelevant articles were excluded.

Results: Current treatments for asthma, such as inhaled glucocorticoids, beta-agonists, and leukotriene antagonists, face challenges, such as side effects and drug resistance. In recent years, nanotechnology has become an innovative approach to asthma management. Polymeric nanoparticles, including chitosan, PLGA, PAMAM, and PHPMA, have been acknowledged as effective drug carriers due to their biocompatibility, capacity to regulate drug release, and improve bioavailability.

Conclusion: These nanoparticles have great potential for enhancing asthma treatment by facilitating targeted drug delivery, decreasing the necessary dosage, and safeguarding the drug from degradation. This review study examined the application of polymeric nanoparticles in asthma treatment, compared them with lipidic nanoparticles, and discussed the role of nanotechnology in novel therapeutic and diagnostic approaches for asthma. It emphasized the necessity of expanding this technology to improve the effectiveness of treatment.

Copyright © 2025 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۷، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

مقاله مروری

پیشرفت‌های اخیر در استفاده از نانوذرات پلیمری برای درمان آسم

علی حق‌بین[۱]، امیراحمد علیزاده‌نیکنام[۲]، مولود صفاری‌راد[۳]، پیمان فیضی[۴]، احمد وثوقی مطلق[۱*]

[۱] استادیار آلرژی و ایمونولوژی بالینی، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۲] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۳] استادیار غدد درون‌ریز و متابولیسم (کودکان)، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۴] مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

***نویسنده مسئول:** احمد وثوقی مطلق، استادیار آلرژی و ایمونولوژی بالینی، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: dr.ahmadvosughi@yahoo.com

DOI: 10.22034/NKUMS.17.3.11

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

واژگان کلیدی:
آسم
حامل‌های دارویی
نانو ذرات پلیمری

چکیده

مقدمه: آسم، بیماری التهابی مزمن راه‌های هوایی، با نشانه‌هایی مانند تنگی نفس، سرفه و خس‌خس سینه مشخص می‌شود. این عارضه به دلیل التهاب مداوم و حضور ائوزینوفیل‌ها در بافت ریه، نیازمند رویکردهای درمانی پیچیده است. این مطالعه در جهت شناسایی پتانسیل‌های بالقوه فناوری نانو جهت درمان آسم و کمک به توسعه درمان‌های موثر بر آسم صورت گرفته‌است.

روش کار: در این مرور، مقالات منتشرشده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Science، Science Direct، Scopus، PubMed و Google Scholar گردآوری و محتوای آن‌ها مورد استفاده قرار گرفت. برای جستجو از کلیدواژه‌های ترکیبی مانند Asthma، Polymeric Nanoparticles، PHPMA، PLGA، PAMAM بهره گرفته شد. مقالات ابتدا بر اساس عنوان و چکیده غربالگری و مقالات غیرمرتبط حذف شدند.

یافته‌ها: درمان‌های رایج، از جمله گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، بتا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های لکوترین، با چالش‌هایی مانند عوارض جانبی و مقاومت دارویی مواجه هستند. در سال‌های اخیر، فناوری نانو به عنوان رویکردی نوآورانه برای مدیریت آسم مورد توجه قرار گرفته است. نانوذرات پلیمری، نظیر کیتوزان (CS)، PLGA، PAMAM و PHPMA، به دلیل زیست‌سازگاری، توانایی کنترل آزادسازی دارو و افزایش دسترسی زیستی، به عنوان حامل‌های دارویی کارآمد شناخته شده‌اند.

نتیجه‌گیری: این نانوذرات با امکان تحویل هدفمند دارو، کاهش دوز مورد نیاز و محافظت از دارو در برابر تخریب، قابلیت بالایی در بهبود درمان آسم دارند. این مقاله مروری به بررسی کاربرد نانوذرات پلیمری در درمان آسم، مقایسه آن‌ها با نانوذرات لیپیدی و نقش نانوتکنولوژی در روش‌های نوین درمانی و تشخیصی آسم می‌پردازد و بر ضرورت توسعه این فناوری برای بهبود اثربخشی درمان تاکید دارد.

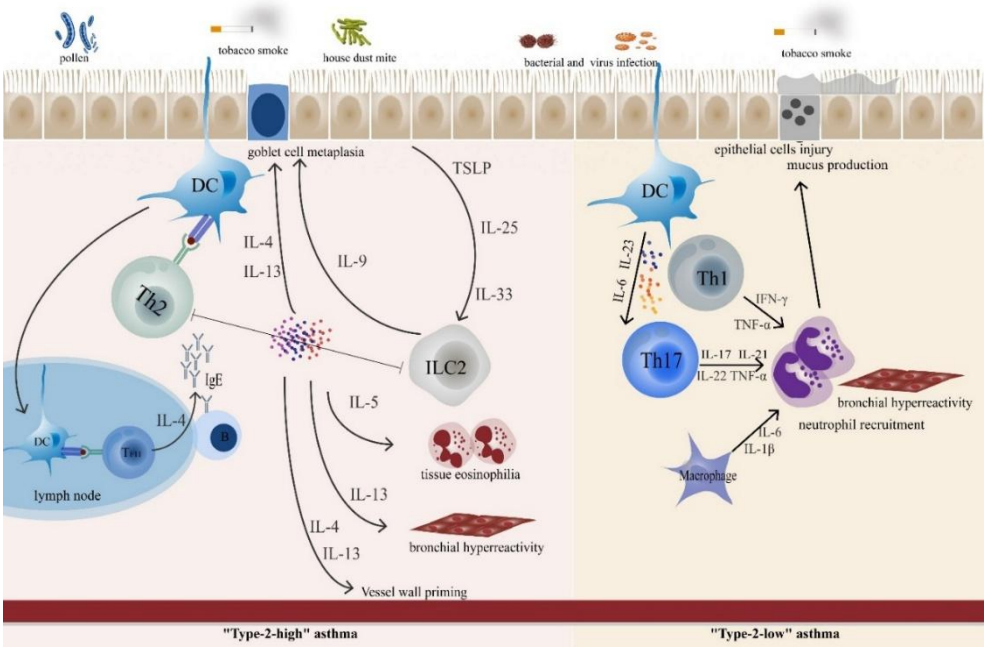
مقدمه

آسم یک بیماری التهابی مزمن راه هوایی است که با واکنش بیش از حد راه هوایی، Airway hyperresponsiveness (AHR)، انفیلتراسیون ائوزینوفیل، ترشح بیش از حد موکوس، بازسازی راه هوایی، انسداد برگشت‌پذیر جریان هوا و تکثیر سلول‌های جامی مشخص می‌شود. تظاهرات بالینی شامل سرفه مکرر، خس‌خس سینه و تنگی نفس می‌باشد [۱]. آسم می‌تواند توسط تعدادی از عوامل، تحریک یا تشدید شود. از جمله محرک‌های ایمنی مانند ایمونوگلوبولین E اختصاصی آلرژن (IgE) و محرک‌های غیرایمنی ناشی از ورزش یا برخی داروها [۲]. علاوه بر این، ژنتیک و چاقی نیز از منابع اصلی آسم هستند. تا سال ۲۰۲۵، جمعیت جهانی آسم ممکن است به ۴۰۰ میلیون نفر برسد [۳].

آسم به روش‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شود. محبوب‌ترین طبقه‌بندی در سال‌های اخیر، عمدتا بر اساس انواع التهاب و سلول‌های ایمنی درگیر است که می‌توان آن‌ها را به زیرگروه T helper 2-high و T helper 2-low یا Th2-high و Th2-low تقسیم کرد [۴، ۵]. مشخصه زیرگروه Th2-high انفیلتراسیون قابل توجه ائوزینوفیل‌ها به راه‌های هوایی می‌باشد، در حالی که زیرگروه Th2-low با انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها شناخته می‌شود [۶]. سایتوکین‌هایی مانند IL-4، IL-5 و IL-13 که توسط سلول‌های Th2 آزاد می‌شوند، در پیشرفت زیرگروه Th2-high آسم نقشی اساسی دارند. ترشح این سیتوکین‌ها ارتباط نزدیکی با التهاب برونشی، اسپاسم عضلات صاف و ترشح بیش از حد مخاط راه‌های هوایی دارد. همچنین، این فرآیند منجر به ریمادلینگ غیرقابل برگشت راه‌های هوایی، فیبروز بیش از حد و ایجاد اسکار ناشی از رسوب کلاژن شده که در نهایت روند بیماری را تشدید می‌کند [۷]. در زیرگروه Th2-low آسم، که به عنوان آسم شدید نیز شناخته می‌شود، T helper 17 (Th17) نقش اصلی را در پاتولوژی آن اعمال

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

می‌کند [۴]. سطوح سیتوکین‌های Th17 در بافت‌های بیماران مبتلا به آسم شدید به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و به‌عنوان یک عامل کلیدی در این نوع آسم شناسایی شده‌اند [۸، ۹] (شکل ۱). صرف‌نظر از نوع آسم، کاهش سریع التهاب در راه‌های هوایی و جلوگیری از فعال‌سازی بیش از اندازه مکانیسم‌های حساسیت آلرژن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.



شکل ۱: مقایسه‌ی پاتوفیزیولوژی آسم Th2-low و Th2-high [۹]

درمان آسم عمدتا بر مبنای دارودرمانی است. گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی اساس درمان محسوب می‌شوند. پس از اتصال اختصاصی گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده‌های مربوطه، این داروها می‌توانند بیان عوامل pro-inflammatory را کاهش داده، از فعال‌سازی بیش از حد مسیرهای سیگنال‌دهی مانند nuclear factor kappa-B (NF-κB) و mitogen-activated protein kinase (MAPK) جلوگیری کرده و افزایش تعداد سلول‌های التهابی را مهار کنند تا به تسکین علائم آسم کمک شود [۱۰-۱۲]. با این حال، مصرف طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است باعث ایجاد مقاومت دارویی و بروز عوارض جانبی متعددی، از جمله پوکی‌استخوان، کاهش رشد در کودکان و دیابت شود [۱۳، ۱۴]. در سال‌های اخیر، با در نظرگرفتن میزان پای‌بندی بیماران به درمان، گلوکوکورتیکوئیدها به صورت ترکیبی با سایر داروها و در دوزهای کم به کار گرفته شده‌اند تا بتوان به‌طور موثرتری از بروز عوارض جانبی جلوگیری کرد [۱۰، ۱۵]. علاوه بر این، تئوفیلین با بازگرداندن حساسیت بافتی نسبت به استروئیدها و افزایش سطح هیستون دِ استیلاز ۲، (HDAC2) deacetylase، می‌تواند التهاب راه‌های هوایی را کاهش دهد [۱۶، ۱۷]. با این وجود، تئوفیلین دارای عوارض جانبی متعددی می‌باشد، از جمله حالت تهوع، سردرد و تشنج [۱۸]. همچنین، بتا آگونیست‌های طولانی اثر و آنتاگونیست‌های موسکارینی نیز به‌طور معمول در درمان آسم به کار می‌روند و با مهار thymic stromal lymphopoietin (TSLP) messenger RNA (mRNA) در برونش، می‌توانند پاسخ التهابی را سرکوب کنند [۱۹، ۲۰]. با این همه، با پیشرفت سریع علم و فناوری روش‌های درمانی متعددی برای درمان آسم توسعه یافته‌اند. لکوترین‌ها با تحریک مسیرهای التهابی در جریان واکنش‌های آلرژیک در مجاری تنفسی ایفای نقش می‌کنند، در نتیجه آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین‌ها می‌توانند با مهار ترشح افزایش‌یافته مخاط، برونکوکانسترکشن (انقباض نایژه‌ها) و التهاب مجاری تنفسی، اثرات درمانی داشته باشند [۲۱، ۲۲]. در مطالعات اخیر، لوکوترین‌ها به‌عنوان واسطه‌های لیپیدی کلیدی در بیماری‌های آلرژیک، به‌عنوان اهداف جدید درمان آسم نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۱]. لوکوترین‌ها در طول واکنش‌های آلرژیک در راه‌های هوایی باعث ایجاد التهاب می‌شوند و آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین می‌توانند از طریق مهار افزایش ترشح مخاط، برونکواسپاسم و التهاب مجاری هوایی اثرات درمانی داشته باشند [۲۱، ۲۲]. در حال حاضر، درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، روز به روز مورد توجه قرار می‌گیرند. چندین آنتی‌بادی مونوکلونال، از جمله آنتی‌بادی‌های ضد IgE (omalizumab)، آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده IL-33 (CNTO 7160)، آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده IL-4Rα (dupilumab) و آنتی‌بادی‌های ضد IL-5 (mepolizumab and reslizumab) هم‌اکنون در مراحل آزمایشات بالینی قرار داشته یا در حال ارزیابی هستند [۲]. آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای ضدآلرژی نیز نقش مهمی در درمان آسم ایفا می‌کنند. مسدودکننده‌های خاص گیرنده‌های هیستامین با قطع سیگنال‌دهی هیستامین، التهاب ریه را بهبود می‌بخشند [۲۳، ۲۴]. داروهای ضد آلرژی مانند لوراتادین یا ستریزین به عنوان درمان‌های مکمل در آسم به خوبی تحمل می‌شوند [۲۵]. قابل ذکر است که برخی از آنتی‌هیستامین‌ها ممکن است عوارض جانبی نظیر خواب‌آلودگی و ایجاد آریتمی‌های قلبی جدید را به همراه داشته باشند و به همین دلیل در

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

برخی کشورها اجازه استفاده از آن‌ها وجود ندارد [۲۶]. اگرچه، معرفی درمان‌های جدید در سال‌های اخیر اثرات درمانی آسم را بهبود بخشیده است، اما به دلیل تفاوت‌های فردی بیماران، پاسخ به درمان به‌شدت متغیر است [۷]. از این رو، نیاز فوری به توسعه درمان‌های موثرتر برای آسم احساس می‌شود.

در سال‌های اخیر، فناوری نانو در کاربردهای پزشکی و داروسازی مدرن به‌طور گسترده‌ای توسعه یافته است. مواد نانو نه تنها مزایای آشکاری در بهبود فارماکوکینتیک، افزایش مدت گردش خون و کاهش سمیت داروها دارند، بلکه امکان تحویل هدفمند دارو، کندکردن آزادسازی دارو و افزایش حلالیت داروها را نیز فراهم می‌کنند [۲، ۲۷]. به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد مانند اندازه قابل کنترل، سازگاری زیستی مناسب و سمیت سلولی پایین، مواد نانو به کانون توجه پژوهشگران در حوزه‌های مختلف تبدیل شده‌اند [۲۸، ۲۹]. انواع متعددی از نانومواد و میکروموادها، مانند نانوذرات پلیمری، نانوذرات چربی جامد، مواد نانوی مبتنی بر وزیکول‌های خارج سلولی و نانوذرات فلزی، در درمان آسم مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از این میان، نانوذرات پلیمری به دلیل قابلیت تغییرپذیری بالا و سایر مزایای فراوان، به عنوان محبوب‌ترین و موثرترین حامل‌های دارویی شناخته می‌شوند. نانوذرات نه تنها زیست‌دسترس‌پذیری داروهای هورمونی را افزایش داده و تعداد دفعات تجویز این داروها را کاهش می‌دهند، بلکه با ایفای نقش به‌عنوان حامل داروهای پروتئینی و اسیدنوکلئیکی و جلوگیری از تجزیه سریع آن‌ها در بدن، نقش برجسته‌ای در درمان آسم ایفا می‌کنند. در این مطالعه مروری، به کاربرد نانومواد با تمرکز بر نانو مواد پلیمری در درمان آسم می‌پردازیم و امیدواریم که این موضوع ایده‌های نوینی را برانگیخته و تلاش‌های بیشتری را در جهت گسترش استفاده از فناوری نانو در درمان آسم پدید آورد.

روش کار

این مطالعه مروری نظام‌مند با هدف بررسی جامع کاربرد نانوذرات پلیمری در درمان آسم انجام شد. جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر شامل ISI Web of Science، Science Direct، Scopus، PubMed و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های ترکیبی مانند Asthma، Polymeric Nanoparticles، PHPMA، PLGA، PAMAM صورت گرفت. محدوده زمانی جستجو مقالات منتشرشده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ را پوشش داد. در مرحله نخست، مقالات بر اساس ارتباط عنوان و چکیده غربالگری شدند. پس از حذف مطالعات نامرتبط، ۱۴۸ منبع (شامل ۹۰ درصد مقالات پژوهشی و ۱۰ درصد مطالعات مروری) بر مبنای معیارهای کیفیت روش‌شناسی، نوآوری، و اعتبار علمی انتخاب گردیدند. داده‌های استخراج شده در چهار محور اصلی سازماندهی شدند که شامل مقایسه عملکرد نانوذرات پلیمری و لیپیدی، کاربردهای اختصاصی نانو پلیمرها در سیستم‌های رهایش دارو، نقش نانوتکنولوژی در درمان‌های نوین و کاربردهای تشخیصی نانومواد در آسم می‌باشند. یافته‌ها با رویکردی انتقادی و با توجه به آخرین دستاوردهای نانوپزشکی تنفسی تلفیق گردیدند. رویکرد تطبیقی به‌کاررفته در این مطالعه امکان شناسایی شکاف‌های تحقیقاتی و ارائه چشم‌اندازهای آینده را فراهم نموده است.

نانوذرات پلیمری در مقابل نانوذرات لیپیدی

لیپوزوم‌ها، وزیکول‌های کروی‌شکلی هستند که از یک یا چند دولایه فسفولیپیدی تشکیل شده‌اند و برای اولین بار در اواسط دهه ۱۹۶۰ میلادی توصیف شدند [۳۰]. لیپوزوم‌ها یک فناوری پیشرفته می‌باشند که برای انتقال مولکول‌های فعال به محل اثر طراحی شده‌اند. این ساختارها می‌توانند داروها یا ترکیبات زیست‌فعال را در خود جای دهند. لیپوزوم‌ها با محافظت از این مولکول‌ها در برابر تخریب و بهبود تحویل هدفمند آن‌ها، کارایی و ارزش بالایی در حوزه پزشکی و دارویی پیدا کرده‌اند. با این وجود، لیپوزوم‌ها ضعف‌هایی مانند عملکرد شیمیایی مدولار ضعیف، ناپایداری در حفظ محموله‌ها و نشتی بالا دارند [۳۱]. به همین دلیل، با وجود زیست‌سازگاری بالای لیپوزوم‌ها، در سال‌های اخیر انگیزه قابل‌توجهی برای استفاده از ذرات چندمنظوره که به‌راحتی در دسترس بوده و قابلیت تنظیم‌پذیری بالایی دارند ایجاد شده است. این ذرات از بسیاری جهات عملکردی مشابه لیپیدها دارند و به‌عنوان پلیمرهای آمفی‌فیلیک شناخته می‌شوند. ویژگی‌های فیزیکی کلی لیپیدها و پلیمرهای آمفی‌فیلیک مشابه است؛ هر دو از یک سر قطبی تشکیل شده‌اند (در لیپیدها معمولاً یک بخش آب‌دوست یا باردار که غالباً حاوی گروه فسفاته است و در پلیمرها شامل یک یا دو بلوک آب‌دوست)، که به‌طور کووالانسی به یک دم آب‌گریز متصل است (در لیپیدها یک تا دو زنجیره آلیفاتیک و در پلیمرها یک بلوک آب‌گریز). بر همین اساس، پلیمرهای آمفی‌فیلیک نیز قادرند به‌صورت خودبه‌خودی خودآرایی کرده و وزیکول‌های پلیمری یا پلیمرزوم‌ها را تشکیل دهند [۳۲].

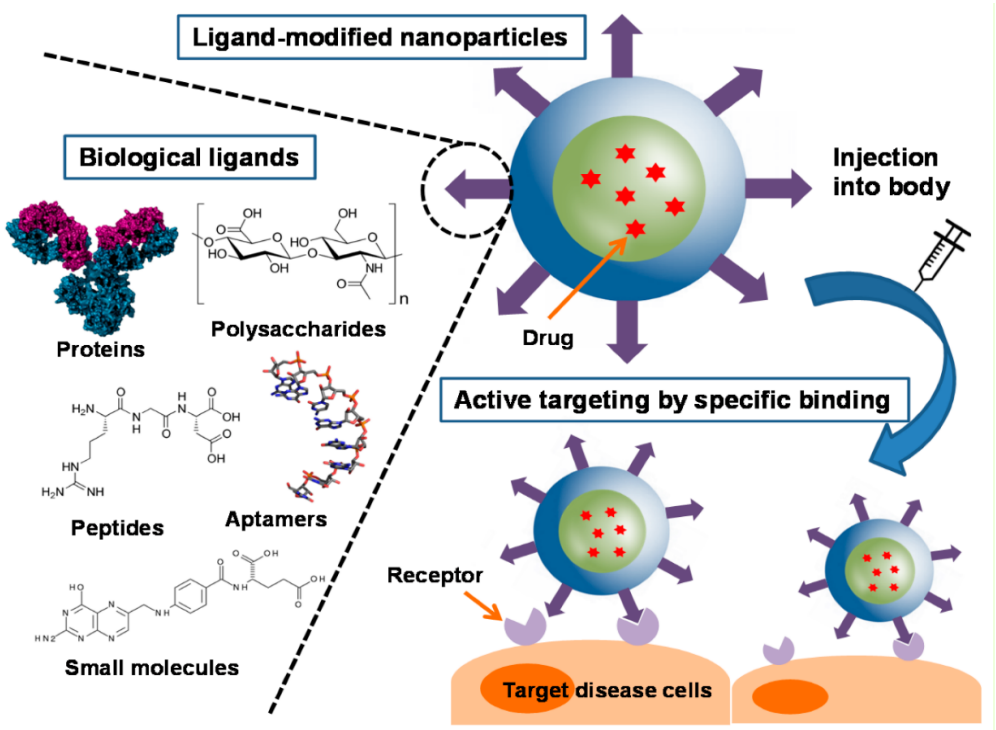
وزیکول‌ها، بدون توجه به بلوک‌های ساختمانی آمفی‌فیلیک خود، مزیت چشمگیری نسبت به سایر حامل‌ها دارند، زیرا قادرند بارهای آب‌دوست و آب‌گریز را به ترتیب در فضای داخلی و غشای خود محصور کنند. با این حال، لیپوزوم‌ها همواره به‌عنوان سیستم‌هایی با نشتی بالا توصیف می‌شوند که این امر منجر به کارایی پایین در نگهداری محموله‌ها می‌گردد. خواص شیمیایی، اندازه، میزان اشباع و روش تهیه آن‌ها می‌تواند نفوذپذیری‌شان را تنظیم کند [۳۳،۳۴]. نفوذپذیری بالای لیپوزوم‌ها به‌عنوان پیامد سیالیت جانبی بالای آن‌ها، که با وزن مولکولی پایین آن‌ها مرتبط است، در نظر گرفته‌می‌شود [۳۵].

در مقابل، پلیمرزوم‌ها محموله‌های خود را با کارایی بیشتری حفظ می‌کنند. پلیمرزوم‌ها از نظر ترمودینامیکی ساکن‌تر هستند، زیرا سیالیت جانبی آن‌ها بسیار کم است [۳۶]. این ویژگی اغلب به درهم‌تنیدگی منومرها بستگی دارد و با میانگین وزن مولکولی کلی پلیمر و ماهیت بلوک آب‌گریز آن تغییر می‌کند و همچنین توسط glass-transision temperature بلوک آب‌گریز تعیین می‌شود [۳۷-۳۹]. نفوذپذیری پایین غشای پلیمرزوم‌ها نیز می‌تواند در برخی کاربردها (مانند نانوراکتورها) مشکل‌ساز باشد، زیرا انتشار غیرفعال مولکول‌های کوچک از طریق غشا، کم است و به‌طور دقیق سیالیت سلولی را تقلید نمی‌کند [۴۰، ۴۱]. با این حال، به‌دلیل تطبیق‌پذیری شیمی پلیمر، پلیمرزوم‌های پیشرفته می‌توانند برای نفوذپذیری و سیالیت جانبی قابل تنظیم طراحی شوند؛ برای مثال، پلیمر پیوندی PDMS-g-PEO وزیکول‌هایی با ضخامت پنج نانومتر و سیالیت بالا تولید می‌کند که شبیه به لیپوزوم‌ها و سلول‌ها است [۴۲].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

استفاده از گیاهان دارویی از دیرباز به‌عنوان ترکیبات طبیعی سازگار با محیط و ایمن برای درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه بوده است [۴۳، ۴۴]. اخیرا، استفاده از فناوری نانو اثرات این ترکیبات طبیعی را موثرتر و پایداری آن‌ها را افزایش داده است [۴۵]. همچنین، در سال‌های اخیر، نانو ذرات پلیمری به‌عنوان نانوترانوستیک‌ها در مطالعات مختلف برای اهداف تشخیصی و درمانی تحت بررسی قرار گرفته‌اند [۴۶، ۴۷]. در حوزه نانوترانستیک، نانوحامل‌های مبتنی بر پلیمر، زمانی که سطحشان با یک مولکول مانند آنتی‌بادی‌ها یا پپتیدها دستکاری می‌شوند، سطح بالایی از اختصاصیت را ارائه می‌دهند. این ویژگی از تخریب دارو و تحویل تصادفی آن به بافت‌های سالم جلوگیری می‌کند. این نانوپلیمرها با هدف بهبود حساسیت و گسترش رزولوشن فضایی در تشخیص طراحی شده‌اند تا به درمان هدفمند دست یابند. این پلتفرم‌ها می‌توانند به طور بالقوه چالش‌هایی نظیر کارایی، اختصاصیت، تجزیه‌پذیری زیستی، کپسوله‌سازی بارهای آب‌دوست و آب‌گریز، استحکام، پایداری کلوئیدی، هدف‌گیری فعال سلول‌ها و بافت‌های مورد نظر، کاهش عوارض جانبی، سمیت و توانایی عبور از سدهای دفاعی مختلف را برطرف کنند [۴۸].

یک پلتفرم نانوترانوستیک به طور معمول شامل چهار جزء اصلی است: یک نانوسیستم (یا نانوحامل)، یک مولکول یا بخش درمانی، یک عامل تشخیصی تصویربرداری و یک بخش هدف‌گیری. در سال‌های اخیر، برخی پلتفرم‌های چندکاره طراحی و ابداع شده‌اند که موادی مانند محموله‌های درمانی فعال و محموله‌های زیست‌پزشکی را در خود جای داده‌اند. این محموله‌ها از اجزایی مانند عوامل تصویربرداری، مواد درمانی، لیگاندها و همچنین نانوذرات کاربردی دیگر تشکیل شده‌اند که از طریق تعامل بین لیگاندهای سطحی و محیط فیزیولوژیک، امکان هدف‌گیری فعال را فراهم می‌کنند (شکل ۲) [۴۸].



شکل ۲: تصویری از لیگاندهای بیولوژیک برای هدف‌گیری فعال در نانوذرات حامل دارو [۴۹]

کاربرد نانوذرات پلیمری در درمان آسم

استفاده از سیستم‌های انتقال نانوذرات مرسوم، به‌ویژه نانوذرات پلیمری، در حوزه تحویل دارو به ریه‌ها پتانسیل بالایی را نشان داده است. نانوذرات ساخته‌شده از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی به دلیل بازده بالای بارگیری دارو و پایداری قابل ملاحظه، مورد توجه قرار گرفته‌اند. بازده بالای بارگیری در این نانوذرات به آزادسازی پایدار دارو کمک می‌کند که در نتیجه موجب کاهش چشمگیر دوز مصرفی دارو می‌شود (شکل ۳). علاوه بر این، ماتریس پلیمری با بهبود حلالیت پایین دارو در آب و محافظت آن در برابر تاثیرات محیطی، پایداری دارو را تضمین می‌کند. افزون بر این، استفاده از نانوذرات پلیمری امکان کپسوله‌سازی چند دارو به صورت همزمان را فراهم می‌آورد [۵۰]. انواع مختلفی از پلیمرها به‌عنوان سیستم‌های انتقال دارو در درمان آسم مورد استفاده قرار گرفته‌اند که مهم‌ترین آن‌ها شامل chitosan (CS)، poly D,L-lactide-co-glycolide (PLGA) و poly(amidoamine) (PAMAM) و poly(N-2-hydroxypropyl methacrylamide) (PHPMA) هستند. در ادامه، خلاصه‌ای از ویژگی‌ها و کاربردهای این پلیمرها در درمان آسم ارائه می‌شود.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۳: کاربرد نانوذرات پلیمری در درمان آسم: تصویر نشان‌دهنده استنشاق نانوذرات به داخل ریه‌های ملتهب، آزادسازی دارو از درون نانوذره و تعامل آن با سلول‌های التهابی برای کاهش التهاب و بهبود علائم آسم است.

- کاربرد کیتوزان در درمان آسم

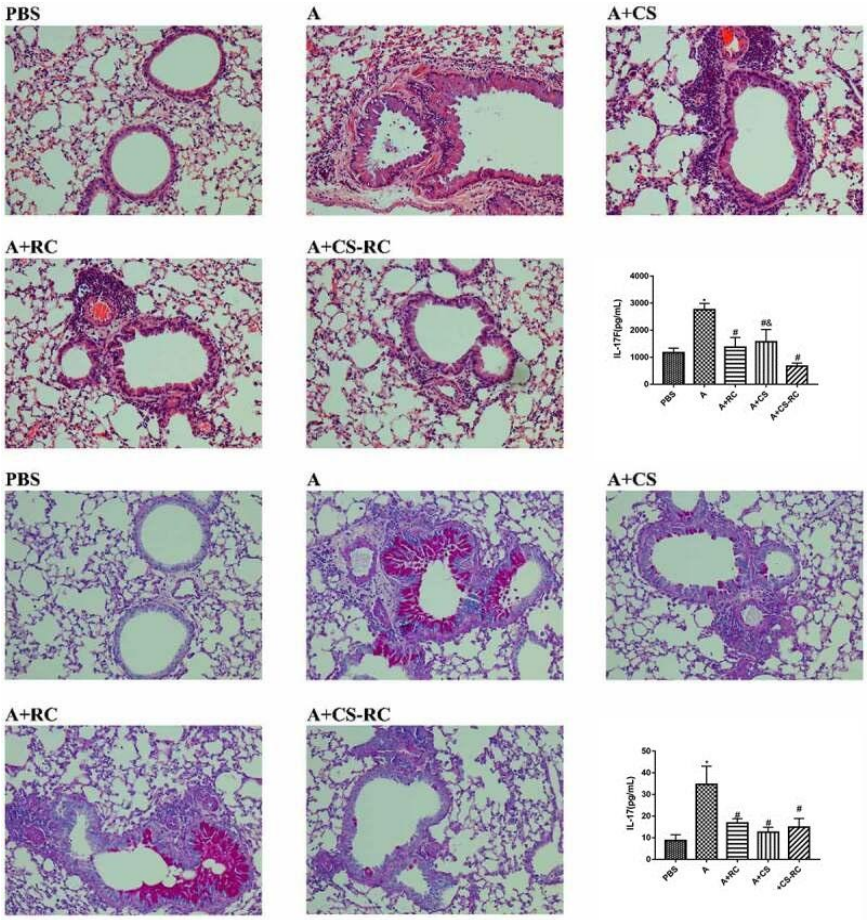
کیتوزان (Chitosan, CS)، یک پلی‌ساکارید خطی است که دارای تعداد زیادی گروه آمینی می‌باشد و از طریق داستیلاسیون چیتین تولید می‌گردد، که از اسکلت بیرونی لاک‌پشت‌های دریایی (کراستاشیان) به دست می‌آید و یک بیوپلیمر نسبتا فراوان در طبیعت محسوب می‌شود [۵۱]. به دلیل نفوذپذیری بالا، قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و سازگاری خوب آن، توجه زیادی در صنایع مختلف، به ویژه در حوزه دارویی مدرن، به سوی این ماده جلب شده است [۵۲-۵۴]. کیتوزان در زمینه‌های داروسازی، بیوتکنولوژی، مهندسی بافت و سایر حوزه‌ها مورد بررسی قرار گرفته است و پژوهشگران دریافته‌اند که این ماده دارای عملکردهای دارویی فراوانی مانند خواص ضدمیکروبی، ضداکسیدانی، ضدالتهابی، ضدسرطانی و بهبود زخم است و قابلیت استفاده در حوزه مهندسی بافت استخوان و پزشکی بازساختی را نیز دارد [۵۵-۵۸]. به‌عنوان یک نانوماده، چندین مطالعه نشان داده‌اند که کیتوزان از نظر ایمنی نه تنها در مدل‌های کشت سلولی دستگاه تنفسی انسان (مانند سلول‌های CALU-3 و A549) بلکه در آزمایش‌های متعدد حیوانی با روش‌های تجویز متفاوت، بی‌خطر است [۵۹، ۶۰] به دلیل سازگاری با سلول‌های اپیتلیال دستگاه تنفسی، چسبندگی خوب به مخاط و خواص ضدباکتریایی، کیتوزان به طور گسترده‌ای در توسعه داروهای نانوتراپی نوین برای درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵۲، ۶۱، ۶۲].

یکی از ویژگی‌های جذاب کیتوزان برای استفاده در درمان آسم، خاصیت چسبندگی به مخاط و افزایش میزان نفوذپذیری آن است [۶۳]. گروه‌های آمینی کیتوزان دارای بار مثبت می‌باشند [۶۴] و در لایه مخاطی نای، موکوسین‌های دارای بار منفی به وفور یافت می‌شوند [۵۲، ۶۵]. بنابراین، بار مثبت کیتوزان موجب ایجاد خواص چسبندگی مخاطی شده و از طریق الکتروسورپسیون مثبت-منفی باعث چسبیدن به مخاط می شود (شکل ۴) [۶۶، ۶۷]. وانگ و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱، برای افزایش نفوذپذیری مخاطی بایکالئین، نانوذرات بایکالئین بارگذاری‌شده با کیتوزان (L-B-NPs) را تهیه کردند. این نانوذرات با تنظیم تعادل Th1/Th2 می‌توانند فیزیولوژی آسم را کنترل کنند. علاوه بر این، نانوذرات قابل انبساط مبتنی بر کیتوزان برای بارگذاری بودزونید از طریق روش spray-drying تهیه شدند که به طور موثری تماس بین دارو و مخاط را افزایش، تعداد دفعات مصرف دارو توسط بیماران را کاهش، فاصله بین تجویزها را افزایش و موجب بهبود تبعیت بیماران می‌شود. پس از هفت روز درمان، تعداد ائوزینوفیل‌ها در بافت ریه بیشتر کاهش یافته و سطوح IL-4 و IL-5 در مایع به دست آمده از لاواژ برونکوآلوئولار و بافت ریه به طور قابل‌توجهی کاهش یافت [۶۸]. همچنین، حامل‌های نانویی مبتنی بر کیتوزان نتایج درمانی چشمگیری در جلوگیری از حذف سریع مخاط-سیلیاری بینی و غلبه بر محدودیت نفوذ کم در سد مخاطی را به دست آورده‌اند [۶۹]. به عنوان مثال، پروتئین محلول IL-17RC که به عنوان زیرواحد کُرِسپتور برای IL-17 و IL-17F عمل می‌کند، با مهار سیگنال‌دهی‌های پایین‌دستی اثرات ضدالتهابی ایجاد می‌کند؛ اگرچه استنشاق مستقیم آن تاثیر قابل‌توجهی نداشته است [۶۹، ۷۰]، اما تجویز نانوذرات کیتوزان بارگذاری‌شده با پروتئین IL-17RC (CS-RC) موجب کاهش التهاب راه‌های هوایی در آسم اندوتایپ Th2-low گردید (شکل ۵). وقتی کیتوزان اتصالات محکم بین سلول‌های اپیتلیال راه‌های هوایی را باز می‌کند، کیتوزان بارگذاری‌شده با پروتئین IL-17RC این پتانسیل را دارد که از لایه سیلیاری مخاط بینی عبور کند [۶۹]. به‌عنوان یک پلی‌ساکارید طبیعی با سازگاری زیستی بالا، علاوه بر عملکردهای مذکور، نانوذرات مبتنی بر کیتوزان می‌توانند اجزای اسید نوکلئیکی را در برابر تخریب توسط نوکلئازهای بدن محافظت کنند. همچنین، در ایمنوتراپی (حساسیت‌زدایی) نقش برجسته‌ای ایفا کرده و با ارتقای جذب ترانس‌ممبرانی پروتئین‌ها و پپتیدها، در انتقال آلرژن‌ها، عملکردی مطمئن دارند [۷۱].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۴: این تصویر نشان‌دهنده تعامل نانوذرات پلیمری با سیستم تنفسی است. این نانوذرات با عبور از سد مخاطی بافت ریه، می‌توانند داروها یا عوامل درمانی را به مناطق موردنظر منتقل کنند ومانع از اسپاسم راه‌های هوایی شوند.



شکل ۵: آنالیز هیستوپاتولوژی ریه موش‌ها و سطح سرمی IL-17 و IL-17F. تاثیرات نانوذرات CS-RC بر التهاب مجاری تنفسی و ترشح مخاط در موش‌های مبتلا به آسم از طریق رنگ‌آمیزی H&E و PAS در بافت‌های ریه مورد بررسی قرار گرفته است. در مقایسه با گروه دریافت‌کننده PBS، موش‌های مبتلا به آسم (A) افزایش قابل‌توجهی در نفوذ سلول‌های التهابی، ضخامت دیواره مجاری تنفسی و ترشح مخاط نشان دادند. درگروه موشی که پروتئین rIL17RC (RC) را به تنهایی دریافت کردند، تاثیر قابل توجهی در ضخامت و التهاب مجاری تنفسی ایجاد نشده است. درحالی که نانوذرات CS-RC به وضوح التهاب و ضخامت مجاری تنفسی را کاهش داده است. همچنین، سطح سرمی IL-17 و IL-17F کاهش چشمگیری را نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد [۶۹]

کیتوزان می‌تواند مورفولوژی نانوذرات را تغییر دهد و پایداری نانوسیستم‌ها را افزایش دهد، که این امر به طور قابل توجهی به توسعه بیومدیکال انواع مختلف نانوذرات کمک می‌کند. اسیدفرولیک (FA) دارای توانایی بالایی در خنثی‌کردن رادیکال‌های آزاد است، اما نفوذپذیری ضعیف و نیمه‌عمر بسیار کوتاه آن (۳۰ دقیقه) به طور عمده محدودیت‌هایی در کاربرد درمانی آن ایجاد می‌کند [۷۲]. محدودیت‌های اسیدفرولیک با بارگذاری آن در کیتوزان و اضافه کردن هیالورونیک‌اسید (HA) بهینه‌سازی شده است که موجب محافظت و

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

انتقال اسید فرولیک از سد ریه بدون ایجاد آسیب قابل توجه به ریه، کبد، کلیه، پانکراس و طحال در بدن می‌شود [۷۲]. علاوه بر این، محققان دیگر نانوحامل‌های (nanocarriers) مبتنی بر کیتوزان را توسعه دادند که با هپارین احاطه شده بودند تا پایداری آن‌ها را بهبود بخشیده و به طور موثری از تخریب آن‌ها توسط آنزیم‌های مختلف در دستگاه تنفسی جلوگیری کنند. نانوذرات کیتوزان احاطه‌شده با هپارین با تاثیر بر ماست سل‌های موش صحرایی از طریق کاهش التهاب و بازسازی راه‌های هوایی اثرات درمانی بر آسم ایجاد کردند [۷۳]. نانوذرات مبتنی بر کیتوزان نه تنها پایداری بیشتری در محیط بدن دارند، بلکه مزایای دیگری همچون افزایش جذب سلولی، چسبندگی به بافت‌ها، نفوذپذیری، رهایش کنترل‌شده دارو و بهبود اثرات ضد میکروبی را نیز دارند [۵۱]. علاوه بر این، کیتوزان به عنوان یک ماده پوششی نه تنها نرخ رهایش دارو را تغییر نمی‌دهد، بلکه نحوه رهایش دارو را تحت تاثیر قرار می‌دهد و نشان داده شده است که نانوذرات پلیمری مبتنی بر کیتوزان می‌توانند برای رهایش دارو در مقادیر pH اسیدی استفاده شوند [۷۴، ۷۵]. بنابراین، می‌توان استنباط کرد که کیتوزان می‌تواند برای کنترل رهایش دارو از طریق تعامل با مایعات بیولوژیکی و نمک‌ها استفاده شود.

در مطالعات اخیر، خواص ضدمیکروبی کیتوزان نقش مهمی در سنتز نانوژل‌ها برای درمان آسم ایفا کرده‌اند. انسداد موکوس می‌تواند منجر به عفونت‌های باکتریایی و التهاب مزمن در مسیرهای هوایی شود [۷۶]. سطوح بالایی از باکتری‌هایی مانند Haemophilus، Neisseria، Streptococcus و Staphylococcus در دستگاه تنفسی بیماران آسمی گزارش شده است [۷۷]. Zhao و همکاران نانوژلی متشکل از تریس (۲-کاربوکسی‌اتیل) فسفین (TCEP) و کیتوزان گرفته شده با آرژنین(-CS Arg) را برای درمان آسم توسعه دادند. از یک سو، TCEP می‌تواند باعث شکست پیوندهای دی‌سولفید شود؛ از سوی دیگر، واکنش یونی CS-Arg با موکوزین منجر به فروپاشی شبکه موکوس می‌شود. پس از واکنش CS-Arg، TCEP و نانوژل‌ها با موکوزین معده خوکی، کاهش قابل توجهی در اندازه تجمعات موکوزین معده خوکی مشاهده شد که نشان‌دهنده توانایی نانوژل در فروپاشی این موکوزین است. علاوه بر این، CS-Arg توانایی هدف قراردادن آنیون‌های باکتریایی را داشته و به طور قابل توجهی رشد *S.aureus* و *E coli* را مهار کرد [۷۸]. نانوژل‌ها به عنوان پلیمرهای هیدروفیلیک می‌توانند از استفاده از حلال‌های آلی جلوگیری کنند و همچنین مزیت ترکیب یک عامل کاهش‌دهنده مولکولی کوچک با یک عامل درمانی مولکولی بزرگ را دارا هستند. بنابراین، نانوژل‌هایی با زیست‌سازگاری بالا می‌توانند به عنوان حامل‌هایی برای انتقال داروهای مختلف در درمان آسم مورد استفاده قرار گیرند [۷۹].

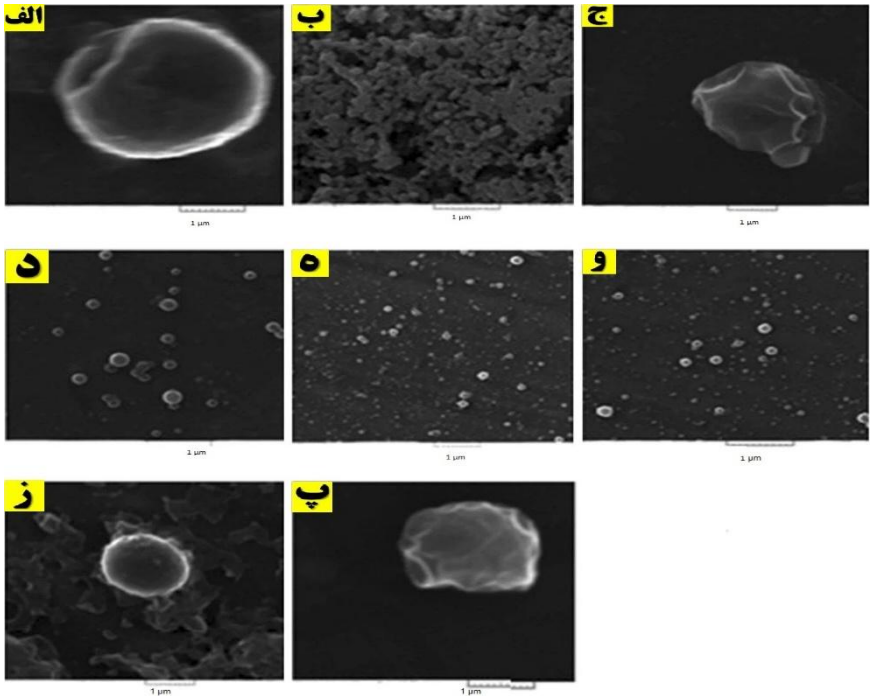
کیتوزان به‌عنوان یک پلیمر زیستی طبیعی با ویژگی‌های منحصربه‌فرد مانند چسبندگی به مخاط، زیست‌سازگاری بالا و خواص ضدالتهابی/ضدمیکروبی، پتانسیل چشمگیری در توسعه نانوداروهای نوین برای درمان آسم نشان داده است. این ماده با تسهیل نفوذ داروها از سد مخاطی، افزایش پایداری داروها و ارائه رهایش کنترل‌شده، راهکارهای موثری برای غلبه بر چالش‌های درمانی آسم (مانند التهاب مسیزهای هوایی و تجمع موکوس) فراهم می‌کند. مطالعات اخیر تایید می‌کنند که نانوحامل‌های مبتنی بر کیتوزان نه تنها اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهند، بلکه با کاهش عوارض جانبی، گامی امیدوارکننده به‌سوی درمان‌های شخصی‌سازی‌شده برای این بیماری هستند.

-کاربرد PLGA در درمان آسم

PLGA توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) برای استفاده پزشکی تایید شده و به طور گسترده‌ای در سیستم‌های انتقال دارو برای کپسوله‌سازی داروهای هیدروفیلیک و هیدروفوبیک به کار می‌رود [۸۰، ۸۱]. زیست‌سازگاری عالی، قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد آن، این پلیمر را به یکی از محبوب‌ترین و موثرترین مواد در انتقال دارو تبدیل کرده است [۸۰-۸۳]. محصولات اصلی تجزیه PLGA شامل اسیدلاکتیک و اسیدگلیکولیک می‌باشند که به راحتی توسط بدن متابولیزه و دفع می‌شوند و به همین دلیل در توسعه نانوذرات نوین برای درمان آسم کاربرد فراوانی دارند [۸۴].

PLGA به‌عنوان حامل دارای مزایای فراوانی در درمان آسم است؛ از جمله افزایش دسترس‌پذیری زیستی داروهای هیدروفوبیک و دستیابی به آزادسازی پایدار[۸۵-۸۷]. داروهای هورمونی استنشاقی نقش مهمی در درمان التهاب ریه ناشی از آسم دارند، اگرچه اکثر این داروها ذاتا هیدروفوبیک هستند [۸۵]. تهیه نانوذرات پلیمری متخلخل مبتنی بر PLGA با استفاده از روش امولسیون دوگانه (روغن در آب) و به کمک بی‌کربنات آمونیوم به عنوان عامل porogen، انتقال موثر بودزونواید را فراهم کرده و آزادسازی مستمر آن را ممکن ساخته و در نتیجه کاهش دوز دارو را تسهیل می‌کند [۸۵]. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که چگالی و تخلخل ذرات PLGA می‌تواند با استفاده از عامل porogen پلی‌اتیلن ایمین (PEI) تغییر کند؛ این تغییر می‌تواند باعث رسوب عمیق‌تر و نگهداری بالاتر مونته‌لوکاست محصور شده در ذرات PLGA در ریه شود [۸۸]. علاوه بر این، تهیه نانوذرات PLGA موجب بهبود دسترس‌پذیری زیستی داروهای هورمونی می‌شود، به‌طوری‌که آزادسازی آهسته آن‌ها، کاهش تعداد دوزها و کاهش عوارض جانبی سیستمیک مانند استئونکروز، عفونت‌های قارچی دهانی و پوکی استخوان را به همراه دارد [۸۸-۹۰]. پیروزنیا و همکارانش، درسال ۲۰۱۲ مطالعه‌ای را جهت بررسی کارایی PLGA به‌عنوان سیستم حمل دارو در بیماری‌های ریوی ترتیب دادند. در این مطالعه ترکیبات مختلف PLGA (از منظر نسبت اسیدلاکتیک به اسیدگلیکولیک) را در اندازه‌های متفاوت جهت کپسوله کردن آلفا-۱ آنتی تریپسین تهیه کردند. نانوذرات با دو روش ساخته شدند؛ یکی روش امولسیون دوگانه و دیگری روش nonaqueous. این نانوذرات شکل کروی داشتند و اندازه‌شان بین ۱۰۰ نانومتر تا ۱ میکرون بود. نتایج این مطالعه نشان داد هنگامی که از روش امولسیون دوگانه جهت تولید نانوذرات استفاده شد، مقدار بیشتری از α1AT درون نانوذرات جای گرفتند. پیروزنیا و همکارانش نشان دادند که سرعت آزادسازی دارو زمانی که نسبت اسیدلاکتیک به اسیدگلیکولیک، ۷۵ به ۲۵ باشد؛ آهسته‌تر از زمانی است که نسبت این دو در PLGA، برابر باشد. همچنین، آزمایش‌ها روی سلول‌های ریه هم نشان داد که این نانوذرات برای سلول‌ها سمی نیستند و رشدشان را مختل نمی‌کنند (شکل۶) [۹۱].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۶: تصاویری که توسط SEM (scanning electron microscop) از نانوذرات PLGA بارگذاری شده با آلفا-۱ آنتی تریپسین (الف، ب، ج، د، و، ز، پ) و نانوذره PLGA بارگذاری نشده (ه) ثبت شده است. همان‌طور که در تصویر مشخص می‌باشد؛ نانوذرات تولیدشده با روش امولسیون دوگانه، اندازه‌ی کوچک‌تر و شکل کروی‌تری دارند (د، و، ب) [۹۱].

علاوه بر این، PLGA با انتقال اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها، می‌تواند در درمان آسم کاربرد داشته باشد. مکانیسم‌های دفاعی مخصوص مسیرهای هوایی مانند لایه موکوسیلیاری، ماکروفاژها و فعالیت‌های آنزیمی، تجویز پروتئین‌ها را دشوار می‌سازد [۹۲]. تجویز پروتئین‌ها در مقیاس نانو از طریق بینی، می‌تواند به نحوی چرخه هپاتیک را دور بزند و محدودیت نفوذ کم در سدهای موکوزال را برطرف کند و انتقال پروتئین‌ها از نای تا عمق ریه‌ها به‌طور موثری امکان‌پذیر می‌شود. درمان با اولیگونوکلئوتیدهای CpG بدون متیل (CpG-ODNs) می‌تواند به‌طور موثری ایمنی Th1 را القا و پاسخ‌های تثبیت‌شده Th2 را کاهش دهد، که در نتیجه باعث تغییر پاسخ‌های ایمنی و کاهش واکنش‌های آلرژیک در آسم می‌شود [۹۳، ۹۴]. برای دستیابی به اثرات درمانی، بایستی دوزهای بالایی از CpG-ODN مصرف شود [۹۵]. در پاسخ به این مشکل، محققان از نانوذرات مبتنی بر PLGA همراه با CpG-ODN، کنه و مایت (HDM) برای ساخت نانوواکسن استفاده کردند و پس از استفاده، تعداد ائوزینوفیل‌های ریه به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت. این رویکرد امکان انتقال همزمان آلرژن/آنتی‌ژن و CpG-ODN به سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را فراهم ساخت [۹۵-۹۷]. پروتئین ناشی از القای فاکتور نکروز تومور آلفا-۳ (TNFAIP3/A20) می‌تواند عملکرد سلول‌های مختلف ایمنی را تنظیم کرده و در حفظ هموستاز ایمنی نقش داشته باشد. نانوواکسن تهیه‌شده از طریق کپسوله کردن A20/OVA در PLGA، می‌تواند تارگت‌های ایمنی خاص را به طور پایدار مورد هدف قرار دهد و پاسخ ایمنی مطلوب در سلول‌های میزبان را القا کند؛ به‌طوری‌که پاسخ التهابی نوع Th2 را به‌طور قابل‌توجهی مهار و تولید سلول‌های تنظیمی Treg را افزایش می‌دهد [۹۸].

PLGA می‌تواند به‌گونه‌ای دست‌کاری شود که ساختار، ویژگی‌های بسته‌بندی و کینتیک آزادسازی داروها تغییر یابد تا برای کاربردهای مختلف سازگار شود [۹۹]. پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) متداول‌ترین کوپلیمر هیدروفیلیک دستکاری‌شده است که به دلیل زیست‌سازگاری خوب، محلول در آب بودن، پایداری و سهولت اتصال به سطح PLGA، به کار می‌رود [۸۳]. علاوه بر این، لایه هیدراته زنجیره‌های PEG می‌تواند به‌طور موثری از شناسایی و اتصال پروتئین‌های تونین به پروتئین‌های پلاسما جلوگیری کند و بلعیدن آن‌ها توسط سیستم رتیکولوآندوتلیال (RES) را کاهش دهد، به‌طوری‌که باعث افزایش پایداری نانوذرات بارگذاری‌شده با دارو و افزایش نیمه‌عمر گردش خون آن‌ها می‌شود [۱۰۰]. ذرات هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH: Low Molecular Weight Heparin) تهیه‌شده با دایمر PEG-PLGA (با اندازه‌ای از ۴۷/۳۷±۶/۰۲ میکرومتر تا ۲۱/۳۵±۳/۶۰ میکرومتر) توانستند به‌طور موثری نفوذ در ضخامت دیواره راه‌های هوایی را بهبود بخشند. این اثر عمدتا به دلیل چگالی نسبتا پایین و رفتار آیرودینامیکی مناسب ذرات بود که باعث بهبود اثرگذاری بر بافت ریه گردید [۱۰۱]. علاوه بر این، استفاده از میکروسفرهای مبتنی بر PLGA-PEG از جمله رویکردهای امیدبخش برای غلبه بر موانعی مانند نفوذ در سد موکوسی و فرار از جذب‌شدن توسط ماکروفاژهای آلوئولار هستند. به عنوان مثال، Li و همکاران، میکروذرات متخلخل PLGA بارگذاری‌شده با بودزونید را تهیه کردند و دریافتند که میکروسفرهای تهیه‌شده با PEG2000، توانایی بالایی در عبور از لایه موکوس داشتند [۹۹]. علاوه بر این، میکروسفرهای PLGA تهیه‌شده با استفاده از PEG2000، به میزان مناسب یا حتی بیش از حد، قادر به جلوگیری از جذب توسط ماکروفاژها بودند. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که لایه PEG5000 می‌تواند نفوذ سریع نانوذرات PLGA بارگذاری‌شده با باواچینین را از سطح موکوزال دستگاه گوارش تسهیل کرده و زمان گردش باواچینین در خون را افزایش دهد [۱۰۲، ۱۰۳].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

علاوه بر این، کیتوزان میتواند عملکرد نانوذرات PLGA را نیز بهبود بخشد. پس از اضافه‌کردن کیتوزان به ساختار PLGA، زیست‌سازگاری نانوذرات و چسبندگی آن‌ها به مولکول‌های پروتئینی افزایش یافته و این امر موجب ماندگاری بیشتر آن‌ها در ریه می‌شود. به عنوان مثال، کیناز پروتئینی وابسته به کلسیم/کالمودولین (CaMKII) قادر است تولید ROS آزاد شده توسط نوتروفیل‌ها در راه‌های هوایی بیماران آسمی را تنظیم کند. به منظور بهبود دسترس‌پذیری زیستی CaMKII در شرایط بیولوژیک، محققان نانوذراتی حاوی CaMKII را با استفاده از کیتوزان و PLGA تهیه کردند [۱۰۴]. برداشت اوروفارنژیال نانوذرات حاوی CaMKIIN می‌تواند تولید موکوس و هایپررسپانسیویتی راه‌های هوایی در موش‌های مبتلا به آسم را کاهش دهد. علاوه بر این، جذب نانوذرات توسط سلول‌های ریه پس از اضافه‌کردن کیتوزان به ساختار PLGA افزایش یافته است.

فسفولیپیدها نیز به دلیل وجود تعاملات الکترواستاتیکی برای بهبود عملکرد نانوذرات PLGA مورد استفاده قرار گرفته‌اند. وزیکول‌های لیپیدی که اخیرا توسعه‌یافته‌اند؛ مشتق‌شده از غشاهای سلولی خود بیماران هستند. این وزیکول‌ها به سطح نانوذرات ویژگی‌های منحصربه‌فردی در تقلید از ساختار سلولی بخشیده‌اند. به عنوان مثال، Pei و همکاران نانوذرات PLGA را جهت بارگذاری DNA متیل‌ترانسفراز-۳A (Dnmt3aos) ساختند و پس از انکپسوله‌کردن با غشای اگزوزوم (EM)، یک "سایلنسر هوشمند" (EM-PLGA-Dnmt3aos smart silencer) تهیه کردند [۱۰۵]. Dnmt3aos یک RNA طولانی غیرکدکننده (lncRNA) است که در ماکروفاژهای M1/M2 مشتق از مغزاستخوان به‌طور متفاوتی بیان می‌شود. نشان داده شده است که سایلنسر هوشمند EM-PLGA-Dnmt3aos، ماکروفاژهای ریه را هدف قرار داده و اثرات درمانی خود را از طریق تنظیم قطبی‌شدن ماکروفاژها به سمت M2 اعمال می‌کند. آزمایش‌ها در شرایط بیولوژیک نیز زیست‌سازگاری عالی و قابلیت هدفمندی بالای این سیستم را اثبات کرده‌اند. بهبود سطح نانوذرات با وزیکول‌های لیپیدی، ویژگی‌های بایومیمتیک و قابلیت تجزیه زیستی به آن‌ها می‌بخشد که امکان انجام دست‌کاری‌های سطحی بیشتر را فراهم کرده و هدفمندی دارو را بهبود می‌بخشد؛ این موارد منجر به افزایش کارایی درمانی می‌شوند.

PLGA با دارابودن ویژگی‌هایی مانند زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری بالا و قابلیت مهندسی ساختار، گزینه‌ای ایده‌آل نانوحامل‌های درمان آسم می‌باشد و افق‌های نوینی در هدف‌گیری اختصاصی التهاب در آسم گشوده‌اند.

-کاربرد دندریمر PAMAM در درمان آسم

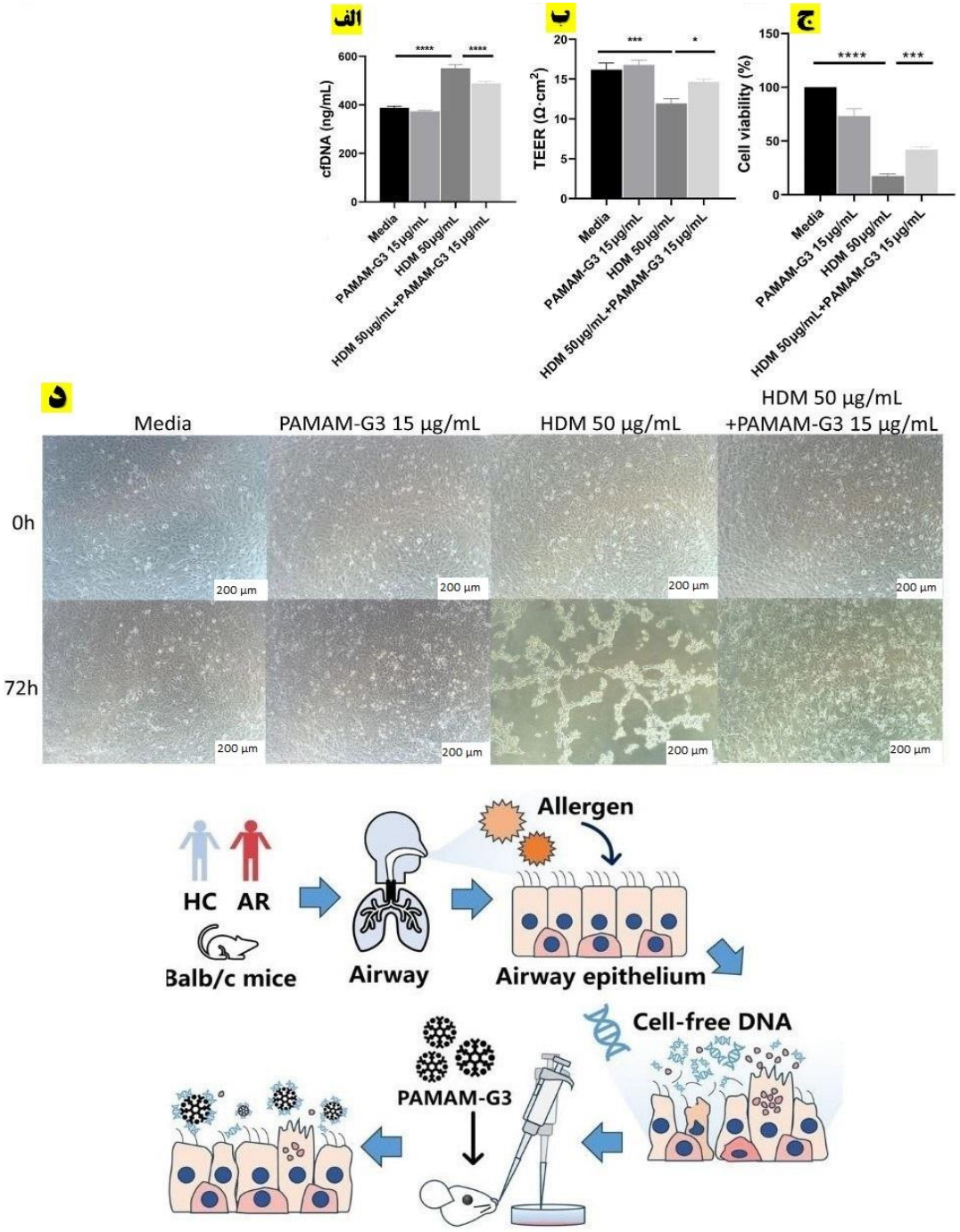
دندریمرها شامل مجموعه‌ای از ماکرومولکول‌ها با ساختارهای طراحی‌شده‌ی دقیق هستند که از طریق سنتز تکراری کنترل می‌شوند و به عنوان واحدهای نانویی با شاخه‌هایی شبیه به ساختار درخت در نظر گرفته می‌شوند [۱۰۶-۱۰۸]. سه عامل، خواص آن‌ها را تعیین می‌کنند: شاخه‌های پلیمری منشاءگرفته از هسته، واحدهای تکراری که توانایی حلال‌سازی را مشخص می‌کنند و گروه‌های عاملی انتهایی که رفتار دندریمر را تعیین می‌کنند [۱۰۸]. انواع مختلفی از دندریمرها وجود دارند، مانند دندریمرهای PEI، کاربوسیلان و PAMAM. با این حال، دندریمرهای PAMAM دارای گروه‌های عاملی NH2 در انتهای خود هستند که به آسانی این امکان را فراهم می‌کند که بر اساس ساختار طراحی‌شده آن‌ها را دستکاری کرد. دندریمرهای PAMAM به‌عنوان انعطاف‌پذیرترین دندریمرها برای کاربردهایی مانند انتقال دارو و کاربردهای بیولوژیک، محسوب می‌شوند [۱۰۶،۱۰۹]. در سال‌های اخیر، نانوذرات PAMAM برای انتقال دارو به ریه به دلیل ایمنی آن‌ها در محیط‌های بیولوژیک به خصوص بافت‌های تنفسی و افزایش جذب دارو توسط سلول‌های ریه، به طور فزاینده‌ای گزارش شده‌اند؛ این موضوع نشان‌دهنده پتانسیل استفاده از دندریمرها در انتقال دارو به ریه است [۱۱۰].

دندریمرهای PAMAM برای درمان آسم معمولا نیاز به اصلاح گروه‌های کاتیونی سطح خود به واحدهای خنثی یا آنیونی دارند تا از سمیت و انباشت آن‌ها در کبد جلوگیری شود [۱۱۱]. سایتوتوکسیسیتی این دندریمرها با استفاده از زنجیره‌های لاوروئیل و پلی‌اتیلن گلیکول کاهش می‌یابد، زیرا این ترکیبات معمولا به پوشش‌دهی بار مثبت اضافی کمک می‌کنند [۱۰۹]. زنجیره‌های لاوروئیل و پلی‌اتیلن گلیکول همراه با دندریمرهای PAMAM برای تهیه نانوذرات جهت انتقال به ریه به کار می‌روند؛ این نانوذرات می‌توانند جذب دارو توسط سلول‌های ریه را افزایش داده و ایمنی انتقال دندریمرها در ریه را بهبود بخشند. دندریمرهای PAMAM اصلاح‌شده می‌توانند به عنوان حامل‌هایی برای انتقال بیومولکول‌های مختلف مانند اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها مورد استفاده قرار گیرند [۱۱۲]. گروه‌های عاملی سطحی دندریمرهای PAMAM دارای انتهای آمینی، در شرایط فیزیولوژیکی پروتونی می‌شوند [۱۱۳] و این گروه‌ها قادر به اتصال به اسیدهای نوکلئیک بوده و کمپلکس‌های نانومقیاس تشکیل می‌دهند که امکان بهبود انتقال هدفمند siRNA به سیتوزول سلول‌های اپیتلیوم راه‌های هوایی را فراهم می‌آورند [۱۱۴]. دندریمرهای PAMAM به دلیل حلالیت بالا در آب و گروه‌های عاملی سطحی که به راحتی قابل دست‌کاری هستند، معمولا برای حل‌کردن داروهای هیدروفوبیک مورد استفاده در درمان آسم، مانند دگزامتازون، ریفامپیسین، متیل‌پردنیزولون و بکلومتازون دی‌پروپیونات، به کار گرفته می‌شوند [۱۰۸، ۱۱۵، ۱۱۶]. پس از اتصال به دندریمرهای PAMAM، تجمع دارویی در ریه‌ها و زیست دسترس‌پذیری این داروها به طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد

چن و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴، دریافتند که cell free DNA (cfDNA) یکی فاکتورهایی می‌باشد که باعث افزایش التهاب در بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی می‌شود. آن‌ها همچنین به بررسی تاثیر نقش PAMAM نسل سوم (G3) به‌عنوان یک پلیمر کاتیونیک در پاکسازی و حذف ترشح cfDNA پرداختند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که تجویز داخل بینی PAMAM G3 باعث کاهش سطوح cfDNA و بهبود اختلال سدهای اپیتلیال می‌شود و در نتیجه باعث کاهش التهاب راه‌های هوایی می‌گردد (شکل ۷) [۱۱۷].

دندریمرهای PAMAM به دلیل ساختار دقیق، گروه‌های عاملی قابل دست‌کاری و انعطاف‌پذیری بالا، به عنوان پلتفرمی نویدبخش برای توسعه درمان‌های نوین آسم مطرح هستند و تحقیقات بیشتر در این حوزه می‌تواند به پیشرفت‌های چشمگیر در مدیریت بیماری‌های تنفسی منجر شود.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۷: تاثیر تجویز PAMAM G3 از طریق بینی بر بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی که از طریق house dust mite (HDM) به مدل‌های مورد مطالعه القا شده است. الف) تجویز PAMAM G3 باعث کاهش سطح cfDNA می‌شود. ب) در این نمودار مقاومت الکتریکی ترانس اپیتلیال سلول‌های BEAS-2B (سلول‌های اپیتلیال برونش تحریک‌شده با آلرژن) را در گروه‌های مختلف مورد مطالعه نشان می‌دهد. ج) با استفاده از کیت‌های cck8، سلول‌های سالم BEAS-2B مورد ارزیابی قرارگرفته‌اند که درصد آن‌ها در گروه‌های مختلف در این نمودار نشان داده شده است. د) در این شکل مورفولوژی سلول‌های BEAS-2B به نمایش گذاشته شده است [۱۱۷].

-کاربرد پلیمر PHPMA در درمان آسم

PHPMA یک پلیمر بسیار هیدروفیلیک با ساختاری پایدار و غیرایمنوژنیک است که در بدن انسان متابولیزه می‌شود و در چند دهه گذشته به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است [۱۱۸]. ترکیبات دارویی مبتنی بر PHPMA نسبت به داروهای آزاد دارای مزایایی مانند؛ زمان باقی‌ماندن طولانی‌تر در جریان خون، تجویز سیستمیک ایمن‌تر، کارایی درمانی بهتر و متابولیسم مطلوب‌تر هستند [۱۱۹، ۱۲۰]. برای استفاده از PHPMA در دارورسانی هدفمند، این پلیمر با آنتی‌بادی‌هایی که می‌توانند سلول‌ها یا بافت‌های خاصی را هدف قرار دهند ترکیب می‌شود. بیشتر این ترکیبات-PHPMA آنتی‌بادی از طریق آمینولیز گروه آمینی انتهای پلیمر و اتصال آنتی‌بادی‌ها به انتهای زنجیره تولید می‌شوند و یا از طریق پلیمریزاسیون کوپلیمر N-2-Hydroxypropyl methacrylamide (HPMA) با یک مونومر حاوی آنتی‌بادی تهیه می‌شوند. در این سیستم‌ها، ساختار اصلی PHPMA با زنجیره‌های جانبی الیگوپپتیدی قابل تجزیه زیستی اصلاح شده و انتهای زنجیره با آنتی‌بادی‌ها و داروهای هدفمند تغییر

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

یافته و به‌صورت تصادفی در طول ساختار اصلی توزیع می‌شوند [۱۲۱، ۱۲۲]. چنین سیستم‌هایی می‌توانند به عنوان سیستم‌های انتقال پروتئین یا دارو طراحی شوند تا انتقال هدفمند دارو به سادگی انجام شود. ترکیبات دارویی پلیمری مبتنی بر کوپلیمرهای محلول در آب HPMA به عنوان یک کلاس از سیستم‌های انتقال دارو به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۱۲۲]. به عنوان مثال، موگ و همکاران یک سیستم پلیمری نوین حاوی sialyl-LewisX (SLeX) را به‌عنوان مهارکننده چسبندگی سلولی توسعه دادندSLeX ، که لیگاند طبیعی سلکتین‌ها است، به دلیل هضم سریع توسط گلیکوزیدازها و پپتیدازهای خون نمی‌تواند به‌طور مستقیم به عنوان عامل ضدالتهابی عمل کند. اما سیستم پلیمریSLeX ، واکنش‌پذیری بالای راه‌های هوایی ناشی از متاکولین در موش‌ها را کاهش داده و مهاجرت ماکروفاژها به اندوتلیوم را محدود کرده است که این ویژگی‌ها پتانسیل درمانی برای التهاب آلرژیک راه‌های هوایی را نشان می‌دهد [۱۲۳].

این یافته‌ها، پتانسیل بالای PHPMA را در توسعه درمان‌های نوین برای بیماری‌های تنفسی مانند آسم تایید کرده و زمینه‌ساز تحقیقات آینده برای بهبود کارایی این سیستم‌های دارورسانی است.

نانوتکنولوژی در درمان‌های نوین آسم

-فرمولاسیون‌های ژن‌درمانی بهبود یافته توسط نانوتکنولوژی

بسیاری از بیماران مبتلا به آسم نسبت به درمان‌های معمول مقاوم هستند. برای این بیماران، نشان داده شده است که ژن‌درمانی می‌تواند به عنوان یک گزینه جایگزین عمل کند. رویکرد اصلی آن شامل القای فاکتورهای ضد Th2 یا سرکوب پاسخ Th2 می‌باشد. در این شرایط، ژن‌درمانی به عنوان یک روش درمانی نوین جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده و ساختارهای متنوعی برای انتقال ژن به اندام هدف توسعه یافته‌اند. یکی از مهم‌ترین این ساختارها نانوذرات می‌باشند. با این حال، بزرگترین چالش مشاهده‌شده، توسعه ساختارهایی برای انتقال مواد بیولوژیکی است که بسته به اندام مورد درمان و اثرات مد نظر درمانگر، به‌صورت متفاوت عمل کنند [۱۲۴].

به منظور عبور از موانع فیزیولوژیکی اندام هدف یعنی ریه، وکتورهای غیرویروسی متنوعی بر پایه ساختارهایی مانند لیپیدها و پلیمرها توسعه یافته‌اند که هدف آن‌ها بهبود توزیع نانوذرات در ریه می‌باشد [۱۲۵]. یکی از پلی‌کاتیون‌های بسیار مورد استفاده برای انتقال موفق ژن، پلی اتیلن ایمین (PEI) است؛ اما این ساختار سمیت سلولی بالایی را دارد . ساختارهایی مانند پلی‌ساکاریدی کیتوزان، دندریمرها و PLGA از جمله ساختارهایی می‌باشند که جهت حمل ژنوم به ریه مورد ارزیابی قرارگرفته اند [۱۲۶-۱۲۸].

داسیلوا و همکارانش، یک کوپلیمر بلاکی از پلی-L-لیزین و پلی اتیلن گلیکول که توسط یک باقی‌مانده سیستئین به یکدیگر متصل شده‌اند (CK30PEG5K) را برای انتقال درمانی پلاسمید DNA حاوی ژن تیمولین در مدل موش آسم آلرژیک توسعه داده‌اند؛ این کوپلیمر از بروز شاخص‌های مهم آسم، از جمله رسوب کلاژن و التهاب، جلوگیری می‌کند [۱۲۹]. در یک کارآزمایی بالینی فاز I نشان داده شده است که این ساختار در ریه‌های انسان ایمنی‌زایی ایجاد نمی‌کند [۱۳۰].

طبق مطالعات مختلف، نیاز به وکتورهایی با پتانسیل بالای انتقال ژن و ایمنی‌زایی پایین، نه تنها برای درمان بیماری‌های دستگاه تنفسی بلکه برای سایر اندام‌ها نیز ضروری است. در این راستا، ماستوراکوس و همکارانش یک نانوذره زیست‌تخریب‌پذیر حاوی DNA معرفی کردند که قادر به عبور از سد ضخیم مخاطی در فیبروز سیستیک بوده و بدون هیچ نشانه‌ای از سمیت سلولی در ریه عمل می‌کند [۱۲۴].

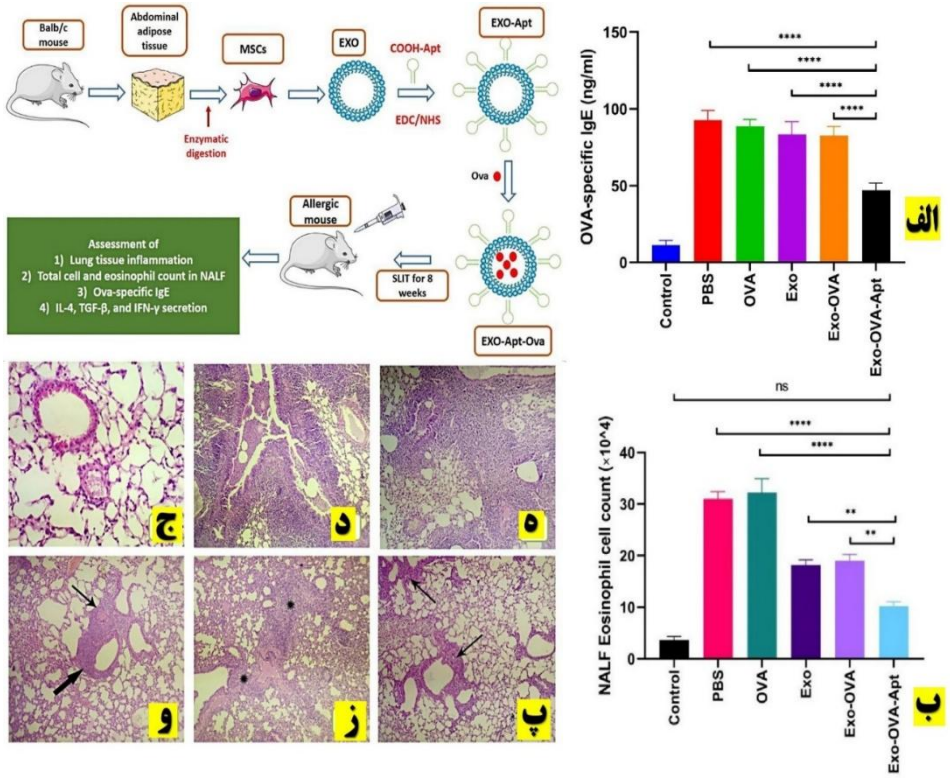
در نتیجه، آسم به عنوان یک اختلال التهابی ریوی شناخته شده است که در آن سلول‌ها و واسطه‌های مختلفی نقش دارند و می‌توانند به عنوان اهداف مولکولی بالقوه برای خاموش‌سازی یا افزایش بیان ژنی در مسیر التهابی، از طریق وکتورهای ژنی، مورد استفاده قرار گیرند. با این حال، ایمنی و سایتوتوکسیسیته این رویکرد نیاز به بررسی‌های دقیق‌تری دارد.

-نانوتکنولوژی و Stem Cell Therapy در زمینه آسم

به دلیل اثرات ضدالتهابی و ترمیمی، درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی به‌عنوان رویکردی نوآورانه برای بیماری‌های ریه، به طور گسترده‌ای در شرایط آزمایشگاهی و بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این زمینه، مشخص شده است که سلول‌های بنیادی عمدتا از طریق ترشح واسطه‌های اندوکرین یا پاراکرین عمل می‌کنند که شامل وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) نیز می‌شود. وزیکول‌های خارج سلولی به‌عنوان واسطه‌های ارتباطی بین سلولی عمل می‌کنند؛ زیرا حاوی microRNA، mRNA، پروتئین‌ها و واسطه‌های لیپیدی هستند که می‌توانند اثرات مفیدی مشابه اثرات سلول‌های مبدا ایجاد کنند. وزیکول‌های خارج سلولی، اگزوزوم‌ها (۵۰–۲۰۰ نانومتر) و میکروووزیکول‌ها (۱۵۰–۱۰۰۰ نانومتر) به دست آمده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال، در مدل‌های حیوانی بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. به‌عنوان مثال، وزیکول‌های خارج سلولی به دست آمده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغزاستخوان عملکرد مکانیکی ریه را بهبود بخشید، التهاب پری‌برونشیال را کاهش داد و پاسخ‌های سلول‌های Th2 و Th17 را تعدیل کرد [۱۳۱]. همچنین، وزیکول‌های خارج سلولی به دست آمده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مشتق شده از بافت چربی، قادر به کاهش التهاب و بازسازی مجدد راه‌های هوایی در یک مدل آزمایشی آسم بودند [۱۳۲].

صادقی و همکارانش درسال ۲۰۲۴، طی مطالعه‌ای به بررسی اثرات ایمونوتراپی با استفاده از اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) پرداختند. این اگزوزوم‌ها با یک اپتامر خاص برای سلول‌های دندریتیک (DC) هدف‌گذاری شدند و حاوی آلرژن اووالبومین (Ovalbumin: ova) بوده‌اند. هدف این مطالعه، ارزیابی این روش در مدل موش‌های مبتلا به بیماری آلرژیک سیستم تنفسی بوده است. نتایج این مطالعه به وضوح نشان داد که التهاب در بافت ریه و تعداد ائوزینوفیل‌های موجود در مخاط بافت سیستم تنفسی کاهش پیدا کرد. همچنین، سطح سرمی IgE و IL4 نیز تعدیل یافت (شکل۸) [۱۳۳].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]



شکل ۸: ویژگی‌های تعدیل‌کننده‌ی ایمنی اگزوزوم‌های مشتق‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی پوشیده‌شده با آپتامرهای خاص سلول‌های دندریتیک برای بهبود ایمونوتراپی زیرزبانی در مدل موش آلرژیک. الف) سطح سرمی آنتی‌بادی IgE در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. ب) تعداد ائوزینوفیل‌های موجود در مخاط سیستم تنفسی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. تصاویر بافت‌شناسی از ریه موش‌های مورد مطالعه ج) گروه کنترل. د)گروه تحت درمان با PBS. ه) گروه دریافت‌کننده Ova. و) گروه تحت درمان با Exo (فلش‌ها نشان دهنده هایپرامی می‌باشند). ز) گروه تحت درمان با Exo-Ova (نقاط مشخص‌شده نشان‌دهنده انفیلتراسیون سلولی می‌باشد). پ) گروه تحت درمان با Exo-Ova-Apt (فلش‌ها نشان‌دهنده انفیلتراسیون پری‌برونشیال است) [۱۳۳].

-ترکیبات گیاهی فعال نانویی در درمان آسم

پیشرفت‌ها در زمینه شیمی گیاهی و داروشناسی گیاهی، نقش ترکیبات فعال و فعالیت‌های زیستی محصولات گیاهی دارویی را برای درمان آسم روشن کرده است و این نقش در مدیریت آسم روزبه‌روز آشکارتر شده است. عصاره‌های استخراج‌شده از داروهای گیاهی مزایایی مانند سمیت پایین و عوارض جانبی کمتر را دارا هستند. با این حال، دسترس‌پذیری زیستی و فعالیت زیستی این عصاره‌ها به دلیل حلالیت پایین در آب و متابولیسم سریع آن‌ها محدود است. علاوه‌براین، بیشتر عصاره‌های گیاهی توانایی دارورسانی هدفمند را ندارند [۱۳۴]. بر اساس علم روز نانو، استفاده از مواد زیستی به عنوان حامل‌های دارویی به ریه‌ها می‌تواند به غلبه بر این محدودیت‌ها کمک کند [۱۳۵]. به عنوان مثال، آندروگرافولید اثر ضدالتهابی خاصی دارد، اما نیمه‌عمر کوتاه آن تحت شرایط اسیدی و قلیایی در دستگاه گوارش محدودکننده پتانسیل ضدآسم آن است. محققان نانوذرات بارگذاری‌شده با آندروگرافولید را تهیه کرده و تفاوت بین روش‌های خوراکی و ریوی تجویز را مقایسه کردند. نتایج نشان داد که تنها تجویز ریوی اثرات قابل‌توجهی را دارد. نانوذرات تهیه شده که از طریق راه‌های ریوی تجویز شدند، توانستند سطوح IL-4، IL-5 و IL-13 را در مایع حاصل از لاواژ برونکوآلوئولار کاهش دهند و همچنین سطح سرمی IgE را مهار کنند [۸۶]. در مطالعه‌ای دیگر، Saheli و همکاران نانوذرات بارگذاری‌شده با کریسین (CHR-NP) را توسعه دادند و کریسین در pH-7 آزادسازی آهسته و طولانی را از خود نشان داد. نتایج آزمایشگاهی نشان داد که تجمع نانوذرات CHR-NP در سلول‌های A549 به‌طور وابسته به زمان صورت می‌گیرد. در آزمایشات بافت‌شناسی بافت ریه در موش‌های مورد مطالعه، نشان داده شد که درمان با نانوذرات CHR-NP موثرتر از کریسین آزاد بوده است. نانوذرات CHR-NP اثرات ضدآسمی خود را از طریق مهار فعال‌سازی مسیر TLR/NF-κB/NLRP3 و در نتیجه کاهش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی در ریه اعمال کردند [۸۷]. همچنین، غضنفری و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۵، به بررسی اثرات درمانی تاراکساسترول استات که از عصاره گیاه dandelion به دست می‌آید در بیماری آسم پرداختند. محققان برای افزایش کارایی این ترکیب گیاهی، آن را درون نانوذرات پلیمری به نام mPEG-PLGA بارگذاری کردند. این نانوذرات با روش نانوپرسیپیتاسیون (Nanoprecipitation) ساخته شدند. ارزیابی‌های سمیت سلولی با استفاده از سلول‌های فیبروبلاست L929 و ماکروفاژها انجام شد که سازگاری زیستی نانوذرات را تایید کرد. در این مطالعه، موش‌های ماده BALB/c با Ova حساس و تحریک شدند تا آسم در آن‌ها القا شود. سپس، این موش‌ها با تاراکساسترول‌استات و یا نانوذرات mPEG-PLGA/تاراکساسترول‌استات

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

درمان شدند. در مقایسه با تاراکساسترول‌استات به تنهایی، نانوذرات mPEG-PLGA/تاراکساسترول‌استات به طور قابل‌توجهی سلول‌های التهابی و سیتوکین‌های Th2 را در مایع لاواژ حاصل از شست‌وشوی برونش‌ها کاهش دادند و همینطور غلظت آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی Ovaرا به شکل چشمگیری پایین آوردند [۴۵]. علاوه بر این، Oliveira و همکاران نشان دادند که عصاره انار همراه با PLGA می‌تواند جذب ائوزینوفیل‌ها را به فضای برونکوآلوئولار مهار کند. استفاده از PLGA برای انتقال عصاره انار، رویکرد امیدوارکننده‌ای برای درمان آسم است که مزیت کاهش دوزهای مصرفی و آزادسازی پایدار دارو در طول زمان را به همراه دارد [۱۳۶].

نقش تکنولوژی نانو در تشخیص آسم

نانوتکنولوژی پتانسیل بالایی در تشخیص بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی از جمله آسم را از طریق ارائه روش‌های غیرتهاجمی با حساسیت و ویژگی‌های تشخیصی بهبود یافته دارا می‌باشد [۱۳۷]. این فناوری طیف گسترده‌ای از رویکردها را برای تشخیص این بیماری‌ها فراهم می‌کند؛ از بهبود روش‌های تصویربرداری و تشخیص تا استراتژی‌های پزشکی شخصی‌سازی‌شده. این پیشرفت‌ها می‌توانند دقت تشخیص را در افرادی که از بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی رنج می‌برند، افزایش دهند [۱۳۸]. نانوذرات می‌توانند در دستگاه‌های ارزیابی عملکرد ریه به کار گرفته شوند. به عنوان مثال، نانوکامپوزیت‌ها می‌توانند در دستگاه‌هایی که مقاومت راه‌های هوایی، ظرفیت ریه و دینامیک جریان هوا را اندازه‌گیری می‌کنند، استفاده شوند. این دستگاه‌ها قادرند اطلاعات زمان واقعی درباره وضعیت عملکردی راه‌های هوایی در افراد مبتلا به آسم ارائه دهند [۱۳۹].

e-nose دستگاهی پیشرفته است که امکان تشخیص و شناسایی خودکار برخی ترکیبات آلی فرار را از طریق آنالیز هوای بازدمی فراهم می‌کند. این دستگاه با تقلید از توانایی سیستم بویایی انسان در شناسایی بوها و ترکیبات فرار طراحی شده است [۱۴۰]. e-nose متشکل از مجموعه‌ای از نانوسنسورهای شیمیایی است که به مولکول‌های مختلف بو واکنش نشان داده و سیگنال‌هایی را تولید می‌کنند. سپس، این سیگنال‌ها تحلیل شده تا ترکیبات مشخص موجود در نمونه شناسایی شوند. سنسورها ترکیبات آلی فرار موجود در نمونه بازدمی را تشخیص داده و الگوی منحصربه‌فردی از واکنش‌های خود ایجاد می‌کنند [۱۴۱]. این الگو سپس با پایگاه داده‌ای از الگوهای شناخته‌شده مربوط به بیماری‌های مختلف ریه مقایسه می‌شود. بر اساس این تحلیل، e-nose می‌تواند اطلاعاتی درباره وجود، نوع و حتی شدت احتمالی بیماری ریه ارائه دهد. این فناوری می‌تواند در تشخیص زودهنگام، نظارت بر پیشرفت بیماری و ارزیابی اثربخشی درمان نقش موثری ایفا کند [۱۴۲]. بسیاری از ترکیبات فرار، از جمله پنتان، اتان، ۸-ایزوپروستان، اکسید نیتریک (NO)، آمونیاک و پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، می‌توانند به عنوان نشانگرهایی در بیماری آسم عمل کنند [۱۴۳].

نانوکریستال‌ها به دلیل خواص نوری و الکترونیکی وابسته به اندازه‌شان، ابزارهای ارزشمندی برای بهبود تکنیک‌های تشخیصی هستند. این نانوکریستال‌ها در زمینه‌های مختلفی، از جمله تحلیل تنفس برای تشخیص‌های پزشکی، پتانسیل بالایی از خود نشان داده‌اند [۱۴۴].

تحلیل تنفس، که به عنوان بریتومیکس یا تحلیل ترکیبات آلی فرار (VOCs) نیز شناخته می‌شود، شامل شناسایی و تحلیل ترکیب منحصربه‌فرد گازها و ترکیبات موجود در نفس فرد است تا دیدگاهی از وضعیت سلامتی او به دست آید. استفاده از نانوکریستال‌ها برای تحلیل تنفس در بیماران مبتلا به آسم، یک کاربرد امیدوارکننده است که می‌تواند در تشخیص، پایش و مدیریت آسم کمک کند. هان و همکارانش، حسگر گازی VOC که بر پایه نانوکریستال‌های Zn_2SnO_4 می‌باشد را برای تحلیل تنفس در بیماران مبتلا به آسم طراحی کردند. برای ساخت این نانوکریستال‌ها، از روش هیدروترمال یک مرحله‌ای استفاده شده است. این حسگر، ویژگی‌های برجسته‌ای از جمله حساسیت و انتخاب‌پذیری بالا به استون، پایداری فوق‌العاده و حد تشخیص ۱۷۵ ppb را به نمایش گذاشته است [۱۴۵].

نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، به بررسی پیشرفت‌های اخیر در استفاده از فناوری نانو، به ویژه نانوذرات پلیمری، در مدیریت و درمان آسم پرداخته شد. آسم به‌عنوان یک بیماری التهابی مزمن راه‌های هوایی، چالش‌های متعددی را در درمان به همراه دارد. درمان‌های کنونی، مانند گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، اگرچه موثر هستند، اما با محدودیت‌هایی نظیر عوارض جانبی و پاسخ متغیر بیماران مواجه‌اند. فناوری نانو با ارائه راهکارهایی نوین، پتانسیل بالایی برای غلبه بر این محدودیت‌ها نشان داده است. اگرچه، دستاوردهای قابل تحسینی در این زمینه حاصل شده است، اما هنوز مسائل متعددی برای حل باقی مانده است.

در ابتدا، فرآیند تهیه‌ی برخی از نانوذرات پیچیده، پرهزینه و دارای تکرارپذیری ضعیف است که تولید نانوذرات برای کاربردهای بالینی به صورت انبوه را دشوار می‌کند. علاوه‌براین، ویژگی‌هایی مانند ترکیب، اندازه، شکل و پتانسیل زتا، تاثیر قابل‌توجهی بر رساندن دارو به ریه دارند. این خصوصیات تعیین می‌کنند که آیا نانوذرات قادر به عبور از لایه ضخیم مخاط بیماران مبتلا به آسم خواهند بود یا خیر. همچنین، نیاز است تا توجه بیشتری به آزادسازی دارویی که در داخل نانوذرات کپسوله شده است، مانند آزادسازی ناگهانی و نشت از نانوذرات، مبذول شود؛ چرا که این موارد می‌توانند بر پایداری نانوذرات تاثیر بگذارند. در نهایت، انباشت نانوذرات در ریه موجب نگرانی است. در طراحی نانوذرات، باید از نانوذرات غیرقابل متابولیسم در ریه استفاده نشود. علاوه‌براین، به‌عنوان یک عامل در درمان آسم، تعامل بین نانومواد و میکرو محیط مجرای تنفسی نیز باید مد نظر قرار گیرد تا بتوان با آسم به طور موثرتری مقابله کرد. همچنین، در مطالعات آتی، پژوهشگران ممکن است بتوانند با فهم بهتر ایمنی‌شناسی آسم، درمان‌های کاملا شخصی‌سازی‌شده‌ای ارائه دهند که بر اساس هدف‌گیری دقیق آزادسازی داروها صورت گیرد.

درنهایت، می‌توان گفت که فناوری نانو، به‌ویژه نانوذرات پلیمری، با بهبود تحویل دارو، کاهش عوارض جانبی و ارتقای استراتژی‌های درمانی نوین، نویدبخش انقلابی در مدیریت آسم است. با ادامه تحقیقات، این فناوری می‌تواند به ابزاری کلیدی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به آسم تبدیل شود.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این مطالعه، تصاویر مثال‌ها از مقالات دسترسی آزاد (Open Access) شده و طراحی تصاویر ۳ و ۴ با بهره‌گیری از هوش مصنوعی انجام شده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از هیچ شخص یا سازمانی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نفر اول و دوم درفت مقاله را تهیه کردند. نفر سوم و چهارم در نگارش کمک کردند. نفر آخر نویسنده مسئول است.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همه افرادی که در انجام دادن این تحقیق همکاری داشته‌اند. به‌ویژه از دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Sockrider M, Fussner L. What Is Asthma? Am J Respir Crit Care Med. 2020;**202**(9):25-26. [DOI: 10.1164/rccm.2029P25] [PMID: 33124914]
2. Mathis BJ, Kusumoto M, Zaboronok A, Hiramatsu Y. Packaging and delivery of asthma therapeutics. Pharmaceutics. 2021;**14**(1):92. [DOI: 10.3390/pharmaceutics14010092] [PMID: 35056988]
3. Ahmad A. Pharmacological strategies and recent advancement in nano-drug delivery for targeting asthma. Life (Basel). 2022;**12**(4):596. [DOI: 10.3390/life12040596] [PMID: 35455087]
4. Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2022;**149**(2):455–465. [DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.765] [PMID: 35125181]
5. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. Sci Transl Med. 2015;**7**(301):301ra129. [DOI: 10.1126/scitranslmed.aab3142] [PMID: 26290411]
6. Gordon ED, Simpson LJ, Rios CL, Ringel L, Lachowicz-Scroggins ME, Peters MC, et al. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;**113**(31):8765–8770. [DOI: 10.1073/pnas.1601914113] [PMID: 27432971]
7. Athari SS. Targeting cell signaling in allergic asthma. Signal Transduct Target Ther. 2019;**4**:45. [DOI: 10.1038/s41392-019-0079-0] [PMID: 31637021]
8. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. Expert Rev Respir Med. 2019;**13**(11):1057–1068. [DOI: 10.1080/17476348.2019.1666002][PMID: 31498708]
9. Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. Front Immunol. 2023;**14**:1149203. [DOI: 10.3389/fimmu.2023.1149203] [PMID: 37377958]
10. Newton R, Giembycz MA. Understanding how long-acting β(2) -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids in asthma - an update. Br J Pharmacol. 2016;**173**(24):3405–30. [Link]
11. Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: changing concepts. Eur J Pharmacol. 2014;**724**:231–6. [DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.05.035] [PMID: 23747654]
12. Sevilla LM, Jiménez-Panizo A, Alegre-Martí A, Estébanez-Perpiñá E, Caelles C, Pérez P. Glucocorticoid Resistance: interference between the glucocorticoid receptor and the MAPK signalling pathways. Int J Mol Sci. 2021;**22**(18):10049. [DOI: 10.3390/ijms221810049] [PMID: 34576214]
13. Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory cytokines in asthma. Cells. 2019;**8**(7)685. [DOI: 10.3390/cells8070685] [PMID: 31284537]
14. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. Clin Ther. 2017;**39**(11):2216–2229. [DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011] [PMID: 29055500]
15. Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. Respir Med. 2016;**111**:1–7. [DOI: 10.1016/j.rmed.2015.11.002] [PMID: 26614594]
16. Pan S, Wang X, Jiao J, Zhang L. The role of histone deacetylases in inflammatory respiratory diseases: an update. Expert Rev Clin Immunol. 2024;**20**(10):1193–203. [DOI: 10.1080/1744666X.2024.2363803][PMID: 38823008]
17. Mishra R, Hashim Z, Gupta M, Chaturvedi R, Singh H, Nath A, et al. Histone deacetylase-2 inducer like theophylline has a potential to improve glucocorticoid responsiveness in severe uncontrolled asthma by reducing P-glycoprotein/MRP-1. Indian Rheumatol. 2022;**17**(1):47–56. [DOI:10.4103/injr.injr_85_21]
18. Barnes PJ. Theophylline. Am J Respir Crit Care Med. 2013;**188**(8):901–906. [DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP] [PMID: 23672674]
19. Wendell SG, Fan H, Zhang C. G protein-coupled receptors in asthma therapy: pharmacology and drug action. Pharmacol Rev. 2020;**72**(1):1–49. [DOI: 10.1124/pr.118.016899] [PMID: 31767622]
20. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011;**44**(6):787–93. [DOI: 10.1165/rcmb.2009-0418OC] [PMID: 20656951]
21. Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T. The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders. Int J Mol Sci. 2019;**20**(14):3580. [DOI: 10.3390/ijms20143580] [PMID: 31336653]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

22. Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T. Leukotriene receptors as potential therapeutic targets. J Clin Invest. 2018;**128**(7):2691–2701. [DOI: 10.1172/JCI97946] [PMID: 29757196]
23. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. Front Immunol. 2018;**9**:1873. [DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873] [PMID: 30150993].
24. Yamauchi K, Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. Int J Mol Sci. 2019;**20**(7):1733. [DOI: 10.3390/ijms20071733] [PMID: 30965592]
25. Wang H, Ji Q, Liao C, Tian L. A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis. Frontiers Pharmacol. 2023;**14**:1287320. [DOI: 10.3389/fphar.2023.1287320] [PMID: 37915414]
26. Josefson D. Hay fever drug to be banned by the FDA. BMJ. 1997;**314**(7076):248. [DOI: 10.1136/bmj.314.7076.247c] [PMID: 9022483]
27. Moghaddam FA, Ebrahimian M, Oroojalian F, Yazdian-Robati R, Kalalinia F, Tayebi L, et al. Effect of thymoquinone-loaded lipid–polymer nanoparticles as an oral delivery system on anticancer efficiency of doxorubicin. J Nanostructure Chem. 2022 **12**(1). [DOI:10.1007/s40097-021-00398-6]
28. Leyva-Gómez G, Cortés H, Magaña JJ, Leyva-García N, Quintanar-Guerrero D, Florán B. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. Drug Discov Today. 2015;**20**(7):824–37. [DOI: 10.1016/j.drudis.2015.02.009] [PMID: 25701281]
29. Beygi M, Oroojalian F ,Azizi-Arani S, Hosseini SS, Mokhtarzadeh A, Kesharwani P, et al. Multifunctional nanotheranostics for overcoming the blood–brain barrier. Adv Function Mater. 2024;**34**(19):2310881. [DOI:10.1002/adfm.202310881]
30. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. Nanoscale Res Lett. 2013;**8**(1):102. [DOI: 10.1186/1556-276X-8-102] [PMID: 23432972]
31. Rideau E, Dimova R, Schwille P, Wurm FR, Landfester K. Liposomes and polymersomes: a comparative review towards cell mimicking. Chem Soc Rev. 2018;**47**(23):8572–610. [DOI:10.1039/C8CS00162F]
32. Kuperkar K, Patel D, Atanase LI, Bahadur P. Amphiphilic block copolymers: their structures, and self-assembly to polymeric micelles and polymersomes as drug delivery vehicles. Polymers. 2022;**14**(21):4702. [DOI: 10.3390/polym14214702] [PMID: 36365696]
33. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. Int J Pharm. 2021;**601**:120571. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120571] [PMID: 33812967]
34. Large DE, Abdelmessih RG, Fink EA, Auguste DT. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. Adv Drug Deliv Rev. 2021;**176**:113851. [DOI: 10.1016/j.addr.2021.113851] [PMID: 34224787]
35. Le Meins JF, Sandre O, Lecommandoux S. Recent trends in the tuning of polymersomes' membrane properties. Eur Phys J E Soft Matter. 2011;**34**(2):14. [DOI: 10.1140/epje/i2011-11014-y] [PMID: 21337017]
36. Fonseca M, Jarak I, Victor F, Domingues C, Veiga F, Figueiras A. Polymersomes as the next attractive generation of drug delivery systems: definition, synthesis and applications. Materials. 2024;**17**(2):319. [DOI: 10.3390/ma17020319] [PMID: 38255485]
37. Deng Z, Qian Y, Yu Y, Liu G ,Hu J, Zhang G, et al. Engineering intracellular delivery nanocarriers and nanoreactors from oxidation-responsive polymersomes via synchronized bilayer cross-linking and permeabilizing inside live cells. J Am Chem Soc. 2016;**138**(33):10452-10466. [DOI: 10.1021/jacs.6b04115] [PMID: 27485779]
38. Zhu Y, Cao S, Huo M, van Hest JC, Che H. Recent advances in permeable polymersomes: fabrication, responsiveness, and applications. Chem Sci. 2023;**14**(27):7411–7437. [DOI:10.1039/D3SC01707A]
39. Sproncken CC, Liu P, Monney J, Fall WS, Pierucci C, Scholten PB ,et al. Large-area, self-healing block copolymer membranes for energy conversion. Nature. 2024;630(8018):866–871. [DOI: 10.1038/s41586-024-07481-2] [PMID: 38839964]
40. Klermund L, Poschenrieder ST, Castiglione K. Biocatalysis in polymersomes: improving multienzyme cascades with incompatible reaction steps by compartmentalization. Acs Catalysis. 2017;7(6):3900–3904. [DOI:10.1021/acscatal.7b00776]
41. Le Meins J-F, Schatz C, Lecommandoux S, Sandre O. Hybrid polymer/lipid vesicles: state of the art and future perspectives. Materials Today. 2013;16(10):397–402. [DOI:10.1016/j.mattod.2013.09.002]
42. Otrin L, Marušič N, Bednarz C, Vidaković-Koch T, Lieberwirth I, Landfester K, et al. Toward artificial mitochondrion: mimicking oxidative phosphorylation in polymer and hybrid membranes. Nano Lett. 2017;17(11):6816–6821. [DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b03093] [PMID: 29067800]
43. Haghbin A, Hassani H, Mohammadi A, Moghaddam PZ, Alesheikh P, Feyzi P. In vitro evaluation of antioxidant, antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of johreniopsis stricticaulis in two growth stages. JMPB. 2024;13. [DOI: 10.22034/jmpb.2024.366521.1727]
44. Feyzi P, Kasaian J, Haghbin A, Nazari A, Hassani H. Chemical composition and biological profile of Johreniopsis stricticaulis aerial parts essential oil. J Essential Oil Bearing Plants. 2019;**22**(5):1386–93. [DOI:10.1080/0972060X.2019.1689176]
45. Ghazanfary S, Rahmanian M, Vatanchian M, Haghbin A, Shakeri F, Oroojalian F. Characterization and efficacy evaluation of mpeg-plga/taraxasterol acetate nanoparticles as nano-therapeutic agents in asthma management. BioNanoSci. 2025;**15**(1):124. [DOI:10.1007/s12668-024-01677-6]
46. Naziris N, Pippa N, Skandalis A, Miłowska K, Balcerzak Ł, Pispas S, et al. Thermoresponsive chimeric nanocarriers as drug delivery systems. Colloids Surf B: Biointerfaces. 2021;**208**:112141. [DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112141] [PMID: 34624599]
47. Sun M, Guo J, Hao H, Tong T, Wang K, Gao W. Tumour-homing chimeric polypeptide-conjugated polypyrrole nanoparticles for imaging-guided synergistic photothermal and chemical therapy of cancer. Theranostics. 2018;**8**(10):2634. [DOI: 10.7150/thno.24705] [PMID: 29774064]
48. Beygi M, Oroojalian F, Hosseini SS, Mokhtarzadeh A, Kesharwani P, Sahebkar A. Recent progress in functionalized and targeted polymersomes and chimeric polymeric nanotheranostic platforms for cancer therapy. Prog Mater Sci. 2023;**140**:101209. [DOI:10.1016/j.pmatsci.2023.101190]
49. Yoo J, Park C, Yi G, Lee D, Koo H. Active Targeting Strategies using biological ligands for nanoparticle drug

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

delivery systems. Cancers (Basel). 2019;**11**(5):640. [DOI: 10.3390/cancers11050640] [PMID: 31072061]
50. Espanol L, Larrea A, Andreu V, Mendoza G, Arruebo M, Sebastian V, et al. Dual encapsulation of hydrophobic and hydrophilic drugs in PLGA nanoparticles by a single-step method: drug delivery and cytotoxicity assays. RSC Adv. 2016;**6**(112):111060–111069. [DOI:10.1039/C6RA23620K]
51. Reshma VG, Syama S, Sruthi S, Reshma SC, Remya NS, Mohanan PV. Engineered nanoparticles with antimicrobial property. Curr Drug Metab. 2017;**18**(11):1040–1054. [DOI: 10.2174/1389200218666170925122201] [PMID: 28952436]
52. Islam N, Ferro V. Recent advances in chitosan-based nanoparticulate pulmonary drug delivery. Nanoscale. 2016;**8**(30):14341–14358. [DOI: 10.1039/c6nr03256g] [PMID: 27439116]
53. Ma Z, Garrido-Maestu A, Jeong KC. Application, mode of action, and in vivo activity of chitosan and its micro- and nanoparticles as antimicrobial agents: A review. Carbohydr Polym. 2017;**176**:257–265. [DOI:10.1016/j.carbpol.2017.08.082]
54. Adhikari HS, Yadav PN. Anticancer Activity of chitosan, chitosan derivatives, and their mechanism of action. Int J Biomater. 2018;**2018**:2952085. [DOI: 10.1155/2018/2952085]
55. Solanki N, Mehta M, Chellappan DK, Gupta G, Hansbro NG, Tambuwala MM, et al. Antiproliferative effects of boswellic acid-loaded chitosan nanoparticles on human lung cancer cell line A549. Future Med Chem. 2020;**12**(22):2019–2034. [DOI: 10.4155/fmc-2020-0083]
56. Vohra K, Mehta M, Garg V, Dua K, Dureja H. Formulation, Characterisation and in vitro cytotoxic effect of lens culinaris medikus seeds extract loaded chitosan microspheres. Curr Mol Pharmacol. 2021;**14**(3):448–457. [DOI: 10.2174/1874467214666210210124739][PMID: 3356804]
57. Ma D, Han T, Karimian M, Abbasi N, Ghaneialvar H, Zangeneh A. Immobilized Ag NPs on chitosan-biguanidine coated magnetic nanoparticles for synthesis of propargylamines and treatment of human lung cancer. Int J Biol Macromol. 2020;**165**(Pt A):767–75. [DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.193] [PMID: 32991899]
58. Rashki S, Asgarpour K, Tarrahimofrad H, Hashemipour M, Ebrahimi MS, Fathizadeh H, et al. Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections. Carbohydr Polym. 2021;**251**:117108. [DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117108]
59. Valentino C, Perucchini M, Vigani B, Ruggeri M, Pellegrini A, Pietrocola G, et al. Development of chitosan/hydrolyzed collagen interaction product-based microparticles for the treatment of respiratory tract infections. Int J Biol Macromol. 2025;**288**:138674. [DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138674]
60. Frigaard J, Jensen JL, Galtung HK, Hiorth M. The potential of chitosan in nanomedicine: An overview of the cytotoxicity of chitosan based nanoparticles. Front Pharm. 2022;**13**:880377. [DOI: 10.3389/fphar.2022.880377] [PMID: 35600854]
61. Gulati N, Dua K, Dureja H. Role of chitosan based nanomedicines in the treatment of chronic respiratory diseases. Int J Biol Macromol. 2021;**185**:20–30. [DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.035] [PMID: 34116092]
62. Rasul RM, Tamilarasi Muniandy M, Zakaria Z, Shah K, Chee CF, Dabbagh A, et al. A review on chitosan and its development as pulmonary particulate anti-infective and anti-cancer drug carriers. Carbohydr Polym. 2020;**250**:116800. [DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116800]
63. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Shafi ME, Zabermawi NM, Arif M ,Batiha GE, et al. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. Int J Biol Macromol. 2020;**164**:2726–2744. [DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.153]
64. Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. Int J Biol Macromol. 2017;**105**(Pt 2):1358–1368. [DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087] [PMID: 28735006]
65. Mohebbi S, Nezhad MN, Zarrintaj P, Jafari SH, Gholizadeh SS, Saeb MR, et al. Chitosan in biomedical engineering: a critical review. Curr Stem Cell Res Ther. 2019;**14**(2):93-116. [DOI: 10.2174/1574888X13666180912142028]
66. Liu L, Tian C, Dong B, Xia M, Cai Y, Hu R, et al. Models to evaluate the barrier properties of mucus during drug diffusion. Int J Pharm. 2021;**599**:120415. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120415] [PMID: 33647411]
67. das Neves J, Sarmento B. Technological strategies to overcome the mucus barrier in mucosal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2018;**124**:1-2. [DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.014]
68. Wang D, Mehrabi Nasab E, Athari SS. Study effect of Baicalein encapsulated/loaded Chitosan-nanoparticle on allergic Asthma pathology in mouse model. Saudi J Biol Sci. 2021;**28**(8):4311–7. [DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.04.009] [PMID: 34354413]
69. Lv Y, Zhang J, Wang C. Self-assembled chitosan nanoparticles for intranasal delivery of recombinant protein interleukin-17 receptor C (IL-17RC): preparation and evaluation in asthma mice. Bioengineered. 2021;**12**(1):3029–3039. [DOI: 10.1080/21655979.2021.1940622] [PMID: 34180764]
70. Du Y, Tong Y, Mei W, Jia J, Niu M, Cao W, et al. A truncated IL-17RC peptide ameliorates synovitis and bone destruction of arthritic mice. Adv Healthc Mater. 2016;**5**(22):2911–2921. [DOI: 10.1002/adhm.201600668]
71. Yang W, Dong Z, Li Y, Zhang Y, Fu H, Xie Y. Therapeutic efficacy of chitosan nanoparticles loaded with BCG-polysaccharide nucleic acid and ovalbumin on airway inflammation in asthmatic mice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;**40**(8):1623–31. [DOI: 10.1007/s10096-021-04183-9] [PMID: 33666790]
72. Dhayanandamoorthy Y, Antoniraj MG, Kandregula CAB, Kandasamy R. Aerosolized hyaluronic acid decorated, ferulic acid loaded chitosan nanoparticle: A promising asthma control strategy. Int J Pharm. 2020;**591**:119958. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119958] [PMID: 33148522]
73. Oyarzun-Ampuero FA, Brea J, Loza MI, Alonso MJ, Torres D. A potential nanomedicine consisting of heparin-loaded polysaccharide nanocarriers for the treatment of asthma. Macromol Biosci. 2012;12(2):176-183. [DOI: 10.1002/mabi.201100102] [PMID: 22109995]
74. Khanal S, Adhikari U, Rijal NP, Bhattarai SR, Sankar J, Bhattarai N. pH-Responsive PLGA Nanoparticle for Controlled Payload Delivery of Diclofenac Sodium. J Funct Biomater. 2016;7(3):21. [DOI: 10.3390/jfb7030021] [PMID: 27490577]
75. Rao W, Wang H, Han J, Zhao S, Dumbleton J, Agarwal P, et al. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. ACS Nano. 2015;9(6):5725–5740. [DOI: 10.1021/nn506928p] [PMID: 26004286]
76. Tzani-Tzanopoulou P, Skliros D, Megremis S, Xepapadaki P, Andreakos E, Chanishvili N, et al. Interactions of bacteriophages and bacteria at the airway mucosa: new insights into the pathophysiology of asthma. Front Allergy. 2020;**1**:617240. [DOI: 10.3389/falgy.2020.617240] [PMID: 35386933]
77. Alamri A. Diversity of microbial signatures in asthmatic airways. Int J Gen Med. 2021;**14**:1367–1378. [DOI: 10.2147/IJGM.S304339]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

78. Zhang L, Yang L, Zhang X, Jiaqi L, Fan L, Beck-Broichsitter M, et al. Sustained therapeutic efficacy of budesonide-loaded chitosan swellable microparticles after lung delivery: Influence of in vitro release, treatment interval and dose. J Control Release. 2018;**283**:163-174. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.05.031] [PMID: 29842919]
79. Zhao D, Li D, Cheng X, Zou Z, Chen X, He C. Mucoadhesive, antibacterial, and reductive nanogels as a mucolytic agent for efficient nebulized therapy to combat allergic asthma. ACS Nano. 2022;**16**(7):11161–11173. [DOI: 10.1021/acsnano.2c03993]
80. El-Hammadi MM, Arias JL. Recent advances in the surface functionalization of plga-based nanomedicines. Nanomaterials (Basel). 2022;**12**(3):354. [DOI: 10.3390/nano12030354] [PMID: 35159698]
81. El-Hammadi MM, Delgado Á V, Melguizo C, Prados JC, Arias JL. Folic acid-decorated and PEGylated PLGA nanoparticles for improving the antitumour activity of 5-fluorouracil. Int J Pharm. 2017;**516**(1-2):61–70. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.012] [PMID: 27825867]
82. Swider E, Koshkina O, Tel J, Cruz LJ, de Vries IJM, Srinivas M. Customizing poly(lactic-co-glycolic acid) particles for biomedical applications. Acta Biomater. 2018;**73**:38–51. [DOI: 10.1016/j.actbio.2018.04.006] [PMID: 29653217]
83. Essa D ,Kondiah PPD, Choonara YE, Pillay V. The design of poly(lactide-co-glycolide) nanocarriers for medical applications. Front Bioeng Biotechnol. 2020;**8**:48. [DOI: 10.3389/fbioe.2020.00048] [PMID: 32117928]
84. Boltnarova B, Kubackova J, Skoda J, Stefela A, Smekalova M, Svacinova P, et al. PLGA based nanospheres as a potent macrophage-specific drug delivery system. Nanomaterials (Basel). 2021;**11**(3):749. [DOI: 10.3390/nano11030749] [PMID: 33809764]
85. Oh YJ, Lee J, Seo JY, Rhim T, Kim SH, Yoon HJ, et al. Preparation of budesonide-loaded porous PLGA microparticles and their therapeutic efficacy in a murine asthma model. J Control Release. 2011;**150**(1):56–62. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.11.001]
86. Chakraborty S, Ehsan I, Mukherjee B, Mondal L, Roy S, Saha KD, et al. Therapeutic potential of andrographolide-loaded nanoparticles on a murine asthma model. Nanomedicine. 2019;**20**:102006. [DOI: 10.1016/j.nano.2019.04.009] [PMID: 31059793]
87. Roy S ,Manna K, Jha T, Saha KD. Chrysin-loaded PLGA attenuates OVA-induced allergic asthma by modulating TLR/NF-κB/NLRP3 axis. Nanomedicine. 2020;**30**:102292. [DOI: 10.1016/j.nano.2020.102292] [PMID: 32853785]
88. Patel B, Rashid J, Ahsan F. Aerosolizable modified-release particles of montelukast improve retention and availability of the drug in the lungs. Eur J Pharm Sci. 2017;**96**:560–570. [DOI: 10.1016/j.ejps.2016.10.027] [PMID: 27989858]
89. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. Osteoporos Int. 2017;**28**(3):1027–1034. [DOI: 10.1007/s00198-016-3824-z] [PMID: 27844132]
90. Cangemi R, Carnevale R, Cammisotto V, Nocella C, Bartimoccia S, Taliani G, et al. Corticosteroid use, myocardial injury and in-hospital cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. Br J Clin Pharmacol. 2022;**88**(1):155–165. [DOI: 10.1111/bcp.14936] [PMID: 34087003]
91. Pirooznia N ,Hasannia S, Lotfi AS, Ghanei M. Encapsulation of alpha-1 antitrypsin in PLGA nanoparticles: in vitro characterization as an effective aerosol formulation in pulmonary diseases. J Nanobiotechnology. 2012;**10**:20. [DOI: 10.1186/1477-3155-10-20] [PMID: 22607686]
92. Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA. Mechanisms of alveolar protein clearance in the intact lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;**286**(4):L679–689. [DOI: 10.1152/ajplung.00205.2003] [PMID: 15003932]
93. Jacquet A. Nucleic acid vaccines and CpG oligodeoxynucleotides for allergen immunotherapy. Curr Opin Allergy and Clin Immunol. 2021;**21**(6):569–575. [DOI: 10.1097/ACI.0000000000000772]
94. Joshi VB, Adamcakova-Dodd A, Jing X, Wongrakpanich A, Gibson-Corley KN, Thorne PS, et al. Development of a poly (lactic-co-glycolic acid) particle vaccine to protect against house dust mite induced allergy. AAPS J. 2014;**16**(5):975-985. [DOI: 10.1208/s12248-014-9624-5] [PMID: 24981892]
95. de Titta A, Ballester M, Julier Z, Nembrini C, Jeanbart L, van der Vlies AJ, et al. Nanoparticle conjugation of CpG enhances adjuvancy for cellular immunity and memory recall at low dose. . Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;**110**(49):19902-7. [DOI: 10.1073/pnas.1313152110] [PMID: 24248387]
96. Jain VV ,Businga TR, Kitagaki K, George CL, O'Shaughnessy PT, Kline JN. Mucosal immunotherapy with CpG oligodeoxynucleotides reverses a murine model of chronic asthma induced by repeated antigen exposure. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2003;**285**(5):L1137–1146. [DOI: 10.1152/ajplung.00073.2003] [PMID: 12857672]
97. Kachura MA, Hickle C, Kell SA, Sathe A, Calacsan C, Kiwan R, et al. A CpG-Ficoll Nanoparticle adjuvant for anthrax protective antigen enhances immunogenicity and provides single-immunization protection against inhaled anthrax in monkeys. J Immunol. 2016;**196**(1):284-297. [DOI: 10.4049/jimmunol.1501903] [PMID: 26608924]
98. Luo XQ, Zhong JW, Qiu SY, Zhi M, Yang LQ, Zhou YL, et al. A20-OVA nanoparticles inhibit allergic asthma in a murine model. Inflammation. 2020;**43**(3):953–961. [DOI: 10.1007/s10753-020-01181-5] [PMID: 31938979]
99. Taebpour M, Arasteh F, Akhlaghi M, Haghirosadat BF, Oroojalian F, Tofighi D. Fabrication and characterization of PLGA polymeric nanoparticles containing Berberine and its cytotoxicity on breast cancer cell (MCF-7). Nanomed Res J. 2021;**6**(4):396–408. [DOI: 10.22034/nmrj.2021.04.009]
100. Vllasaliu D, Fowler R, Stolnik S. PEGylated nanomedicines :recent progress and remaining concerns. Expert opinion on drug delivery. 2014;**11**(1):139–154. [DOI: 10.1517/17425247.2014.866651] [PMID: 24295065]
101. Patel B, Gupta N, Ahsan F. Low-molecular-weight heparin (LMWH)-loaded large porous PEG-PLGA particles for the treatment of asthma. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014;**27**(1):12–20. [DOI: 10.1089/jamp.2013.1073] [PMID: 24286441]
102. Wang K, Feng Y, Li S, Li W, Chen X, Yi R, et al. Oral delivery of bavachinin-loaded PEG-PLGA nanoparticles for asthma treatment in a murine model. J Biomed Nanotechnol. 2018;**14**(10):1806–1815. [DOI: 10.1166/jbn.2018.2618] [PMID: 30041726]
103. Chen D, Liu J, Wu J, Suk JS. Enhancing nanoparticle penetration through airway mucus to improve drug delivery efficacy in the lung. Expert Opin Drug Deliv. 2021;**18**(5):595–606. [DOI: 10.1080/17425247.2021.1854222]
104. Morris AS, Sebag SC, Paschke JD, Wongrakpanich A, Ebeid K, Anderson ME, et al. Cationic CaMKII inhibiting nanoparticles prevent allergic asthma. Mol Pharm. 2017;**14**(6):2166–2175.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00114] [PMID: 28460526]
105. Pei W, Li X, Bi R, Zhang X, Zhong M, Yang H, et al. Exosome membrane-modified M2 macrophages targeted nanomedicine: Treatment for allergic asthma. J Control Release. 2021;**338**:253–267. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.08.024] [PMID: 34418524]
106. Caminade AM. Dendrimers, an Emerging opportunity in personalized medicine? J Pers Med. 2022;**12**(8):1334. [DOI: 10.3390/jpm12081334] [PMID: 36013283]
107. Laird M, Herrmann N, Carcel C, Trens P, Oliviero E, Toquer G, et al. Mesoporous organosilicas with thiol functionalised pores: multifunctional dendrimers as sacrificial building block and template. Nanoscale. 2022;**14**(42):15617–15634. [DOI:10.1039/D2NR03097G]
108. Nasr M, Najlah M, D'Emanuele A, Elhissi A. PAMAM dendrimers as aerosol drug nanocarriers for pulmonary delivery via nebulization. Int J Pharm. 2014;**461**(1-2):242-250. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.023] [PMID: 24275446]
109. Dias AP, da Silva Santos S, da Silva JV, Parise-Filho R, Igne Ferreira E, Seoud OE, et al. Dendrimers in the context of nanomedicine. Int J Pharm. 2020;**573**:118814. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118814] [PMID: 31759101]
110. Ryan GM, Kaminskas LM, Kelly BD, Owen DJ, McIntosh MP, Porter CJ. Pulmonary administration of PEGylated polylysine dendrimers: absorption from the lung versus retention within the lung is highly size-dependent. Mol Pharm. 2013;**10**(8):2986–2995. [DOI: 10.1021/mp400091n] [PMID: 23750747]
111. Jain K, Kesharwani P, Gupta U, Jain NK. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. Int J Pharm. 2010;**394**(1-2):122–142. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.04.027] [PMID: 20433913]
112. Arkas M, Vardavoulias M, Kythreoti G, Giannakoudakis DA. Dendritic polymers in tissue engineering: Contributions of PAMAM, PPI PEG and PEI to injury restoration and bioactive scaffold evolution. Pharmaceutics. 2023;**15**(2):524. [DOI: 10.3390/pharmaceutics15020524] [PMID: 36839847]
113. Albertazzi L, Storti B, Marchetti L, Beltram F. Delivery and subcellular targeting of dendrimer-based fluorescent pH sensors in living cells. J Am Chem Soc. 2010;**132**(51):18158–18167. [DOI: 10.1021/ja105689u] [PMID: 21141854]
114. Conti DS, Brewer D, Grashik J, Avasarala S, da Rocha SR. Poly(amidoamine) dendrimer nanocarriers and their aerosol formulations for siRNA delivery to the lung epithelium. Mol Pharm. 2014;**11**(6):1808–1822. [DOI: 10.1021/mp4006358] [PMID: 24811243]
115. Kenyon NJ, Bratt JM, Lee J, Luo J, Franzi LM, Zeki AA, et al. Self-assembling nanoparticles containing dexamethasone as a novel therapy in allergic airways inflammation. PLoS One. 2013;**8**(10):e77730. [DOI: 10.1371/journal.pone.0077730] [PMID: 24204939]
116. Inapagolla R, Guru BR, Kurtoglu YE, Gao X, Lieh-Lai M, Bassett DJ, et al. In vivo efficacy of dendrimer-methylprednisolone conjugate formulation for the treatment of lung inflammation. Int J Pharm. 2010;**399**(1-2):140–147. [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.07.030] [PMID: 20667503]
117. Chen X, Chen C, Tu Z, Guo Z, Lu T, Li J, et al. Intranasal PAMAM-G3 scavenges cell-free DNA attenuating the allergic airway inflammation. Cell Death Discov. 2024;**10**:213. [DOI:10.1038/s41420-024-01980-x]
118. Kopecek J, Kopecková P. HPMA copolymers: origins, early developments, present, and future. Adv Drug Deliv Rev. 2010;**62**(2):122–149. [DOI: 10.1016/j.addr.2009.10.004] [PMID: 19919846]
119. Chytil P, Kostka L, Etrych T. HPMA copolymer-based nanomedicines in controlled drug delivery. J Pers Med. 2021;**11**(2):115. [DOI: 10.3390/jpm11020115] [PMID: 33578756]
120. Hemmelmann M, Metz VV, Koynov K, Blank K, Postina R, Zentel R. Amphiphilic HPMA–LMA copolymers increase the transport of Rhodamine 123 across a BBB model without harming its barrier integrity. J Control Release. 2012;**163**(2):170–177. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.08.034] [PMID: 22981565]
121. Moog KE, Barz M, Bartneck M, Beceren-Braun F, Mohr N, Wu Z, et al. Polymeric Selectin ligands mimicking complex carbohydrates: from selectin binders to modifiers of macrophage migration. Angew Chem Int Ed Engl. 2017;56(5):1416-1412. [DOI: 10.1002/anie.201610395] [PMID: 28005299]
122. Sedláček O, Hrubý M, Studenovský M, Větvička D, Svoboda J, Kaňková D, et al. Polymer conjugates of acridine-type anticancer drugs with pH-controlled activation. Bioorg Med Chem. 2012;**20**(13):4056–4063. [DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.007][PMID: 22658535]
123. John AE, Lukacs NW, Berlin AA, Palecanda A, Bargatze RF, Stoolman LM, et al. Discovery of a potent nanoparticle P-selectin antagonist with anti-inflammatory effects in allergic airway disease. FASEB J. 2003;**17**(15):2296–2298. [DOI: 10.1096/fj.03-0166fje] [PMID: 14563683]
124. Mastorakos P, da Silva AL, Chisholm J, Song E, Choi WK, Boyle MP, et al. Highly compacted biodegradable DNA nanoparticles capable of overcoming the mucus barrier for inhaled lung gene therapy. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;**112**(28):8720–8725. [DOI: 10.1073/pnas.1502281112] [PMID: 26124127]
125. Di Gioia S, Trapani A, Castellani S, Carbone A, Belgiovine G, Craparo EF, et al. Nanocomplexes for gene therapy of respiratory diseases: Targeting and overcoming the mucus barrier. Pulm Pharmacol Ther. 2015;**34**:8–24. [DOI: 10.1016/j.pupt.2015.07.003] [PMID: 26192479]
126. Liu J, Yu Y, Zhao J, Zhao P, Wen X, Zhuang Z, et al. Integrating disulfides into a polyethylenimine gene carrier selectively boosts significant transfection activity in lung tissue enabling robust IL-12 gene therapy against metastatic lung cancers. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;**128**:112358. [DOI: 10.1016/j.msec.2021.112358] [PMID: 34474905]
127. Fernández-Paz E, Feijoo-Siota L, Gaspar MM, Csaba N, Remuñán-López C. Microencapsulated chitosan-based nanocapsules: A new platform for pulmonary gene delivery. Pharmaceutics. 2021;**13**(9):1377. [DOI: 10.3390/pharmaceutics13091377] [PMID: 34575452]
128. Khan OF, Zaia EW, Jhunjhunwala S, Xue W, Cai W, Yun DS, et al. Dendrimer-inspired nanomaterials for the in vivo delivery of siRNA to lung vasculature. Nano lett. 2015;**15**(5):3008–3016. [DOI: 10.1021/nl5048972] [PMID: 25789998]
129. da Silva AL, Martini SV, Abreu SC, Samary Cdos S, Diaz BL, Fernezlian S, et al. DNA nanoparticle-mediated thymulin gene therapy prevents airway remodeling in experimental allergic asthma. J Control Release. 2014;**180**:125–133. [DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.02.010] [PMID: 24556417]
130. Konstan MW, Davis PB, Wagener JS, Hilliard KA, Stern RC, Milgram LJ, et al. Compacted DNA nanoparticles administered to the nasal mucosa of cystic fibrosis subjects are safe and demonstrate partial to complete cystic fibrosis transmembrane regulator reconstitution. Hum Gene Ther. 2004;**15**(12):1255–1269. [DOI: 10.1089/hum.2004.15.1255] [PMID: 15684701]
131. Cruz FF, Borg ZD, Goodwin M, Sokocevic D, Wagner DE, Coffey A, et al. Systemic administration of human bone marrow-

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]

derived mesenchymal stromal cell extracellular vesicles ameliorates aspergillus hyphal extract-induced allergic airway inflammation in immunocompetent mice. Stem Cells Transl Med. 2015;**4**(11):1302–1316. [DOI: 10.5966/sctm.2014-0280] [PMID: 26378259]

132. de Castro LL, Xisto DG, Kitoko JZ, Cruz FF, Olsen PC, Redondo PAG, et al. Human adipose tissue mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles act differentially on lung mechanics and inflammation in experimental allergic asthma. Stem Cell Res Ther. 2017;**8**:151. [DOI: 10.1186/s13287-017-0600-8] [PMID: 28646903]
133. Sadeghi M, Dehnavi S, Khodadadi A, Ghadiri AA, Ganji A, Sharifat M, et al. Immunomodulatory features of MSC-derived exosomes decorated with DC-specific aptamer for improving sublingual immunotherapy in allergic mouse model. Stem Cell Res Ther. 2024;**15**(1):481. [DOI:10.1186/s13287-024-04099-z]
134. Lin A, Giuliano CJ, Palladino A ,John KM, Abramowicz C, Yuan ML, et al. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. Sci Transl Med. 2019;**11**(509):eaaw8412. [DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw8412] [PMID: 31511426]
135. Tu Z, Zhong Y, Hu H, Shao D, Haag R, Schirner M, et al. Design of therapeutic biomaterials to control inflammation. Nat Rev Mater. 2022;**7**(7):557–574. [DOI: 10.1038/s41578-022-00426-z] [PMID: 35251702]
136. de Oliveira JF, Garreto DV, da Silva MC, Fortes TS, de Oliveira RB, Nascimento FR, et al. Therapeutic potential of biodegradable microparticles containing Punica granatum L. (pomegranate (in murine model of asthma. Inflamm Res. 2013;**62**(11):971–980. [DOI: 10.1007/s00011-013-0659-3] [PMID: 23979691]
137. Anjum S, Ishaque S, Fatima H, Farooq W, Hano C, Abbasi BH, et al. Emerging Applications of nanotechnology in healthcare systems: grand challenges and perspectives. Pharmaceuticals (Basel). 2021;**14**(8):707. [DOI: 10.3390/ph14080707] [PMID: 34451803]
138. Sim S, Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (review). Biomed Rep. 2021;**14**(5):42. [DOI: 10.3892/br.2021.1418] [PMID: 33728048]
139. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. Breathe (Sheff). 2015;**11**(1):57–65. [DOI: 10.1183/20734735.020514]
140. Borowik P, Adamowicz L, Tarakowski R, Siwek K, Grzywacz T. Odor detection using an e-nose with a reduced sensor array. Sensors (Basel). 2020;**20**(12):3542. [DOI: 10.3390/s20123542] [PMID: 32585850]
141. Ramgir NS. Electronic nose based on nanomaterials: Issues, challenges, and prospects. Int Sch Res Notices. 2013;**2013**(1):941581. [DOI:10.1155/2013/941581]
142. van der Sar IG, Wijbenga N, Nakshbandi G, Aerts JG, Manintveld OC, Wijsenbeek MS, et al. The smell of lung disease: a review of the current status of electronic nose technology. Respir Res. 2021;**22**:246. [DOI: 10.1186/s12931-021-01835-4] [PMID: 34535144]
143. Das S, Pal S, Mitra M. Significance of exhaled breath test in clinical diagnosis: a special focus on the detection of diabetes mellitus. J Med Biol Eng. 2016;**36**(5):605–624. [DOI: 10.1007/s40846-016-0164-6]
144. Kaloumenou M, Skotadis E, Lagopati N, Efstathopoulos E, Tsoukalas D. Breath Analysis: A Promising Tool for Disease Diagnosis-The Role of Sensors. Sensors (Basel). 2022;**22**(3):1238. [DOI: 10.3390/s22031238] [PMID: 35161984]
145. Hanh NH, Ngoc TM, Van Duy L, Hung CM, Van Duy N, Hoa ND. A comparative study on the VOCs gas sensing properties of Zn2SnO4 nanoparticles, hollow cubes, and hollow octahedra towards exhaled breath analysis. Sensors Actuators B Chem. 2021;**343**:130147. [DOI:10.1016/j.snb.2021.130147]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-18]