

مروری بر روش‌های مختلف تهیه هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین برای کاربردهای زیستی

زهرا اجلی، زهرا محمدنیا*

زنجان، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، دانشکده شیمی، صندوق پستی ۴۵۱۳۷-۶۶۷۳۱

*مسئول مکاتبات: z.mohamadnia@iasbs.ac.ir

چکیده

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری نامحلول و سه‌بعدی دارای اتصالات عرضی هستند که قابلیت جذب آب بالایی دارند و به دلیل داشتن قابلیت ارتجاعی مناسب و ساختار شبکه‌ای به‌عنوان ماتریکس خارج سلولی برای کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. خودترمیم‌شوندگی خاصیتی است که ماده را قادر می‌سازد تا به‌طور ذاتی و خودکار آسیب‌ها را بهبود بخشد و خود را به حالت عادی بازگرداند. این ویژگی عمر مفید مواد را افزایش داده و خواص عملکردی اصلی آنها را حفظ می‌کند. برای تهیه هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده می‌توان از انواع مختلف پلیمرهای طبیعی، مصنوعی یا سنتزی، و نیمه‌سنتزی استفاده کرد. ژلاتین پلیمری طبیعی با ساختار پروتئینی، آلدوست، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است و از توالی هجده نوع آمینواسید چون گلیسین، پرولین، هیدروکسی پرولین، آلانین و غیره تشکیل شده است که توسط پیوندهای پپتیدی بهم متصل شده‌اند. ژلاتین از هیدرولیز کلاژن حاصل می‌شود و کلاژن نوعی بافت پیوندی است که بخش اعظم پروتئین‌های پوست، استخوان و غضروف را تشکیل می‌دهد. ژلاتین به دلیل زیست‌سازگاری مناسب، زیست‌تخریب‌پذیری، عدم ایجاد پاسخ ایمنی، قابلیت اصلاح و تهیه مشتقات متعدد، و در دسترس بودن تجاری توانسته در تهیه انواع هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده با کاربردهای مختلف بسیار کارآمد باشد. از این رو در این مقاله مروری، تهیه و کاربرد انواع مختلف هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین در زمینه‌های زیستی مختلف مانند تهیه داربست‌های مهندسی بافت، داروسازی، حسگرهای حرکتی، زخم‌پوش در ترمیم زخم‌های عفونی و دیابتی، پرینت سه‌بعدی برای تهیه داربست، رهایش پایدار پروتئین، چسب‌های مورد استفاده در جراحی‌های لاپاراسکوپی مرور شده است.

کلیدواژه: هیدروژل، ژلاتین، خودترمیم‌شونده، پلیمر طبیعی، زیست‌پزشکی

A Review on Various Methods for Preparation of Self-healing Hydrogels based on Gelatin for Biological Applications

Zahra Ajali, Zahra Mohamadnia*

Department of chemistry, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences (IASBS), P.O. Box

45137-66731, Zanjan, Iran

Abstract

Hydrogels are insoluble and three-dimensional polymer networks that have high water absorption and are used as an extracellular matrix for biomedical applications due to their appropriate elasticity and network structure. Self-healing is a property that enables matter to spontaneously and automatically heal damages and restore itself to its normal state. This feature increases the useful life of materials and preserves their main functional properties. Different types of natural, synthetic or synthetic, and semi-synthetic polymers can be used to prepare self-healing hydrogels. Gelatin is a natural polymer with a protein structure, hydrophilic, biocompatible and biodegradable, and consists of a sequence of eighteen types of amino acids such as glycine, proline, hydroxyproline, alanine, etc., which are connected by peptide bonds. Gelatin is obtained from the hydrolysis of collagen that makes up most of the proteins in skin, bone, and cartilage. Due to its biocompatibility, biodegradability, lack of immune response, the ability to modify and prepare numerous derivatives, and its commercial availability, gelatin has been able to be very efficient in preparing a variety of self-healing hydrogels with various applications. Therefore, in this review article, the preparation and application of different types of gelatin-based self-healing hydrogels in various biological fields such as the preparation of tissue engineering scaffolds, drug delivery, motion sensors, wound dressings in the repair of infectious and diabetic wounds, 3D printing for the preparation of scaffolds, sustained protein release, adhesives used in laparoscopic surgeries have been reviewed.

Keywords: Hydrogel, Gelatin, Self-healing, Natural polymers, Biomedical

۱- هیدروژل

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری نامحلول و سه‌بعدی دارای اتصالات عرضی هستند که قابلیت جذب آب بالایی دارند و به دلیل داشتن قابلیت ارتجاعی مناسب و ساختار شبکه‌ای به عنوان ماتریکس خارج سلولی برای کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱].

۱-۱- هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده

خودترمیم‌شوندگی خاصیتی است که ماده را قادر می‌سازد به طور ذاتی و خودکار آسیب‌ها را بهبود بخشد و خود را به حالت عادی بازگرداند. توسعه موادی که توانایی خودترمیم‌شوندگی در برابر آسیب را دارند نه تنها می‌تواند طول عمر یک ماده را افزایش دهد بلکه خواص مکانیکی اولیه آن را نیز بازسازی و یا حفظ می‌کند. علاوه بر این

می‌تواند با جلوگیری از آسیب ناشی از تجمع ترک‌ها و یا شکستگی منجر به افزایش دوام در کاربردهای خاص شود. در حالت ایده‌آل هیدروژل‌های خودترمیم شونده باید از مواد و تکنیک‌های ارزان قیمت، غیرسمی و غیرخطرناک تولید شوند و از نظر کاربرد زودتر از موعد تخریب نشوند [۱]. علاوه بر این هیدروژل‌های خود ترمیم‌شونده باید:

الف- به آسیب به‌طور مستقل (بدون محرک خارجی) و سریع پاسخ دهند.

ب- به آسیب‌ها از مقیاس میکرو تا ماکرو پاسخ دهند.

ج- دارای خواص مکانیکی، رئولوژیکی و زیست‌سازگاری مناسب باشند.

د- خواص مکانیکی و رئولوژیکی اولیه خود را پس از خودترمیمی حفظ کنند [۲].

۲- فرایندهای خود ترمیمی

فرایندهای خودترمیمی به دو صورت امکان‌پذیر می‌باشند:

۱-۲- خود ترمیمی با استفاده از عوامل ترمیم در ماتریس پلیمری

در ابتدا از پلیمرهای خودترمیم به همراه عامل ترمیم استفاده می‌شد. در این ساز و کار، عوامل واکنش‌پذیر مایع مانند مونومرها، کاتالیزورها و عوامل پخت درون میکروکپسول‌ها، الیاف توخالی یا کانال‌ها در سامانه پلیمری و در حین مرحله ساخت، جاگذاری می‌شوند. به هنگام ایجاد ترک، این محفظه‌ها شکافته می‌شوند و واکنشگر با کمک نیروی موئین درون ترک را پر می‌کند. واکنشگر در مجاورت کاتالیزورها از پیش توزیع شده، استحکام می‌یابد و ترک را ترمیم می‌کند. اما به دلیل برگشت‌ناپذیری، فرایند ترمیم فقط یک بار انجام می‌شود. برای غلبه بر این محدودیت محققان روی تهیه موادی که دارای خودترمیم‌شوندگی ذاتی هستند و می‌توانند به‌طور مکرر ترمیم را انجام دهند متمرکز شده‌اند.

۲-۲- خودترمیم شونده ذاتی

در خودترمیم‌شوندگی ذاتی نیز سیستم‌هایی که می‌توانند با استفاده از اثرات حافظه‌شکل و همچنین برهم‌کنش‌های برگشت‌پذیر، ترمیم شوند مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

۱-۲-۲- اثرات حافظه شکل: خود ترمیمی به کمک اثرات حافظه شکل معمولاً در سیستم‌های بیولوژیکی مشاهده می‌شود مانند بسته شدن زخم در برگ‌ها. در پلیمرهای مصنوعی اثر حافظه شکل در دهه ۱۹۴۰ کشف شد و برای اولین بار در مواد دندان‌ی (رزین متاکریلیک استر) استفاده شد. در دهه ۱۹۶۰ این کشف با توسعه پلی اتیلنی که در اثر گرما منقبض و در لوله‌ها و فیلم‌ها و سایر کاربردها قابل استفاده بود دنبال شد. اگر پلیمرها به‌درستی طراحی شوند می‌توانند شکل دائمی را به خاطر بسپارند و می‌توان این گونه پلیمرها را برای ایجاد یک فرم موقت دستکاری کرد. اگر شرایط مناسبی توسط محرک‌های بیرونی و درونی مثلاً نور و گرما یا تغییر شکل ایجاد شود پلیمر به شکل اولیه خود تبدیل می‌شود [۳].

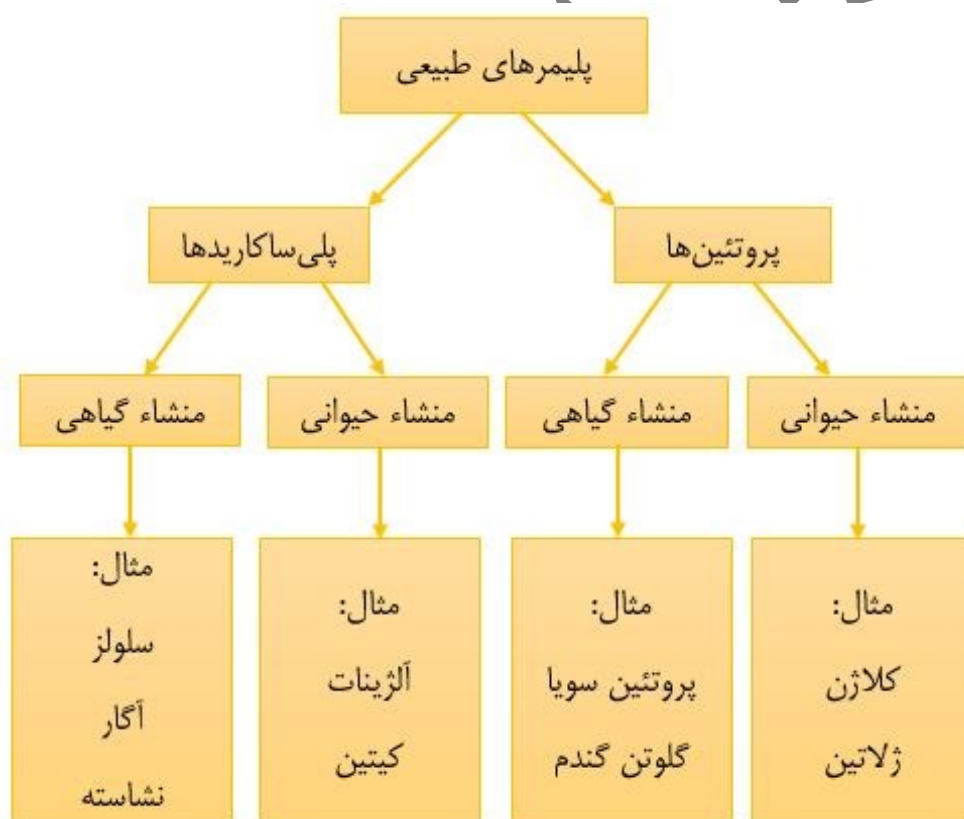
۲-۲-۲- مواد خودترمیم شونده دارای برهم‌کنش‌های برگشت پذیر

در این دسته از مواد از دو رویکرد اساسی زیر استفاده می‌شود:

الف- پیوندهای کوالانسی پویا (اتصالات عرضی شیمیایی^۱): پیوندهای دی سولفیدی، استر بورات، واکنش دیلز-آلدِر، و شیف-بازها

ب- پیوندهای غیرکوالانسی (اتصالات عرضی فیزیکی): پیوندهای مهمان-میزبان، پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای $\pi-\pi$ ، و پیوندهای فلز لیگاند [۱]

برای تهیه هیدروژل‌های خودترمیم شونده می‌توان از انواع مختلف پلیمرهای طبیعی، مصنوعی یا سنتزی، و نیمه‌سنتزی استفاده کرد [۴]. هیدروژل‌های پلیمری مصنوعی را می‌توان بر اساس مشخصات ساخت اما مستعد فعالیت بیولوژیکی کم، ویژگی‌های مکانیکی ضعیف، تکثیر سلولی غیر قابل‌توجه هستند. استفاده از آنها در کاربردهای زیست‌پزشکی به‌دلیل سمیت، تجزیه‌ناپذیری، سازگاری سلولی کم و فرآیند تولید گران محدود است [۵]. بنابراین، هیدروژل‌های بر پایه پلیمر طبیعی به دلیل زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، ماهیت غیر سمی، جنبه اقتصادی، و در دسترس بودن به طور گسترده در کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما دارای ویژگی‌های مکانیکی ضعیفی هستند. در شکل ۱، طبقه بندی انواع پلیمرهای طبیعی با منشأ حیوانی و گیاهی آورده شده است [۴].

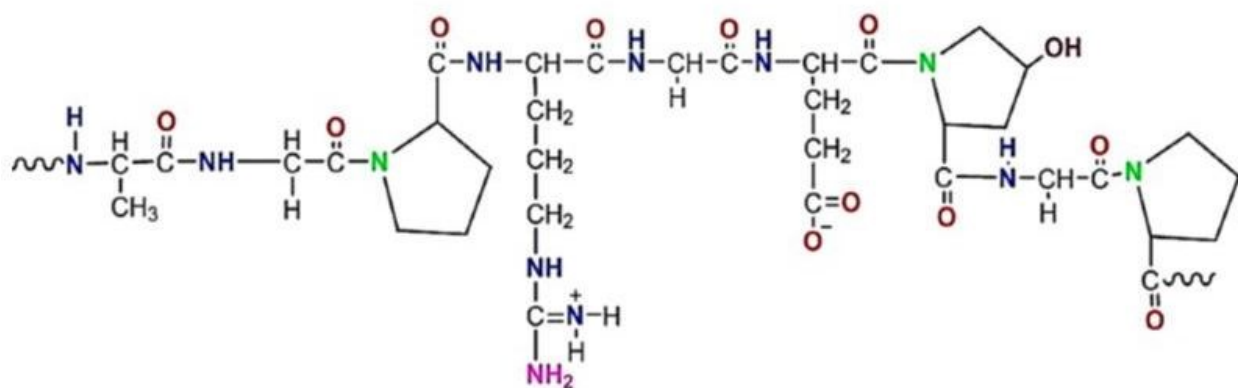


شکل ۱- طبقه بندی انواع پلیمرهای طبیعی بر پایه پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها [۴].

۳- پلیمر طبیعی ژلاتین

¹ Crosslink

ژلاتین را می‌توان از منابع طبیعی مختلفی مانند پوست ماهی، خارپشت دریایی، چتردریایی و بیشتر از پوست و استخوان گاو و خوک استخراج کرد [۶]. تفاوت جزئی در ترکیب اسیدآمینه بین ژلاتین به‌دست آمده از منابع مختلف وجود دارد. ساختار شیمیایی ژلاتین مطابق شکل ۲ است [۷]. ژلاتین، توسط اکثر آنزیم‌های پروتئولیتیک^۱ هیدرولیز می‌شود تا یک پپتید یا اجزای اسیدآمینه را تشکیل دهد [۸]. ژلاتین پلی پپتیدی با وزن مولکولی بالاست که از تخریب فیزیکی و شیمیایی کلاژن به‌دست می‌آید. ساختار شیمیایی ژلاتین از توالی خطی اسیدآمینه‌هایی چون گلیسین (۲۶-۳۴ درصد)، پرولین (۱۰-۱۸ درصد) و هیدروکسی پرولین (۷-۱۵ درصد) تشکیل شده است. سایر اسیدآمینه‌های مهم عبارتند از: آلانین (۸-۱۱ درصد)، آرژنین (۸-۹ درصد)، اسپارتیک اسید (۶-۷ درصد) و گلوتامیک اسید (۱۰-۱۲ درصد) و محتوای آب بین (۶-۹ درصد) متغیر خواهد بود [۹]. از آنجایی که اسیدهای آمینه از اجزای اساسی تشکیل دهنده ژلاتین هستند در ادامه به طبقه‌بندی اسیدهای آمینه براساس ماهیت زنجیر جانبی به‌طور مختصر اشاره می‌شود.



شکل ۲- ساختار شیمیایی ژلاتین [۷].

۱-۳- طبقه‌بندی اسیدهای آمینه براساس ماهیت زنجیرهای جانبی

الف- اسیدهای آمینه با زنجیره‌های جانبی غیرقطبی

در ساختار پلی‌پپتیدها هشت آمینواسید با زنجیره‌های جانبی غیرقطبی وجود دارد. گلیسین، آلانین و پرولین زنجیره‌های جانبی کوچک، غیرقطبی و آب‌گریزی ضعیف دارند. فنیل‌آلانین، والین، لوسین، ایزولوسین و متیونین زنجیره‌های جانبی بزرگ‌تری دارند و به‌شدت آب‌گریز هستند.

ب- اسیدهای آمینه با زنجیره‌های جانبی قطبی و بدون بار

در زنجیره‌های پلی‌پپتیدی هشت آمینو اسید با زنجیره‌های جانبی قطبی و بدون بار وجود دارد. سرین و ترئونین دارای گروه‌های هیدروکسیل، اسپارژین و گلوتامین دارای گروه‌های آمیدی، هیستیدین و تریپتوفان دارای گروه‌های حلقوی آمین آروماتیک، سیستئین دارای یک گروه سولفیدریل و تیروزین دارای گروه فنلی در زنجیره جانبی خود هستند.

¹ proteolytic enzymes

ج- اسیدهای آمینه با زنجیر جانبی قطبی و باردار

چهار آمینواسید با زنجیره‌های جانبی قطبی و باردار وجود دارد. اسیدآسپارتیک و اسیدگلوتامیک دارای گروه کربوکسیل در زنجیره‌ی جانبی هستند که این گروه‌ها در $pH=7/4$ کاملاً یونی می‌شوند. آرژنین و لیزین دارای گروه‌های آمین در زنجیره‌ی جانبی خود هستند این گروه‌ها در $pH=7/4$ به‌طور کامل پروتون می‌شوند [۹].

۲-۳- تهیه ژلاتین

تهیه ژلاتین شامل پنج مرحله است:

الف- آماده سازی نمونه

مواد خام اولیه (پوست یا استخوان حیوانات) با دستگاه‌هایی خاص به قطعات کوچک تبدیل می‌شوند. این مواد در مخازن، شستشو داده شده تا عاری از هرگونه چربی و گوشت شوند. سپس به محل خشک‌کن‌های صنعتی منتقل و در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه حرارت داده می‌شوند.

ب- روش اسیدی و بازی

مواد آماده شده از مرحله قبل در محلول اسیدی یا قلیایی به مدت ۵ روز قرار می‌گیرند تا عاری از ناخالصی شوند. در روش اسیدی معمولاً از پوست خوک و ماهی استفاده می‌شود. در این روش کلاژن در محلول اسید هیدروکلریک ۴ درصد حل شده به تدریج حرارت داده می‌شود تا از دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تا دمای جوش تجزیه شود. ژلاتین حاصل شده دارای نقطه ایزوالکتریک $pH=7-9/5$ است. در روش قلیایی از شاخ حیوانات استفاده می‌شود. محلول قلیایی به‌کار رفته در این روش کربنات سدیم یا پتاسیم با pH بیش از ۷ است. روش قلیایی در واقع برای حذف مقدار اضافی نمک است، بنابراین باید از صافی‌های قوی استفاده شود. ژلاتین حاصل شده به این روش دارای نقطه ایزوالکتریک $pH=4/8-5/1$ است و کاهش دادن مدت زمان عمل‌آوری موجب تولید ژلاتین با نقطه ایزوالکتریک ۶ و بیشتر می‌شود.

ج- استخراج و صاف کردن

در این مرحله ژلاتین در آب گرم حرارت داده می‌شود تا به شکل محلول از مواد دیگر جدا شود. مایع حاصل در دمای ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده می‌شود تا استریل گردد بنابراین محلول حاوی ژلاتین به روش فراصاف^۱ کردن و تعویض یون کاملاً تمیز می‌شود.

د- تغلیظ و خشک کردن

در این مرحله با تبخیر آب اضافه از طریق خلاء محلولی غلیظ و ویسکوز به‌دست می‌آید محلول به‌دست آمده عاری از هرگونه میکروب بوده زیرا ژلاتین تغلیظ شده مجدد به روش فراصاف کردن استریل می‌گردد سپس محلول گرم ژلاتین خنک شده و با عبور از محفظه هوای گرم خشک می‌شود.

ر- آسیاب کردن و بسته بندی

در این مرحله ژلاتین به‌دست آمده آسیاب شده سپس افزودنی‌های مجاز به آن اضافه و بسته‌بندی می‌شود [۹].

¹ Ultra-filtration

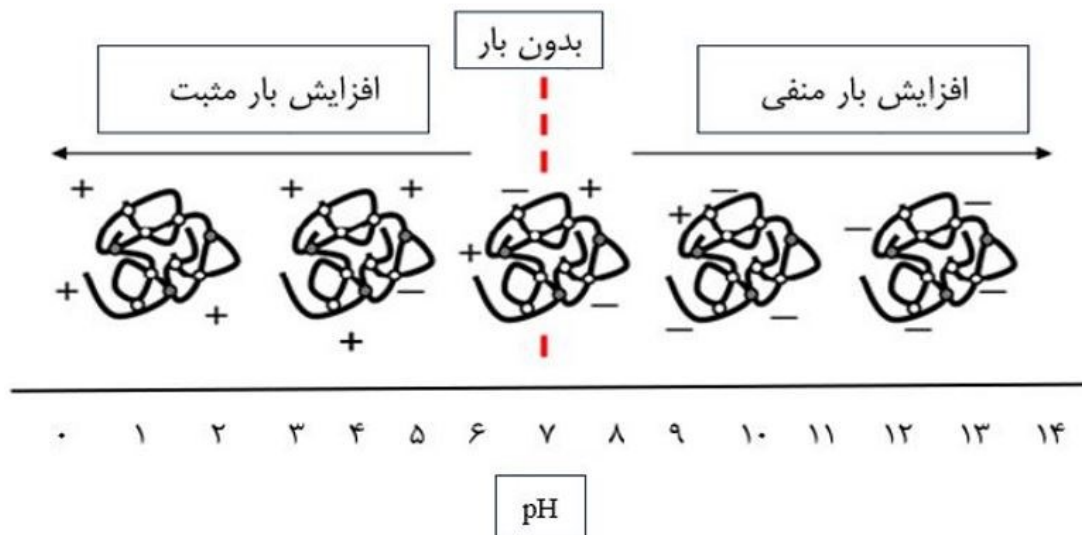
۳-۳- خواص ژلاتین

از نظر فیزیکی ژلاتین یک ماده بی‌رنگ، بی‌مزه و غیرمعطر با شفافیت کافی است بسته به استفاده می‌توان آن را به صورت ورقه‌ای، پولکی یا پودری درشت تهیه کرد. در دمای ۳۵ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد، ژلاتین می‌تواند ۵ تا ۱۰ برابر وزن خود آب جذب کند و در صورت حل شدن در محلول‌ها، ژل تشکیل دهد. استحکام و ویسکوزیته این ژل در حرارت بالای ۴۰ درجه سانتی‌گراد، به‌طور پیوسته افت می‌کند و این افت با افزایش pH، آنزیم‌ها و اعمال باکتریایی تسریع می‌شود [۷]. ژلاتین، مطابق با نظریه پروتولیتیک لوری-برونستد^۱، یک آمفولیت معمولی است زیرا حاوی گروه‌های اسیدی و بازی است که قادر به تیتراسیون کمی در محلول آبی هستند، مانند آسپارتیک اسید، گلوتامیک اسید، هیستیدین، لیزین، گوانیدین، آرژنین، و تیروزین. علاوه بر این، اگرچه ژلاتین یک ترکیب الکتریکی خنثی است، اما در واقع در محلول‌های آبی به شکل زوج یون است. بنابراین کاملاً طبیعی است که دارای یک نقطه به اصطلاح ایزوالکتریک باشد که در آن بارهای مثبت گروه‌های انتهایی NH_3^+ توسط بارهای منفی گروه‌های انتهایی COO^- خنثی می‌شوند. نقطه ایزوالکتریک ژلاتین قلیایی (نوع B) در محدوده $\text{pH} = 5/1-4/8$ است. مشخص است که در این pH، همه گروه‌های اصلی دارای بار مثبت هستند و مولکول‌های ژلاتین به دلیل پروتون‌زدایی بیشتر (و نه همه) گروه‌های کربوکسیل، دارای همان تعداد بار منفی هستند. ژلاتین اسیدی (نوع A)، دارای نقطه ایزوالکتریک در محدوده $\text{pH} = 9/5-7$ است. در این حالت، تمام گروه‌های کربوکسیل پروتونه می‌شوند و بار آنها توسط بار مثبت گوانیدین و اکثر گروه‌های آمینو متعادل می‌شود (شکل ۳) [۸]. ژلاتین فاقد چربی و کلسترول است، پروتئین بالایی دارد و همچنین دارای قدرت امولسیون‌کنندگی قوی است. می‌تواند تجمع شیر و سایر پروتئین‌ها را به اسید معده پس از ورود به معده محدود کند که برای هضم غذا مفید است. هنگامی که ژلاتین در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد است ترکیب مارپیچ^۲ سه‌گانه دوباره به حالت پیچ خورده^۳ بر می‌گردد و ژلاتین بصورت برگشت‌پذیر به حالت محلول در می‌آید [۱۰]. شبکه فیزیکی ژلاتین معمولاً توسط پیوند هیدروژنی به هم متصل شده است بنابراین ژل‌های فیزیکی ژلاتین در دمای فیزیولوژیکی و بالاتر به دلیل برگشت‌پذیری حرارتی پایدار نیستند [۱۱]. بنابراین این مسئله استفاده از ژلاتین را برای مهندسی بافت یا تحویل دارو در جایی که ژل‌ها باید برای مدت معینی قبل از حل شدن پایدار باشند محدود می‌کند در نتیجه اتصالات عرضی شیمیایی یا آنزیمی برای حل این مشکل و تثبیت ژل‌های ژلاتین ارجحیت بیشتری دارد [۱۲].

¹ Brønsted-Lowry protolytic

^۲ Helix

^۳ Coil



شکل ۳ - تصویری از زنجیرهای ژلاتینی در pH های مختلف [۹].

۳-۴- هیدروژل‌های مبتنی بر ژلاتین

انواع مختلف ژلاتین قادر به تشکیل هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی هستند. این ژل‌ها می‌توانند شبکه دائمی خود را نگه دارند و خواص فیزیکی و مکانیکی نهایی ژل‌ها با استفاده از روش‌های مختلف ساخت تغییر می‌کند.

الف- اتصال عرضی فیزیکی ژل‌ها

اتصال عرضی فیزیکی ژل‌ها را می‌توان از طریق تابش با انرژی بالا، روش‌های پلاسما و دهیدروترمال انجام داد.

ب- روش تابش

در روش تابش با انرژی بالا بریدگی زنجیره‌های پلیمری ژلاتین رخ می‌دهد در نتیجه رادیکال‌های آزاد برای ایجاد پیوند بین زنجیره‌های پلیمری ژلاتین تشکیل می‌شوند [۱۳].

ج- روش پلاسما

هنگامی که از پلاسما برای اتصال عرضی محلول‌های ژلاتین در هیدروژل‌ها استفاده می‌شود، واکنش رادیکال‌های آزاد ایجاد شده رخ می‌دهد و رادیکال‌های آزاد (به‌عنوان مثال هیدروکسیل‌ها) تشکیل می‌شوند تا در نهایت پیوندهای متقابل بین زنجیره‌های پلیمری ایجاد شود [۱۴].

د- روش حذف آب با دما

مکانیسم دهیدروترمال به‌طور قابل توجهی با موارد قبلی متفاوت است این کار با استفاده چند روزه از دمای بالا در خلاء انجام می‌شود که باعث حذف مولکول‌های آب از ژلاتین می‌شود. این روش باعث ایجاد اتصالات عرضی بین مولکولی ژلاتین برای تشکیل یک هیدروژل می‌شود [۱۵]. هیدروژل‌های تشکیل شده فیزیکی ژلاتین در دمای

بدن ناپایدار می‌مانند برای غلبه بر این ناپایداری، اتصال عرضی شیمیایی را می‌توان قبل یا بعد از اصلاح گروه‌های جانبی معرفی کرد. اتصالات عرضی شیمیایی باعث ایجاد پیوندهای کوالانسی بین زنجیرهای پلیمری می‌شود و همچنین به تشکیل هیدروژل‌های قوی با خواص فیزیکی و مکانیکی قابل پیش‌بینی کمک می‌کند [۱۶]. تکنیک‌های متمایز متعددی برای اتصال عرضی فیزیکی و شیمیایی هیدروژل‌ها مانند اتصال عرضی با آلدئیدها، واکنش افزایشی و تراکمی، تابش و اتصال عرضی به کمک آنزیم‌ها، استفاده شده است. در میان این روش‌ها اتصال عرضی با آلدئیدها و واکنش تراکمی دو تکنیک پرکاربرد برای تشکیل هیدروژل با اتصال عرضی شیمیایی هستند [۷].

۳-۵- انواع کاربردهای ژلاتین

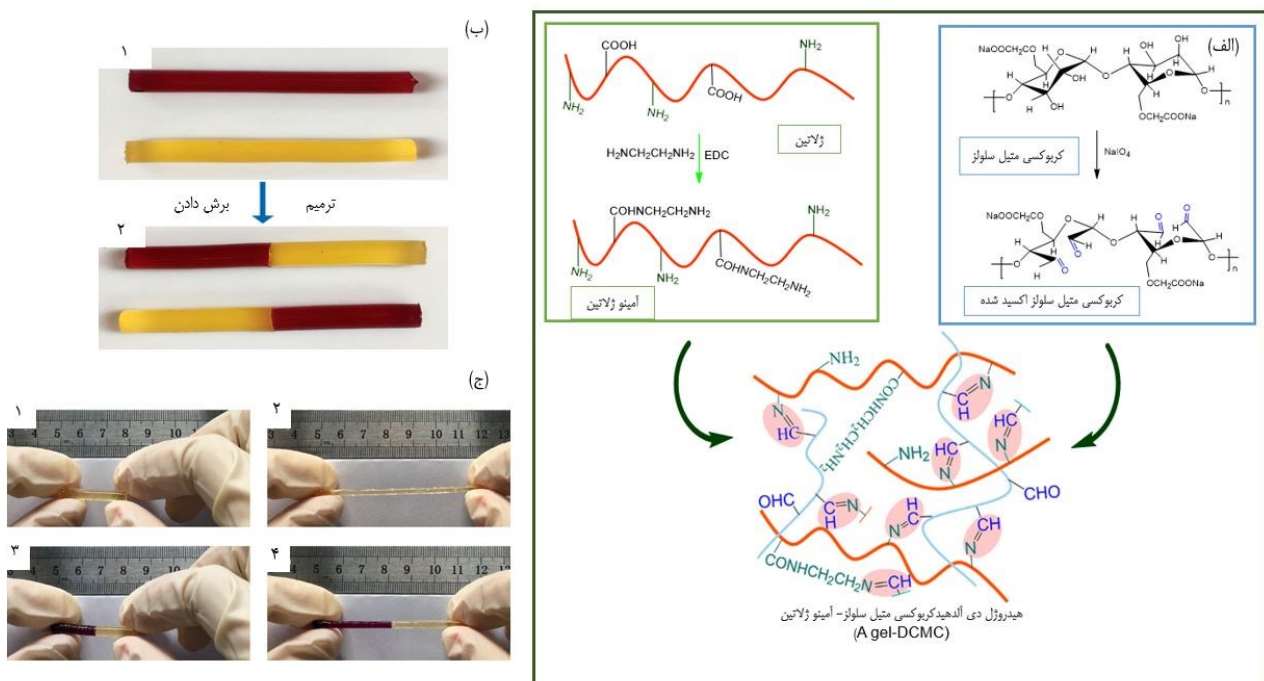
ژلاتین به دلیل قابلیت فیلم‌شدن عالی و ارزش غذایی فوق العاده می‌تواند به عنوان فیلم خوراکی و ماده پوشش‌دهنده محصولات غذایی استفاده شود. مصرف خوراکی ژلاتین می‌تواند سلامت استخوان و مفاصل را بهبود ببخشد. همچنین غذاهای مختلف تهیه‌شده از محصولات کلاژن و ژلاتین به‌طور گسترده در زمینه مراقبت از پوست استفاده می‌شوند. ژلاتین معمولاً به عنوان یک عامل ژل‌کننده برای محصولات آرایشی و بهداشتی مانند شامپو، ضدآفتاب، لوسیون بدن، اسپری مو و کرم صورت استفاده می‌شود [۱۲]. در صنعت پزشکی ژلاتین برای تهیه هیدروژل‌ها، روکش قرص‌های کپسول، نانوالیاف، افزودنی‌های دارویی استفاده می‌شود. همچنین برای نگهداری کریستال‌های هالید نقره در یک امولسیون در فیلم‌های عکاسی و کاغذهای عکاسی به‌کار می‌رود. بیشتر ژلاتین عکاسی از نوع B تولید می‌شود. ژلاتین ارتباط نزدیکی با چسب استخوان دارد و به عنوان چسب در سر کبریت و سمباده استفاده می‌شود. مطالعه‌ای در دانشگاه بال استیت گزارش داد که مکمل ژلاتین درد و سفتی مفصل زانو را در ورزشکاران از بین می‌برد. به دلیل زیست‌سازگاری، سهولت اصلاح و قیمت پایین، ژلاتین در بسیاری از کاربردهای زیست پزشکی مانند پانسمان زخم، اندام‌های مصنوعی و داربست موقت برای بافت‌های آسیب دیده استفاده می‌شود [۹].

۳-۶- برخی از کاربردهای زیستی هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین

۳-۶-۱- هیدروژل خودترمیم‌شونده و زیست‌سازگار بر پایه ژلاتین اصلاح شده با اتیلن دی‌آمین مناسب در مهندسی بافت و دارورسانی

هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده در زمینه‌های بیولوژیکی و زیست‌پزشکی بسیار جذاب هستند. پیوندهای ایمن به‌دست آمده توسط واکنش شیف-باز یک پیوند کوالانسی پویا است که معمولاً برای ساخت هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده استفاده می‌شود. در سال ۲۰۱۹ لی و همکاران هیدروژل ژلاتین با توانایی خودترمیمی بر اساس واکنش شیف-باز تهیه کردند. برای ساخت این هیدروژل ابتدا ژلاتین با اتیلن دی‌آمین وارد واکنش شد تا گروه‌های آمینی آن افزایش یابد. سپس کربوکسی‌متیل سلولز در حضور سدیم پریدات اکسید شد و محصول تشکیل‌شده، دی‌آلدئید کربوکسی‌متیل سلولز (DCMC)، برای ایجاد اتصال عرضی با آمینو ژلاتین (Agel) جهت ساخت هیدروژل ژلاتین با توانایی خودترمیمی استفاده شد در شکل ۴ (الف) تصویری از مسیر سنتز هیدروژل نشان داده شده است. هیدروژل تهیه‌شده به دلیل ایجاد پیوندهای برگشت‌پذیر ایمن بین آمینو ژلاتین و دی‌آلدئید کربوکسی‌متیل سلولز، توانایی خودترمیمی خوبی نشان داد. همچنین هیدروژل خودترمیم‌شونده حاصل به دلیل سازگاری خونی و سلولی ایده‌آل، چشم‌اندازی کاربردی در زمینه‌های زیست‌پزشکی، مانند سلول‌های تزریقی، دارورسانی و داربست مهندسی بافت نشان داد. آزمایش عملکرد مکانیکی برای تشخیص قابلیت خودترمیمی هیدروژل (Agel-DCMC) بررسی شد. شکل ۴ (ب) برش و اتصال مجدد هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده را نشان می‌دهد. آن‌ها نمونه‌های میله‌ای شکل را با رنگ‌آمیزی و بدون رنگ‌آمیزی به دو قسمت تقسیم و مجدد به هم متصل

کردند. سپس نمونه‌ها را در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای مدت زمان معین انکوبه کردند. **شکل ۴** (ج) کشش دستی هیدروژل اصلی و هیدروژل ترمیم‌شده (به مدت ۳۰ دقیقه) را نشان می‌دهد که پس از ترمیم هیدروژل می‌تواند کشش قابل توجهی را تحمل کند [۱۷].

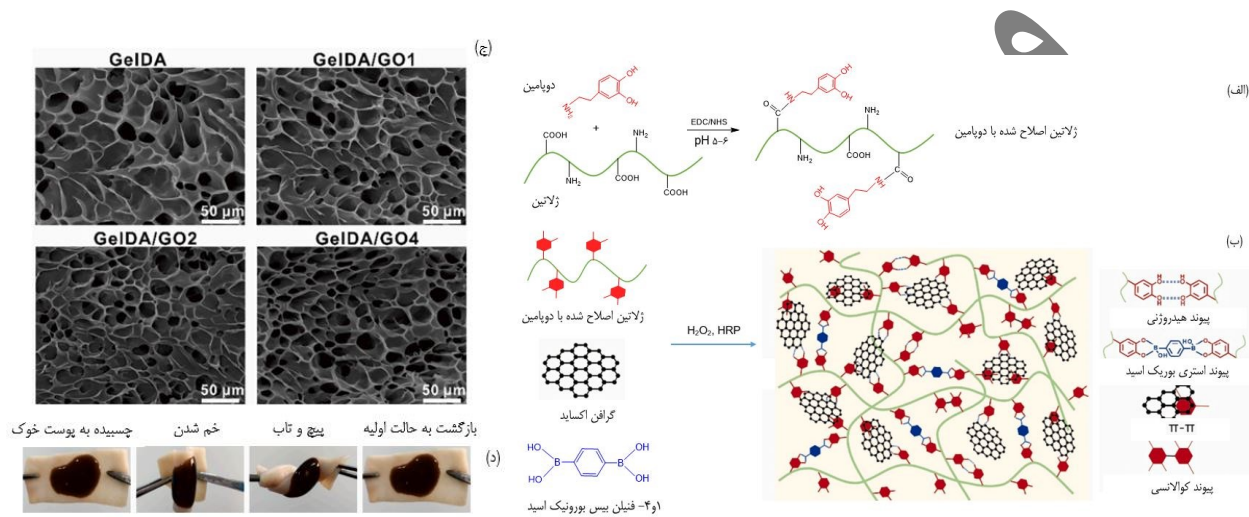


شکل ۴-الف تصویر از مسیر ساخت هیدروژل ژلاتین خودترمیم‌شونده (Agel-DCMC) (ب) برش و اتصال مجدد هیدروژل خودترمیم‌شونده، (ج) کشش دستی هیدروژل اصلی و هیدروژل ترمیم شده [۱۷].

۳-۶-۲- هیدروژل خودترمیم شونده بر پایه ژلاتین اصلاح شده با دوپامین دارای خاصیت رسانایی و چسبندگی برای ترمیم بافت و سنسور حرکتی

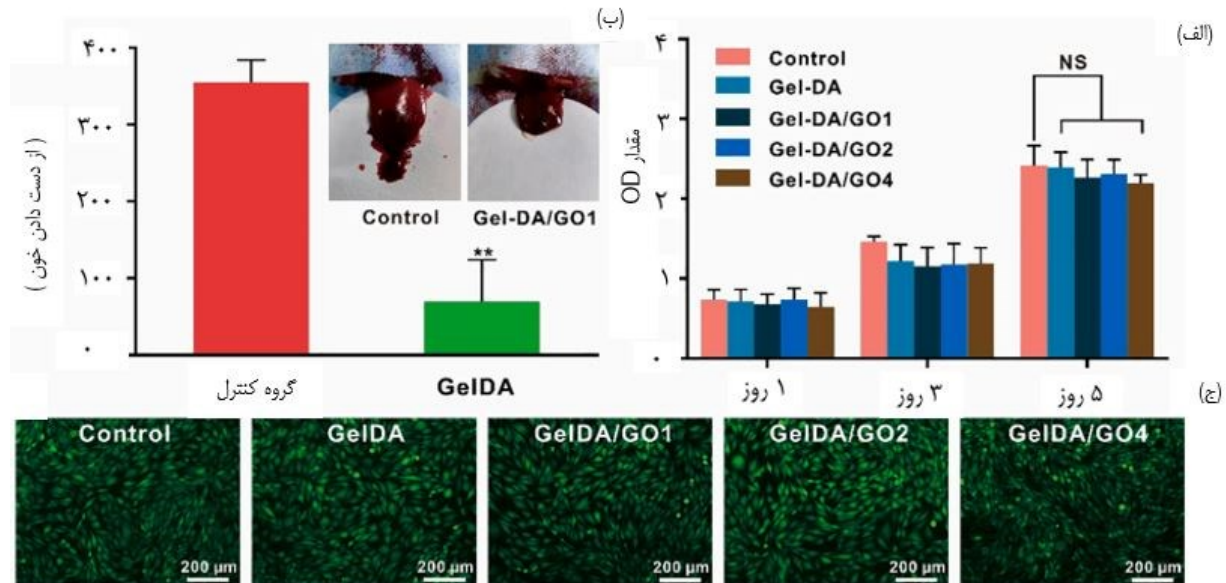
ساختار مولکولی ژلاتین حاوی توالی اسیدهای آمینه آرژنین، گلیسین و اسپارژین است که می‌تواند چسبندگی و مهاجرت سلولی را تقویت کند و اصلاح ژلاتین می‌تواند آن را به یک ماده ترمیم بافت ایده‌آل تبدیل کند. اگرچه بسیاری از هیدروژل‌های ژلاتینی با پیوندهای متقاطع کووالانسی ساخته شده‌اند، اما همچنان دارای چسبندگی ضعیف و پارگی آسان هستند و استفاده از آن‌ها به‌عنوان چسب بافت یا پانسمان زخم مناسب نیست. بنابراین، توسعه هیدروژل‌هایی با قابلیت چسبندگی خوب و خود ترمیم‌شونده برای کاربردهای زیست پزشکی مهم است. در سال ۲۰۲۱ هان و همکاران هیدروژل مبتنی بر ژلاتین با خاصیت چسبندگی، خودترمیمی و رسانایی تهیه کردند. برای ساخت این هیدروژل ابتدا ژلاتین با دوپامین (DA) برای بهبود چسبندگی و عملکرد بیشتر اصلاح شد (Gel/DA). با واکنش گروه‌های کاتکول دوپامین و ۴-فنیلن بیس بورونیک، پیوند استر بورات تشکیل شد که قابلیت برگشت‌پذیری داشت و موجب ایجاد خواص چسبندگی و خودترمیمی در هیدروژل شد. سپس با افزودن گرافن اکساید (GO) خواص مکانیکی و همچنین هدایت الکتریکی افزایش یافت. هدایت الکتریکی هیدروژل‌ها را قادر می‌سازد تا نیازهای بیشتری را برآورده کنند، مانند هدایت سیگنال‌های الکتریکی فیزیولوژیکی برای ارتقای بهبود زخم یا جمع‌آوری سیگنال‌ها برای نظارت بر وضعیت سلامت. در نهایت هیدروژل (Gel/DA/GO) با شبکه‌ای شدن

اکسیداتیو گروه‌های کاتکول از طریق سیستم کاتالیز شده (H_2O_2/HRP) به دست آمد. کاربرد هیدروژل ساخته شده در چسب‌های بافتی، پانسمان زخم و دستگاه‌های پوشیدنی است. در **شکل ۵** (الف و ب) تصویری از سنتز هیدروژل خودترمیم شونده مشاهده می‌شود. **شکل ۵** (ج) تصویر SEM هیدروژل‌های بر پایه‌ی ژلاتین اصلاح شده با دوپامین با مقادیر مختلف ۰، ۱، ۲، و ۴ درصد گرافن اکساید را نشان می‌دهد. با افزایش محتوای گرافن اکساید اندازه‌ی حفرات در هیدروژل‌ها کاهش یافت. هیدروژل‌های ($GeIDA$)، ($GeIDA/GO_1$)، ($GeIDA/GO_2$)، و ($GeIDA/GO_4$) به ترتیب اندازه‌ی حفرات ۱/۲۶، ۳/۲۴، ۲/۲۱، ۳/۱۷ میکرومتر را نشان دادند. در نتیجه افزایش مقدار گرافن اکساید موجب افزایش چگالی اتصالات عرضی و تراکم بیشتر شبکه هیدروژل و کوچک‌تر شدن اندازه‌ی تخلخل‌ها شد. در **شکل ۵** (د) نحوه‌ی چسبندگی هیدروژل بر روی پوست خوک بررسی شده است که نشان می‌دهد پس از چندین بار خم‌شدن و چرخاندن پوست خوک، هیدروژل همچنان می‌تواند کاملاً به پوست خوک بچسبد. [۱۸].



شکل ۵- (الف) تصویری از مسیر ساخت ژلاتین اصلاح شده با دوپامین ($GeIDA$)، **(ب)** تصویر ساخت هیدروژل ($GeIDA/GO$)، **(ج)** تصویر SEM از هیدروژل‌های بر پایه‌ی ژلاتین اصلاح شده با دوپامین با مقادیر مختلف ۰، ۱، ۲، و ۴ درصد گرافن اکساید **(د)** چسبندگی هیدروژل ($GeIDA/GO$) به پوست خوک [۱۸].

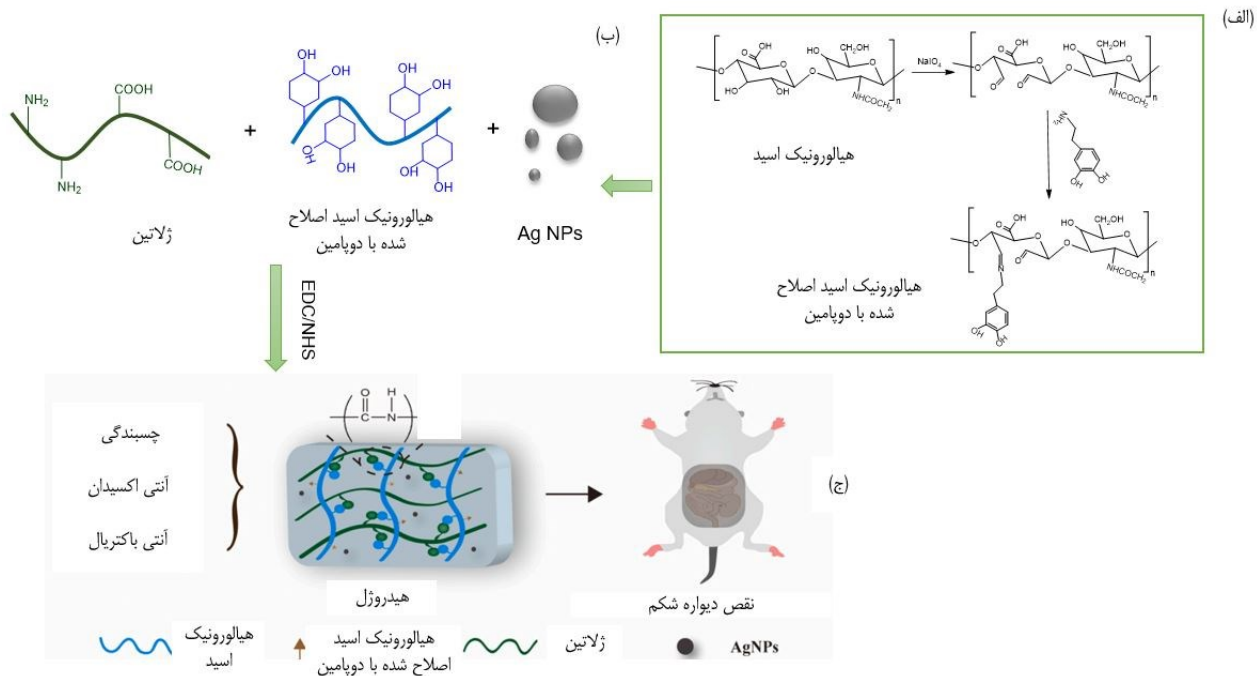
هموستاز اولین و مهم‌ترین گام برای درمان و ترمیم زخم است پانسمان هیدروژل چسبیده باید به سرعت زخم را ببندد تا خونریزی را متوقف کند. آن‌ها خاصیت هموستاتیک با مدل خونریزی کبیدی موش بررسی کردند. طبق **شکل ۶** (ب)، میزان خونریزی کبیدی در گروه کنترل ($29/19 \pm 355/10$ میلی‌گرم) بود و خونریزی در گروه هیدروژل ($GeIDA$) یک پنجم ($54/09 \pm 70/07$ میلی‌گرم) گروه کنترل بود که نشان‌دهنده‌ی عملکرد خوب هموستاتیک هیدروژل ($GeIDA$) در داخل بدن است. سمیت سلولی هیدروژل‌ها و زنده ماندن سلولی در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از روش زنده‌مانی سلولی MTT ارزیابی شد. با توجه به مقادیر چگالی نوری (OD) سلول‌های L929 در طول موج ۴۹۰ نانومتر تفاوت چندانی بین گروه کنترل و هیدروژل ($GeIDA/GO$) وجود نداشت که نشان داد هیدروژل ($GeIDA/GO$) هیچ سمیت آشکاری ندارد (**شکل ۶** (الف)). نتایج رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده و مرده در روز پنجم با نتایج MTT مطابقت داشت و هیدروژل ($GeIDA/GO$) سازگاری سلولی خوبی را نشان داد (**شکل ۶** (ج)) [۱۸].



شکل ۶- (الف) توانایی هموستاتیک هیدروژل‌های (GelDA/GO)، (ب) تست MTT سلول‌های L929 کشت شده با هیدروژل به مدت ۱، ۳، ۵ روز، (ج) رنگ‌آمیزی سلول‌های L929 در روز پنجم [۱۸].

۳-۶-۳- هیدروژل خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین با خاصیت ضد باکتری برای ترمیم زخم‌های عفونی

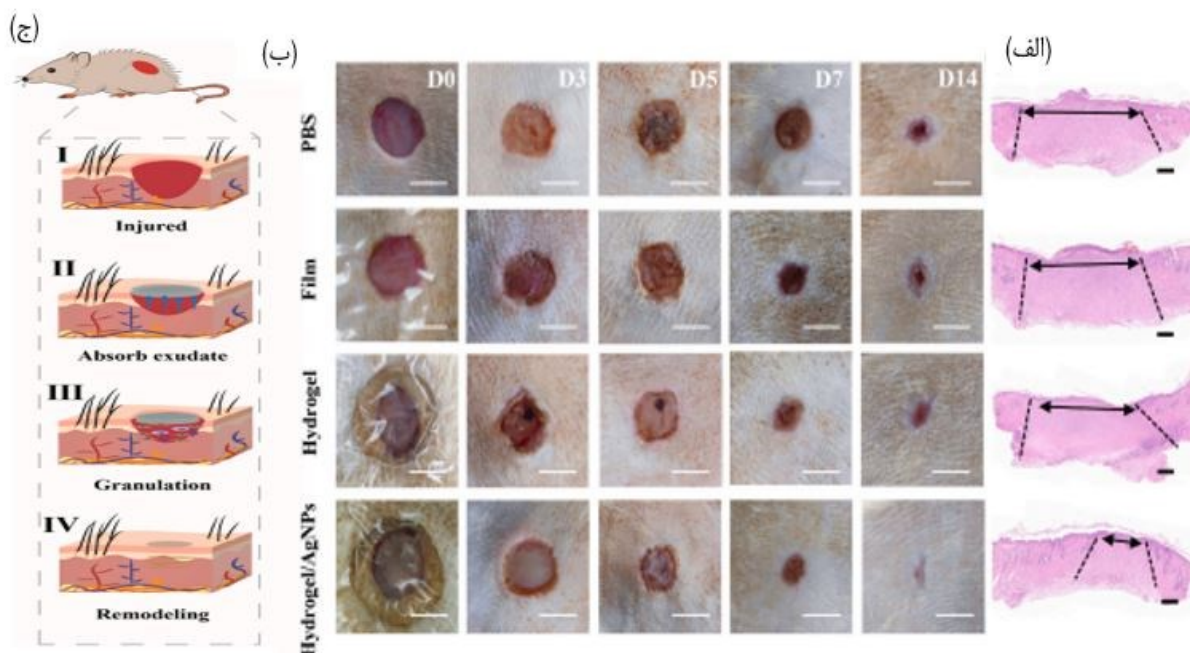
زخم‌های پوستی اغلب با عفونت‌ها و عوارض شدیدی همراه هستند و چالش قابل‌توجهی را برای پزشکان ایجاد می‌کنند. پانسمان زخمی که بتواند به‌طور مؤثر از عفونت زخم شکمی جلوگیری کند و باعث بهبود دیواره‌های آسیب‌دیده شکم شود ضروری است. در سال ۲۰۲۲ هو و همکاران پانسمان زخم هیدروژلی بر پایه هیالورونیک اسید، ژلاتین و نانوذرات نقره تهیه کردند. آن‌ها ابتدا هیالورونیک اسید را با سدیم پریودات برای تشکیل گروه آلدهیدی اکسید کردند و برای افزایش خاصیت چسبندگی و آنتی‌اکسیدانتی آن را با دوپامین اصلاح کردند. سپس هیالورونیک‌اسید اصلاح شده با دوپامین را از طریق واکنش آمیداسیون با ژلاتین واکنش دادند و در نهایت برای ایجاد خاصیت ضد باکتریایی نانوذرات نقره به هیدروژل تهیه شده اضافه و هیدروژلی چند منظوره مؤثر برای بهبود زخم‌های پوستی و دیواره شکم ایجاد کردند. در شکل ۷ تصویری از سنتز هیدروژل و عملکرد آن در ترمیم زخم دیواره شکم مشاهده می‌شود [۱۹].



شکل ۷- (الف) تصویری از اکسیداسیون هیالورونیک اسید و اصلاح آن با دوپامین، (ب) سنتز هیدروژل هیالورونیک اسید اصلاح شده با دوپامین و واکنش آمیداسیون آن با ژلاتین، (ج) تصویری از هیدروژل چندمنظوره برای ترمیم نقص دیواره شکم [۱۹].

این گروه اثر هیدروژل بر زخم پوستی و نقایص دیواره شکم را در موش صحرایی بررسی کردند. ابتدا با استفاده از قیچی جراحی، نقص پوستی با ضخامت کامل به قطر ۱/۵ سانتی متر روی پوست موش ایجاد کردند و هیدروژل تهیه شده را روی زخم قرار دادند و در روزهای ۰، ۳، ۵، ۷ و ۱۴ عکس برداری کردند. در روز سوم هیچ قرمزی، تورم، ترشح در گروه‌های تحت درمان با هیدروژل مشاهده نشد بنابراین این هیدروژل تهیه شده دارای خواص ضدالتهابی و ضدباکتریایی است. همچنین گروه‌های تحت درمان، ترمیم بافت پوششی، کمترین جای زخم و علائم تشکیل فولیکول مو را نشان دادند. برای درک بیشتر مکانیسم بهبود با هیدروژل، بافت زخم را به صورت پاتولوژیک برش و سپس رنگ‌آمیزی HE^۱ را انجام دادند (شکل ۸) [۱۹].

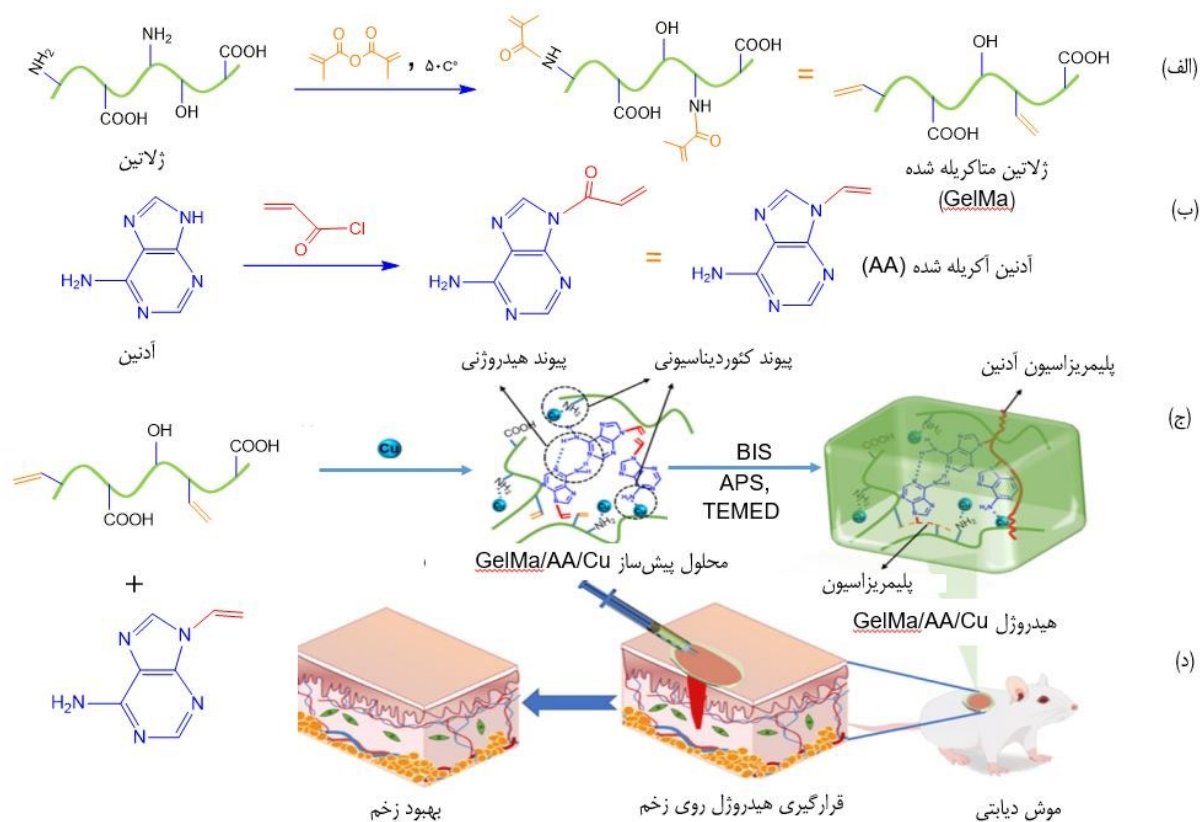
^۱ Hematoxylin and eosin



شکل ۸- (الف) مقاطع بافتی رنگ آمیزی شده، (ب) تصویری از روند بهبود زخم، (ج) ترمیم زخموستی ایجاد شده روی پوست موش [۱۹].

۳-۶-۴- هیدروژل خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین اصلاح شده با متاکریلیک انیدرید برای ترمیم زخم‌های دیابتی

از دیگر کاربردهای هیدروژل‌های بر پایه ژلاتین استفاده از آن‌ها در پانسمان‌های هیدروژلی برای ترمیم زخم‌های دیابتی است. زخم‌های دیابتی با محیط زخم طولانی مدت همراه با التهاب و کاهش رگرایی مشخص می‌شوند. به دلیل پیچیدگی بیماری زخم دیابتی، زمان درمان طولانی مدت و هزینه درمان پزشکی آن‌ها بالاست. برای اطمینان از کیفیت زندگی بیماران، کاهش درد و تسریع در بهبود زخم‌ها، اقدامات درمانی مؤثر و فوری مورد نیاز است. رویکردهای معمول برای مدیریت زخم دیابتی شامل پانسمان، کنترل عفونت، ارزیابی عروقی و کنترل قند خون هستند و از این میان پانسمان‌های زخم هیدروژلی از جمله موارد مهم در مراقبت از زخم‌های دیابتی هستند. در سال ۲۰۲۲ چن و همکاران هیدروژل خودترمیم‌شونده، چسبنده و ضدباکتریایی بر پایه ژلاتین متاکریلات (GelMA)، آدنین‌آکریلات (AA) و مس‌کلراید (CuCl_2) از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد، پیوند یونی و پیوند هیدروژنی برای بهبود زخم دیابتی طراحی کردند. برای تهیه این هیدروژل، ابتدا ژلاتین را توسط متاکریلیک انیدرید اصلاح شد تا خواص مکانیکی و پایداری هیدروژل افزایش یابد (شکل ۹ الف)). سپس آدنین را توسط آکریلویل‌کلراید اصلاح و برای افزایش چسبندگی از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد وارد شبکه هیدروژل شد (شکل ۹ ب)). علاوه بر این برای افزایش خاصیت ضدباکتریایی مس را از طریق کنوریناسیون بین Cu^{2+} و گروه‌های آمین ژلاتین و آدنین به هیدروژل (GelMA/AA) وارد و هیدروژل (GelMA/AA/Cu) را تهیه کردند (شکل ۹ ج)). در نتیجه هیدروژل ساخته‌شده می‌تواند به‌عنوان پانسمان زخم برای بهبود زخم‌های دیابتی کاربرد داشته باشد (شکل ۹ د)) [۲۰].

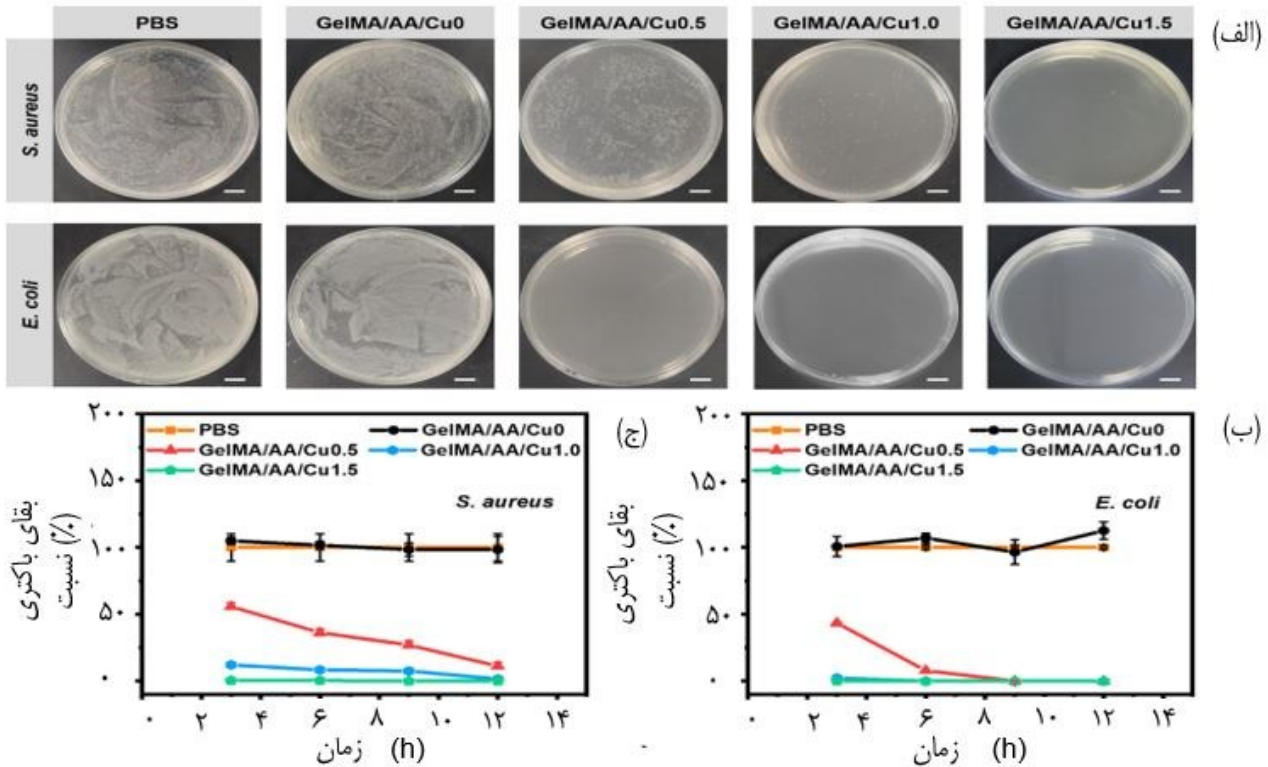


شکل ۹- سنتز (الف) (GelMA)، (ب) (AA)، (ج) هیدروژل (GelMA/AA/Cu)، (د) تصویری از خواص هموستاتیک، ضدباکتریایی، ضدالتهابی و رگ‌زایی در ترمیم زخم دیابت در موش [۲۰].

آن‌ها فعالیت ضدباکتریایی هیدروژل (GelMA/AA/Cu) با غلظت‌های مختلف مس، بر روی رشد باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس^۱ و اش‌ریشیاکلی^۲ بررسی کردند و دریافتند هیدروژل بدون Cu^{2+} هیچ خاصیت ضد باکتریایی ندارد. برای هیدروژل GelMA/AA/Cu0.5 میزان رشد باکتری‌ها با افزایش زمان انکوباسیون کاهش یافت. نسبت بقای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس ۱/۱۱٪ و اش‌ریشیاکلی پس از ۱۲ ساعت انکوباسیون کاملاً مهار شد. برای هیدروژل GelMA/AA/Cu1 پس از ۳ ساعت انکوباسیون نیمی از باکتری‌ها کشته شدند. نسبت بقای باکتری برای استافیلوکوکوس اورئوس و اش‌ریشیاکلی به ترتیب ۷/۵٪ و ۰/۱۰٪ بود و هیدروژل GelMA/AA/Cu1 توانست باکتری‌ها را در عرض ۱۲ ساعت به‌طور کامل از بین ببرد. هیدروژل GelMA/AA/Cu1.5 رشد استافیلوکوکوس اورئوس و اش‌ریشیاکلی را پس از ۳ ساعت انکوباسیون کاملاً مهار کرد و بهترین اثر ضدباکتریایی را از خود نشان داد. در نتیجه خواص ضدباکتریایی هیدروژل‌ها به غلظت Cu^{2+} بستگی دارد و هر چه غلظت Cu^{2+} بالاتر منجر به نسبت بقای باکتری کمتری خواهد شد (شکل ۱۰) [۲۰].

¹ *S. aureus*

² *E. coli*



شکل ۱۰- (الف) خواص آنتی‌باکتریال در مقابل باکتری‌های *S. aureus* و *E. coli*، منحنی‌های رشد (ب) *E. coli* هنگام کشت با هیدروژل‌های (GelMA/AA/Cu)، (ج) *S. aureus* [۲۰].

۳-۶-۵- هیدروژل خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین و ژلان برای ساخت داربست‌های تزریقی مناسب در بازسازی پوست

از دیگر کاربردهای هیدروژل‌های بر پایه ژلاتین، استفاده از آنها در ساخت داربست‌های تزریقی برای بازسازی پوست است زیرا می‌توانند نقص‌های نامنظم را از طریق درمان‌های جراحی با حداقل تهاجم^۱ پر کنند. در سال ۲۰۱۸ ژنگ و همکاران هیدروژلی تزریقی مبتنی بر ژلاتین و ژلان با خاصیت تزریقی و خودترمیم‌شوندگی تهیه کردند. برای تهیه این هیدروژل، آن‌ها محلولی از ژلاتین با پودر ژلان (برای ژل شدن ژلاتین در دمای بدن) از طریق کمپلکس الکترواستاتیک تهیه کرده و سپس تانیک اسید را برای ایجاد خاصیت ضدباکتریایی به مخلوط اضافه و در نهایت هیدروژل ترکیبی به دست آوردند. هیدروژل تهیه شده چسبندگی و مهاجرت سلولی مناسبی نشان داد که می‌تواند در زمینه‌ی بهبود زخم و مهندسی بافت کاربرد داشته باشد [۲۱].

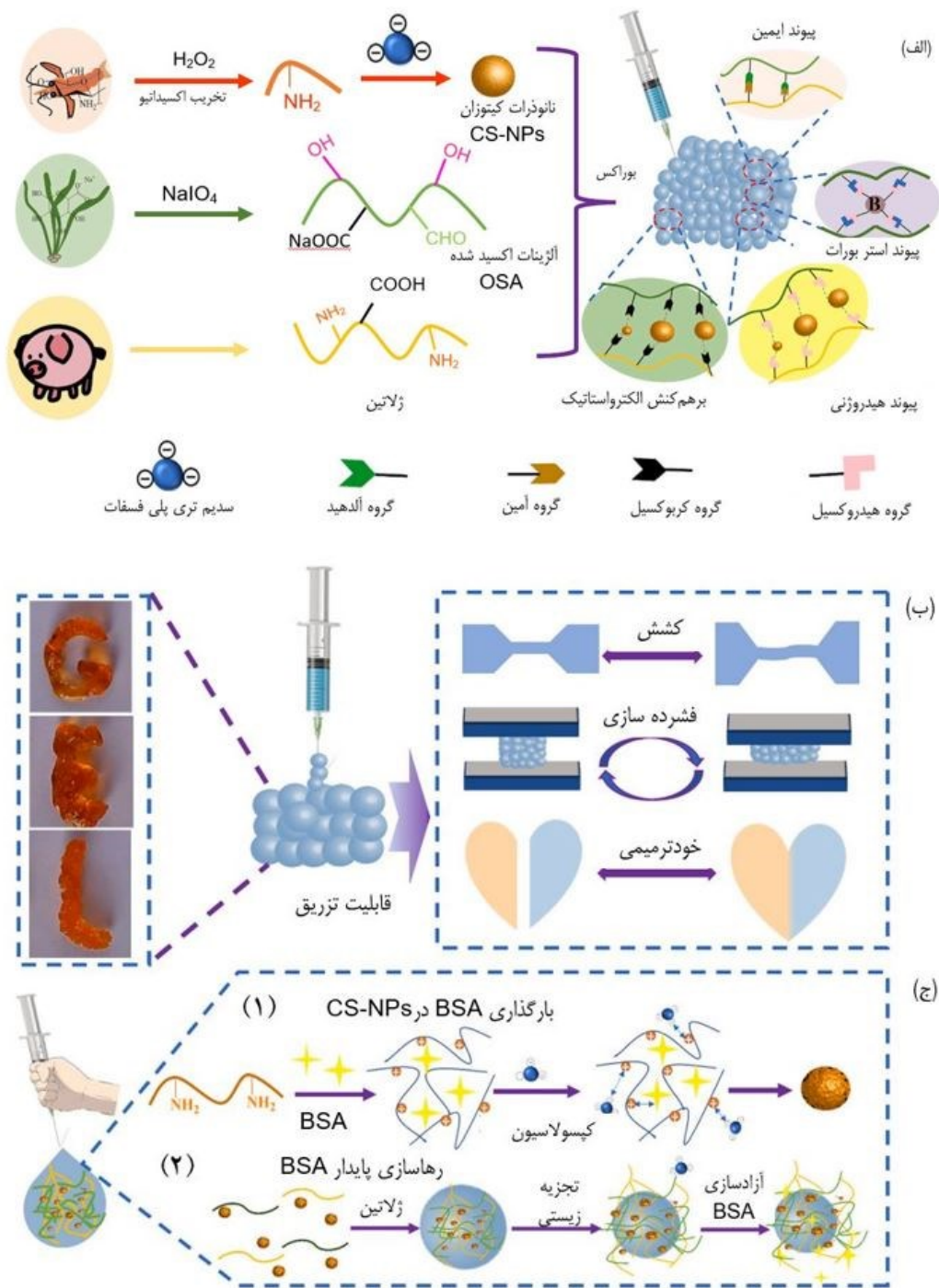
۳-۶-۶- هیدروژل نانوکامپوزیت مقاوم، خود ترمیم شونده و تزریقی بر پایه ژلاتین و آلژینات سدیم برای تحویل پایدار پروتئین

هیدروژل‌های تزریقی و خودترمیم‌شونده بر پایه پلیمرهای زیستی که دارای خواص مکانیکی بالا هستند، پتانسیل گسترده‌ای در زمینه زیست‌پزشکی دارند. با این حال، ویژگی خودترمیمی معمولاً با چقرمگی نسبت معکوس دارد. اعطای همزمان این خواص به هیدروژل‌ها چالش برانگیز است. در

¹ Laparoscopy

سال ۲۰۲۴ لی و همکاران یک هیدروژل نانوکامپوزیت تزریقی (CS-NPs@OSA-1-Gtn) با عملکرد خودترمیمی عالی و استحکام مکانیکی بالا از طریق ادغام نانوذرات کیتوزان (CS-NPs) در شبکه پلیمری پویا از آلزینات سدیم اکسید شده (OSA) و ژلاتین (Gtn) در حضور بوراکس تهیه کردند. برهمکنش‌های برگشت‌پذیر متعدد شامل پیوندهای کووالانسی پویا (یعنی پیوند ایمین و پیوند استر بورات) و پیوندهای غیرکووالانسی (یعنی برهمکنش الکترواستاتیک و پیوند هیدروژنی) موجود در هیدروژل، به تشکیل هیدروژل نانوکامپوزیتی چند منظوره با خواص مکانیکی بالا کمک می‌کنند. نانوذرات کیتوزان گنجانده شده در ماتریس هیدروژل موجب افزایش خواص مکانیکی هیدروژل و آزادسازی پایدار آلبومین سرم گاوی (BSA) شد (شکل ۱۱) [۲۲].

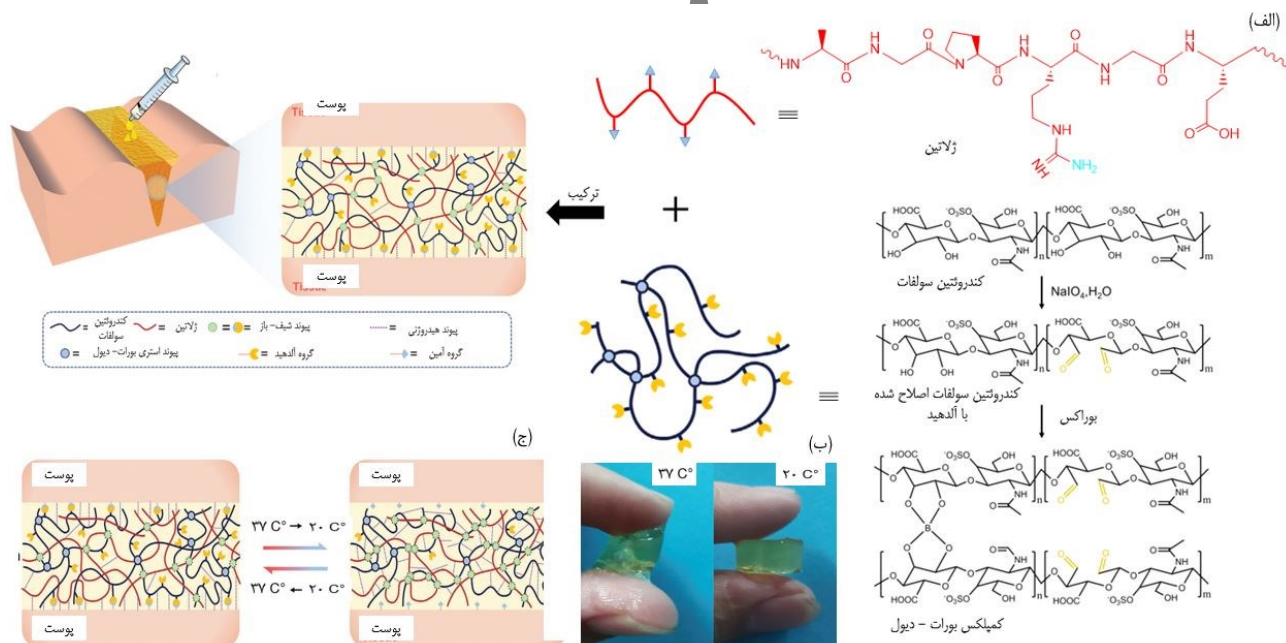
ویژگی‌های پیش‌رفته



شکل ۱۱- الف) تصویری از ساخت هیدروژل تزریقی و خودترمیم شونده ب) تصویری از ادغام CS-NPs در شبکه پلیمری، که به آن قابلیت تزریق و خودترمیم شونگی عالی می‌دهد. ج) جاسازی BSA در CS-NP ها از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیک (۱)، و انتشار پایدار BSA همراه با تورم و تجزیه زیستی هیدروژل (۲). [۲۲].

۳-۶-۷- هیدروژل خودترمیم‌شونده، تزریقی بر پایه ژلاتین و کندروئین سولفات به عنوان چسب‌های جراحی در جراحی‌های لاپاراسکوپی

چسب‌های هیدروژل زیست‌سازگار با خواص چندمنظوره، از جمله قابلیت تزریق، خودترمیم‌شوندگی سریع، جداسدن مناسب از بافت برای جراحی‌های کم‌تهاجمی موردنیاز هستند. چسب‌های جراحی ایده‌آل باید چسبنده، پرکننده فضا، زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و ارزان قیمت باشند. در سال ۲۰۲۱ لی‌ژو و همکاران چسب هیدروژل زیست‌سازگار خودترمیم‌شونده تزریقی با چسبندگی برگشت‌پذیر مقاوم به حرارت بر پایه پلیمر طبیعی ژلاتین و کندروئین سولفات تهیه کردند تا به عنوان چسب جراحی برای اتصال مجدد بافت‌های پاره شده استفاده شود (شکل ۱۲ الف)). برای تهیه این هیدروژل کندروئین سولفات با استفاده از سدیم پریدوات اکسید شده سپس برای ایجاد پیوند شیف-باز در حضور بوراکس با ژلاتین وارد واکنش شد. پیوندهای شیف-باز همراه با پیوندهای هیدروژنی چسبندگی به بافت، قابلیت تزریق و خودترمیم‌شوندگی خوبی برای هیدروژل فراهم کردند آن‌ها چسبندگی برگشت‌پذیر حرارتی هیدروژل را مورد بررسی قرار دادند هیدروژل در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد به انگشت نمی‌چسبید اما در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به انگشت می‌چسبید (شکل ۱۲ ب)). در دمای بالا زنجیره‌های هیدروژل به دلیل مدول کم و تحرک بالا، پیوندهای سطحی بیشتری را با بافت ایجاد می‌کنند، در نتیجه در سراسر بافت پخش می‌شوند، عمیق‌تر به بافت نفوذ می‌کنند، و موجب افزایش سطح تماس می‌شوند (شکل ۱۲ ج)). نتایج نشان داد چسبندگی هیدروژل (Gel-CS) از نظر حرارتی برگشت‌پذیر است و می‌تواند به صورت برگشت‌پذیر بین حالت‌های چسبنده و قابل جداسدن جابه‌جا شود. هیدروژل به‌دست آمده خودترمیم‌شوندگی خوبی نشان داد، از طریق سوزن تزریق شده، و چسبندگی قوی به بافت در دماهای فیزیولوژیکی ناشی از برهمکنش‌های شیف-باز و پیوند هیدروژنی بین هیدروژل و بافت نشان می‌دهد که می‌تواند در دماهای پایین ضعیف شود. بنابراین هیدروژل (Gel-CS) با چسبندگی برگشت‌پذیر پاسخگوی حرارتی می‌تواند مزایای بالقوه‌ای در زمینه جراحی‌های کم‌تهاجمی داشته باشد [۲۳].

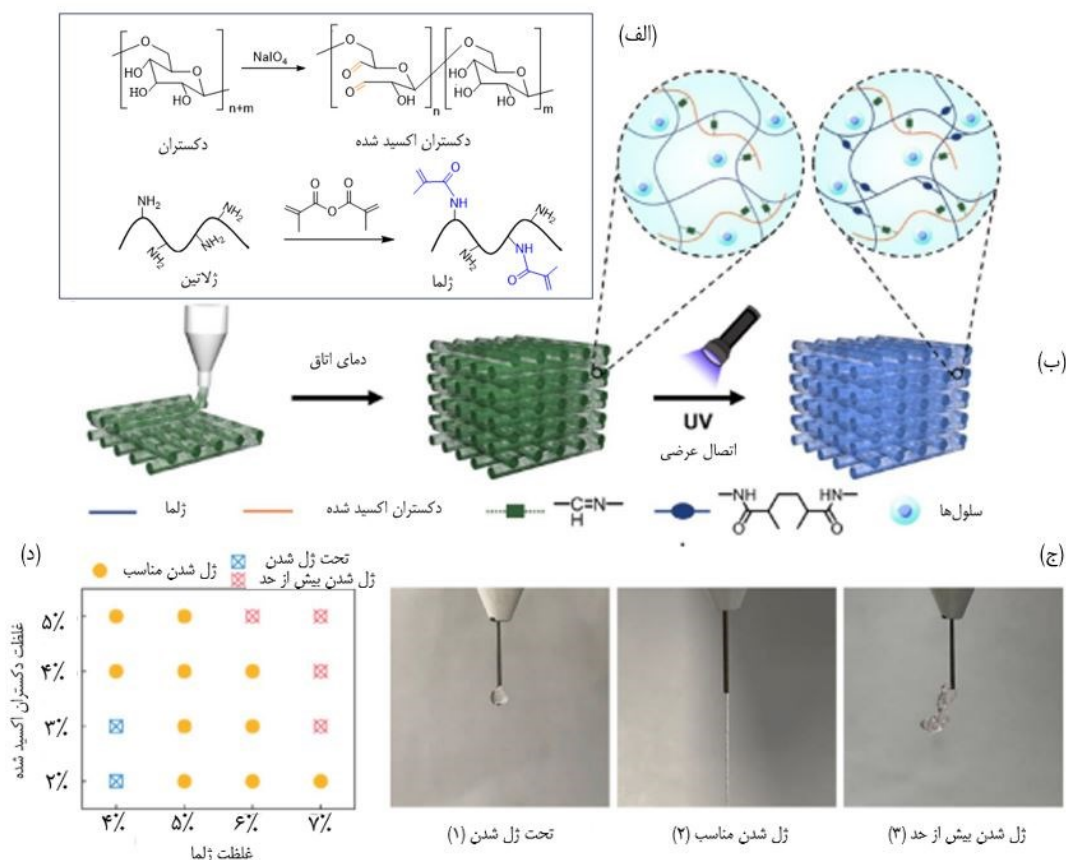


شکل ۱۲- الف) تصویری از هیدروژل (Gel-CS) تزریقی با قابلیت چسبندگی به بافت، ب) چسبندگی هیدروژل در دمای ۲۰ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد به پوست انگشت، ج) مکانیسم چسبندگی پاسخگوی حرارتی [۲۳].

۳-۶-۸- هیدروژل خودترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین اصلاح شده با متاکریلیک انیدرید دارای قابلیت پرینت سه‌بعدی برای تهیه داربست

تقاضای زیاد برای پیوند اعضا یکی از چالش‌های بزرگ برای سلامت انسان است. به‌عنوان یک رویکرد جایگزین ساختارهای بافت مهندسی‌شده و اندام‌های مصنوعی برای رفع این نیاز پیشنهاد شده است. دستیابی به انواع فن‌آوری‌های تولید زیستی کاربردهای مهندسی بافت به سرعت در حال توسعه هستند. در میان آن‌ها پرینت سه‌بعدی به‌طور گسترده به‌عنوان یک فناوری امیدوارکننده پذیرفته شده است که به‌طور بالقوه می‌تواند سازه‌های پیچیده حتی سیستم‌های زنده موردنیاز زیستی را بسازد. در سال ۲۰۲۳ چی‌لیو و همکاران هیدروژل زیستی خودترمیم‌شونده ژلاتین متاکریله (GelMa) و دکستران اکسیدشده (OD) را براساس پیوندهای دینامیکی شیف-باز با قابلیت امکان چاپ مستقیم ساختارهای بافتی پر از سلول سه‌بعدی در دمای اتاق را تهیه کردند. جوهرهای زیستی هیدروژل با پیوندهای کوالانسی ممکن است در طول اکستروژن شدن در فرایند چاپ زیستی در معرض فشار بشکنند. برای جلوگیری از شکسته‌شدن رشته‌های پلیمری، خاصیت خودترمیم‌شوندگی هیدروژل زیستی برای حفظ پایداری ساختار حیاتی است. برای تهیه این هیدروژل ابتدا ژلاتین را در آب دیونیزه حل کرده و سپس متاکریلیک انیدرید به محلول تهیه شده اضافه و در نهایت برای تنظیم pH=۷ سدیم بی‌کربنات اضافه و محصول با سانتریفیوژ جمع‌آوری شد. محلول رویی با آب دیونیزه به‌مدت ۴ روز در دمای ۴۰ درجه‌سانتی‌گراد دیالیز و GelMa به‌صورت یک فوم سفید تولید شد. سپس محلول دکستران وارد آب دیونیزه شد و pH محلول با اسیدسولفوریک روی ۳ تنظیم و با سدیم پریدات اکسید شد. در نهایت دکستران اکسید شده (OD) طبق شکل ۱۳ (الف) به‌دست آمد. به‌منظور چاپ زیستی، محلولی از GelMa در محلولی از OD و LAP^۱ در بافر سالین فسفات با هم مخلوط شدند (شکل ۱۳ (ب)). آن‌ها قابلیت چاپ هیدروژل (GelMa/OD) را با استفاده از تکنیک‌های مختلفی مانند رئولوژی بررسی کردند. طبق شکل ۱۳ (ج)، هنگامی که هیدروژل با وضعیت قبل از ژل‌شدن چاپ می‌شود می‌توان آن را مانند قطره اکستروژن و به محل موردنظر پخش کرد. در حالت ۱، تشکیل یک ساختار سه‌بعدی دقیق دشوار است. در حالت ۲، هنگامی که هیدروژل با وضعیت ژل شدن مناسب چاپ می‌شود می‌توان آن را به‌آرامی از نوک سوزن چاپ زیستی اکستروژن کرد و خطوط قابل تمایز هستند. در حالت ۳، هنگامی که هیدروژل با وضعیت بیش از حد ژل‌شدن چاپ می‌شود به‌راحتی مورفولوژی شکسته را نشان می‌دهد و در نتیجه رشته‌های نامنظم و پیچ‌خورده ایجاد می‌شود. شکل ۱۳ (د) وضعیت ژل شدن (GelMa/OD) را نشان می‌دهد. با توجه به مورفولوژی‌های مختلف، سه نوع وضعیت ژل‌شدن در طول فرایند اکستروژن وجود دارد: قبل از ژل‌شدن، ژل‌شدن مناسب و بیش از حد ژل‌شدن [۲۴].

¹ Lithium phenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinate (LAP)



شکل ۱۳- (الف) سنتز (GelMa/OD)، (ب) چاپ زیستی (GelMa/OD)، (ج) ارزیابی قابلیت چاپ فرمولاسیون‌های مختلف در سه وضعیت ژل شدن (د) ژل شدن (GelMa/OD) [۲۴].

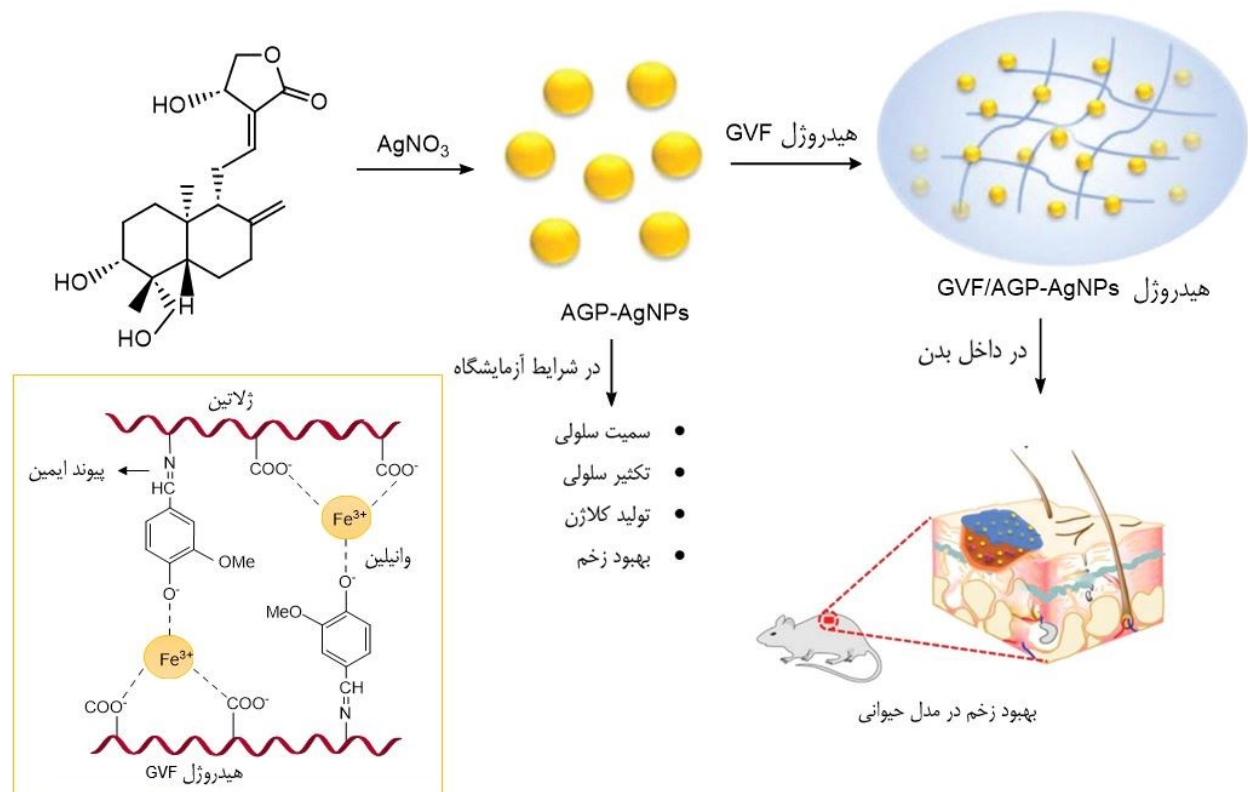
۳-۶-۹- هیدروژل خودترمیم‌شونده دوشبکه‌ای تزریقی و ضدباکتریایی برای ترمیم زخم

اخیراً، محبوبیت چسب‌های بافت هیدروژلی خود ترمیم‌شونده به‌دلیل توانایی آن‌ها در دستیابی به هموستاز سریع و بسته شدن زخم افزایش یافته است. هیدروژل‌ها راه حلی برای بخیه زدن جراحی بدون نیاز به روش‌های وقت‌گیر یا مهارت‌های ظریف و بدون ایجاد آسیب ثانویه بافتی ارائه می‌دهند. در سال ۲۰۲۳ تالودتایسون و همکاران هیدروژلی بر پایه ژلاتین حاوی نانوذرات نقره با خاصیت چسبندگی و ضدباکتریایی تهیه کردند. نانوذرات نقره (AgNPs) با استفاده از مولکول آندروگرافولید^۱ به عنوان عامل کاهش‌دهنده و تثبیت‌کننده به‌دست آمد. آندروگرافولید، یک عامل ضد انگلی است که از برگ‌های آندروگرافیس پانیکولاتا^۲ استخراج می‌شود. وانیلین (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزآلدئید) به‌دلیل رایحه غیرسمی و دل‌پذیرش به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان یک عامل طعم‌دهنده در غذاها، نوشیدنی‌ها، لوازم آرایشی و دارویی استفاده می‌شود. اخیراً مشخص شده است که وانیلین به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد جهش‌زایی، ضد قارچی و ضد باکتریایی، کاربردهای مفید دیگری در صنایع غذایی دارد. برای تهیه این هیدروژل آن‌ها گروه آلدهیدی وانیلین را با گروه‌های آمینه مولکول‌های ژلاتین وارد واکنش کردند. پیوند شیف‌باز ایجاد شده منجر به بازسازی پویا در طول فرآیند خودترمیمی شد. همچنین وانیلین می‌تواند پیوند هیدروژنی

¹ Andrographolide

² Andrographis paniculata

با گروه های هیدروکسیل یا آمینو یک مولکول ژلاتین دیگر ایجاد کند. گروه های آمینه ژلاتین و گروه هیدروکسیل وانیلین نیز پیوند کئوردیناسیونی یونی با Fe^{3+} ایجاد می کنند که باعث ایجاد یک شبکه هیبریدی با پیوند برگشت پذیر می شود. ترکیب نانوذرات آندروگرافولید-نقره در هیدروژل خودترمیم شونده منجر به تشکیل هیدروژل های چند منظوره با قابلیت تزریق، خودترمیم شونده و ضدباکتریایی شد (شکل ۱۴) [۲۵].

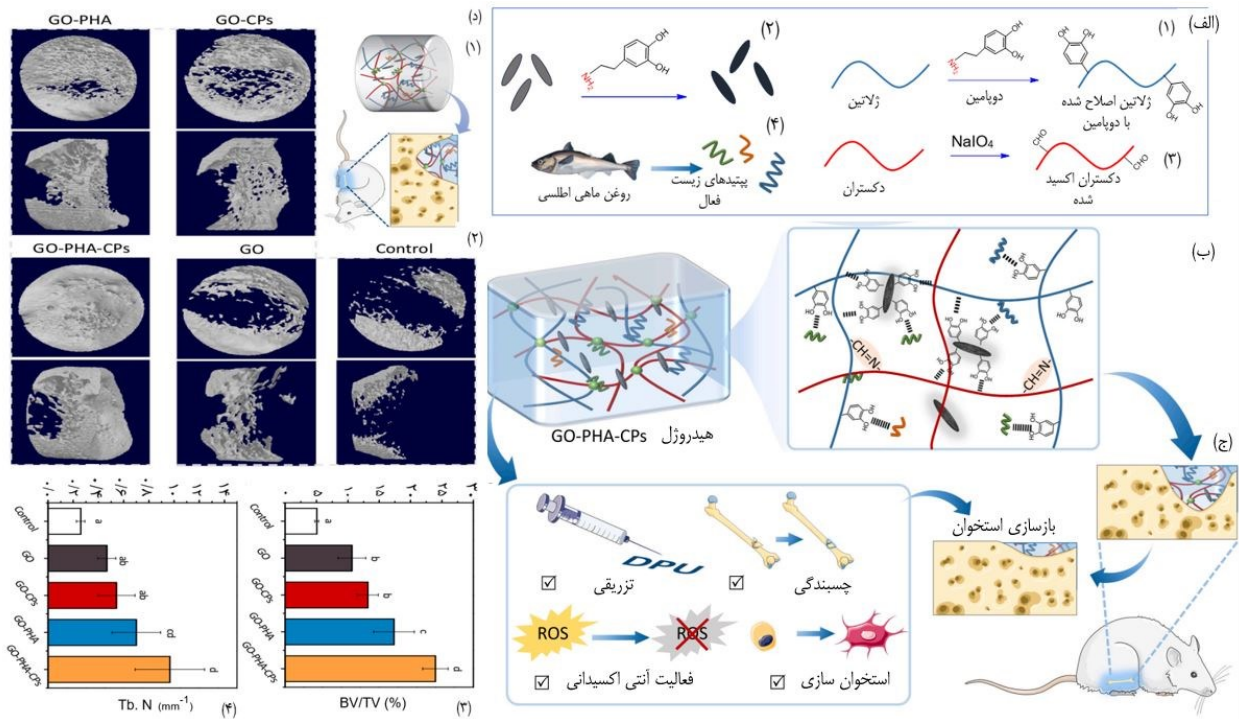


شکل ۱۴- تصویری از نانوذرات آندروگرافولید-نقره (AGP-AgNPs)، ادغام آن ها در هیدروژل های ژلاتین/وانیلین/ Fe^{3+} و تجزیه و تحلیل کاربردهای ترمیم زخم مواد کامپوزیتی در مدل حیوانی [۲۵].

۳-۶-۱۰- هیدروژل نانوکامپوزیتی تزریقی خود ترمیم شونده بر پایه دکستران اکسید شده و ژلاتین اصلاح شده با دوپامین برای بازسازی استخوان بدون فاکتور رشد

مهندسی بافت استخوان (BTE) به عنوان یک زمینه تحقیقاتی مهم در پزشکی بازساختی ظاهر شده است و یک استراتژی امیدوارکننده برای درمان بیماری های مرتبط با استخوان مانند نقص استخوان، استئوآرتریت و غیره ارائه می کند. مهندسی بافت استخوان بر کاستی های پیوندهای استخوان اتولوگ مانند خطر عفونت، که عموماً به عنوان روش استاندارد طلایی در درمان بالینی در نظر گرفته می شود غلبه می کند. دو عنصر حیاتی برای مواد مهندسی بافت استخوان وجود دارد، از جمله داربست های مواد زیستی که استحکام مکانیکی برای چسبندگی سلولی فراهم می کنند، و فاکتورهای رشد فعال زیستی یا سلول هایی که باعث بازسازی استخوان می شوند. اخیراً، هیدروژل ها به دلیل ساختار شبکه سه بعدی شبیه به ماتریکس خارج سلولی، به عنوان مواد زیستی جدید برای بازسازی استخوان توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. توجه به خواص خود ترمیمی بافت طبیعی، هیدروژل خودترمیمی می تواند به طور مستقل آسیب های مکانیکی ذاتی را ترمیم کند. با این حال، ماهیت نرم و شکننده هیدروژل های خود ترمیم شونده در حال حاضر استفاده از آنها را در برخی از کاربردهای مهندسی بافت محدود می کند. بهبود خواص مکانیکی هیدروژل های خود ترمیمی باید مورد توجه قرار گیرد. در بسیاری از استراتژی های پیشرو در تحقیقات،

یکی از جهت‌گیری‌های تحقیقاتی که توجه زیادی را به خود جلب کرده است، ساخت هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی توسط پیوندهای کووالانسی یا غیرکووالانسی پویا است که نه تنها خواص برجسته اولیه هیدروژل‌های خود ترمیم شونده را حفظ می‌کند بلکه به هیدروژل‌ها خواص مکانیکی افزایش یافته‌ای می‌بخشد. در نتیجه، ساخت هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی چند منظوره بر اساس فعل و انفعالات شیمیایی یا فیزیکی پویا یک استراتژی جامع برای ایجاد یک ریز محیط مطلوب برای بازسازی استخوان است. در سال ۲۰۲۳ و چو ما و همکاران هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی (Go-PHA-CPs) با خواص خودترمیم‌شوندگی، تزریقی، چسبنده، آنتی‌اکسیدانی و القای استخوان با پیوند متقابل شیف-باز تهیه کردند. برای تهیه این هیدروژل، دکستران با سدیم پریدوات اکسید شد و ODex نام‌گذاری شد. سپس ژلاتین جهت ایجاد خاصیت چسبندگی و آنتی‌اکسیدان با دوپامین اصلاح شد. علاوه بر این، شبکه هیدروژل با معرفی نانوهیدروکسی آپاتیت عامل‌دار شده با پلی‌دوپامین (PHA) با بهبود سازگاری سطحی بین ذرات معدنی سفت و سخت و ماتریس هیدروژل انعطاف پذیر تقویت شد. پپتیدهای زیست فعال (CPs) با فعالیت استخوان‌زایی در هیدروژل نانوکامپوزیتی گنجانده شدند (شکل ۱۵). توانایی هیدروژل نانوکامپوزیتی Go-PHA-CPs برای ترویج بازسازی استخوان در داخل بدن در یک مدل نقص فمور موش ارزیابی شد. برای ارزیابی توانایی هیدروژل در ترویج بازسازی استخوان در داخل بدن، یک مدل موش از مدل نقص فمور با قطر ۳ میلی‌متر و ارتفاع ۳ میلی‌متر ساخته شد (شکل ۱۵ د ۱). (شکل ۱۵ د ۲) مورفولوژی تشکیل استخوان جدید در محل نقص فمور را نشان می‌دهد که توسط Micro-CT در مدل بازسازی سه بعدی پس از ۵ هفته کاشت هیدروژل به دست آمده است. در گروه کنترل بدون ایمپلنت، تشکیل استخوان جدید بسیار کم بود، در حالی که گروه‌های کاشته شده با هیدروژل، تا حدودی باعث تشکیل استخوان جدید شدند. این به دلیل این واقعیت بود که هیدروژل به خوبی تبادل مواد مغذی و ضایعات متابولیک را بین محل نقص و بافت استخوانی اطراف متصل می‌کند، که به تکثیر و تمایز سلولی کمک می‌کند، بنابراین از تشکیل استخوان جدید پشتیبانی می‌کند. به طور خاص، حجم استخوان جدید در گروه هیدروژل به طور قابل توجهی (Go-PHA-CPs) بیشتر از گروه هیدروژل (GO-CPs) و گروه هیدروژل (GO-PHA) بود. این به اثر هم‌افزایی نانوذرات (PHA) رسانای استخوانی و (CPs) های القای استخوانی برای ترویج تشکیل استخوان جدید نسبت داده شد. طبق شکل ۱۵ د ۳، گروه‌های کاشت هیدروژل به طور قابل توجهی مقادیر BV/TV بالاتری نسبت به گروه شاهد خالی داشتند. مقادیر BV/TV گروه‌های (GO-CPs) (% $13/16 \pm 1/66$)، (GO-PHA) (% $17/34 \pm 3/24$)، (GO-PHA-CPs) (% $23/94 \pm 2/03$)، به طور معناداری بالاتر از گروه (GO) (% $10/65 \pm 2/19$)، با گروه هیدروژل (GO-PHA-CPs) که بالاترین مقدار BV/TV را نشان می‌دهد، که نشان می‌دهد نانوذرات (PHA) به طور هم‌افزایی با (CPs) های زیست فعال برای تقویت استخوان‌سازی عمل می‌کنند. روند مشابهی در نتایج مقادیر کوانتیزاسیون برای Tb.N مشاهده شد (شکل ۱۵ د ۴) [۲۶].



شکل ۱۵- تصویری از سنتز هیدروژل (Go-PHA-CPs)، (الف) (۱) سنتز Gel-DA، (۲) سنتز (PHA)، (۳) سنتز (ODex)، (۴) تهیه (CPs)، (ب) طرح برهمکنش‌ها در شبکه هیدروژل با اتصال عرضی دوگانه فیزیکوشیمیایی، (ج) خواص چندمنظوره هیدروژل (GO-PHA-CPs) و کاربرد آن در ترمیم استخوان، (د) ارزیابی درون‌تنی بازسازی استخوان (۱) تصویر نقص فمور موش کاشته شده با هیدروژل، (۲) تصاویر micro-CT از نقایص استخوان فمور موش در ۵ هفته پس از کاشت، تجزیه و تحلیل مورفومتریک (۳) (BV/TV (%)) و (د) (Tb.N (mm⁻¹)) [۲۶].

نتیجه‌گیری

هیدروژل‌های خوترمیم‌شونده بر پایه ژلاتین می‌تواند در زمینه‌های مختلف پزشکی مانند ترمیم زخم، تحویل دارو، مهندسی بافت و غیره بسیار کارآمد باشد همین دلیل منجر به نگرش این مقاله مروری شد. هیدروژل‌های خوترمیم‌شونده دستیابی به ترمیم خودکار آسیب را در هیدروژل فراهم می‌کند در نتیجه عمر مفید آن را افزایش داده و خواص عملکردی اصلی هیدروژل را حفظ می‌کند. خواص خود ترمیمی هیدروژل‌ها از پیوندهای کووالانسی پویا (پیوندهای ایمین، پیوندهای آسیل هیدرازون، پیوندهای دی سولفیدی، شیف-باز) یا فعل و انفعالات فیزیکی (پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش‌های آبگریز، الکترواستاتیک) ناشی می‌شود که شبکه هیدروژل را می‌سازند. پلیمر طبیعی ژلاتین اخیراً به‌دلیل در دسترس بودن، زیست‌سازگاری، خواص فیزیکی و شیمیایی قابل تنظیم، خواص بیولوژیکی منحصر به فرد، مشتقات متعدد اصلاح شده آن، و روش‌های ساخت جدید هیدروژل‌های ژلاتین مورد توجه محققان قرار گرفته است. خواص مکانیکی هیدروژل‌های ژلاتین با ویسکوزیته کم برای چاپ سه‌بعدی به‌عنوان یک ماده زیستی مشکلی برای محققان در حفظ خواص مکانیکی و قابلیت چاپ ایجاد می‌کند محققان برای غلبه بر این محدودیت افزودن یک اصلاح‌کننده مانند آلزینات را پیشنهاد می‌دهند که با افزایش ویسکوزیته موجب بهبود قابلیت چاپ می‌شود. استحکام مکانیکی هیدروژل ژلاتین کاربرد آن را در زمینه بازسازی استخوان ممکن می‌سازد. همچنین ژل‌های فیزیکی ژلاتین که توسط پیوند هیدروژنی بهم متصل شده‌اند در دمای فیزیولوژیکی و بالاتر به‌دلیل برگشت‌پذیری حرارتی پایدار نیستند. این مسئله استفاده از ژلاتین را برای مهندسی بافت یا تحویل

دارو محدود می‌کند برای غلبه بر این محدودیت اتصالات عرضی شیمیایی یا آنزیمی پیشنهاد می‌شود. هیدروژل‌های بر پایه ژلاتین پیشرفت قابل توجهی داشته‌اند اما دارای کاستی‌های متعددی هستند که نیازمند تحقیقات آینده در زمینه زیست پزشکی است.

مراجع

1. Liu Y., Hsu S-h., Synthesis and Biomedical Applications of Self-healing Hydrogels, *Fchem.*, **6**, 449, 2018.
2. Taylor DL., in het Panhuis M., Self-healing Hydrogels, *Adv. Materials.*, **28(41)**, 9060-9093, 2016.
3. Wang S., Urban MW., Self-healing Polymers, *Nat. Rev. Mater.*, **5(8)**, 562-583, 2020.
4. Kaushik K., Sharma RB., Agarwal S., Natural Polymers and Their Applications, *IJPSRR.*, **37(2)**, 30-36, 2016.
5. Mohanto S., Narayana S., Merai KP., Kumar JA., Bhunia A., Hani U., Al Fatease A., Gowda BJ., Nag S., Ahmed MG., Advancements in Gelatin-Based Hydrogel Systems for Biomedical Applications, a State-of-the-Art Review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **253**, 127143, 2023.
6. Hermanto S., Fatimah W., Differentiation of Bovine and Porcine Gelatin Based on Spectroscopic and Electrophoretic Analysis, *J. Food. Pharm.*, **1(3)**, 2013.
7. Salahuddin B., Wang S., Sangian D., Aziz S., Gu Q., Hybrid Gelatin Hydrogels in Nanomedicine Applications, *ACS Appl. Bio Mater.*, **4(4)**, 2886-2906, 2021.
8. Mikhailov OV., Gelatin as it is: History and Modernity, *Int. J. Mol. Sci.*, **24(4)**, 3583, 2023.
9. Zandi M., Studies on the Gelation of Gelatin Solutions and on the Use of Resulting Gels for Medical Scaffolds, Duisburg, Essen, Univ., Diss., 2008; 2008.
10. Somboon N., Karrila T., Kaewmanee T., Karrila S., Properties of Gels from Mixed Agar and Fish Gelatin, *Int. Food Res. J.*, **21(2)**, 485, 2014.
11. Guo T., Zhang N., Huang J., Pei Y., Wang F., Tang K., A Facile Fabrication of Core-Shell Sodium Alginate/Gelatin Beads for Drug Delivery Systems, *Polym. Bull.*, **76**, 87-102, 2019.
12. Alipal J., Pu'Ad NM., Lee T., Nayan N., Sahari N., Basri H., Idris M., Abdullah H., A Review of Gelatin: Properties, Sources, Process, Applications, and Commercialisation, *Mater. Today : Proceedings.*, **42**, 240-250, 2021.
13. Wisotzki EI., Hennes M., Schuldt C., Engert F., Knolle W., Decker U., Käs JA., Zink M., Mayr SG., Tailoring the Material Properties of Gelatin Hydrogels by High Energy Electron Irradiation, *J. Mater. Chem. B.*, **2(27)**, 4297-4309, 2014.
14. Prasertsung I., Damrongsakkul S., Saito N., Crosslinking of a Gelatin Solutions Induced by Pulsed Electrical Discharges in Solutions, *Plasma Process. Polym.*, **10(9)**, 792-797, 2013.
15. Gomes S., Rodrigues G., Martins G., Henriques C., Silva J., In Vitro Evaluation of Crosslinked Electrospun Fish Gelatin Scaffolds, *Mater. Sci. Eng. C.*, **33(3)**, 1219-1227, 2013.
16. Jaipan P, Nguyen A, Narayan RJ., Gelatin-Based Hydrogels for Biomedical Applications, *MRS Commun.*, **7(3)**, 416-426, 2017.

17. Lei J., Li X., Wang S., Yuan L., Ge L., Li D., Mu C., Facile Fabrication of Biocompatible Gelatin-Based Self-healing Hydrogels, *ASAP.*, **1(6)**, 1350-1358, 2019.
18. Han K., Bai Q., Wu W., Sun N., Cui N., Lu T., Gelatin-Based Adhesive Hydrogel With Self-healing, Hemostasis, and Electrical Conductivity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **183**, 2142-2151, 2021.
19. Hu J., Tao M., Sun F., Chen C., Chen G., Wang G., Multifunctional Hydrogel Based on Dopamine-Modified Hyaluronic Acid, Gelatin and Silver Nanoparticles for Promoting Abdominal Wall Defect Repair, *Int. J. Biol. Macromol.*, **222**, 55-64, 2022.
20. Chen J., He J., Yang Y., Qiao L., Hu J., Zhang J., Guo B., Antibacterial Adhesive Self-healing Hydrogels to Promote Diabetic Wound Healing, *Acta Biomater.*, **146**, 119-130, 2022.
21. Zheng Y., Liang Y., Zhang D., Sun X., Liang L., Li J., Liu Y-N., Gelatin-Based Hydrogels Blended With Gellan as an Injectable Wound Dressing, *ACS omega.*, **3(5)**, 4766-4775, 2018.
22. Gao LT., Chen YM., Aziz Y., Wei W., Zhao XY., He Y., Li J., Li H., Miyatake H., Ito Y., Tough, Self-healing and Injectable Dynamic Nanocomposite Hydrogel Based on Gelatin and Sodium Alginate, *Carbohydr. Polym.*, **330**, 121812, 2024.
23. Zhou L., Dai C., Fan L., Jiang Y., Liu C., Zhou Z., Guan P., Tian Y., Xing J., Li X., Injectable self-healing Natural Biopolymer-Based Hydrogel Adhesive With Thermoresponsive Reversible Adhesion for Minimally Invasive Surgery, *Adv. Funct. Mater.*, **31(14)**, 2007457, 2021.
24. Liu Q., Yang J., Wang Y., Wu T., Liang Y., Deng K., Luan G., Chen Y., Huang Z., Yue K., Direct 3D Bioprinting of Tough and Antifatigue Cell-laden Constructs Enabled by a Self-healing Hydrogel Bioink, *Biomacromolecules.*, **24(6)**, 2549-2562, 2023.
25. Talodthaisong C., Patramanon R., Thammawithan S., Lapmanee S., Maikao L., Sricharoen P., Khongkow M., Namdee K., Jantimaporn A., Kayunkid N., A Shear-Thinning, Self-Healing, Dual-Cross Linked Hydrogel Based on Gelatin/Vanillin/Fe³⁺/AGP-AgNPs: Synthesis, Antibacterial, and Wound-Healing Assessment, *Macromol. Biosci.*, **23(12)**, 2300250, 2023.
26. Ma W., Yang M., Wu C., Wang S., Du M., Bioinspired Self-healing Injectable Nanocomposite Hydrogels Based on Oxidized Dextran and Gelatin for Growth-factor-free Bone Regeneration, *Int. J. Biol. Macromol.*, **251**, 126145, 2023.