



# MECHANICS OF SMART STRUCTURES

Available Online at: <http://jmss.qut.ac.ir/>



## Advanced Smart Hydrogel-Based Wound Dressings: A Review of Stimuli-Responsive Strategies and Clinical Applications

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Review Article

#### Authors

**Zahra sadat seyyedzadeh**

Biomedical Engineering Department,  
Meybod University, Meybod, Iran

**Alireza Sabzevari\***

Chemical Engineering Department,  
Hamedan University of Technology,  
Hamedan, Iran

#### \* Correspondence

A.sabzevari@meybod.ac.ir

Postal Code: 8961699557.

Phone: 08138411435

Fax: 08138411435

#### Article History

Received: 07 March 2025

Accepted: 07 April 2025

ePublished: 08 May 2025

### ABSTRACT

Chronic and diabetic wounds represent a major clinical challenge, necessitating innovative therapeutic strategies. Smart hydrogels have emerged as a transformative class of wound dressings capable of dynamically responding to environmental stimuli—such as light, temperature, pH, glucose, and reactive oxygen species (ROS)—thereby enabling accelerated healing and enhanced wound management. This review systematically evaluates the diverse categories of smart hydrogel dressings and their demonstrated efficacy in experimental studies. Key findings highlight that light-responsive hydrogels, incorporating photothermal and photodynamic nanoparticles, exhibit robust antibacterial activity and spatiotemporally controlled drug release. Thermo-sensitive hydrogels, such as poly(N-isopropylacrylamide), promote wound contraction and closure via temperature-dependent structural changes. pH-responsive systems integrate real-time diagnostic capabilities with on-demand therapeutic release through colorimetric indicators and pH-triggered mechanisms. Notably, glucose-responsive hydrogels have achieved 91.4% faster diabetic wound healing by modulating insulin release and glycemic control. ROS-scavenging hydrogels mitigate oxidative stress while fostering tissue regeneration through free radical neutralization. Furthermore, breakthroughs in self-healing hydrogels and sensor-integrated smart systems facilitate real-time wound monitoring and adaptive responses to physiological movements. The incorporation of artificial intelligence further refines precision wound management. Collectively, smart hydrogels represent a paradigm shift in the treatment of complex wounds, offering multifunctional, stimuli-responsive solutions with significant translational potential.

**Keywords:** Smart hydrogel; Wound dressing; Stimuli-responsive; Wound healing; Nanomaterials

را تا ۹۱/۴٪ تسریع بخشیده‌اند. هیدروژل‌های پاسخگو به ROS نیز با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو را کاهش داده و تشکیل بافت جدید را تقویت می‌کنند. فناوری‌های نوین مانند هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده و مجهز به سنسورهای هوشمند، امکان پایش لحظه‌ای زخم و تطابق با حرکات بدن را فراهم ساخته‌اند. این فناوری‌ها با ادغام هوش مصنوعی، مدیریت دقیق‌تر زخم‌های مزمن را ممکن ساخته‌اند. به طور کلی، هیدروژل‌های هوشمند با ویژگی‌های منحصر به فرد، پتانسیل بالایی برای تحول در درمان زخم‌های پیچیده دارند.

#### کلید واژه‌ها

هیدروژل هوشمند، زخم‌پوش، پاسخگویی به محرک، ترمیم زخم، نانومواد

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۸

\* نویسنده مسئول: A.sabzevari@meybod.ac.ir

## ۱ مقدمه

پوست بزرگ‌ترین عضو بدن است که وظیفه تنظیم دمای بدن، محافظت از اندام‌های داخلی بدن در برابر عوامل فیزیکی، شیمیایی، بیولوژیکی، آسیب‌های خارجی و تیز و تهاجم میکروبی را برعهده دارد [۱-۳]. هنگامی که پوست آسیب ببیند زخم ایجاد می‌شود. التیام زخم فرآیندی فیزیولوژیکی پیچیده و پویاست [۲]. هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی چهار مرحله‌ی اصلی ترمیم زخم‌اند که در شکل ۱ نشان داده شده است [۴].

# زخم‌پوش‌های پیشرفته هیدروژلی هوشمند: مروری بر راهبردهای پاسخگو به محرک‌ها و کاربردهای بالینی

زهرا سادات سیدزاده

گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه میبد، میبد، ایران

علیرضا سبزواری\*

گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه میبد، میبد، ایران

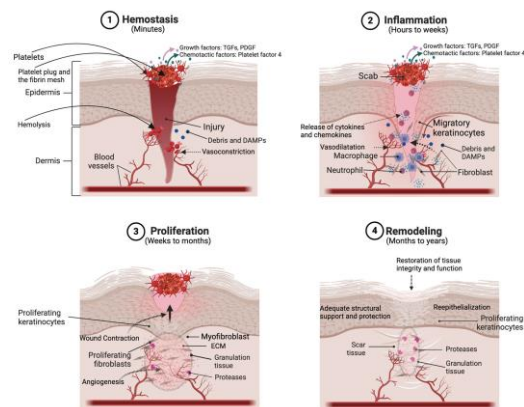
گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران

#### چکیده

زخم‌های پوستی، به‌ویژه زخم‌های مزمن و دیابتی، چالش‌های بالینی قابل توجهی ایجاد می‌کنند که نیازمند توسعه راهکارهای درمانی پیشرفته هستند. هیدروژل‌های هوشمند به‌عنوان نسل جدید پانسمان‌های زخم، با قابلیت پاسخگویی به محرک‌های محیطی مانند نور، دما، pH، گلوکز و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، امیدهای تازه‌ای در تسریع بهبود زخم و مدیریت کارآمد آن ایجاد کرده‌اند. این مقاله به بررسی سیستماتیک انواع زخم‌پوش‌های هیدروژلی هوشمند و عملکرد آنها در مطالعات تجربی می‌پردازد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که هیدروژل‌های حساس به نور با استفاده از نانوذرات فتوترمال و فتودینامیک، اثرات ضدباکتریایی قوی و رهایش کنترل‌شده دارو را فراهم می‌کنند. هیدروژل‌های پاسخگو به دما، مانند پلی(N-ایزوپروپیل‌اکریل‌آمید)، با انقباض در دمای بدن، به بسته شدن زخم کمک می‌کنند. هیدروژل‌های حساس به pH با تغییر رنگ و رهایش دارو در محیط اسیدی یا قلیایی، امکان تشخیص و درمان همزمان را فراهم می‌سازند. در زخم‌های دیابتی، هیدروژل‌های حساس به گلوکز با رهایش کنترل‌شده انسولین و تنظیم سطح قند خون، بهبودی زخم

از جمله انعطاف‌پذیری، ثبات مکانیکی، محافظ در برابر آسیب‌های خارجی و جاذب ترشحات اضافی باشد. همچنین علاوه بر مداخله فعال در فرآیند بهبود زخم، ریزمحیط مرطوبی را فراهم آورد و از ایجاد اسکار جلوگیری کند [۱۳-۱۵]. در پانسمان‌های زخم سنتی با محدودیت‌هایی از جمله تنفس ضعیف، فقدان خواص درمانی ذاتی، زیست‌سازگاری ضعیف، تجزیه ناپذیری زیستی، مدیریت ناکافی رطوبت رو به رو هستیم [۱۶]. در مقابل پانسمان‌های سنتی، پانسمان‌های مدرن هستند که از توانایی تسهیل فرآیند ترمیم برخوردارند و براساس شکل فیزیکی به ۶ گروه فیلم، فوم، فیبر، اسفنج، هیدروکلوئید و هیدروژل طبقه‌بندی می‌شوند [۱۷]. هیدروژل‌ها بدلیل ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند، در طول سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۸]. پانسمان هوشمند نوعی پانسمان زخم است که با استفاده از حسگر داخلی یا بکارگیری ماده‌ای خاص با زخم تعامل برقرار می‌کند، تغییرات را حس کرده و به آنها پاسخ می‌دهد. پانسمان‌های هوشمند به اشکال مختلفی ارائه می‌شود و مزایای قابل توجهی دارد [۱۹، ۲۰]. از این رو یکی از موضوعات جذاب تحقیقاتی که پیشرفت‌های زیادی را به دنبال داشته است مطالعه قابلیت هوشمندسازی زخمپوش‌های هیدروژلی است. چرا که آنها از توانایی خودترمیم شونده، دارورسانی و پاسخگویی به عوامل خارجی مثل نور و تغییرات درون‌زا مثل دما، pH، گلوکز و گونه‌های فعال اکسیژن برخوردارند و می‌توان از این خواص برای تسریع در فرآیند بهبود زخم استفاده کرد.

هیدروژل‌ها، شبکه‌های سه بعدی از پلیمرهای آبدوست هستند که بدلیل خواص منحصر به فردشان از جمله زیست‌سازگاری، ویژگی‌های مکانیکی قابل تنظیم، نفوذپذیری عالی برای عناصر حیاتی مانند اکسیژن، مواد مغذی و آب، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماکروسکوپی و رفتار رئولوژیکی قابل مقایسه با بافت های نرم بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته‌است [۱، ۲، ۲۱-۳۱]. قابلیت جذب و تورم هیدروژل امکان تشکیل محیط آبی را فراهم می‌آورد [۳۲]. هیدروژل‌ها بدلیل خواص متنوعی که دارند،



شکل ۱: مراحل ترمیم زخم؛ ۱- هموستاز، ۲- التهاب، ۳- تکثیر و ۴- بازسازی [۱۵].

برای بازگرداندن ظاهر و عملکرد اولیه محل آسیب دیده، مراقبت از زخم از اهمیت بالایی برخوردار است. اگر فرآیند ترمیم زخم کامل و بدرستی صورت نگیرد، زخم حاد به زخم مزمن تبدیل می‌شود. از طرف دیگر امروزه با رشد جمعیت و پیری زخم‌های حاد، مزمن و سخت ترمیم‌شونده افزایش یافته است. ترمیم ناصحیح و ناکامل زخم، ناراحتی‌های جسمی، روانی، افزایش هزینه و کاهش عملکرد و در نتیجه کاهش کیفیت زندگی را دنبال دارد [۶]. لذا مراقبت کنترل شده از زخم از اهمیت بالایی برخوردار است [۷]. پانسمان زخم/زخمپوش پوششی است که بر روی زخم قرار گرفته و از آن در برابر آسیب‌های خارجی و عفونت محافظت و در صورت امکان به فرآیند ترمیم کمک می‌کند [۹].

در قرن ۱۹ پانسمان‌های سنتی همچون گاز، گچ و باند رایج بودند [۱۰]. دلیل رواج این پانسمان‌ها علاوه بر محافظت در برابر عفونت خارجی، قیمت مناسب و تولید آسان آنها بود [۱۱]. اما چسبندگی قوی آنها به زخم باعث می‌شود که به هنگام برداشتشان، به سطح زخم چسبیده و آسیب‌های ثانویه ایجاد کند [۱۲]. از طرف دیگر این مدل از پانسمان‌های زخم به روند ترمیم زخم کمکی نمی‌کنند، فعالیت باکتری‌کشی ندارند، با محیط‌های متغییر و پیچیده نمی‌توانند سازگار شوند و فاقد توانایی پاسخگویی به محیط چند منظوره هستند. یک پانسمان زخم ایده‌آل باید دارای ویژگی‌هایی

## ۲-۱ زخمپوش‌های هیدروژلی حساس به نور

واکنش‌های پیوند و جداسازی که توسط رابطه پلانک-اینشتین کنترل می‌شود، می‌تواند سبب پاسخگویی هیدروژل به انرژی نور شود. پاسخگویی هیدروژل وابسته به طول موج و شدت نور است. اگرچه چالش عدم توانایی در نفوذ به بافت وجود دارد اما با این حال برای ایجاد حساسیت هیدروژل‌های پاسخگو به نور از تابش نور مرئی به مادون قرمز نزدیک<sup>۲</sup> (NIR) با طول موج ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر استفاده می‌شود که مزایایی از جمله دستکاری غیرتهاجمی، نفوذ در عمق بافت، سمیت نوری کم و شفافیت بافت بالا برخوردار است. کنترل فضایی و زمانی تابش اشعه ماوراء بنفش که طول موج آن کمتر از ۴۰۰ نانومتر است، به دلیل حلالیت ضعیف آغازگر نوری در آب و سمیت تولید شده در طول تجزیه آغازگر نوری، کمترین ارجحیت را دارد. با تاباندن NIR به هیدروژل، اجزای پاسخگو به NIR، فعال شده و تخریب یکپارچگی باکتری‌ها و غیرفعال شدن آنها را بدنبال دارد. در این مطالعه حساسیت به نور در سه مبحث مجزا مورد بررسی قرار می‌گیرد. (i) درمان نوری<sup>۳</sup> (PTT) که انرژی نور را به انرژی گرمایی تبدیل می‌کند، (ii) درمان فتودینامیک<sup>۴</sup> (PDT) که با تولید گونه‌های اکسیژن فعال<sup>۵</sup> (ROS) باکتری‌ها را از بین می‌برد و (iii) رهاسازی دارویی که در این روش به صورت دقیق، دراز مدت و کنترل شده و پس از تابیدن نور به محل زخم دارورسانی انجام می‌شود [۳۶، ۳۷].

### ۲-۱-۱ درمان نوری

استفاده از نانومواد انتقال درمان نوری<sup>۶</sup> بدلیل مزایایی از جمله نفوذپذیری عالی، حداقل عوارض جانبی، آزادسازی دقیق و کنترل شده دارو، آسیب کمتر و زمان درمان کوتاه‌تر نسبت به رادیو

در زمینه‌های مختلفی از جمله دارورسانی خوراکی، داربست‌هایی برای مهندسی بافت، ترمیم زخم، فرمولاسیون قطره چشم، ایمپلنت‌های پزشکی و لنزهای تماسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۳۳]. در سال‌های اخیر استفاده از هیدروژل‌ها به طور چشمگیری افزایش یافته است [۳۴]. هیدروژل‌ها را می‌توان برای انتشار کنترل‌شده عامل درمانی در زخم‌ها در طول زمان، ایجاد اثرات طولانی‌مدت و کاهش دفعات تغییر پانسمان طراحی کرد. علاوه بر این، بسیاری از هیدروژل‌ها شفاف هستند و امکان مشاهده آسان زخم را بدون نیاز به برداشتن پانسمان فراهم می‌کنند [۱۹]. زخمپوش‌های هیدروژلی بدیل فراوانی، تطبیق‌پذیری در مهندسی زیست‌پزشکی زیست‌سازگاری، ماهیت آبدوست و محتوای آب بالای ۹۰٪، معماری متخلخل و نفوذپذیر به گاز، ساختار مشابه ماتریس خارج سلولی<sup>۱</sup> (ECM)، رطوبت مناسب برای زخم، ظرفیت بالای آن در جذب آگزودا، خواص فیزیکی و شیمیایی قابل تنظیم، وجود گروه‌های عاملی که می‌تواند سبب تعامل فعال با محیط اطراف شود و همچنین قابلیت بارگیری دارو، فاکتور رشد، سلول، مولکول‌های فعال، پروتئین و ژن در سال‌های اخیر بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۸، ۲۰، ۳۵].

در این مطالعه، به بررسی زخم‌پوش‌های هیدروژلی هوشمند پرداخته شد که با پاسخگویی به محرک‌های مختلف مانند نور، دما، pH، گلوکز، و گونه‌های فعال اکسیژن، نقش مؤثری در تسریع بهبود زخم ایفا می‌کنند. تمرکز این پژوهش بر طراحی چندمنظوره این هیدروژل‌هاست که علاوه بر دارورسانی کنترل‌شده، قابلیت نظارت بر شرایط زخم و انطباق پویا با تغییرات محیطی را فراهم می‌کنند. این یافته‌ها گامی مهم در جهت تحقق درمان‌های شخصی‌شده برای زخم‌های حاد و مزمن محسوب می‌شوند و پتانسیل بالایی برای کاربردهای بالینی دارند.

<sup>1</sup> Extracellular Matrix

<sup>2</sup> Near-Infrared Reflectance

<sup>3</sup> Photothermal therapy

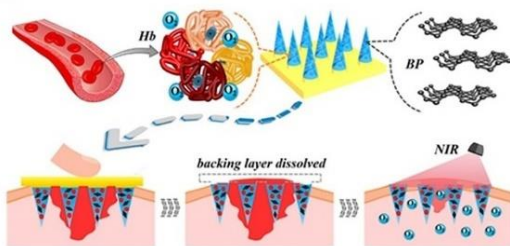
<sup>4</sup> Photodynamic therapy

<sup>5</sup> Reactive oxygen species

<sup>6</sup> Photothermal transduction nanomaterials

می‌توان بارگذاری QDها در شبکه سه یعدی هیدروژل را یک استراتژی برد برد دانست. چرا که از یک طرف هیدروژل‌ها پایداری مکانیکی و شیمیایی QDها را فراهم می‌سازد و از طرف دیگر QDها قادر به بهبود ساختار و عملکرد نسبی هیدروژل‌ها هستند [۴۲].

در این رابطه هانگ و همکاران، یک میکروسوزن<sup>۳</sup> (MN) پاسخ‌دهنده و جداشونده مبتنی بر متاکریلویل ژلاتین<sup>۴</sup> (GelMA) بر روی یک بستر هیدروژلی پلی وینیل الکل (PVA) به عنوان لایه پشتیبان طراحی و توسعه دادند. همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، نقاط کوانتومی فسفر سیاه<sup>۵</sup> (BPQDs) و هموگلوبین (Hb) حامل اکسیژن بر روی نوک MN بارگذاری شد. PVA انحلال پیدا کرده و ناپدید می‌شود اما نوک MN که غیرسمی و زیست‌سازگار است در پوست باقی می‌ماند. اعمال NIR باعث می‌شود BPQDs بصورت موضعی گرم شده و ظرفیت اتصال Hb را کاهش دهد و بصورت کنترل شده اکسیژن‌رسانی صورت می‌گیرد [۴۳].



شکل ۲: تصاویر شماتیک از بهبود زخم به کمک MNهای حاوی Hb و BPQD حامل اکسیژن و قابل جداسازی به کمک NIR در مدل موش دیابتی [۲].

در مطالعه لیانگ و همکاران، بطور دینامیکی، ترکیب پیچیده پروتوکاتچوالدئید<sup>۶</sup> (PA) و آهن فریک، که در پاسخگویی به NIR قوی عمل می‌کند، با کیتوزان چهارتایی شده<sup>۷</sup> (QCS) پیوند زده شد و خاصیت شکست برگشت پذیر و تشکیل مجدد حساس به

درمانی و شیمی درمانی ارجحیت پیدا کرده است [۳۶، ۳۸]. همچنین در زمینه طراحی پانسمان زخم حساس به NIR بدلیل اثرات ضد التهابی و ترمیم زخم بدون اسکار، نتایج مفیدی از خود به نمایش می‌گذارد [۳۹]. در PTT که یک درمان ضدباکتری ایده‌آل است، عامل فتوترمال انرژی نور را به انرژی گرمایی تبدیل کرده و هیپرترمی موضعی برای کشتن باکتری‌ها ایجاد می‌کند [۴۰]. باید به این نکته توجه داشت که دمای بالا به بافت آسیب می‌زند. لذا دما باید مقدار بهینه داشته و در عین کافی بودن، بیش از حد نباشد. با تغییر غلظت و نسبت عوامل فتوترمال، زمان تابش و شدت لیزر می‌توان دمای مناسب برای هیدروژل فتوترمال را با توجه به کاربردی که دارد تعیین کرد. گرمای موضعی ملایم (۴۱ درجه سانتیگراد تا ۴۳ درجه سانتیگراد) باعث افزایش تکثیر سلولی، رگزایی، بهبود زخم و بازسازی استخوان می‌شود. گرمای متوسط (۴۵ درجه سانتیگراد تا ۵۰ درجه سانتیگراد) آسیب ناچیز به سلول‌های بافت طبیعی را در مدت کوتاهی به دنبال دارد اما در کاربردهایی مانند از بین بردن تومور، با آسیب به سلول‌های تومور مفید واقع می‌شود. برای بهبود زخم‌های عفونی، هایپرترمی (بیش از ۵۰ درجه سانتیگراد) می‌تواند به طور موثری بر تکثیر باکتری‌ها غلبه کند [۴۱].

کوانتوم دات<sup>۱</sup> (QD) به نوعی ساختار مولکولی که در ابعاد نانو و صفر بعدی<sup>۲</sup> هستند گفته می‌شود که بین مواد حجیم، مولکول‌ها یا اتم‌های جدا شده قرار می‌گیرند و عمدتاً از سیلیکون و نیمه هادی‌ها تولید می‌شوند. این مواد هنگام دریافت نور، اقدام به بازتابش در طول موج خاصی می‌کنند. با تنظیم شکل، اندازه و ترکیب آنها می‌توان طیف گسیل گسترده ۴۵۰ تا ۱۵۰۰ نانومتر را بدست آورد. به همین دلیل می‌توان با تابش نور به این ذرات، نورهای رنگی خالص با طول موج بسیار دقیقی را تولید کرد.

<sup>1</sup> Quantum dot

<sup>2</sup> Zero-dimensional

<sup>3</sup> Microneedle

<sup>4</sup> Gelatin methacryloyl

<sup>5</sup> Black phosphorus quantum dots

<sup>6</sup> protocatechualdehyde

<sup>7</sup> quaternized chitosan

( $\bullet\text{O}_2$ )، و پراکسید هیدروژن ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) است تولید می‌کند [۴۵، ۴۶]. برای از بین بردن باکتری‌ها به ROS با مقدار بالایی نیاز است و این امر می‌تواند آسیب اکسیداتیو برگشت‌پذیر به سلول‌های بافت اطراف را به دنبال داشته باشد. عملکرد ROS برای سیستم‌های زنده بصورت دوگانه است. افزایش اندک ROS تکثیر و بقای سلولی را باعث می‌شود در حالی که استرس اکسیداتیو ناشی از مقدار بیش از حد آن بر ظرفیت آنتی اکسیدانی سلولی غلبه می‌کند و باعث عوارضی از جمله آسیب به اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها، لیپیدها، DNA و سایر مولکول‌های زیستی می‌شود [۴۷].

استرس اکسیداتیو از بهبود زخم ممانعت می‌کند؛ از این رو در مقایسه با تک درمانی، از ترکیب PDT و PTT با اثر درمانی سینرژیک و التیام زخم استفاده می‌شود. شیانگ و همکارانش، به کمک یون‌های فلزی واسطه<sup>۲</sup> (TMs)، دوپامین (DA) و اسید فولیک (FA) را به یکدیگر متصل کرده و هیدروژل سنتز شده را تحت عنوان DFT نامگذاری کردند. هر دو گروه کربوکسیل در مولکول FA و کاتکول در پلی‌دوپامین<sup>۴</sup> (PDA) به راحتی  $\text{Zn}^{2+}$  را کیلیته می‌کنند تا کمپلکس فلز- لیگاند را تشکیل دهند، در نتیجه به این هیدروژل تزریقی اجازه می‌دهند تا با شکل زخم‌ها مطابقت داشته باشد. علاوه بر این، PDA در هیدروژل پوشش داده شده در اطراف نانوذرات اکسید روی (C/ZnO) اصلاح شده با نقاط کوانتومی کربن (NPs) برای تولید سریع ROS و گرما در زیر نور با امواج الکترو مغناطیس ۶۶۰ و ۸۰۸ نانومتر، به این هیدروژل، هیبریدی بسیار عالی می‌بخشد. این هیدروژل با قرار گرفتن در معرض نور دوگانه توانست عملکرد کاتالیستی، توانایی تولید ROS و افزایش خاصیت ضدباکتریایی تا ۹۹.۹٪ در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از خود نشان داده و تکثیر فیبروبلاست‌ها را تقویت کند [۴۸].

### ۳-۱-۲ رها سازی دارویی

pH از خود نشان داد. این خواص ناشی از پیوندهای پایه کاتکول - Fe و پیوندهای شیف باز<sup>۱</sup> است و باعث بوجود آمدن هیدروژل تزریقی جذاب با خاصیت خودترمیم شونده با عملکردهای انحلال یا حذف بر اساس کاربرد شد. استفاده از PA، علاوه بر ایجاد چسبندگی بافتی، خواص آنتی اکسیدانی بوجود آورد. از طرف دیگر QCS دارای خواص ضدباکتریایی قوی است. این خواص آنتی باکتریال فتوترمال PA@Fe و QCS، برای جایگزین کردن آنتی بیوتیک‌ها بسیار امیدوارکننده واقع شد. همچنین ارزیابی درون تنی نشان داد که این پانسمان زخم می‌تواند به بسته شدن زخم عفونی آلوده به استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین<sup>۲</sup> (MRSA) کمک کند. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، با ترکیب PA@Fe پاسخگو به نور و QCS زخمپوش تهیه و بر روی زخم عفونی و برش داده شده با ضخامت کامل در مدل موش صحرایی گذاشته شد. زخمپوش هوشمند بدست آمده پاسخگویی به نور، زیست‌سازگاری، چسبندگی، قابلیت جابجایی، آنتی اکسیدانی، قابلیت تزریق، خود درمانی، آنتی باکتریال، فتوترمال و بازسازی پوست را از خود نشان داد [۴۴].



شکل ۳: شماتیکی از تهیه و ارزیابی زخمپوش هیدروژلی با پیوند متقابل دو دینامیکی [۴۴].

### ۲-۱-۲ درمان فتودینامیک

این درمان، عملکرد فتوکاتالیستی داشته و به کمک نور، ROS که شامل رادیکال‌های هیدروکسیل ( $\bullet\text{OH}$ )، رادیکال‌های سوپراکسید

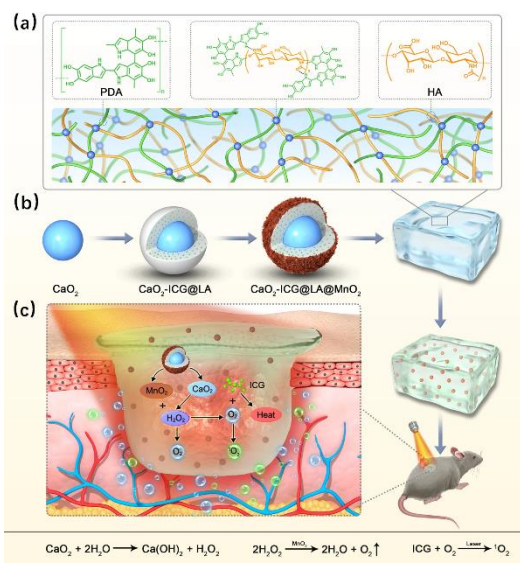
<sup>1</sup> Schiff base

<sup>2</sup> Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

<sup>3</sup> Transition metal ions

<sup>4</sup> polydopamine

و دی‌اکسید منگنز ( $\text{CaO}_2\text{-ICG@LA@MnO}_2$ ) طراحی و ساخته شد. اسید لوریک (LA) نقطه ذوب پایین، حدود ۴۴ درجه سانتیگراد دارد. همانطور که در شکل ۴ دیده می‌شود، بستر هیدروژلی مبتنی بر PDA و HA (a) با نانو ذرات کلسیم پراکسید پوشش داده شده با ICG@LA و  $\text{MnO}_2$  (b) بارگذاری شد. نقطه ذوب پایین LA و خاصیت فتوترمال ICG تحت تابش NIR باعث تورم، از بین رفتن پوشش کلسیم پراکسید و در نهایت آزادسازی کنترل شده آن و اکسیژن رسانی مناسب این زخمپوش هیدروژلی هوشمند حساس به نور می‌شود. رنگ‌آمیزی H&E، رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون و آنالیز ایمونوفلورسانس عملکرد مفید این زخمپوش هیدروژلی را در مطالعات حیوانی تأیید کرد (c) [۵۰].



شکل ۴: (a) تصویر شماتیک از سنتز هیدروژل PDA-HA، پوشش‌دهی ذرات نانو کامپوزیت کلسیم پراکسید. (c) بررسی عملکرد هیدروژل ساخته شده در مدل زخم [۵۰].

آزادسازی میزان کنترل شده‌ی دارو در زمان معین در محل آسیب می‌تواند تاثیر به‌سزایی در تسریع روند بهبود زخم داشته باشد. هیدروژل‌های فوق مولکولی<sup>۱</sup> از خواص ساختاری برگشت‌پذیر، دینامیک و بیومیمتیک برخوردار هستند. ژائو و همکاران، یک هیدروژل سوپرا مولکولی پاسخگوی نوری با شبکه متقابل پویا و مبتنی بر تعاملات انگلی میزبان - میهمان بین گروه‌های آزونین  $\beta$ -سیکلودکسترین<sup>۲</sup> ( $\beta\text{-CD}$ ) که به زنجیره‌های اسید هیالورونیک کونژوگه شده‌اند، طراحی کردند. این هیدروژل با چگالی شبکه فضایی متقابل پویا و با استفاده از خواص ایزومریزاسیون نوری آزونین تحت طول موج‌های مختلف سنتز و روی آن فاکتور رشد اپیدرمی<sup>۳</sup> (EGF) بارگذاری شد. تاباندن نور فرابنفش<sup>۴</sup> (UV) در طول موج ۳۶۵ نانومتر چگالی شبکه متقابل هیدروژل را کم و در نهایت حل می‌کند و EGF به سرعت از محل زخم آزاد می‌گردد. با افزایش میزان EGF در محل زخم افزایش تشکیل بافت دانه‌بندی و رگ‌زایی و در نتیجه بهبود فرآیند ترمیم زخم حاصل می‌گردد [۴۹].

پراکسید کلسیم یک تولیدکننده مولکول اکسیژن است که از ظرفیت آزادسازی بالایی برخوردار است؛ به گونه‌ای که در آب تجزیه می‌شود و مولکول اکسیژن تولید می‌کند. دی‌اکسید منگنز نیز بعنوان کاتالیزگر عمل می‌کند و می‌تواند سرعت اکسیژن‌دهی را افزایش دهد. با این حال انتشار انفجاری مولکول اکسیژن و آسیب اکسیداتیوی که برای سلول‌ها، DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها به دنبال دارد، استفاده از این نانو کامپوزیت را محدود می‌سازد. نانومواد کلسیم پراکسید را به راحتی می‌توان با مواد پاسخگو به محرک‌هایی مثل دما و pH پوشش داد تا در زمان مناسب، اندازه‌ی مناسب مولکول اکسیژن آزادسازی شود. ایندوسیانین سبز<sup>۵</sup> (ICG)، به نور NIR پاسخگو است. در مطالعه‌ی لی و همکاران، یک سیستم هیدروژل مرکب از پلی‌دوپامین-هیالورونیک اسید (PDA-HA) پراکسید کلسیم - ایندوسیانین سبز به همراه نانو ذرات اسید لوریک

<sup>1</sup> supramolecular hydrogel

<sup>2</sup>  $\beta$ -cyclodextrin

<sup>3</sup> Epidermal growth factor

<sup>4</sup> Ultraviolet

<sup>5</sup> Indocyanine green

## ۲-۲ زخمپوش‌های هیدروژلی حساس به حرارت

رایج‌ترین محرک برای تعدیل خواص هیدروژل‌ها دما می‌باشد. چراکه زمان پاسخگویی کوتاه مدت، عملکرد ساده و دمای سوئیچینگ قابل تنظیم آنها بسیار سودبخش است [۲۳، ۳۰]. هیدروژل‌های حساس به حرارت، سیستم‌های پلیمری با قابلیت انحلال در آب و تشکیل ستون فقرات ماکرومولکولی با گروه‌های آبدوست و آبگریز هستند [۵۱]. بدلیل وجود هر دو گروه آبگریز و آبدوست در هیدروژل‌های پاسخگو به دما، افزایش یا کاهش دما بر فعل و انفعالات آبگریز و پیوندهای هیدروژنی بین زنجیره‌های پلیمری تأثیر می‌گذارد که تغییر در ساختار و حجم هیدروژل را بدنبال دارد [۵۲]. هدف از مطالعه بر روی هیدروژل پاسخگو به حرارت، انقباض غیرتهاجمی زخم بدون وارد شدن آسیب به بافت‌های اطراف آن، زیست سازگاری بالا، حذف آسان از بدن و تغییرات سریع ویسکوزیته ناشی از تغییرات دما است [۵۳]. آنها بر اساس داشتن دمای محلول بحرانی کمتر<sup>۱</sup> (LCST) یا دمای محلول بحرانی بالا<sup>۲</sup> (UCST) کار می‌کنند. بدین صورت که به کمک پلیمرهای دارای LCST، زخمپوش‌های هیدروژلی طراحی و در دمای کمتر از LCST درحالی‌که همچنان محلول است به محل آسیب تزریق می‌شود با بالا رفتن دما و عبور از LCST ژل تشکیل می‌گردد. با انقباض هیدروژل، بسته شدن زخم تحریک می‌شود. عملکرد هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر با UCST کاملاً عکس بوده و تبدیل سل به ژل با کاهش دما صورت می‌گیرد. بدین ترتیب، در این گروه از مواد، افزایش دما و عبور از UCST پلیمر ژل شده را به محلول (سل) تبدیل می‌کند [۵۴]. از بارزترین ویژگی‌های این هیدروژل‌های هوشمند، سیالیت آنها در دمای اتاق است. به کمک

این مزیت می‌توان آنها را در محل زخم تزریق کرده و با نزدیک شدن به دمای بدن ژل شوند. این ترموژل‌ها را می‌توان به صورت زیر جلدی یا داخل وریدی برای نفوذ به نواحی نامنظم عمیق زخم تزریق کرد تا به طور کامل حفره‌های زخم را ببندد. همچنین خاصیت ضدباکتریایی، افزایش تکثیر سلولی و قابلیت بارگیری و رهاسازی طولانی مدت دارو از دیگر مزایای آنها بشمار می‌آید. در جدول ۱ LCST برخی از پلیمرهای آبی آورده شده است [۵۵].

جدول ۱ LCST پلیمرهای حساس به دما [۵۵].

نام پلیمر	اختصار	LCST (C°)
پلی (N-ایزوپروپیل‌اکریل آمید)	pNiPAAm	۳۲
پلی (اتیلن گلیکول)	PEG	۱۲۰
پلی (پروپیلن گلیکول)	PPG	۵۰
پلی (اسید متاکریلیک)	PMAA	۷۵
پلی (وینیل الکل)	PVA	۱۲۵
پلی (وینیل پیرولیدون)	PVP	۱۶۰
متیل سلولز	MC	۸۰

همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، پلی (N-ایزوپروپیل‌اکریل آمید)<sup>۲</sup> (PNIPAM) که دارای LCST در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد است، از رایج‌ترین پلیمرهای مورد مطالعه در این زمینه است [۵۶]. در مطالعه لیانگ و همکاران، یک زخمپوش هیدروژلی مبتنی بر PNIPAM شامل کیتوزان-پیوند-β-سیکلودکسترین<sup>۴</sup> (QCS-CD)، آدنین (بدلیل القا خاصیت چسبندگی قوی) و نانولوله‌های پلی‌پیرول چهارتایی شده<sup>۵</sup> (PPYNTs) است از طریق اتصال عرضی دوگانه پیوند هیدروژنی و تعامل میزبان-میهمان طراحی شد. پس از گذشت ۲ ساعت از قرارگرفتن این زخمپوش بر روی زخم، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد PNIPAm منقبض شده و بیش از ۵۰٪

<sup>1</sup> Lower critical solution temperature

<sup>2</sup> Upper critical solution temperature

<sup>3</sup> poly(N-isopropylacrylamide) hybrid hydrogel

<sup>4</sup> Quartered chitosan-graft-cyclodextrin

<sup>5</sup> polypyrrole nanotubes

هرچه از سطح به لایه‌های عمیق‌تر پوست برویم pH افزایش می‌یابد [۶۱، ۶۲].

در مطالعه‌ی وانگ و همکاران، یک هیدروژل چند منظوره با قابلیت تشخیص و درمان همزمان طراحی شد. بدین منظور یک هیدروژل مبتنی بر کیتوزان بعنوان بستر پانسما طراحی شد. سپس بروموتیمول آبی<sup>۲</sup> (BTB) بعنوان یک معرف تشخیصی با خواص حساسیت به pH به آن افزوده شد. از طرفی افزودن پلیمرهای کونژوگه فتوترمال، خاصیت درمان فتوترمال را به این پانسما القا کرد. این هیدروژل بصورت تزریقی وارد حفره‌ی زخم شده و سپس با افزایش دما رفتار سل - ژل از خود نشان داد. تغییر رنگ وابسته به pH و اثرات فتوترمال پس از قرارگیری در معرض NIR، از مزایای این پانسما زخم چند منظوره است [۶۳].

رنگ‌های طبیعی نسبت به رنگ‌های مصنوعی برای کاربردهای پزشکی به دلیل مشخصات ایمنی که دارند، مفیدتر هستند. استفاده از رنگ‌های نشان‌دهنده pH یکی از ساده‌ترین و مقرون به صرفه‌ترین ابزارهای پایش pH است. زغال اخته سرشار از آنتوسیانین است. خواص ضدچسبندگی باکتریایی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن ناشی از محتوای بالای اسیدهای فنولیک و فلاونوئیدها می‌باشد. در مطالعه‌ی ژپون و همکاران، هیدروژلی مبتنی بر کاراگینان<sup>۳</sup> (κC)، صمغ لوبیا ملخ<sup>۴</sup> (LBG) و عصاره زغال اخته<sup>۵</sup> (CB) طراحی شد. این پانسما قادر به نظارت بر عفونت‌های زخم باکتریایی می‌باشد. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است، با افزایش pH و عفونی شدن زخم، رنگ پانسما تیره‌تر می‌شود [۶۴].

اندازه‌ی آن کاهش پیدا می‌کند. خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدالتهابی و رسانایی الکتریکی مشابه پوست از دست آورده‌های این زخمپوش بشمار می‌آید [۵۷]. در تحقیقات دیگری ذاکری و همکاران، RNIPAM را با کولپیمراهی آلژینات سدیم<sup>۱</sup> (Alg-g-pNIPAM) به کمک روش پلیمریزاسیون ATRP پیوند داده و کورکومین (Cur) بعنوان دارو با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، بر روی آن بارگذاری کردند. ویسکوزیته پایین پلیمرها باعث قرارگیری آنها در محل آسیب و پرکردن فضای خالی زخم شد. خنک کردن زخم در کنار کاهش التهاب، رهایش طولانی مدت و ۷۲ ساعته کورکومین، رشد کلاژن و فیبروبلاست‌ها از دیگر دست‌آوردهای این زخمپوش هیدروژلی بشمار می‌آید [۵۸].

### ۲-۳ زخمپوش‌های هیدروژلی حساس به pH

pH پوست در محدوده کمی اسیدی ۴ تا ۶ است [۵۹]. هنگام آسیب‌دیدگی پوست بویژه در زخم‌های مزمن وجود خون، مایع بینابینی، آمونیاک و سایر عوامل، pH آن را تا pH فیزیولوژیکی ۷ تا ۹ افزایش می‌دهند [۶۰]. در صورت قرارگیری باکتری در محل آسیب و عفونت زخم، محصولات جانبی اسیدی مانند اسید لاکتیک و اسید کربنیک تولید شده و pH ناحیه بین ۴ تا ۶ خواهد بود. اما به محض ترمیم زخم، pH پوست به pH اولیه خود بازمی‌گردد. نوسانات pH بیانگر شرایط زخم است. اگر هیدروژلی حساس به pH طراحی شود، می‌تواند از این تغییرات بهره برده و با آزادسازی کنترل شده دارو به سرعت بهبود زخم کمک کند [۲، ۹، ۶۰]. لازم به ذکر است که pH نه تنها در مراحل تغییر ترمیم زخم بلکه در لایه‌های مختلف پوست نیز مقدار متفاوتی دارد. بدین ترتیب که

<sup>1</sup> PNIPAM grafted with sodium alginate

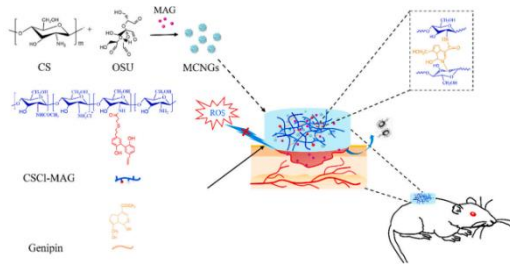
<sup>2</sup> Bromothymol blue

<sup>3</sup> Carrageenan

<sup>4</sup> Locust bean gum

<sup>5</sup> Cranberry

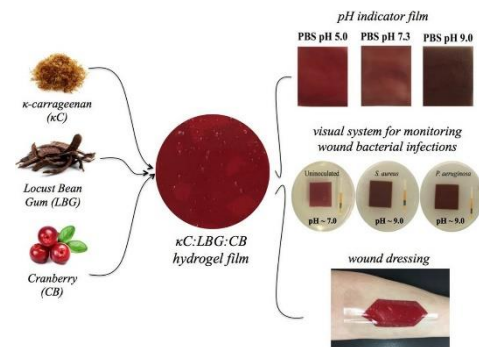
تخریب آهسته CSM-H می‌شود که به آزادسازی مداوم مگنولول اجازه می‌دهد تا محیط ضدباکتری و آنتی‌اکسیدانی را حفظ کند. در مطالعات حیوانی پنج گروه موش مورد مطالعه قرار گرفت. گروه‌ها تحت تیمار با بافر فسفات سالین (PBS)، هیدروژل هیدروکلرید کیتوزان خالص (CSM-H)، مگنولول کپسوله شده در کیتوزان نانوذله<sup>۳</sup> (MCNG)، MCNG-H، تیمار شدند. پس از ۱۵ روز سه گروه MCNG-H، MCNG-H، MCNG-H حاوی مگنولول بودند، به ترتیب ۹۱.۴٪، ۹۸.۲٪ و ۷۵.۴٪ انقباض زخم در هر گروه مشاهده شد. همانطور که انتظار می‌رفت هیدروژل حساس به pH بهترین تسریع بهبود زخم را باعث شد [۶۷].



شکل ۶: توضیح شماتیک تهیه MCNG-H و قرارگیری آن به عنوان پانسمان زخم بر روی زخم موش [۶۷].

لی و همکارانش هیدروژلی تزریقی مبتنی بر اسیدهیالورونیک آلدئید، دی‌هیدرازید اسید آدیپیک و N-کربوکسی اتیل کیتوزان طراحی و آنسولین را درون آن محصور کردند. این پانسمان هیدروژلی طراحی شده پاسخگو به pH است و پیوندهای آسید هیدرازون<sup>۴</sup> و ایمین آزادسازی طولانی مدت آنسولین را سبب شود. آنسولین با کاهش سطح گلوکز می‌تواند به بهبود روند ترمیم زخم پای دیابتی کمک کند [۶۸].

احمدیان و همکارانش، هیدروژلی طبیعی و چند منظوره مبتنی بر ژلاتین - تانیک اسید (GelTA) تهیه کردند. در این پانسمان گروه‌های عاملی Gel و TA با یکدیگر پیوند هیدروژنی برقرار کرده



شکل ۵: پانسمان هیدروژلی از سه ماده اصلی kC، LBG و CB تهیه و بر روی زخم قرار گرفته است. با افزایش pH تغییر رنگ داده است [۶۴].

در مطالعه‌ی احمد عرفه و همکاران، هیدروکسی اتیل سلولوز با اسید ایتاکونیک (IA) پیوند زده شد. سپس عصاره کورکومین بعنوان یک رنگ طبیعی حساس به pH در این هیدروژل بارگذاری شد. این پانسمان در  $pH \leq 7$  به رنگ زرد و در  $pH > 7$  به قرمز تیره تغییر رنگ پیدا کرد [۶۵]. این پانسمان هیدروژلی هوشمند با قابلیت حساسیت به pH برای تشخیص بصری وضعیت زخم و نظارت بر تغییرات pH پیشنهاد شد اما با چالش‌هایی از جمله شستشوی آسان رنگ، اثرات ضعیف التیام زخم و توانایی نظارت نادرست مواجه است [۶۶].

وانگ و همکاران، یک هیدروژل هیدروکلرید کیتوزان (CSM-H) پاسخگو به pH برای بارگذاری مگنولول<sup>۱</sup> (MAG) از طریق پیوند نانوکپسوله‌سازی طراحی کرد. همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است، مگنولول ابتدا روی کیتوزان پیوند زده شد و با جنیپین<sup>۲</sup> پیوند عرضی شد تا یک هیدروژل کیتوزان مگنولول (CSM-H) تشکیل شود و از رشد و اکسیداسیون باکتری‌ها در محل مانع کند. مگنولول بیشتر در کیتوزان با یک رابط متقابل ساکارز اکسیدشده (OSU)، که در CSM-H تعبیه شده بود، به کیتوزان کپسوله شد تا یک هیدروژل پاسخگو به pH را تشکیل دهد. این هیدروژل (MCNG-H) نامیده شد. pH اسیدی در محل زخم باعث

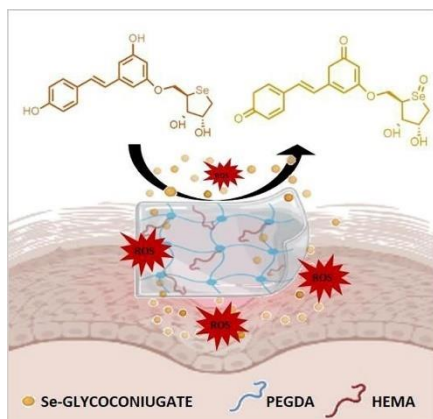
<sup>1</sup> Magnolol

<sup>2</sup> Genipin

<sup>3</sup> Magnolol-loaded chitosan nanocapsules

<sup>4</sup> Acylhydrazone bonds

وارد شد. مطالعات پیشین ثابت کرده است که سلنوقندها<sup>۳</sup> می‌توانند در ترمیم زخم موثر واقع شوند. از یک طرف پلی فنول‌ها دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، رگ‌زایی، تکثیر سلولی و تعدیل درون سلولی ردوکس و از طرف دیگر اسید کافئیک‌ها دارای اثرات ضد سرطان‌زا، ضد میکروبی، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کننده ایمنی هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن هستند. همانطور که در شکل ۷ نشان داده شده است، با استفاده از دو پلیمر سنتزی مختلف پلی (اتیلن گلیکول) دیاکریلات<sup>۴</sup> (PEGDA) و پلی هیدروکسی اتیل متاکریلات<sup>۵</sup> (HEMA) با نسبت مولی ۱:۴/۲ یک لایه هیدروژلی نازک و زیست‌سازگار بعنوان بستر اولیه پانسمان تهیه و دو گلیکوکونژوگه حاوی سلنیوم در آن بارگذاری شد. به این ترتیب یک سیستم پاسخگو به pH بدست آمد. بدین ترتیب زخمپوش هیدروژلی هوشمند و حساس به pH با آزادسازی کنترل شده مولکول‌های بارگذاری شده و حذف ROS به ترمیم زخم کمک می‌کند [۷۱].



شکل ۷: شماتیک ساختار هیدروژل هوشمند حساس به pH و کنترل ROS در زخم‌های حاد و مزمن [۷۱].

و یک هیدروژل شبیه‌ساز ماتریکس خارج سلولی چند منظوره ساخته شد که از قابلیت کپسوله‌سازی آسان داروهای آبدوست القاکننده تکثیر سلولی و بهبود سریع زخم برخوردار است. در این هیدروژل، آزادسازی TA وابسته به تغییرات pH است و با تغییر غلظت TA، خواص فیزیکی و شیمیایی قابل تنظیمی در هیدروژل مشاهده می‌شود. زیست‌سازگاری بالا، تولید کلاژن، ترویج مهارت و تکثیر سلولی، این پانسمان زخم را به یک کاندیدای امیدوارکننده برای درمان زخم‌های عفونی مزمن تبدیل کرده است [۶۹].

در مطالعه‌ی لیو و همکاران، زخمپوش هیدروژلی دو شبکه‌ای آلژینات/پلی‌آکریل آمید (PAAm) بگونه‌ای که شبکه اول شامل اتصال متقابل یونی و شبکه دوم شامل اتصال متقابل کوالانسی بود، سنتز شد. فنل قرمز<sup>۱</sup> (PR) رنگ نشانگر pH است که شامل سه حلقه بنزن با یک گروه سولفونات و دو گروه هیدروکسیل می‌باشد و حساسیت به pH را نشان می‌دهند. PR با متاکریلات (MA)، اصلاح شد تا امکان کوپلیمریزاسیون با ماتریس هیدروژل آلژینات/پلی‌آکریل آمید فراهم شود. این زخمپوش هوشمند در زخم‌های مزمن از طریق رنگ سنجی، قادر به نشان دادن pH است. بگونه‌ای که در pH ۵ تا ۷ زرد، ۷/۴ و ۸ نارنجی و در نهایت در pH ۹ قرمز رنگ می‌شود. علاوه بر آن ساختارهای داخلی متخلخل، نسبت تورم بالا، نرخ انتقال بخار آب مناسب و خواص مکانیکی عالی از دیگر ویژگی‌های این پانسمان زخم است [۷۰].

گلیکوکونژوگه‌ها<sup>۲</sup>، ترکیبات کربوهیدراتی هستند که با پیوند کووالانسی به مواد شیمیایی دیگر همچون پروتئین‌ها، پپتیدها، لیپیدها و ساکاریدها حاصل می‌شوند. این اتصال از طریق فرایندی موسوم به گلیکوزیلاسیون انجام می‌شود. در مطالعه‌ی دیگری برای ساخت زخمپوش هیدروژلی هوشمند، از دو مولکول گلیکوکونژوگه استفاده شد. هر یک از این مولکول‌ها دارای محل‌های فعال متفاوتی بودند؛ اما در هر دوی آنها سلنیوم (Se) در یک حلقه قند

1 Phenol red

2 Glycoconjugates

3 Selenosugar

4 poly(ethylene glycol) diacrylate

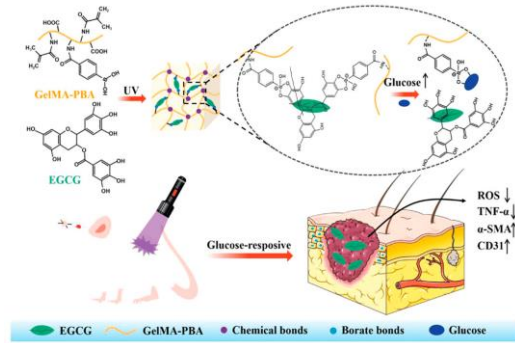
5 poly(hydroxyethyl methacrylate)

## ۲-۴ زخمپوش‌های هیدروژلی حساس به گلوکز

دیابت شیرین، یک اختلال متابولیک شایع و از جمله نگرانی‌های جهانی است که با سطوح بالای گلوکز خون ناشی از تولید ناکافی انسولین همراه می‌باشد [۷۲]. زخم‌های دیابتی شدید مانند زخم پای دیابتی در مواردی ممکن است منجر به قطع عضو شود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴ نتایج نشان می‌داد که میزان قطع عضو در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی ۳۱ درصد است [۷۳]. هیپرگلیسمی، التهاب مزمن، هیپوکسی، عروق ناکافی، نفوذ سلولی و بافت گرانولاسیون شکننده از ویژگی‌های زخم دیابتی است [۶۶]. هیپرگلیسمی وضعیتی است که در آن مقادیر زیاد از حد گلوکز در پلاسمای خون (۷.۸ میلی مول در لیتر) موجود بوده و موجب انسداد میکروواسکولار و ادامه رشد باکتری و در نهایت اختلال در بازسازی بافت می‌شود [۷۴]. طراحی هیدروژلی که بتواند در حین آزادسازی دارو و کمک به فرآیند بهبود زخم به هیپرگلیسمی زخم دیابتی غلبه کند، بسیار حائز اهمیت است. از این رو در طی سال‌های اخیر مطالعاتی در زمینه‌ی طراحی هیدروژل مبتنی بر گلوکز اکسیداز و فنیل بورونیک اسید، با تمرکز بر خواصی از جمله پاسخ‌دهی، ضد باکتری، هموستاز، ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، قابل تزریق، چسبنده و خود ترمیم‌شونده، انجام شده است [۷۵]. ژو و همکارانش، برای تهیه یک پانسمان با خواص آنتی‌اکسیدانی، در یک ماتریس هیدروژلی PEGDA، اسیدگالیم (GA) پیوند زده شده بر روی سطح زنجیره‌های کیتوزان (CS) را گنجاندند. همچنین نانوذرات پلی اتیلن ایمین (PEI) اصلاح شده با فنل بورونیک اسید<sup>۱</sup> (PBA) که حساس به گلوکز است، با انسولین بارگذاری شد. نانوذرات از طریق پیوند بورات بین گروه‌های هیدروکسیل GA و گروه‌های اسید فنیل بورونیک به زنجیره‌های CS-GA متصل شدند.

پانسمان بدست آمده در شرایط هیپرگلیسمید انسولین را از خود آزاد می‌کند. از طرف دیگر پلی فنل تعبیه شده در آن باعث فعالیت آنتی‌اکسیدانی شده و با برقراری مجدد تعادل ردوکس، به ترمیم زخم کمک می‌کند [۷۶].

در مطالعه چن و همکاران پانسمان هیدروژلی با اصلاح متاکریلویل ژلاتین<sup>۲</sup> (GelMA) با اسید ۴-کربوکسی فنی بورونیک<sup>۳</sup> (CPBA) طراحی شد. اپی گالوکاتچین گالات<sup>۴</sup> (EGCG)، یک پلی فنول طبیعی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی است. افزودن آن سبب تشکیل پیوندهای استری بورونیک پاسخگو به گلوکز بین گروه‌های PBA ماتریکس و گروه‌های ارتو دی هیدروکسی EGCG می‌شود. بدین ترتیب پانسمانی با خاصیت پاسخگویی به گلوکز بدست می‌آید که همچنین با از بین بردن ROS اضافی، می‌تواند باعث تسریع بهبود زخم می‌شوند. همانطور که در شکل ۸ نشان داده شده است، زخم با GelMA-PBA EGCG تحت UV قرار گرفته و زخمپوش پاسخگو به گلوکز بدست می‌آید که از یک طرف سبب کاهش ROS و TNF- $\alpha$  و از طرف دیگر سبب افزایش  $\alpha$ -SMA و CD31 می‌شود [۷۷].



شکل ۸: شماتیکی از تهیه تهیه هیدروژل مبتنی بر GelMA-PBA و EGCG و پاسخگو به گلوکز [۷۷].

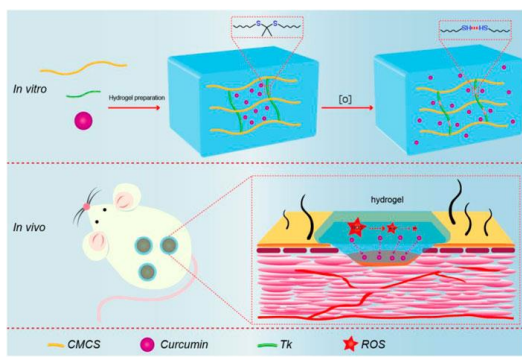
<sup>1</sup> phenylboronic acid

<sup>2</sup> Gelatin methacryloyl

<sup>3</sup> 4-carboxyphenylboronic acid

<sup>4</sup> epigallocatechin-3-gallate

کربوکسی متیل کیتوزان (CMCTS) یک مشتق ویژه از کیتوزات است که با جایگزینی یک یا هر دو گروه عاملی آمینه ( $\text{NH}_2$ ) و هیدروکسیل (OH) در واحدهای گلوکز آمین با کربوکسی متیل (- $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) سنتز می‌شود. این پلیمر از خاصیت ویسکوزیته بالا، سمیت کم و زیست سازگاری مطلوب برخوردار است. Cur یک پلی فنول طبیعی با خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است که از ریزوم<sup>۱</sup> زردچوبه استخراج می‌شود. Cur از طرفی ROS اضافی را از بین می‌برد و از طرف دیگر بیان سلولی سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6 و TNF- $\alpha$ ) را نیز کاهش می‌دهد. در مطالعه‌ی یانگ و همکاران، مطابق شکل ۹ گروه تیوکتون<sup>۲</sup> (Tk) به هیدروژل CMCTS وارد شده و یک هیدروژل حساس به ROS با قابلیت مهار رادیکال آزاد قوی بدست آمد و سپس Cur در آن گنجانده شد. با شکسته شدن گروه تیوکتون هیدروژل تجزیه و Cur آزاد می‌شود. این زخمپوش بعنوان یک فاز پیوسته می‌تواند با ROS واکنش داده و به سرعت آزاد شود. تیمار با  $\text{H}_2\text{O}_2$  در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد سرعت تحویل Cur را افزایش داده و انتقال بخار آب، خواص مکانیکی و زیست سازگاری خوب، تشکیل فولیکول مو، ترویج تشکیل رگ‌های خونی جدید، و چینش بسیار منظم الیاف کلاژن در مدل موش با نقص سوختگی را باعث می‌شود [۸۴].



شکل ۹: تصویر شماتیک از زخمپوش Cur@CMCTS-Tk و انتشار Cur در مدل زخم سوختگی موش [۸۴].

## ۲-۵ زخمپوش‌های هیدروژلی حساس به ROS

در بخش ۱-۲-۱ این مطالعه عملکرد ROS و تاثیرات مقدار آن بر روند ترمیم زخم توضیح داده شد. نانوذرات اکسید سریم دارای قابلیت مهار ROS هستند و از این رو در مطالعاتی از آنها به منظور کنترل کننده ROS استفاده شده است و خواص آنتی اکسیدانی دارند [۷۸-۸۰]. اما این چالش وجود دارد که در صورت وارد شدن آنها به سیستم گردش خون عوارض جانبی ایجاد کنند. در صورت وارد شدن نانوذرات اکسید سریم به خون، به دلیل حلالیت ضعیفشان به کندی از خون پاکسازی می‌شوند [۸۱].

ژائو و همکاران، زخمپوش هیدروژلی متمرکز بر زخم دیابتی طراحی کردند به گونه‌ای که ROS با اجزای هیدروژل واکنش داده و حذف می‌گردند. این هیدروژل مبتنی بر PVA که توسط یک اتصال دهنده عرضی پاسخگو به ROS شبکه‌ای شده است، ایجاد می‌شود. با جدا شدن ROS، پیوند هیدروژل شکسته و بطور آهسته حل می‌شود. بر روی این زخمپوش موپیروسین برای کشتن باکتری‌ها و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) که به بسته شدن زودتر زخم کمک می‌کند بعنوان دارو بارگذاری شد. مکانیسم عمل این سیستم به گونه‌ای است که ابتدا هیدروژل انحلال پیدا می‌کند. در این حال دارو آزاد شده و سطح ROS کاهش می‌یابد و از عفونت باکتریایی جلوگیری می‌شود [۸۲].

هو و همکاران، با ترکیب پلی آکرلیک اسید (PA) نانوذرات نقره (AgNPs) و آهن  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  به همراه پلی گلوتامیک اسید (PG) نانوکامپوزیتی هیدروژلی طراحی کردند که در شرایط فیزیولوژیکی بصورت نیمه جامد است و پس از قرارگیری در معرض  $\text{H}_2\text{O}_2$  هیدروژل شکسته شده فعالیت ضدباکتریایی از خود نشان داد. این زخمپوش هیدروژلی با حذف پاتوژن به بهبود سریع زخم‌های عفونی کمک می‌کند [۸۳].

<sup>1</sup> Rhizome

<sup>2</sup> Thioketone group

هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده از قابلیت بازایی ساختار و عملکرد برخوردارند. در سال‌های اخیر، برخی از هیدروژل‌ها به دلیل توانایی انطباق با حرکت مکرر و خاصیت چسبندگی بافتی قوی توانایی‌های عالی در بهبود زخم را در قسمت‌های متحرک از خود نشان داده‌اند [۸۶]. این قابلیت آن‌ها متکی به تعادل دینامیکی است که توسط تفکیک برگشت‌پذیر و سازماندهی مجدد واحدهای ساختاری صورت گرفته و مکانیسم خودترمیمی را تشکیل می‌دهد و به نوبه خود عملکرد پانسمان‌های هیدروژلی را ارتقا می‌بخشد. اصلی‌ترین مسئله در طراحی این پانسمان‌ها انتخاب روش اتصال عرضی برای سنتز هیدروژل خودترمیم‌شونده است. برای این کار دو استراتژی اصلی وجود دارد: (i) پیوند کووالانسی پویا (پیوندهای شیف باز، پیوندهای آسپیل هیدرازون، استرهای بورونات و غیره) و (ii) پیوندهای غیرکووالانسی (پیوند هیدروژنی، برهمکنش الکترواستاتیکی، هماهنگی فلز، پیوند یونی، برهمکنش میزبان و مهمان، برهمکنش آبگریز و غیره) [۸۷].

صمغ گوار، یک گالاکتومانان محلول در آب است که در زمینه‌های دارویی، حسگرها، جاذب‌ها و مراقبت از پوست مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما سرعت هیدراتاسیون بسیار پایین آن باعث محدودیت در کاربردش شده است. به کمک اسید می‌توان تا حد زیادی سرعت هیدراتاسیون صمغ گوار کاتیونی<sup>۴</sup> (CG) را افزایش داد و سپس با خنثی‌سازی به کمک عوامل قلیایی آن را در pH فیزیولوژیکی به ژل تبدیل کرد. در مطالعه‌ای، لی و همکاران از این استراتژی استفاده کرده و هیدروژلی تزریق‌پذیر و خودترمیم‌شونده طراحی کرده و آن را اسلایم گوار<sup>۵</sup> (GS) نامگذاری کردند. کل فرآیند ژل شدن GS در طول مدت زمان ۱ دقیقه به پایان رسید. استفاده از یون هیدروژن در کنار CG باعث شد تا مدارهای الکترونی خالی یون‌های هیدروژن بتوانند با گروه‌های هیدروکسیل در زنجیره مولکولی پیوند هیدروژنی برقرار کنند و هیدراتاسیون گروه‌های

علی‌رغم کاربرد گسترده و امیدوارکننده‌ی هیدروژل‌های کیتوزانی در علم پزشکی، این پلیمرها بدلیل خواص مکانیکی ضعیف با چالش رو به رو هستند. برای غلبه بر این چالش استفاده از پلی آکریل آمید برای تهیه هیدروژل‌های دو شبکه‌ای<sup>۱</sup> (DN) بر اساس هیدروژل‌های چسبنده کاتکول-کیتوسان (C-CS) پیشنهاد شد. در مطالعه‌ی لو و همکاران، سیستم DN با ترکیب پلی آکریل آمید در هیدروژل C-CS، به‌ترتیب با استفاده از بیس (آکریلویل) سیستامین<sup>۲</sup> (BAC) و سیستامین<sup>۳</sup> (Cys) به‌دست آمد. استفاده از PAAM و کاتکول به ترتیب باعث افزایش خاصیت مکانیکی زخم‌پوش، چسبندگی بافت و سلول و استفاده از پیوندهای دی سولفید سبب ایجاد خاصیت پاسخگویی هیدروژل به ROS شد. این سیستم پاسخگویی دوگانه است. چراکه نانوذرات پاسخگو به pH نیز در آن بارگذاری شد. خواص مکانیکی بهبود یافته، تکثیر و چسبندگی سلولی، تنظیم التهاب، تقویت بیان IL-10 از نتایج این زخم‌پوش هوشمند پاسخگویی دوگانه به ROS و pH می‌باشد [۸۵].

## ۲-۶ زخم‌پوش‌های هیدروژلی خودترمیم‌شونده برای زخم‌های دارای حرکت

یکی دیگر از چالش‌های موجود در زمینه زخم‌پوش، جدا شدن آنها از زخم‌های دارای حرکت است. در قسمت‌های کششی مانند گردن، آرنج، زانو، مچ دست و پا که تحت تنش، فشار و سایر استرس‌های کششی ناشی از حرکت قرار می‌گیرند، پانسمان به راحتی از محل زخم جدا می‌شود. پانسمان‌های عادی به اندازه کافی منعطف نیستند که بتوانند با حرکت‌های محل آسیب تطابق پیدا کنند و در نتیجه دچار آسیب شده و از محل زخم جدا می‌شوند.

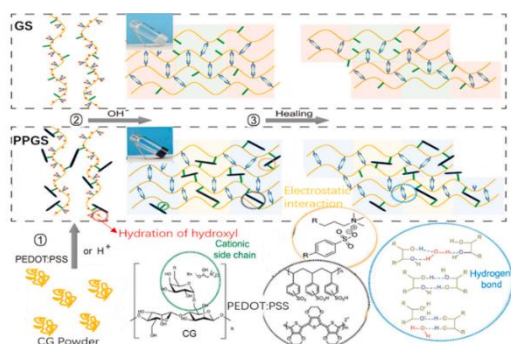
<sup>1</sup> Double-network

<sup>2</sup> Bis(acryloyl)cystamine

<sup>3</sup> Cystamine

<sup>4</sup> Cationic guar gum

<sup>5</sup> Guar slime



شکل ۱۰: هیدروژل GS/PEDOT:PSS که از طریق اتصالات عرضی فیزیکی متعدد، از جمله پیوند هیدروژنی و برهمکنش الکترواستاتیکی ساخته شده است [۸۸].

## ۲-۷ زخمپوش‌های هیدروژلی با قابلیت نظارت بر زخم

ارزیابی دقیق و به موقع زخم در حین فرآیند ترمیم زخم از اهمیت بالایی برخوردار است. پانسمان با قابلیت نظارت زخم، امکان مدیریت زخم و تشخیص رویدادهای نامطلوب مانند عفونت و التهاب را فراهم می‌آورد [۸۹]. ادغام سنسورهای پوشیدنی با پانسمان زخم به نظارت بدون تماس بر زخم مزمن پوست کمک می‌کند. این حسگرها قادر به ارزیابی بی‌درنگ و غیرتهاجمی پارامترهای مختلف زخم، از سطوح دما و رطوبت گرفته تا نشانگرهای بیوشیمیایی هستند. این ویژگی منجر به نظارت مستمر و از راه دور زخم شده و اطلاعات لازم را در مورد پیشرفت پویا بیماری‌های مزمن پوست جمع‌آوری می‌کند. بدین ترتیب می‌توان از فناوری‌های هوش مصنوعی<sup>۲</sup> (AI) بعنوان یک رویکرد علمی بالقوه برای بهبود مراقبت از زخم‌های مزمن، استفاده کرد. روش‌ها و الگوریتم‌های AI با نشان دادن شرایط دقیق زخم به پزشکان در تشخیص، پیش‌بینی و مدیریت زخم کمک کرده و پزشک می‌تواند در زمان مناسب اقدامات و مداخلات لازم را انجام دهد تا از بروز آسیب‌های ثانویه و خطرات احتمالی جلوگیری کند. کاربرد

هیدروکسیل و انحلال سریع CG را باعث شوند. از طرف دیگر مواد رسانا در بهبود فرآیند ترمیم زخم مفید هستند. بدین منظور در این مطالعه از محلول اسیدی پلی ۳،۴-اتیلن دی اکسی تیوفن<sup>۱</sup> (PEDOT) بعنوان یک عامل اسیدی و از پلی استایرن سولفونات (PSS) بعنوان یک رسانای الکتریکی در کنار GS استفاده شد. همانطور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، زنجیره‌های جانبی کاتیونی CG می‌تواند از طریق برهمکنش الکترواستاتیکی با PEDOT:PSS تعامل برقرار کنند. همچنین گروه‌های هیدروکسیل موجود در آن هم دهیدراته شده و از طریق پیوند هیدروژنی به یکدیگر متصل می‌شوند. این برهمکنش‌ها باعث می‌شوند که در صورت شکسته شدن پیوند هیدروژنی (بدلیل نیروهای خارجی) پیوند هیدروژنی جدیدی به سرعت تشکیل شود. این امر قابلیت خودترمیمی با سرعت بالا را به این پانسمان هیدروژلی می‌بخشد. بگونه‌ای که هیدروژل بازسازی شده تا ۲۰٪ قابلیت کشش دارند. از این هیدروژل تزریقی، زیست‌سازگار، خود ترمیم شونده و رسانا بعنوان یک پانسمان زخم کارآمد بر روی زخم ایجاد شده در پشت موش که حرکات مکرر را تجربه می‌کند استفاده شد. بررسی این زخمپوش هوشمند بر روی زخم گردن موش (که در عرض یک دقیقه ده‌ها تنش، فشردگی و پیچ خوردگی در آن رخ می‌دهد)، کمک به تشکیل بافت دانه بندی و رسوب کلاژن، توانایی خود ترمیمی، ظرفیت چسبندگی خوب و خواص مکانیکی مناسبی از خود به نمایش گذاشت [۸۸].

<sup>1</sup> poly(3,4-ethylenedioxythiophene)

<sup>2</sup> Artificial intelligence

سازگاری، زیست فعالی، خواص ضد باکتری، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و رگ زایی و کمک به ترمیم زخم‌های دیابتی در مدل موش آزمایشگاهی از دست آوردهای این زخمپوش به شمار می‌آید [۹۱].

## ۲ نتیجه

پیچیدگی فرآیند ترمیم پوست و اهمیت مدیریت زخم سبب ضرورت طراحی زخمپوش‌های پیشرفته شده است که علاوه بر محافظت از ناحیه آسیب‌دیده بتواند به التیام زخم و افزایش سرعت بهبودی آن نیز کمک کند. هیدروژل‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند در زمینه پزشکی و مهندسی پزشکی بسیار امیدوارکننده هستند. هیدروژل‌های هوشمند با تغییر شرایط زخم، از خود واکنش نشان داده و این پاسخگویی به تغییرات علاوه بر ممانعت از به تاخیر افتادن التیام زخم، بلکه به تسریع روند ترمیم و بازسازی مجدد پوست کمک می‌کنند. هیدروژل‌های هوشمند می‌توانند به محرک‌های خارجی از جمله نور، حرارت، pH، گلوکز، ROS حساسیت نشان داده و با فعل و انفعالاتی به تغییرات موجود در شرایط زخم پاسخ بدهند. دسته‌ای از این پانسمان‌های هوشمند از قابلیت خودترمیمی و به یا نمایش گذاشتن شرایط ناحیه زخم به کمک سنسورها برخوردار هستند. بالینحال زخمپوش هیدروژلی هوشمند بدلیل نوظهور بودنشان همچنان باید مورد مطالعات بیشتری قرار بگیرند تا بتوان آنها را به مرحله اجرا درآورد.

## منابع

- [1] Seyedzadeh ZS, Sabzevari A, Kabiri K, Ansari M, Eslami H. Fabrication of Antibacterial and Flexible Hydrogels Based on Citric Acid Containing Tannic Acid for Wound Dressing. *Polymers for Advanced Technologies*. 2024 Nov;35(11):e6636.

الکترونیک بی سیم نوید قابل توجهی را برای کسب آنتی داده‌های بلادرنگ در مورد علائم حیاتی، پویایی حرکت بدن و انتقال سیگنال‌های اضطراری ارائه کرده است. این پیشرفت تکنولوژیک بطور چشمگیری در زمینه‌ی مدیریت زخم کارآمد می‌باشد. الگوریتم‌های AI، زمانی که بر روی مجموعه داده‌های متنوع آموزش داده می‌شوند، می‌توانند الگوها و همبستگی‌های پیچیده را در پارامترهای نظارت شده متمایز کنند [۹۰].

GA یک ترکیب فنلی طبیعی با خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد باکتریایی است که با پیوند با یون‌های فلزی مثل  $Ag^+$ ،  $Cu^{2+}$  و  $Fe^{3+}$  می‌تواند نانوذرات فلزی - فنولی<sup>۱</sup> (MPNs) را بوجود آورد. این پیوندها به دلیل رقابت بین پروتون‌ها و یون‌های فلزی برای گروه فنل، در شرایط اسیدی تجزیه می‌شوند؛ بدین ترتیب با استفاده از این خاصیت می‌توان پانسمان پاسخگو به pH تهیه کرد. در مطالعه‌ی دنگ و همکاران، GA با یون کبالت ( $Co^{2+}$ ) ترکیب شده و پانسمان هیدروژل هوشمند فعال با نور با قابلیت نظارت بصری بر pH ساخته شد. این پانسمان هیدروژل از یک هیدروژل شبکه دوگانه با پیوند متقابل با استفاده از متاکریلات ژلاتین (GelMA) و متاکریلات کیتوزان (CMCSMA) به عنوان ماتریس، مجموعه‌ای از اسید گالیک و یون کبالت<sup>۲</sup> (GACo MPNs) به عنوان یک عامل درمانی و فنل قرمز به عنوان یک شاخص تشکیل شده است. نکته مهمی که در این مطالعه وجود دارد این است که این هیدروژل ویژگی‌های نظارت بصری pH را نشان می‌دهد. این ویژگی می‌تواند به طور یکپارچه با تلفن هوشمند برای تجسم تصویر ادغام شود و ارزیابی pH زخم به صورت قابل اعتماد، با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشینی و به منظور بهبود مدیریت زخم را ممکن سازد. عملکرد استثنایی الگوریتم‌های یادگیری ماشینی در تجزیه و تحلیل سیگنال‌های طیفی در نمونه‌های پیچیده برای ارزیابی قابل اعتماد pH زخم و پایش موثر دیابت در زمان واقعی استفاده می‌شود. عملکرد تزریق عالی، سازگاری شکل، استحکام مکانیکی، زیست

<sup>1</sup> Metal-phenolic nanoparticles

<sup>2</sup> Cobalt-gallic acid based metal-phenolic nanoparticles

- [15] Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, Samoilov A. Modern wound dressings: hydrogel dressings. *Biomedicines*. 2021 Sep 16;9(9):1235.
- [16] Anand K, Sharma R, Sharma N. Recent advancements in natural polymers-based self-healing nano-materials for wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2024 Jun;112(6):e35435.
- [17] Saberian M, Roudsari RS, Haghshenas N, Rosta A, Alizadeh S. How the combination of alginate and chitosan can fabricate a hydrogel with favorable properties for wound healing. *Heliyon*. 2024 Jun 15;10(11).
- [18] Ho TC, Chang CC, Chan HP, Chung TW, Shu CW, Chuang KP, Duh TH, Yang MH, Tyan YC. Hydrogels: properties and applications in biomedicine. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2902.
- [19] Kuddushi M, Shah AA, Ayranci C, Zhang X. Recent advances in novel materials and techniques for developing transparent wound dressings. *Journal of Materials Chemistry B*. 2023;11(27):6201-24.
- [20] Zhang CW, Si M, Chen C, He P, Fei Z, Xu N, He X. Hierarchical Engineering for Biopolymer-based Hydrogels with Tailored Property and Functionality. *Advanced Materials*. 2025:2414897.
- [21] Sabzevari A, Kabiri K, Siahkamari M. Induced superabsorbency in polyester fiber. *Iranian Polymer Journal*. 2016 Jul;25:635-46.
- [22] Sabzevari A, Kabiri K. Converting date seed biomass into highly absorbing hydrogel. *Iranian Polymer Journal*. 2016 Jul;25:597-606.
- [23] Afkhami F, Sabzevari A, Eslami H. A review of thermogel with an applied approach in medical engineering. *Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran*. 2024 May 21;43(1):1-26.
- [24] Sabzevari A, Rayat Pisheh H, Ansari M, Salati A. Progress in bioprinting technology for tissue regeneration. *Journal of Artificial Organs*. 2023 Dec;26(4):255-74.
- [25] Ansari M, Darvishi A, Sabzevari A. A review of advanced hydrogels for cartilage tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024 Feb 8;12:1340893.
- [26] Bidarvandi N, Sabzevari A, Kabiri K, Ghasemzadeh H, Moini N. Preparation of green-stretchable hydrogel based on succinic acid-based monomer with antibacterial properties. *Polymer-Plastics Technology and Materials*. 2024 Sep 1;63(13):1769-79.
- [2] Wang S, Wu WY, Yeo JC, Soo XY, Thitsartarn W, Liu S, Tan BH, Suwardi A, Li Z, Zhu Q, Loh XJ. Responsive hydrogel dressings for intelligent wound management. *BMEMat*. 2023 Jun;1(2):e12021.
- [3] Shan Z, Jiang B, Wang P, Wu W, Jin Y. Sustainable lignin-based composite hydrogels for controlled drug release and self-healing in antimicrobial wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025 Jan 1;285:138327.
- [4] Li J, Yang Y, Zhang G, Sun J, Li Y, Song B. Therapeutic advances of magnetic nanomaterials in chronic wound healing. *Nano Today*. 2025 Feb 1;60:102554.
- [5] Dong H, Wang L, Du L, Wang X, Li Q, Wang X, Zhang J, Nie J, Ma G. Smart polycationic hydrogel dressing for dynamic wound healing. *Small*. 2022 Jun;18(25):2201620.
- [6] Oliveira A, Simões S, Ascenso A, Reis CP. Therapeutic advances in wound healing. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022 Jan 2;33(1):2-2.
- [7] Alam W, Hasson J, Reed M. Clinical approach to chronic wound management in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021 Aug;69(8):2327-34.
- [8] Yuan N, Shao K, Huang S, Chen C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *International journal of biological macromolecules*. 2023 Jun 15;240:124321.
- [9] Dong R, Guo B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today*. 2021 Dec 1;41:101290.
- [10] Rezvani Ghomi E, Khalili S, Nouri Khorasani S, Esmaeely Neisiany R, Ramakrishna S. Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*. 2019 Jul 15;136(27):47738.
- [11] Fani N, Moradi M, Zavari R, Parvizpour F, Soltani A, Arabpour Z, Jafarian A. Current advances in wound healing and regenerative medicine. *Current stem cell research & therapy*. 2024 Apr 1;19(3):277-91.
- [12] Xue M, Pei X, Zhang J, Niu C, Wang H, Nie L, Ding J. Double cross-linked cellulose hydrogel-supported Fe species for efficient wound healing. *RSC advances*. 2025;15(10):7885-96.
- [13] Kaya S, Derman S. Properties of ideal wound dressing. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(3):1119-31.
- [14] Ribeiro M, Simões M, Vitorino C, Mascarenhas-Melo F. Hydrogels in cutaneous wound healing: Insights into characterization, properties, formulation and therapeutic potential. *Gels*. 2024 Mar 8;10(3):188.

- [37] Yin X, Fan T, Zheng N, Yang J, Yan L, He S, Ai F, Hu J. Palladium nanoparticle based smart hydrogels for NIR light-triggered photothermal/photodynamic therapy and drug release with wound healing capability. *Nanoscale Advances*. 2023;5(6):1729-39.
- [38] Shen KH, Lu CH, Kuo CY, Li BY, Yeh YC. Smart near infrared-responsive nanocomposite hydrogels for therapeutics and diagnostics. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021;9(35):7100-16.
- [39] Jin L, Guo X, Gao D, Liu Y, Ni J, Zhang Z, Huang Y, Xu G, Yang Z, Zhang X, Jiang X. An NIR photothermal-responsive hybrid hydrogel for enhanced wound healing. *Bioactive materials*. 2022 Oct 1;16:162-72.
- [40] Huo J, Jia Q, Huang H, Zhang J, Li P, Dong X, Huang W. Emerging photothermal-derived multimodal synergistic therapy in combating bacterial infections. *Chemical Society Reviews*. 2021;50(15):8762-89.
- [41] Zhang X, Tan B, Wu Y, Zhang M, Liao J. A review on hydrogels with photothermal effect in wound healing and bone tissue engineering. *Polymers*. 2021 Jun 25;13(13):2100.
- [42] Zhang J, Jin J, Wan J, Jiang S, Wu Y, Wang W, Gong X, Wang H. Quantum dots-based hydrogels for sensing applications. *Chemical Engineering Journal*. 2021 Mar 15;408:127351.
- [43] Huang S, Xu S, Hu Y, Zhao X, Chang L, Chen Z, Mei X. Preparation of NIR-responsive, ROS-generating and antibacterial black phosphorus quantum dots for promoting the MRSA-infected wound healing in diabetic rats. *Acta biomaterialia*. 2022 Jan 1;137:199-217.
- [44] Liang Y, Li Z, Huang Y, Yu R, Guo B. Dual-dynamic-bond cross-linked antibacterial adhesive hydrogel sealants with on-demand removability for post-wound-closure and infected wound healing. *ACS nano*. 2021 Mar 25;15(4):7078-93.
- [45] Xu Y, Chen H, Fang Y, Wu J. Hydrogel combined with phototherapy in wound healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2022 Aug;11(16):2200494.
- [46] Zhang H, Liu Y, Qu S. Recent advances in photo-responsive carbon dots for tumor therapy. *Responsive Materials*. 2024 May;2(2):e20240012.
- [47] He Z, Xu Q, Newland B, Foley R, Lara-Sáez I, Curtin JF, Wang W. Reactive oxygen species (ROS): utilizing injectable antioxidative hydrogels and ROS-producing therapies to manage the double-edged sword. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021;9(32):6326-46.
- [27] Dehghani Firoozabadi A, Eslami H, Sabzevari A, Ansari M. Removal of Tetracycline Antibiotic as a Hospital Waste by pH-Sensitive Degradable Composite Hydrogel Using Fenton-Like System. *Journal of Polymer Science*. 2025.
- [28] Tazehabadi MJ, Ansari M, Sabzevari A, Eslami H. Novel pH-Sensitive Poly (Vinyl Alcohol)-Poly (Acrylic Acid) Copolymeric Hydrogels for the In Vitro Delivery of Diclofenac Sodium to the Intestine. *Polymers for Advanced Technologies*. 2025 Feb;36(2):e70071.
- [29] Rayat Pisheh H, Sabzevari A, Ansari M, Kabiri K. Development of HEMA-Succinic Acid-PEG Bio-Based Monomers for High-Performance Hydrogels in Regenerative Medicine. *Biopolymers*. 2025 Jan;116(1):e23631.
- [30] Afkhami F, Eslami H, Sabzevari A, Ansari M. Fabrication and Characterization of Injectable Nanocomposite Hydrogel Containing PEG-PCL-PEG Copolymer/Montmorillonite Nanoparticles for Bone Tissue Regeneration. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2025 Jan 16:1-7.
- [31] Amiri F, Sabzevari A, Kabiri K, Bouhendi H, Siahkamari M. Conversion lignocellulosic bagasse biomass into hydrogel. *Iranian Journal of Polymer Science and Technology*. 2017;29(5):453-65.
- [32] Yuan ZZ, Fan YZ, Cheng SJ, Wei FJ, Gao J, Wang CX, Song BS, Tan SL, Gao SL, Kang JJ, Liu Y. A bibliometric analysis of hydrogel research in various fields: the trends and evolution of hydrogel application. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025 Jan 31;23(1):70.
- [33] Basu T, Goswami D, Majumdar S. Fabrication of crosslinker free hydrogels with diverse properties: An interplay of multiscale physical forces within polymer matrix. *iScience*. 2024 Nov 15;27(11).
- [34] Deligkaris K, Tadele TS, Olthuis W, van den Berg A. Hydrogel-based devices for biomedical applications. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2010 Jun 3;147(2):765-74.
- [35] Zhu T, Ni Y, Biesold GM, Cheng Y, Ge M, Li H, Huang J, Lin Z, Lai Y. Recent advances in conductive hydrogels: classifications, properties, and applications. *Chemical Society Reviews*. 2023;52(2):473-509.
- [36] Saneja A, Kumar R, Arora D, Kumar S, Panda AK, Jaglan S. Recent advances in near-infrared light-responsive nanocarriers for cancer therapy. *Drug Discovery Today*. 2018 May 1;23(5):1115-25.

- acrylamide) thermo-responsive hydrogel as an in-situ forming injectable dressing for wound healing: In vitro characterization and in vivo evaluation. *Carbohydrate Polymers*. 2021 Nov 1;271:118434.
- [59] Seo HS, Lim H, Lim T, Seo K, Yang J, Kang Y, Han SJ, Ju S, Jeong SM. Facile and cost-effective fabrication of wearable alpha-naphtholphthalein-based halochromic sensor for wound pH monitoring. *Nanotechnology*. 2024 Mar 27;35(24):245502.
- [60] Das IJ, Bal T. pH factors in chronic wound and pH-responsive polysaccharide-based hydrogel dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024 Aug 28;135:118.
- [61] Andrabi SM, Majumder S, Gupta KC, Kumar A. Dextran based amphiphilic nano-hybrid hydrogel system incorporated with curcumin and cerium oxide nanoparticles for wound healing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020 Nov 1;195:111263.
- [62] Cui T, Yu J, Wang CF, Chen S, Li Q, Guo K, Qing R, Wang G, Ren J. Micro-gel ensembles for accelerated healing of chronic wound via pH regulation. *Advanced Science*. 2022 Aug;9(22):2201254.
- [63] Wang H, Zhou S, Guo L, Wang Y, Feng L. Intelligent hybrid hydrogels for rapid in situ detection and photothermal therapy of bacterial infection. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020 Aug 7;12(35):39685-94.
- [64] Zepon KM, Martins MM, Marques MS, Heckler JM, Morisso FD, Moreira MG, Ziulkoski AL, Kanis LA. Smart wound dressing based on  $\kappa$ -carrageenan/locust bean gum/cranberry extract for monitoring bacterial infections. *Carbohydrate polymers*. 2019 Feb 15;206:362-70.
- [65] Arafa AA, Nada AA, Ibrahim AY, Zahran MK, Hakeim OA. Greener therapeutic pH-sensing wound dressing based on Curcuma Longa and cellulose hydrogel. *European Polymer Journal*. 2021 Oct 5;159:110744.
- [66] Jin S, Newton MA, Cheng H, Zhang Q, Gao W, Zheng Y, Lu Z, Dai Z, Zhu J. Progress of hydrogel dressings with wound monitoring and treatment functions. *Gels*. 2023 Aug 28;9(9):694.
- [67] Wang M, Huang H, Huang C, Liu S, Peng X. pH-responsive magnolol nanocapsule-embedded magnolol-grafted-chitosan hydrochloride hydrogels for promoting wound healing. *Carbohydrate Polymers*. 2022 Sep 15;292:119643.
- [68] Li Z, Zhao Y, Liu H, Ren M, Wang Z, Wang X, Liu H, Feng Y, Lin Q, Wang C, Wang J. pH-responsive hydrogel loaded with insulin as a bioactive dressing
- [48] Xiang Y, Mao C, Liu X, Cui Z, Jing D, Yang X, Liang Y, Li Z, Zhu S, Zheng Y, Yeung KW. Rapid and superior bacteria killing of carbon quantum dots/ZnO decorated injectable folic acid-conjugated PDA hydrogel through dual-light triggered ROS and membrane permeability. *Small*. 2019 May;15(22):1900322.
- [49] Zhao W, Zhang X, Zhang R, Zhang K, Li Y, Xu FJ. Self-assembled herbal medicine encapsulated by an oxidation-sensitive supramolecular hydrogel for chronic wound treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020 Dec 9;12(51):56898-907.
- [50] Li C, He X, Li Q, Lv M, Shen J, Jin L, He D. A photothermal-response oxygen release platform based on a hydrogel for accelerating wound healing. *NPG Asia Materials*. 2023 Jan 13;15(1):3.
- [51] Gu R, Zhou H, Zhang Z, Lv Y, Pan Y, Li Q, Shi C, Wang Y, Wei L. Research progress related to thermosensitive hydrogel dressings in wound healing: a review. *Nanoscale Advances*. 2023;5(22):6017-37.
- [52] Zhang S, Ge G, Qin Y, Li W, Dong J, Mei J, Ma R, Zhang X, Bai J, Zhu C, Zhang W. Recent advances in responsive hydrogels for diabetic wound healing. *Materials Today Bio*. 2023 Feb 1;18:100508.
- [53] Pardeshi S, Damiri F, Zehravi M, Joshi R, Kapare H, Prajapati MK, Munot N, Berrada M, Giram PS, Rojekar S, Ali F. Functional thermoresponsive hydrogel molecule to material design for biomedical applications. *Polymers*. 2022 Jul 31;14(15):3126.
- [54] Marefat Seyedlar R, Imani M, Atai M, Nodehi A. Temperature-Responsive Hydrogels: Materials, Mechanisms and Biological Applications. *Iranian Journal of Polymer Science and Technology*. 2018 Aug 23;31(3):211-37.
- [55] Huang H, Qi X, Chen Y, Wu Z. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019 Nov 1;27(7):990-9.
- [56] He W, Ma Y, Gao X, Wang X, Dai X, Song J. Application of poly (N-isopropylacrylamide) as thermosensitive smart materials. In *Journal of Physics: Conference Series* 2020 Nov 1 (Vol. 1676, No. 1, p. 012063). IOP Publishing.
- [57] Liang Y, Qiao L, Qiao B, Guo B. Conductive hydrogels for tissue repair. *Chemical Science*. 2023;14(12):3091-116.
- [58] Zakerikhoob M, Abbasi S, Yousefi G, Mokhtari M, Noorbakhsh MS. Curcumin-incorporated crosslinked sodium alginate-g-poly (N-isopropyl

- [80] Shin CS, Veettil RA, Sakthivel TS, Adumbukulath A, Lee R, Zaheer M, Kolanthai E, Seal S, Acharya G. Noninvasive delivery of self-regenerating cerium oxide nanoparticles to modulate oxidative stress in the retina. *ACS Applied Bio Materials*. 2022 Nov 28;5(12):5816-25.
- [81] Molina RM, Konduru NV, Jimenez RJ, Pyrgiotakis G, Demokritou P, Wohlleben W, Brain JD. Bioavailability, distribution and clearance of tracheally instilled, gavigated or injected cerium dioxide nanoparticles and ionic cerium. *Environmental science: nano*. 2014;1(6):561-73.
- [82] Zhao H, Huang J, Li Y, Lv X, Zhou H, Wang H, Xu Y, Wang C, Wang J, Liu Z. ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria infected diabetic wounds. *Biomaterials*. 2020 Nov 1;258:120286.
- [83] Hu J, Liu Z, Yu Q, Ma T. Preparation of reactive oxygen species-responsive antibacterial hydrogels for efficient anti-infection therapy. *Materials Letters*. 2020 Mar 15;263:127254.
- [84] Yang C, Chen Y, Huang H, Fan S, Yang C, Wang L, Li W, Niu W, Liao J. ROS-eliminating carboxymethyl chitosan hydrogel to enhance burn wound-healing efficacy. *Frontiers in pharmacology*. 2021 Jun 14;12:679580.
- [85] Lu B, Han X, Zou D, Luo X, Liu L, Wang J, Maitz MF, Yang P, Huang N, Zhao A. Catechol-chitosan/polyacrylamide hydrogel wound dressing for regulating local inflammation. *Materials Today Bio*. 2022 Dec 1;16:100392.
- [86] Yu P, Wei L, Yang Z, Liu X, Ma H, Zhao J, Liu L, Wang L, Chen R, Cheng Y. Hydrogel wound dressings accelerating healing process of wounds in movable parts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jun 15;25(12):6610.
- [87] Zhang X, Liang Y, Huang S, Guo B. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2024 Aug 3:103267..
- [88] Li S, Wang L, Zheng W, Yang G, Jiang X. Rapid fabrication of self-healing, conductive, and injectable gel as dressings for healing wounds in stretchable parts of the body. *Advanced Functional Materials*. 2020 Aug;30(31):2002370.
- [89] Pang Q, Yang F, Jiang Z, Wu K, Hou R, Zhu Y. Smart wound dressing for advanced wound management: Real-time monitoring and on-demand treatment. *Materials & Design*. 2023 May 1;229:111917.
- for enhancing diabetic wound healing. *Materials & Design*. 2021 Nov 15;210:110104.
- [69] Ahmadian Z, Correia A, Hasany M, Figueiredo P, Dobakhti F, Eskandari MR, Hosseini SH, Abiri R, Khorshid S, Hirvonen J, Santos HA. A hydrogen-bonded extracellular matrix-mimicking bactericidal hydrogel with radical scavenging and hemostatic function for pH-responsive wound healing acceleration. *Advanced healthcare materials*. 2021 Feb;10(3):2001122.
- [70] Liu L, Li X, Nagao M, Elias AL, Narain R, Chung HJ. A pH-Indicating colorimetric tough hydrogel patch towards applications in a substrate for smart wound dressings. *Polymers*. 2017 Oct 26;9(11):558.
- [71] Serpico L, Iacono SD, De Stefano L, De Martino S, Battisti M, Dardano P, Pedatella S, De Nisco M. pH-sensitive release of antioxidant Se-glycoconjugates through a flexible polymeric patch. *European Polymer Journal*. 2022 Sep 5;178:111486.
- [72] Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Science Reports*. 2024 Mar;7(3):e2004.
- [73] Zhang Y, Liu H, Yang Y, Feng C, Cui L. Incidence and risk factors for amputation in Chinese patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2024 Aug 30;15:1405301.
- [74] Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. *Endotext [Internet]*. 2024 Oct 20.
- [75] Morariu S. Advances in the design of phenylboronic acid-based glucose-sensitive hydrogels. *Polymers*. 2023 Jan 23;15(3):582.
- [76] Xu Z, Liu G, Li Q, Wu J. A novel hydrogel with glucose-responsive hyperglycemia regulation and antioxidant activity for enhanced diabetic wound repair. *Nano Research*. 2022 Jun;15(6):5305-15.
- [77] Chen F, Qin J, Wu P, Gao W, Sun G. Glucose-responsive antioxidant hydrogel accelerates diabetic wound healing. *Advanced Healthcare Materials*. 2023 Aug;12(21):2300074.
- [78] Kim YE, Kim J. ROS-scavenging therapeutic hydrogels for modulation of the inflammatory response. *ACS applied materials & interfaces*. 2021 Dec 28;14(20):23002-21.
- [79] Meng X, Wang WD, Li SR, Sun ZJ, Zhang L. Harnessing cerium-based biomaterials for the treatment of bone diseases. *Acta Biomaterialia*. 2024 Jun 5.

- promote diabetic wound healing. *Nano Today*, 2025. 60: p. 102559
- [91] Deng D, Liang L, Su K, Gu H, Wang X, Wang Y, Shang X, Huang W, Chen H, Wu X, Wong WL. Smart hydrogel dressing for machine learning-enabled visual monitoring and promote diabetic wound healing. *Nano Today*. 2025 Feb 1;60:102559.
- [90] Prakashan D, Kaushik A, Gandhi S. Smart sensors and wound dressings: Artificial intelligence-supported chronic skin monitoring–A review. *Chemical Engineering Journal*. 2024 Jul 29:154371. Deng, D., et al., Smart hydrogel dressing for machine learning-enabled visual monitoring and