

## بررسی اثر زخم‌پوش مهندسی بافت شده حاوی یون مس در بهبود زخم تمام ضخامت موش کوچک

اکرم علیزاده<sup>۱</sup>، سمیرامیس پورمتعب<sup>۲</sup>، گلناز خراسانی‌زاده<sup>۳</sup>، مریم انجم شعاع<sup>۴</sup>، اسماعیل شریفی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** یکی از حیطه‌های مهندسی بافت، ساخت جایگزین‌ها و زخم‌پوش‌های پوستی است. از آن جایی که یون مس یکی از مهم‌ترین عوامل مورد نیاز در تولید ماتریکس خارج سلولی پوست است، در این تحقیق اثر زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس در تسریع روند بهبود زخم تمام ضخامت در موش بررسی شد.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۱۲ سر موش کوچک آزمایشگاهی در دو گروه انجام شد که بر پشت هر یک ۲ زخم یکسان (با قطر ۵ میلی‌متر و تمام ضخامت) ایجاد گردید. یک زخم به عنوان شاهد بدون هیچ درمانی و زخم دیگر در یک گروه با زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی و در گروه دیگر با زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس پانسمان شد. ۱۴ روز پس از ایجاد مدل زخم، میزان بهبودی ماکروسکوپی و میکروسکوپی (پس از بیوپسی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین) بررسی شد.

**یافته‌ها:** زخم‌پوش‌ها ساختاری متخلخل داشتند و زیست‌سازگار بودند و باعث بهبود ترمیم زخم تمام ضخامت موش گردیدند. میزان ترمیم در زخم‌پوش حاوی مس با گروه دیگر معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** از آن جایی که زخم‌پوش زیست‌سازگار کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس به بهبود فرایند ترمیم زخم در مدل حیوانی (موش) منجر شده است، می‌تواند به عنوان راهبرد جدیدی در طراحی و ساخت زخم‌پوش با کاربرد انسانی پیشنهاد شود.

**واژگان کلیدی:** زخم‌پوش، مهندسی بافت، شیشه‌ی زیستی، مس

**ارجاع:** علیزاده اکرم، پورمتعب سمیرامیس، خراسانی‌زاده گلناز، انجم شعاع مریم، شریفی اسماعیل. بررسی اثر زخم‌پوش مهندسی بافت شده حاوی یون مس در بهبود زخم تمام ضخامت موش کوچک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۸): ۴۷۷-۴۷۲

#### مقدمه

توانایی بدن در ترمیم بافت‌ها برای حیات ضروری است. ساخت پوست مصنوعی، جایگزین‌های پوستی و ترمیم زخم‌های پوستی یکی از مهم‌ترین زمینه‌ها در مهندسی بافت است. اگر چه پیشرفت‌های خوبی در این زمینه در سال‌های اخیر صورت گرفته است (۱)، اما با این وجود، هنوز درمان قطعی برای برخی ضایعات پوستی از قبیل سوختگی‌های درجه‌ی دو و سه وجود ندارد و سالانه میلیون‌ها نفر در اثر آسیب‌های شدید پوستی جان خود را از دست می‌دهند. التیام و ترمیم زخم، با استفاده از

زخم‌پوش یا پانسمان مناسب، بسیار سریع‌تر از زمانی است که زخم در معرض هوا خشک شود. مکانیسم‌های زیادی در ترمیم زخم دخیل هستند که از آن جمله می‌توان به تسهیل مهاجرت سلولی، تحریک فیبروبلاست‌ها برای ترشح کلاژن و تشکیل بستر مناسب برای انتقال آنزیم‌ها و هورمون‌ها مانند هورمون رشد اشاره نمود (۲-۳).

برخی خصوصیات مهم یک زخم‌پوش مناسب عبارت از چسبندگی، کنترل رطوبت، تخلخل مناسب، خواص مکانیکی مناسب، زیست‌تخریب‌پذیری و سایر خصوصیات مانند ارزان بودن و سهولت

۱- استادیار، گروه مهندسی بافت، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی علوم پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

کاربرد می‌باشند. در واقع، یک زخم‌پوش ایده‌آل باید داربست خارج سلولی طبیعی را تقلید کند (۴). استفاده از داربست‌های متفاوت کلاژنی و ژلاتینی در ترمیم زخم بسیار گزارش شده است (۵-۶). از طرفی، گزارش شده است که شیشه‌های زیستی می‌توانند باعث تسریع ترمیم زخم‌های بافت نرم شوند (۷-۸) و قادرند فیبروبلاست‌ها را در ترمیم زخم تحریک کنند (۹). داربست کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی (نانوذرات شیشه) یک داربست ترکیبی از پلیمرهای طبیعی زیست‌تخریب‌پذیر و نانوذرات شیشه‌ی زیستی است (۱۰). یون مس، دارای خواص ضد باکتریایی است و به عنوان افزایش دهنده‌ی نرخ رگ‌زایی و تحریک تکثیر سلول‌های اندوتلیال انسانی معرفی شده است (۱۱). مس، دارای پتانسیل بالایی در بهبود زخم است. مس نقش هدایت‌کننده‌ی سلول‌ها، سیتوکاین‌ها و عوامل رشد مؤثر در بهبود زخم را ایفا می‌کند (۱۲-۱۳). هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس در بهبود زخم تمام ضخامت موش کوچک آزمایشگاهی بود که برای اولین بار مورد مطالعه قرار گرفت.

## روش‌ها

**تهیه‌ی زخم‌پوش یا داربست حاوی مس:** با استفاده از روش سل-ژل نانوذرات شیشه‌ی زیستی حاوی یون مس، تهیه و سپس، طی فرایند فریزدرای (Freeze-Dry) و لایه‌ی چینی به یک زمینه‌ی هیدروژل کلاژن و ژلاتین اضافه و به نوعی داربست مناسب برای پوست تبدیل شد. بدین منظور، پس از توزین دقیق، هیدروژل کلاژن و ژلاتین تهیه شد و نانوذرات شیشه‌ی زیستی به محلول اضافه شد و جهت حصول یک محلول همگن به مدت ۴۵ دقیقه هم زده شدند. مخلوط همگن حاصل شده، داخل ظروف مخصوص یک‌بار مصرف صاف از جنس پلی‌استیرین ریخته شد و به فریزر ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منتقل شدند. محصول به دست آمده، در فرایند خشک‌سازی انجمادی یا فریزدرای قرار گرفت. این فرایند با حذف آب، باعث ایجاد تخلخل شد. سپس، به منظور افزایش استحکام، نمونه‌ها در محلول جنپین قرار گرفتند (۱۷-۱۴). داربست نهایی شامل ۹۰ درصد ژلاتین، ۱۰ درصد کلاژن، ۱ درصد شیشه‌ی زیستی و ۱ درصد مس بود.

**بررسی ریخت‌شناسی (میکروسکوپ الکترونی):** نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی (SEM; Philips XL30) از نظر ریخت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند. سطح داربست، ابتدا توسط دستگاه پوشش‌دهی پراکنشی با لایه‌ی نازکی از طلا برای افزایش رسانش الکتریکی، پوشش داده شد.

**بررسی زیست‌سازگاری:** داربست‌ها با اشعه‌ی فرابنفش

**ایجاد مدل زخم تمام ضخامت در موش:** ۱۲ موش نر بالغ با وزن متوسط ۲۷ گرم در دو گروه استفاده شد. پس از بیهوش کردن حیوان با ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین، بر پشت تراشیده شده و ضد عفونی شده با الکل، به کمک پانچ دو زخم به قطر ۵ میلی‌متر یکی به عنوان شاهد و دیگری به عنوان آزمون ایجاد شد. در گروه اول، زخم‌پوش فاقد یون مس و در گروه دوم زخم‌پوش دارای یون مس استفاده شد. به هر موش دو ساعت قبل از جراحی سفازولین رقیق شده جهت پروفیلاکسی تزریق شد و موضع با نگادرم پوشیده شد.

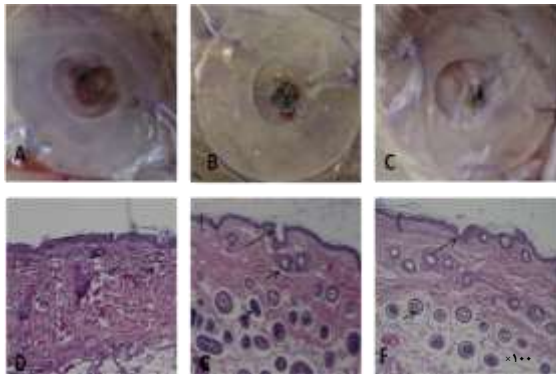
**بررسی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی:** ضمن بررسی ترمیم زخم، ۱۴ روز پس از ایجاد ضایعه از محل زخم‌ها بیوپسی برداشته و پس از تثبیت کردن نمونه با پارافرمالدهید ۴ درصد و انجام فرایندهای آب‌گیری با الکل، شفاف‌سازی با گزلبیل و قالب‌گیری با پارافین، توسط دستگاه میکروتوم برش‌هایی به ضخامت ۷ میکرون تهیه و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین انجام شد.

## یافته‌ها

**ساختار متخلخل زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس:** مطالعه با میکروسکوپ الکترونی (شکل ۱) ساختار بسیار متخلخلی برای داربست حاوی مس نشان داد.

**زیست‌سازگاری زخم‌پوش کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی حاوی مس:** بررسی با میکروسکوپ اینورت حاکی از رشد و چسبندگی سلول‌ها بر سطح زخم‌پوش بود. نتایج مربوط به آزمایش سمیت سلولی آن طی زمان‌های مختلف (شکل ۲) تفاوت معنی‌داری در گروه‌های مختلف نشان نداد. افزودن یون مس تغییری در زیست‌سازگاری داربست ایجاد نکرد.

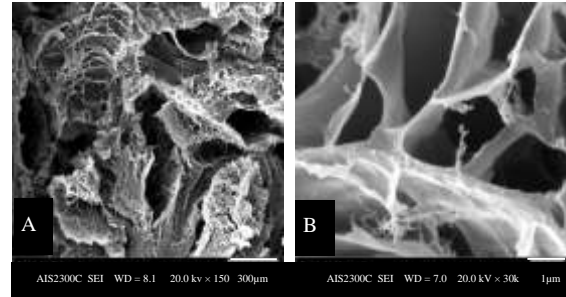
داشت. Wang و همکاران، تخلخل داربست کلاژن- هیالورونیک اسید و ژلاتین را به عنوان یک خصوصیت مهم در حمایت سلولی گزارش کردند (۱۹). در مطالعات دیگر نیز ویژگی‌های مکانیکی مناسب داربست‌هایی نظیر کلاژن برای پوشش زخم و حمایت سلول‌های بنیادی گزارش شده است (۲۰). بر اساس نتایج مربوط به زیست‌سازگاری، می‌توان گفت که داربست مورد مطالعه به عنوان زخم‌پوش برای پذیرفتن سلول‌ها و تکثیر و حمایت آن‌ها مناسب می‌باشد.



شکل ۳. بررسی ترمیم زخم پس از ۱۴ روز. نمونه‌ی شاهد (A و D)، نمونه‌ی دریافت کننده‌ی زخم‌پوش فاقد مس (B و E) و نمونه‌ی دریافت کننده‌ی زخم‌پوش حاوی مس (C و F). پیکان بزرگ، نشان دهنده‌ی عروق خونی، پیکان کوچک نشان دهنده‌ی فولیکول مو و علامت کمانک نشان دهنده‌ی قطر اپیدرم است.

Held و همکاران، در مطالعه‌ی خود داربست کلاژن- ژلاتین را در زخم عمیق پوستی مطالعه و مشاهده کردند که داربست مورد استفاده باعث تسریع بهبود زخم می‌شود (۲۱). ترمیم زخم شامل سه مرحله‌ی نزدیک به هم است که عبارت از التهاب، تکثیر سلولی و بازسازی می‌باشند. در مرحله‌ی التهاب، سلول‌های ایمنی زیادی نظیر نوتروفیل‌ها در اطراف زخم برای حذف عوامل بیماری‌زا حضور دارند. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهد که بعد از ایجاد زخم، نوتروفیل‌ها در نواحی زخم اجتماع می‌یابند و باعث آسیب به سلول‌های ناحیه نیز می‌گردند. استفاده از برخی زخم‌پوش‌ها، نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد. با کاهش نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها نواحی زخم را پر می‌کنند. هم‌زمان با آن، ساختن اپی‌تلیال مجدد شروع می‌شود و مهاجرت کراتینوسیت‌ها اتفاق می‌افتد (۲۲).

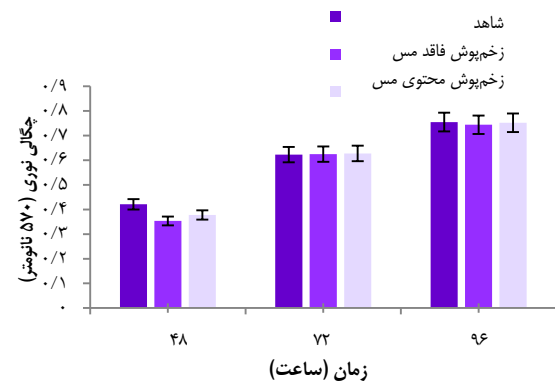
Petersen و همکاران، با بررسی زخم‌پوش پایه‌ی کلاژن در درمان زخم‌های پوستی، مشاهده کردند که کیفیت بافت‌شناسی پوست با توجه به ضخامت اپیدرمی و تعداد سلول اپیدرمی در زخم‌های تیمار شده افزایش پیدا می‌کند (۲۳).



شکل ۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی مربوط به زخم‌پوش حاوی مس

### ترمیم سریع‌تر زخم با زخم‌پوش حاوی مس: شکل ۳ نتایج

بررسی ترمیم زخم در گروه‌های مختلف پس از ۱۴ روز را نشان می‌دهد. چنانچه مشاهده می‌شود، استفاده از این زخم‌پوش نه تنها هیچ گونه واکنش التهابی ایجاد نکرد؛ بلکه مساحت زخم در گروه‌های مطالعه که زخم‌پوش بدون یا حاوی مس دریافت کرده بودند، نسبت به گروه شاهد کمتر بود. کوچک‌ترین اندازه‌ی زخم مربوط به زخم‌پوش محتوی مس بود. چنانچه در شکل نشان داده شده است، تولید عروق خونی و فولیکول مو، سازمان یافتن رشته‌های کلاژن و قطر اپیدرم در گروه‌های دریافت کننده‌ی زخم‌پوش بیشتر بود و در گروه دریافت کننده‌ی زخم‌پوش حاوی یون مس بیشتر از همه‌ی موارد بود.



شکل ۲. بررسی زیست‌سازگاری زخم‌پوش فاقد مس و زخم‌پوش محتوی مس در زمان‌های ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت به روش آزمون **3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT)**. تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌ها در زمان‌های مختلف مشاهده نشد.

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، زخم‌پوش کلاژن- ژلاتین- شیشه‌ی زیستی حاوی مس، به روش فریزدرای ساخته شد و اثر آن بر بهبود زخم پوستی در موش بررسی گردید. این زخم‌پوش، ساختار متخلخلی

گیرد. شیشه‌های زیست‌فعال، منابع با ارزشی می‌باشند؛ چرا که می‌توانند به همراه اکسیدهای فلزی یک راهبرد هوشمند رهایش و انتقال کنترل شده‌ی یون‌های فلزی باشند (۲۸-۳۰).

مس در سنتز و پایدارسازی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی پوست و رگ‌زایی نقش دارد. همچنین، در تحریک تکثیر فیبروبلاست‌های درم، کلاژن‌سازی، تولید فیبرهای الاستین، عملکرد مؤثر ماتریکس خارج سلولی و کراس‌لینک شدن کلاژن و الاستین مؤثر است. به علاوه، مس به عنوان عامل مشترک (Cofactor) آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پوست نظیر سوپراکسید دیسموتاز به منظور عملکرد مؤثر در مقابل رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند (۳۱). Gopal و همکاران، مشاهده کردند که داربست نانوکامپوزیت کیتوزان و مس، به طور مؤثری روند بهبود زخم را تسریع می‌بخشد (۱۱). نتایج مطالعه‌ی حاضر مبنی بر اثر مثبت مس بر تسریع روند بهبود و ترمیم زخم پوستی، با مطالعه‌ی پیش‌گفته (۱۱)، هم‌خوانی دارد.

نتیجه‌گیری نهایی این که داربست متخلخل شبه اسفنجی کلاژن-ژلاتین-شیشه‌ی زیستی، ساختار و زیست‌سازگاری مناسبی در محیط خارج و داخل بدن دارد و باعث تسریع روند بهبود و ترمیم زخم پوستی می‌شود و افزودن یون مس به آن، این اثر را تشدید می‌کند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب با شماره‌ی ۲۶۰۸ در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد. از این‌رو، صمیمانه از حمایت مسؤلان و پرسنل آن مرکز قدردانی می‌گردد.

در راستای نتایج مطالعه‌ی حاضر، شریفی فردوئی و همکاران گزارش کردند که داربست پلی‌کاپرولاکتون پوشش داده شده با ژلاتین-کیتوزان، حمایت سلولی بیشتری دارد. کیتوزان با ایجاد اتصال متقاطع، موجب پایداری داربست می‌شود و به ایجاد تخلخل کمک می‌کند و ژلاتین به دلایل دارا بودن سکانس شبیه Arginyl-Glycyl-Aspartic acid (RGD) در بهبود اتصال سلول به داربست کمک می‌کند (۲۴).

در این مطالعه، مشاهده شد که اپی‌تلیال‌سازی، انسجام پوست، تعداد فولیکول‌های مو و غدد چربی، کلاژن‌سازی و عروق‌زایی در زخم با استفاده از مس افزایش می‌یابد. این نتایج با نتایج مشاهده شده در قسمت زیست‌سازگاری هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی قلی‌پور کنعانی و همکاران نیز زخم‌های ترمیم شده با داربست در روز دهم پس از جراحی به حد نهایی ترمیم شدند؛ در حالی که زخم‌های گروه شاهد پس از ۱۵ روز به این حد ترمیم رسیدند (۲۵). Zhao و همکاران نیز گزارش کردند که میکروفیبرهای شیشه‌ی بورات فعال زیستی و مس، باعث تحریک رگ‌زایی و التیام تمام ضخامت نقص پوستی در جوندگان می‌گردد (۱۳). در سایر مطالعات، اثرات مثبت داربست‌های پلیمری بر تسریع روند ترمیم زخم (۲۶) و افزایش کارایی این داربست‌ها با استفاده از بارگذاری نانوذرات شیشه‌ی زیستی حاوی یون‌های فلزی گزارش شده است (۲۷).

حضور شیشه‌های زیستی در بافت‌های نرم باعث واکنش التهابی نمی‌شود. قدرت و نیروی شکست زیر جلدی با گذشت ۵ روز توسط شیشه‌های زیست‌فعال بیشتر می‌شود. پتانسیل ضد باکتریایی کاتیون‌های فلزی، می‌تواند در درمان زخم‌ها و جلوگیری از عفونت به عنوان جایگزینی برای ترکیبات ضد باکتریایی شیمیایی مد نظر قرار

### References

1. Mohebichamkhorami F, Alizadeh A. Skin Substitutes; an Updated Review of Products from Year 1980 to Year 2017. *JABR*, 2017; 4 (3): 615-623.
2. Dorai AA. Wound care with traditional, complementary and alternative medicine. *Indian J Plast Surg* 2012; 45(2): 418-24.
3. Hutchinson JJ. Prevalence of wound infection under occlusive dressings: A collective survey of reported research. *Wounds* 1989; 1: 123-33.
4. Chen ZG, Wang PW, Wei B, Mo XM, Cui FZ. Electrospun collagen-chitosan nanofiber: A biomimetic extracellular matrix for endothelial cell and smooth muscle cell. *Acta Biomater* 2010; 6(2): 372-82.
5. Wasswa J, Tang J, Gu X. Utilization of fish processing by-products in the gelatin industry. *Food Rev Int* 2007; 23(2): 159-74.
6. Chiou BS, Avena-Bustillos RJ, Shey J, Yee E, Bechtel PJ, Imam SH, et al. Rheological and mechanical properties of cross-linked fish gelatins. *Polymer* 2006; 47(18): 6379-86.
7. Blaker JJ, Nazhat SN, Boccaccini AR. Development and characterisation of silver-doped bioactive glass-coated sutures for tissue engineering and wound healing applications. *Biomaterials* 2004; 25(7-8): 1319-29.
8. Mortazavi V, Nahrkhalaji MM, Fathi MH, Mousavi SB, Esfahani BN. Antibacterial effects of sol-gel-derived bioactive glass nanoparticle on aerobic bacteria. *J Biomed Mater Res A* 2010; 94(1): 160-8.
9. Day RM. Bioactive glass stimulates the secretion of angiogenic growth factors and angiogenesis in vitro. *Tissue Eng* 2005; 11(5-6): 768-77.
10. Bejarano J, Detsch R, Boccaccini AR, Palza H. PDLLA scaffolds with Cu- and Zn-doped bioactive glasses having multifunctional properties for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2017; 105(3): 746-56.

11. Gopal A, Kant V, Gopalakrishnan A, Tandan SK, Kumar D. Chitosan-based copper nanocomposite accelerates healing in excision wound model in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 731: 8-19.
12. Gerhardt LC, Boccaccini AR. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials (Basel)* 2010; 3(7): 3867-910.
13. Zhao S, Li L, Wang H, Zhang Y, Cheng X, Zhou N, et al. Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model. *Biomaterials* 2015; 53: 379-91.
14. Sharifi E, Azami M, Kajbafzadeh AM, Moztaaradeh F, Faridi-Majidi R, Shamousi A, et al. Preparation of a biomimetic composite scaffold from gelatin/collagen and bioactive glass fibers for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 59: 533-41.
15. Barabadi Z, Azami M, Sharifi E, Karimi R, Lotfibakhshaiesh N, Roozafzoon R, et al. Fabrication of hydrogel based nanocomposite scaffold containing bioactive glass nanoparticles for myocardial tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 69: 1137-46.
16. Sharifi E, Ebrahimi-Barough S, Panahi M, Azami M, Ai A, Barabadi Z, et al. In vitro evaluation of human endometrial stem cell-derived osteoblast-like cells' behavior on gelatin/collagen/bioglass nanofibers' scaffolds. *J Biomed Mater Res A* 2016; 104(9): 2210-9.
17. Barabadi Z, Sharifi E, Azami M, Ai J. Copper-doped 45S5 bioglass nanoparticles for tissue engineering applications: A comparative study. *Biointerface Res Appl Chem* 2016; 6(3, SI): 1185-9.
18. Karimpour A, Talebpour Amiri F, Ghaffari E, Alizadeh A, Jamalpour Z, Mirhosseini M, et al. Growth and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue on chitosan scaffolds. *J Babol Univ Med Sci* 2016; 18(9): 32-8. [In Persian].
19. Wang HM, Chou YT, Wen ZH, Wang CZ, Chen CH, Ho ML. Novel biodegradable porous scaffold applied to skin regeneration. *PLoS One* 2013; 8(6): e56330.
20. Rao KP. Recent developments of collagen-based materials for medical applications and drug delivery systems. *J Biomater Sci Polym Ed* 1995; 7(7): 623-45.
21. Held M, Rahmanian-Schwarz A, Schiefer J, Rath R, Werner JO, Rahmanian S, et al. A novel collagen-gelatin scaffold for the treatment of deep dermal wounds-an evaluation in a minipig model. *Dermatol Surg* 2016; 42(6): 751-6.
22. Huang MH, Yang MC. Evaluation of glucan/poly(vinyl alcohol) blend wound dressing using rat models. *Int J Pharm* 2008; 346(1-2): 38-46.
23. Petersen W, Rahmanian-Schwarz A, Werner JO, Schiefer J, Rothenberger J, Hubner G, et al. The use of collagen-based matrices in the treatment of full-thickness wounds. *Burns* 2016; 42(6): 1257-64.
24. Sharifi Ferdoye F, Irani S, Zandi M, Soleimani M. Synthesis and Surface Modification of Polycaprolactone Nanofibers for Tissue Engineering. *J Ardabil Univ Med Sci.* 2014; 14(3): 217-28. [In Persian].
25. Gholipur-Kanani A, Bahrami SH, Jogtaei MT, Samadi Kochsaraei A. Nanofibrous scaffolds based on poly(caprolactone)/chitosan/poly(vinyl alcohol) blend for skin tissue engineering. *Iran J Polym Sci Tec* 2013; 26(2): 159-70. [In Persian].
26. Kim KO, Lee Y, Hwang JW, Kim H, Kim SM, Chang SW, et al. Wound healing properties of a 3-D scaffold comprising soluble silkworm gland hydrolysate and human collagen. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014; 116: 318-26.
27. Zhou Z, He S, Ou B, Huang T, Zeng W, Liu L, et al. Influence of nano-bioactive glass (NBG) content on properties of gelatin-hyaluronic acid/NBG composite scaffolds. *Journal of Macromolecular Science, Part B* 2014; 53(6): 1145-55.
28. Baino F, Novajra G, Miguez-Pacheco V, Boccaccini AR, Vitale-Brovarone C. Bioactive glasses: Special applications outside the skeletal system. *J Non Cryst Solids* 2016; 432: 15-30.
29. Yu H, Peng J, Xu Y, Chang J, Li H. Bioglass activated skin tissue engineering constructs for wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016; 8(1): 703-15.
30. Li H, He J, Yu H, Green CR, Chang J. Bioglass promotes wound healing by affecting gap junction connexin 43 mediated endothelial cell behavior. *Biomaterials* 2016; 84: 64-75.
31. Borkow G. Using copper to improve the well-being of the skin. *Curr Chem Biol* 2014; 8(2): 89-102.

## The Effect of Tissue-Engineered Wound Dressing Comprising Copper, on the Healing Process of Full-Thickness Wound in Mouse Model

Akram Alizadeh<sup>1</sup>, Samiramis Pourmotabed<sup>2</sup>, Golnaz Khorasanizadeh<sup>3</sup>,  
Maryam Anjomshoa<sup>4</sup>, Esmael Sharifi<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Production of skin dressings or substitutes is one of the most important tissue engineering fields. Since copper is an important agent in skin extracellular matrix synthesis, we investigated the effect of collagen-gelatin-bioglass scaffolds containing copper in accelerating the healing process of full-thickness skin wound in mouse model.

**Methods:** We used 12 mice with two identical skin wounds on their back (with 5 mm diameter, circular, and full-thickness), one wound as control, second dressed with collagen-gelatin-bioglass scaffold, and third dressed with collagen-gelatin-bioglass scaffold containing copper. After 14 days, the wound healing process was analyzed using both macroscopic and microscopic (after hematoxylin and eosin staining) methods.

**Findings:** The wound dressings had porous structure, and were biocompatible. They improved the healing process of full-thickness wound in mouse model. This process was statistically much better in the dressings comprising copper ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Since wounds dressed with collagen-gelatin-bioglass scaffold containing copper improved wound healing in animal models, it can be suggested as a new approach in design and synthesis of wound dressings for human.

**Keywords:** Wound dressing, Tissue engineering, Bioglass, Copper

**Citation:** Alizadeh A, Pourmotabed S, Khorasanizadeh G, Anjomshoa M, Sharifi E. **The Effect of Tissue-Engineered Wound Dressing Comprising Copper, on the Healing Process of Full-Thickness Wound in Mouse Model.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(478): 472-7.

1- Assistant Professor, Department of Tissue Engineering, School of Advanced Technologies, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- General Practitioner, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Esmael Sharifi, Email: Esmael.sharifi@gmail.com