

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

مروری بر کاربرد نانوذرات در ترمیم زخم

فاطمه حری (نویسنده مسئول)^۱، هاجر رجایی لیتکوهی^۲

^۱ دانشگاه تخصصی فناوریهای نوین آمل، آمل Horri@ausmt.ac.ir

^۲ دانشگاه تخصصی فناوریهای نوین آمل، آمل h.rajaei@ausmt.ac.ir

چکیده

مدیریت مراقبت از زخم عمدتاً بر توسعه موارد جدید و مؤثر متکی است. مدیریت صحیح مراقبت از زخم یک چالش بالینی مهمی است و چالش بزرگی که وجود دارد، نیاز روز افزون به مراقبت از زخم در سالهای اخیر است به گونه‌ای که تحقیق و توسعه مواد پانسمان زخم، وارد سطح جدیدی از استانداردها شده‌اند و به مراتب درک بهتری توسط فناوری نانو بر اساس پاتوژنز زخم‌های مزمن ایجاد شده است. فناوری نانو رویکرد عالی برای تسریع در بهبود زخم‌های حاد، مزمن و زخم‌های تاخیری توسط تحریک مسیرها در مراحل مختلف بهبودی ارائه می‌دهد. در فناوری نانو، از نانومواد با اندازه کوچک، نانو داربست‌ها، نانوالیاف و بیومواد به صورت موضعی استفاده می‌شود. استفاده از نانومواد برای پزشکی و کاربردهای دارویی و تحویل دارو برای بهبود زخم‌ها در سال‌های اخیر جذابیت قابل توجهی به دست آورده‌اند. بنابراین، درصدها و انواع مختلفی از نانومواد در کاربردهای مختلف زیست پزشکی، تحویل دارو و سایر اهداف پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این بررسی تلاشی است برای نشان دادن استفاده از نانو ذرات و نانومواد مختلف زیست تخریب‌پذیر در ترمیم زخم است. علاوه بر این، اطلاعات روز در حوزه‌ی انتقال عوامل رشد خارجی و ساختارهای پپتیدی توسط نانوذرات در کارآزمایی‌های بالینی نیز در این دست نوشته بررسی شده است.

واژه‌های کلیدی

نانوتکنولوژی، نانو ذرات، پانسمان زخم، زخم‌های مزمن

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

۱. مقدمه

نانوتکنولوژی علمی است که به تولید و توسعه فناوری نانو در مقیاس اتمی و مولکولی در ابعاد نانومتر می‌پردازد. نسبت سطح به حجم نانوذرات ۸۵-۴۵٪ بیشتر از ذرات بزرگ است. این خاصیت خارق العاده و منحصر به فرد آن‌ها، یک عامل کمک کننده برای افزایش خواص این مواد از جمله تاثیر گذاری سطحی قوی است. نانو مواد به واسطه اندازه کوچکشان ویژگی‌ها و عملکردهای جدیدی از جمله افزایش نسبت سطح به حجم و به دنبال آن تاثیر گذاری سطحی قوی‌تر و تغییر در خصوصیات شیمیایی، مکانیکی، الکتریکی، ساختاری، مورفولوژیکی و نوری آن‌ها در مقایسه با ساختارهایی در ابعاد بزرگتر نشان می‌دهند. نانوساختارها به واسطه خواص فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی منحصر به فردی که از خود نشان می‌دهند، اخیراً در حوزه زیست‌شناسی مولکولی، شیمی آلی و معدنی، پزشکی، داروسازی اهمیت بسزایی پیدا کرده‌اند. از کاربردهای نانوپزشکی می‌توان به توسعه داروهای جدید و سیستم‌های دارورسانی موثر، توسعه حسگرهای زیست الکتریکی و تصویربرداری اشاره کرد [۱]. بسیاری از مواد به عنوان منبع برای تولید نانوذرات وجود دارد. اندازه‌ی این نانوذرات معمولاً بین ۲۰ تا ۵۰۰ نانومتر است. ساختار فیزیکی، شیمیایی و حتی مورفولوژیکی نانوذرات را می‌توان با تغییر در ترکیب پروتئین‌ها و یون‌های موجود در محیط کشت کنترل کرد. با توجه به این ویژگی تغییرپذیری، نانوذرات را می‌توان به عنوان گروهی از مواد تعریف کرد که از چندین اجزاء مجزا تشکیل شده است که هر کدام دارای ویژگی‌های مشخصی هستند و می‌توانند به‌طور گسترده در پزشکی استفاده شوند. نانوذرات ساختارهای سنتز شده شیمیایی هستند که می‌توان از پلی ساکاریدها، پلیمرها، فلزات و ترکیبات فعال زیستی مشتق از گیاه بدست آید و به‌طور موثر با عوامل بیماری‌زای انسانی مانند باکتری‌ها و حتی ویروس‌ها مبارزه می‌کند و می‌تواند به درمان بیماری در شرایط مختلف پاتولوژیک کمک کند [۲].

۲. ترمیم زخم معمولی

قبل از اینکه بخواهیم شرایط مختلف پاتولوژیک ترمیم را بررسی کنیم، مهم است که به روند ترمیم زخم طبیعی نگاهی کنیم. ترمیم زخم، پاسخی اجباری به انواع محرک‌ها است که بر پوست یا هر عضو دیگری تأثیر می‌گذارد. در مورد آسیب بافتی یا پوستی، یک زنجیره متوالی و همپوشانی شده از رویدادها رخ می‌دهد که در نهایت منجر به ترمیم بافت طبیعی می‌شود. بهبود زخم معمولاً به چهار مرحله مختلف تقسیم می‌شود: فاز هموستاز، مرحله التهابی، مرحله تکثیر و فاز بازسازی. انواع مختلفی از سلول‌ها، آنزیم‌ها، سیتوکین‌ها، پروتئین‌ها و هورمون‌ها در فرآیندهای ترمیم بافت نقش دارند. در محل آسیب، ترومبین باعث فعال شدن پلاکت می‌شود، به موجب آن پلاکت‌های فعال شده، فاکتورهای رشد مختلفی را تولید می‌کنند و این فاکتورهای رشد نیز به نوبه خود باعث تحریک، تکثیر و مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست و اندوتلیال عروقی به محل آسیب دیده می‌شود [۳]. از طرف دیگر، ماست سل‌ها، سروتونین و هیستامین آزاد می‌کنند که سلول‌های اندوتلیال را وادار می‌کنند تا اتصالات غشایی خود را باز کنند و اجازه حرکت آزادانه نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها (که بعداً به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند) را می‌دهند. وجود پلی‌مورف‌ها و لنفوسیت‌ها در محل زخم برای از بین بردن میکروب‌ها و در نتیجه جلوگیری از عفونت زخم ضروری است. از سوی دیگر، ماکروفاژها به‌طور موثر میکروب‌ها و سلول‌های مرده را در محل آسیب‌دیده حذف می‌کنند و این به فرآیندهای بهبود طبیعی زخم کمک می‌کند. فیبرین، اجسام خارجی، اندوتوکسین‌ها و باکتری‌ها به عنوان یک محرک برای فعال کردن ماکروفاژها عمل می‌کنند تا فاکتورهای رشد مختلف را آزاد کنند و بیشتر واکنش‌های سلولی مرحله بعد را ایجاد کند. سلول‌های پایه‌ی حاشیه‌ای موجود در لبه زخم در سراسر بافت دچار گرانونالسیون شده و در عرض ۴۸ ساعت مهاجرت می‌کنند و زخم به‌طور کامل توسط بافت اپیتلیال تازه تشکیل شده پوشیده می‌شود. نهایتاً فرآیند ترمیم زخم توسط ماکروفاژها آغاز می‌شود که توالی

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

رویدادها را فعال و آنها را ترجمه می کنند و به سیگنال های مولکولی تبدیل می شود و بنابراین کل فرآیند را در یک همپوشانی متوالی هماهنگ می کند. پس از آن، واکنش التهابی توسط مرحله تکثیر، که در آن رگ های خونی جدید توسط فیبروبلاست ها و سلول های اپیتلیال تشکیل می شوند ایجاد می شود [۴].

فاز بازسازی بافت ماتریکس خارج سلولی (ECM) مانند پروتئین های فیبری، کلاژن، پلی ساکاریدها، فیبرونکتین، گلیکوز آمینو گلیکان ها و پروتئوگلیکان ها سنتز می شود و رسوب کلاژن عمدتاً به نوع محرک و ماهیت آسیب بستگی دارد. هنگامی که گلبول های سفید خون (WBC) در محل آسیب انباشته می شوند، افزایش سطح لاکتات باعث تحریک ترشح آنزیم های مورد نیاز برای سنتز کلاژن می شود. همانطور که زخم بالغ می شود، ژل های کلاژن نرم خواهند شد و به صورت خود به خود به یک فیبر کلاژن قوی تبدیل می شود و در سراسر بستر زخم رسوب می کند. در نهایت، انقباض زخم اتفاق می افتد که یک فرآیند متمایز است که به موجب آن زخم بسته می شود [۵].

۳. عوارض بهبود زخم

در افراد سالم طبیعی، یک زخم حاد باید در عرض ۲-۳ هفته بهبود یابد و پس از آن، مرحله بازسازی است که طی یک سال آینده یا بیشتر انجام می شود. اگر زخمی روند طبیعی بهبود را طی نکند، و تعادل مکانیسم فیزیولوژیکی خود را از دست دهد ممکن است روند بهبودی در یکی از مراحل متوقف شود و سپس زخم در دسته بندی زخم های مزمن و غیر التیام بخش قرار گیرد. بنابراین، زخم های مزمن به عنوان زخم هایی تعریف می شوند که طی فرآیند منظم و به موقع ترمیم زخم، دچار مشکل و اختلال شدند. علل متعددی همچون، عفونت زخم، اجسام خارجی، پروتئین های باکتری، تحریکات مزمن و تروما، و ایسکمی موجب تاخیر در التیام و عدم التیام زخم شناخته شده است. عفونت شایع ترین علت عوارض ناشی از زخم و بیماری های پوستی می باشد [۶].

۴. انتخاب پانسمان زخم

انتخاب پانسمان زخم عمدتاً به نوع زخم، اندازه زخم، مقدار آگزودا، خطر عفونت و عوامل دیگر بستگی دارد. هدف بیشتر پانسمان های زخم ایجاد یک محیط مرطوب برای بهبودی بهتر با توجه به عوارض مختلف است. در حال حاضر هیچ پانسمان واحدی در دسترس نیست که بتوان از آن برای غلبه بر انواع مختلف زخم استفاده کرد. موادی که برای پانسمان های زخم استفاده می شود و در دسترس هستند بسیار متعدد است، مانند فوم، فیلم، هیدروژل، کرم های ضدباکتری، پماد، عوامل ضدباکتریایی که در ترکیب با پلیمرها به طور گسترده در شرایط بالینی استفاده می شود. در سال های اخیر، ترکیب عوامل زیست فعال به پانسمان های رایج ضدباکتریایی به عنوان داروهای بالقوه ای برای درمان زخم تبدیل شده اند. استفاده از ترکیبات بیواکتیو موجود در پانسمان زخم به طور قابل توجهی در درمان دارویی زخم های مزمن غیر التیام بخش موثر است. ترکیبات زیست فعال ادغام شده در پانسمان ها از طریق فعالیت هیدرولیز آنزیم های موجود در زخم در مواجهه با ترشحات یا مایع زخم آزاد می شوند. با این حال، عوامل زیست فعال موجود در پانسمان ها به دلیل جذب سریع ترکیبات توسط ترشحات زخم کمتر موثر هستند [۷].

۵. نانو تکنولوژی در ترمیم زخم دیابت

نانوذرات امکان انتقال خارجی موادی را فراهم می کنند که دائماً در محل آسیب دیده تولید می شوند. یکی از این مولکول های مهم درونزا، اکسید نیتریک (NO) با حداکثر نیمه عمر چند ثانیه است. در زخم های تاخیری و غیر التیام یافته مانند زخم های دیابتی، توانایی تولید NO کاهش می یابد، بنابراین تحویل NO آگزوزن در محل آسیب در پروسه ای یک درمان بسیار امیدوارکننده است، در حالی که

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

کاربرد عملی آن به دلیل فقدان مولکولهای تحویل موثر محدود است [۸]. در مطالعه‌ای که در داخل بدن موش‌ها انجام شد، این درمان را تایید کرد که استفاده از نانوذرات حامل نیترات اکسید (NO-NP) بسته شدن زخم را تسریع می‌کند و سایتوکاین‌های ضدالتهابی را افزایش می‌دهد و عوامل رشد مختلف را فعال کرده و به‌طور عمده تبدیل‌کننده فاکتور رشد بتا ($TGF-\beta$) است. آن‌ها با بررسی این فاکتور در موش‌ها دریافتند که NO-NP تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تسریع می‌کند، و موجب افزایش بیان کلاژن‌ها می‌شود. همچنین از فناوری نانو برای تحویل اجزای زیست فعال گیاهی با خواص ضد میکروبی و التیام زخم استفاده می‌شود [۹].

کورکومین، یک جزء فعال شناخته شده از زردچوبه است که دارای خواص ضد میکروبی، ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است. مطالعات کورکومین در موش‌های صحرایی دیابتی به خوبی نشان داد که کاربرد موضعی آن منجر به افزایش اپیتلیال شدن مجدد، افزایش تکثیر فیبروبلاست، رسوب کلاژن و سایر عوامل رشد می‌شود. کورکومین عمر بسیار کوتاهی دارد و محلول در هر محیط آبی است، با این وجود برای استفاده از کورکومین محدودیت‌هایی وجود دارد که استفاده از نانوذرات کورکومین می‌تواند این مشکل را حل کند. به عنوان مثال، یک مطالعه‌ی درون تنی (*in vivo*) با استفاده از موش‌های آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نشان داد که نانوذرات کورکومین با کاهش فعالیت میکروبی سطوح عفونت را کاهش داده و باعث بهبود زخم شده است [۱۰]. از فناوری نانو می‌توان برای تحویل مولکول‌های گازی، محصولات طبیعی و زیست فعال، ترکیبات گیاهی و عوامل رشد استفاده کرد و این فاکتورها را مستقیماً به محل مورد نیاز می‌رساند. انتخاب مواد مناسب در پانسمان زخم برای بهبود زخم، کاهش عفونت و بار میکروبی ضروری است که این را می‌توان با استفاده از پانسمان‌های نانودار بستی به دست آورد. بسیاری از محققین تأیید کردند که نانودار بستی‌ها به‌طور مثبت به عنوان یک عامل جایگزینی برای ECM آسیب دیده عمل می‌کند و استفاده از این نانو داربست‌ها اتصال فیبروبلاست، تکثیر و تشکیل ماتریس را افزایش می‌دهد و یک ماده زمینه‌ای پایدار برای بهبود زخم فراهم می‌آورد [۱۱].

۶. کاربرد نانوذرات در بهبود زخم

التیام زخم هنوز به عنوان یک مشکل چالش برانگیز در حوزه‌ی پزشکی است که مدیریت آن ضروری است. هنگامی که ما هر بیومتریال را با نانوذرات ترکیب یا بارگذاری می‌کنیم، می‌توان از آن به عنوان یک ماده بالقوه و پانسمان زخم استفاده کرد. نانوتکنولوژی راهبردهای جدید مختلفی را برای پزشکی احیا کننده پیشنهاد داده است. در سال‌های اخیر، مهندسی مولکولی نانوذرات زیست سازگار خود مونتاژ، به عنوان یک حوزه‌ی فعال در زمینه‌ی تحقیقات نانو توسعه یافته است. نانوذرات فلزی مانند نقره، طلا و روی خواص فوق‌العاده‌ای از جمله سمیت کم در داخل بدن، فعالیت‌های باکتریواستاتیک و باکتری کشی از خود نشان می‌دهند. فناوری نانو و استفاده از نانومواد در پزشکی مدرن به سرعت در حال گسترش است، این زمینه شامل توسعه مولکول‌ها/مواد در محدوده اندازه نانومتر یا مقیاس مولکولی می‌شود. هنگامی که اندازه مواد در مقیاس نانو کاهش می‌یابد، به‌طور چشمگیری افزایش سطح و نسبت سطح به حجم، کاهش می‌یابد که منجر به پیشرفت خواص فیزیکی شیمیایی آن می‌شود [۱۲].

۱.۶. نقره

نقره به عنوان یک عامل ضدباکتری شناخته شده است و معمولاً برای درمان زخم‌های سوختگی، زخم‌های عفونی شده و انواع مختلفی از زخم‌ها استفاده می‌شود. به عنوان مثال، نیترات نقره هنوز برای درمان زخم‌های مزمن غیر ترمیم شونده استفاده می‌شود. امروزه اشکال مختلفی از پوشش‌های نقره در پانسمان‌های زخم برای توزیع مؤثر دارو در دسترس هستند که نقش حیاتی در مدیریت زخم‌های مزمن دارد [۱۳]. پانسمان‌های مبتنی بر نانوذرات نقره (AgNPs) حتی اگر برای مدت طولانی استفاده شود به گونه‌ای نیستند که برای زخم مانع ایجاد کند. وقتی نانو ذرات نقره و کلاژن‌ها باهم ترکیب می‌شوند، فعالیت ضدباکتریایی قوی از خود نشان می‌دهند و آن را به یک

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

جزء مناسب برای پانسمان زخم تبدیل می‌کند. نانومواد فلزی به عنوان ترکیبات منفرد دارای خواص بالقوه‌ای برای ترمیم زخم هستند، هنگامی که نانوذرات فلزی با یکدیگر جفت می‌شوند مواد پانسمان زخم به‌طور موثرتری میکروباها را از بین می‌برد (دلیل آن فاز التهاب طولانی مدت در زخم‌های مزمن). در میان نانومواد فلزی مختلف، نانوذرات نقره به‌طور گسترده‌ای در تهیه پماد برای سوختگی، پانسمان زخم، زخم‌های فشاری و وسایل پزشکی برای جلوگیری موثر از عفونت استفاده می‌شود [۱۴]. نانو ذرات نقره دامنه‌ی گسترده‌ای از فعالیت‌هایی چون، خاصیت ضد میکروبی، از بین بردن موثر باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک یاخته‌ها به خوبی شناخته شده‌اند. تحت شرایط *in vivo*، در محیط اسیدی شرایطی ایجاد می‌شود که طی اکسیداسیون، تبدیل نانوذرات نقره به یون‌های نقره تسهیل می‌شود. یون‌های نقره تولید شده با آسیب رساندن به دیواره سلولی، DNA و در نتیجه مهار تولید آدنوزین تری فسفات (ATP)، که منجر به تولید ROS و برخی مکانیسم‌های غیر اختصاصی می‌شود، مسئول فعالیت ضد میکروبی است [۱۵]. این یافته‌ها نشان دهنده‌ی نقش بالقوه AgNPها در پاکسازی میکروبی و افزایش بهبود زخم می‌باشد. یکی از تکنیک‌های رایج برای استفاده از نقره در کاربردهای پزشکی، ادغام آن‌ها در پانسمان زخم است. امروزه پانسمان‌های سلولزی ساخته شده توسط باکتری‌ها، با نانوذرات نقره ترکیب شده و چسبندگی و تکثیر قوی را از خود نشان می‌دهد [۱۶].

۱.۱.۶. مکانیسم عمل نانو ذرات نقره

نانوذرات نقره به دلیل مساحت سطحی بزرگی که دارند، فعالیت ضد میکروبی کارآمد خوبی را از خود نشان می‌دهند. در ابتدا AgNPs به غشای سلولی باکتری متصل شده و در جایی که با باکتری‌ها تعامل دارند، نفوذ می‌کنند. نانوذرات در ابتدا یون‌های نقره را در داخل مرکز سلول‌های باکتریایی آزاد می‌کنند که افزایش فعالیت باکتری کشی خود را نشان دهد، سپس نانوذرات زنجیره تنفسی را هدف قرار داده و به آن آسیب می‌رسانند و تقسیم سلولی را مختل می‌کنند که منجر به مرگ سلولی می‌شود [۱۷].

۲.۶. طلا

نانوذرات طلا (AuNPs) زیست سازگار هستند و به‌طور گسترده در بازسازی، دارورسانی هدفمند و بهبود زخم استفاده می‌شوند. برخلاف نقره، نانومواد طلا به عنوان یک ماده منفرد به تنهایی هیچ گونه فعالیت ضد میکروبی ارائه نمی‌کند. بنابراین، نانوذرات طلا باید با سایر مولکول‌های زیستی ترکیب شده تا به‌طور موثر در کاربردهای زیست پزشکی مورد استفاده قرار گیرد. زمانی که AuNPها با کلاژن پیوند متقابل ایجاد می‌کنند، می‌تواند به راحتی با مولکول‌های زیستی دیگر مانند پلی‌ساکاریدها، فاکتورهای رشد، پپتیدها و مولکول‌های چسبنده سلولی با اتصال در سطح طلا بدون تغییر ساختار کلاژن متصل شود. این AuNPهای اصلاح شده نشان دهنده‌ی خواصی مانند زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری است و از این رو می‌توان آن را به‌طور گسترده‌ای در التیام زخم استفاده کرد. ژلاتین و کیتوزان نیز می‌توانند مشابه کلاژن به راحتی با AuNPs ترکیب شوند که اثرات ایمن و مثبتی را در بهبود زخم نشان می‌دهد [۱۸].

طلا ممکن است با داروهای ضد میکروبی موجود یا با سایر نانوذرات ترکیب شود، در نتیجه قدرت آن‌ها برای کشتن میکروباها افزایش می‌یابد به عنوان مثال، نانوذرات طلای کونژوگه با وانکومایسین (Au-Vanc-NP) موجب افزایش فعالیت وانکومایسین در مقابل مقاومت وانکومایسین به انتروک (VRE) تا ۵۰ برابر بیشتر می‌شود، و فعالیت قابل توجهی در برابر یک گرم اشرفیا کلای از خود نشان داد، این باکتری گرم منفی معمولاً تحت تأثیر وانکومایسین قرار نمی‌گیرد. نانوذرات طلا همچنین ممکن است با آنتی بادی‌های خاص یک پاتوژن برای درمان فتوترمال و یا با مولکول‌های حساس کننده‌ی نور برای درمان فتودینامیک برای دستیابی به فعالیت ضد میکروبی متصل شود. این نانو ذرات طلا هنگامی که به صورت موضعی در محل زخم استفاده شود، خواص درمانی خوبی را از خود نشان می‌دهد و مراحل بهبود زخم را تقویت می‌کند. در یک مطالعه اخیر نشان داده شد که استفاده موضعی از AuNPs برای زخم‌های پوستی در موش‌ها، بهبود زخم

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

را با افزایش اپیتلیال شدن مجدد، دانه‌بندی مشخص بافت پوست و افزایش رسوب ECM، محتوای فیبرهای کلاژن با سرعت بیشتری اعمال می‌کند [۱۹]. این تفاوت‌ها، به ویژه در مراحل اولیه بهبودی بافت می‌شوند به گونه‌ای که مدت زمان کلی بهبود را کاهش می‌دهند. هنگامی که درمان تنها به وسیله AgNP و یا AuNP در شرایط آزمایشگاهی بر روی موش‌ها انجام گرفت نتایج نشان دادند که در انتهای درمان، حذف رادیکال‌های آزاد بیشتری صورت گرفته بود و موجب افزایش بهبود زخم شده بودند. هنگامی که AuNP ها با پلیمرها یا سلول‌های بنیادی زخم ترکیب شوند، فعالیت درمانی AuNP به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد [۲۰].

۱.۲.۶. مکانیسم عمل نانوذرات طلا

نانوذرات طلا عملکرد ضدباکتریایی خود را به دو روش مختلف نشان می‌دهند. (۱) هنگامی که AuNP ها وارد سلول‌های باکتریایی می‌شوند پتانسیل غشایی آن‌ها را تغییر می‌دهد و در نتیجه آنزیم ATP سنتاز را مهار می‌کند که به نوبه خود منجر به کاهش سطح ATP و در نهایت منجر به فروپاشی متابولیسم انرژی و مرگ سلولی باکتریایی می‌شود. نانوذرات طلا با مکانیسم‌های مستقل ROS باعث مرگ سلولی در باکتری‌های مقاوم به دارو می‌شوند [۲۰].

۳.۶. اکسید روی

اکسید روی (ZnO) یک عامل ضد باکتری غیر آلی است که پایدارتر از عوامل آلی است. روی که در سلول‌های زنده عمر طولانی دارد، یک عنصر شیمیایی و ضروری برای التیام زخم به ویژه در هنگام تاخیر در بهبود زخم و سوختگی است. گزارشات دربارہ کاربرد موضعی روی بیان شده است که باعث کاهش التهاب، بهبود اپیتلیال شدن مجدد و کاهش رشد باکتری در زخم‌های مزمن می‌شود. روی که کوفاکتور متالوپروتئیناز است نیز نقش حیاتی در بازسازی ECM دارد. نانو ذرات اکسید روی دارای خاصیت ضدباکتریایی و ضدالتهابی است و به‌طور گسترده در تولید لوازم آرایشی و بهداشتی، کرم‌های پوست و پمادها استفاده می‌شود. اثر ترمیم زخم نانوذرات اکسید روی بستگی به اندازه و غلظت این نانوذرات دارد. فعالیت ضدباکتریایی ZnO به دلیل اندازه کوچک و نسبت سطح به حجم بالای آن‌ها است. هنگامی که ZnO با یک هیدروژل کیتوزان تعبیه شود، فعالیت ضدباکتریایی قوی از خود نشان می‌دهد که آن را به یک جزء مناسب در مواد پانسمان زخم تبدیل می‌کند [۲۱]. استفاده از نانو اکسید روی در پلیمرهای زیست سازگار، می‌تواند اثربخشی را در دوزهای پایین‌تر افزایش دهد. علاوه بر این، روی نیز به عنوان یک تنظیم کننده برای مهاجرت کراتینوسیت و فاگوسیتوز برای ترمیم زخم معمولی به‌صورت خودکار عمل می‌کند. اکسید روی یک فرآیند دو فازی را برای آزاد کردن روی از نانومواد دنبال می‌کند. در ابتدا، هنگامی که یون‌های روی با مایعات بیولوژیکی برخورد می‌کنند، به سرعت هیدراته می‌شوند و اکسید روی هیدراته را تشکیل می‌دهد که به عنوان یک عامل باکتری کش عمل می‌کند [۲۲].

۱.۳.۶ مکانیسم عمل نانوذرات روی

نانوذرات اکسید روی از طریق یک سری مکانیسم به عنوان یک عامل ضدباکتری عمل می‌کنند. از دست دادن یکپارچگی غشای سلولی ناشی از اختلال در دو لایه فسفولیپیدی به عنوان یکی از مهمترین مکانیسم‌ها در نظر گرفته می‌شود. استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های اکسیژن فعال مکانیسم مهم دیگری است که توسط نانوذرات اتخاذ شده است. افزایش ROS با ایجاد استرس اکسیداتیو باعث مهار یا تغییر تکثیر DNA، برهم زدن چرخه سنتز پروتئین، چرخه متابولیسم غذا یا چرخه تنفسی و در نهایت باعث مرگ سلولی می‌شود [23].

۷. نانو ساختارهای پپتیدی

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

نانومواد پپتیدی را می‌توان از طریق شیمی مولکولی توسعه داد. نانوذرات مبتنی بر پپتید یک زمینه نوظهور در زیست‌شناسی مصنوعی است که برای انواع کاربردهای زیست پزشکی، مخصوصاً برای دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از پپتیدها نانو ساختارهایی هستند که در زیست پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند و در درک مسیرهای سیگنالینگ سلولی مفید هستند. این داربست‌های پپتیدی که خود مونتاژ می‌شوند، از روابط ECM طبیعی تقلید می‌کنند. این داربست‌های پپتیدی را می‌توان از نظر عملکردی برای افزایش تعامل آن‌ها با سایر سلول‌ها و بافت‌ها تغییر داد. هیدروژل پپتیدی یک نمونه رایجی است که نشان دهنده‌ی زیست سازگاری بیش از حد و سازگاری سلولی در انواع مختلف سلول‌های پستانداران و سیستم‌های بیولوژیکی است. پپتیدهای سنتز شده را می‌توان به حالت فیبریل تبدیل کرد. هیدروژل‌ها با محیط‌های کشت سلولی خاص تحریک می‌شوند. بعضی از این هیدروژل‌های پپتیدی به عنوان محرک توسعه یافته‌اند به گونه‌ای که توانایی پشتیبانی از اتصال سلولی و تحریک تمایز سلول‌های پیش ساز کبد به هپاتوسیت‌ها را دارند و کمک زیادی به بازسازی بافت کبد می‌کند. مطالعات زیادی نشان داد که تحویل هیدروژل‌های پپتیدی می‌تواند بقای سلول‌های اندوتلیال درون‌زا را تسهیل کند [۲۴].

۸. نانو ساختارهای پلیمری

نانوساختارهای پلیمری، مولکول‌های آلی با زنجیره بلند در مقیاس نانو هستند و طول زنجیره به وزن مولکولی تمام مونومرها و تعداد مونومرهای تکرار شونده واحدها بستگی دارد. خواص عملکردی پلیمرهای مصنوعی را می‌توان با تغییراتی در روش سنتز آن‌ها تغییر داد، و می‌توان با توجه به نیازهای خاص و کاربردهای بیولوژیکی به منظور غلبه بر محدودیت‌ها در استفاده از پلیمرهایی با منشأ طبیعی اصلاح شود. بیشتر پلیمرها بیومواد هستند که عموماً در توسعه و استفاده‌ی این مواد در ابزارهای جراحی، پوشش‌های دستگاه‌های پزشکی، دستگاه‌های قابل کاشت و پیوند عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلیمرهای مصنوعی شامل، پلی‌پروپیلن (PP)، پلی‌استایرن (PS)، پلی‌وینیل کلراید (PVC)، پلی‌تترافلوئورو اتیلن (PTFE)، پلی‌متیل متاکریلات (PMMA)، پلی‌آمیدها (نابلون)، پلی‌سیلوکسان‌ها (سیلیکون) و همچنین پلی‌یورتان‌ها (PU) هستند، در حالی که DNA، اسید هیالورونیک، ژلاتین و کلاژن پلیمرهای طبیعی هستند [۲۵]. از مزایای پلیمرها می‌توان به ساخت آسان و کم هزینه، انعطاف پذیری برای استفاده در انواع مختلف مواد پانسمان اشاره کرد. از نانوساختارهایی از نوع پلیمرهای مصنوعی در تهیه داربست‌ها، گرافت‌های عروقی، حامل‌های بیولوژیکی و بخیه‌های جراحی استفاده می‌شوند، علاوه بر این، آن‌ها در مقایسه با داربست‌های بیولوژیکی ارزان قیمت هستند و ماندگاری بیشتری دارند. محققان دریافته‌اند که PU احتمالاً تکثیر سلولی را به طور غیرمستقیم با تحریک موثر رگ‌زایی و اپیتلیزه شدن مجدد زخم در موش صحرایی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، هیدروژل پلیمری یکی دیگر از انواع پلیمرها هستند که اثر مثبتی در افزایش ترمیم بافت دارند. داربست‌های هیدروژلی توانایی تحریک نفوذ سلول‌های التهابی در مرحله اولیه بهبود و تسهیل نیاز سلول‌های رگ‌زا در مراحل بعدی بهبودی را دارد، که منجر به پیشرفت در بهبود زخم می‌شود. علاوه بر این، افزودن سلول‌ها، سیتوکین‌ها یا فاکتورهای رشد به پلیمرها می‌تواند تشکیل رگ‌های خونی جدید، نئوواسکولاریزاسیون و افزایش رگ‌های خونی را در ریزمحیط اطراف ناحیه زخم تسهیل کند. از این رو، این ترکیبات پلیمری ممکن است به طور موثر در درمان زخم‌های عفونی، معمولی و تاخیری استفاده شود. اخیراً یافته‌ها نشان می‌دهد که در یک محیط آبی، پیوندهای پلیمری متقابل ممکن است از حالت اولیه متورم شود. این جنبه متمایز پلیمرها نقش مهمی را در بهبود زخم نشان می‌دهد [۲۶].

ژلاتین یک پلیمر طبیعی مشتق شده از کلاژن است که عمدتاً در تولید پانسمان زخم زیست تخریب پذیر و زیست سازگار مورد استفاده قرار گرفته است. داربست‌های ژلاتینی در ترمیم پوست عمدتاً به تخلخل و فاصله بین فیبر بستگی دارد. استفاده موضعی از

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

داربست‌های ژلاتینی بر روی زخم‌های موش باعث بسته شدن سریع‌تر زخم می‌شود. و بهبود کلی زخم را افزایش می‌دهد. فیبرین یکی دیگر از پلیمرهای طبیعی است که از فیبرینوژن پلیمریزه شده در حضور آنزیم ترومبین ساخته می‌شود. فیبرین دارای خواص شاخصی است که شامل کاهش التهاب و افزایش پاسخ ایمنی و خواص چسبندگی سلولی است و به‌طور گسترده برای مهندسی و ترمیم زخم در بافت استفاده می‌شود [۲۷].

هیدروژل‌ها دارای خواص زیادی هستند، به عنوان مثال نرم هستند و به راحتی موجب حفظ آب می‌شوند؛ این خواص از کم آبی بافت جلوگیری می‌کند و از این رو می‌توان از هیدروژل‌ها در تهیه بانداژ و پانسمان برای سوختگی‌ها، زخم‌های حاد/مزمن و زخم پای دیابتی استفاده کرد. از سوی دیگر، داربست‌ها پشتیبانی مکانیکی خوبی را برای تسهیل در تحویل فاکتورهای رشد در محل‌های مورد نظر، که ویژگی‌های مهم مورد نیاز برای بازسازی بافت هستند فراهم می‌کنند با این حال، یک مشکل عمده در مورد داربست‌ها این است که آن‌ها باید در جایگاه‌های هدفی کاشته شوند که استفاده از آن را محدود می‌کند. در این مرحله از زمان، استفاده از هیدروژل محبوب‌تر است زیرا قابل تزریق در محل آسیب هستند و می‌توانند ناحیه‌ی محل زخم را به خوبی پر کنند. علاوه بر این، هیدروژل‌ها به دلیل قابلیت نگهداری مقادیر زیادی آب، بسیار الاستیک و انعطاف پذیر هستند [۲۸].

۹. نتیجه گیری

نانوپزشکی یا کاربرد نانو در حوزه‌ی پزشکی، یک رشته نوظهور و مهم در پزشکی است که کاربردهای بسیاری دارد و پیشرفت درمانی عالی در انواع بیماری‌ها از جمله التیام زخم ارائه می‌دهد. هدف اصلی این بررسی، برجسته کردن کاربردهای گسترده نانوپزشکی در فرآیندهای مختلف بهبود زخم است و در این بررسی به‌طور مفصل درباره‌ی چگونگی آن بحث کردیم. نانوذرات در تعامل با زخم‌ها باعث تسریع در روند بهبود زخم می‌شوند. پانسمان‌های زخمی که با نانوذرات فلزی پوشش داده شده‌اند، فعالیت ضدباکتریایی عالی را از خود نشان دادند و نقش حیاتی در روند بهبود زخم دارند. مواد پانسمان زخم همراه با پپتید و نانوساختارهای پلیمری (ژلاتین، هیدروژل و غیره) نتایج بهبود یافته‌ای را در رشد سلول، اپیتلیال شدن مجدد، رسوب الیاف کلاژن، بازسازی بافت و در نهایت بسته شدن سریع‌تر زخم در زخم‌های مزمن و دیابتی نشان دادند. ترکیب نانو ذرات و بیوپلیمرها تأثیر بسیاری در تسریع ترمیم بافت و بهبود زخم دارند.

منابع

- [1] Haghniaz, R., Rabbani, A., Vajhadin, F., Khan, T., Kousar, R., Khan, A. R., ... & Wahid, F., 2021. Anti-bacterial and wound healing-promoting effects of zinc ferrite nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 1-15.
- [2] P.D. Shankar, S. Shobana, I. Karuppusamy et al., 2016, A review on the biosynthesis of metallic nanoparticles using bio-components of microalgae: formation mechanism and applications, 95, 28-44.
- [3] G.A. Duqua, A. Descoteaux., 2015. Macrophage Cytokines: Involvement in Immunity and Infectious Diseases. *Front Immunol.* 5, 491-499.
- [4] E.T. Lauren, R.A. Minasian, E.J. Caterson., 2016. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound, *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 5(3), 119-136.
- [5] G.F. Robert, B. Jaminelli., 2015. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds, *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 4(9), 560-582.
- [6] E.D. Bruce, M.S. Christie., 2016. Toxicological Outcomes and Pharmacological Needs in Chronic Wound Healing, *EC Pharmacol. Toxicol.* 1, 15-32.
- [7] D. Subhamoy, B. Aaron., 2016. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing, *Front Bioeng. Biotechnol.* 4, 82-89.
- [8] Batool, M., Khurshid, S., Qureshi, Z., & Daoush, W. M. (2021). Adsorption, antimicrobial and wound healing activities of biosynthesised zinc oxide nanoparticles. *Chemical Papers*, 75(3), 893-907.
- [9] Veeraraghavan, V. P., Periadurai, N. D., Karunakaran, T., Hussain, S., Surapaneni, K. M., & Jiao, X. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles from aqueous extract of *Scutellaria barbata* and coating on the cotton fabric for

یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

antimicrobial applications and wound healing activity in fibroblast cells (L929). Saudi journal of biological sciences, 28(7), 3633-3640.

[10] Mao, L., Wang, L., Zhang, M., Ullah, M. W., Liu, L., Zhao, W., ... & Yang, G. (2021). In Situ Synthesized Selenium Nanoparticles-Decorated Bacterial Cellulose/Gelatin Hydrogel with Enhanced Antibacterial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Capabilities for Facilitating Skin Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, 10(14), 2100402.

[11] P.D. MARcato, L.B. De Paula, P.S. Melo, I.R. Ferreira, A.B. Almedia, A.S. Torsoni, O.L. Alves., 2015. In Vivo evaluation of complex biogenic silver nanoparticle and enoxaparin in wound healing, *J. Nanomat.* 10, Article 439820.

[12] W.A. Sarhan, M.E. Azzazy, I.M. El-Sherbiny., 2016. Honey/Chitosan Nanofiber Wound Dressing Enriched with *Allium sativum* and *Cleome droserifolia*: Enhanced Antimicrobial and Wound Healing Activity, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 8(10), 6379–6390.

[13] B. Joshua, C. Ovidio., 2015. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing-A Review, *J. Pharma. Sci.* 104(11), 3653–3680.

[14] Y. Zhou, R. Chen, H. Tingting., 2016. Biomedical Potential of Ultrafine Ag/AgCl Nanoparticles Coated on Graphene with Special Reference to Antimicrobial Performances and Burn Wound Healing, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 8(24), 15067–15075.

[15] K.S. Butler, D.J. Peeler, B. Casey, B.J. Dair, R.K., 2015. Elespuru, Silver nanoparticles: correlating nanoparticle size and cellular uptake with genotoxicity, *Mutagenesis.* 30(4), 577-591.

[16] S.I. Kaba, E.M. Egorova., 2015. In vitro studies of the toxic effects of silver nanoparticles on HeLa and U937 cells, *Nanotechnol. Sci. Appl.* 8, 19-29.

[17] Eivazzadeh-Keihan, R., Aliabadi, H. A. M., Radinekiyan, F., Sobhani, M., Maleki, A., Madanchi, H., ... & Shalan, A. E., 2021. Investigation of the biological activity, mechanical properties and wound healing application of a novel scaffold based on lignin–agarose hydrogel and silk fibroin embedded zinc chromite nanoparticles. *RSC Advances*, 11(29), 17914-17923.

[18] O. Akturk, K. Kismet, A.C. Yasti, S. Kuru, M.E. Duymus, F. Kaya, M. Caydere, S. Hucumenoglu, D. Keskin., 2016. Collagen/gold nanoparticle nanocomposites: A potential skin wound healing biomaterial, *J. Biomater. Appl.* 21(2), 283-301.

[19] S. Naraginti, P.L. Kumari, R.K. Das, A. Sivakumar, S.H. Patil, V.V. Andhalkar., 2016. Amelioration of excision wounds by topical application of green synthesized, formulated silver and gold nanoparticles in albino wistar rats, *Mater Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 62, 293–300.

[20] N. Volkova, M. Yukhta, O. Pavlovich, A. Goltsev., 2016. Application of cryopreserved fibroblast culture with au nanoparticles to treat burns, *Nanoscale. Res. Lett.* 11, 1–6.

[21] P. Georgeta, F. Anton, M. Minodora., 2016. New Collagen-Dextran-Zinc Oxide Composites for Wound Dressing, *J. Nanomater.* 14, 7-11.

[22] He, C., Liu, X., Zhou, Z., Liu, N., Ning, X., Miao, Y., ... & Leng, X., 2021. Harnessing biocompatible nanofibers and silver nanoparticles for wound healing: Sandwich wound dressing versus commercial silver sulfadiazine dressing. *Materials Science and Engineering: C*, 128, 112342.

[23] Anzabi, Y., 2018. Biosynthesis of ZnO nanoparticles using barberry (*Berberis vulgaris*) extract and assessment of their physico-chemical properties and antibacterial activities. *Green Processing and Synthesis*, 7(2): p. 114-121.

[24] Abbasi, N., Ghaneialvar, H., Moradi, R., Zangeneh, M. M., & Zangeneh, A., 2021. Formulation and characterization of a novel cutaneous wound healing ointment by silver nanoparticles containing Citrus lemon leaf: A chemobiological study. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(7), 103246.

[25] M. Ramasamy, J. Lee., 2016. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm Associated Infections on Medical Devices, *BioMed. Res. Int.* 1, 1-17, Article ID 1851242.

[26] Zeng, Q., Qian, Y., Huang, Y., Ding, F., Qi, X., & Shen, J., 2021. Polydopamine nanoparticle-dotted food gum hydrogel with excellent antibacterial activity and rapid shape adaptability for accelerated bacteria-infected wound healing. *Bioactive materials*, 6(9), 2647-2657.

[27] Vyavahare, S., Padole, N., & Avari, J. 2021. A Review: Silver Nanoparticles in Wound Healing. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 8(8), 212-218.

[28] Zhou, L., Zhao, X., Li, M., Yan, L., Lu, Y., Jiang, C., ... & Shi, J. 2021. Antibacterial and wound healing–promoting effect of sponge-like chitosan-loaded silver nanoparticles biosynthesized by iturin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 181, 1183-1195.