

Toxic effects of plastic particles on cardiovascular system and angiogenesis potential: a major challenge of the current century

Aysa Rezabakhsh¹, Reza Rahbarghazi^{2,3*}, Balal Khalilzadeh^{2,4}, Mahdi Mahdipour^{2,4}¹Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran²Tuberculosis and Lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran³Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran⁴Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 22 Jan 2024

Accepted: 3 Apr 2024

ePublished: 8 Oct 2024

Keywords:

- Plastic Particles
- Cytotoxicity
- Cardiovascular Disease
- Endothelial Cells

Abstract

Background. In recent years, plastic waste and residuals in different ecosystems have been introduced as serious challenges. Plastics with different chemical structures and derivatives are extensively applied for the packing of foods, pharmaceutical products, cosmetics, and the like. Due to distinct polymeric backbones, plastics are highly resistant to thermooxidative, irradiation degradation, and mechanical stress, resulting in inadequate recycling and accumulation in the environment. These features make plastics threatening pollutants for humans and other living organisms. Simultaneous application of plasticizers and other components during the production of plastics can increase these toxic effects.

Methods. Here, the content and data related to plastic particles toxicity on cardiovascular system indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science.

Results. Data have indicated that plastic nanoparticles/microparticles induce several pathological conditions following their entry into the body via cutaneous tissue, gastrointestinal ingestion, and inhalation. Plastic particles use different mechanisms to stimulate cytotoxicity and genotoxicity in several organs. The cardiovascular system and mainly endothelial cells are in close contact with circulating plastic particles and subsequent injuries. Endothelial cell cytotoxicity induced by plastic derivatives via different molecular mechanisms was discussed in this review article. The reduction of viability (either autophagy or apoptotic death), mitochondrial injury, oxidative stress, disruption of cell-to-cell integrity, and the like are the main underlying mechanisms in the presence of plastic particles.

Conclusion. These findings help us understand the vascular tissue injury induced by plastic nanoparticles and microparticles and develop preventive and therapeutic approaches.

Practical Implications. Understanding the mechanisms by which plastic particles can exert toxic effects on biological systems, especially the cardiovascular system, is helpful in the prediction of related injuries and pathologies.

How to cite this article: Rezabakhsh A, Rahbarghazi R, Khalilzadeh B, Mahdipour M. Toxic effects of plastic particles on cardiovascular system and angiogenesis potential: a major challenge of the current century. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(5):475-489. doi: 10.34172/mj.2024.049. Persian.

*Corresponding author; Email: rezarahbardvm@gmail.com, rahbarghazir@tbzmed.ac.ir

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

In recent years, the accumulation of nano- (<100 nm) and micro- (100 nm- 5 mm)-plastic particles (PPs) in the environment has been considered a challenging issue for humans and animals. Thermo, photo-oxidation, and mechanical stress increase the fragmentation of PPs, leading to the chemical pollution of terrestrial and aquatic ecosystems.

Methods

Here, the content and data related to plastic particles toxicity on cardiovascular system indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science.

Results

Emerging data have indicated the distribution of PPs in different biofluids and tissues, such as the gastrointestinal tract, brain, hepatic, adipose tissues, reproduction system, and the like. Of note, several types of PPs have been found in the blood samples of healthy human populations, indicating the bulk distribution of these particles in *in vivo* conditions. During plastic production, the addition of secondary components such as plasticizers makes plastic structures more flexible and softer. However, it increases the transfer of more toxic components to the body, excessive inflammatory response, and gastrointestinal tumor development. For example, PPs induce several pathological conditions via the postponed healing process, induction of apoptotic and necrotic cell death, oxidative stress, and incomplete and/or excessive immune cell function. The existence of PPs in human stool indicates the stability of these synthetic products toward gastrointestinal enzymatic degradation and mechanical stress. It has been shown that PPs can cross the intestinal epithelial barrier and reach other organs. The distribution of PPs to other tissues is closely associated with their size and stability in biofluids. Interestingly, data have revealed that mice that received small PPs (~0.5 μm) exhibited more intestinal toxicity and microbiota disintegration compared to larger PP particulates (~50 μm). The

hydrophobic entity with an inert surface makes PPs eligible to harbor and transfer several carcinogenic factors, such as benzene, endocrine-disrupting phthalates, styrene monomers, and the like, to the body. Of course, it should not be forgotten that the peristaltic movements and mechanical forces inside the gastrointestinal tract help their further disintegration of PPs into small-sized particulates and their further distribution to other tissues. Data suggested that PPs are adsorbed via the small intestine and enter the circulatory system.

Several studies have shown that plastic nanoparticles/microparticles can promote red blood cell hemolysis and attach to vascular endothelial cells (ECs). Inside the plasma, plasma proteins adsorb onto the PP surface and generate an external protein layer, namely, the protein corona. Decorated PPs increase oxidative stress and metabolic disorders inside the cardiac tissue after the entry of cardiomyocytes, leading to myocardial fibrosis and changes in electrocardiogram parameters. The hydrodynamic forces inside aqueous phases accelerate the disintegration of PPs into nano-sized particulates. In fish, hypercoagulation, erythrocyte accumulation in the caudal vein, and neutrophil recruitment are evident in response to PPs and EC injury. Vasculitis and myocardial contraction can increase the formation of thrombus and change carbon dioxide levels in the circulation system. Cutaneous tissue, respiratory, and gastrointestinal tracts are the main entry routes of PPs into the circulation system. Inside the blood, PPs cause genotoxicity in monocytes, granulocytes, and dendritic cells. Phagocytosis is the main molecular and cellular mechanism for the entry of PPs into the immune cells. However, lymphocytes can phagocyte highly trivial levels of PPs in comparison with monocytes. Smaller PPs can be internalized in the cells via endocytosis-based caveolae and clathrin mechanisms, and micropinocytosis. Irrespective of immune cell types, intracellular PPs induce the production of inflammatory cytokines (i.e., interleukin-6 and tumor necrosis factor- α) and activate immune cells, leading to vascular cell

injury. The existence of an external plasma protein layer in the periphery of PPs, the protein corona, increases genotoxicity and cytotoxicity. On the other hand, this protein layer helps PPs escape from immune cells and increase their presence in the blood.

Based on previous data, polystyrene PPs can blunt the angiogenic properties of ECs via the inhibition of migration and *in vitro* tubulogenesis. Direct contact with PPs can dysregulate specific signaling pathways, such as the vascular EC growth factor. Prolonged incubation with PPs can induce EC necrosis autophagic death. Polystyrene particles with free NH_3^+ and COOH^- groups have been shown to induce pyknotic changes, endoplasmic reticulum stress, and vacuolar degeneration in mice aorta ECs. The occurrence of neoplastic changes is also possible in vascular cells after being exposed to polystyrene particles with a free NH_3 group, whose physical contact with the EC membrane increases the leakage of lactate dehydrogenase. In addition, the activation of JAK1/STAT3/TF and PI3K/AKT signaling pathways in PP-exposed ECs promotes thrombus formation. Of course, it should not be forgotten that the type and intensity of cell injury can differ according to PP type, size, and chemical structure. Poly(methyl methacrylate) and anionic polystyrene particles can weaken the physical contact between ECs via the inhibition of VE-cadherin, leading to vascular permeability. NH_3

polystyrene particles can efficiently stimulate EC toxicity by affecting mitochondrial membrane integrity and DNA content, and several enzymes are involved in oxidative phosphorylation as compared to inert polystyrene particles. Senile changes are also promoted in ECs after being exposed to PPs. Polystyrene particles with an average size of 20–30 nm can increase the expression of β -galactosidase and the activity of endothelial p21, p53, Nox, and p22, leading to an accelerated aging process via the stimulation of sodium-glucose co-transporters. Changes in the amino acid metabolism can also increase the ECs' toxicity. It was suggested that the expression of genes such as *COLIA2*, *STAT4*, *EGR1*, and *SEMA3C* is altered in plastic-exposed cells, and these features can stimulate metabolic disorders. Local expression of adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1 in PP-treated ECs promotes monocyte-EC interaction and the possibility of atherosclerotic plaque formation.

Conclusion

PPs have toxic effects on different organs, especially the cardiovascular system. The physical interaction and internalization of ECs lead to vascular cell injury via different mechanisms. Understanding the mechanism of PP's toxic effects can help us in the prevention and development of new therapeutics.

اثرات سمی ذرات پلاستیک بر سیستم قلبی-عروقی و فعالیت رگ‌زایی: چالش بسیار بزرگ قرن حاضر

آیسا رضابخش^۱، رضا رهبرقاضی^{۲،۳}، بلال خلیل‌زاده^{۲،۴}، مهدی مهدی‌پور^{۲،۴}

^۱ مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۴ مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. در سال‌های اخیر افزایش تولید محصولات پلاستیکی و تجمع ضایعات و باقیمانده‌های آنها در اکوسیستم‌های آبی و خشکی به‌عنوان چالش جدی زیست محیطی معرفی شده است. ترکیبات پلاستیکی با فرمولاسیون‌های مختلف به‌صورت گسترده در صنایع بسته‌بندی مواد غذایی، دارویی، بهداشتی و غیره استفاده می‌شوند. با توجه به مقاومت بالای مشتقات مختلف پلاستیک، ماندگاری آنها در طبیعت بالا بوده و به‌دنبال آن احتمال آلودگی زیست محیطی افزایش یافته و سلامت انسان و موجودات زنده را به مخاطره می‌اندازد. استفاده از ترکیبات نرم‌کننده و ثانویه به‌منظور ایجاد تغییرات ساختاری می‌تواند این اثرات سمی را چندین برابر کند. بر اساس داده‌ها و گزارشات موجود، ورود ذرات نانو و میکروپلاستیک از طریق تماس پوستی، گوارشی و حتی تنفسی موجب بروز برخی از بیماری‌ها در انسان و سایر موجودات می‌گردد. مطالعات اخیر وجود ذرات پلاستیکی را در سیستم گردش خون افراد سالم نیز تایید کرده است. ذرات پلاستیکی از طریق مکانیسم‌های گوناگون آسیب سلول‌ها را در اندام‌های مختلف القاء می‌کنند. سیستم گردش قلبی-عروقی و سلول‌های آندوتلیال دیواره عروقی نیز از این امر مستثنی نمی‌باشد.

روش کار. در این مطالعه مروری، مکانیسم‌های مختلف آسیب سلول‌های آندوتلیال توسط مشتقات پلاستیک بررسی شده است.

یافته‌ها. داده‌ها حاکی از آن است که ذرات پلاستیک از طریق مکانیسم‌های مختلف موجب آسیب سلول‌های آندوتلیال دیواره عروقی می‌شوند. کاهش میزان بقاء سلولی (القاء مرگ اتوفازیک، و آپوپتوتیک)، آسیب میتوکندری، افزایش میزان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، گسستگی ارتباط فیزیکی بین سلول‌ها و غیره از جمله این تغییرات است.

نتیجه‌گیری. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند در درک درست آسیب‌های بافت قلبی-عروقی توسط ذرات نانو و میکروپلاستیک و ابداع روش‌های پیشگیرانه و یا درمانی مناسب کمک کننده باشد.

پیامدهای عملی. بررسی عملکرد ذرات پلاستیک بر سیستم‌های بیولوژی از قبیل سیستم قلبی-عروقی می‌تواند دانش ما را در خصوص نحوه ایجاد عوارض بافتی در بدن افزایش دهد. درک این مکانیسم‌ها در جلوگیری از اثرات سمی بیشتر و ابداع و توسعه روش‌های درمانی کارآمد موثر است.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲
پذیرش: ۱۴۰۳/۱/۱۵
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۲/۱۷

کلیدواژه‌ها:

- ذرات پلاستیک
- آسیب سلولی
- بیماری‌های قلبی-عروقی
- سلول‌های آندوتلیال

مقدمه

در سال‌های اخیر تولید انبوه و تجمع ذرات نانو پلاستیک و میکروپلاستیک در اکوسیستم آبی و خشکی خطرات بالقوه‌ای را برای انسان، حیوانات و محیط زیست به وجود آورده است.^۱ ذرات میکروپلاستیک اندازه‌ای در حدود ۱/۵ میکرومتر تا ۵ میلی‌متر

* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: rezarahbardvm@gmail.com ، rahbarghazir@tbzmed.ac.ir

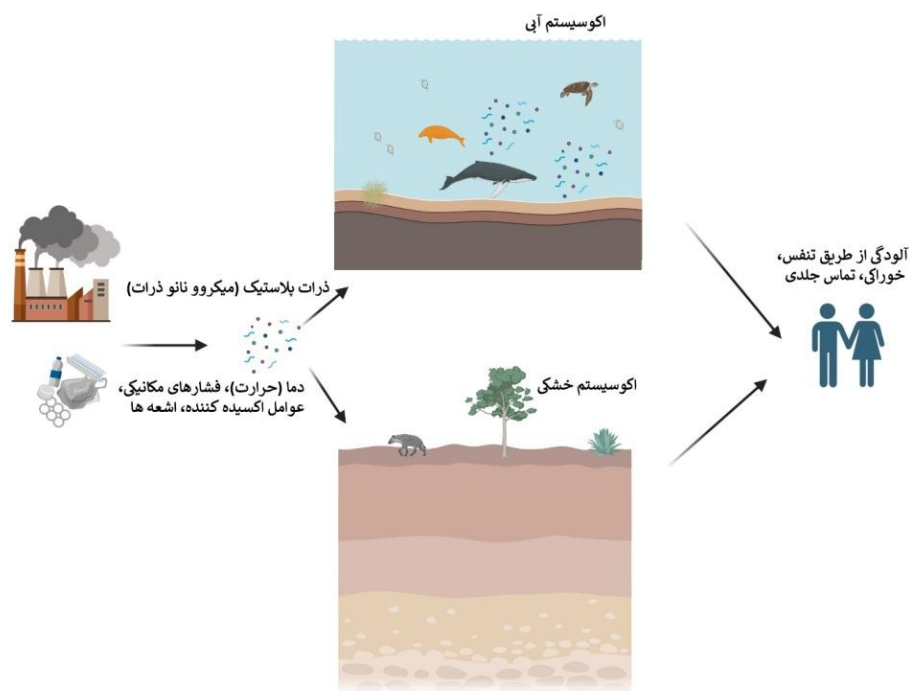
حق تالیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کربیتو کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

بیشیمیایی، ذرات پلاستیکی بی‌اثر بوده اما وجود برخی از مواد نرم‌کننده (مانند نفتول‌ها)، مقاومت ساختار پلاستیک را افزایش می‌دهد. مواد نرم‌کننده معمولاً از نظر شیمیایی به بدنه اصلی پلاستیک پیوند ندارند و به‌طور معمول در قسمت پیرامونی قطعات پلاستیکی قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند که مواد نرم‌کننده می‌تواند موجب بروز پاسخ‌های التهابی در انواع بافت‌ها گردند.^۲ انباشتگی نرم‌کننده‌ها در سطوح مواد پلاستیکی، هویت شیمیایی آنها را تغییر داده و باعث افزایش اتصال و انتقال انواع مواد سمی به داخل بدن می‌شود.^۸ ورود چنین ذرات پلاستیکی به بدن می‌تواند باعث آسیب دستگاه گوارش شده و احتمال بروز انواع تومورها را نیز افزایش دهد.^۸

ساختار شیمیایی خاص پلاستیک‌های پلیمری و انعطاف پذیری بالا موجب مقاومت آنها و سبب کاهش زیست تجزیه‌پذیری این ترکیبات می‌شود. پایین بودن میزان تجزیه‌پذیری می‌تواند تجمع ذرات پلاستیک و احتمال ورود آنها به زنجیره غذایی انسان و حیوانات را افزایش دهد.^۹ در صنعت، ذرات پلاستیک به صورت گرانول‌های کمتر از ۵ میلی‌متر برای سنتز بسیاری از مشتقات پلاستیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

دارند، در حالی که ذرات نانوپلاستیک با اندازه‌ای کمتر از ۱۰۰ نانومتر مشخص می‌شوند.^۲ این ذرات به‌طور قابل توجهی در قسمت‌های مختلف کره زمین گسترده و باعث آلودگی سیستم‌های بیولوژیکی شده‌اند.^۱ برای اولین بار ساخت محصولات پلاستیکی در اوایل دهه ۱۹۰۰ شروع شده و بعد از گذشت چندین سال وجود ذرات پلاستیک در اقیانوس‌ها و بدن ریز موجودات از قبیل پلانکتون‌ها موجبات نگرانی فزاینده‌ای در خصوص پایداری ذرات پلاستیک در طبیعت و سیستم‌های بیولوژیکی به وجود آورده‌اند.^۳ با توجه به پایداری قابل توجه ذرات پلاستیک در محیط پیرامونی، گسترش بیش از پیش این ذرات دور از انتظار نیست. عوامل گرمایی، اکسیداسیون و نیروهای مکانیکی موجب از هم‌گسیختگی محصولات پلاستیکی گشته و این فرآیند باعث ایجاد ذرات کوچکتر و انتشار آنها در طبیعت می‌شود (شکل ۱).^۴

این ذرات در بافت‌های مختلف از قبیل سیستم گوارشی، مغز، کبد، بافت چربی، اندام تناسلی (بافت بیضه و تخمدان)، مایعات بدن و سایر اعضای دیگر شناسایی شده‌اند.^۵ قابل توجه است که ذرات پلاستیکی در نمونه‌های خون افراد سالم نیز دیده می‌شوند. این پدیده نشان دهنده گسترش بسیار بالای این ذرات در مایعات بیولوژیکی از جمله سیستم قلبی-عروقی می‌باشد.^۶ از نظر ساختار



شکل ۱. محصولات صنعتی و ضایعات حاصل از محصولات پلاستیکی باعث بروز آلودگی در اکوسیستم‌های آبی و خشکی می‌شوند. در اثر وجود عوامل گوناگونی از قبیل اشعه‌های یونیزان، عوامل گرمایی، مکانیکی و غیره، پلیمرهای پلاستیکی به ذرات کوچکتر تبدیل و از طریق مجاری تنفسی، تماس جلدی و سیستم گوارشی وارد بدن می‌شوند.

روش کار

هدف اصلی این مقاله مروری، بررسی تاثیرات منفی ذرات میکروپلاستیک حاصل از تخریب محیطی با منشاء بطری‌ها، کیسه‌ها و بسته‌بندی‌های پلاستیکی بر روی سیستم‌های بیولوژیکی است.^۸

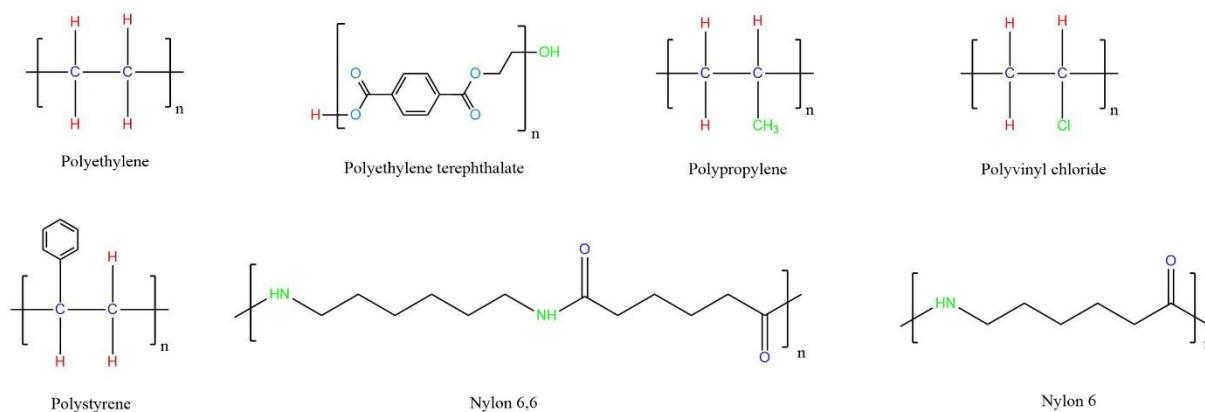
یافته‌ها

بنظر می‌رسد میکروپلاستیک‌ها می‌توانند به صورت اولیه (تولید شده در صنعت) و یا ثانویه از طریق فرآیندهای تخریبی در محیط به وجود آیند. بدون در نظر گرفتن منشاء اولیه ذرات میکروپلاستیک، ورود و تجمع این ذرات در داخل بدن می‌تواند منجر به تأخیر روند التیام، افزایش میزان مرگ سلولی (آپوپتوز و نکروز)، التهاب شدید، استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های شدید و یا ناکارآمد سلول‌های سیستم ایمنی گردد.^{۱۰} وجود ذرات میکروپلاستیک در نمونه‌های مدفوع انسانی، نشان‌دهنده حرکت آسان این ذرات از معده و روده‌های کوچک به روده‌های بزرگ و کولون و مقاومت به هضم آنزیمی و حرکات مکانیکی دستگاه گوارش است. بنابراین، می‌توان اشاره نمود که ذرات پلاستیک با اندازه‌های مختلف می‌توانند به راحتی از سیستم گوارشی عبور کنند، درحالی‌که آلودگی برخی ارگان‌ها از قبیل سیستم تنفسی وابسته به اندازه پلاستیک می‌باشد.^{۱۱} کاهش اندازه ذرات پلاستیک به علت بالا بودن نسبت مساحت سطح به حجم موجب اثرات توکسیک بیشتری می‌شود. برای مثال، مطالعات تجربی نشان داده است که خوردن ذرات پلاستیک با اندازه کوچکتر (۵/۰ میکرون) در موش‌های آزمایشگاهی به علت تاثیر بر میکروبیوتای روده اثرات سمی بیشتری نسبت به ذرات بزرگتر (۵۰ میکرون) دارد.^{۱۲} به علت ساختار پلیمری و آب‌گریزی ذرات پلاستیک (پلی‌استایرن)، بسیاری

از ترکیبات سرطان‌زای آب‌گریز از قبیل بنزن‌ها و ترکیبات نیمه آب‌گریز مانند فتالات‌های تاثیرگذار بر سیستم آندوکروینی و مونومرهای استایرن، جذب آنها می‌شوند. علاوه بر این، وجود پیوندهای الکترواستاتیک نیز می‌تواند موجب اتصال و تراکم موضعی عوامل عفونت‌زا به سطوح خارجی ذرات پلاستیک گردد. این امر می‌تواند موجب رخداد پاسخ‌های التهابی در روده‌ها شود. فرسایش در مجاورت هوای آزاد با افزایش میزان تخلخل و تغییرات شیمیایی در سطح ذرات پلاستیک احتمال بروز انواع سرطان‌ها و پاسخ‌های التهابی را افزایش می‌دهد. با توجه به وجود نیروهای مکانیکی در دستگاه گوارش و احتمال تکه‌تکه شدن ذرات پلاستیک، و انتشار این ذرات در قسمت‌های مختلف سیستم گوارشی بالا است. تصور بر این است که قسمتی از ذرات پلاستیک از طریق روده کوچک جذب شده و وارد سیستم گردش خون می‌شوند. همچنین، قسمتی از ذرات توسط مایع صفرا احاطه شده و وارد روده بزرگ و کولون می‌گردد.^{۱۳} پلیمرهایی که بیشترین سهم را در تولید میکرو/نانو ذرات پلاستیکی دارند، شامل ترکیبات پلی-اتیلن، پلی‌پروپیلن، پلی‌وینیل کلراید، پلی‌اتیلن ترفتالات، پلی-استایرن، پلی‌استرهای گرمانرم و نایلون می‌باشند (شکل ۲).

تاثیر ذرات پلاستیک بر سیستم قلبی عروقی موجودات مختلف

مطالعات سال‌های اخیر نشان داده است که ذرات نانوپلاستیک و میکروپلاستیک بعد از ورود به گردش خون باعث همولیز گلبول‌های قرمز در داخل رگ‌ها شده و به سلول‌های آندوتلیال دیواره رگی متصل می‌شوند. از طرف دیگر، اتصال ذرات پلاستیک به پروتئین‌های پلازما موجب انتشار این ذرات به قسمت‌های مختلف سیستم گردش قلبی-عروقی می‌شود.^۴



شکل ۲. فرمول شیمیایی انواع پلاستیک‌های پلیمری با پتانسیل آلودگی طبیعت و آسیب‌های بیولوژیکی

گور خرماهی نیز اثرگذار است. به نظر می‌رسد کاهش ضربان قلبی (برادی کاردی) به علت اثرات مضر ذرات پلاستیک بر ساختار سارکومرها و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های قلبی باشد.^{۱۸} با این وجود نباید فراموش کرد که ذرات پلاستیک بیشترین تجمع موضعی را در ناحیه پری کارد قلبی جنین گورخرماهی دارند و این مقدار می‌تواند از ۱۰ ppm نیز بالاتر باشد. توجه به این امر مهم است که کاهش ضربان قلبی حتی در مقادیر کمتر از ۱ ppm هم گزارش شده است.^{۱۹} برخلاف این نتایج، مواجه شدن لاروهای ماهی قرمز با ذرات نانو و میکروپلاستیک در غلظت‌های بسیار کم، نرخ ضربان قلب را افزایش می‌دهد. این اثرات به دلیل افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در داخل سلول‌های قلبی است.^{۲۰}

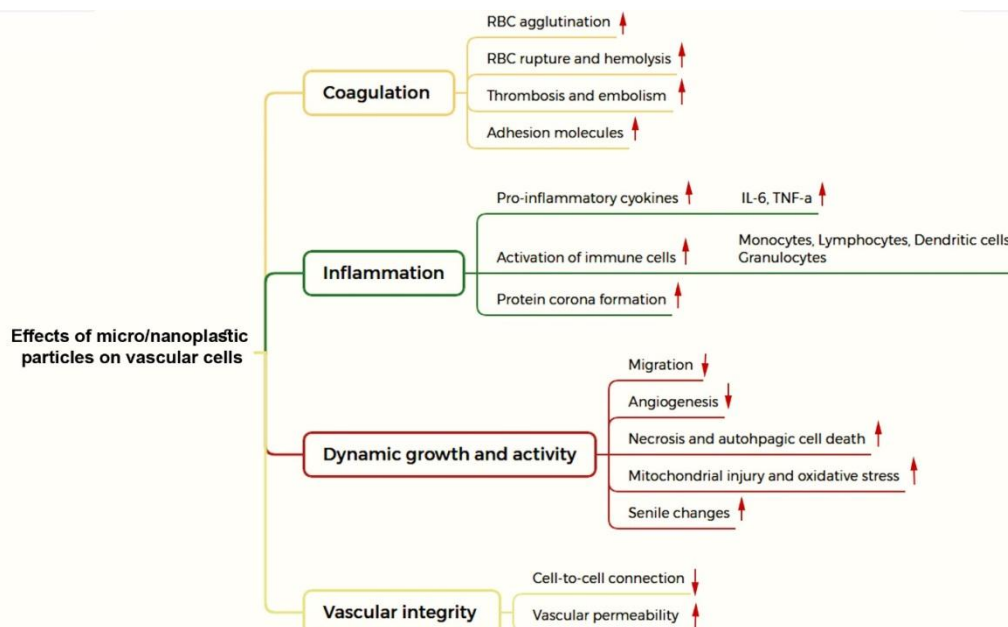
در پستانداران ذرات نانو و میکروپلاستیک از طرق مختلفی چون بافت پوست، سیستم تنفس و دستگاه گوارش وارد جریان خون می‌شوند. واکنش مستقیم و اتصال ذرات پلاستیک به پروتئین‌های پلاسما به عنوان یکی از عوامل بسیار مهم در انتشار و دسترسی این ذرات به بافت‌های مختلف عمل می‌کند. در یک مطالعه نانوذرات پلی‌استایرن (۱۷۰-۸۰ نانومتر) با سرم انسانی در شرایط برون‌تنی آنکوبه شدند. این ذرات توسط انواع سلول‌های خونی از قبیل مونوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک جذب شده و در رده مونوسیتی موجب آسیب در سطح ژنوم می‌شوند.^{۲۱} احاطه شدن ذرات پلاستیک توسط فاکتورهای پلاسما باعث ایجاد لایه پوششی به نام پروتئین کرونا می‌شود.^{۲۲}

فاگوسیتوز به عنوان مکانیسم اصلی در جذب ذرات پلاستیک توسط سلول‌های خونی در نظر گرفته شده است. برخلاف سلول‌های چندهسته‌ای خون، سلول‌های تک‌هسته‌ای لنفوسیت‌ها مقادیر بسیار کمی از ذرات پلاستیک را وارد سیتوپلاسم خود می‌کنند.^{۲۳} افزایش تولید و رهاسازی انواع سیتوکین‌های التهابی به دنبال فعال شدن سلول‌های خونی در مواجهه با ذرات پلاستیک گزارش شده است. این وضعیت پاسخ‌های التهابی در دیواره عروق خونی را افزایش می‌دهد.^{۲۴} به دنبال تزریق نانوذرات پلی‌استایرن مواجهه شده با سرم انسانی در موش‌های آزمایشگاهی، تجمع ذرات در اندام‌های لنفاوی و غیرلنفاوی اثبات گردید. این یافته‌ها نشان دهنده مقاومت و پایداری بالای ذرات پلاستیک در شرایط درون-تنی در مواجهه با انواع سلول‌های التهابی است.^{۲۵} با افزایش اندازه ذرات پلاستیکی، میزان و شدت مکانیسم فاگوسیتوز و سطوح سیتوکین‌های التهابی از قبیل اینترلوکین-۶ نیز افزایش می‌یابد.^{۲۶} برخی از منابع علمی اعلام کرده‌اند که مکانیسم‌های آندوسیتوز، کانال‌های پروتئینی و حاملین پروتئین غشایی نیز در ورود ذرات

در نتیجه این فرآیند، احتمال ورود این ذرات به سلول‌های قلبی (کاردیومیوسیت‌ها) افزایش یافته و به دنبال آن آسیب‌های اکسیداتیو و تغییر متابولیسم در بافت قلب ایجاد می‌شود. بر اساس داده‌های موجود، با گسترش آسیب‌های بافتی به لایه میوکارد قلبی، احتمال فیبروز و تغییر خصوصیات الکتروکاردیوگرام آن نیز محتمل است.^۴ وجود جریان‌های هیدرودینامیکی در سیستم گردش خون و یا سایر سیستم‌های مایع می‌تواند در ایجاد ذرات با اندازه‌های کوچک پلاستیکی نیز موثر واقع شود. در موجودات آبی مثل ماهی‌ها، ساختار قلب به صورت ساده در قسمت پشتی آبهش‌ها قرار می‌گیرد. ذرات پلاستیک پلی‌استایرن در اندازه‌های ۲۰-۵ میکرون می‌توانند از طریق آبهش‌ها به طور مستقیم وارد سیستم عروق خونی گورخر ماهی شوند.^{۱۴} در نرم‌تنان نیز با توجه به وجود سیستم گردش خون باز، ذرات میکروپلاستیک از طریق حفره‌های بافتی به راحتی وارد سیستم گردش خون می‌شوند.^{۱۵} در صدف‌ها تجمع ذرات پلاستیک در لایه‌های مخاطی موجب ورود این ذرات به همولنف و هموسیت‌ها می‌شود. طبیعی است هر چه قطر ذرات پلاستیک کمتر باشد میزان نفوذ به لایه‌های مخاطی و ورود به سیستم گردش خون افزایش خواهد یافت.^{۱۶} با این حال، حضور ذرات پلاستیک در بافت‌های مختلف بدن ماهیان و موجودات آبی می‌تواند سلامت شکارچیان و به طور خاص انسان‌ها را نیز تحت تاثیر قرار دهد. همچنین، ذرات نانوپلاستیک پلی‌اتیلن می‌تواند پاسخ‌های رگ‌زایی در لایه زیر مخاطی روده‌ها را از طریق آسیب سلول‌های آندوتلیال کاهش دهد. به نظر می‌رسد که افزایش انعقاد و تجمع اریتروسیت‌ها در وریدهای خلفی به همراه فراخوانی سلول‌های نوتروفیل در زمان مواجهه با این ذرات گزارش شده است.^{۱۷} تغییر گاز مونواکسیدکربن و جریان همودینامیکی خون وابسته به غلظت ذرات در خون است. به علت آسیب عروقی و افزایش فشار خون در زمان مواجهه با ذرات پلاستیک، انقباض میوکارد قلبی دچار اختلال شده و باعث تغییر مقادیر گاز مونواکسید کربن می‌شود. به دنبال این تغییرات، احتمال تجمع موضعی سلول‌های خونی و در نتیجه ایجاد ترومبوز دور از انتظار نیست.^{۱۷} تماس مستقیم سلول‌های دیواره رگی با ذرات پلاستیک منجر به القاء واکنش‌های التهابی و افزایش احتمال ایجاد لخته می‌گردد.^{۱۷} در جنین گورخرماهی، ذرات پلاستیک (دوزهای بین ۲۰۰-۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر) تشکیل کیسه زرده را دچار اختلال نموده و احتمال اختلالات قلبی - عروقی را افزایش می‌دهند.^{۱۷} نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است که مقادیر ۱۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر ذرات پلاستیک بر تعداد ضربان قلب جنین

ناهنجاری‌های غشایی و همولیز در گلبول‌های قرمز خون گردد، در حالی که اتصال ذرات کوچکتر به سطوح خارجی غشاء گلبول‌های قرمز موجب پاسخ‌های ایمنی ثانویه می‌شود.^{۲۸} سلول‌های ایمنی مواجه شده با ذرات کوچک پلاستیک میزان بالایی از سیتوکین‌ها (اینترلوکین-۶ و نکروز دهنده تومور-آلفا) در مقایسه با سلول-های تیمار شده ذرات بزرگتر پلاستیک تولید می‌کنند. به دنبال اتصال ذرات نانوپلاستیک پلی‌استایرن (۱۰۰ نانومتری) حاوی گروه-های آمینی آزاد احتمال انتقال و تجمع انواع فاکتورهای التهابی از قبیل فسفاتیدیل سرین و سایر فسفولیپیدها در سطح خارجی غشاء گلبول‌های قرمز افزایش می‌یابد. در این شرایط میزان فعالیت آنزیم اسکرمبلازها افزایش یافته و در نتیجه احتمال واکنش گلبول‌های قرمز با دیواره عروقی بالا رفته و مسیر انعقاد خون نیز فعال می‌گردد.^{۲۹} این ویژگی گلبول‌های قرمز می‌تواند در شبکه‌های عروقی ریز از قبیل سیستم خون‌رسانی بافت ریوی بسیار مهم باشد. مطالعات نشان داده است که ذرات پلی‌استرن می‌توانند کانون‌های آمبولی را در سیستم عروقی بافت ریه القاء کنند.^{۳۰} سلول‌های آندوتلیال ورید بندناف انسانی به عنوان یکی از بهترین مدل‌های برون‌تنی برای بررسی بسیاری از مدل‌های بیماری عروق خونی به‌شمار می‌آیند. اثرات ذرات پلاستیک پلی‌استایرن بر عملکرد و توان رگ‌زایی سلول‌های آندوتلیال ورید بند ناف انسانی در سال-های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است (شکل ۳ و جدول ۱).

پلاستیک به داخل سلول‌ها موثر هستند. میکروپینوسیتوز، آندوسیتوز وابسته به کلاثرین و کائولین از جمله روش‌های آندوسیتوز فعال می‌باشند. اشاره شده است که ذرات پلاستیک زیر ۲۰۰ نانومتر در سلول‌های سرطانی رده HeLa و کرم حلقوی (نماتود) الگاس توسط روش آندوسیتوز جذب سلول‌ها می‌شوند.^{۲۵} البته بر اساس برخی اطلاعات به‌دست آمده، تشکیل لایه خارجی پروتئین کرونا در اطراف ذرات پلاستیک و کاهش واکنش-پذیری سطح آنها موجب پایین آمدن تماس فیزیکی و واکنش ذرات با غشاء سلولی (به غیر از سلول‌های سیستم ایمنی) می‌شود؛ با این حال، این ویژگی باعث افزایش فاگوسیتوز توسط سلول‌های التهابی به خصوص مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد.^{۲۲} تشکیل ساختار پروتئین کرونای غیرمعمول و زیست سازگارناپذیر موجب القاء سمیت سلولی بالا و آسیب ژنومی در مقایسه با ذرات پلاستیک بدون پوشش پروتئین کرونا می‌شود.^{۲۶} در برخی موارد وجود سیستم پروتئین خارجی در اطراف ذرات پلاستیک موجب فرار از سلول‌های ایمنی می‌شود. این ویژگی می‌تواند در افزایش ماندگاری ذرات پلاستیکی در سیستم گردش خون و انتشار آنها به بافت‌های مختلف تأثیرگذار باشد.^{۲۶} اتصال ذرات پلاستیک پلی-استایرن به سطح گلبول‌های قرمز می‌تواند تجمع این سلول‌ها را در داخل رگ‌ها افزایش داده و موجب اتصال آنها به سلول‌های آندوتلیال دیواره رگی و در نتیجه انواع بیماری‌های قلبی-عروقی شود.^{۲۷} به‌نظر می‌رسد اتصال ذرات بزرگ پلاستیکی موجب القای



شکل ۳. نحوه ایجاد آسیب در سلول‌های سیستم قلبی - عروقی توسط انواع پلاستیک‌ها. در ساختار عروق، اختلال در رشد سلول‌های آندوتلیال، ارتباطات بین‌سلولی، ایجاد التهاب و اختلالات انعقادی موجب آسیب سلول‌های دیواره عروقی می‌شود.

جدول ۱. لیست برخی از مطالعات انجام شده در خصوص تاثیر ذرات پلاستیک بر روی سلول‌های آندوتلیال عروقی و سایر بافت‌ها در مدل‌های برون‌تنی و درون‌تنی

منبع	نتیجه مطالعه	بافت/سلول هدف	ذرات پلاستیک	نوع مطالعه
۳۱	کاهش بقاء سلولی، افزایش مرگ ناشی از پاسخ اتوفازی و تغییرات نکروتیک، کاهش مهاجرت سلولی، تجمع داخل سلولی وابسته به غلظت و اندازه ذرات پلاستیک، مهار پاسخ رگ‌زایی از طریق کاهش تشکیل لوله‌ها در محیط برون‌تنی	سلول‌های آندوتلیال ورید بندناف	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۴۰	تجمع ذرات پلاستیک در آبشش‌ها، روده‌ها و کبد ماهی، افزایش استرس اکسیداتیو در اندام‌های مختلف، اختلال در فعالیت هورمون‌های جنسی، کاهش هورمون‌های استرادیول و تستوسترون در ماهیان ماده، کاهش وزن بدن، کاهش ضریب قلبی	برنج ماهی ژاپنی	پلی‌استایرن	درون‌تنی
۴۱	کاهش گلبول‌های قرمز، لنفوسیت‌ها و ترومبوسیت‌های خون، افزایش اینترلوکین‌های التهابی (۱ و ۶)، کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (SOD ↓) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (↓)	شاخص‌های خونی در گره ماهی آفریقایی	سرب و ذرات پلاستیک	درون‌تنی
۴۲	کاهش بقاء سلولی توسط ذرات ۱ و ۵ میکرون، کاهش فسفوریلاسیون فاکتورهای ERK، PLC1γ، Src، Smad2، FAK، p38، و افزایش میزان تبدیل LC3-I به LC3-II	سلول‌های آندوتلیال ورید بند ناف	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۱۷	ادم پریکارد قلبی، آسیب همودینامیکی و کاهش بازده قلبی، آسیب سلول‌های آندوتلیال، اختلال در تشکیل دستگاه گردش خون در جنین‌ها، افزایش احتمال تشکیل لخته و ترومبوز داخل رگی، افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش پاسخ‌های التهابی (فعال شدن نوتروفیل‌ها)	جنین گوره‌خر ماهی	پلی‌استایرن	درون‌تنی
۲۰	تجمع ذرات پلاستیک در دستگاه گوارش، کبد و آبشش لاروها، افزایش ضریب قلب، کاهش فعالیت استیل‌کولین‌استراز عضلانی، حذف فیبرهای عصبی در بافت عضلات	لاروهای ماهی گلدفیش	پلی‌استایرن	درون‌تنی
۴۳	تیمار سلول‌های آندوتلیال با ذرات پلاستیک موجب افزایش بیان TNF-α و VCAM-1 می‌شود، در کشت پایا و دینامیک احتمال اتصال و ارتباط فیزیکی سلول‌های مونوسیتی با سلول‌های آندوتلیال تیمار شده با ذرات پلاستیک افزایش می‌یابد. افزایش مقادیر سرم آمیلوئید A در بافت کبد و القاء تولید پروتئین‌های فاز حاد (اینترلوکین-۱)، افزایش مقادیر VCAM-1 و ICAM-1 در سلول‌های آندوتلیال آنورت موش	سلول‌های آندوتلیال بافت قلب موش (رده MyEND) و سلول‌های رده مونوسیتی J774A.1 انسانی	پلی‌استایرن کربوکسیله	برون‌تنی و درون‌تنی
۴۴	القاء و تشدید پیری در سلول‌ها با افزایش فعالیت آنزیم بتا‌گالاکتوزیداز و نیتریک اکسیداز، بیان پروتئین‌های P21، P53 و P16	سلول‌های آندوتلیال شریان کرونری قلب خوک	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۳۷	افزایش فعالیت آنزیم بتا‌گالاکتوزیداز از طریق تحریک گیرنده هم انتقال‌دهنده غشایی سدیم-گلوز، توقف چرخه سلولی، افزایش فعالیت P21 و P53، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش فعالیت Nox2 و P22	سلول‌های آندوتلیال شریان کرونری قلب خوک	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۴۵	افزایش میزان تولید فاکتورهای VEGF، به هم خوردن توان آنتی-اکسیدانی (افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتریک‌اکساید)	سلول‌های آندوتلیال شریان آنورت خوک	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۴۶	افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش پاسخ‌های التهابی (NF-κB و TNF-α)، کاهش اتصال محکم بین سلول‌های آندوتلیال، ایجاد مرگ necroptosis، تجمع ذرات پلاستیک در بافت مغز موش، افزایش فعالیت سلول‌های میکروگلیال مغزی	ساختار سد خونی-مغزی موش و سلول‌های آندوتلیال عروق خونی مغز انسانی رده hCMEC/D3	پلی‌استایرن	درون‌تنی و برون‌تنی
۴۷	کاهش توده فیبر عضلانی، کاهش فیبرهای تیپ I و افزایش فیبرهای نوع II، افزایش استرس اکسیداتیو (↑KEAP1، ↑HO-1، ↓NRF-2)، کاهش خاصیت رگ‌زایی، افزایش التهاب عضلانی (↑IL-6، ↑IL-1β، ↑TNF-α)	خوکچه هندی	پلی‌استایرن	درون‌تنی

منبع	نتیجه مطالعه	بافت/سلول هدف	ذرات پلاستیک	نوع مطالعه
۳۵	کاهش میزان بقا سلول‌ها و عدم وجود تغییرات معنی‌دار در التهاب، اتوفاز، استرس اکسیداتیو در غلظت‌های پایین	سلول‌های آندوتلیال وردید بند ناف انسانی	پلی‌استایرن	برون‌تنی
۴۸	افزایش میزان IL-6، اختلال در عروق خونی بافت رحمی (اتساع عروقی نابجا)، افزایش فشار خون، عدم پاسخ دهی وابسته و یا غیر وابسته سلول‌های آندوتلیال به متاکولین در عروق خونی دیواره رحم، کاهش میزان هورمون بتا استرادیول	استنشاق در موش آزمایشگاهی بزرگ	نایلون (پلی‌آمید)	درون‌تنی
	افزایش پاسخ‌های التهابی عروقی، تغییرات ساختار دیواره عروق، ایجاد لخته و ترومبوز از طریق فعال کردن مسیر آبشار مولکولی JAK1/STAT3/TF	موش‌های سوری	پلی‌استایرن آمین‌دار و یا کربوکسیله	درون‌تنی
۴۸	ارتباط مستقیمی بین میزان ذرات پلاستیک از قبیل پلی‌استایرن و پروپیلین در مدفوع و کلسیفیکاسیون آئورت سینه‌ای یافت شد. در موش‌ها ذرات پلاستیک موجب تغییر فلور میکروبی روده‌ای (اشرشیا کلی ⁺ ، شیگلا ⁺ ، و پروتوباکتیریا ⁺) شده و موجب افزایش نفوذپذیری و از بین رفتن سد خونی-روده‌ای می‌شوند.	بررسی ارتباط بین حضور ذرات پلاستیک در مدفوع انسان و کلسیفیکاسیون عروقی	پلی‌استایرن و پروپیلین	درون‌تنی (مطالعه غیرمداخله- ای) و مداخله‌ای در موش آزمایشگاهی بزرگ
۴۹	وجود ذرات پلاستیک (اعم از پروپیلین و پلی‌ونیل کلراید) در توده‌های آترومای (پلاک‌های) شریان کاروتید داخلی شناسایی شد.	بررسی احتمال وجود ذرات پلاستیک در آترومای دخیل شریان کاروتید داخلی	پروپیلین و پلی‌ونیل کلراید	مطالعه درون‌تنی در انسان (بدون مداخله)
۵۰	نتایج نشان‌دهنده تجمع ذرات پلاستیک در ارگانوئیدهای کبدی می‌باشد. داده‌ها نشان داد که ذرات در سلول‌های رده آندوتلیال توسط روند آندوسیتوز جذب شده و سپس به ساختار ارگانوئیدی وارد می‌شوند. میزان تجمع و اثرات سوء این ذرات در ارگانوئیدهای کشت داده شده از افراد الکلی در مقایسه با ارگانوئیدهای حاصل از رده‌های سلولی به‌طور معنی‌داری زیاد می‌باشد. آبشارهای مولکولی مرتبط با مسیرهای MAPK، انسولین، شبکه اندوپلاسمی و فعالیت میوفیبریل‌ها دچار اختلالات زیادی می‌شود.	ارگانوئیدهای بافت کبدی	پلی‌استایرن و ماده رنگی پلاستیک (Tetrabromobisphenol A)	برون‌تنی
۵۱	مقادیر ناچیزی از ذرات پلاستیکی در غشاء گلبول‌های قرمز جذب و باعث کاهش سطح غشاء و افزایش تنش این لایه چربی می‌شوند. بنابراین، میزان عمر طبیعی غشاء سلول به شدت کاهش و احتمال لیز سلولی وجود دارد.	غشاء چربی گلبول‌های قرمز	پلی‌استایرن، پلی‌اتیلن، پلی- متیل متاآکریلات	بررسی برون‌تنی

فاکتور جاذب مونوسیتی) در نواحی درگیر مشاهده می‌گردد. امکان رخداد تغییرات توموری در لایه داخلی دیواره رگی بعد از تزریق نانوذرات پلاستیک پلی‌استایرن با گروه‌های آزاد آمینی نیز گزارش شده است. بر اساس مطالعات مولکولی، افزایش خاصیت انعقادی در داخل شریان‌ها به علت تحریک مسیر مولکولی JAK1/STAT3/TF به وقوع می‌پیوندد. نانوذرات پلاستیک پلی-استایرن در ابعاد ۵۰۰ نانومتر توان اتصال به غشاء سلول‌های آندوتلیال ورید بند ناف انسانی را دارند. بعد از اتصال این ذرات، ساختار غشاء سلولی دچار آسیب شده و آنزیم لاکتات دهیدروژناز داخل سلولی به بیرون سلول نشت می‌کند. در حالی که ذرات ۱۰۰ نانومتری پلاستیک پلی‌استایرن بعد از ورود به داخل این سلول‌ها، پاسخ‌های اتوفاز را تحریک و موجب افزایش تشکیل واکوئل-های اتوفازومی می‌شوند.^{۳۲} البته مکانیسم‌های آسیب سلول-

مجاورت این سلول‌ها با ذرات پلاستیکی می‌تواند از توان رگ-زایی و مهاجرت سلولی به‌طور معنی‌داری ممانعت به‌عمل آورد. به‌نظر می‌رسد که مهار و یا اختلال در عملکرد سیستم آبشار مولکولی فاکتور رشد عروق خونی، در این امر دخیل است. براساس نتایج به‌دست آمده، مجاورت طولانی مدت این سلول‌ها با ذرات پلاستیک می‌تواند زیستایی سلول را کاسته و مرگ نکروتیک و یا اتوفازیک را القاء نماید.^{۳۱} مشخص شده است که مجاورت ذرات نانوپلاستیک پلی‌استایرن حاوی گروه‌های فعال کربوکسیل و آمین، باعث آسیب هسته (هسته‌های مجاله) و شبکه اندوپلاسمی خشن، افزایش واکوئل‌های داخل سیتوپلاسمی در سلول‌های آندوتلیال شریان آئورت موشی می‌شوند. به‌دنبال این تغییرات، نحوه آرایش طبیعی سلول‌های آندوتلیال بهم خورده و پاسخ‌های التهابی (افزایش اینترلوکین-۶ و

میزان فعالیت آنزیم بتاگالاکتوزیداز و فعالیت فاکتورهای p21، p53، Nox و p22 را در سلول‌های آندوتلیال شریان کرونری خوک به نحو بارزی افزایش دهند. فعالیت بیش از حد هم‌انتقال‌دهنده‌های گلوکز وابسته به سدیم منجر به اثرات توکسیک در این سلول‌ها می‌شود.^{۳۷} تیمار هم‌زمان این سلول‌ها با مهارکننده هم‌انتقال‌دهنده‌های گلوکز وابسته به سدیم (اناولگلیفلوزین) از شدت اثرات توکسیک ذرات پلاستیک به نحو زیادی می‌کاهد. رسوب ذرات پلاستیک و یا ایجاد آسیب غشاء سلول‌های آندوتلیال می‌تواند در ایجاد آترواسکلروزیس نیز اثرگذار باشد. تیمار سلول‌های آندوتلیال انسانی با ذرات ۱۰ و ۲۰ نانومتر در شرایط برون‌تنی باعث اختلال در فعالیت ژن‌های مرتبط با بقاء سلولی می‌شود و شدت اثرات مشاهده شده در گروه تیمار شده با ذرات ۱۰ نانومتر به مراتب بیشتر است. بر اساس نتایج به‌دست آمده آسیب القاء شده در این سلول‌ها به علت اختلال در متابولیسم اسیدهای آمینه و تغییر بیان ژن‌هایی چون *COLIA2*، *STAT4*، *EGR1*، و *SEMA3C* است.^{۳۸} افزایش میزان مولکول‌های سطح غشای سلول‌های آندوتلیال نیز می‌تواند به رشد و توسعه توده‌های آترواسکلروتیک منتهی شود. بر اساس یک مطالعه مشخص شد که تیمار سلول‌های آندوتلیال رده MyEND موشی با نانوذرات (۱ میکرون) پلی‌استایرن حاوی گروه‌های کربوکسیلات موجب افزایش میزان اینترلوکین یک بتا، (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) و (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) در این سلول‌ها می‌شود. متعاقب این افزایش میزان اتصال مونوسیت‌ها در محیط کشت استاتیک و یا در اسلایدهای μ حاوی جریان مایع همودینامیکی افزایش می‌یابد.^{۳۹}

بحث

با توجه به داده‌های موجود در زمینه اثرات مخرب ذرات پلاستیک بر روی سیستم‌های بیولوژیکی باید اشاره کرد که پایداری بالای این ذرات در مقابل عوامل فیزیکی و شیمیایی گوناگون موجب بروز اثرات سمی بلند مدت می‌شود. اندازه بسیار کوچک این ذرات، آنها را قادر می‌سازد تا به لایه‌های عمقی بافت نفوذ کرده و از دسترس سلول‌های سیستم ایمنی در امان باشند. در داخل سلول نیز عدم وجود آنزیم‌های تاثیرگذار موجب تجمع و در نتیجه آسیب‌های سلولی خواهد شد. فعال شدن سلول‌های سیستم ایمنی به‌صورت اولیه و یا ثانویه بعد از آسیب سلول‌های آندوتلیال عروقی به عنوان مکانیسم‌های در نظر گرفته شده برای آسیب سلول‌های دیواره عروقی است.

های عروقی بر اساس نوع و ماهیت ذرات پلاستیک بسیار متفاوت می‌باشد. وی و همکاران گزارش کردند که تماس ذرات پلاستیک آنیونی پلی‌استایرن و پلی‌متیل متاآکریلات با تاثیر بر ارتباط فیزیکی سلول‌های آندوتلیال در مدل‌های درون‌تنی و برون‌تنی، از طریق حذف پروتئین کاده‌رین موجب افزایش نفوذپذیری دیواره عروق خونی می‌شوند. هم‌زمان با این تغییرات میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن داخل سلول افزایش یافته و پاسخ اتوفازی و مرگ آپوپتوتیک از طریق مهار آبشار مولکولی PI3K/AKT به وقوع می‌پیوندد.^{۳۳} البته نباید فراموش کرد که روند باردار شدن ذرات پلاستیک میزان سمیت سلولی را در مقایسه با ذرات خنثی افزایش می‌دهد. ذرات پلاستیک پلی‌استایرن باردار حاوی گروه‌های آمینی آزاد می‌توانند بر پتانسیل غشاء میتوکندری در سلول‌های آندوتلیال عروقی تاثیر بگذارند، در حالی که این اثرات در ذرات پلی‌استرن بدون گروه‌های آزاد آمینی بسیار کمتر است.^{۳۴} هم‌زمان با این تغییرات میزان تراکم DNA میتوکندری کاهش یافته و بیان ژن‌های کنترل‌کننده تولید آدنوزین تری فسفات شامل *atp5h*، *atp6h*، *slc25a4*، و *atp6h* سرکوب می‌شود.^{۳۴} همچنین ژن‌های دخیل در زنجیره تنفس میتوکندری (*mt- cox2*، *cytc*، *cox7a2*، *slc25a4*) و *co-1* به لحاظ فعالیت کاهش معنی‌داری دارند. به‌نظر می‌رسد غلظت ذرات پلاستیک در خون در القای میزان توکسیستی بر سلول‌های آندوتلیال عروقی بسیار موثر است. برای مثال، در مطالعه‌ای ذرات پلاستیک پلی‌استایرن با قطر ۱ میکرون در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر بر روی سلول‌های آندوتلیال عروقی در شرایط برون‌تنی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج تفاوت معنی‌داری بر میزان بقای سلول، تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن، نشت آنزیم لاکتات دهیدروژناز و پاسخ‌های اتوفازی را نشان نداد. اما تیمار سلول‌ها در غلظت‌های بیشتر ذرات پلاستیک (۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر)، باعث القای اثرات سمی بارز در این سلول‌ها شد. این نتایج نشان‌دهنده تاثیرات وابسته به غلظت ذرات پلاستیکی بر سلول‌های آندوتلیال دیواره عروق خونی می‌باشد.^{۳۵} در مطالعه دیگری، تاثیر اندازه و غلظت ذرات پلی‌استایرن بر روی سلول‌های التهابی و رده سلولی فیروپلاست انسانی نشان داد که این ذرات با اندازه‌های کوچک در اثر وجود واکنش‌های واندروالسی با کاتیون‌های سدیم و کلسیم رسوب تشکیل خواهند داد. این امر می‌تواند در پاتوژنز ذرات پلاستیکی در دیواره عروق خونی حائز اهمیت باشد.^{۳۶} تسریع روند پیری سلول‌های آندوتلیال یکی دیگر از اثرات منفی ذرات پلاستیک بر روی سلول‌های دیواره عروقی است. در مطالعه جالبی مشخص شد که نانو ذرات پلی‌استایرن با قطر متوسط ۳۰-۲۰ نانومتر می‌توانند

نتیجه‌گیری

تحریک‌کننده فاکتور Wnt3a بر روند تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به سمت سلول‌های اندوتلیال می‌باشد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

هم‌رسانی داده‌ها در این مقاله مورد ندارد، زیرا هیچ داده‌ای در طول مطالعه فعلی تولید یا مورد تجزیه و تحلیل قرار نگرفته است.

مشارکت پدیدآوران

آیسا رضابخش، مهدی مهدی پور، بلال خلیل زاده: جمع‌آوری داده از منابع آنلاین، تهیه پیش‌نویس، ویرایش و جمع‌بندی؛ رضا رهبرقاضی: ایده‌پردازی، ویرایش نهایی، تایید نسخه نهایی، نقد و بررسی آن از جهت محتوای فکری و جذب مالی را بر عهده داشتند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای کد اخلاقی تصویب شده از دانشگاه علوم پزشکی تبریز (IR.TBZMED.VCR.REC.1397.485) است.

تعارض منافع

بدین‌وسیله پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

ذرات پلاستیک در ابعاد نانو و میکرون به‌عنوان یکی از چالش‌های بسیار مهم در بهداشت انسانی می‌باشند. این ذرات می‌توانند با مکانیسم‌های گوناگونی بر سیستم‌های بیولوژیکی در حیوانات و انسان‌ها اثرگذار باشند. ورود این ذرات به داخل بدن و ایجاد اثرات توکسیک بر سیستم قلبی-عروقی به‌عنوان یکی از چالش‌های مهم سلامتی به‌شمار می‌رود. این ذرات می‌توانند بقاء سلول‌های دیواره رگ را از طریق مسیرهای مختلف مولکولی تحت تاثیر قرار دهند. انجام مطالعات بیشتر برای درک و فهم مکانیسم‌های آسیب ذرات پلاستیک در سیستم قلبی-عروقی می‌تواند در ابداع روش‌های درمانی و پیشگیری بسیار موثر واقع گردد. پیشنهادها در مطالعات آینده بررسی تاثیرات سوء انواع پلاستیک با ساختار شیمیایی، اندازه و غلظت‌های مختلف در مدل‌های برون‌تنی و درون‌تنی بررسی گردد.

قدردانی

از پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و دانشکده علوم نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در حمایت مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می‌گردد. از مرکز تحقیقات بیماری‌های سل و ریه به دلیل حمایت مالی این طرح تشکر و قدردانی می‌گردد. منابع مالی این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز با شماره گرنت ۶۲۳۳۳ مورد حمایت مالی قرار گرفته است. مطالعه حاضر دربرگیرنده بخشی از اهداف ثبت شده برای طرح نقش مهاری یا

References

- Borrelle SB, Ringma J, Law KL, Monnahan CC, Lebreton L, McGivern A, et al. Predicted growth in plastic waste exceeds efforts to mitigate plastic pollution. *Science*. 2020;369(6510):1515-8. doi: 10.1126/science.aba3656.
- Liu S, Yan L, Zhang Y, Junaid M, Wang J. Polystyrene nanoplastics exacerbated the ecotoxicological and potential carcinogenic effects of tetracycline in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Science of The Total Environment*. 2022;803:150027. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150027.
- Parker L. The world's plastic pollution crisis explained. *National Geographic* 2019;7(06):18.
- Persiani E, Cecchetti A, Ceccherini E, Gisone I, Morales MA, Vozzi F. Microplastics: a matter of the heart (and vascular system). *Biomedicine*. 2023;11(2):264. doi: 10.3390/biomedicine11020264.
- Liu X, Zhao Y, Dou J, Hou Q, Cheng J, Jiang X. Bioeffects of inhaled nanoplastics on neurons and alteration of animal behaviors through deposition in the brain. *Nano Letters*. 2022;22(3):1091-9. doi: 10.1021/acs.nanolett.1c04184.
- Wang X, Jia Z, Zhou X, Su L, Wang M, Wang T, et al. Nanoplastic-induced vascular endothelial injury and coagulation dysfunction in mice. *Science of The Total Environment*. 2023;865:161271. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.161271.
- Shaw IC. Surgical mesh and cancer risk. *Human & Experimental Toxicology*. 2021;40(3):550-2. doi: 10.1177/0960327120954245.
- Fadare OO, Wan B, Guo LH, Zhao L. Microplastics from consumer plastic food containers: are we consuming it?. *Chemosphere*. 2020;253:126787. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126787.
- Li S, Keenan JI, Shaw IC, Frizelle FA. Could microplastics Be a driver for early onset colorectal cancer?. *Cancers*. 2023;15(13):3323. doi: 10.3390/cancers15133323.

10. Yee MS, Hii LW, Looi CK, Lim WM, Wong SF, Kok YY, et al. Impact of microplastics and nanoplastics on human health. *Nanomaterials*. 2021;11(2):496. doi: 10.3390/nano11020496.
11. Lei L, Wu S, Lu S, Liu M, Song Y, Fu Z, et al. Microplastic particles cause intestinal damage and other adverse effects in zebrafish *Danio rerio* and nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science of the total environment*. 2018;619:1-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.103.
12. Lu L, Wan Z, Luo T, Fu Z, Jin Y. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Science of the total environment*. 2018;631:449-58. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.051.
13. Luo H, Zhao Y, Li Y, Xiang Y, He D, Pan X. Aging of microplastics affects their surface properties, thermal decomposition, additives leaching and interactions in simulated fluids. *Science of The Total Environment*. 2020;714:136862. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136862.
14. Lu Y, Zhang Y, Deng Y, Jiang W, Zhao Y, Geng J, et al. Uptake and accumulation of polystyrene microplastics in zebrafish (*Danio rerio*) and toxic effects in liver. *Environmental science & technology*. 2016;50(7):4054-60. doi: 10.1021/acs.est.6b00183.
15. Cajaraville MP, Pal SG. Morphofunctional study of the haemocytes of the bivalve mollusc *Mytilus galloprovincialis* with emphasis on the endolysosomal compartment. *Cell structure and function*. 1995;20(5):355-67. doi: 10.1247/csf.20.355.
16. Browne MA, Dissanayake A, Galloway TS, Lowe DM, Thompson RC. Ingested microscopic plastic translocates to the circulatory system of the mussel, *Mytilus edulis* (L.). *Environmental science & technology*. 2008;42(13):5026-31. doi: 10.1021/es800249a.
17. Sun M, Ding R, Ma Y, Sun Q, Ren X, Sun Z, et al. Cardiovascular toxicity assessment of polyethylene nanoplastics on developing zebrafish embryos. *Chemosphere*. 2021;282:131124. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131124.
18. Pitt JA, Trevisan R, Massarsky A, Kozal JS, Levin ED, Di Giulio RT. Maternal transfer of nanoplastics to offspring in zebrafish (*Danio rerio*): a case study with nanopolystyrene. *Science of the Total Environment*. 2018;643:324-34. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.186.
19. Pitt JA, Kozal JS, Jayasundara N, Massarsky A, Trevisan R, Geitner N, et al. Uptake, tissue distribution, and toxicity of polystyrene nanoparticles in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*. 2018;194:185-94. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.11.017.
20. Yang H, Xiong H, Mi K, Xue W, Wei W, Zhang Y. Toxicity comparison of nano-sized and micron-sized microplastics to Goldfish *Carassius auratus* Larvae. *Journal of hazardous materials*. 2020;388:122058. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.122058.
21. Mohr K, Sommer M, Baier G, Schöttler S, Okwieka P, Tenzer S, et al. Aggregation behavior of polystyrene-nanoparticles in human blood serum and its impact on the in vivo distribution in mice. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* 2014;5(2). doi: 10.4172/2157-7439.1000193.
22. Lundqvist M, Stigler J, Elia G, Lynch I, Cedervall T, Dawson KA. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(38):14265-70. doi: 10.1073/pnas.0805135105.
23. Ballesteros S, Domenech J, Barguilla I, Cortés C, Marcos R, Hernández A. Genotoxic and immunomodulatory effects in human white blood cells after ex vivo exposure to polystyrene nanoplastics. *Environmental Science: Nano*. 2020;7(11):3431-46. doi: 10.1039/D0EN00748J.
24. Prietl B, Meindl C, Roblegg E, Pieber TR, Lanzer G, Fröhlich E. Nano-sized and micro-sized polystyrene particles affect phagocyte function. *Cell biology and toxicology*. 2014;30:1-6. doi: 10.1007/s10565-013-9265-y.
25. Ali N, Katsouli J, Marczylo EL, Gant TW, Wright S, de la Serna JB. The potential impacts of micro-and-nano plastics on various organ systems in humans. *eBioMedicine*. 2024;99:104901. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104901.
26. Gopinath PM, Saranya V, Vijayakumar S, Mythili Meera M, Ruprekha S, Kunal R, et al. Assessment on interactive prospectives of nanoplastics with plasma proteins and the toxicological impacts of virgin, coronated and environmentally released-nanoplastics. *Scientific Reports*. 2019;9(1):8860. doi: 10.1038/s41598-019-45139-6.
27. Barshtein G, Livshits L, Shvartsman LD, Shlomai NO, Yedgar S, Arbell D. Polystyrene nanoparticles activate erythrocyte aggregation and adhesion to endothelial cells. *Cell biochemistry and biophysics*. 2016;74:19-27. doi: 10.1007/s12013-015-0705-6.
28. Zhao Y, Sun X, Zhang G, Trewyn BG, Slowing II, Lin VS. Interaction of mesoporous silica nanoparticles with human red blood cell membranes: size and surface

- effects. *ACS nano*. 2011;5(2):1366-75. doi: 10.1021/nn103077k.
29. Kim EH, Choi S, Kim D, Park HJ, Bian Y, Choi SH, et al. Amine-modified nanoplastics promote the procoagulant activation of isolated human red blood cells and thrombus formation in rats. *Particle and Fibre Toxicology*. 2022;19(1):60. doi: 10.1186/s12989-022-00500-y.
 30. Jones AE, Watts JA, Debelak JP, Thornton LR, Younger JG, Kline JA. Inhibition of prostaglandin synthesis during polystyrene microsphere-induced pulmonary embolism in the rat. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003;284(6):L1072-81. doi: 10.1152/ajplung.00283.2002.
 31. Lee HS, Amarakoon D, Wei CI, Choi KY, Smolensky D, Lee SH. Adverse effect of polystyrene microplastics (PS-MPs) on tube formation and viability of human umbilical vein endothelial cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2021;154:112356. doi: 10.1016/j.fct.2021.112356.
 32. Lu YY, Li H, Ren H, Zhang X, Huang F, Zhang D, et al. Size-dependent effects of polystyrene nanoplastics on autophagy response in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Hazardous Materials*. 2022;421:126770. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.126770.
 33. Wei W, Li Y, Lee M, Andrikopoulos N, Lin S, Chen C, et al. Anionic nanoplastic exposure induces endothelial leakiness. *Nature Communications*. 2022;13(1):4757. doi: 10.1038/s41467-022-32532-5.
 34. Fu Y, Fan M, Xu L, Wang H, Hu Q, Jin Y. Amino-functionalized polystyrene nano-plastics induce mitochondria damage in human umbilical vein endothelial cells. *Toxics*. 2022;10(5):215. doi: 10.3390/toxics10050215.
 35. Lu YY, Cao M, Tian M, Huang Q. Internalization and cytotoxicity of polystyrene microplastics in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Applied Toxicology*. 2023;43(2):262-71. doi: 10.1002/jat.4378.
 36. Hwang J, Choi D, Han S, Jung SY, Choi J, Hong J. Potential toxicity of polystyrene microplastic particles. *Scientific reports*. 2020;10(1):7391. doi: 10.1038/s41598-020-64464-9.
 37. Dhakal B, Shiwakoti S, Park EY, Kang KW, Schini-Kerth VB, Park SH, et al. SGLT2 inhibition ameliorates nano plastics-induced premature endothelial senescence and dysfunction. *Scientific Reports*. 2023;13(1):6256. doi: 10.1038/s41598-023-33086-2.
 38. Zhang M, Shi J, Huang Q, Xie Y, Wu R, Zhong J, et al. Multi-omics analysis reveals size-dependent toxicity and vascular endothelial cell injury induced by microplastic exposure in vivo and in vitro. *Environmental Science: Nano*. 2022;9(2):663-83. doi: 10.1039/D1EN01067K.
 39. Vlacil AK, Bänfer S, Jacob R, Trippel N, Kuzu I, Schieffer B, et al. Polystyrene microplastic particles induce endothelial activation. *PloS one*. 2021;16(11):e0260181. doi: 10.1371/journal.pone.0260181.
 40. Wang J, Li Y, Lu L, Zheng M, Zhang X, Tian H, et al. Polystyrene microplastics cause tissue damages, sex-specific reproductive disruption and transgenerational effects in marine medaka (*Oryzias melastigma*). *Environmental Pollution*. 2019;254:113024. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113024.
 41. Soliman HAM, Salaah SM, Hamed M, Sayed AE. Toxicity of co-exposure of microplastics and lead in African catfish (*Clarias gariepinus*). *Frontiers in Veterinary Science*. 2023;10: 1279382. doi: 10.3389/fvets.2023.1279382.
 42. Lee SH, Lee HS, Amarakoon D, Smolensky D. Effect of Polystyrene Microplastics on Tube Formation and Viability of Endothelial Cells. *Curr Dev Nutr*. 2021;5(Suppl 2):86. doi: 10.1093/cdn/nzab060_004.
 43. Vlacil AK, Bänfer S, Jacob R, Trippel N, Kuzu I, Schieffer B, et al. Polystyrene microplastic particles induce endothelial activation. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260181. doi: 10.1371/journal.pone.0260181.
 44. Shiwakoti S, Ko JY, Gong D, Dhakal B, Lee JH, Adhikari R, et al. Effects of polystyrene nanoplastics on endothelium senescence and its underlying mechanism. *Environment international*. 2022;164:107248. doi: 10.1016/j.envint.2022.107248.
 45. Basini G, Grolli S, Bertini S, Bussolati S, Berni M, Berni P, et al. Nanoplastics induced oxidative stress and VEGF production in aortic endothelial cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2023;104:104294. doi: 10.1016/j.etap.2023.104294.
 46. Shan S, Zhang Y, Zhao H, Zeng T, Zhao X. Polystyrene nanoplastics penetrate across the blood-brain barrier and induce activation of microglia in the brain of mice. *Chemosphere*. 2022;298:134261. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134261.
 47. Yang Y, Liu H, Zou D, Ji F, Lv R, Wu H, et al. Polystyrene microplastics exposure induces growth toxicity and disturbs skeletal muscle angiogenesis via THBS1. 2024. doi: 10.21203/rs.3.rs-3835855/v1.
 48. Cary CM, Seymore TN, Singh D, Vayas KN, Goedken MJ, Adams S, et al. Single inhalation exposure to

- polyamide micro and nanoplastic particles impairs vascular dilation without generating pulmonary inflammation in virgin female Sprague Dawley rats. *Particle and Fibre Toxicology*. 2023;20(1):16. doi: 10.1186/s12989-023-00525-x.
49. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):900-10. doi: 10.1056/NEJMoa2309822.
50. Liang S, Luo Y, Yi J, Feng L, Xu M, Yao R. Toxicity of microplastics and plastic additive co-exposure in liver Disse organoids from healthy donors and patient-derived induced pluripotent stem cells. *bioRxiv*. 2022;2022:9. doi: 10.1101/2022.09.12.506301
51. Fleury JB, Baulin VA. Microplastics destabilize lipid membranes by mechanical stretching. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(31):e2104610118. doi: 10.1073/pnas.2104610118.