

مقاله مروری

پیشرفت‌های اخیر فناوری زیستی در تهیه پانسمان‌های زخم برای افراد دیابتی

سید رسول ذاکر^{۱*}، سیده شهربانو جعفری^۲، رحمان امام‌زاده^۲

۱- مرکز پژوهشی فرآورده‌های طبیعی و زیستی دارویی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

*مسئول مکاتبات: r.zaker@sci.ui.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۲۵

DOI: 10.22034/ascij.2023.1986190.1492

چکیده

درد دهه اخیر با توجه به اهمیت داروهای حاصل از فناوری زیستی و نقش مهم آن‌ها در درمان زخم‌های مزمن، مطالعات پیش‌بینی کرده‌اند که بازار مراقبت از زخم پیشرفته خصوصاً زخم‌های جراحی و زخم‌های مزمن احتمالاً تا سال ۲۰۲۴ به ۱۵ تا ۲۲ میلیارد دلار خواهد رسید. بنابراین در مطالعه حاضر پیشرفت‌های اخیر فناوری زیستی در زمینه‌ی تهیه پانسمان زخم از ترکیبات حاصل از گیاهان و جانوران برای افراد مبتلا به زخم پای دیابتی بحث شده است. در این تحقیق روش‌ها و رویکردهای تحویل عوامل درمانی برای درمان DFUs و در واقع نتایج اخیر مطالعات برون تنی و درون تنی، با تأکید بر پتانسیل منحصر به فرد پانسمان‌های زخم مبتنی بر پلیمرهای طبیعی در درمان DFUs، جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفته است. مروری بر چالش‌های پیش‌رو در درمان زخم‌های مزمن، ناکافی بودن اثربخشی برخی از محصولات مراقبت از زخم را نشان می‌دهد که بیانگر این است که خانواده‌ها و دولت باید با چالش‌های پزشکی برای دوره‌های طولانی‌تری مبارزه کنند. زخم پای دیابت نوعی زخم مزمن است که می‌تواند باعث عفونت‌های شدید و حتی قطع عضو شود. مواد زیستی که در حال حاضر به عنوان ماتریکس برای ترمیم زخم استفاده می‌شوند را می‌توان با توجه به منشأ آنها به انواع طبیعی و مصنوعی طبقه‌بندی کرد. با توجه به ویژگی‌های تخریب آسان، زیست‌سازگاری قابل توجه، کاهش پاسخ‌های التهابی و ماهیت غیر ایمنی‌زا، مواد زیستی طبیعی مانند، کیتوزان، آلژینات، سلولز، اسید هیالورونیک، فیبروئین ابریشم، کلاژن به طور گسترده‌ای برای ترمیم زخم پای دیابتی توصیه شده است.

کلمات کلیدی: پانسمان زخم پیشرفته، پلیمرهای طبیعی، سیستم تحویل دارویی، فناوری زیستی، زخم پای دیابتی.

مقدمه

مجموعه‌ی از تکنیک‌ها شامل نوترکیب‌سازی DNA، مهندسی ژنتیک، زیست‌شناسی مولکولی، ایمنی‌شناسی و داروسازی را دربر می‌گیرد (۲۶، ۳۲، ۵۷، ۶۸، ۷۹، ۸۵). با رشد جمعیت و افزایش آن به بیش از ۹ میلیارد نفر در سال ۲۰۵۰ میلادی و چالش‌های پیش‌رو در زمینه بهداشت و سلامت عمومی، فناوری زیستی در حوزه پزشکی می‌تواند در جهت تامین بخش قابل توجهی از اقلام دارویی نقش

در قرن حاضر، بیوتکنولوژی یا فناوری زیستی ابزار قدرتمندی در جهت توسعه پایدار فراهم کرده است. این فناوری یکی از ابزارهای اساسی در ایجاد نوآوری در محصولات در حوزه‌های مختلف پزشکی، غذایی و صنعتی محسوب می‌شود. در حال حاضر زیست فناوری امکانات درمانی لازم برای بسیاری از بیماری‌ها و عوامل تشخیص آنها را فراهم کرده است (۳۱، ۴۹، ۵۱). فناوری نوین

قابل توجه و بسزایی داشته باشد. به طور کلی در طول ۳۰ سال گذشته صنعت فناوری زیستی به بیش از ۱۰۰ مولکول دارویی مختلف دست یافته است که باعث افزایش کیفیت زندگی بسیاری از مردم شده است. این داروها شامل انواع مختلف مانند: پپتیدهای هورمونی، فاکتورهای رشد، آنتی‌بادی‌ها، آنزیم‌ها و واکسن‌های نوترکیب، پروتئین‌های تلفیقی و فاکتورهای انعقادی است. در دو دهه‌ی اخیر داروهای حاصل از فناوری زیستی نقش مهمی در درمان زخم‌های مزمن، روند تجاری‌سازی و فروش این محصولات در دنیا داشته است. زیرا میزان شیوع زخم‌های مزمن در ۱ تا ۲ درصد از جمعیت عمومی کشورهای توسعه‌یافته در حال افزایش است و بار اقتصادی زیادی را برای دولت و مردم ایجاد کرده است (۶۲). تجزیه و تحلیل داده‌ها تخمین زده است که هزینه‌های مدیکر (Medicare)، یک برنامه بیمه درمانی با بودجه دولتی است که پوشش پزشکی را برای افراد بالای ۶۵ سال فراهم می‌کند، برای همه زخم‌ها از ۲۸.۱ تا ۹۶.۸ میلیارد دلار، از جمله هزینه‌های مدیریت عفونت، متغیر است. مطالعات پیش‌بینی کرده‌اند که بازار مراقبت از زخم پیشرفته از جمله زخم‌های جراحی و زخم‌های مزمن احتمالاً تا سال ۲۰۲۴ به ۱۵ تا ۲۲ میلیارد دلار خواهد رسید (۵۸، ۶۵). انتظار می‌رود که این گسترش با پیشرفت تکنولوژی، افزایش بروز زخم‌های مزمن، و افزایش جمعیت سالمندان ایجاد شود. بنابراین در مطالعه حاضر تحقیقات و محصولات اخیر ناشی از فناوری زیستی در زمینه‌ی تهیه پانسمانهای زخم از محصولات گیاهی و جانوری برای افراد مبتلا به زخم پای دیابتی بحث شده است. بررسی چالش‌های پیش‌رو در درمان زخم‌های مزمن، اثربخشی پایین برخی از محصولات مراقبت از زخم را پیش‌بینی می‌کند، که بیان می‌کند خانواده‌ها و دولت باید با چالش‌های پزشکی برای مدت طولانی‌تری مبارزه کنند (۲۳، ۴۲، ۴۶). درمان زخم بخش قابل توجهی از بودجه مراقبت‌های بهداشتی در کشورهای موسوم به توسعه یافته را شامل می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که حدود ۵۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان‌ها زخم دارند، در حالی که ۱-۲ درصد از جمعیت عمومی در جهان موسوم به توسعه یافته از زخم‌های مزمن رنج

می‌برند. زخم‌های مزمن در مدت زمان مورد انتظار ۳۰ روزه خود را ترمیم نمی‌کنند (۹، ۵۳، ۸۴). خصوصاً با افزایش ابتلا به دیابت و بیماری‌های مزمن عروقی، مدیریت زخم به تدریج توجه پزشکان را به خود جلب کرده است (۲۳). بهبود ضعیف زخم‌های مزمن باعث درد بیماران و بار پزشکی سنگینی می‌شود (۱۲، ۴۵). زخم پای دیابتی (DFU) زخم مزمن است که در برخی مواقع باعث عفونت‌های پیوسته می‌شود و در موارد تشدید عفونت باعث قطع عضو می‌شود. دیابت شیرین (DM) یکی از شایع‌ترین سندرم‌های متابولیکی است. در سال ۲۰۲۱، تخمین زده شده است که حدود ۴۶۳ میلیون بزرگسال در سراسر جهان از این اختلالات متابولیک رنج می‌برند و شیوع آن به طور مداوم در حال افزایش است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۳۷ میلیون افزایش یابد (۵۵). در آمریکای شمالی و اروپا، شیوع جمعیت دیابتی به ترتیب ۴۲/۴ و ۲۰ درصد افزایش یافته است و انتظار می‌رود تعداد بزرگسالان مبتلا به دیابت از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۳۰ به میزان ۹۸/۱ درصد افزایش یابد (۸، ۷۳، ۷۴). به نظر می‌رسد عامل اصلی مسئول این شیوع فزاینده دیابت، افزایش سن و تغییرات در عادات سبک زندگی باشد (۱۳، ۷۰). DFU معمولاً به صورت زخم یا زخم باز نشان داده می‌شود و معمولاً به عنوان عارضه ثانویه DM عنوان می‌شود (۲۸). ضایعات DFU بیش از هر عارضه دیگر دیابت مسئول بستری شدن بیمار در بیمارستان می‌باشد و علت اصلی قطع عضو غیرتروماتیک اندام تحتانی در ایالات متحده است. دیابت شیرین تأثیر قابل توجهی بر مکانیسم‌های حیاتی مختلف ترمیم زخم طبیعی مانند سیگنال‌دهی بیوشیمیایی، رسوب ماتریکس خارج سلولی (ECM) یا مهاجرت سلولی دارد که می‌تواند منجر به اختلال در ترمیم زخم DFU شود (۱۸). تا به امروز، راهبردهای درمانی متعددی برای مدیریت DFUها با هدف تسریع روند بهبود، اجتناب از عوارض ثانویه و بهبود انطباق بیمار به کار گرفته شده است. روش‌های مختلف بهبود زخم عبارتند از: پانسمان‌های زخم معمولی مانند پانسمان‌های هیدروژل، هیدروکلوئید، فوم و فیلم و روش‌های استاندارد پیشرفته مانند اتوگرافت‌های ضخیم

سلول‌های غیر ایمنی (اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها)، واسطه‌های محلول (ستوکین‌ها و فاکتورهای رشد)، و اجزای خارج سلولی است (۲۷، ۵۲، ۶۹). میزان بهبود زخم‌های حاد با زخم‌های مزمن متفاوت است و به وضعیت ایمنی بدن نیز بستگی دارد (۵۲). روند ترمیم زخم ایستا نیست و شامل چهار مرحله مختلف، یعنی انعقاد و هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است. این فازها مستقل نیستند و تا حدی همپوشانی دارند. پس از آسیب پوست، زخم یا شکستگی بافت، لخته‌های خون تشکیل می‌شود و به دنبال آن التهاب حاد بافت‌های اطراف ایجاد می‌شود و انتشار واسطه‌های التهابی و نفوذ سلول‌های التهابی باعث تورم و درد بافت می‌شود.

فیبروبلاست‌های تکثیری، سلول‌های اندوتلیال و مویرگ‌های تازه تشکیل‌شده با هم تعامل دارند تا بافت دانه‌بندی را تشکیل دهند که شکاف‌ها را پر می‌کند. در طول دوره بازسازی، اسکارها بدون تأثیر بر استحکام کششی از طریق عملکرد آنزیم‌های مختلف و استرس، نرم می‌شوند و در نتیجه با عملکردهای فیزیولوژیکی سازگار می‌شوند (۲، ۱۱، ۵۴، ۶۰). عوارض مختلف مرتبط با دیابت ممکن است باعث ایجاد DFU در بیماران دیابتی شود. نوروپاتی دیابتی یا بیماری‌های عروق محیطی دو مشکل عمده‌ای هستند که با دیابت ایجاد می‌شوند (۷، ۳۳). این دو بیماری ممکن است به تنهایی، با هم یا در ترکیب با سایر شرایط پاتولوژیکی و متابولیکی مانند ناهنجاری‌های بیومکانیکی، بیماری میکروواسکولار و افزایش حساسیت به عفونت، عمل کنند. ایجاد زخم‌های مزمن و روند بهبود غیرخطی آن‌ها می‌تواند در ایجاد DFU نقش داشته باشد. علاوه بر این، بیماری عروق محیطی ممکن است به دلیل عرضه ناکافی اکسیژن و مواد مغذی به ناحیه زخم، توانایی ترمیم زخم فرد را کاهش دهد (۳۰). اختلال در عملکرد ماکروفاژها، گرانولوسیت‌ها، واسطه‌های کموتاکتیک و همچنین تنظیم‌زدایی مرحله نئوواسکولاریزاسیون ممکن است روند بهبود زخم را طولانی‌تر کند و منجر به DFU شود. علاوه بر این، سایر دلایل بالقوه برای ایجاد DFU ها می‌تواند ناشی از اختلال در عملکرد اکسید نیتریک، رسوب کالژن، تکثیر غیرعادی

استفاده از کراتینوسیت‌های اهداکننده، اتوگرافت‌های اپیتلیال کشت‌شده و پانسمان‌های بایوبران. البته هر کدام از این روش‌ها محدودیتهایی دارند از جمله هزینه بالا، دسترسی مشکل، عدم تطابق با بیماران خاص، حساس بودن و یا پایداری پایین. اگرچه، موارد بالینی خفیف و حاد را می‌توان تنها با درمان‌های معمولی یا استاندارد مدیریت کرد، زخم‌های مزمن و زخم‌هایی که به عنوان عوارض ثانویه اختلالات متابولیک ظاهر می‌شوند ممکن است به مراقبت‌ها و درمان‌های دارویی شدید نیاز داشته باشند. اخیراً، جهت‌گیری علمی بر استفاده از سیستم‌های تحویل دارویی پلیمری، مواد زیستی پیشرفته اصلاح‌شده و فناوری نانو کاربردهای بیشتری در درمان زخم‌های مزمن مثل زخم پای دیابتی داشته است. این مواد به علت قابلیت بهینه‌سازی نتایج درمانی، تبعیت و انطباق بیمار و به حداقل رساندن عوارض جانبی نامطلوب. علاوه بر این مواد پلیمری با منشا زیستی از منابع طبیعی تجدیدپذیر مانند منابع میکروبی، حیوانی یا گیاهی منشأ می‌گیرند و تا حدی دسترسی آسان، هزینه فرآوری پایینی دارند، این مواد حتی می‌توانند از ضایعات گیاهان و جانوران بدست آیند. مواد پلیمری با منشا زیستی زیست تخریب پذیر، سازگار با محیط زیست و سمیت پایینی دارند و علاوه بر این تجدید پذیر هستند. از این رو بررسی کنونی با خلاصه کردن جدیدترین پیشرفت‌ها در زمینه تهیه پانسمان‌های زخم مبتنی بر مواد زیستی پلیمری طبیعی، افق‌های جدیدی را برای طراحی روش‌های درمانی نوآورانه در درمان زخم DFUs باز می‌کند. در این تحقیق روش‌ها و رویکردهای تحویل عوامل درمانی برای درمان DFUs و در واقع نتایج اخیر مطالعات برون تنی و درون تنی، با تأکید بر پتانسیل منحصر به فرد پانسمان‌های زخم مبتنی بر پلیمرهای طبیعی در درمان DFUs، گنجانده شده است.

ترمیم زخم و زخم پای دیابتی

ترمیم زخم یک فرآیند پیچیده و پویا است که شامل مجموعه‌ای از واکنش‌های زیستی است که در پاسخ به یک آسیب آغاز می‌شود. این فرآیند عمدتاً شامل تعامل سلول‌های ایمنی (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها)،

و تمایز فیبروبلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها و تجمع ECM باشد (۲۲، ۲۵).

پیشرفت‌های اخیر در پانسمان‌های زخم مبتنی بر پلیمر
کارایی بهبود زخم تا حد زیادی به پارامترهای مختلفی مانند شدت زخم، اساس پاتوفیزیولوژیک زخم، وضعیت سلامت بیمار و وسعت بافت‌های درگیر بستگی دارد. علاوه بر این، انتخاب پانسمان زخم مناسب، همراه با گنجاندن مواد درمانی و تقویت‌کننده‌های ترمیم زخم، نقش مهمی در مدیریت مؤثر زخم پای دیابتی ایفا می‌کند. همان‌طور که توسط بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی گزارش شده‌است، کارایی پانسمان‌های زخم مبتنی بر پلیمر عمدتاً به مواد پلیمری تشکیل‌دهنده، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، و پاسخ زیستی آنها بستگی دارد (۴، ۵). از این رو، یکی از ساده‌ترین راه‌ها برای تمایز این بیومواد پلیمری بر اساس منشأ آنها است: پلیمرها و کوپلیمرهای مصنوعی یا طبیعی، مواد پلیمری اصلاح شده (آنهايي که با اصلاح شیمیایی پلیمرهای مبتنی بر طبیعی به دست می‌آیند) و یا مخلوطی از پلیمرها و کوپلیمرهای مختلف را نیز می‌توان در نظر گرفت. طیف گسترده‌ای از پانسمان‌های زخم مبتنی بر پلیمر توجه زیادی را در جامعه مراقبت‌های بهداشتی برای مدیریت زخم‌های مزمن به خود جلب کرده است (۳، ۳۰).

پلیمرهای طبیعی

پلیمرهای طبیعی مولکول‌های زیستی هستند که از منابع طبیعی مانند منابع میکروبی، حیوانی یا گیاهی منشأ می‌گیرند. اگرچه پلیمرهای طبیعی می‌توانند محیط سلولی اصلی و ماتریکس خارج سلولی (ECM) را از نزدیک شبیه‌سازی کنند، اما به طور قابل ملاحظه‌ای ناهمگن هستند و ممکن است تحت تخریب بیوشیمیایی شدیدی قرار گیرند که می‌تواند ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و رفتار آنها (الگوی آزادسازی، تعامل با بافت‌های اطراف و غیره) را در محیط فیزیولوژیکی بدن تغییر دهد (۲۴، ۴۴).

کیتوزان (CS)

کیتوزان یک پلی ساکارید زیست تخریب پذیر و زیست سازگار است که از یک پلیمر خطی از گلوکز آمین (۲-

آمینو-۲-دئوکسی-گلوکوپیرانوز) با اتصال β -(۱→۴) تشکیل شده است. این پلیمر از کیتین، یک پلیمر طبیعی موجود در دیواره سلولی قارچ‌ها و بندپایان مانند خرچنگ‌ها و میگوها به دست می‌آید. کیتوزان ماده‌ای است که به راحتی قابل دسترس است و از ضایعات صنایع غذایی دریایی به دست می‌آید. یکی دیگر از منابع طبیعی برای کیتوزان، قارچ است که برای کاربردهای زیست پزشکی ایمن‌تر است زیرا معمولاً توزیع وزن مولکولی کمتری را در مقایسه با کیتوزان بدست آمده از منابع حیوانی نشان می‌دهد (۶۴). کیتوزان یکی از پلیمرهای است که در شاخه‌های علوم غذایی، کاربردهای زیست محیطی، بیودارویی و زیست پزشکی بسیار مورد استفاده می‌باشد. گزارش شده است که کیتوزان و مشتقات آن سرعت ژل شدن ملایمی دارند و در عین حال دارای ظرفیت تشکیل فیلم نیز می‌باشند. این پلیمرها چسبندگی قوی به بافت‌های زخم نشان می‌دهند و باعث انعقاد خون و بهبود زخم می‌شوند. خصوصاً فیلم‌های کیتوزان با درجه پایین استیل‌اسیون، در درمان زخم‌های سطحی مؤثر بوده‌اند (۴۳، ۶۱، ۸۷). آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو بالا و عفونت باکتریایی چالش‌های اصلی هستند که در بهبود زخم در بیماران دیابتی اختلال ایجاد می‌کنند. بنابراین، Xu و همکاران، هیدروژلی با خواص ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی بالا برای بهبود سریع زخم‌های دیابتی طراحی کردند. در این مطالعه، پلیمر کیتوزان متاکریلات-گالیک اسید (CSMA-GA) با فعالیت آنتی‌اکسیدانی، فعالیت ضد میکروبی و خواص ژل شونده ناشی از اشعه ماوراء بنفش (UV)، به عنوان یک پیش ساز هیدروژل توسعه یافته است. در همین حال، از مولکول‌های آمفی‌فیل Pluronic F127 برای بارگیری داروی ضد میکروبی و آبتگریز کلروهگزیدین استفاده شد تا نانوذرات F127/کلروهگزیدین (NP) با فعالیت ضد باکتریایی قوی بدست آید. متعاقباً، برای تقویت بیشتر فعالیت ضد باکتریایی، نانوذرات F127/کلروهگزیدین در هیدروژل CSMA-GA محصور شدند. هیدروژل هیبریدی حاصل (CSMA-GA/F127/کلروهگزیدین (CMGFC)) فعالیت ضد باکتریایی بالا ($> 99.9\%$) و توانایی مهارگونه‌های اکسیژنی

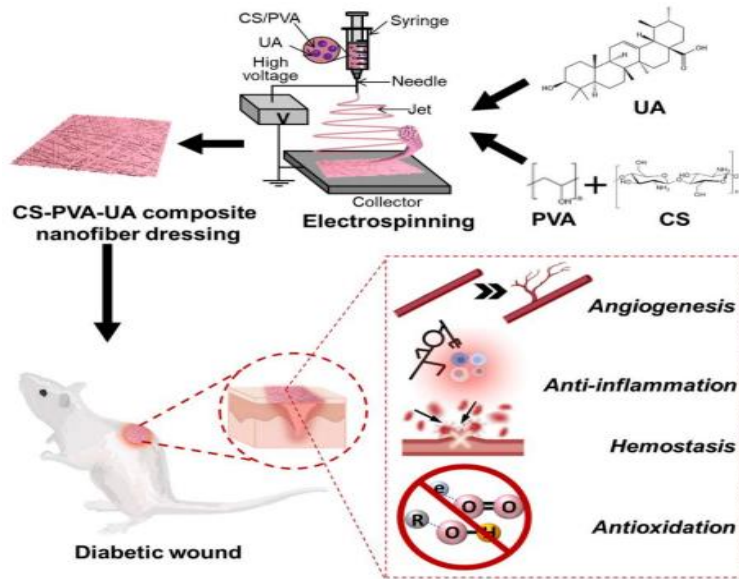
مواد پانسمانی جدید برای درمان زخم‌های مزمن ناشی از زخم دیابت در کلینیک‌ها امری ضروری است. گروهی از محققین اسید اورسولیک (UA) استخراج شده از گیاه را در نانوالیافی مرکب از CS و پلی وینیل الکل (PVA) کپسوله کردند و یک پانسمان زخم جدید CS-PVA-UA برای درمان زخم‌های دیابتی ساختند (شکل ۱). پانسمان نانوالیافی CS-PVA-UA سنتز شده، فیبرهایی با قطر متوسط ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر به نمایش گذاشتند، که شباهت مورفولوژیکی زیادی به فیبرهای کلاژن داشتند. علاوه بر این، پانسمان‌های حاصل دارای خاصیت آب دوستی و رطوبت سطحی خوب و رفتار انتشار UA پایداری بودند. همچنین مشخص شد که پانسمان نانوالیاف CS-PVA-UA می‌تواند به طور قابل توجهی انتقال فنوتیپی ماکروفاژهای M1 را کاهش دهند و می‌تواند به طور موثری فعالیت M2 ماکروفاژها را برای کوتاه کردن دوره التهابی بازگرداند. علاوه بر این، تحویل UA به نانوالیاف CS-PVA-UA سطوح آزادسازی فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ و IL-6 را کاهش داد و با کاهش تولید ROS نیز پاسخ‌های استرس اکسیداتیو را سرکوب کرد. نتایج حاصل از بررسی کارایی پانسمان روی زخم دم موش نشان داد که پانسمان نانوالیافی حاصل دارای عملکرد هموستاتیک عالی است. آزمایش‌های درون تنی نشان داد که پانسمان نانوالیافی CS-PVA-UA می‌تواند باعث افزایش سرعت بسته شدن زخم، بهبود عروق، سنتز مجدد اپیتلیال، رسوب و بازسازی ماتریکس کلاژن و بازسازی فولیکول‌های مو در زخم‌های دیابتی شود. به طور خاص، میانگین نرخ انقباض زخم‌های دیابتی با استفاده از پانسمان نانوالیافی CS-PVA-UA، پس از ۱۸ روز درمان به ۹۹.۸ درصد رسید. به طور خلاصه، مطالعه حاضر یک پانسمان نانوالیافی امیدوارکننده با عملکردهای زیستی متعدد، از جمله فعالیت ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، پرو رگ‌زایی و هموستازی را برای درمان زخم‌های دیابتی که به سختی التیام می‌یابند، ارائه می‌کند. (۳۹).

هیدروژل‌های پلیمری طبیعی با خواص چند منظوره به عنوان پانسمان زخم بسیار مورد توجه هستند. در مطالعه‌ی گروهی از محققین هیدروژل‌های کیتوزان متاکریله شده

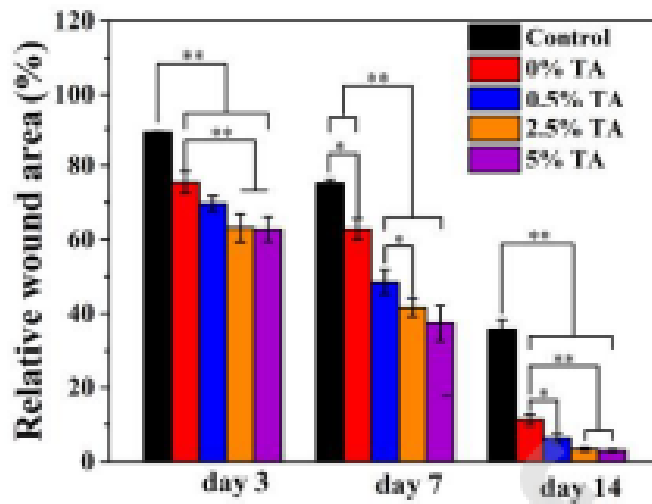
فعال را بطور قابل توجهی (< 0.001) نشان داد، به نحوی که به طور موثری از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کرد، سطح سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتینون/گلوکاتینون دی سولفید اکسیده شده و سطح مالون دی آلدئید را نیز تنظیم کرد. علاوه بر این، نتایج درون‌تنی ثابت کرد که هیدروژل CMGFC به طور قابل‌توجهی پاسخ‌های التهابی (اینترلوکین-۶) را کاهش می‌دهد و سطوح اینترلوکین ۱۰ را تنظیم می‌کند، رگ‌زایی را ارتقا می‌دهد، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و پلاکت‌ها را افزایش می‌دهد و نهایتاً بهبود زخم را تسریع می‌کند. به طور کلی، هیدروژل حاصل با خواص ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی تقویت شده پتانسیل قابل توجهی برای بهبود زخم دیابتی نشان داد (۸۳). بهبود رفتار و عملکرد ماکروفاژها ممکن است نتایج درمانی درمان‌های فعلی را در زخم‌های دیابتی بهبود بخشد. بنابراین، شن و همکاران، یک هیدروژل کلاژن نوع I (Col I/SCS) متصل شده به کیتوزان سولفات (SCS) را برای درمان زخم دیابتی ارائه کردند و کارایی آن را با استفاده از مدل زخم دیابتی ناشی از داروی استرپتوزوسین (STZ) مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج نشان داد که هیدروژل Col I/SCS به طور قابل ملاحظه‌ی سرعت بسته شدن زخم، رسوب کلاژن و سنتز مجدد عروق را در زخم‌های دیابتی بهبود می‌بخشد. نتایج فلوسایتمتری و رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس نشان داد که هیدروژل Col I/SCS با کاهش پلاریزاسیون انواعی از ماکروفاژها در زخم‌های دیابتی مزمن، باعث تسریع رفع التهاب بیش از حد می‌شوند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل الایزا بیان کرد که هیدروژل Col I/SCS باعث کاهش تولید اینترلوکین پیش التهابی ۶ (IL-6) و افزایش تولید سایتوکین‌های ضد التهابی از جمله IL-4 و فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا ۱ (TGF- β 1)، در طول بهبود زخم می‌شود. علاوه بر این، هیدروژل حاصل باعث افزایش تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژها و در نتیجه افزایش تشکیل کلاژن و ECM در بافت زخم می‌شود. این تحقیق کاربرد بالقوه دست ورزی رفتار ماکروفاژها در ریزمحیط پاتولوژیکی را از طریق کاربرد مواد پلیمری برجسته کرد (۷۱). طراحی و توسعه

سازگاری سلولی آن با فیبروبلاست‌ها می‌شود. علاوه بر این، مشخص شد که هیدروژل‌های CSMA/SFMA دارای TA می‌توانند به طور قابل توجهی بهبود زخم را در یک مدل زخم پوستی با ضخامت کامل افزایش دهند که در شکل ۲ نیز نشان داده شده است (۲۹). به نظر می‌رسد که هیدروژل CSMA/SFMA تقویت‌شده با TA می‌تواند یک پانسمان زخم امیدوارکننده برای افراد مبتلا به زخم مزمن باشد.

(CSMA) همرا با فیبروئین ابریشم متاکریله (SFMA) تقویت‌شده با اسید تانیک (TA) را ساختند. TA موجود در هیدروژل به عنوان دومین کراس لینکر عمل می‌کند و عملکرد مکانیکی را تا ۵ برابر افزایش می‌دهد (۵٪ TA). علاوه بر این TA باعث افزایش خاصیت چسبندگی و آنتی‌اکسیدانی هیدروژل می‌شود. معرفی TA به هیدروژل‌ها منجر به بهبود بیشتر فعالیت ضد میکروبی هیدروژل علیه اشریشیا کلی و استافیلوکوکوس اورئوس و همچنین



شکل ۱- نمایش شماتیکی از فرآیند ساخت پانسمان‌های نانوالیافی CS-PVA-UA و کاربرد آنها به عنوان پانسمان زخم جدید با عملکردهای متعدد از جمله هموستاز، ضد التهاب، آنتی‌اکسیداسیون و پرو رگ زایی برای درمان زخم‌های دیابتی (۳۹).



شکل ۲- مقایسه درصد بهبود زخم‌های عفونی که با هیدروژل‌های مختلف برای ۱۴ روز پوشانده شدند. $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ (۲۹).

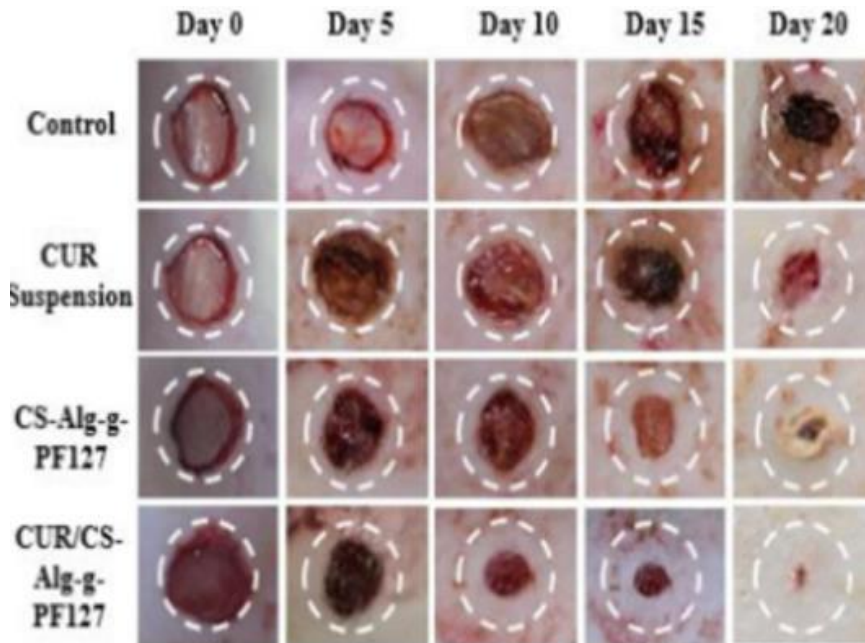
آلژینات

پذیرعالی و یک استراتژی درمانی کارآمد برای ترمیم زخم دیابتی می‌باشد که دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی قوی، ضد التهابی و ضد رگ زایی است (۷۳). عوامل تعدیل‌کننده استرس اکسیداتیو، التهاب و رگ زایی برای کاهش زخم‌های پوستی دیابتی کاملاً امیدوارکننده هستند. در مطالعه‌ی لو و همکاران، یک هیدروژل پلی ساکارییدی جدید مشتق شده از *Sargassum kjellmanianum* (SARP) را تهیه کردند (۳۸). SARP یک آلژینات با وزن مولکولی ۴۵/۵ کیلو دالتون است که شامل ۷۶ درصد اسید مانورونیک، ۱۸ درصد اسید گولورونیک و ۴ درصد اسید گلوکورونیک می‌باشد. SARP می‌تواند آسیب سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو را از طریق فعال کردن فاکتور هسته ای فاکتور ۲ مرتبط با اریترئوئید ۲ (Nrf2) کاهش دهد. SARP همچنین مهاجرت و تشکیل سلول‌های HUVECs را که با افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) مرتبط است، ارتقا داد. در مدل زخم دیابتی، تجویز SARP باعث افزایش رگ‌زایی، کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود اختلالات مرتبط با دیابت و در نتیجه تسریع بهبود زخم دیابتی شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پانسمان حاصل دارای پتانسیل بالایی برای درمان زخم‌های پوستی دیابتی می‌باشد (۳۸). سنتز هیدروژل تزریقی مبتنی بر کندرویتین سولفات (CS) و آلژینات سدیم (SA) دارای کورکومین (CUR) توسط گروهی از محققین گزارش شد که می‌تواند سنتز مجدد اپیتلیال، رگ‌زایی و رسوب کلاژن را در ریزمحیط زخم تقویت کند. سازگاری سلولی هیدروژل حاصل نیز با زنده ماندن سلول‌های فیبروبلاست تیمار شده با هیدروژل تایید شد. سنجه‌های بیشتر نشان داد که هیدروژل آلژیناتی پیوند شده به کندرویتین سولفات تنها (CS-AI-g-g-) PF127 و هیدروژل دارای CUR قابلیت بازسازی بافت و بهبود زخم امیدوارکننده‌ای دارند. علاوه بر این، هیدروژل دارای CUR در مقایسه با سایر گروه‌های درمانی آزادسازی کنترل شده CUR از هیدروژل را دارا می‌باشد (شکل ۳). بررسی سمیت درون تنی با تزریق زیر جلدی به مدت ۲۴ ساعت و سپس مطالعات بافت‌شناسی انجام

آلژینات یک پلیمر زیستی است که به دلیل خواص مطلوب از جمله زیست‌سازگاری و غیر سمی بودن کاربردهای مختلفی در زیست‌پزشکی دارد. تا به امروز آلژینات در کاربردهای ترمیم زخم بسیار جذاب بوده است. می‌توان آن را با موادی با خواص مناسب برای بهبود زخم توسعه داد. آلژینات برای تهیه اشکال مختلف مواد برای پانسمان زخم، مانند هیدروژل‌ها، فیلم‌ها، فوم‌ها، نانوالیاف و در فرمولاسیون‌های موضعی استفاده می‌شود. پانسمان‌های زخم تهیه شده از آلژینات قادر به جذب ترشحات زخم، حفظ رطوبت زخم و به حداقل رساندن عفونت‌های باکتریایی در محل زخم هستند (۶). اثربخشی درمانی این پانسمان‌های زخم توسط سایر پلیمرهای مورد استفاده در ترکیب با آن، ماهیت کراس لینکر مورد استفاده، ماهیت مواد کمکی مورد استفاده، ترکیب نانوذرات و عوامل ضد باکتری تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۶، ۷۷). گروهی از محققین نانوذرات دوپامین (HPDA) مملو از پپتید تقویت‌کننده (HPDAIR) RL-QN15 را با فعالیت قابل توجه ترمیم زخم پوستی شناسایی کردند (۷۳). در مطالعه‌ی دیگر نیز، یک هیدروژل آلژینات دارای فلز روی و پپتید تقویت‌کننده (HPDALRandZA) را برای درمان زخم‌های دیابتی توسعه دادند. هیدروژل هیبریدی حاصل هیچ سمیت آشکاری در برابر کراتینوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال ورید ناف انسانی (HUVECs)، فیبروبلاست‌های پوست انسان (HSFs) و موش نشان ندارد. هیدروژل حاصل به طور قابل ملاحظه‌ی تکثیر کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال را افزایش داد و به علاوه مهاجرت و رگ‌زایی HUVEC را بهبود بخشید و بیان سیتوکین‌ها از ماکروفاژها را تعدیل کرد. بررسی کارایی درمانی هیدروژل در مدل‌های زخم پوستی ضخامت کامل در موش دیابتی نشان داد که HPDALRandZA با پلازیماسیون سریع ماکروفاژها در برابر پاسخ التهابی مقاومت می‌کند و در نتیجه باعث تقویت خون رسانی، افزایش رسوب کلاژن، تسریع ترمیم زخم و بازسازی پوست درموش دیابتی می‌شود. به طور خلاصه، هیدروژل حاصل یک پانسمان زخم زیست تخریب

تحریک می‌کنند، نشان داد. این نتایج بیان می‌کند که ممکن است این هیدروژل تزریقی کاندیدی بالقوه‌ی برای ترمیم زخم دیابتی باشد (۶۶).

شد. نتایج زیست سازگاری خوب هیدروژل CS-Alg-g-PF127 را تایید کرد. جالب توجه است که نتایج ترمیم زخم توسط هیدروژل تزریقی، تنظیم مثبت سلول‌های فیبروبلاست مانند، رسوب کلاژن، و تحریک کراتینوسیت‌های متمایزی که اتصال درم و اپیدرم را



شکل ۳- سنجش ترمیم زخم‌های دیابتی تحت درمان با هیدروژل CS-Alg-g-PF127. مقایسه درصد بسته شدن زخم‌های دیابتی تحت درمان با هیدروژل CS-Alg-g-PF127 در روزهای مختلف بعد از تیمار (۰، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰)، که به صورت کمی بیان شده است (۶۶).

سلولز

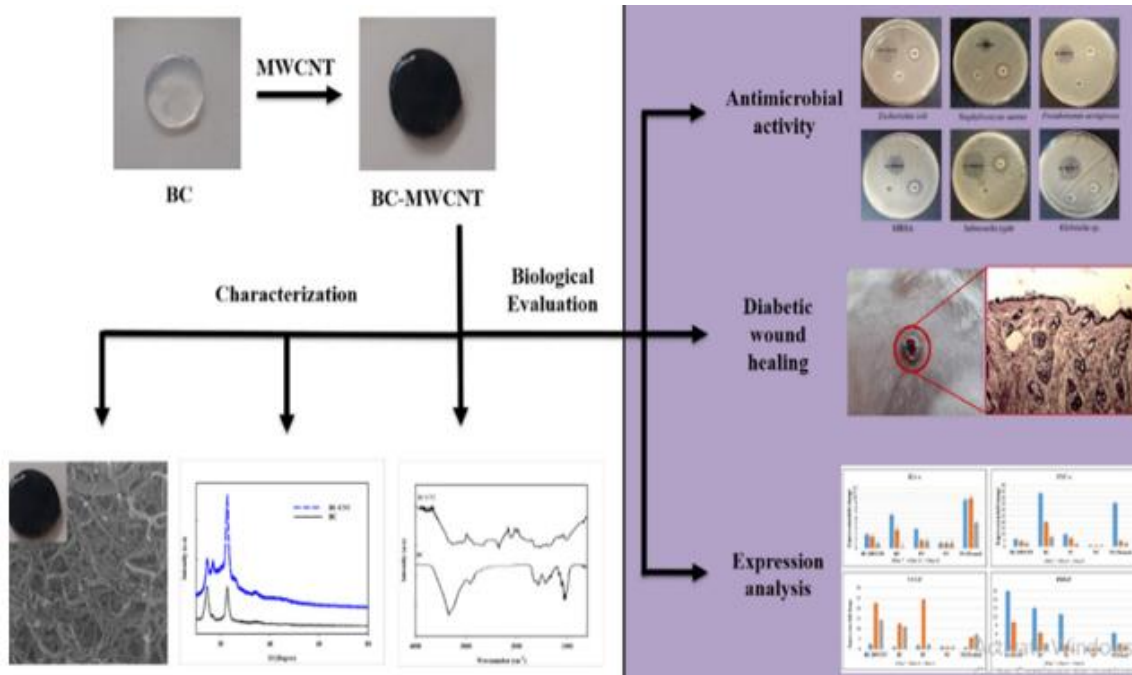
هضم نیست زیرا سلول‌های بدن قادر به سنتز آنزیم سلولاز نیستند. سلولز در برابر نوسانات pH و دما پایداری خوبی دارد (۷۶، ۸۰). برای بهبود مشکلات حلالیت سلولز و گسترش کاربردهای آن، ساختار شیمیایی این پلیمر می‌تواند متحمل تغییرات متعددی شود تا مشتقات سلولز به دست آید که دارای خواص فیزیکی شیمیایی مناسب برای استفاده در بسیاری از زمینه‌ها به‌ویژه در صنعت داروسازی و زیست پزشکی هستند (۱۷). استفاده از سلولز در بهبود زخم در تعدادی از مطالعات گزارش شده است که نشان می‌دهد سلولز از طریق آزادسازی و حفظ عوامل رشد متعدد در محل آسیب مانند فاکتور رشد فسفودی استراز، فاکتور رشد اپیدرمی، (EGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)، بهبود زخم را تسریع می‌کند. این فاکتورهای رشد تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست پوست را تحریک

سلولز پلیمر طبیعی از جنس پلی ساکاریدهای آلی با منشاء گیاهی و جانوری می‌باشد. این پلیمر غیر سمی، فراوان‌ترین و تجدیدپذیرترین پلیمر زیستی روی زمین است. از نظر ساختاری، سلولز یک ماکرومولکول خطی است که از مولکول‌های زیادی از D-گلوکز با پیوندهای بتا گلیکوزیدی (۱-۴) تشکیل شده است (تعداد واحدهای گلوکز می‌تواند به بیش از ده هزار واحد برسد) (۶۳). ساختار شیمیایی سلولز وجود تعدادی گروه‌های هیدروکسیل آزاد را در هر مولکول گلوکز نشان می‌دهد، که ظرفیت خوبی برای تشکیل پیوندهای هیدروژنی قدرتمند بین مولکولی و درون مولکولی دارند (۱۴). این ویژگی باعث ساختار بلوری و سفت سلولز و در نتیجه عدم انحلال آن در آب و اکثر حلال‌های آلی می‌شود. علاوه بر این، این پلیمر طبیعی توسط سیستم گوارشی انسان قابل

بهبود زخم‌های دیابتی در موش‌هایی که همزمان با انسولین درمان یا درمان نشده‌اند، نشان داد. علاوه بر این، نتایج بافت شناسی توسعه زائده‌های پوستی مانند فولیکول‌های مو و رسوب کلاژن را پس از درمان با هیدروژل نشان داد و در نتیجه بازسازی بافت پوست را تایید کرد. علاوه بر این، هیدروژل CMC-Sericin به طور قابل توجهی باعث افزایش سطح پارامترهای آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شده بود، که نشان دهنده کاهش استرس اکسیداتیو در بافت‌ها می‌باشد. نهایتاً نتایج نشان داد که پانسمن CMC-Sericin نشانگرهای پیش‌التهابی را کاهش داده و پروتئین‌های شوک حرارتی را تنظیم کرده است، که این نشان دهنده بازیابی ویژگی‌های فیزیولوژیکی مناسب در سلول‌ها است. به طور جالبی، پانسمن CMC-Sericin باعث بهبود قابل توجه زخم‌های دیابتی بدون درمان با انسولین شدند (۲۰). در پژوهشی یک پانسمن زخم دارای داروی پرامی‌پکسول از طریق الکتروروسی محلول استات سلولز تولید گردید. در این پژوهش پرامی‌پکسول در غلظت‌های ۰.۳، ۵ و ۱۰ درصد وزنی به محلول استات سلولز اضافه شد و پس از الکتروروسی خواص فیزیکوشیمیایی و زیستی پانسمن‌های زخم حاصل بررسی شد. سنجش زنده‌مانی سلولی بیانگر این بود که پانسمن‌های زخم استات سلولز حاوی ۳ درصد وزنی پرامی‌پکسول در مقایسه با غلظت‌های دیگر، باعث زنده‌مانی سلولی بالاتر می‌شوند. ارزیابی کارایی ترمیم زخم پانسمن‌های دارای ۳ درصد وزنی پرامی‌پکسول در مدل زخم دیابتی موش، درصد بسته شدن زخم بالاتر، اپیتلیال ضخیم‌تر و رسوب کلاژن بیشتر را در مقایسه با پانسمن‌های بدون دارو و گروه کنترل نشان داد. علاوه بر این، مطالعه بیان ژن نشاندهنده این بود که پانسمن‌های زخم حاصل می‌توانند استرس اکسیداتیو را کاهش دهند و التهاب را به میزان قابل توجهی در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش دهند (۷۵).

کرده و از تکثیر باکتری‌ها در محل زخم جلوگیری می‌کنند (۳۴، ۳۵). سلولز باکتریایی (BC) دارای مجموعه منحصر به فردی از ویژگی‌ها است که باعث گسترش کاربردهای آن در صنعت پزشکی شده است. در مطالعه‌ی محققین یک ماتریکس از سلولز باکتریایی با نانولوله‌های کربنی چند جداره (MWCNT) را برای کنترل عفونت و تسریع روند بهبود زخم دیابتی توسعه دادند (شکل ۴). فیلم کامپوزیتی حاصل (BC-MWCNT) فعالیت ضد باکتریایی را در برابر تعدادی از سویه‌های آزمایش شده نشان داد. همچنین، آنالیز ماکروسکوپی زخم، بسته شدن سریع‌تر زخم را در گروه تحت درمان با ماتریکس BC-MWCNT (۹۹ درصد بهبود) را در مقایسه با کنترل منفی (۷۷ درصد بهبود) در ۲۱ روز نشان داد. مطالعات بافت شناسی بیشتر از نتایج ماکروسکوپی بدست آمده حمایت کرد، زیرا در این مطالعات سنتز اپیتلیال کامل اپیدرم و بافت گرانوله سالم در گروه تحت درمان با هیدروژل BC-MWCNT مشاهده شده بود. مطالعات مولکولی نیز نشان داد که گروه تحت درمان با BC-MWCNT، بیان نسبتاً کمتری از سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱ α و TNF- α و بیان بالاتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را نسبت به گروه کنترل دارد که ممکن است به بهبود سریع‌تر زخم کمک کند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که می‌توان از ویژگی‌های مناسب BC برای توسعه کامپوزیت‌هایی با کاربردهای بالقوه در ترمیم زخم دیابتی استفاده کرد (۳۵).

پژوهشگران با بهره‌مندی از فعالیت‌های بیولوژیکی کربوکسی متیل سلولز (CMC) و سربسین، هیدروژل‌های چند منظوره CMC-Sericin را ساختند. هیدروژل حاصل رفتار تورم بالایی را در کنار ساختار متخلخل خود نشان داده بود. هیدروژل CMC-Sericin دارای ظرفیت مناسبی برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد و فعالیت ضد باکتریایی می‌باشد. تحقیقات درون تنی توانایی پانسمن حاصل را در



شکل ۴- نمایش شماتیکی از ماتریکس BC با نانولوله‌های کربنی چند جداره (MWCNT) که برای کنترل عفونت و تسریع روند بهبود زخم‌های دیابتی توسعه یافته است (۳۵).

اسید هیالورونیک

رسوب کلاژن گزارش کرده‌اند (۷۲، ۸۱). همچنین، HA باعث تحریک، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تعدیل فرآیندهای التهابی در مراحل مختلف بهبود زخم نیز می‌شود (۹). التهاب مزمن ناشی از آلودگی باکتریایی و اختلال در رگ‌زایی، منجر به نقص در فرآیند بهبود زخم در افراد دیابتی می‌شود. Zheng و همکاران، یک هیدروژل آلژینات کلسیم جدید و حساس به pH دارای نانوذرات پروتامین و الیگوساکاریدهای هیالورونان را ارائه کردند و پتانسیل آن را برای تسریع بهبود زخم دیابتی بررسی کردند. ارزیابی کامل بیان کرد که هیدروژل حاصل رفتار ضد باکتریایی و کاهش التهاب مزمن بالایی را به واسطه نانوذرات پروتامین در محل زخم ایجاد می‌کند. علاوه بر این، با تقویت رگ‌زایی در زخم‌های پوستی و افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق به واسطه الیگوساکارید هیالورونان، روند بهبود زخم را تسریع می‌کند (۸۱). در تحقیقی محققین یک هیدروژل مبتنی بر اسید هیالورونیک با انیدرید متاکریلیک و گروه‌های 4-(2-aminoethyl)-N-[4-(hydroxymethyl)-2-methoxy-5-(nitrophenoxy)-butanamide(NB)] استفاده کردند تا

اسید هیالورونیک (HA) یک موکوپلی ساکارید طبیعی است که متعلق به گروهی از هتروپلی ساکاریدها به نام گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) است. موکوپلی ساکاریدها مولکول‌های قندی با زنجیره بلند هستند که معمولاً در مخاط یا مایع مفصلی بدن یافت می‌شوند. HA درون‌زا در سراسر بدن انسان در زجاجیه، مفاصل، بند ناف، بافت همبند و پوست یافت می‌شود. به طور طبیعی، HA ایجاد شده معمولاً از منابعی مانند تاج خروس برای کاربردهای صنعتی جدا می‌شود (۳۷، ۵۶). با این حال، می‌توان آن را با استفاده از فرآیندهای فناوری زیستی و فن‌آوری DNA نوترکیب در سیستم‌های بیان باکتریایی مانند لاکتوکوکوس نیز سنتز کرد. HA نقش مهمی در برخی از فرآیندهای زیستی از جمله، رگ‌زایی، مهاجرت سلولی و ترمیم زخم ایفا می‌کند (۹).

HA به عنوان یک ماده طبیعی بالقوه برای کاربردهای ترمیم زخم نیز شناخته شده است. برخی از پژوهش‌ها مکانیسم ترمیم زخم HA را برای تقویت مهاجرت و تمایز سلول‌های مزانشیم و اپیتلیال و در نتیجه افزایش رگ‌زایی و

یک محیط مشتق شده از آمینون لیوفیلیزه شده (AM) را محصور کنند. ترکیب حاصل می‌تواند با اتصالات عرضی رادیکال‌های آزاد در عرض ۳ ثانیه فوتوپلیمریزه شود. در همین حال، هیدروژل حاصل می‌تواند با گروه‌های آمینه سطح بافت پیوند کووالانسی دهد و در نتیجه چسبندگی بافتی قوی داشته باشد. همچنین این هیدروژل دارای خواص مکانیکی عالی، الاستیسیته بالا، زیست سازگاری مطلوب و انتشار طولانی‌مدت بود. مطالعات بیشتر نشان داد که هیدروژل حاصل با تنظیم پلازمازیون ماکروفاژها و افزایش رگ‌زایی، بهبود زخم دیابتی را به طور قابل توجهی تسریع می‌کند. به نظر می‌رسد این هیدروژل مبتنی بر اسید هیالورونیک پتانسیل بالایی برای درمان زخم‌های مزمن در کاربردهای بالینی دارد (۸۶).

بدیر و همکاران، پانسمان جدیدی متشکل از HA، کراتین (KR)، پلی اتیلن اکسید (PEO) و پلی کاپرولاکتون (PCL) را برای درمان زخم‌های دیابتی توسعه دادند. نانوالیاف تولید شده حاوی HA و KR، ساختار الیافی نازک، ظرفیت تورم بالا، تخریب سریع و افزایش مقدار آزادسازی دارو را نسبت به الیاف امولسیون فاقد HA و KR نشان دادند، این رفتارها را می‌توان به ماهیت آبدوستی HA و KR نسبت داد. همچنین نانوالیاف حاصل رهاسازی پایداری را در طی ۲۰ روز نشان داد. مطالعات کشت سلول در شرایط آزمایشگاهی بیانگر زیست سازگاری پانسمان حاصل بود. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که این پانسمان به عنوان حامل دارویی مبتنی بر مواد زیستی جدید برای درمان زخم‌های دیابتی مفید می‌باشد (۷۲).

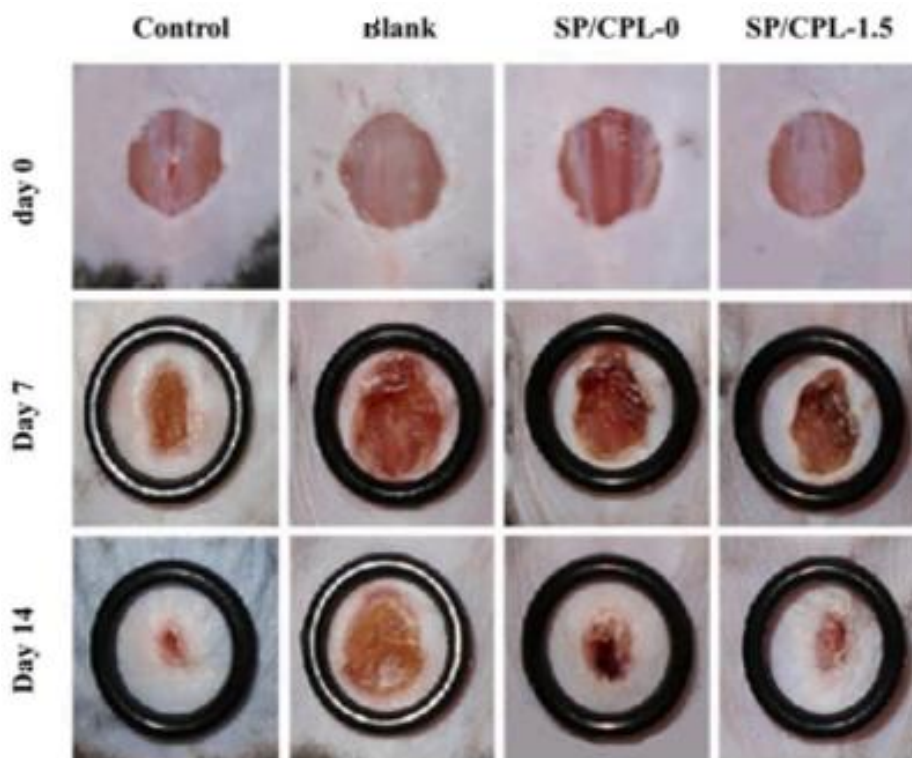
فیبروئین ابریشم

فیبروئین یک پروتئین نامحلول موجود در ابریشم است که توسط عنکبوت‌ها، برخی از جنس‌های شب پره و بسیاری از حشرات دیگر تولید می‌شود. ابریشم در حالت خام از دو پروتئین اصلی شامل سریسین و فیبروئین تشکیل شده است که یک لایه چسب مانند از سریسین دو رشته فیبروئین به نام برین را پوشانده است. فیبروئین ابریشم (Silk fibroin (SF)) به دلیل زیست سازگاری خوب، زیست تخریب پذیری، نفوذپذیری آب و اکسیژن خوب و

التهاب کم، یک فیبرین طبیعی جذاب برای کاربردهای زیست پزشکی است. بدیهی است که فیبروئین ابریشم سلول‌های اپیدرمی و اتصال فیبروبلاست، تکثیر سلولی، تشکیل بافت دانه‌ای را تقویت می‌کند و در نتیجه فرآیند بهبود زخم را تحریک می‌کند (۸۲). درمان موفقیت آمیز زخم‌های دیابتی مستلزم روش‌های کارآمد برای کنترل استرس اکسیداتیو، تقویت رگ‌زایی، سنتز مجدد اپیتلیال و رسوب کلاژن است. در تحقیقی یک هیدروژل کامپوزیتی برای بهبود سریع زخم در شرایط دیابتی با ادغام خاصیت هیپولیپیدمیک فیبروئین ابریشم، خاصیت آنتی اکسیدانی ملانین و اثر درمانی داروی بربرین ایجاد گردید. مطالعات بیان کرد که مورفولوژی متخلخل ماتریکس هیدروژل آزادسازی آهسته بربرین را برای ایجاد اثرات درمانی طولانی مدت در محل زخم تسهیل می‌کند. هیدروژل حاصل زیست‌سازگار می‌باشد، مهاجرت موثر سلول‌های فیبروبلاست را تحریک می‌کند و استرس اکسیداتیو را تحت شرایط آزمایشگاهی کنترل می‌کند. هیدروژل به عنوان داربستی برای اپیتلیال‌سازی مجدد بافت عمل می‌کند و باعث ترمیم زخم در مدل‌های موش دیابتی نوع I و I استار می‌شود. این مطالعه توانایی هیدروژل SF حاوی ملانین و بربرین را به عنوان یک پانسمان بالقوه برای بهبود زخم در شرایط دیابتی نشان می‌دهد (۴۱). محققین یک نانوالیاف مبتنی بر فیبروئین- کورکومین ابریشم را در ترکیب با PCL و PVA تهیه و ارزیابی کردند که به تقویت خواص ترمیم زخم نانوالیاف کمک می‌کرد. فیبروئین ابریشم یک پلیمر طبیعی است که به دلیل خواص منحصر به فردی مانند زیست تخریب پذیری، نفوذپذیری، تامین اکسیژن و حفظ رطوبت در زخم، برای ساخت پانسمان‌های نانوالیافی استفاده می‌شود. نتایج SEM نشان داد که قطر الیاف در محدوده بین ۲۰۰ تا ۳۵۰ نانومتر و مقاومت کششی آنها از ۱۲.۴۱ تا ۱۶.۸۰ مگاپاسکال متغیر است. نانوالیاف حاصل باعث آزادسازی مداوم کورکومین برای ساعت‌ها می‌شد. مطالعات ترمیم زخم درون تنی در موش‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین در مقایسه با فرمولاسیون‌های مرسوم، اثربخشی سریع التیام زخم را نشان داد. علاوه بر این، مطالعات بافت‌شناسی توانایی نانوالیاف در ایجاد ساختار

نانوالیاف حاوی دارو باعث مهار باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و *شریشیا کلی* می‌شد. مطالعات کشت سلولی در شرایط آزمایشگاهی افزایش تکثیر و چسبندگی سلول‌های فیبروبلاست NIH-3T3 را بر روی غشای نانوالیافی نشان دادند. آزمایش‌های حیوانی نیز بیانگر این بود که غشای نانوالیاف بارگذاری شده با CPL، بیان مسیر سیگنال‌دهی $TGF-\beta$ و کلاژن را در طول ترمیم زخم افزایش می‌دهد، از بیان عوامل پیش‌التهابی جلوگیری می‌کند و بنابراین به طور موثری بهبود زخم را در موش‌های دیابتی تقویت می‌کند (شکل ۵). بنابراین، داربست نانوالیاف SP/CPL با بارگذاری CPL یک کاندید بالقوه برای پانسمان زخم دیابتی و مهندسی بافت می‌باشد (۸۲).

طبیعی پوست نشان داد. بنابراین به نظر می‌رسد که پانسمان زخم نانوالیافی مبتنی بر فیبروئین ابریشم در ترکیب با کورکومین یک ساختار ایده آل است، زیرا خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی کورکومین را به خوبی ارائه می‌کند. نتایج نشان داد که نانوالیاف مبتنی بر فیبروئین ابریشم حاوی کورکومین پتانسیل خوبی برای التیام زخم‌های دیابتی دارد (۱). در مطالعه‌ی از تکنیک الکتروریسی برای بارگیری داروی لپینیمت Huangbai در فیبروئین ابریشم / پلی-ال-لاکتید (CPL) - کوکاپرولاکتون (PLCL) استفاده شد تا غشای نانوالیافی SP/CPL برای درمان زخم دیابتی توسعه یابد. بررسی مورفولوژی و ساختار نانوالیاف نشان داد که الیاف صاف و بدون برجستگی می‌باشد و قطر فیبر نیز با افزایش غلظت دارو کاهش می‌یابد. بررسی رفتار رهایش نشان دهنده رهایش پایدار دارو بود. علاوه بر این،



شکل ۵- تصاویری از ترمیم زخم موش‌ها پس از درمان با غشاهای نانوالیافی مختلف. تصویر ماکروسکوپی زخم‌ها در گروه شاهد، در گروه تحت درمان با غشای SP/CPL-0 و غشای SP/CPL-1.5 در مقاطع زمانی مختلف بعد از تیمار (۸۲).

کلاژن

است. این پروتئین برای سیگنال‌دهی سلولی، انعطاف‌پذیری و مقاومت در برابر استرس مکانیکی ضروری است. در

کلاژن (Col) پروتئین فیبری است که بیش از ۱۰۰۰ اسید آمینه دارد و جایگزینی برای داربست سلولی در بدن انسان

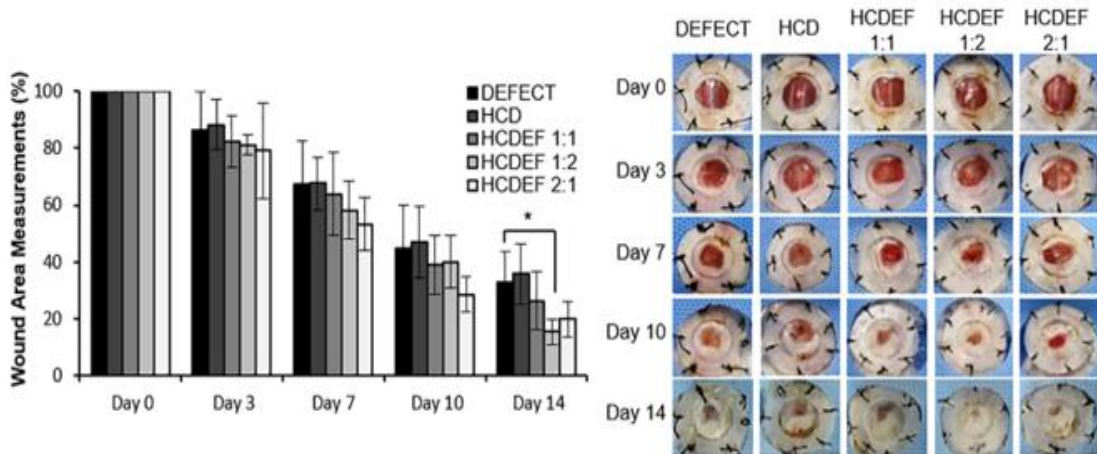
انسان، Col بیشترین پروتئین است، زیرا جزء اصلی ECM را تشکیل می‌دهد (۱۵). بسته به ترکیب زنجیره‌های الف، کلاژن می‌تواند به صورت هوموتریمر یا هتروتریمر وجود داشته باشد. تا کنون، ۲۹ نوع Col شناسایی شده است. در میان آنها، کلاژن نوع ۱ (Col-I)، به دلیل زیست‌سازگاری بالا و ایمنی‌زایی کم، فراوان‌ترین شکلی است که به طور گسترده در درمان استفاده می‌شود. ۹۰ درصد از ترکیب پوست انسان و ۳۰ درصد از پروتئین‌های بدن را کلاژن تشکیل می‌دهد. Col توانایی کنترل چرخه مهاجرت سلولی، تکثیر و تمایز سلولی را دارد. در تهیه Col با وزن مولکولی کم، هزینه بالا، وجود ناخالصی‌ها، تجزیه آنزیمی، کشش ضعیف و درجه پایین اتصالات عرضی چالش‌های بزرگی هستند که می‌توانند مانع از ادغام آن در زمینه‌های خاصی شود (۴۸، ۶۷). کلاژن به عنوان یک ماده زیستی ایده آل برای ساخت پانسمان‌های زخم و همچنین برای مهندسی بافت به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، مطالعات اخیر اثربخشی بالینی و درون تنی پانسمان‌های زخم مبتنی بر کلاژن و ژلاتین را برای تسریع تشکیل بافت دانه‌ای، بهبود سرعت التیام زخم و رگ‌زایی و همین‌طور برای کاهش عفونت باکتریایی در زخم‌های مزمن نشان داده‌اند (۴۸). درخشان و همکاران در مطالعه خود یک پانسمان زخم نانوالیافی سه لایه‌ی را ساختند، در حالی که لایه‌های بیرونی، میانی و داخلی، به ترتیب از نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و کلاژن ساخته شده بود. مقادیر مختلفی از عصاره *Melilotus officinalis* (گیاه دارویی که برای ترمیم زخم دیابتی استفاده می‌شود) نیز به عنوان یک ترکیب فعال زیستی در نانوالیاف کلاژن بارگذاری شد. بررسی ساختار و کارایی پانسمان‌های حاصل در موش‌های دیابتی نشان داد که میانگین قطر نانوالیاف برای PCL، PCL/کلاژن و کلاژن بترتیب 179 ± 3731 نانومتر، 108 ± 266 نانومتر، 52 ± 160 نانومتر می‌باشد. مطالعات هیستوپاتولوژی و هیستومورفومتری نشان داد که پانسمان‌های الکتروریسی شده دارای عصاره گیاهی (به ویژه حاوی ۰/۰۸ گرم عصاره) در بهبود زخم دیابتی امیدوارکننده هستند. این نتایج بیان می‌کند که ترکیب کردن دارو با نانوالیاف نه تنها

ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی پانسمان زخم را به خطر نمی‌اندازد، بلکه فعالیت‌های زیستی آن را نیز بهبود می‌بخشد (۱۵). بیماران مبتلا به دیابت دچار اختلال در تولید فاکتورهای رشدی مانند EGF و bFGF می‌شوند و گزارش شده است که این فاکتورهای رشد در فرآیندهای بهبود زخم نیز نقش دارند. گروهی از محققین ماتریکس کلاژن هیالورونات دارای دو فاکتور رشد (Dual-HCD) را با استفاده از نسبت‌های مختلف غلظت فاکتورهای رشد EGF تثبیت‌شده (S-EGF) و bFGF تثبیت‌شده (S-bFGF) برای ترمیم زخم دیابتی توسعه دادند. در ابتدا، نسبت غلظت بهینه S-EGF به S-bFGF در ماتریکس ۱:۲ تعیین شد و اثر آن در ترمیم زخم ارزیابی شد. ماتریکس حاصل فاقد سمیت سلولی بود و می‌توانست در داخل بدن مورد استفاده قرار گیرد. کارایی ترمیم زخم این ماتریکس در موش‌های دیابتی نوع I تایید شد. ماتریکس حاصل رگ‌زایی را افزایش داد و باعث بهبود زخم شد و اثر هم افزایی قابل توجهی نسبت به ماتریکس دارای یک فاکتور رشد نشان داد (شکل ۶). به طور کلی، نتیجه‌گیری می‌شود که ماتریکس ماتریکس کلاژن هیالورونات دارای دو فاکتور رشد می‌تواند یک عامل درمانی مؤثر برای ترمیم زخم دیابتی باشد (۳۶). استرس اکسیداتیو مداوم، پاسخ‌های التهابی نامناسب، رگ‌زایی و سنتز مجدد اپیتلیال ضعیف منجر به اختلال در ترمیم زخم در بیماران دیابتی می‌شود. تحقیقات نشان داده است که N-استیل سیستین (NAC) در برابر تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS)، رگ‌زایی سریع و بلوغ اپیدرم مقاومت می‌کند. همچنین مشخص شده است که اکسید گرافن (GO) می‌تواند رفتار سلولی را تنظیم کند و با پلیمرهای زیست‌تخریب پذیر طبیعی مانند کلاژن (COL) پیوندهای متقابل ایجاد کند تا داربست‌های کامپوزیتی بسازد. بنابراین، محققین یک داربست مبتنی بر کلاژن حاوی مخلوطی از GO را توسعه دادند که قادر به تحویل پایدار NAC برای بهبود زخم در موش‌های دیابتی بود. ارزیابی داربست (GCN) GO-COL-NAC در شرایط آزمایشگاهی انجام شد. مطالعات مربوط به کارایی ترمیم زخم داربست روی زخم پوستی در موش‌های دیابتی انجام شد. بافت پوست

در محل برای مهار گونه‌های اکسیژنی فعال ارائه کند، بلکه می‌تواند روند بهبود زخم را نیز در موش‌های دیابتی ارتقا دهد. این داربست با پتانسیل درمانی بالا می‌تواند رویکردهای جدیدی برای درمان زخم‌های دیابت در آینده ارائه کند (۵۹).

آسیب دیده در روز هجدهم پس از جراحی برای تجزیه و تحلیل بافت شناسی و تعیین فعالیت گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)، کاتالاز (CAT) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) برداشته شد. در موش‌های دیابتی، داربست GCN تأثیر مفیدی در افزایش روند بهبود زخم نشان داد. یافته‌ها نشان داد که پانسمن کلاژن کامپوزیتی نه تنها می‌تواند NAC را

ب



شکل ۶- اثر ماتریکس کلاژن هیالورونات دارای دو فاکتور رشد S-EGF:S-bFGF (HCDEF) با نسبت (۱:۱) در غلظت کل $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ، (۱:۲) در غلظت کل $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ و (۲:۱) با غلظت کل $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ که روی زخم‌های پوستی تمام ضخامت در موش‌های دیابتی نوع I اعمال شد. (الف) تصاویری از روزهای ۰، ۳، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از تیمار با ماتریکس گرفته شده است. (ب) تجزیه و تحلیل کمی ناحیه زخم اندازه گیری شده. $p < 0.05$ * (۳۶).

نتیجه‌گیری

نو ترکیب‌سازی DNA، مهندسی ژنتیک، زیست‌شناسی مولکولی، ایمنی شناسی و داروسازی امکانات درمانی لازم برای بسیاری از بیماری‌ها و عوامل تشخیص آن‌ها را فراهم کرده است (۲۱، ۳۱، ۴۷، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۷۸). مواد زیستی مورد استفاده در تهیه پانسمن‌های زخم با توانایی بهبود زخم دیابتی به طور گسترده‌ی مورد مطالعه قرار گرفته است. مواد زیستی که در حال حاضر به عنوان ماتریکس برای ترمیم زخم استفاده می‌شوند را می‌توان با توجه به منشأ آنها به انواع طبیعی و مصنوعی طبقه بندی کرد. مواد زیستی پلیمری طبیعی با توجه به ویژگی‌های مناسب خود مانند، تخریب آسان، زیست سازگاری قابل توجه، کاهش پاسخ‌های التهابی و ماهیت غیر سمی، به طور گسترده‌ای برای تهیه پانسمن‌های زخم توصیه شده است. کیتوزان، ژلینات، سلولز، اسید هیالورونیک، فیبروین

دیابت شیرین یک اختلال متابولیکی مزمن است که بیش از ۳۴۰ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد که نزدیک به ۲۰٪ از آنها در سراسر جهان دچار زخم‌های دیابتی می‌شوند. بر اساس گزارشات قبلی، در هر ۳۰ ثانیه، یک پا به دلیل اختلال در ترمیم زخم در بیماران دیابتی در سراسر جهان قطع می‌شود. به دلیل عدم وجود اقداماتی برای پیشگیری از زخم‌های دیابتی، زخم‌های غیرالتیام یافته و ضعیف التیام یافته، دیابت شیرین یک تهدید جدی برای سلامت جهانی محسوب می‌شود. علت مهم ترمیم ضعیف زخم در افراد مبتلا به دیابت، التهاب طولانی مدت، رگ‌زایی و سنتز اپیتلیال ضعیف و کمبود رسوب کلاژن است. علاوه بر این، تولید گونه‌های اکسیژنی فعال باعث تاخیر بیشتر در بهبود زخم‌های دیابتی می‌شود. فناوری نوین زیستی با مجموعه‌ی از تکنیک‌ها از جمله

curcumin for wound healing applications. *Polymers*, 12(10):2286.

6. Barbu, A., Neamtu, B., Zăhan, M., Iancu, G. M., Bacila, C., Mireșan, V. 2021. Current trends in advanced alginate-based wound dressings for chronic wounds. *Journal of Personalized Medicine*, 11(9):890.

7. Bašić-Kes, V., Zavoreo, I., Rotim, K., Bornstein, N., Rundek, T., Demarin, V. 2011. Recommendations for diabetic polyneuropathy treatment. *Acta Clinica Croatica*, 50(2):289-302.

8. Blanco-Fernandez, B., Castaño, O., Mateos-Timoneda, M.Á., Engel, E., Pérez-Amodio, S. 2021. Nanotechnology approaches in chronic wound healing. *Advances in Wound Care*, 10(5):234-256.

9. Bryant, R., Nix, D. 2015. Acute and chronic wounds: current management concepts: Elsevier Health Sciences, 648 p.

10. Buckley, C., Murphy, E.J., Montgomery, T. R., Major, I. 2022. Hyaluronic acid: a review of the drug delivery capabilities of this naturally occurring polysaccharide. *Polymers*, 14(17): 3442.

11. Cañedo-Dorantes, L., Cañedo-Ayala, M. 2019. Skin acute wound healing: a comprehensive review. *International journal of inflammation*, 2019:3706315.

12. Catanzano, O., Quaglia, F., Boateng, J. S. 2021. Wound dressings as growth factor delivery platforms for chronic wound healing. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 18(6):737-759.

13. Chittleborough, C., Grant, J., Phillips, P., Taylor, A. 2007. The increasing prevalence of diabetes in South Australia: the relationship with population ageing and obesity. *Public Health*, 121(2):92-99.

14. Dai, L., Cheng, T., Duan, C., Zhao, W., Zhang, W., Zou, X., Ni, Y. 2019. 3D printing using plant-derived cellulose and its derivatives: A review. *Carbohydrate Polymers*, 203:71-86.

15. Derakhshan, M.A., Nazari, N., Khoshnevisan, K., Heshmat, R., Omidfar, K. 2022. Three-layered PCL-collagen nanofibers containing melilotus officinalis extract for diabetic ulcer healing in a rat model. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 21(1):313-321.

16. Deshmukh, S.N., Dive, A. M., Moharil, R., Munde, P. 2016. Enigmatic insight into

ابریشم و کلاژن از جمله مواد زیستی پلیمری طبیعی مورد استفاده برای کاربردهای ترمیم زخم می‌باشند. برای دستیابی به بهبود زخم مناسب در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی باید دقت و تمرکز کافی در هنگام انتخاب پانسمان مناسب و روش‌های سنتز پانسمان کرد. در میان روش‌های درمانی مختلف، پانسمان‌های زخم مرسوم در مدیریت زخم‌های مزمن به رسمیت شناخته شده‌اند. با این حال، در بیشتر موارد، درمان DFUs یک چالش اساسی برای پانسمان‌های زخم معمولی ایجاد می‌کند و نیازمند توسعه روش‌های جدید و پیشرفته‌تر ترمیم زخم است. روش‌های جدید و توسعه‌یافته‌ی مانند مخلوط کردن پلیمرهای مختلف، بکار بردن پلیمرها در ترکیب با فاکتورهای رشد و داروها، استفاده از روش‌های کارآمدتر پیوند متقابل بین مواد پلیمری برای ایجاد مواد پانسمان زخم با استحکام و خاصیت کشسانی مناسب، ایجاد پانسمان‌هایی در سایز نانو و به اشکال مختلف (هیدروژل، فوم، فیبر و فیلم) ایجاد یک ریز محیط زخم بهینه را تضمین می‌کنند. فناوری زیستی امکان استفاده از مواد زیستی طبیعی برای توسعه پانسمان‌های زخم پیشرفته با نتایج درمانی مناسب و سازگار با بیمار را تضمین می‌کند.

منابع

1. Agarwal, Y., Rajinikanth, P., Ranjan, S., Tiwari, U., Balasubramniam, J., Pandey, P., Deepak, P. 2021. Curcumin loaded polycaprolactone-/polyvinyl alcohol-silk fibroin based electrospun nanofibrous mat for rapid healing of diabetic wound: An in-vitro and in-vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 176:376-386.

2. Alhaji, M., Goyal, A. 2021. Physiology, granulation tissue. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.

3. Alven, S., Aderibigbe, B.A. 2021. Hyaluronic acid-based scaffolds as potential bioactive wound dressings. *Polymers*, 13(13):2102.

4. Alven, S., Khwaza, V., Oyedeji, O.O., Aderibigbe, B.A. 2021. Polymer-based scaffolds Loaded with aloe vera extract for the treatment of wounds. *Pharmaceutics*, 13(7):961.

5. Alven, S., Nqoro, X., Aderibigbe, B.A. 2020. Polymer-based materials loaded with

- E. 2022. Exploration of mRNAs and miRNA classifiers for various ATLL cancer subtypes using machine learning. *BMC Cancer*, 22(1):1-8.
27. Gonzalez, A.C.D.O., Costa, T.F., Andrade, Z.d.A., Medrado, A.R.A.P. 2016. Wound healing-A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91:614-620.
28. Greaves, N.S., Ashcroft, K.J., Baguneid, M., Bayat, A. 2013. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *Journal of dermatological science*, 72(3):206-217.
29. He, X., Liu, X., Yang, J., Du, H., Chai, N., Sha, Z., He, C. 2020. Tannic acid-reinforced methacrylated chitosan/methacrylated silk fibroin hydrogels with multifunctionality for accelerating wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 247:116689.
30. Hussain, Z., Thu, H.E., Shuid, A.N., Katas, H., Hussain, F. 2018. Recent advances in polymer-based wound dressings for the treatment of diabetic foot ulcer: an overview of state-of-the-art. *Current Drug Targets*, 19(5): 527-550.
31. Jafari, S.S., Emamzadeh, R., Nazari, M., Ganjalikhany, M.R. 2023. Structural studies and cell proliferation activity of human Follistatin-like 1 in reducing and non-reducing conditions. *Process Biochemistry*, 130:245-255.
32. Jafari, S.S., Jafarian, V., Khalifeh, K., Ghanavatian, P., Shirdel, S.A. 2016. The effect of charge alteration and flexibility on the function and structural stability of sweet-tasting brazzein. *RSC advances*, 6(64):59834-59841.
33. Kaku, M., Vinik, A., Simpson, D. M. 2015. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Current Diabetes Reports*, 15(6):1-16.
34. Kanikireddy, V., Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Karthikeyan, C., Sadiku, R. 2020. Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164:963-975.
35. Khalid, A., Madni, A., Raza, B., ul Islam, M., Hassan, A., Ahmad, F., Wahid, F. 2022. Multiwalled carbon nanotubes functionalized bacterial cellulose as an efficient healing material for diabetic wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 203:256-267.
- collagen. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 20(2):276.
17. Diaz-Gomez, L., Gonzalez-Prada, I., Millan, R., Da Silva-Candal, A., Bugallo-Casal, A., Campos, F., Alvarez-Lorenzo, C. 2022. 3D printed carboxymethyl cellulose scaffolds for autologous growth factors delivery in wound healing. *Carbohydrate polymers*, 278:118924.
18. Ding, X., Kakanj, P., Leptin, M., Eming, S. A. 2021. Regulation of the wound healing response during aging. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4):1063-1070.
19. Eivazzadeh-Keihan, R., Khalili, F., Khosropour, N., Aliabadi, H.A.M., Radinekiyan, F., Sukhtezari, S., Mahdavi, M. 2021. Hybrid bionanocomposite containing magnesium hydroxide nanoparticles embedded in a carboxymethyl cellulose hydrogel plus silk fibroin as a scaffold for wound dressing applications. *ACS Applied Materials Interfaces*, 13(29):33840-33849.
20. El-Samad, L.M., Hassan, M.A., Basha, A. A., El-Ashram, S., Radwan, E. H., Aziz, K.K. A., El Wakil, A. 2022. Carboxymethyl cellulose/ sericin-based hydrogels with intrinsic antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory properties promote re-epithelization of diabetic wounds in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 629:122328.
21. Emamzadeh, M., Emamzadeh, M., Pasparakis, G. 2019. Dual controlled delivery of gemcitabine and cisplatin using polymer-modified thermosensitive liposomes for pancreatic cancer. *ACS Applied Bio Materials*, 2(3):1298-1309.
22. Ferrante, C.J., Leibovich, S.J. 2012. Regulation of macrophage polarization and wound healing. *Advances in Wound Care*, 1(1), 10-16.
23. FrykbergRobert, G. 2015. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in Wound Care*, 4(9):560-582.
24. Galiano, F., Briceño, K., Marino, T., Molino, A., Christensen, K. V., Figoli, A. 2018. Advances in biopolymer-based membrane preparation and applications. *Journal of Membrane Science*, 564:562-586.
25. Geng, K., Ma, X., Jiang, Z., Huang, W., Gao, C., Pu, Y., Xu, Y. 2021. Innate immunity in diabetic wound healing: focus on the mastermind hidden in chronic inflammatory. *Frontiers in Pharmacology*, 12:653940.
26. Ghobadi, M. Z., Emamzadeh, R., Afsaneh,

46. Morgan, A., Hartmanis, S., Tsochatzis, E., Newsome, P.N., Ryder, S.D., Elliott, R., Stanley, G. 2021. Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the United Kingdom (UK) in 2018. *The European Journal of Health Economics*, 22(4): 505-518.
47. Mortazavi, M., Hosseinkhani, S., Torkezadeh-Mahani, M., Lotfi, S., Emamzadeh, R., Ghasemi, Y. 2021. In Silico Analysis of Relative Rareness, Codon Usage, and Enzymesubstrate Docking of *Lampyroides maculata* luciferase. *Current Proteomics*, 18(3): 424-434.
48. Naomi, R., Bahari, H., Ridzuan, P. M., Othman, F. 2021. Natural-based biomaterial for skin wound healing (Gelatin vs. collagen): Expert review. *Polymers*, 13(14):2319.
49. Nazari, M., Emamzadeh, R., Jahanpanah, M., Yazdani, E., Radmanesh, R. 2022. A recombinant affibody derived from a HER3 affibody and diphtheria-toxin has potent and selective antitumor activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 219: 1122-1134.
50. Nazari, M., Zamani Koukhaloo, S., Mousavi, S., Minai-Tehrani, A., Emamzadeh, R., Cheraghi, R. 2019. Development of a ZHER3-Affibody-Targeted Nano-Vector for Gene Delivery to HER3-Overexpressed Breast Cancer Cells. *Macromolecular Bioscience*, 19(11): 1900159.
51. Nori, Z. Z., Bahadori, M., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., Mohammadpoor-Baltork, I., Alem, H. 2023. Synthesis and characterization of a new gold-coated magnetic nanoparticle decorated with a thiol-containing dendrimer for targeted drug delivery, hyperthermia treatment and enhancement of MRI contrast agent. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 81: 104216.
52. Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., Raeisi Dehkordi, S. 2019. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1):1-20.
53. Nussbaum, S.R., Carter, M. J., Fife, C.E., DaVanzo, J., Haight, R., Nusgart, M., Cartwright, D. 2018. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. *Value in Health*, 21(1):27-32.
36. Kim, J., Lee, K.M., Han, S.H., Ko, E.A., Yoon, D.S., Park, I.K., Lee, J.W. 2021. Development of stabilized dual growth factor-loaded hyaluronate collagen dressing matrix. *Journal of tissue engineering*, 12:2041731421999750.
37. Kleine-Börger, L., Kalies, A., Meyer, R. S., Kerscher, M. 2021. Physicochemical properties of injectable hyaluronic acid: skin quality boosters. *Macromolecular Materials and Engineering*, 306(8):2100134.
38. Lu, X., Qin, L., Guo, M., Geng, J., Dong, S., Wang, K., Liu, M. 2022. A novel alginate from *Sargassum seaweed* promotes diabetic wound healing by regulating oxidative stress and angiogenesis. *Carbohydrate polymers*, 289:119437.
39. Lv, H., Zhao, M., Li, Y., Li, K., Chen, S., Zhao, W., Han, Y. 2022. Electrospun Chitosan-Polyvinyl Alcohol Nanofiber Dressings Loaded with Bioactive Ursolic Acid Promoting Diabetic Wound Healing. *Nanomaterials*, 12(17):2933.
40. Mahendra, C.K., Tan, L.T.H., Mahendra, C. K., Ser, H.L., Pusparajah, P., Htar, T.T., Ming, L.C. 2021. The Potential of sky fruit as an anti-aging and wound healing cosmeceutical agent. *Cosmetics*, 8(3):79.
41. Maity, B., Alam, S., Samanta, S., Prakash, R. G., Govindaraju, T. 2022. Antioxidant silk fibroin composite hydrogel for rapid healing of diabetic wound. *Macromolecular Bioscience*, 22(9):2200097.
42. Malone, M., Bjarnsholt, T., McBain, A. J., James, G. A., Stoodley, P., Leaper, D., Wolcott, R.D. 2017. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *Journal of Wound Care*, 26(1):20-25.
43. Meng, Q., Sun, Y., Cong, H., Hu, H., Xu, F.J. 2021. An overview of chitosan and its application in infectious diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4):1340-1351.
44. Mohan, S., Oluwafemi, O. S., Kalarikkal, N., Thomas, S., Songca, S. P. 2016. Biopolymers-application in nanoscience and nanotechnology. *Recent Advances in Biopolymers*, 1(1):47-66.
45. Monika, P., Chandraprabha, M.N., Rangarajan, A., Waiker, P.V., Chidambara Murthy, K.N. 2022. Challenges in healing wound: role of complementary and alternative medicine. *Frontiers in Nutrition*, 8:1198.

64. Seidi, F., Yazdi, M.K., Jouyandeh, M., Dominic, M., Naeim, H., Nezhad, M.N., Saeb, M.R. 2021. Chitosan-based blends for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183:1818-1850.
65. Sen, C.K. 2019. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. In (Vol. 8, pp. 39-48): Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New.
66. Shah, S.A., Sohail, M., Khan, S.A., Kousar, M. 2021. Improved drug delivery and accelerated diabetic wound healing by chondroitin sulfate grafted alginate-based thermoreversible hydrogels. *Materials Science and Engineering: C*, 126:112169.
67. Shahverdi, S., Hajimiri, M., Esfandiari, M. A., Larijani, B., Atyabi, F., Rajabiani, A., Dinarvand, R. 2014. Fabrication and structure analysis of poly (lactide-co-glycolic acid)/silk fibroin hybrid scaffold for wound dressing applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2):345-355.
68. Shamsi, M., Shirdel, S.A., Jafarian, V., Jafari, S.S., Khalifeh, K., Golestani, A. 2016. Optimization of conformational stability and catalytic efficiency in chondroitinase ABC I by protein engineering methods. *Engineering in Life Sciences*, 16(8):690-696.
69. Sharma, S., Rai, V.K., Narang, R.K., Markandeywar, T.S. 2021. Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. *Life Sciences*, 120096.
70. Shaw, J.E., Sicree, R.A., Zimmet, P.Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4-14.
71. Shen, T., Dai, K., Yu, Y., Wang, J., Liu, C. 2020. Sulfated chitosan rescues dysfunctional macrophages and accelerates wound healing in diabetic mice. *Acta Biomaterialia*, 117:192-203.
72. Su, S., Bedir, T., Kalkandelen, C., Sasmazel, H.T., Basar, A.O., Chen, J., Gunduz, O. 2022. A drug-eluting nanofibrous hyaluronic acid-keratin mat for diabetic wound dressing. *Emergent Materials*, 5(6):1617-1627.
73. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Mbanya, J.C. 2022. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183:109119.
74. Sun, H., Yang, Y., Wu, Y., Fu, Z., Zhang, 54. Nuutila, K., Singh, M., Kruse, C., Philip, J., Caterson, E.J., Eriksson, E. 2016. Titanium wound chambers for wound healing research. *Wound Repair and Regeneration*, 24(6):1097-1102.
55. Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N. C., Ruiz, P.L.D., Sacre, J.W., Karuranga, S., Magliano, D. J. 2022. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183:109118.
56. Pasomboon, P., Chumnanpuen, P.E., Kobon, T. 2021. Modified Genome-Scale Metabolic Model of Escherichia coli by Adding Hyaluronic Acid Biosynthesis-Related Enzymes (GLMU2 and HYAD) from Pasteurella multocida. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering*, 15(5):54-58.
57. Pettifor, J.L. 2012. Book Review of Encyclopedia of Applied Ethics. *Canadian Journal of Counselling and Psychotherapy*, 46(4):335-343.
58. Powers, J.G., Higham, C., Broussard, K., Phillips, T.J. 2016. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4):607-625.
59. Qian, B., Li, J., Guo, K., Guo, N., Zhong, A., Yang, J., Xiong, L. 2021. Antioxidant biocompatible composite collagen dressing for diabetic wound healing in rat model. *Regenerative Biomaterials*, 8(2):rbab003.
60. Reinke, J., Sorg, H. 2012. Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1):35-43.
61. Rezaei, F.S., Sharifianjazi, F., Esmaeilkhani, A., Salehi, E. 2021. Chitosan films and scaffolds for regenerative medicine applications: A review. *Carbohydrate Polymers*, 273:118631.
62. Schubert-Bast, S., Kay, L., Simon, A., Wyatt, G., Holland, R., Rosenow, F., Strzelczyk, A. 2022. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy and Behavior*, 126:108442.
63. Seddiqi, H., Oliaei, E., Honarkar, H., Jin, J., Geonzon, L.C., Bacabac, R.G., Klein-Nulend, J. 2021. Cellulose and its derivatives: Towards biomedical applications. *Cellulose*, 28(4):1893-1931.

2019. pH-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(1):227-239.
82. Xu, X., Wang, X., Qin, C., Zhang, W., Mo, X. 2021. Silk fibroin/poly-(L-lactide-co-caprolactone) nanofiber scaffolds loaded with Huangbai Liniment to accelerate diabetic wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 199:111557.
83. Xu, Z., Liu, G., Zheng, L., Wu, J. 2023. A polyphenol-modified chitosan hybrid hydrogel with enhanced antimicrobial and antioxidant activities for rapid healing of diabetic wounds. *Nano Research*, 16:905-916.
84. Yılmaz, R. 2019. Modern biotechnology breakthroughs to food and agricultural research in developing countries. *GM Crops and Food*, 10(1):12-16.
85. Zarei Ghobadi, M., Emamzadeh, R. 2022. Integration of gene co-expression analysis and multi-class SVM specifies the functional players involved in determining the fate of HTLV-1 infection toward the development of cancer (ATLL) or neurological disorder (HAM/TSP). *Plos One*, 17(1):e0262739.
86. Zhang, Y., Zheng, Y., Shu, F., Zhou, R., Bao, B., Xiao, S., Xia, Z. 2022. In situ-formed adhesive hyaluronic acid hydrogel with prolonged amnion-derived conditioned medium release for diabetic wound repair. *Carbohydrate Polymers*, 276:118752.
87. Zhu, T., Mao, J., Cheng, Y., Liu, H., Lv, L., Ge, M., Li, H. 2019. Recent progress of polysaccharide-based hydrogel interfaces for wound healing and tissue engineering. *Advanced Materials Interfaces*, 6(17):1900761.
- Y., Liu, Y., Mai, B. 2022. Zinc alginate hydrogels with embedded RL-QN15 peptide-loaded hollow polydopamine nanoparticles for diabetic wound healing therapy. *Materials and Design*, 222:111085.
75. Tan, C., Yuan, Z., Xu, F., Xie, X. 2022. Electrospun cellulose acetate wound dressings loaded with Pramipexole for diabetic wound healing: an in vitro and in vivo study. *Cellulose*, 29(6):3407-3422.
76. Teixeira, M.A., Paiva, M.C., Amorim, M. T.P., Felgueiras, H.P. 2020. Electrospun nanocomposites containing cellulose and its derivatives modified with specialized biomolecules for an enhanced wound healing. *Nanomaterials*, 10(3):557.
77. Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Kanikireddy, V., Toro, C., Sadiku, E. R. 2020. Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review. *Carbohydrate Polymers*, 236:116025.
78. Varnosfaderani, Z.G., Emamzadeh, R., Nazari, M., Zarean, M. 2019. Detection of a prostate cancer cell line using a bioluminescent affiprobe: An attempt to develop a new molecular probe for ex vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 138:755-763.
79. Verma, G., Ravichandran, S. 2020. Evolution of biotechnology as a million dollar market: The Management and commerce of a biotech start-up. *Biotechnology Business-Concept to Delivery*, 2020:161-178.
80. Wahid, F., Huang, L.H., Zhao, X.Q., Li, W.C., Wang, Y.Y., Jia, S.R., Zhong, C. 2021. Bacterial cellulose and its potential for biomedical applications. *Biotechnology Advances*, 53:107856.
81. Wang, T., Zheng, Y., Shi, Y., Zhao, L.

Recent Biotechnological Advances in the Preparation of Wound Dressings for Diabetics

Sayed Rasoul Zaker^{1*}, Seyedeh Shahrbanoo Jafari², Rahman Emamzadeh²

1- Research Center for Natural and Biopharmaceutical Products, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Abstract

In the last two decades, given the importance of biotechnological drugs and their important role in the treatment of chronic wounds, studies have predicted that the market for advanced wound care targeting surgical wounds and chronic wounds is likely to reach \$15-22 billion by 2024. Therefore, in the present study, the recent advances in biotechnology in the field of preparing wound dressings from compounds obtained from plants and animals for people with diabetic foot ulcers have been discussed. In this research, the methods and approaches of delivery of therapeutic agents for the treatment of DFUs and in fact the recent results of in vitro and in vivo studies, emphasizing the unique potential of wound dressings based on natural polymers in the treatment of DFUs, have been collected and analyzed. This expansion is expected to be driven by advances in technology, increased incidence of chronic wounds, and an increasing elderly population. A review of the challenges ahead in the treatment of chronic wounds reveals the inadequacy of the effectiveness of some wound care products, suggesting that families and governments must contend with medical challenges for longer periods. Diabetic foot ulcer (DFIU) is a chronic ulcer that can cause severe infections and even amputation. Biomaterials that are currently used as matrices for wound healing can be classified into natural and synthetic types according to their origin. Natural biomaterials such as chitosan, alginate, cellulose, hyaluronic acid, silk fibroin, and collagen have been widely recommended for diabetic foot wound healing due to their easy degradability, remarkable biocompatibility, reduced inflammatory responses, and non-immunogenic nature. Biotechnology guarantees the possibility of using natural biomaterials to develop advanced wound dressings with appropriate and patient-friendly therapeutic results.

Keywords: Biotechnology, Diabetic foot ulcer, Drug delivery system, Natural polymers, Advanced wound dressing.