



مقاله اصلی

تأثیر کوثرستین بر ترمیم زخم در موش‌های دیابتی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۲۱

خلاصه

مقدمه: هدف تحقیق حاضر مطالعه تأثیر کوثرستین بر ترمیم زخم در موش‌های دیابتی شده بود.

روش کار: در این مطالعه ۲۱ موش نر بالغ به شکل تصادفی به سه گروه پایه سالم، مداخله-دیابتی و کنترل-دیابتی تقسیم می‌شوند. ابتدا، ۱۴ موش با تزریق زیر جلدی استریل‌شده استریل‌شده به مقدار ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم القا شد. در قسمت میانی پشت همه موش‌های زخمی به وسعت ۳ سانتی متر مربع ایجاد گردید، چهار هفته بعد از القاء دیابت، در گروه مداخله، به مدت ۲۱ روز موش‌ها تحت تیمار با کوثرستین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند؛ اما موش‌های گروه کنترل مداخله دریافت نکردند. در نهایت، سطح زخم و درصد بهبودی در روزهای ۴، ۸، ۱۲، ۱۶ و ۲۱ اندازه‌گیری شد.

نتایج: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین درصد بهبودی زخم‌های گروه‌های کنترل و دیابتیک تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F_{(18, 2)} = 68.06$, $P = 0.001$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد که درصد بهبودی زخم در گروه سالم نسبت به گروه‌های دیابتیک به طور معنی‌داری بیشتر بود؛ همچنین، درصد بهبودی گروه دیابتیک دریافت‌کننده کوثرستین نسبت به گروه‌های دیابتیک کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این تحقیق، نشان داده شد که کوثرستین می‌تواند به بهبود زخم‌های پوستی در موش‌های دیابتی کمک کند. این اثرات احتمالاً از طریق مهار پاسخ التهابی، تسریع آنژیوجنز، افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها و تمایز آن‌ها به میوفیبرواست‌ها و همچنین رسوب کلاژن حاصل می‌شود.

کلمات کلیدی

کوثرستین، زخم، دیابت، موش، مکانیسم
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

پریا محمدی^{۱*}

علی رضایی^۲

داریوش مهاجری^۳

^۱دکتری عمومی رشته دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

^۲دکتری تخصصی رشته جراحی دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

^۳دکتری تخصصی رشته پاتوبیولوژی دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

نویسنده مسئول: پریا محمدی، دکتری عمومی رشته دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

Email: p.mohammadi8606@iau.ir

مقدمه

ترمیم زخم یک فرآیند پیچیده، پویا و بیولوژیکی است که شامل بازسازی و بهبودی بافت های آسیب دیده یا شکسته پس از جراحات پوستی و سایر بافت های نرم در انسان ها و حیوانات می باشد (۱). این فرآیند شامل چهار مرحله مختلف و همپوشان است: هموستاز، التهاب، و تکثیر، که به دنبال آن بازسازی یا تجزیه بافت زخم برای کمک به احیای عملکرد مانع پوستی انجام می شود (۲). اگر فرآیند ترمیم زخم تحت تأثیر منفی قرار گیرد، ممکن است منجر به زخم های مزمن شود (۳). تحقیقات نشان داده اند که زخم های مزمن با تأخیر در بهبودی معمولاً در مرحله التهاب یا تکثیر باقی می ماند (۴)، از دست رفتن عملکرد فیبروبلاست ها، عفونت باکتریایی مداوم، متابولیسم محلی پایین و التهاب طولانی مدت زخم از جمله علل اصلی تأخیر در بهبودی زخم و تشکیل اسکارهای بیش از حد هستند (۶، ۷). بدون شک، زخم ها هزینه و درد زیادی را برای بیماران به همراه دارند و هزینه های ناشی از عدم بهبودی زخم های مزمن بار مالی سنگینی بر سیستم بهداشت جهانی تحمیل می کند. عدم بهبودی زخم های مزمن به یکی از مشکلات فوری در عمل بالینی تبدیل شده است (۸).

متأسفانه، بیشتر داروهای سنتزی که در عمل بالینی برای تسریع بهبود زخم استفاده می شوند، تنها به عنوان حمایت کننده در فرآیند بهبود عمل می کنند (۹، ۱۰). بهبود زخم یک فرآیند چندعاملی است که شامل عواملی مانند پاسخ های ایمنی و استرس اکسیداتیو نیز می شود (۱۱). از این رو، کارایی داروهای سنتزی به نظر ناکافی یا بی اثر می رسد. داروهای دیگری که برای درمان زخم به کار می روند، عمدتاً بر کاهش یا کوتاه کردن مدت التهاب تمرکز دارند، از جمله داروهای ضدالتهابی (غیراستروئیدی و استروئیدی)، آنتی بیوتیک ها و نگهدارنده ها. بیشتر این داروها نمی توانند به طور مستقیم به بهبود کمک کنند و معمولاً با مسائلی مانند مقاومت دارویی، آلرژی و سایر عوارض جانبی همراه هستند، که این امر دانشمندان را به جستجوی داروهای جایگزین ترغیب می کند (۱۲، ۱۳). امروزه، متخصصان پزشکی به

داروهای گیاهی توجه زیادی نشان داده اند، زیرا این داروها به عنوان گزینه هایی ایمن، کم هزینه و مناسب برای زخم های مزمن شناخته می شوند (۱۴). در سال های اخیر، توجه به تحقیقات گیاهی در سطح جهانی افزایش یافته و شواهد فراوانی نشان دهنده پتانسیل عظیم گیاهان دارویی در سیستم های سنتی مختلف است (۱۵). به دلیل فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد التهابی، این گیاهان به طور گسترده ای برای درمان زخم و حفاظت از بافت در رشته های مختلف پزشکی مانند پوست، داخلی و آنورکتال استفاده می شوند تا بیماری های پوستی را کاهش دهند و زمان بهبودی را به حداقل برسانند و عوارض جانبی ناشی از ترکیبات سنتزی را کاهش دهند (۱۶، ۱۷، ۱۸).

کوئرستین یک فلاونول آنتی اکسیدان است که به گروه فلاونوئیدها تعلق دارد و معمولاً به صورت گلیکوزیدهای Que وجود دارد (۱۹). این ترکیب می تواند با گلوکز، زایلوز یا روتینوز ترکیب شده و به یکی از گروه های هیدروکسیل خود متصل شود و اشکال مختلف گلیکوزیدهای Que را ایجاد کند. گلیکوزید کوئرستین-۳-O عمدتاً به عنوان رنگدانه در گل ها، سبزیجات و میوه ها عمل می کند. کوئرستین غذایی بیشتر به صورت گلیکوزیدها و نه به صورت آگلیکن ها وجود دارد و نسبت به سایر فیتوشیمیایی ها دارای زیست دسترس پذیری بالاتری است (۲۰). منابع اصلی آن شامل انگور، توت ها، گیلان، سیب، میوه های مرکبات، پیاز، گندم سیاه، کلم، گوجه فرنگی، شراب قرمز و چای سیاه می باشد. با این حال، غلظت کوئرستین می تواند از یک گیاه به گیاه دیگر و حتی در بخش های مختلف یک گیاه متفاوت باشد. همچنین، کوئرستین یک ماده بلوری و زرد رنگ است که در آب سرد کاملاً نامحلول، در الکل و لیپیدها محلول و در آب داغ به طور جزئی حل می شود و طعمی تلخ دارد (۲۱). این ترکیب، آگلیکن یا آگلوکون است که هیچ مولکول کربوهیدراتی در ساختار خود ندارد و به گل های مختلف رنگ های جذابی می بخشد. رادیکال های آزاد به سرعت با دیگر مواد واکنش نشان می دهند تا الکترون های مورد نیاز خود را به دست آورند و به حالت پایدار برسند. این

درجه سانتی گراد و سیکل روشنائی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند و محدودیت های خاضی نداشتند و آزمایش ها با رعایت قوانین حقوق حیوانات انجام شد. ۲۱ موش به صورت تصادفی به سه گروه پایه سالم، دیابتی- تحت درمان و دیابتی- بدون درمان تقسیم می شوند.

روش ایجاد دیابت

دیابت با تزریق زیر جلد استرپتوزوتوسین به مقدار ۵۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن در ناحیه بین دو گوش ایجاد شد (۲۸، ۲۹)؛ ابتدا به مدت سه روز از محلول آب قند با درجات کاهش یابنده استفاده شد تا از شوک هیپوگلیسمی جلوگیری شود. بعد از ۵ روز، قند خون حیوانات با دستگاه گلوکومتر سنجیده شد و فقط حیواناتی که قند خون بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند وارد مطالعه شدند. این موش ها به مدت ۸ هفته نگهداری شدند تا دیابت آنها مزمن شود.

روش ایجاد زخم

برای ایجاد زخم، ابتدا حیوان را بی هوش نموده و برای ایجاد بی هوشی از داروی کتامین با غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه ۱۰ میلی گرم زایلازین به صورت داخل صفاقی استفاده شد (۳۰)؛ بعد از تراشیدن موهای پشت حیوان و تمیز کردن پش حیوان با پنبه و الکل، زخم های برشی کاملاً عمقی به وسعت ۳ سانتی متر مربع در ناحیه پاراورتبرال به فاصله ۱/۵ سانتی متر از خط وسط پشت ایجاد گردید.

اندازه گیری

در گروه کنترل پس از ایجاد زخم، سطح سطح زخم و درصد بهبودی در روز های ۴، ۸، ۱۲، ۱۶ و ۲۱ اندازه گیری شد. در گروه کوثرستین، یک روز پس از ایجاد زخم به مدت ۲۱ روز کوثرستین (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ارزیابی زخم همانند گروه کنترل انجام شد. سطح زخم به روش فرگوسن و لوگان اندازه گیری شد؛ در روز های فوق ابتدا کاغذ ترانس پرانت روی سطح زخم گذاشته شد و با مائیک از روی سطح زخم نقاشی می شد؛ بعد شکل به کاغذ شطرنجی منتقل شد و از طریق شمارش

واکنش باعث می شود که یک مولکول الکترون خود را از دست بدهد و به رادیکال آزاد تبدیل شود که این امر زنجیره ای از رویدادها را ایجاد می کند که به سلول های زنده آسیب می زند. بر اساس ادبیات موجود، گروه های هیدروکسیل در حلقه های A و B در موقعیت های ۳، ۵، ۷، ۳ و ۴، پیوند دوگانه بین کربن های دوم و سوم و گروه کربونیل در کربن چهارم نقش مهمی در قابلیت های آنتی اکسیدانی کوثرستین دارند (۲۲). این ترکیب همچنین درمان های جالبی برای مسائل بهداشتی مختلف از جمله فعالیت ضدسرطانی، ضد آلرژی، ضد دیابت، ضد چاقی و ضد هیپراوریسمی و آتریت نقرسی ارائه می دهد. تأثیر عمده کوثرستین توانایی آن در مهار گسترش برخی از سرطان ها از جمله سرطان های سینه، گردن رحم، ریه، روده بزرگ، پروستات و کبد است (۲۳، ۲۴). این اثرات ضدسرطانی از طریق مسدود کردن آنزیم هایی که کارسینوژن ها را فعال می کنند و فرآیندهای مختلف مرتبط با سیگنال دهی سلولی اعمال می شود.

کوثرستین، دارای اثرات متنوعی بر سلامت است، از جمله خواص آنتی اکسیدانی و ضد عفونی کننده قوی که می تواند استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش دهد و بهبود زخم را تسهیل کند (۲۵، ۲۶). علاوه بر وجود فراوان آن در غذاهای مختلف، کوثرستین به عنوان داروی بدون نسخه در ایالات متحده نیز در دسترس است (۲۷). هرچند مطالعات پیشین نشان داده اند که استفاده از کوثرستین بر روی زخم ها تأثیر مثبتی بر بهبود زخم دارد (۲۴، ۲۶، ۲۷)، با این حال، هنوز نتیجه گیری نهایی در مورد تأثیر کوثرستین بر بهبود زخم وجود ندارد. بنابراین انجام تحقیقات بیشتری در این زمینه ضروری می باشد. از اینرو، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر کوثرستین بر ترمیم زخم در موش های دیابتی بود.

روش شناسی

این تحقیق به صورت تجربی بود که در آن از ۲۱ موش های نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در محیط با درجه حرارت مناسب حدود ۲۳

مربع های موجود سطح زخم اندازه گیری شد. درصد بهبودی بر اساس سطح زخم در روز اول و سطح زخم در روز اندازه گیری بعد بدست آمد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی آماری داده ها از تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی دانکن در سطح ۰/۰۵ با نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد.

نتایج

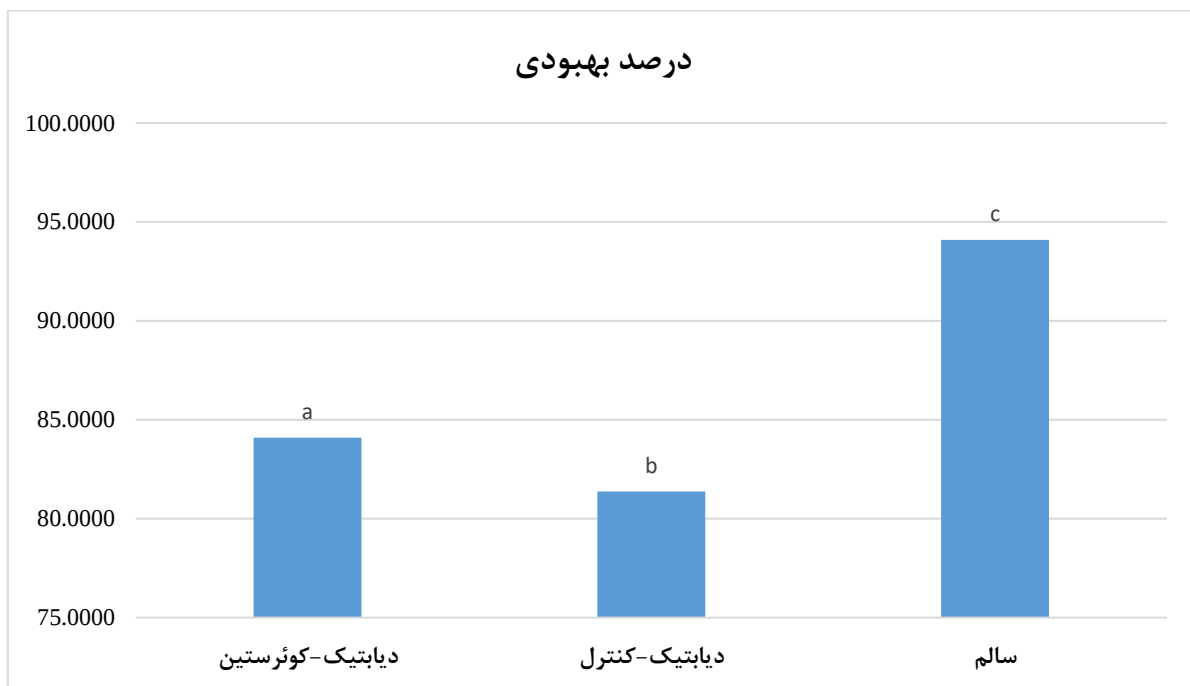
نتایج تحلیل واریانس یکراهه در جدول شماره ۱ نشان داد که بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های کنترل و دیابتیک در روز چهارم تفاوت معنی داری وجود ندارد ($P=0/145$, $F_{(18, 2)}=2/15$). همچنین، بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های کنترل و دیابتیک در روز هشتم تفاوت معنی داری وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد سطح زخم در گروه سالم نسبت به گروه های دیابتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ هرچند، بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های دیابتیک کنترل و کوئرستین در روز هشتم تفاوت معنی داری وجود ندارد. بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های کنترل و دیابتیک در روز

دوازدهم تفاوت معنی داری معنی وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد سطح زخم در گروه سالم نسبت به گروه های دیابتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ همچنین، سطح زخم در گروه دیابتیک دریافت کننده کوئرستین نسبت به گروه های دیابتیک کنترل به طور معنی داری کاهش یافت؛ بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های کنترل و دیابتیک در روز شانزدهم تفاوت معنی داری معنی وجود دارد ($P=0/001$, $F_{(18, 2)}=121/1$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد که در روز شانزدهم سطح زخم در گروه سالم نسبت به گروه های دیابتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ همچنین، سطح زخم در گروه دیابتیک دریافت کننده کوئرستین نسبت به گروه های دیابتیک کنترل به طور معنی داری کاهش یافت. در نهایت، بین سطح زخم بر حسب میلی متر مربع گروه های کنترل و دیابتیک در روز بیست و یکم تفاوت معنی داری معنی وجود دارد ($P=0/001$, $F_{(18, 2)}=69/5$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد که در روز بیست و یکم سطح زخم در گروه سالم نسبت به گروه های دیابتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ همچنین، سطح زخم در گروه دیابتیک دریافت کننده کوئرستین نسبت به گروه های دیابتیک کنترل به طور معنی داری کاهش یافت.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد سطح زخم بر حسب میلی متر مربع در روز ها و گروه های متفاوت

روز	سالم	دیابتی - کنترل	دیابتی - کوئرستین
روز چهارم	۲۹۵/۷±۷/۶ ^a	۳۰۲/۴±۵/۷ ^a	۳۰۳/۲±۶/۰۷ ^a
روز هشتم	۲۶۸/۷±۵/۷ ^b	۲۹۵/۷±۴/۴ ^a	۲۹۲/۸±۴/۷ ^a
روز دوازدهم	۷۹/۸±۱۰/۵ ^c	۱۶۰/۷±۱۲/۶ ^b	۱۳۴/۲±۶/۲ ^a
روز شانزدهم	۳۶/۲±۷/۶ ^c	۱۰۱/۲±۸/۵ ^b	۹۰/۴±۸/۸ ^a
روز بیست و یکم	۱۷/۴±۵/۲ ^c	۵۶/۲±۷/۴ ^b	۴۸/۲±۶/۶ ^a

حروف مشابه نشاندهنده عدم تفاوت بین گروه ها؛ حروف متفاوت نشاندهنده تفاوت معنی دار بین گروه ها



شکل ۱. درصد بهبودی بعد از چهارم تا بیست و یکم (حروف مشابه نشاندهنده عدم تفاوت بین گروه‌ها؛ حروف متفاوت نشاندهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌ها)

نتایج تحلیل واریانس یکراه نشان داد که بین درصد بهبودی زخم گروه‌های کنترل و دیابتیک تفاوت معنی داری معنی وجود دارد ($F_{(18,2)}=68/06, P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی دانکن در شکل شماره ۱ نشان داد که درصد بهبودی زخم در گروه سالم نسبت به گروه‌های دیابتیک به طور معنی داری بیشتر بود؛ همچنین، درصد بهبودی گروه دیابتیک دریافت کننده کوئرتستین نسبت به گروه‌های دیابتیک کنترل به طور معنی داری بیشتر بود.

بحث

هدف این تحقیق بررسی تأثیر کوئرتستین بر روند ترمیم زخم در موش‌های دیابتی بود. نتایج نشان داد که تفاوت معناداری در درصد بهبودی زخم بین گروه‌های کنترل و دیابتی وجود دارد. همچنین، درصد بهبودی زخم در گروه سالم به طور معناداری بیشتر از گروه‌های دیابتی بود. در نهایت، گروه دیابتیک که کوئرتستین دریافت کرده بود، درصد بهبودی بیشتری نسبت به گروه‌های کنترل دیابتی نشان داد. این یافته‌ها

با نتایج تحقیقات قبلی همخوانی دارد (۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴) و تأثیر مثبت کوئرتستین بر ترمیم زخم را تأیید می‌کند. برای تفسیر یافته‌های این تحقیق می‌توان به مکانیسم‌های پیشنهادی در تحقیقات قبلی برای تأثیر مثبت کوئرتستین بر ترمیم زخم اشاره کرد. به عنوان مثال، کوئرتستین باعث بهبود چهار جنبه از بهبود زخم می‌شود، که شامل توزیع سلول‌های التهابی، چگالی عروق خونی، توزیع فیروبلاست‌ها و نسبت کلاژن می‌شود (۳۱، ۳۳). علاوه بر این، شاخص‌های بیوشیمیایی مرتبط با این جنبه‌ها نیز بهبود یافته‌اند. پاسخ التهابی به عنوان اولین مرحله از چندین مرحله همپوشان که شامل بهبود زخم می‌شود، شناخته می‌شود. یکی از دلایل مهم برای دشواری یا عدم بهبود زخم‌ها، وجود مداوم واکنش‌های التهابی است که منجر به توقف روند بهبود زخم و افزایش اسکار می‌شود. قطبیت ماکروفاژها می‌تواند مرحله التهابی ترمیم زخم را تسهیل یا مهار کند. ماکروفاژهای فعال معمولاً دو نوع فنوتیپ مختلف دارند: M1 و M2. ماکروفاژهای M1 که به طور کلاسیک فعال شده‌اند، معمولاً در مرحله التهابی

عروقی می شود (۳۶). در تحقیقات قبلی پیشنهاد شده است که کوثرستین می تواند به طور قابل توجهی بیان VEGF و TGF- β را افزایش دهد که برای آنژیوژنز مؤثر و ترمیم زخم حیاتی است (۳۷، ۳۵). ایمونولوگولین CD-31 یک مولکول چسبندگی در سلول های اندوتلیالی پلاکت است که به طور قابل توجهی در سلول های اندوتلیالی عروقی بیان می شود. افزایش این نشانگر نشان دهنده تشکیل فعال آنژیوژنز است. در نتایج هیستوپاتولوژی پس از درمان با کوثرستین، آنژیوژنز و افزایش CD-31 به وضوح مشاهده شد که این امر تأثیرات فاکتورهای رشد VEGF و TGF- β را پس از درمان با کوثرستین تأیید می کند (۳۵، ۳۸، ۳۹).

بعلاوه، فیبروبلاست ها سلول های بسیار پویایی هستند که نقش اساسی در ترمیم بافت و فیروز ایفا می کنند. هنگامی که پوست دچار آسیب می شود، مانع پوستی تحت تأثیر قرار می گیرد و این امر منجر به جذب و تغییر شکل فیبروبلاست ها می شود. علاوه بر این، تجمع های اکتین عضلانی صاف که در میوفیبرواست ها زیر غشای پلاسمایی تشکیل می شوند، برای نزدیک تر کردن لبه های زخم و انقباض بافت زخم مفید هستند (۳۷، ۳۲). α -SMA به عنوان یک نشانگر برای میوفیبرواست ها عمل می کند و به آن ها نیروی انقباضی قوی تری می دهد و همچنین چسبندگی بین سلولی و ماتریکس سلولی را تقویت می کند، که این امر به میوفیبروم ها کمک می کند تا نقش مهمی در بهبود زخم ایفا کنند. در تحقیقات قبلی توزیع قابل توجهی از فیبروبلاست ها در گروه کوثرستین مشاهده شد که نشان می دهد کوثرستین می تواند به تکثیر فیبروبلاست ها کمک کند. در عین حال، داده های ارائه شده به طور مداوم افزایش α -SMA را در گروه تحت درمان با کوثرستین نشان داد، که به معنای تبدیل اکثر فیبروبلاست های در حال تکثیر به میوفیبرواست ها است (۳۳، ۳۶).

همچنین، فیبروبلاست ها علاوه بر تسريع در تکثیر و انقباض زخم، قادر به ترشح کلاژن هستند که به ترمیم آسیب های پوستی کمک می کند. فیبروبلاست ها و عروق تازه تشکیل شده به بافت گرانولاسیون تجمع می یابند و رسوب کلاژن

در محل زخم تجمع می یابند و از طریق آزادسازی سیتوکین هایی مانند IL-1 β ، IL-6 و TNF- α در پاسخ التهابی نقش میانجی گری ایفا می کنند (۳۴، ۳۵). در مقابل، ماکروفاژهای M2 که به طور جایگزین فعال شده اند، در مرحله ترمیم تجمع می کنند و عمدتاً فاکتورهای رشد (مانند VEGF، TGF- β ، IGF-1 و غیره) و سیتوکین های ضدالتهابی (مانند IL-10، IL-4، IL-12 و غیره) را ترشح می کنند. نقص نسبی یا مطلق فاکتورهای رشد و کاهش فعالیت گیرنده های آن ها از جمله عوامل پاتوفیزیولوژیکی مهمی هستند که به بهبود دشوار زخم ها منجر می شوند. تغییر ماکروفاژها از نوع M1 به M2 به عنوان یک فرآیند سودمند برای بهبود زخم ها در نظر گرفته می شود. این یافته ها نشان می دهند که کوثرستین و مشتقات آن می توانند قطبش ماکروفاژها را از نوع M1 به M2 تغییر دهند و بدین ترتیب التهاب را مهار کرده و به بهبود زخم ها سرعت ببخشند (۳۳، ۳۴).

همچنین، تحقیقات قبلی نشان داده اند که فرایند بهبود زخم نیازمند تأمین گسترده ای از مواد مغذی است و پایداری رابطه عرضه و تقاضا و پیشرفت ترمیم به شدت به عروق خونی جدید به عنوان حاملان حمل و نقل وابسته است. به طور کلی، هرچه عروق خونی غنی تر باشند، تأمین مواد مغذی به موقع تر و کافی تر خواهد بود که این امر به بهبود زخم کمک می کند (۳۴، ۳۵). از این رو، آنژیوژنز برای بهبود زخم حیاتی است. آنژیوژنز در طول فرایند تکثیر ایجاد می شود و VEGF می تواند تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیالی عروقی را تسريع کرده و بازسازی میکرو عروق زخم را القا کند (۳۶، ۳۷). بنابراین، میزان VEGF در بافت های در حال بهبود تأثیر قابل توجهی بر روند بهبودی دارد. علاوه بر این، VEGF همچنین به تجمع فیبروبلاست ها در زخم کمک کرده و باعث بهبود رسوب کلاژن در مرحله تکثیر بهبود زخم می شود. از سوی دیگر، TGF- β نیز یک فاکتور رشد مهم در آنژیوژنز است که می تواند تکثیر، مهاجرت، بقای و تمایز سلول های اندوتلیالی را تسهيل کند. علاوه بر این، TGF- β می تواند تولید VEGF را توسط سلول های هماتopoietic جذب شده تسهيل کند که منجر به آنژیوژنز و بازسازی

است (۳۸، ۳۹). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که زخم‌های بهبود نیافته تحت تأثیر محیط‌های اکسیدکننده قوی قرار دارند که با هیپوکسی بافتی همراه است و باعث تأخیر در بهبود زخم می‌شود. استرس اکسیداتیو می‌تواند از طریق آسیب به پوست، ضایعات ایسکمیک، نوروپاتی و عفونت محلی بر بهبود زخم تأثیر بگذارد. در تحقیقات قبلی، مجموعه‌ای از شاخص‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو، شامل MDA، SOD، GSH و CAT، نشان داده‌اند که کوثرستین می‌تواند به‌طور مؤثری ROS را در زخم‌ها از بین ببرد و از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری کند (۳۷، ۳۸، ۴۰).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این تحقیق، نشان داده شد که کوثرستین می‌تواند به بهبود زخم‌های پوستی در موش‌های دیابتی کمک کند. این اثرات احتمالاً از طریق مهار پاسخ التهابی، تسریع آنژیوجنز، افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها و تمایز آن‌ها به میوفیبرواست‌ها و همچنین رسوب کلاژن حاصل می‌شود. کوثرستین همچنین احتمالاً می‌تواند با پاکسازی مؤثر رادیکال‌های آزاد (ROS) در زخم‌ها، از پراکسیداسیون لیپید جلوگیری کند. بنابراین، کوثرستین به عنوان یک کاندیدای امیدوارکننده برای آزمایش‌های بالینی آینده در نظر گرفته می‌شود. با این حال، با توجه به محدودیت‌های روش‌های تجربی حیوانی و کیفیت شواهد، نتایج این مرور پیش‌بالینی باید با احتیاط تفسیر شوند.

تقدیر و تشکر

نویسنده مقاله از تمامی کسانی که بسترها و فرصت‌های انجام این پژوهش را فراهم نمودند تشکر می‌نماید.

هسته اصلی تشکیل این بافت است، زیرا به عنوان یک داربست در زخم‌ها عمل کرده و استحکام کششی برای بافت گرانولاسیون ایجاد می‌کند و شرایط مناسبی را برای تسریع انتقال از مرحله بهبودی زخم به بازسازی بافت فراهم می‌آورد. علاوه بر نقش حمایتی، کلاژن بسیاری از عملکردهای سلولی دیگر را نیز کنترل می‌کند، از جمله شکل‌گیری سلول، تمایز و مهاجرت (۳۵، ۳۷، ۳۸). سنتز کلاژن نوع I و IV در مرحله بازسازی زخم انجام می‌شود. کلاژن اولیه در زخم، کلاژن IV است که ساختاری بسیار نامنظم و پایداری پایین دارد و به همین دلیل استحکام کششی زخم را نسبت به پوست طبیعی کاهش می‌دهد. به تدریج، کلاژن IV تجزیه شده و محتوای آن کاهش می‌یابد. در همین حال، سنتز کلاژن نوع I افزایش یافته و به تدریج جایگزین کلاژن نوع IV می‌شود. از آنجا که تجزیه کلاژن باعث آزاد شدن هیدروکسی‌پرولین و پپتیدهای آن می‌شود، میزان هیدروکسی‌پرولین به عنوان معیاری برای ارزیابی سطح کلاژن در اطراف زخم استفاده می‌شود (۳۴، ۳۶، ۳۸). بررسی‌های جامع در مورد رنگ‌آمیزی هیستوپاتولوژی مرتبط با رسوب کلاژن نشان داد که کوثرستین می‌تواند سنتز و ترشح هیدروکسی‌پرولین زخم را ترویج کرده و تشکیل کلاژن را تسریع کند.

بعلاوه، گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) عوامل تنظیمی حیاتی در فرآیند بهبود زخم هستند. در واقع، سطوح پایین ROS برای مقابله با میکروارگانیزم‌های مهاجم ضروری است. با این حال، استرس اکسیداتیو بیش از حد و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت می‌تواند منجر به عدم تعادل ردوکس شود که یکی از دلایل اصلی زخم‌های بهبود نیافته

References

1. Ozgok Kangal MK, Regan JP. Wound Healing. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):141-144.
3. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound Healing Phases. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

4. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg.* 2021;35(3):141-144.
5. Waldorf H, Fewkes J. Wound healing. *Adv Dermatol.* 1995;10:77-97.
6. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020;10(9):200223.
7. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics.* 2020;12(8):735.
8. Zitelli J. Wound healing for the clinician. *Adv Dermatol.* 1987;2:243-267.
9. Saghazadeh S, Rinoldi C, Schot M, et al. Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;127:138-166.
10. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci.* 2008;97(8):2892-2923.
11. Pachuau L. Recent developments in novel drug delivery systems for wound healing. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(12):1895-1909.
12. Tiwari R, Pathak K. Local Drug Delivery Strategies towards Wound Healing. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):634.
13. Rathna RP, Kulandhaivel M. Advancements in wound healing: integrating biomolecules, drug delivery carriers, and targeted therapeutics for enhanced tissue repair. *Arch Microbiol.* 2024;206(4):199.
14. Sufiyan M, Kushwaha P, Ahmad M, Mandal P, Vishwakarma KK. Scaffold-Mediated Drug Delivery for Enhanced Wound Healing: A Review. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(5):137.
15. Johnson NR, Wang Y. Drug delivery systems for wound healing. *Curr Pharm Biotechnol.* 2015;16(7):621-629.
16. Whittam AJ, Maan ZN, Duscher D, et al. Challenges and Opportunities in Drug Delivery for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(2):79-88.
17. Girija AR, Balasubramanian S, Cowin AJ. Nanomaterials-based Drug Delivery Approaches for Wound Healing. *Curr Pharm Des.* 2022;28(9):711-726.
18. Kusnadi K, Herdiana Y, Rochima E, Putra ON, Mohd Gazzali A, Muchtaridi M. Collagen-Based Nanoparticles as Drug Delivery System in Wound Healing Applications. *Int J Nanomedicine.* 2024;19:11321-11341.
19. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceutics (Basel).* 2023;16(7):1020.
20. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules.* 2022;27(8):2498.
21. Wang G, Wang Y, Yao L, et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:3997190.
22. Alharbi HOA, Alshebremi M, Babiker AY, Rahmani AH. The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities. *Biomolecules.* 2025;15(1):151.
23. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceutics (Basel).* 2023;16(7):1020.
24. Baqer SH, Al-Shawi SG, Al-Younis ZK. Quercetin, the Potential Powerful Flavonoid for Human and Food: A Review. *Front Biosci (Elite Ed).* 2024;16(3):30.
25. Vollmannová A, Bojňanská T, Musilová J, Lidiková J, Cifrová M. Quercetin as one of the most abundant represented biological valuable plant components with remarkable chemoprotective effects - A review. *Heliyon.* 2024;10(12):e33342.
26. Michala AS, Pritsa A. Quercetin: A Molecule of Great Biochemical and Clinical Value and Its Beneficial Effect on Diabetes and Cancer. *Diseases.* 2022;10(3):37.
27. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules.* 2016;21(5):623.
28. Wang-Fischer Y, Garyantes T. Improving the Reliability and Utility of Streptozotocin-Induced Rat Diabetic Model. *J Diabetes Res.* 2018;2018:8054073.
29. Sharma M, Chan HK, Lavilla CA Jr, Uy MM, Froemming GRA, Okechukwu PN. Induction of a single dose of streptozotocin (50 mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023;37(4):769-778.

30. Gergye CH, Zhao Y, Moore RH, Lee VK. A Comparison of Ketamine or Etomidate Combined with Xylazine for Intraperitoneal Anesthesia in Four Mouse Strains. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2020;59(5):519-530.
31. Polerà N, Badolato M, Perri F, Carullo G, Aiello F. Quercetin and its Natural Sources in Wound Healing Management. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5825-5848.
32. Mi Y, Zhong L, Lu S, et al. Quercetin promotes cutaneous wound healing in mice through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. 2022;290:115066.
33. Kartal B, Alimogullari E, Elçi P, Fatsa T, Ören S. The effects of Quercetin on wound healing in the human umbilical vein endothelial cells. *Cell Tissue Bank*. 2024;25(3):851-860.
34. Chittasupho C, Manthaisong A, Okonogi S, Tadtong S, Samee W. Effects of Quercetin and Curcumin Combination on Antibacterial, Antioxidant, In Vitro Wound Healing and Migration of Human Dermal Fibroblast Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):142.
35. Kant V, Jangir BL, Kumar V, Nigam A, Sharma V. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors. *Growth Factors*. 2020;38(2):105-119.
36. Yin G, Wang Z, Wang Z, Wang X. Topical application of quercetin improves wound healing in pressure ulcer lesions. *Exp Dermatol*. 2018;27(7):779-786.
37. Panthi VK, Imran M, Chaudhary A, Paudel KR, Mohammed Y. The significance of quercetin-loaded advanced nanoformulations for the management of diabetic wounds. *Nanomedicine (Lond)*. 2023;18(4):391-411.
38. Kant V, Jangir BL, Sharma M, Kumar V, Joshi VG. Topical application of quercetin improves wound repair and regeneration in diabetic rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021;43(5):536-553.
39. Fu J, Huang J, Lin M, Xie T, You T. Quercetin Promotes Diabetic Wound Healing via Switching Macrophages From M1 to M2 Polarization. *J Surg Res*. 2020;246:213-223.
40. Doersch KM, Newell-Rogers MK. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in α V and β 1 integrin expression. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(14):1424-1431.

Original Article

The Impact of Quercetin on Wound Healing in Diabetic Mice

Received: 06/05/2025 - Accepted: 11/06/2025

Paria Mohammadi^{1*}
Ali Rezaie²
Daryoush Mohajeri³

¹General Doctor of Veterinary
Medicine, Department of Veterinary
Medicine, TaMS.C., Islamic Azad
University, Tabriz, Iran.
(Corresponding author)

²Specialized Doctorate in Veterinary
Surgery, Department of Veterinary
Medicine, TaMS.C., Islamic Azad
University, Tabriz, Iran

³Specialized Doctorate in Veterinary
Pathobiology, Department of
Veterinary Medicine, TaMS.C., Islamic
Azad University, Tabriz, Iran.

Corresponding author: Paria
Mohammadi, General Doctor of
Veterinary Medicine, Department
of Veterinary Medicine, TaMS.C.,
Islamic Azad University, Tabriz,
Iran.

Email: p.mohammadi8606@iau.ir

Abstract

Introduction: The present study aimed to investigate the effects of quercetin on wound healing in diabetic mice.

Methods: A total of 21 adult male mice were randomly assigned to three groups: healthy control, diabetic intervention, and diabetic control. Diabetes was induced in 14 mice through subcutaneous injection of streptozotocin at a dose of 50 mg/kg. A standardized wound of 3 cm was created on the mid-back of all wounded mice. Four weeks post-diabetes induction, the intervention group received quercetin treatment (50 mg/kg) for 21 days, while the control group did not receive any treatment. Wound area and healing percentage were measured on days 4, 8, 12, 16, and 21.

Results: One-way ANOVA results indicated a significant difference in healing percentages between the control and diabetic groups ($F_{(2,18)}=6.68$, $P=0.001$). Duncan's post-hoc test revealed that the healing percentage in the healthy group was significantly higher than that in the diabetic groups, and the diabetic group receiving quercetin showed a significantly greater healing percentage compared to the diabetic control group.

Conclusion: These findings suggest that quercetin may enhance skin wound healing in diabetic mice, likely through the inhibition of inflammatory responses, promotion of angiogenesis, and increased cell proliferation.

Keywords: Quercetin, wound, diabetes, mouse, mechanism

Acknowledgement: There is no conflict of interest