

نانوذرات مغناطیسی آهن و نقش آن‌ها در بهبود فرآیند ترمیم زخم

حدیث ابوحیدری^۱، زهرا محمدی^{۲*}

^۱آزمایشگاه تخصصی بیوسرامیک و ایمپلنت، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران

^۲انستیتو زیست‌مواد دانشگاه تهران و دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

نانوذرات مغناطیسی (MNPs) برای طیف وسیعی از کاربردهای زیست‌پزشکی مانند ترمیم بافت، تصویربرداری تشخیصی، دارورسانی هدفمند و ژن‌درمانی توسعه یافته و مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی، از طریق مسیرهای سنتز قابل تکرار این مواد امکان کنترل و تنظیم ساختار، اندازه، شکل و خواص مغناطیسی آنها وجود خواهد داشت. نانوذرات فلزی به دلیل خواص عالی خود نقش برجسته‌ای در زمینه ترمیم زخم ایفا می‌کنند که البته نمی‌توان از نقش و اهمیت آهن به عنوان یکی از پرمصرف‌ترین فلزات در سطح جهان چشم‌پوشی کرد. این دسته از نانوذرات مغناطیسی، نه تنها استفاده از روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی را برای نظارت بر درمان ممکن می‌سازند بلکه می‌توانند با تکیه بر خواص مغناطیسی ذاتی خود و/یا از طریق تلفیق با ترکیبات زیست‌فعال و یا اجزاء درمانی همچون داروها، آنزیم‌ها و فاکتورهای رشد، بازسازی بافت را نیز تسریع و تقویت نمایند. در این مطالعه به تعیین اهمیت نانوذرات آهن در پانسمان‌های ترمیم‌کننده زخم پرداخته می‌شود. یکی از چالش‌های اصلی در رابطه با زخم‌ها به‌ویژه در طولانی‌مدت، موضوع بروز عفونت در آنها است. عفونت زخم، از دلایل عمده تشکیل زخم مزمن است. نانوذرات اکسید آهن به عنوان جزء اصلی این دسته از ترکیبات با ویژگی ضدباکتریایی از طریق آزادسازی یون‌های فلزی به جهت غلبه بر مقاومت باکتریایی، باعث بهبود زخم می‌شوند. اثر ضدمیکروبی نانوذرات آهن نشان‌دهنده یک رویکرد چندوجهی در برابر باکتری‌ها است و در نتیجه بروز مقاومت دارویی را کاهش می‌دهد. این نانوذرات می‌توانند با ممانعت از رشد سلولی، قابلیت مقابله با باکتری‌های مقاوم به دارو را ارائه نمایند و اهداف بالینی را نه تنها برای تسریع ترمیم زخم، بلکه برای بهبود کم‌خونی با بهره‌مندی از خواص آهن قابل دستیابی کنند. ثابت شده نانوذرات آهن تأثیر مثبتی بر روند بهبود زخم‌های مزمن دربردارند.

واژگان کلیدی: نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات آهن، ترمیم زخم، ضد باکتری

مقدمه

علاقه به بهره‌مندی از فناوری‌های نانو و مواد در مقیاس نانو و کاربردهای گسترده آن‌ها، توجه جوامع تحقیقاتی و صنعتی در بخش‌های مختلف منجمله شیمیایی، زیست‌محیطی و پزشکی را به خود جلب کرده است (Farmany et al. 2016). نانوذرات (NPs) موادی هستند که حداقل یک بعد در محدوده اندازه نانومتری تا ۱۰۰ نانومتر دارند (McNamara and Tofail 2017). علاوه بر پدیده‌های فیزیکی ذاتی در مقیاس نانو، این مواد اغلب خواص نوری، الکتریکی، مغناطیسی و شیمیایی استثنایی از خود نشان می‌دهند و توجه گسترده‌ای را در بسیاری از حوزه‌ها مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، سیستم‌های دارورسانی، هایپرترمی و برچسب‌گذاری و جداسازی سلول‌ها و پروتئین‌ها (Li et al. 2016; Vanessa Fernandes Cardoso et al. 2018) به خود معطوف داشته‌اند.

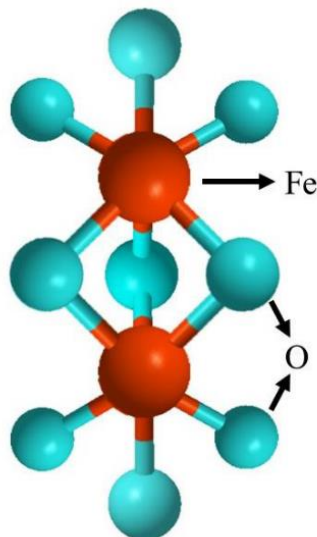
نانوذرات مغناطیسی، متشکل از مواد فرومغناطیس، فری‌مغناطیس یا در برخی موارد ضدفرومغناطیس، دارای گشتاور مغناطیسی دائمی از دینامیک نانوذرات در غیاب یک میدان مغناطیسی خارجی هستند. وقتی اندازه یک نانوذره مغناطیسی به کمتر از حد تک‌دامنه کاهش می‌یابد (مثلاً حدود ۳۰ نانومتر برای اکسید آهن)، می‌تواند در دمای اتاق فوق پارامغناطیس شود، در این صورت MNP دارای یک گشتاور مغناطیسی خالص خواهد بود که می‌تواند به‌طور خودبه‌خودی در داخل چرخش پیدا کند (Kemp et al. 2016; Hufschmid et al. 2019). این نانوذرات معمولاً به فلزات خالص، اکسیدهای فلزی و نانوکامپوزیت‌های مغناطیسی طبقه‌بندی می‌شوند. محبوب‌ترین نانوذرات مغناطیسی در زمینه زیست‌پزشکی مشتمل بر Co ، Fe ، Ni ، Ti ، اکسید آهن و برخی از فریت‌ها ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ و CoFe_2O_4) هستند (Vanessa Fernandes Cardoso et al. 2018).

یکی از امیدوارکننده‌ترین مواد در مقیاس نانو، نانوذرات اکسید آهن (IONPs) است (Friedrich et al. 2023). IONP‌ها اغلب برای کاربردهای دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، جایی که تحویل دارو به صورت مستقیم یا با استفاده از پروتئین‌های اتصال‌دهنده خاص، مانند آنتی‌بادی‌ها، یا با تأثیر میدان‌های مغناطیسی خارجی فعال می‌شود (Cicha and Alexiou 2021). علاوه بر این، سلول‌ها را می‌توان به صورت مغناطیسی با IONPs برچسب‌گذاری کرد، که در صورت کافی بودن بارگذاری ذرات، امکان نظارت غیرتهاجمی در داخل بدن بر اثربخشی سلول‌درمانی یا روش‌های مهندسی بافت با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) فراهم می‌شود (Mathiasen et al. 2013). از طرف دیگر، نانوذرات اکسید آهن دارای اشکال و ماهیت غیرسمی هستند که آنها را برای بهبود زخم نیز قابل استفاده می‌کنند. این مواد به عنوان مواد پانسمان زخم برای تحریک حرکات در مراحل مختلف بهبود زخم‌های حاد و مزمن به کار گرفته می‌شوند (Rajendran et al. 2018). علاوه، در نانوکامپوزیت‌های مبتنی بر Fe_2O_3 و همچنین هیدروژل‌ها، برخی از ویژگی‌های IONP‌ها از جمله مساحت سطح وسیع، سطح ویژه بالا و ساختار متخلخل، ظرفیت جذب آب و نفوذپذیری اکسیژن بالاتری ارائه می‌دهند (Chai et al. 2022; Harandi et al. 2022). این ویژگی‌های خاص می‌تواند یک پانسمان زخم قابل استفاده برای کاربردهای زیست‌پزشکی معرفی کند.

ساختار نانوذرات اکسید آهن

قطر نانوذرات اکسید آهن معمولاً بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است. نانوذرات مغناطیسی با قطر کمتر از ۳۰ نانومتر فوق پارامغناطیس هستند و به آن‌ها نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس می‌گویند. این زیرمجموعه از نانوذرات اکسید آهن می‌تواند از یک میدان مغناطیسی خارجی برای عملکردهای جدید همچون مغناطیس‌سازی استفاده کند (Lu et al. 2023). اکسید آهن، به‌ویژه فاز مگنتیت (Fe_3O_4)، به دلیل زیست‌سازگاری، یک ماده مرسوم در MNP‌ها برای کاربردهای زیست‌پزشکی است. نانوذرات مغناطیسی، پتانسیل بالایی در بهبود روش‌های درمانی متداول و تشخیص بالینی سنتی، و همچنین معرفی رویکردهای جدید در زیست‌پزشکی و مهندسی بافت (TE) دربردارند (Shasha and Krishnan 2020). مواد مبتنی بر Fe_2O_3 با اندازه‌ها و شکل‌های متنوع (NPs)، نانولوله‌ها، نانومیل‌ها، دوک‌ها، نانوساختارهای توخالی و متخلخل به کمک روش‌های هیدروترمال، رسوب شیمیایی، سل-ژل، آنودیزاسیون و تجزیه حرارتی تهیه می‌شوند. روش هیدروترمال مطلوب است زیرا کنترل کارآمد اندازه، مورفولوژی و تجمع را ارائه می‌دهد و در عین حال، ناخالصی‌های کمتری نیز وارد محصول هیدرولیز شده می‌شود. همچنین از دمای واکنش نسبتاً پایین، مقرون‌به‌صرفه بودن و سازگاری با محیط زیست

بهره می‌برد. علاوه بر این، Fe_2O_3 دارای دو شکل کریستالی قابل تبدیل است ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). ساختار $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- ساختار $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (هماتیت) (Pourmadadi et al. 2022).

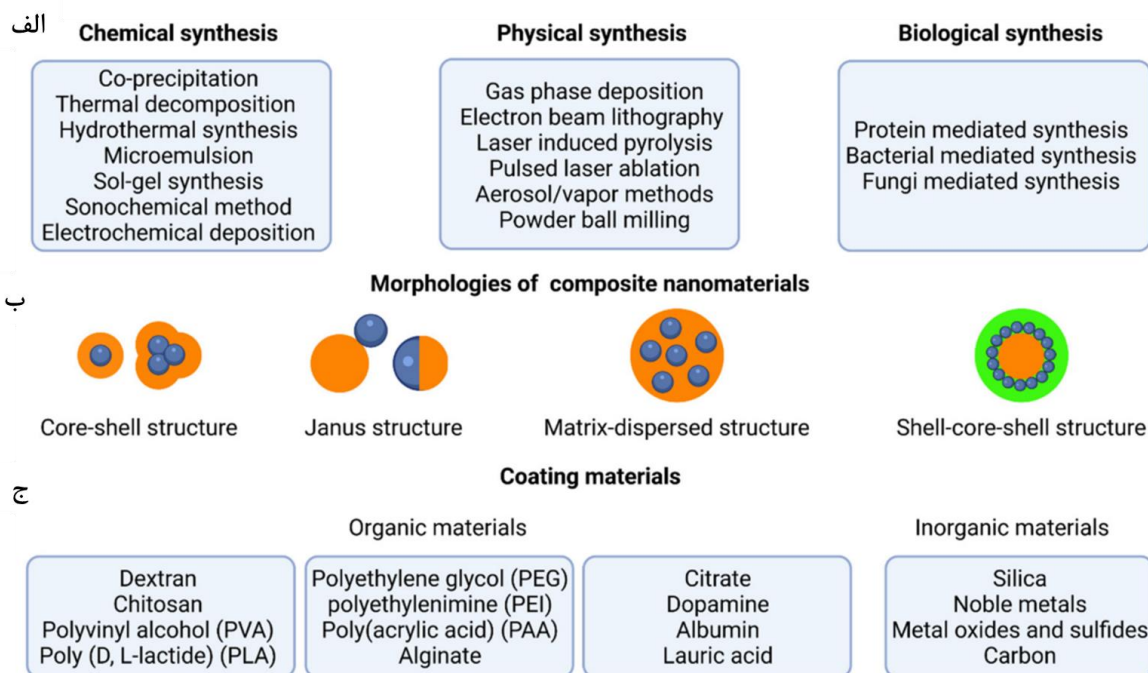
در دماهای بالاتر، $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (ماگنیت) را می‌توان به $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (هماتیت) تبدیل کرد زیرا $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ پایدارترین فاز ترمودینامیکی است. انتقال از $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ به $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ نیاز به یک اتمسفر نیتروژن با کنترل دمای کافی یا استفاده از یک عامل کاهنده دارد. (Tadic et al. 2021) این نانوذرات با ساختار شش‌ضلعی از نظر شیمیایی فعال هستند، توسط سلول‌های ایمنی حذف نمی‌شوند، از ویژگی هدایت الکتریکی برخوردارند و دارای طبیعت زیست‌سازگار می‌باشند که همه اینها، این ماده را کاندیدای خوبی برای کاربردهای زیست‌پزشکی می‌کند (Dash et al. 2020).

سنتز IONP

در طول سال‌ها، چندین روش سنتز برای به دست آوردن MNP با اندازه و توزیع اندازه قابل کنترل، شکل، شیمی سطح و ویژگی‌های مغناطیسی و با قابلیت تکرارپذیری توسعه یافته است. درواقع، از نقطه نظر علمی بنیادی، سنتز نانوذرات با اندازه، شکل و سطح قابل کنترل در بسیاری از زمینه‌های بیوتکنولوژیکی بسیار مهم می‌باشد. علاوه بر این، آن‌ها باید از یک ماده غیرسمی و غیرحساسیت‌زا ساخته شوند و هنگامی که صحبت از کاربردهای *invivo* می‌شود، MNP باید به اندازه کافی کوچک باشند تا در گردش بیولوژیکی پایدار گردند و از طریق سیستم‌های مویرگی بافت‌ها عبور نمایند (Yadollahpour 2015). مروری کوتاه بر برخی از روش‌های رایج مورد استفاده برای سنتز MNP در ادامه آورده شده است. روش رسوب هم‌زمان، شاید پذیرفته‌شده‌ترین، ساده‌ترین و کارآمدترین مسیر شیمیایی برای سنتز MNP‌هایی با قطر متوسط زیر ۵۰ نانومتر از محلول‌های نمک آبی باشد (V F Cardoso et al. 2016). روش‌های آماده‌سازی مورد استفاده برای تولید MNP را می‌توان به سه دسته تقسیم کرد (شکل ۲ الف).

روش‌های فیزیکی

الف) کاهش اندازه تا محدوده نانومتری و پراکندگی در یک محیط آبی با استفاده از مسیرهای کلوئیدی کلاسیک
ب) تراکم پیش‌سازها از یک فاز مایع یا گاز



شکل ۲- سنتز IONP (Friedrich et al. 2021)

(الف) روش‌های رایج برای سنتز شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی

(ب) مورفولوژی‌های NPهای مبتنی بر اکسید آهن (آبی: هسته اکسید آهن؛ نارنجی و سبز: مواد پوششی)

(ج) مواد آلی و معدنی پرکاربرد برای پوشش نانوذرات

چالش اصلی روش ساده پراکندگی غیرشیمیایی "بالا به پایین"، دشواری تولید اندازه و شکل ذرات موردنظر است. با این حال، یک روش جدید "سنتز به وسیله تبخیر یا کندوسوز لیزری" برای تولید پودرهای ریز با اندازه ذرات متوسط ۲۰ تا ۵۰ نانومتر و توزیع اندازه نسبتاً باریک از مواد درشت به کار گرفته می‌شود (Mohammed et al. 2017; Shabatina et al. 2020).

روش‌های آماده‌سازی شیمیایی "تر" یا روش‌های سنتز "از پایین به بالا"

این روش‌ها مشتمل بر رسوب هم‌زمان شیمیایی، واکنش در محیط محدود، هیدروترمال، واکنش‌های سل-ژل، سنتزهای تزریق جریان، الکتروشیمیایی و آتروسول/روش‌های بخار آن‌ها و همچنین شامل سونولیز، تجزیه حرارتی، روش‌های شیمی تر هیدرولیتیک و غیرهیدرولیتیک، فاز مایع، میکروامولسیون و سنتز تبخیر لیزری هستند و کنترل کارآمدی را بر روی اندازه ذرات فراهم می‌سازند و به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (Friedrich et al. 2021).

روش‌های میکروبی

در این روش، MNPs در یک فرآیند بیومرینالیزاسیون تشکیل می‌شوند. باکتری‌های مگنتوتاکتیک حاصله دارای ذرات یکنواخت با قطر هسته ۴۵-۲۰ نانومتر و کریستال‌های تک‌دامنه‌ای هستند. ذرات کوچک‌تر، فوق پارامغناطیس می‌باشند. رسوب هم‌زمان یون آهن در شرایط سینتیکی بسیار آهسته رشد کریستال مشابه رشد مگنتیت در باکتری‌های مگنتوتاکتیک می‌تواند نانوذرات مگنتیت نسبتاً بزرگ (با گشتاورهای دو قطبی منجمد) یا حتی ذرات چنددامنه‌ای را با تلفات هیستریزس غیر صفر ایجاد کند. این روش‌ها بازده بالا، تکرارپذیری خوب، مقیاس‌پذیری و کنترل اندازه ذرات و ترکیب مواد حاصل را فراهم می‌سازند (Mohammed et al. 2017; Shabatina et al. 2020). از آنجایی که روش مورد استفاده برای سنتز اولیه تا حد زیادی خواص اصلی ذرات، مانند ساختار بلوری، قابلیت مغناطیس شدن، اندازه و

توزیع اندازه ذرات و شکل را تعیین می کند، باید به دقت انتخاب شود تا به بهترین شکل با خواص IONP مورد نظر مطابقت داشته باشد (W. Xie et al. 2018).

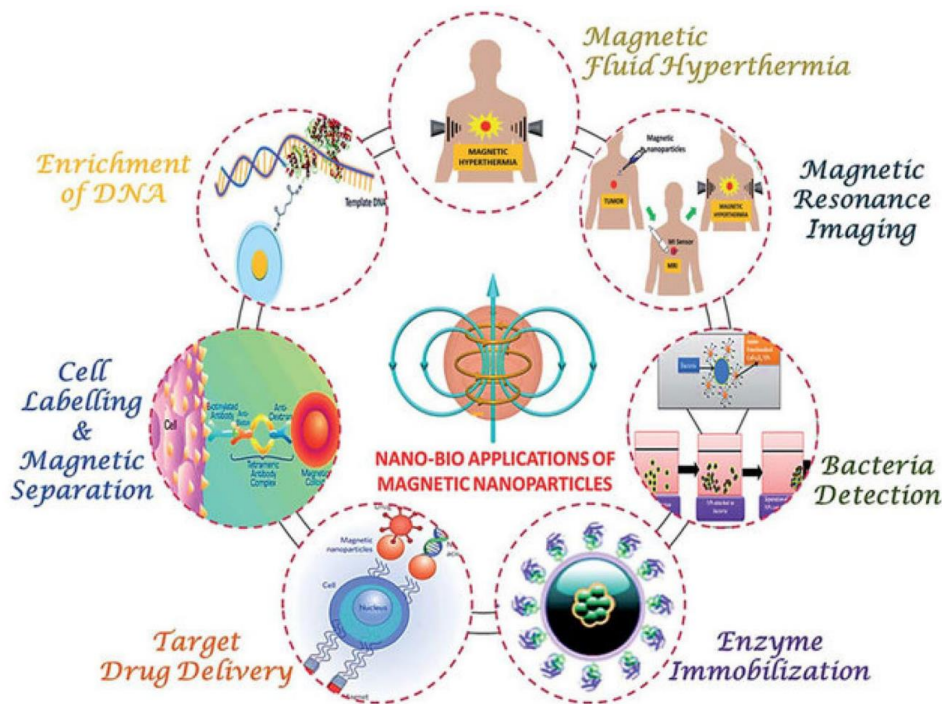
MNP های سنتز شده معمولاً برای ارتقاء پایداری کلوئیدی و پراکندگی آب و نیز جهت ارائه عملکرد شیمیایی مطلوب برای افزودن مولکول های زیست فعال پوشش داده می شوند. استفاده از پوشش مناسب همچنین می تواند تشکیل آگلومرها را به حداقل رساند و زمان بهره برداری را در کاربردهای زیست پزشکی طولانی کند. از جمله پرکاربردترین روش های پوشش دهی می توان به اعمال پوشش به صورت درجا، جذب پس از سنتز یا پیوند پس از سنتز اشاره کرد. اگر از روش اصلاح شیمیایی سطح استفاده شود باید تمام مواد شیمیایی و محصولات جانبی اعمال شده حذف شوند تا خطر آلودگی شیمیایی یا به هم خوردن فرمولاسیون کاهش یابد (Kianfar 2021). IONP ها را می توان به عنوان بخشی از یک کامپوزیت در ساختارهای هسته-پوسته، ساختارهای پوسته-هسته-پوسته، ساختارهای پراکنده ماتریسی، ساختارهای نوع ژانوس و ترکیبی از آنها تثبیت کرد (شکل ۲ ب) (W. Wu et al. 2015). با این حال، باید توجه داشت که هسته اکسید آهن ممکن است به صورت تک هسته ای یا چند هسته ای وجود داشته باشد (Krasia-Christoforou et al. 2020). مواد مورد استفاده متنوع هستند و اغلب از پلیمرهایی مانند دکستران، کیتوزان، پلی اتیلن گلیکول (PEG)، پلی وینیل الکل (PVA) و غیره تشکیل شده اند (شکل ۲ ج) (Amstad et al. 2011). به غیر از پلیمرها، مولکول های کوچک منفرد مانند سیترات، اسید لوریک یا پروتئین هایی همچون آلبومین نیز به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرند (Ganguly et al. 2021). علاوه بر ترکیبات آلی، مواد معدنی مانند سیلیس، کربن، فلزات نجیب، اکسیدها و سولفیدهای فلزی، اغلب به عنوان پوشش سطحی برای افزایش جذب نوری، چگالی الکترون (مثلاً در نقره و طلا) و گشتاور مغناطیسی (مانند منگنز) استفاده شده اند. از طرف دیگر، مولکول های فعال زیستی دیگری همچون فاکتورهای رشد، آنزیم ها، ژن ها، داروها، آنتی بادی ها یا سایر مواد نیز می توانند به گروه های فعال موجود (مانند -OH، -NH₂، -SH) متصل شوند. پوشش اولیه یا اتصال دهنده ها، قابلیت عملکرد و هدف گیری خاص تری را ممکن می سازند (N V Srikanth Vallabani and Singh 2018; W. Wu et al. 2015).

MNP ها در کاربردهای زیست پزشکی

MNP های مهندسی شده دارای خواص منحصر به فردی هستند و پتانسیل بالایی در زیست پزشکی و کاربردهای بالینی دارند. با خواص مغناطیسی مناسب و قابلیت فعالیت در مقیاس سلولی و مولکولی، MNP ها می توانند هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط *in vivo* در تحویل دارو و تصویربرداری هدفمند مورد استفاده قرار گیرند. عملکرد مطلوب NP ها در انواع کاربردهای بیوتکنولوژیکی و زیست-پزشکی همچون حسگرهای زیستی، در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) به عنوان عامل کنتراست و تصویربرداری ذرات مغناطیسی (MPI)، و نیز در توموگرافی فوتوآکوستیک (PAT) و توموگرافی کامپیوتری (CT) به اثبات رسیده است (Avasthi et al. 2020; Naga V S Vallabani et al. 2019). با توجه به خواص مغناطیسی این مواد در هایپرترمی یا تحویل دارو با هدایت مغناطیسی هم بهره برداری از آنها امکان پذیر است (El-Boubbou 2018). به طور کلی، ذرات بسیار کوچک با قطر هیدرودینامیک ۵-۸ نانومتر می توانند توسط کلیه ها دفع شوند. NP های بزرگتر به راحتی به وسیله سیستم رتیکلواندوتلیال (RES)، به عنوان مثال، در کبد و طحال، یا توسط ماکروفاژها جذب می گردند و امکان تصویربرداری از کبد و طحال و همچنین تشخیص نواحی التهابی را فراهم می سازند (Dadfar et al. 2019). نانوذرات در اندازه حدود ۱۵۰-۲۰۰ نانومتر نیز ممکن است در معده، استخوان ها و کلیه تجمع یابند، با این حال، ذرات با اندازه متوسط برای تصویربرداری سرطان مناسب هستند، زیرا می توانند به طور غیرفعال از طریق اثر نفوذپذیری و احتباس افزایش یافته (EPR) به تومورها وارد شوند (Amstad et al. 2011).

کاربردهای زیادی از SPION در زیست پزشکی وجود دارد. شناخته شده ترین آن ها در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) به عنوان عوامل کنتراست در نظر گرفته می شوند (Weissleder et al. 2014; S. Xie et al. 2015). کاربرد دیگر استفاده فعال از IONPs برای ترویج بازسازی سلولی و بافتی در بیماری ها و نقایص قلبی عروقی، استئوکندرال و عصبی و غیره است (Friedrich et al. 2021). نانوذرات آهن می توانند اهداف بالینی را نه تنها برای بهبود زخم از طریق روش های فوق الذکر، بلکه برای بهبود کم خونی و بی نظمی های گلوکز، با بهره برداری از خواص آهن انجام دهند. نانوذرات آهن تأثیر مثبتی بر روند بهبود زخم های مزمن دارند (Lu et al. 2023). علاوه بر این، از

این نانوذرات، هیستریزیس ایجاد نمی‌شود به‌طوری‌که پس از حذف میدان مغناطیسی خارجی، اثر مغناطیسی باقیمانده صفر خواهد بود. این ویژگی به جلوگیری از انعقاد کمک کرده و در نتیجه، احتمال تجمع در داخل بدن را در مقایسه با سایر MNP ها کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، IONP ها برای اهداف ترانوستیک مانند باز کردن سد خونی مغزی با هدایت تصویر و میکرو حباب، تحویل دارو با هدایت تصویر و مهندسی بافت ترانوستیک؛ یعنی فرآیند درمان و رصد وضعیت بافت به‌صورت همزمان مناسب هستند (El-Boubbou 2018). در شکل ۳، کاربردهای MNPs در زیست‌پزشکی ارائه شده است (Baki, Wiekhorst et al. 2021).



شکل ۳- زمینه‌های کاربردی زیست‌پزشکی MNPs (Kianfar 2021)

کاربرد نانوذرات فلزی مغناطیسی در ترمیم زخم

ترمیم زخم

ترمیم زخم، روشی سیستماتیک برای ترمیم بافت معیوب است که از چهار مرحله بیولوژیکی متوالی؛ هموستاز، التهاب، تکثیر، و بازسازی، که دارای همپوشانی نیز هستند تشکیل شده است (Serhan and Chiang 2004). هرگونه اختلال توسط عوامل بیرونی و درونی در هر یک از مراحل فوق ممکن است باعث طولانی شدن هر مرحله و ایجاد عدم موفقیت در ترمیم شود که منجر به بروز زخم مزمن می‌گردد. در طول فرآیند بهبود طبیعی زخم، کلونیزاسیون پاتوژن‌های آلوده در محل آسیب، شایع‌ترین مسئله‌ای است که در بهبود کامل زخم رخ می‌دهد (Lawrence and Diegelmann 1994). در محل زخم، باکتری‌هایی که میکروبیوتای پوست را تشکیل می‌دهند از کلونیزاسیون پاتوژن محافظت می‌کنند. هنگامی که باکتری‌های بیماری‌زا به سطح بحرانی می‌رسند و مقدار زیادی بیوفیلم تولید می‌کنند باعث کندشدن روند بهبودی می‌شوند. استافیلوکوکوس اورئوس شناخته‌شده‌ترین پاتوژن کلونیزه‌کننده است که مراحل اولیه بهبود زخم را تحت تأثیر قرار می‌دهد، در حالی که سودوموناس آئروژینوزا و اشریشیاکلی معمولاً در زخم‌های مزمن دیده می‌شوند و لایه‌های پایین‌تر پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند (Mb 1997).

عفونت پوستی ایجاد شده توسط پاتوژن‌ها ممکن است باعث واکنش‌های التهابی حاد و تأخیر در بهبود زخم گردد. برای جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی و کمک به روند طبیعی بهبود زخم، باید از یک پانسمان ضد میکروبی مناسب استفاده شود. با این حال، تکثیر باکتری‌های مقاوم در برابر میکروب‌ها روند بهبود را کند می‌سازد و مستلزم استفاده از پانسمان‌های نوینی است که غیرسمی بوده و روند بهبود را تسریع می‌بخشد. به عبارت دیگر، هدف اولیه پانسمان زخم، محافظت از آن در برابر آلودگی است. همچنین پانسمان باید زخم را هیدراته و مرطوب نگه دارد، ترمیم و بازسازی پوست را تقویت کند و از ایجاد اسکار جلوگیری نماید (Allen et al. 1997). در نتیجه، مواد مورد استفاده در طراحی پانسمان باید زیست‌سازگار، نیمه‌تراوا در برابر آب و اکسیژن، ضد حساسیت و مقرون به صرفه باشند. به همین دلیل، پانسمان‌های نوین زخم نیاز به استفاده از فناوری‌های جدید و بهره‌مندی از مواد پیشرفته به جای مواد سنتی زخم‌پوش‌ها مانند پنبه و پشم دارد. محصولات مختلف پانسمان زخم، از جمله پمادها و هیدروژل‌های همراه با عوامل ضد باکتریایی ترکیب شده با پلیمرها اخیراً در دسترس هستند و عمدتاً از مواد زیست‌تخریب‌پذیر مشتمل بر کیتوزان، هیالورونیک اسید، کلاژن، سیلیکون، سلولز و ژلاتین ساخته شده‌اند (Simman et al. 2003). کینولون‌ها، سفالوسپورین‌ها، پلی‌میکسین B، نئومایسین و تتراسایکلین‌ها به دلیل قابلیت در جلوگیری از تکثیر باکتریایی، معمول‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در پانسمان زخم هستند (Pourmadadi et al. 2022). با این حال، تجویز مکرر و بعضاً بی‌اثر آنتی‌بیوتیک باعث تسریع ظهور مقاومت ضد باکتریایی می‌شود. برای پیشگیری از بروز چنین مقاومتی، درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین شامل مواد غیرآنتی‌بیوتیکی و ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد غیرآنتی‌بیوتیکی مانند اسانس‌ها، عسل و نانومواد (نظیر Au و Ag) برای پانسمان زخم توصیه شده‌اند (Evans and Kavanagh 2021). لازم است خاطرنشان گردد استفاده از نانومواد در ترمیم زخم به سرعت در حال رشد است.

به‌ویژه در سال‌های اخیر، نانوذرات فلزی مغناطیسی ضد میکروبی به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی برتر و متمایز خود توانسته‌اند جایگاه پیشرویی در کنترل عفونت به خود اختصاص دهند (Beyth et al. 2015). ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها با نانوذرات فلزی مصرف آنتی‌بیوتیک را محدود می‌کند و به‌طور هم‌زمان، معضلات مهمی همچون مقاومت دارویی و برخی واکنش‌های نامطلوب را چاره‌سازی می‌نماید و در نتیجه، قدرت باکتری‌کشی آن‌ها را افزایش می‌دهد (Agreles et al. 2022). فلزات به علت عملکرد محوری بیوفیلیم‌ها در عفونت‌های مزمن زخم، نقش فزاینده‌ای در بهبود زخم ایفا می‌کنند (Shi et al. 2016). اندازه، نوع ساختار، اصلاح سطح، پتانسیل زتا، تخلخل و پایداری حرارتی نانوذرات فلزی معمولاً بر کارایی آن‌ها در کاربردهای بیولوژیکی تأثیر می‌گذارد. با توجه به ضرورت برخورداری از خواص فیزیکوشیمیایی مطلوب و فعالیت ضد باکتریایی این مواد در چنین کاربردهایی، نقره (Ag)، طلا (Au) و اکسید روی (ZnO) در زمره بیشترین نانوذرات فلزی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. سایر فلزات و اکسیدهای فلزی مانند اکسید آهن (Fe_2O_3) نیز در این رابطه مورد مطالعه قرار می‌گیرند (Radulescu et al. 2024).

نانوذرات آهن در ترمیم زخم

به طور کلی آهن نقش مهمی در روند بهبود و بازسازی زخم ایفا می‌کند. این ماده در حفظ سلامت انسان اهمیت ویژه‌ای دارد و ۰.۰۱٪ از کل وزن بدن را تشکیل می‌دهد. قابل ذکر است که با توجه به اینکه تقریباً یک‌چهارم تا یک‌پنجم آهن جذب شده روزانه به دلیل ریزش سلول‌های اپیدرمی دفع می‌شود، آهن عمدتاً در پوست؛ بزرگ‌ترین اندام بدن، وجود دارد (Adams et al. 2005). به‌منظور کاهش سمیت بالقوه آهن، بدن آن را به فریتین و هموگلوبین حاوی آهن تبدیل می‌کند و به‌طور مؤثر آن را از اجزای طبیعی سلولی جدا می‌سازد. مشاهدات بالینی بر ارتباط قوی بین زخم‌های مزمن و آهن تأکید می‌نماید. بهبود زخم‌های مزمن زمانی که سطح آهن بدن غیرطبیعی است از حالت عادی خارج می‌شود. قابل توجه است که تحقیقات بالینی مؤید ارتباط بین شدت زخم پای دیابتی و کاهش سطح هموگلوبین می‌باشد (Wright et al. 2014). در همین راستا، مطالعات انجام شده رابطه مستقیم و معنی‌داری بین کم‌خونی و بهبود زخم را تأیید می‌کند. بیماران مبتلا به کم‌خونی، به‌طور کلی در مقایسه با افراد بدون این عارضه، ترمیم کمتری از زخم را نشان می‌دهند (Gezawa et al. 2019). در مواردی که آهن بیش‌ازحد در بدن وجود دارد، رسوب آن در بافت‌ها با آسیب شدید پوستی هماهنگ می‌شود. تجمع بیش‌ازحد آهن به‌صورت موضعی در پوست می‌تواند مانع از عملکرد مناسب ماکروفاژها در بهبود زخم شود. آهن با پتانسیل ایجاد سمیت در پوست در شرایط مختلف پاتولوژیک از جمله التهاب، عفونت، سرطان و آفتاب‌سوختگی تأثیرگذار است. در

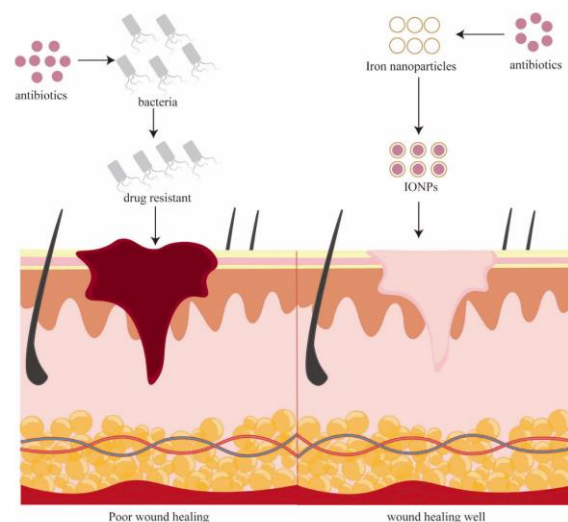
بیماری وریدی مزمن (CVD)، تجمع بیش از حد آهن با افزایش آسیب پوست همراه خواهد بود (Ferris and Harding 2020). با توجه به رابطه بین آهن و زخم، مشخص شده است که سطوح غیرطبیعی آهن (چه کم یا زیاد) می تواند منجر به کاهش بهبود زخم شود. سطوح غیرطبیعی آهن اغلب با عواملی مانند تغذیه موضعی بافت و جریان خون مرتبط است که به طور مستقیم یا غیرمستقیم روند طبیعی بهبود زخم را مختل می کند.

در درمان زخم، دو نوع نانوماده به طور گسترده مورد استفاده واقع شده اند:

الف) نانومواد دارای ویژگی های ذاتی تقویت کننده درمان زخم

ب) نانومواد حامل دارو

با ترکیب IONP ها به عنوان مواد تقویت کننده در پانسمان ها، قابلیت ضدباکتریایی و کنترل عفونت زخم به دلیل ویژگی های ضدباکتریایی نانوذرات، افزایش قابل توجهی داشته است (Friedrich et al. 2021). علاوه بر این، خواص فیزیکی و شیمیایی آن ها به کاهش سویه های باکتریایی مقاوم به آنتی بیوتیک کمک می کند و در نتیجه، کاهش دوز آنتی بیوتیک را ممکن می سازد (Tripathi et al. 2023). در شکل ۴، اثر نانوذرات فلزی، مانند اکسید آهن، در بهبود زخم نمایش داده شده است.



شکل ۴- اثر نانوذرات فلزی اکسید آهن در بهبود زخم (Lu et al. 2023)

نانوذرات FeO در مقایسه با یون های آهن، ظرفیت ضد میکروبی بالاتری از خود ارائه می دهند. ساختارهای اصلی نانوذرات FeO توسط مگنتیت (Fe_3O_4) و فرم های اکسید شده آن؛ هماتیت ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) و ماگمیت ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) نشان داده شده است (Makvandi et al. 2020). در $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و Fe_3O_4 ، خواص فیزیکوشیمیایی برجسته ای مانند سازگاری با محیط، مساحت سطح بالا، غیرسمی و فوق پارامغناطیس و نیز مقرون به صرفه بودن ملاحظه می گردد. عمدتاً، Fe_2O_3 به دلیل خواص فوق العاده، توجهات ویژه ای را بین اکسیدهای فلزی به دست آورده است. در همین راستا، این ماده همچنین می تواند اثر ضدباکتریایی بیشتری را به دلیل ROS گسترده اش نشان دهد (Suppiah et al. 2023). آهن یک عنصر کمیاب و اساسی برای زندگی باکتری است که در مسیرهای بیولوژیکی متعددی مانند متابولیسم انرژی و سنتز DNA نقش دارد، با این وجود آهن اضافی می تواند برای سلول های باکتری کشنده باشد (Ye et al. 2020). اگرچه باکتری ها قادر به جذب Fe^{+3} هستند، اما بلافاصله آن را به Fe^{+2} که محلول تر است کاهش می دهند. Fe^{+2} یک شتاب دهنده تولید ROS است که منجر به افزایش مقدار گروه های OH^- از طریق واکنش فنتون و هابر-وایس می شود. از این رو، این رادیکال ها به طور متوالی با پراکسید کردن لیپیدها در غشای سلولی و ایجاد تغییرات مضر در پروتئین ها و DNA، به باکتری ها آسیب وارد می کنند که منتج به رشد آسیب

اکسیداتیو و متعاقب آن مرگ سلولی می‌شود (Godoy-Gallardo et al. 2021). در جدول ۱، روش‌های ساخت داربست‌ها و خواص آنها همراه با تأثیر حضور IONPs بر ویژگی‌های آنها به طور خلاصه مورد بحث قرار گرفته است.

جدول ۱- تأثیر حضور IONPs بر خواص داربست‌ها

نوع داربست	روش ساخت	اثر IONPها بر روی داربست	مراجع
هیدروژل‌های مغناطیسی	هیدروژل‌های کامپوزیتی $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ با پوشش نانوهیدروکسی‌آپاتیت ($\sim 10\%$ وزنی) PVA /	- تأثیر قابل توجه بر ساختارهای متخلخل دارای متوسط قطر منافذ $1.6 \pm 0.3 \mu\text{m}$ - افزایش مقاومت فشاری $29.6 \pm 6.5 \text{ MPa}$ - تأثیر مثبت بر چسبندگی و تکثیر استئوبلاست‌ها	(Hou et al. 2013)
هیدروژل‌های مغناطیسی	هیدروژل هیالورونیک اسید / کندرویتین سولفات / $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{nHAP}/\text{PVA}$	- افزایش چسبندگی، تکثیر و رشد کندروسیت	(Hou et al. 2015)
الکتروریسی	PCL الکتروریسی شده با نانوذرات سوپراپارامغناطیس دندرم‌ریزه‌شده	- کاهش قابل توجه اندازه نانوالیاف PCL به $144 \pm 495 \text{ nm}$ - بهبود اتصال و رشد سلول	(Khalili et al. 2022)
الکتروریسی	نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ پر شده از پلی‌وینیل‌الکل	- قطر الیاف و زبری سطح بالاتر - نرخ تکثیر سلولی برتر	(Ngadiman et al. 2015)
الکتروریسی	نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ فوق پارامغناطیسی (MNP)، نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت (nHA) و پلی‌لاکتید اسید (PLA)	- تسریع تشکیل بافت استخوانی جدید و بازسازی در مدل خرگوش	(Meng et al. 2013)
الکتروریسی	پلی‌وینیل‌الکل پر شده توسط نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	- حداکثر مدول یانگ (273.51 MPa) - افزایش زنده‌مانی سلولی و سرعت رشد سلولی - ارتقاء خواص مکانیکی داربست - رشد یکنواخت و فزاینده BMSCها بر روی سطح	(Ngadiman et al. 2017)
هیدروژل‌های مغناطیسی	فیبر پلی‌وینیل‌الکل / نانوهیدروکسی‌آپاتیت (n-HA) / نانوذرات مغناطیسی (Fe_2O_3)	- نرخ بالای تکثیر - بیان ژن مرتبط با کندروسیت شبیه‌سازی شده	(Huang et al. 2018)

تحقیق انجام‌شده توسط ماریو لدا و همکاران. عدم وجود سمیت حاد یا مزمن را در موش تا هفت هفته پس از تجویز داخل وریدی SPIONها نشان داده است (Ledda et al. 2020). Matter و همکاران نیز چسب‌های زیست‌فعال از نوع شیشه‌های زیستی سرامیکی را با نانوذرات مختلف به کمک اسپری حرارتی شعله‌ای تولید کردند (Matter et al. 2017) که تا حد زیادی سبب بهبود انعقاد گردید و خواص چسبندگی قابل‌توجهی از خود نشان داد. وانگ و همکاران هم چسب مغناطیسی حاوی ریزذرات فولادی و یک چسب سیانواکریلات تهیه نمودند (Wang et al. 2013). یافته‌های آنها مؤید چگونگی تأثیر نانوذرات بر تمایز سلولی MSC و افزایش اثرات ضدالتهابی بود. مطالعه دیگری، تهیه یک لایه نازک کامپوزیتی از PCL-IONPs را نشان می‌دهد که هم خواص ضد میکروبی و هم سازگاری سلولی خوبی با فیبروبلاست‌های موش NIH 3T3 ارائه می‌نماید (Pai B et al. 2017). گرومزسکو و همکاران، توسعه، شناسایی و ارزیابی یک پانسمان زخم قابل جذب و ضد میکروبی مبتنی بر پلیمرهای آنیونی سدیم آلژینات، کربوکسی‌متیل سلولز و نانوذرات Fe_3O_4 بارگیری‌شده با اسید اوسنیک را مورد بررسی قرار دادند (Grumezescu et al. 2014) که محصول، نتایج سمیت سلولی کم را برای سلول‌های پیش‌ساز انسانی با فعالیت ضد میکروبی مطلوب ارائه نمود و کاربردهای بالقوه‌ای را در بازسازی بافت نشان داد. بونه و همکاران هم پانسمان زخم

امیدوارکننده‌ای را بر اساس داربست فیبروئین ابریشم و نانوذرات IONP تولید کردند که سازگاری سلولی خوبی را روی سلول‌های ASC انسان نشان داد (Bunea et al. 2017). آنگل و همکاران، پانسمان زخم بافته‌شده‌ای را با پوشش دادن با یک نانوسیال حاوی IONP و ترکیبات میکروب‌کش طبیعی مانند اوزنول گیاهی اصلاح نمودند (Anghel et al. 2012). پوشش هیبریدی نانوساختار گیاهی خواص ضدچسبندگی و ضدبیوفیلم قابل توجهی را در برابر دو مورد از مهم‌ترین پاتوژن‌های باکتریایی دخیل در عفونت زخم، *P. aeruginosa* و *S. aureus* نشان داد. همچنین در این محصول از خواص مغناطیسی IONP‌ها برای دستیابی به بهبود سریع زخم استفاده گردید. ترمیم سریع‌تر زخم با استفاده از IONP‌های عامل‌دارشده با فاکتور رشد فیبروبلاست bFGF و میدان مغناطیسی خارجی (eMF) توسط Wu و همکاران مورد بررسی قرار گرفت (J. Wu et al. 2021). به کمک این نانوذرات، آزادسازی پایدار bFGF ملاحظه گردید و تکثیر سلولی افزایش یافت. در مطالعه دیگری، محققان در یک مدل موش دارای آسیب پوستی ناشی از لیزر با تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی بارگذاری شده با IONP در معرض میدان مغناطیسی، مهاجرت تقویت‌شده و هدفمند آنها به محل آسیب را بهبود بخشیدند و در مقایسه با تزریق MSC به تنهایی و بدون نانوذرات، اثرات ضدالتهابی و رگ‌زایی افزایش داده شد (Xiuying Li et al. 2020). بهبود سریع‌تر زخم، کاهش اسکار و افزایش رگ‌زایی نیز با آگروزوم‌های مشتق‌شده از BMSCs پیش‌شرط با IONPs و میدان مغناطیسی ساکن در مقایسه با آگروزوم‌های بدون IONPs در مدل بهبود زخم موش بدست آمد (D. Wu et al. 2020). ژانگ و همکاران، غشاهای کامپوزیت فیبری سه-بعدی از کپلیمر سه‌بلوکی PCL-PEG-PCL با IONP‌های تعبیه‌شده تهیه نمودند (Zhang et al. 2017). کشت سلولی در شرایط آزمایشگاهی با فیبروبلاست‌های NIH 3T3 موش نشان داد که الیاف کامپوزیت، نه تنها سمیت سلولی کمی از خود نشان می‌دهند بلکه، داربست مناسبی برای چسبندگی سلولی فراهم می‌کنند که می‌تواند به طور بالقوه برای مهندسی بافت پوست مورد استفاده قرار گیرد. هرنندی و همکاران (Harandi et al. 2022) فعالیت ضد میکروبی نانوذرات Fe_2O_3 را به عنوان پوششی برای نانوالیاف الکتروریسی شده پلی-وینیل‌الکل-پری‌بیوتیک صمغ عربی-پلی‌کاپرولاکتون (PVA-GA-PCL) برای کاربردهای پانسمان زخم مورد مطالعه قرار دادند. یافته‌های آنها نانوذرات Fe_2O_3 کروی با قطر متوسط ۱۰۰ نانومتر را نشان داد که حاوی LAB بود و پتانسیل ضد میکروبی قابل توجهی را در برابر پاتوژن‌هایی مانند *E. coli*، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا ارائه نمود. این نتایج هم زیست‌سازگاری نانوالیاف پوشش‌داده‌شده با رده‌های سلولی فیبروبلاست جنینی موش و هم اثر ضد میکروبی و آنتی‌بیوفیلم آنها را در برابر پاتوژن‌ها نشان داد. اثرات مثبت نانوذرات Fe_2O_3 بر انعقاد سریع خون در زخم‌های دارای خون‌ریزی بیش از حد به وسیله مطالعه‌ای توسط Rubtsov و همکاران به اثبات رسید (Rubtsov et al. 2019). آنها یک کامپوزیت جدید نانوذره - هیدروژل را به عنوان عامل بالقوه ترمیم‌کننده زخم هموستاتیک متشکل از پلی‌آکریلات‌سدیم که توسط یون‌های آلومینیوم در مقیاس نانو (γ -AlOOH) و Fe_2O_3 به عنوان پرکننده به هم متصل شده‌اند، سنتز کردند.

جمع‌بندی

IONP‌ها به‌طور هماهنگ دارای قدرت ضدباکتریایی و زیست‌سازگاری هستند. پانسمان‌های تزریق‌شده با IONPs نه تنها در مبارزه با عفونت‌های باکتریایی از طریق ویژگی‌های ضد میکروبی خود، بهبود زخم را تسهیل می‌کنند، بلکه به دلیل خواص آهن موجود در خود به رفاه بیماران کمک می‌نمایند و متعاقباً از طریق انتشار کنترل‌شده مواد فعال زیستی خاص، ترمیم و بازسازی بافت زخم را بهبود می‌بخشند. علاوه بر این، کاربرد ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌ها و پانسمان‌های حاوی نانوذرات آهن در تلاش‌های تحقیقاتی بهبود زخم، چالش مقاومت آنتی‌بیوتیکی را برطرف نموده و باعث افزایش غلظت آنتی‌بیوتیک با کاهش مصرف کلی می‌شود. این هم‌افزایی، ظرفیت مقابله با عفونت‌ها را بهبود می‌بخشد و کارایی را افزایش می‌دهد. علیرغم مزایای ذکرشده IONP‌ها، مؤثر بودن آنها در پانسمان‌های جراحی برای جلوگیری و بهبود عفونت‌های مزمن زخم، محدودیت‌های خاصی را نشان می‌دهند. ضمن اینکه ممکن است اثربخشی یکسانی در برابر همه سویه‌های باکتریایی نداشته باشند و لذا می‌تواند اثرات مضر بر سلول‌های سالم ایجاد کنند. خوشبختانه، این محدودیت‌ها را می‌توان با استفاده از تثبیت‌کننده‌ها و کامپوزیت‌ها کاهش داد و پیامدهای نامطلوب را حذف نمود.

مراجع

- Adams, Brian D, Rossitza Lazova, Nancy C Andrews, and Leonard M Milstone. 2005. "Iron in Skin of Mice with Three Etiologies of Systemic Iron Overload." *Journal of Investigative Dermatology* 125 (6): 1200–1205.
- Agreles, Maria Anndressa Alves, Iago Dillion Lima Cavalcanti, and Isabella Macário Ferro Cavalcanti. 2022. "Synergism between Metallic Nanoparticles and Antibiotics." *Applied Microbiology and Biotechnology* 106 (11): 3973–84.
- Allen, Daniel B, John J Maguire, Mani Mahdavian, Corinna Wicke, Lucia Marcocci, Heinz Scheuenstuhl, Michael Chang, Anh X Le, Harriet W Hopf, and Thomas K Hunt. 1997. "Wound Hypoxia and Acidosis Limit Neutrophil Bacterial Killing Mechanisms." *Archives of Surgery* 132 (9): 991–96.
- Amstad, Esther, Marcus Textor, and Erik Reimhult. 2011. "Stabilization and Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications." *Nanoscale* 3 (7): 2819–43.
- Anghel, Ion, Alina Maria Holban, Alexandru Mihai Grumezescu, Ecaterina Andronescu, Anton Fica, Alina Georgiana Anghel, Maria Maganu, Veronica Lazăr, and Mariana Carmen Chifiriuc. 2012. "Modified Wound Dressing with Phyto-Nanostructured Coating to Prevent Staphylococcal and Pseudomonal Biofilm Development." *Nanoscale Research Letters* 7: 1–8.
- Avasthi, Ashish, Carlos Caro, Esther Pozo-Torres, Manuel Pernia Leal, and María Luisa García-Martín. 2020. "Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents." *Surface-Modified Nanobiomaterials for Electrochemical and Biomedicine Applications*, 49–91.
- Baki, Abdulkader, Frank Wiekhorst, and Regina Bleul. 2021. "Advances in Magnetic Nanoparticles Engineering for Biomedical Applications—A Review." *Bioengineering* 8 (10): 134.
- Beyth, Nurit, Yael Houri-Haddad, Avi Domb, Wahid Khan, and Ronen Hazan. 2015. "Alternative Antimicrobial Approach: Nano-antimicrobial Materials." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015 (1): 246012.
- Bunea, MIHAELA CRISTINA, Eugenia Vasile, Bianca Galateanu, Ariana Hudita, Mirela Serban, and Catalin Zaharia. 2017. "Silk Fibroin Films Decorated with Magnetic Nanoparticles for Wound Healling Applications." *Mater. Plast* 54: 83–87.
- Cardoso, V F, S Irusta, N Navascues, and S Lanceros-Mendez. 2016. "Comparative Study of Sol–Gel Methods for the Facile Synthesis of Tailored Magnetic Silica Spheres." *Materials Research Express* 3 (7): 75402.
- Cardoso, Vanessa Fernandes, António Francesco, Clarisse Ribeiro, Manuel Bañobre-López, Pedro Martins, and Senentxu Lanceros-Mendez. 2018. "Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications." *Advanced Healthcare Materials* 7 (5): 1–35. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700845>.
- Chai, Mengnan, Wangshu Tong, Zhihao Wang, Zhensheng Chen, Yuancheng An, and Yihe Zhang. 2022. "Piezoelectric-Fenton Degradation and Mechanism Study of Fe₂O₃/PVDF-HFP Porous Film Drove by Flowing Water." *Journal of Hazardous Materials* 430: 128446.
- Cicha, Iwona, and Christoph Alexiou. 2021. "Cardiovascular Applications of Magnetic Particles." *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 518: 167428.
- Dadfar, Seyed Mohammadali, Karolin Roemhild, Natascha I Drude, Saskia von Stillfried, Ruth Knüchel, Fabian Kiessling, and Twan Lammers. 2019. "Iron Oxide Nanoparticles: Diagnostic, Therapeutic and Theranostic Applications." *Advanced Drug Delivery Reviews* 138: 302–25.
- Dash, Priyanka, Subhjit Raut, Monalisa Jena, and Bismita Nayak. 2020. "Harnessing the Biomedical Properties of Ferromagnetic α -Fe₂O₃ NPs with a Plausible Formation Mechanism." *Ceramics International* 46 (16): 26190–204.
- El-Boubbou, Kheireddine. 2018. "Magnetic Iron Oxide Nanoparticles as Drug Carriers: Clinical Relevance." *Nanomedicine* 13 (8): 953–71.
- Evans, Andris, and Kevin A Kavanagh. 2021. "Evaluation of Metal-Based Antimicrobial Compounds for the Treatment



- of Bacterial Pathogens.” *Journal of Medical Microbiology* 70 (5): 1363.
- Farmany, Abbas, Seyede Shima Mortazavi, and Hossein Mahdavi. 2016. “Ultrason-Assisted Synthesis of Fe₃O₄/SiO₂ Core/Shell with Enhanced Adsorption Capacity for Diazinon Removal.” *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 416: 75–80.
- Ferris, Amy E, and Keith G Harding. 2020. “Does Localized Iron Loss in Venous Disease Lead to Systemic Iron Deficiency? A Descriptive Pilot Study.” *Wound Repair and Regeneration* 28 (1): 33–38.
- Friedrich, Ralf P, Iwona Cicha, and Christoph Alexiou. 2021. “Iron Oxide Nanoparticles in Regenerative Medicine and Tissue Engineering.” *Nanomaterials* 11 (9): 2337.
- Friedrich, Ralf P, Christina Janko, Harald Unterweger, Stefan Lyer, and Christoph Alexiou. 2023. “SPIONs and Magnetic Hybrid Materials: Synthesis, Toxicology and Biomedical.” *Physical Sciences Reviews* 8 (8): 1435–64.
- Ganguly, Sayan, Neelam, Igor Grinberg, and Shlomo Margel. 2021. “Layer by Layer Controlled Synthesis at Room Temperature of Tri-modal (MRI, Fluorescence and CT) Core/Shell Superparamagnetic IO/Human Serum Albumin Nanoparticles for Diagnostic Applications.” *Polymers for Advanced Technologies* 32 (10): 3909–21.
- Gezawa, Ibrahim D, Ejiofor T Ugwu, Ignatius Ezeani, Olufunmilayo Adeleye, Innocent Okpe, and Marcelina Enamino. 2019. “Anemia in Patients with Diabetic Foot Ulcer and Its Impact on Disease Outcome among Nigerians: Results from the MEDFUN Study.” *PLoS One* 14 (12): e0226226.
- Godoy-Gallardo, Maria, Ulrich Eckhard, Luis M Delgado, Yolanda J D de Roo Puente, Mireia Hoyos-Nogués, F Javier Gil, and Roman A Perez. 2021. “Antibacterial Approaches in Tissue Engineering Using Metal Ions and Nanoparticles: From Mechanisms to Applications.” *Bioactive Materials* 6 (12): 4470–90.
- Grumezescu, Alexandru Mihai, Alina Maria Holban, Ecaterina Andronescu, George Dan Mogoşanu, Bogdan Stefan Vasile, Mariana Carmen Chifiriuc, Veronica Lazar, Eugen Andrei, Andrei Constantinescu, and Horia Maniu. 2014. “.” *International Journal of Pharmaceutics* 463 (2): 146–54.
- Harandi, Fereshte Nazemi, Alireza Chackoshian Khorasani, Seyed Abbas Shojaosadati, and Sameereh Hashemi-Najafabadi. 2022. “Surface Modification of Electrospun Wound Dressing Material by Fe₂O₃ Nanoparticles Incorporating Lactobacillus Strains for Enhanced Antimicrobial and Antibiofilm Activity.” *Surfaces and Interfaces* 28: 101592.
- Hou, Ruixia, Lei Nie, Gaolai Du, Xiaopeng Xiong, and Jun Fu. 2015. “Natural Polysaccharides Promote Chondrocyte Adhesion and Proliferation on Magnetic Nanoparticle/PVA Composite Hydrogels.” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 132: 146–54.
- Hou, Ruixia, Guohua Zhang, Gaolai Du, Danxia Zhan, Yang Cong, Yajun Cheng, and Jun Fu. 2013. “Magnetic Nanohydroxyapatite/PVA Composite Hydrogels for Promoted Osteoblast Adhesion and Proliferation.” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 103: 318–25.
- Huang, Jianghong, Yujie Liang, ZhaoFeng Jia, Jielin Chen, Li Duan, Wei Liu, Feiyan Zhu, Qian Liang, Weimin Zhu, and Wei You. 2018. “Development of Magnetic Nanocomposite Hydrogel with Potential Cartilage Tissue Engineering.” *ACS Omega* 3 (6): 6182–89.
- Hufschmid, Ryan, Joachim Landers, Carolyn Shasha, Soma Salamon, Heiko Wende, and Kannan M Krishnan. 2019. “Nanoscale Physical and Chemical Structure of Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging.” *Physica Status Solidi (A)* 216 (2): 1800544.
- Kemp, Scott J, R Matthew Ferguson, Amit P Khandhar, and Kannan M Krishnan. 2016. “Monodisperse Magnetite Nanoparticles with Nearly Ideal Saturation Magnetization.” *RSC Advances* 6 (81): 77452–64.
- Khalili, Mahsa, Hamid Keshvari, Rana Imani, Alireza Naderi Sohi, Elaheh Esmaeili, and Maryam Tajabadi. 2022. “Study of Osteogenic Potential of Electrospun PCL Incorporated by Dendrimerized Superparamagnetic Nanoparticles as a Bone Tissue Engineering Scaffold.” *Polymers for Advanced Technologies* 33 (3): 782–94.
- Kianfar, Ehsan. 2021. “Magnetic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery: A Review.” *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* 34 (7): 1709–35.



- Krasia-Christoforou, Theodora, Vlad Socoliuc, Kenneth D Knudsen, Etelka Tombácz, Rodica Turcu, and Ladislau Vékás. 2020. "From Single-Core Nanoparticles in Ferrofluids to Multi-Core Magnetic Nanocomposites: Assembly Strategies, Structure, and Magnetic Behavior." *Nanomaterials* 10 (11): 2178.
- Lawrence, W Thomas, and Robert F Diegelmann. 1994. "Growth Factors in Wound Healing." *Clinics in Dermatology* 12 (1): 157–69.
- Ledda, Mario, Daniela Fioretti, Maria Grazia Lolli, Massimiliano Papi, Cira Di Gioia, Raffaella Carletti, Gabriele Ciasca, Sabrina Foglia, Valentina Palmieri, and Rodolfo Marchese. 2020. "Biocompatibility Assessment of Sub-5 Nm Silica-Coated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Human Stem Cells and in Mice for Potential Application in Nanomedicine." *Nanoscale* 12 (3): 1759–78.
- Li, Xiaoming, Jianrong Wei, Katerina E Aifantis, Yubo Fan, Qingling Feng, and Fu-zhai Cui. 2016. "Review Article Current Investigations into Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications," 1285–96. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35654>.
- Li, Xiuying, Zhenhong Wei, Wei Zhang, Huiying Lv, Jing Li, Liya Wu, Hao Zhang, Bai Yang, Mingji Zhu, and Jinlan Jiang. 2020. "Anti-Inflammatory Effects of Magnetically Targeted Mesenchymal Stem Cells on Laser-Induced Skin Injuries in Rats." *International Journal of Nanomedicine*, 5645–59.
- Lu, Zhaoyu, Dong Yu, Fengsong Nie, and Yang Wang. 2023. "Iron Nanoparticles Open Up New Directions for Promoting Healing in Chronic Wounds in the Context of Bacterial Infection."
- Makvandi, Pooyan, Chen-yu Wang, Ehsan Nazarzadeh Zare, Assunta Borzacchiello, Li-na Niu, and Franklin R Tay. 2020. "Metal-based Nanomaterials in Biomedical Applications: Antimicrobial Activity and Cytotoxicity Aspects." *Advanced Functional Materials* 30 (22): 1910021.
- Mathiasen, Anders Bruun, Louise Hansen, Tina Friis, Carsten Thomsen, Kishore Bhakoo, and Jens Kastrup. 2013. "Optimal Labeling Dose, Labeling Time, and Magnetic Resonance Imaging Detection Limits of Ultrasmall Superparamagnetic Iron-oxide Nanoparticle Labeled Mesenchymal Stromal Cells." *Stem Cells International* 2013 (1): 353105.
- Matter, Martin T, Fabian Starsich, Marco Galli, Markus Hilber, Andrea A Schlegel, Sergio Bertazzo, Sotiris E Pratsinis, and Inge K Herrmann. 2017. "Developing a Tissue Glue by Engineering the Adhesive and Hemostatic Properties of Metal Oxide Nanoparticles." *Nanoscale* 9 (24): 8418–26.
- Mb, Witte. 1997. "General Principles of Wound Healing." *Surg Clin North Am* 77: 509–28.
- McNamara, Karrina, and Syed A.M. Tofail. 2017. "Nanoparticles in Biomedical Applications." *Advances in Physics: X* 2 (1): 54–88. <https://doi.org/10.1080/23746149.2016.1254570>.
- Meng, Jie, Bo Xiao, Yu Zhang, Jian Liu, Huadan Xue, Jing Lei, Hua Kong, Yuguang Huang, Zhengyu Jin, and Ning Gu. 2013. "Super-Paramagnetic Responsive Nanofibrous Scaffolds under Static Magnetic Field Enhance Osteogenesis for Bone Repair in Vivo." *Scientific Reports* 3 (1): 2655.
- Mohammed, Leena, Hassan G. Goma, Doaa Ragab, and Jesse Zhu. 2017. "Magnetic Nanoparticles for Environmental and Biomedical Applications: A Review." *Particuology* 30: 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2016.06.001>.
- Ngadiman, Nor Hasrul Akhmal, Ani Idris, Muhammad Irfan, Denni Kurniawan, Noordin Mohd Yusof, and Rozita Nasiri. 2015. "γ-Fe₂O₃ Nanoparticles Filled Polyvinyl Alcohol as Potential Biomaterial for Tissue Engineering Scaffold." *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 49: 90–104.
- Ngadiman, Nor Hasrul Akhmal, Noordin Mohd Yusof, Ani Idris, Denni Kurniawan, and Ehsan Fallahiarezoudar. 2017. "Fabricating High Mechanical Strength γ-Fe₂O₃ Nanoparticles Filled Poly (Vinyl Alcohol) Nanofiber Using Electrospinning Process Potentially for Tissue Engineering Scaffold." *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 32 (4): 411–28.
- Pai B, Ganesh, Ajay V Kulkarni, and Shilpee Jain. 2017. "Study of Smart Antibacterial PCL-xFe₃O₄ Thin Films Using Mouse NIH-3T3 Fibroblast Cells in Vitro." *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 105 (4): 795–804.
- Pourmadadi, Mehrab, Erfan Rahmani, Amin Shamsabadipour, and Shima Mahtabian. 2022. "Role of Iron Oxide (Fe₂O₃)



3) Nanocomposites in Advanced Biomedical Applications : A State-of-the-Art Review.”

- Radulescu, Denisa Maria, Ecaterina Andronescu, Otilia Ruxandra Vasile, Anton Fica, and Bodgan Stefan Vasile. 2024. “Silk Fibroin-Based Scaffolds for Wound Healing Applications with Metal Oxide Nanoparticles.” *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 96 (April): 105689. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105689>.
- Rajendran, Naresh Kumar, Sathish Sundar Dhilip Kumar, Nicolette Nadene Houreld, and Heidi Abrahamse. 2018. “A Review on Nanoparticle Based Treatment for Wound Healing.” *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 44: 421–30. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.01.009>.
- Rubtsov, K V, A M Kondranova, A S Lozhkomoev, S O Kazantsev, E V Mamonova, L O Gavrilova, and M A Sadovoy. 2019. “Synthesis of Nanoparticle-Hydrogel Composites Based on Crosslinked by Al Ions Poly (Sodium Acrylate), Fe₂O₃ and γ -AlOOH.” In *AIP Conference Proceedings*. Vol. 2167. AIP Publishing.
- Serhan, Charles N, and Nan Chiang. 2004. “Novel Endogenous Small Molecules as the Checkpoint Controllers in Inflammation and Resolution: Entree for Resoleomics.” *Rheumatic Disease Clinics* 30 (1): 69–95.
- Shabatina, Tatyana I, Olga I Vernaya, Vladimir P Shabatin, and Mikhail Ya Melnikov. 2020. “Magnetic Nanoparticles for Biomedical Purposes: Modern Trends and Prospects.” *Magnetochemistry* 6 (3): 30.
- Shasha, Carolyn, and Kannan M Krishnan. 2020. “Nonequilibrium Dynamics of Magnetic Nanoparticles with Applications in Biomedicine” 1904131: 48–50. <https://doi.org/10.1002/adma.201904131>.
- Shi, Si-feng, Jing-fu Jia, Xiao-kui Guo, Ya-ping Zhao, De-sheng Chen, Yong-yuan Guo, and Xian-long Zhang. 2016. “Reduced Staphylococcus Aureus Biofilm Formation in the Presence of Chitosan-Coated Iron Oxide Nanoparticles.” *International Journal of Nanomedicine*, 6499–6506.
- Simman, Richard, Hashim Alani, and Frances Williams. 2003. “Effect of Mitomycin C on Keloid Fibroblasts: An in Vitro Study.” *Annals of Plastic Surgery* 50 (1): 71–76.
- Suppiah, Durga Devi, Nurhidayatullaili Muhd Julkapli, Suresh Sagadevan, and Mohd Rafie Johan. 2023. “Eco-Friendly Green Synthesis Approach and Evaluation of Environmental and Biological Applications of Iron Oxide Nanoparticles.” *Inorganic Chemistry Communications* 152: 110700.
- Tadic, Marin, Lazar Kopanja, Matjaz Panjan, Jelena Lazovic, Biljana Vucetic Tadic, Boban Stanojevic, and Laurence Motte. 2021. “Rhombohedron and Plate-like Hematite (α -Fe₂O₃) Nanoparticles: Synthesis, Structure, Morphology, Magnetic Properties and Potential Biomedical Applications for MRI.” *Materials Research Bulletin* 133: 111055.
- Tripathi, Divyansh, Prauteeto Ray, Ajay Vikram Singh, Vimal Kishore, and Swarn Lata Singh. 2023. “Durability of Slippery Liquid-Infused Surfaces: Challenges and Advances.” *Coatings* 13 (6): 1095.
- Vallabani, N V Srikanth, and Sanjay Singh. 2018. “Recent Advances and Future Prospects of Iron Oxide Nanoparticles in Biomedicine and Diagnostics.” *3 Biotech* 8 (6): 279.
- Vallabani, Naga V S, Sanjay Singh, and Ajay S Karakoti. 2019. “Magnetic Nanoparticles: Current Trends and Future Aspects in Diagnostics and Nanomedicine.” *Current Drug Metabolism* 20 (6): 457–72.
- Wang, Zhigang, Andrew Brown, Pascal André, Stuart I Brown, Gordon J Florence, and Alfred Cuschieri. 2013. “Magnetic Retraction of Bowel by Intraluminal Injectable Cyanoacrylate-Based Magnetic Glue.” *BioMed Research International* 2013 (1): 526512.
- Weissleder, Ralph, Matthias Nahrendorf, and Mikael J Pittet. 2014. “Imaging Macrophages with Nanoparticles.” *Nature Materials* 13 (2): 125–38.
- Wright, J A, T Richards, and S K S Srai. 2014. “The Role of Iron in the Skin and Cutaneous Wound Healing. Front Pharmacol. 2014; 5: 156.”
- Wu, Di, Lin Kang, Jingjing Tian, Yuanhao Wu, Jieying Liu, Zhengyao Li, Xiangdong Wu, Yue Huang, Bo Gao, and Hai Wang. 2020. “Exosomes Derived from Bone Mesenchymal Stem Cells with the Stimulation of Fe₃O₄ Nanoparticles and Static Magnetic Field Enhance Wound Healing through Upregulated MiR-21-5p.” *International Journal of Nanomedicine*, 7979–93.



- Wu, Jiang, Junyi Zhu, Qiuji Wu, Ying An, Kangning Wang, Tengxiao Xuan, Junwen Zhang, Wenxiang Song, Huacheng He, and Liwan Song. 2021. "Mussel-Inspired Surface Immobilization of Heparin on Magnetic Nanoparticles for Enhanced Wound Repair via Sustained Release of a Growth Factor and M2 Macrophage Polarization." *ACS Applied Materials & Interfaces* 13 (2): 2230–44.
- Wu, Wei, Zhaozhui Wu, Taekyung Yu, Changzhong Jiang, and Woo-Sik Kim. 2015. "Recent Progress on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Surface Functional Strategies and Biomedical Applications." *Science and Technology of Advanced Materials* 16 (2): 23501.
- Xie, Songbo, Baolin Zhang, Lei Wang, Jun Wang, Xuan Li, Gao Yang, and Fabao Gao. 2015. "Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Coated with Different Polymers and Their MRI Contrast Effects in the Mouse Brains." *Applied Surface Science* 326: 32–38.
- Xie, Wensheng, Zhenhu Guo, Fei Gao, Qin Gao, Dan Wang, Bor-shuang Liaw, Qiang Cai, Xiaodan Sun, Xiumei Wang, and Lingyun Zhao. 2018. "Shape-, Size-and Structure-Controlled Synthesis and Biocompatibility of Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Theranostics." *Theranostics* 8 (12): 3284.
- Yadollahpour, Ali. 2015. "Magnetic Nanoparticles in Medicine: A Review of Synthesis Methods and Important Characteristics." *Orient. J. Chem* 31: 271–77.
- Ye, Qian, Wei Chen, He Huang, Yuqing Tang, Weixiao Wang, Fanrong Meng, Huiling Wang, and Yishan Zheng. 2020. "Iron and Zinc Ions, Potent Weapons against Multidrug-Resistant Bacteria." *Applied Microbiology and Biotechnology* 104: 5213–27.
- Zanata, Fabiana. 2021. "Acellular Dermal Matrix in Skin Wound Healing in Rabbits – Histological and Histomorphometric Analyses," no. 16: 1–10. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2066>.
- Zhang, Heng, JiYi Xia, XianLun Pang, Ming Zhao, BiQiong Wang, LingLin Yang, HaiSu Wan, JingBo Wu, and ShaoZhi Fu. 2017. "Magnetic Nanoparticle-Loaded Electrospun Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering." *Materials Science and Engineering: C* 73: 537–43.



Magnetic Iron Nanoparticles and Their Role in Improving the Wound Healing Process

Hadis Aboheidari^{a,b}, Zahra Mohammadi^{a,b*}

^a*Institute of Biomaterials, Tehran University and Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

^b*Specialized Laboratory of Bioceramic and Implant, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran*

Abstract

Magnetic nanoparticles (MNPs) have been developed and used for a wide range of biomedical applications such as tissue repair, diagnostic imaging, targeted drug delivery, and gene therapy. As one of the key factors, it will be possible to control and adjust their structure, size, shape and magnetic properties through repeatable synthesis routes of these materials. Due to their excellent properties, metal nanoparticles play a prominent role in the field of wound healing, which, of course cannot ignore the role and importance of iron as one of the most consumed metals in the world. This category of magnetic nanoparticles can accelerate tissue regeneration by relying on their inherent magnetic properties and/or by combining with bioactive compounds or therapeutic components such as drugs, enzymes, growth factors. In this study, the importance of iron nanoparticles in wound healing dressings is determined. One of the main challenges of wounds, especially in the long term, is the issue of infection. Wound infection is one of the main causes of chronic wound formation. Iron oxide nanoparticles, as the main component of this class of compounds with antibacterial properties, cause wound healing through the release of metal ions to overcome bacterial resistance. The antimicrobial effect of iron nanoparticles shows a multifaceted approach against bacteria and as a result reduces the incidence of drug resistance. By inhibiting cell growth, these nanoparticles can provide the ability to deal with drug-resistant bacteria and achieve clinical goals, not only to accelerate wound healing, but also to improve anemia by benefiting from the properties of iron. It has been proven that iron nanoparticles have a positive effect on the healing process of chronic wounds.

Keywords: “Magnetic nanoparticles, Iron oxide nanoparticles; Nanomaterials, Wound healing, Antibacterial”