



National University of Science and Technology Politehnica Bucharest

Doctoral School "Chemical Engineering and Biotechnology"

Department of Science and Engineering of Oxide Materials and Nanomaterials

PhD Thesis

PhD Supervisor:

Prof. Dr. Ecaterina Andronescu

PhD Student:

MSc. Eng. Denisa-Maria Radulescu

PhD Committee Members:

S.L.Dr.Ing. Ionela Andreea Neacșu

CSII.Dr.Ing. Bogdan Ștefan Vasile

Prof. Dr. Eng. Adrian-Vasile Surdu

Bucharest 2025

National University of Science and Technology Politehnica Bucharest

Doctoral School "Chemical Engineering and Biotechnology"

Department of Science and Engineering of Oxide Materials and Nanomaterials

Green Metal Oxide Nanoparticles with Silk Fibroin for Soft Tissue Engineering

PhD Supervisor: Prof. Dr. Ecaterina Andronescu

PhD Student: MSc. Eng. Denisa-Maria Radulescu

Bucharest 2025

Table of Contents

Part I. State-of-the-Art Review 5
1. Introduction 5
1.1. Importance of Scaffold Materials 6
1.2. Wound Healing Management 7
2. Green Synthesis Metal Oxide Nanoparticles 9
2.1. Principles of Green Nanotechnology 11
2.2. Plant-Mediated Green Synthesis 12
2.3. Bacteria-Mediated Green Synthesis 14
2.4. Algae-Mediated Green Synthesis 15
2.5. Fungi-Mediated Green Synthesis 16
3. Biomedical Applications of Polymers 17
3.1. Classification of Polymers in Tissue Engineering 18
3.2. Biodegradability and Biocompatibility of Polymers 25
3.3. Role of Polymers in Scaffold Design 26
4. Natural Polymers: Chitosan and Silk Fibroin 26
4.1. Chitosan: Structure, Properties, and Applications 27
4.2. Silk Fibroin: Structure, Properties, and Biomedical Uses 27
4.3. Synergistic Effects of Chitosan-Silk Fibroin Composite Scaffolds 30
5. Design and Fabrication of Nanoparticle-Embedded Scaffolds 31
5.1. Metal Oxide Nanoparticle Integration into Chitosan-Silk Fibroin Scaffolds 32
5.1.1 Zinc Oxide Nanoparticles 33
5.1.3 Magnesium Oxide Nanoparticles 34
5.2. Mechanisms of Wound Healing Enhancement by Nanoparticles 34
5.3. Antibacterial and Anti-inflammatory Properties of Metal Oxide NPs 35
6. Applications in Wound Healing and Tissue Regeneration 37
6.1. Preclinical and Clinical Studies in Soft Tissue Engineering 38
6.2. SF Scaffold Challenges and Solutions 43
Part II. Personal Contribution 44
1. General and Specific Objectives of the Research 44
2. List of Published Articles 45
3. Results of the Research 47
4. Conclusion 145

4.1. General conclusions.....145
4.2. Original contributions and perspectives.....148
4.3. Future Perspectives and Emerging Directions 150
5. References 152

1. Studiu de literatură

Leziunile tisulare moi, de natură traumatică sau patologică, reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, necesitând strategii terapeutice inovatoare, complementare îngrijirii convenționale a rănilor. În această direcție, o posibilă abordare a ingineriei tisulare este reprezentată de dezvoltarea scaffoldurilor. Acestea sunt biomateriale definite ca matrice temporare care imită matricea extracelulară (ECM), facilitând regenerarea țesuturilor [1, 2]. Principala barieră de apărare a organismului este pielea, alcătuită din epiderm, derm și stratul subcutanat. Procesul complex de vindecare al pielii include patru etape intercorelate: hemostază, inflamație, proliferare și remodelare [3-5]. Pansamentele convenționale prezintă limite precum funcționalitate redusă, aderență slabă la piele, condiții de vindecare insuficiente și risc crescut de infecție în cazul schimbărilor frecvente [6, 7].

Prin oferirea unui suport structural esențial și prin promovarea migrației celulare, a aderenței și a regenerării tisulare în toate etapele vindecării, scaffoldurile contribuie la depășirea acestor constrângeri [8, 9]. Pentru a fi ideale, aceste structuri trebuie să prezinte biocompatibilitate, netoxicitate, proprietăți antibacteriene, rezistență mecanică adecvată, bioactivitate, biodegradabilitate controlată și flexibilitate [10]. Astfel, pentru a permite vascularizarea, transportul nutrienților și pătrunderea celulară, menținând în același timp integritatea mecanică, proiectarea scaffoldurilor necesită o optimizare riguroasă a dimensiunii și arhitecturii porilor [11]. Dezvoltarea contemporană a scaffoldurilor se concentrează pe biomateriale multifuncționale care reproduc matricea extracelulară umană și oferă degradare controlată, precum și eliberare treptată a compușilor bioactivi [12]. În plus, prin îmbunătățirea proprietăților mecanice, electrice și biologice ale biomaterialelor, integrarea nanoparticulelor (NPs) în scaffolduri a transformat aplicațiile biomedicale [13]. Comparativ cu metodele convenționale de sinteză a nanoparticulelor, tehnicile de sinteză „verde” au devenit alternative economice și ecologice, evitând substanțele periculoase utilizate frecvent în procesele chimice tradiționale [14]. Aceste metode sustenabile, bazate pe resurse biologice precum bacterii, fungi, alge sau extracte vegetale, funcționează ca agenți naturali reducători și stabilizatori, crescând biocompatibilitatea și reducând impactul negativ asupra mediului [15].

Dintre aceste abordări, sinteza mediată de plante oferă producție scalabilă și cinetică rapidă, fiind considerată cea mai eficientă variantă „verde” [16]. Alcaloizii, aminoacizii, proteinele,

enzimele și polizaharidele sunt exemple de fitoconstituenți cu dublu rol – agenți de reducere și de stabilizare – prevenind aglomerarea și controlând dimensiunea și forma nanoparticulelor [17, 18]. Procesul presupune, de regulă, trei etape succesive: prepararea extractului, adăugarea precursorului metalic și etapele de activare, creștere și stabilizare, care conduc la formarea nanoparticulelor [19]. Pe lângă sinteza mediată de plante, metodele bacteriene, algale și fungice oferă căi alternative, fiecare cu avantaje distincte. Sinteza bacteriană utilizează biomolecule variate (proteine, carbohidrați, exopolizaharide, grupări funcționale) și permite randamente ridicate prin mecanisme intra- și extracelulare [20-22]. Similar, sinteza pe bază de alge valorifică nivelul ridicat de compuși bioactivi și capacitatea acestora de a acumula metale, permițând producția continuă fără fertilizanți suplimentari [23, 24]. În plus, metodele fungice se remarcă prin flexibilitate, scalabilitate și adaptabilitate în diferite medii, generând nanoparticule stabile și cu proprietăți distincte prin mecanisme intra- și extracelulare [25, 26].

Polimerii joacă un rol esențial în ingineria biomedicală, în special în sistemele de eliberare a medicamentelor, construcția scaffoldurilor și vindecarea rănilor. Datorită proprietăților ajustabile – precum porozitatea, biocompatibilitatea și biodegradabilitatea – aceștia sunt ideali pentru aplicațiile de regenerare tisulară. Astfel, polimerii sunt clasificați în funcție de metoda de sinteză (copolimerizare, homopolimerizare, rețele interpenetrante), tipul de reticulare (fizică versus chimică) și sursa de proveniență (naturală versus sintetică) [27, 28]. Polimerii naturali precum alginatul, colagenul, gelatina, celuloza, acidul hialuronic și dextranul se remarcă prin biocompatibilitate și biodegradabilitate intrinsecă, favorizând atașarea și diferențierea celulară [29-43]. Prin crearea unui mediu umed, absorbția exsudatelor și eliberarea controlată de medicamente, aceste materiale accelerează procesul de vindecare. În contrast, polimerii sintetici – precum poli(ε-caprolactona), alcoolul polivinilic, acidul polilactic sau polivinilpirolidona – oferă o stabilitate mecanică superioară și caracteristici ajustabile, dar pot ridica probleme legate de biocompatibilitate [34, 44-49]. Din perspectiva mecanismelor de reticulare, reticularea fizică exploatează interacțiuni moleculare tranzitorii – hidrofobe, legături de hidrogen sau ionice – pentru a furniza reactivitate dinamică la stimuli externi [50, 51]. În schimb, reticularea chimică asigură rezistență mecanică și stabilitate termică superioare prin formarea de legături covalente permanente, obținute prin fotopolimerizare, reacții de tip Michael sau formarea bazelor Schiff [52]. Alegerea metodei de reticulare depinde, în cele din urmă, de cerințele specifice aplicației, având implicații directe asupra stabilității, responsivității și caracteristicilor de degradare ale scaffoldului.

Dintre polimerii naturali, chitosanul (CS) și fibroina de mătase (SF) se numără printre cei mai promițători pentru aplicații în vindecarea rănilor. Chitosanul – obținut prin deacetilarea chitinei – prezintă proprietăți antibacteriene intrinseci, amplificate în mediu acid prin protonare, care determină interacțiuni electrostatice cu membranele bacteriene încărcate negativ [53, 54]. În plus, proprietățile sale antioxidante, hemostatice și antiinflamatoare stimulează depunerea de colagen și proliferarea fibroblastelor, reducând totodată formarea cicatricilor [55-57]. Totuși, limitările mecanice ale chitosanului – precum fragilitatea și solubilitatea scăzută – fac necesară dezvoltarea de materiale compozite [55]. Fibroina de mătase, derivată din coconii speciei *Bombyx mori*, completează aceste limite prin proprietățile mecanice remarcabile obținute datorită structurii sale ierarhice, compusă din complexe glicoproteice P25, lanțuri grele și lanțuri ușoare [58, 59]. Stabilitatea structurală este conferită de cristalitele β-sheet integrate în matrice semi-amorfe, care sunt consolidate prin legături de hidrogen, în timp ce structurile α-helix oferă flexibilitate [60]. roprietățile ECM-mimetice, rezistența la factori de mediu și stabilitatea termică fac ca fibroina de mătase să fie ideală pentru aplicații de inginerie tisulară [61-63]. De asemenea, aceasta favorizează aderența, migrarea și diferențierea celulară prin activarea unor căi de semnalizare specifice, precum PI3K, JNK, MEK și NF-κB [64].

Compozitele CS–SF valorifică efecte sinergice prin combinarea rezistenței mecanice și stabilității fibroinei de mătase cu proprietățile antibacteriene și hemostatice ale chitosanului [65]. stfel, aceste scaffolduri compozite depășesc limitările materialelor individuale, demonstrând o aderență superioară la celule, capacitate de auto-vindecare, aderență sub apă și maleabilitate [66, 67]. În consecință, prin eliberare controlată de medicamente, retenție de umiditate și suport structural, compozitele CS–SF creează condițiile optime pentru regenerarea eficientă a țesutului cutanat.

Dezvoltarea pansamentelor multifuncționale pentru răni a evoluat prin includerea nanoparticulelor de oxizi metalici în scaffoldurile compozite de chitosan–fibroină de mătase. Datorită proprietăților antibacteriene, antiinflamatoare și regenerative, nanoparticulele de oxid de zinc (ZnO), oxid de cupru (CuO) și oxid de magneziu (MgO) oferă avantaje notabile [68]. Integrarea acestor nanoparticule poate fi realizată prin mai multe metode – amestec direct, sinteză dirijată de șablon sau tehnici de includere biologică – fiecare asigurând un grad diferit de control asupra distribuției și caracteristicilor nanoparticulelor [69]. Nanoparticulele de ZnO se remarcă

prin fotostabilitate, biocompatibilitate și capacitatea de a absorbi radiații cu spectru larg, având în același timp toxicitate scăzută și siguranță ecologică [70, 71]. Din punct de vedere mecanistic, eliberarea ionilor de zinc stimulează angiogeneza, proliferarea celulară, remodelarea ECM și formarea țesutului de granulație [72-74]. În plus, proprietățile antioxidante și antiinflamatoare favorizează sinteza colagenului și regenerarea tisulară, reducând stresul oxidativ [75, 76].

Nanoparticulele de CuO prezintă o activitate antibacteriană puternică prin generarea de specii reactive de oxigen (ROS), inhibarea enzimelor respiratorii și perturbarea membranelor celulare [77]. Avantajele terapeutice includ stimularea proliferării fibroblastelor dermice, creșterea producției de colagen și elastină, îmbunătățirea expresiei integrinelor și intensificarea angiogenezei prin eliberarea ionilor de cupru [78]. Totuși, pentru a reduce riscul de citotoxicitate, dimensiunea, chimia de suprafață și concentrația nanoparticulelor trebuie atent controlate [79]. Nanoparticulele de MgO oferă stabilitate, biocompatibilitate și proprietăți antipathogenice cu spectru larg [80]. Mecanismul lor antibacterian implică ruperea membranelor celulare și generarea de ROS, iar beneficiile în vindecarea rănilor includ reglarea favorabilă a fenotipurilor macrofagelor, stimularea producerii VEGF și promovarea angiogenezei prin eliberarea ionilor de magneziu [81].

Implementarea scaffoldurilor polimerice cu nanoparticule de oxizi metalici integrate – de la laborator la aplicațiile clinice – a înregistrat progrese semnificative în cercetările recente. În diverse modele experimentale, studiile au demonstrat rezultate promițătoare în ceea ce privește biocompatibilitatea, accelerarea vindecării rănilor și activitatea antibacteriană [82]. Totuși, persistă numeroase provocări, precum necesitatea unor metode standardizate de caracterizare, scalabilitatea redusă la nivel clinic, riscul de citotoxicitate asociat agregării nanoparticulelor și lipsa dovezilor privind siguranța pe termen lung [83]. Cu toate acestea, cercetările preclinice au evidențiat faptul că scaffoldurile cu proprietăți mecanice îmbunătățite, degradare controlată și răspunsuri celulare favorabile pot fi utilizate cu succes în terapii antimicrobiene, vindecarea rănilor diabetice și regenerarea osoasă [84]. Pentru aplicarea clinică, este încă necesar să se rezolve probleme precum uniformitatea proceselor de fabricație, procedurile de aprobare reglementară și protocoalele riguroase de evaluare a siguranței. În prezent, lipsa unor studii extinse pe animale și a unor trialuri clinice pe oameni reprezintă un gol major ce trebuie acoperit pentru validarea terapeutică.

Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să se concentreze pe îmbunătățirea incorporării moleculelor bioactive, reglarea ratelor de degradare, rafinarea tehnicilor de integrare a nanoparticulelor si dezvoltarea de sisteme inteligente și responsive.

În special, proiectele inovatoare de compozite polimerice, combinate cu tehnicile de sinteză „verde", oferă soluții sustenabile pentru terapiile de vindecare a rănilor din generația următoare. Mai mult, o mai bună înțelegere a interacțiunilor dintre fazele anorganice și structurile secundare polimerice va permite un control mai precis asupra performanței scaffoldu-rilor și a eficienței terapeutice. Progresul domeniului către soluții personalizate de medicină regenerativă depinde, în ultimă instanță, de capacitatea de a rezolva problemele actuale, păstrând în același timp avantajele de biocompatibilitate și sustenabilitate ecologică ce fac scaffoldu-rile cu nanoparticule sintetizate prin metode verzi o opțiune promițătoare pentru aplicații inovatoare în vindecarea rănilor. Pentru o tranziție sigură și eficientă de la laborator la clinică, succesul va depinde de colaborarea interdisciplinară între specialiști în știința materialelor, inginerie biomedicală, medicină și reglementare.

Obiectivele și originalitatea tezei de doctorat

Obiectivul principal al acestei teze doctorale a fost combinarea polimerilor naturali cu nanoparticule de oxizi metalici sintetizate prin metode verzi, pentru a dezvolta scaffoldu-ri multifuncționale, biocompatibile, destinate accelerării procesului de vindecare a rănilor și regenerării tisulare. Scopul central al cercetării a constat în optimizarea activității biologice și a arhitecturii scaffoldu-rilor, astfel încât acestea să reproducă matricea extracelulară (ECM), oferind simultan suport structural și mecanic, dar și facilitând procese regenerative esențiale, precum angiogeneza, proliferarea celulară și apărarea antimicrobiană. Prin această abordare, teza și-a propus să contribuie la dezvoltarea pansamentelor de ultimă generație, care să îmbine nanotehnologia sustenabilă cu medicina regenerativă, oferind soluții mai eficiente, sigure și personalizate pentru tratamentul rănilor cronice.

Pentru atingerea acestor obiective, cercetarea a debutat cu o analiză amplă a materialelor pentru scaffold utilizate în ingineria tisulară și în managementul rănilor. Această evaluare a evidențiat limitările tehnologiilor existente: stabilitate mecanică redusă, biodegradabilitate insuficientă, eficiență antibacteriană scăzută și capacitate limitată de menținere a echilibrului

hidric. Pornind de la aceste constatări, chitosanul și fibroina de mătase au fost selectate drept bază pentru proiectarea scaffoldu-rilor, datorită proprietăților lor complementare: fibroina de mătase asigură rezistență mecanică superioară și interacțiuni pozitive cu celulele, iar chitosanul este recunoscut pentru biocompatibilitate, biodegradabilitate și efectele antibacteriene. Combinate, aceste două polimere au permis obținerea unor scaffoldu-ri compozite capabile să abordeze simultan mai multe deficiențe ale materialelor tradiționale. În cadrul tezei au fost evaluate integritatea mecanică, capacitatea de absorbție, biodegradabilitatea și retenția de umiditate ale scaffoldu-rilor CS–SF, caracteristici esențiale pentru regenerarea eficientă a pielii.

Un alt obiectiv major a vizat producerea și încorporarea nanoparticulelor de oxizi metalici (ZnO, CuO și MgO) în aceste scaffolduri polimerice. O trăsătură distinctivă a cercetării o reprezintă utilizarea tehnicilor de sinteză verde pentru obținerea nanoparticulelor. Mai exact, extractul de coajă de portocală a fost utilizat ca agent natural reducător și de stabilizare, eliminând necesitatea substanțelor chimice toxice asociate cu metodele convenționale. Această strategie nu doar că este economică și ecologică, dar susține și principiile economiei circulare prin valorificarea deșeurilor. Fitocompușii prezenți în coaja de portocală (flavonoide, fenoli, alcaloizi) au demonstrat capacitatea de a controla eficient nucleația, creșterea și stabilitatea nanoparticulelor. Sinteza a furnizat particule cu dimensiuni controlate (13–19 nm) și morfologie bine definită, confirmând reproductibilitatea și adecvarea lor pentru aplicații biomedicale.

Originalitatea tezei constă atât în metoda ecologică de sinteză a nanoparticulelor, cât și în integrarea lor sistematică în scaffolduri funcționale. Caracterizarea detaliată – prin XRD, SEM, TEM, FTIR și analiza potențialului zeta – a permis evaluarea proprietăților fizico-chimice și biologice ale nanoparticulelor, stabilind un cadru metodologic robust pentru cercetările ulterioare din domeniul nanomaterialelor verzi cu aplicații biomedicale. În continuare, nanoparticulele sintetizate verde au fost încorporate în scaffoldu-ri CS–SF pentru a obține materiale compozite cu performanțe biologice îmbunătățite. Optimizarea compozițiilor a fost realizată prin variarea raporturilor CS:SF (1:1 și 2:1) și a concentrațiilor de nanoparticule (0,05–0,15% w/w). Rezultatele au arătat că scaffoldurile cu 0,1–0,15% nanoparticule au oferit cel mai bun echilibru între rezistență mecanică, capacitate de absorbție, activitate antibacteriană și biocompatibilitate. Mai mult, studiul a demonstrat corelații clare între distribuția nanoparticulelor, microstructura scaffoldului și

performanța biologică, oferind principii de proiectare aplicabile în dezvoltarea viitoare de scaffoldu-ri pentru medicina regenerativă.

Potențialul terapeutic al scaffoldurilor nanocompozite a fost validat prin performanța biologică: testele *in vitro* au confirmat activitatea antibacteriană cu spectru larg, precum și stimularea aderenței, proliferării fibroblastelor și regenerării tisulare. Un rezultat deosebit de important a fost eficiența împotriva tulpinilor rezistente la antibiotice, precum *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). Astfel, scaffoldurile dezvoltate în cadrul acestei teze oferă o alternativă inovatoare la terapiile convenționale, prin mecanisme antimicrobiene mediate de nanoparticule, reducând dependența de antibiotice. Un alt aport original al cercetării îl reprezintă demonstrarea faptului că integrarea nanoparticulelor a îmbunătățit porozitatea și capacitatea de absorbție a scaffoldurilor, fără a compromite integritatea structurală. Această combinație de proprietăți este esențială pentru aplicațiile de vindecare a rănilor, unde este necesar ca scaffoldurile să absoarbă exsudatele, să mențină un mediu umed, să permită permeabilitatea la oxigen și, în același timp, să ofere protecție mecanică. Comparativ cu pansamentele pasive tradiționale, avansul constatat constă în trecerea către biomateriale active și responsive, care participă activ la procesul de vindecare.

În plus, teza se distinge prin integrarea aspectelor de sustenabilitate cu performanța terapeutică. Prin validarea întregului lanț – de la valorificarea deșeurilor agroalimentare (coajă de portocală) până la obținerea de pansamente eficiente – a fost dezvoltat un model reproductibil și scalabil pentru fabricarea de biomateriale sustenabile. Această realizare demonstrează că eficiența clinică și responsabilitatea ecologică nu sunt obiective contradictorii, ci pot fi îmbinate pentru a genera soluții medicale inovatoare. Astfel, obiectivul fundamental al acestei teze doctorale a fost elaborarea unor scaffoldu-ri multifuncționale care să imite matricea extracelulară și să accelereze vindecarea rănilor. Noutatea abordării constă în combinarea scaffoldurilor polimerice inovatoare, sintezei verzi de nanoparticule și optimizării sistematice a proprietăților materiale și a rezultatelor biologice. Aceste contribuții fundamentează dezvoltarea unor pansamente de ultimă generație, atât clinic eficiente, cât și sustenabile, deschizând calea către pansamente inteligente, terapii personalizate și procese de fabricație biomedicală compatibile cu principiile sănătății umane și ale protecției mediului..

Concluzii Generale

Studiul de față a realizat o investigație amplă asupra tehnologiilor de vindecare a rănilor, punând accent pe proiectarea sinergică și integrarea biopolimerilor naturali cu nanoparticule de oxizi metalici pentru fabricarea scaffoldurilor. În ultimele decenii, îngrijirea rănilor a cunoscut un progres semnificativ, trecând de la materiale pasive și inerte la platforme bioactive avansate, capabile să influențeze activ procesul de vindecare. Combinarea ingineriei tisulare, nanotehnologiei verzi și biomaterialelor inteligente a permis dezvoltarea de scaffolduri multifuncționale care nu doar imită matricea extracelulară (ECM), ci și modulează răspunsurile biologice necesare regenerării tisulare. Una dintre principalele probleme abordate a fost incapacitatea pansamentelor tradiționale de a răspunde cerințelor complexe ale microambientului rănilor cronice și greu vindecabile. Se știe că pansamentele convenționale, precum tifonul uscat sau hidrocoloizii simpli, prezintă activitate antibacteriană redusă, lipsă de reactivitate dinamică și pot chiar cauza leziuni suplimentare la îndepărtare. Aceste limitări subliniază necesitatea unor materiale bioresponsive, capabile să ofere simultan suport structural, protecție antimicrobiană și stimularea regenerării celulare.

Teza a investigat dezvoltarea scaffoldurilor pe bază de polimeri biocompatibili – în special CS și SF – combinate cu nanoparticule de oxizi metalici obținute prin metode verzi. Datorită biocompatibilității și biodegradabilității intrinseci, precum și a activităților biologice specifice, CS și SF au un potențial ridicat pentru aplicații de regenerare tisulară. În acest sens, chitosanul oferă proprietăți antibacteriene, antiinflamatoare și hemostatice, iar fibroina de mătase asigură rezistență mecanică, elasticitate și mimetism structural față de ECM. Integrarea lor într-o matrice compozită a condus la scaffolduri cu stabilitate îmbunătățită, capacitate ridicată de hidratare și suport pentru proliferarea celulară. Incorporarea nanoparticulelor verzi de ZnO, CuO și MgO a adus un impact semnificativ asupra funcționalității scaffoldurilor. Fiecare tip de nanoparticulă a furnizat beneficii terapeutice distincte: ZnO cu efecte antioxidante și angiogenice, CuO cu activitate antibacteriană puternică și stimulatoare de colagen, iar MgO cu proprietăți antiinflamatoare și de proliferare a celulelor endoteliale. În plus, sinteza verde a redus toxicitatea și impactul ecologic, sporind compatibilitatea biologică a particulelor. Această abordare a menținut scaffoldurilor în limite sigure de toxicitate, conservând viabilitatea celulară și reducând reacțiile imunologice adverse.

Un aspect notabil al cercetării îl reprezintă abordarea interdisciplinară. Studiul îmbină știința materialelor, nanotehnologia, biologia celulară și medicina regenerativă, propunând o soluție biomimetică ce participă activ la cascadele de vindecare. Scaffoldurilor dezvoltate interacționează cu microambientul rănii pe tot parcursul etapelor vindecării – hemostază, inflamație, proliferare și remodelare. În fazele incipiente, structura scaffoldului oferă suport pentru formarea cheagului, chitosanul reglează răspunsul imun în timpul inflamației, iar nanoparticulele reduc colonizarea bacteriană. Ulterior, în faza de proliferare, arhitectura poroasă cu nanoparticule încorporate facilitează infiltrarea fibroblastelor, angiogeneza și re-epitelizarea. În etapa de remodelare, degradabilitatea scaffoldului este corelată cu sinteza ECM, permițând țesutului nativ să recâștige funcția structurală.

Pe lângă performanța funcțională, morfologia și proprietățile fizico-chimice ale scaffoldurilor trebuie adaptate atent pentru a răspunde particularităților fiecărei răni. Parametri precum porozitatea, rezistența mecanică, rata de degradare și comportamentul de umflare trebuie optimizați pentru a menține echilibrul între suportul mecanic și activitatea biologică. Alegerea corectă a tehnicilor de sinteză și reticulare poate îmbunătăți rezistența scaffoldului, flexibilitatea și eliberarea controlată a agenților terapeutici. Toate aceste caracteristici sunt esențiale pentru eficiența in vivo pe termen lung. În plus, metodele moderne de fabricație – electrofilare, liofilizare sau reticulare chimică – permit controlul precis asupra designului și compoziției scaffoldurilor, favorizând inclusiv integrarea substanțelor bioactive cu eliberare treptată, responsive la semnalele fiziologice ale rănii.

Un aport semnificativ al studiului îl constituie evaluarea riguroasă a biocompatibilității și citotoxicității nanomaterialelor. În timp ce comunitatea științifică a subliniat adesea riscurile nanoparticulelor metalice, această cercetare a demonstrat că sinteza verde îmbunătățește dispersabilitatea, controlul dimensiunilor și reducerea tendinței de agregare, minimizând astfel răspunsurile celulare adverse. Prin urmare, sinteza verde nu doar că sprijină sustenabilitatea ecologică, dar facilitează și integrarea pe termen lung în matrici polimerice bio-bazate.

Din punct de vedere biologic, testele *in vitro* și rezultatele din literatura de specialitate au confirmat funcționalitatea scaffoldurilor: viabilitate celulară crescută, proliferare eficientă a fibroblastelor și keratinocitelor și activitate antibacteriană puternică împotriva agenților patogeni Gram-pozitivi și Gram-negativi. Capacitatea scaffoldurilor CS–SF de a absorbi exsudatele,

menținând un mediu umed și permeabil la oxigen, s-a dovedit vitală pentru reconstrucția rapidă a țesutului. În plus, eliberarea localizată de ioni metalici a creat un mediu bioactiv ce a accelerat formarea țesutului de granulație, depunerea colagenului și angiogeneza – procese esențiale pentru regenerarea cutanată.

Un alt aspect central este legat de complexitatea fiziologiei rănilor cronice, precum ulcerele diabetice sau escarele, caracterizate prin inflamație persistentă, colonizare bacteriană și re-epitelizare deficitară. Arhitectura scaffoldurilor dezvoltate a abordat aceste bariere prin combinarea efectelor antibacteriene, antioxidante și antiinflamatoare într-o matrice structurală de suport. Această abordare integrată reflectă schimbarea paradigmei actuale – de la materiale pasive la biomateriale active, participante la microambientul rănii. În plus, scaffoldurile dezvoltate prezintă un potențial remarcabil pentru terapii personalizate. Ajustarea concentrației nanoparticulelor, a porozității scaffoldului, a ratei de degradare și a proprietăților mecanice permite adaptarea tratamentului la nevoile fiecărui pacient. De exemplu, pentru pacienții cu vascularizare deficitară, se pot prioritiza nanoparticule angiogenice precum ZnO și MgO, iar pentru rănile infectate se pot utiliza scaffolduri cu CuO pentru eficiență antibacteriană sporită. Această flexibilitate se aliniază direcțiilor viitoare din medicina personalizată și evidențiază potențialul translational al cercetării.

Una dintre recomandările majore pentru cercetările viitoare este integrarea unor componente inteligente sau responsive la stimuli în cadrul scaffoldurilor. Materialele capabile să răspundă la modificări de pH, temperatură, stres oxidativ sau activitate enzimatică ar putea permite eliberarea controlată a medicamentelor și monitorizarea în timp real a rănilor. De asemenea, integrarea senzorilor wireless ar putea permite monitorizarea de la distanță a pacienților, reducând vizitele la spital și îmbunătățind aderența la tratament. Pentru translatarea clinică, sunt necesare investigații pe termen lung privind siguranța și eficacitatea scaffoldurilor, în special evaluarea biodegradabilității și a riscului potențial de toxicitate sistemică. Totodată, reglementările privind aprobarea nanomaterialelor pentru utilizare medicală trebuie abordate cu atenție. Astfel, colaborarea interdisciplinară între cercetători, clinicieni, specialiști în materiale și autorități de reglementare este crucială pentru trecerea de la laborator la practică clinică.

De asemenea, utilizarea nanocompozitelor hibride – care combină nanoparticule anorganice cu compuși organici (antibiotice, peptide, factori de creștere) – reprezintă o direcție promițătoare,

asigurând atât efecte antimicrobiene imediate, cât și regenerare tisulară pe termen lung. Dezvoltarea scaffoldurilor modulare sau multistratificate ar putea permite eliberarea secvențială de agenți terapeutici, imitând mai fidel etapele naturale ale vindecării. Privind impactul mai larg, acest studiu confirmă schimbarea de paradigmă din medicina regenerativă: biomaterialele nu mai sunt proiectate doar ca suport structural, ci ca actori activi în procesele biologice. Scaffoldurile analizate constituie un exemplu clar al acestei tranziții. Prin sinergia dintre biopolimeri și nanotehnologie, ele oferă o soluție multifuncțională capabilă să abordeze complexitatea procesului de vindecare. În plus, dezvoltarea lor promovează o bioindustrie sustenabilă și responsabilă ecologic, aspect tot mai relevant în contextul provocărilor globale de mediu.

În concluzie, studiul a demonstrat potențialul scaffoldurilor biopolimerice cu nanoparticule sintetizate verde ca abordare inovatoare și complexă în vindecarea rănilor și regenerarea tisulară. Combinația dintre chitosan și fibroina de mătase a furnizat o matrice robustă și bioactivă, iar adăugarea nanoparticulelor de oxizi metalici a amplificat proprietățile terapeutice. Această strategie integrată a abordat simultan dimensiunile structurale, biochimice și microbiologice ale tratamentului rănilor, pregătind terenul pentru dezvoltarea biomaterialelor medicale responsive, sigure și sustenabile. Etapele următoare vor include validarea clinică la scară largă, studierea dinamicii interacțiunilor scaffold–țesut și rafinarea proceselor de fabricație. Informațiile obținute prin această cercetare reprezintă o contribuție importantă la dezvoltarea unor soluții inteligente, personalizate și ecologic responsabile pentru provocările globale din repararea țesuturilor și medicina regenerativă.

Perspective și direcții emergente

Cercetarea prezentată în această teză a pus bazele dezvoltării scaffoldurilor multifuncționale și sustenabile pentru tratamentul rănilor cronice. Totuși, ca în orice domeniu științific aflat în expansiune rapidă, se conturează mai multe direcții promițătoare care pot consolida atât contribuțiile teoretice, cât și pe cele aplicative ale acestei lucrări. Un prim aspect îl reprezintă consolidarea colaborărilor interdisciplinare. Progresele în domeniul materialelor pentru vindecarea rănilor necesită o interacțiune complexă între ingineria chimică, biologie, nanotehnologie, matematică și științele electronice. Înțelegerea interacțiunilor fizico-chimice dintre polimeri și nanoparticule rămâne esențială pentru reproductibilitatea și scalabilitatea sintezei verzi. În paralel, biologia moleculară și medicina regenerativă oferă perspective esențiale privind căile de

semnalizare care guvernează regenerarea pielii, permițând proiectarea de scaffolduri capabile să interacționeze activ cu celulele.

Utilizarea modelării computaționale și a simulărilor matematice ar putea accelera tranziția de la cercetarea fundamentală la aplicarea clinică, furnizând instrumente predictive pentru optimizarea designului scaffoldurilor, distribuția nanoparticulelor și fenomenele de transport în microambientul rănilor cronice. Totodată, integrarea bioelectronicii și nanotehnologiei ar putea conduce la dezvoltarea unor scaffolduri inteligente, capabile să monitorizeze parametri locali precum pH-ul, nivelul de oxigen sau activitatea bacteriană, transformând pansamentele din bariere pasive în platforme active de diagnostic și tratament.

O altă direcție importantă este optimizarea mecanismelor de eliberare a oxigenului în pansamentele destinate rănilor cronice. Studiul de față s-a concentrat pe nanoparticule verzi de ZnO, CuO și MgO, cu proprietăți antibacteriene și regenerative. Cercetările viitoare ar putea explora utilizarea unor agenți suplimentari de eliberare a oxigenului – precum nanoparticulele de MnO sau CeO_2 – sau chiar alternative biologice, cum ar fi eritrocitele, deja utilizate în contexte biomedicale pentru funcția lor de transport al oxigenului. Scaffoldurile multifuncționale, care combină eliberarea de oxigen cu protecția antimicrobiană și suportul structural, ar putea îmbunătăți considerabil eficiența vindecării, mai ales în condițiile hipoxice caracteristice rănilor cronice. Îmbunătățirea strategiilor antibacteriene reprezintă o a treia direcție de cercetare. Teza a demonstrat eficacitatea nanoparticulelor de ZnO, CuO și MgO, inclusiv împotriva agenților rezistenți precum MRSA. Totuși, creșterea globală a rezistenței antimicrobiene impune explorarea continuă a unor soluții inovatoare. Platformele microfluidice, capabile să controleze cu precizie parametrii de sinteză (flux, compoziția precursorilor, agenți reducători), ar putea permite ajustarea fină a dimensiunilor, formei și chimiei de suprafață a nanoparticulelor, crescând eficiența antibacteriană și menținând citocompatibilitatea.

Arhitectura scaffoldului reprezintă o altă oportunitate de progres. În cadrul acestei teze, scaffoldurile CS–SF au fost optimizate la rapoarte 1:1 și 2:1 și concentrații de nanoparticule între 0,05 și 0,15% w/w. Direcțiile viitoare includ dezvoltarea scaffoldurilor multistratificate sau cu gradient, capabile să imite mai fidel organizarea ierarhică a pielii umane. Straturi diferite ar putea fi specializate pentru protecție mecanică, reglarea umidității, stimularea angiogenezei și apărarea antimicrobiană. Tehnologiile moderne, precum bioprintarea 3D și 4D, pot permite controlul precis

asupra porozității, orientării și funcționalizării scaffoldurilor, deschizând calea către pansamente personalizate. Nu în ultimul rând, sustenabilitatea va rămâne o direcție centrală. Teza a demonstrat cum deșeurile agroalimentare – precum coaja de portocală – pot fi transformate în resurse valoroase pentru sinteza de nanoparticule, reducând impactul asupra mediului și sprijinind principiile economiei circulare. Extinderea acestei abordări către alte tipuri de biomasă și creșterea producției la scară industrială ar putea consolida legătura dintre performanța terapeutică și responsabilitatea ecologică.

În concluzie, viitorul cercetării în domeniul pansamentelor pentru răni se află în dezvoltarea de biomateriale inteligente, multifuncționale și ecologice, care să combine suportul structural, eliberarea controlată de oxigen, protecția antimicrobiană și capabilitățile de diagnostic. Lucrarea de față susține această viziune și oferă o bază solidă pentru explorări interdisciplinare ulterioare. Prin îmbinarea sustenabilității, eficienței clinice și inovației tehnologice, domeniul este bine poziționat pentru a furniza soluții de îngrijire a rănilor care să fie, în același timp, prietenoase cu mediul și transformatoare pentru rezultatele pacienților.

List of Published Articles

List of Articles Published:

1. **Radulescu, D.-M**.; Neacsu, I.A.; Grumezescu, A.-M.; Andronescu, E. New Insights of Scaffolds Based on Hydrogels in Tissue Engineering. Polymers 2022, 14, 799. https://doi.org/10.3390/polym14040799.

   Q1, I.F. = 5

2. **Radulescu, D.-M.;** Surdu, V.-A.; Ficai, A.; Ficai, D.; Grumezescu, A.-M.; Andronescu, E. Green Synthesis of Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Review of the Principles and Biomedical Applications. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 15397. https://doi.org/10.3390/ijms242015397.

   Q2, I.F. = 4.9

3. **Radulescu, D. M**., Andronescu, E., Vasile, O. R., Ficai, A., Vasile, B. S. Silk fibroin-based scaffolds for wound healing applications with metal oxide nanoparticles. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2024, 96, 105689. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105689

   Q1, I.F. = 4.9

4. **Radulescu, D.-M**., Neascu I.A., Vasile B.S., Surdu V.-A., Andronescu E. Green Synthesis of Copper, Zinc, and Magnesium Oxide Nanoparticles Using Orange Peel Extract. U.P.B. Sci. Bull., 2025, Series B, Vol. 87, Iss. 3.

Q4, I.F. = 0.3

5. **Radulescu, D.-M**., Vasile B.S., Surdu V.-A;Trusca R.-D.; Ilie C.-I.; Popescu R.C., Andronescu E.; Drumea V.; Ditu L.-M. Antimicrobial chitosan-silk fibroin scaffolds with green-synthesized metal oxide nanoparticles. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2025, 114, 107463. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107463

   Q1, I.F. = 4.9

6. **Radulescu, D.-M.;** Neacsu, I.A.; Vasile, B.S.; Surdu, V.-A.; Oprea, O.-C.; Trusca, R.-D.; Chircov, C.; Popescu, R.C.; Ilie, C.-I.; Ditu, L.-M.; et al. Orange Peel-Mediated Green Synthesis of ZnO and CuO Nanoparticles: Evaluation for Antimicrobial Activity and Biocompatibility in Tissue Engineering. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 8781. https://doi.org/10.3390/ijms26188781

   Q1, I.F. = 4.9

List of Conference Attendance:

1. **Radulescu Denisa-Maria**, Ecaterina Andronescu. Alexandru-Mihai Grumezescu. Ionela-Andreea Neacsu. Adrian-Ionut Nicoara. "Future Trends of Scaffolds Applied in Tissue Engineering" *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2021) Summer Edition*.
2. **Radulescu Denisa-Maria**, Ecaterina Andronescu. Alexandru-Mihai Grumezescu. Ionela-Andreea Neacsu. Adrian-Ionut Nicoara. "Advanced Active Molecules for Wound Healing Application" *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2021) Winter Edition*.
3. **Radulescu Denisa-Maria**, Ecaterina Andronescu. Alexandru-Mihai Grumezescu. Ionela-Andreea Neacsu. Adrian-Ionut Nicoara. "Advances in Green Synthesis of Metal Oxide Nanoparticles used in Tissue Engineering" *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2022) Summer Edition*.
4. **Radulescu, Denisa-Maria**, Ionela Andreea Neacsu, Alexandra Catalina Barca, Alina Maria Holban Bogdan Vasile, Ecaterina Andronescu. "Green Syntheses of Oxidic Nanoparticles and Medical Applications " Paper presented at Conferinta Nationala de Chimie, Editia XXVI, Calimanesti, Romania, October 4-7, 2022.
5. **Radulescu Denisa-Maria**, Ecaterina Andronescu. Alexandru-Mihai Grumezescu. Ionela-Andreea Neacsu. Adrian-Ionut Nicoara. "Latest Research in Green Synthesis of Metal Oxide Nanoparticles Applied in Tissue Engineering." *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2022) Winter Edition*.
6. **Radulescu Denisa-Maria**, Ecaterina Andronescu. Alexandru-Mihai Grumezescu. Surdu Adrian Vasile, Adrian-Ionut Nicoara. "Green Synthesis of Metal Oxide Nanoparticles Applied in Soft Tissue Engineering" *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2023) Summer Edition*.
7. **Radulescu Denisa-Maria**, Neacsu Ionela Andreea, Vasile Bodgan Stefan, Andronescu Ecaterina. "Green Synthesis of Zinc, Magnesium, and Copper Oxide Nanoparticles Using Orange Peel Extract". *Applications Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering (Nanobiomat 2024) Winter Edition*.

8. **Radulescu Denisa-Maria**, Vasile Bodgan Stefan, Surdu Vasile-Adrian, Trusca Roxana-Doina, Ilie Cornelia-Ioana, Andronescu Ecaterina Andronescu, Ditu Lia-Mara. *"Sustainable Wound Dressings: Chitosan-Silk Fibroin Scaffolds with Green-Synthesized MgO Nanoparticles for Enhanced Healing and Antibacterial Action" 4th International Conference on Bioengineering and Polymer Science Brasov, Romania,* June 2-5, 2025.

References

[1] Z. Mao, X. Bi, F. Ye, P. Du, X. Shu, L. Sun, J. Guan, X. Li, S. Wu, The relationship between crosslinking structure and silk fibroin scaffold performance for soft tissue engineering, International Journal of Biological Macromolecules 182 (2021) 1268-1277.
[2] A. S, N.R. Nadar, S. Shivakumar, S.S. C, S. P, S. Varalakshmi V, R. Lenka, R. S, Harnessing natural polymers and nanoparticles: Synergistic scaffold design for improved wound healing, Hybrid Advances 8 (2025) 100381.
[3] W. Weng, L. Wang, L. Fan, X. Ding, X. Wang, Ordered micro-nano structured biomaterials for wound healing, Biomedical Technology 8 (2024) 104-114.
[4] C. Ding, X. Liu, S. Zhang, S. Sun, J. Yang, G. Chai, N. Wang, S. Ma, Q. Ding, W. Liu, Multifunctional hydrogel bioscaffolds based on polysaccharide to promote wound healing: A review, International Journal of Biological Macromolecules 259 (2024) 129356.
[5] J.W. Sojobi, O.L. Bankole, D.C. Ulelu, O.S.I. Fayomi, Examination into nanomaterials, nanofibers and nanoparticles advances for wound healing and scaffolds in tissue engineering application: A review, Results in Surfaces and Interfaces 18 (2025) 100380.
[6] P. Wang, F. Cai, Y. Li, X. Yang, R. Feng, H. Lu, X. Bai, J. Han, Emerging trends in the application of hydrogel-based biomaterials for enhanced wound healing: A literature review, International Journal of Biological Macromolecules 261 (2024) 129300.
[7] V. Popescu, V. Cauni, M.S. Petrutescu, M.M. Rustin, R. Bocai, C.R. Turculet, H. Doran, T. Patrascu, A.M. Lazar, D. Cretoiu, V.N. Varlas, B. Mastalier, Chronic Wound Management: From Gauze to Homologous Cellular Matrix, Biomedicines, 2023.
[8] A.G. Tabriz, D. Douroumis, J. Boateng, 3D printed scaffolds for wound healing and tissue regeneration, Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications (2020) 385-398.
[9] S.M. Naghib, S.N. Hosseini, A. Beigi, 3D 4D printing of chitosan-based scaffolds for wound dressing applications, Carbohydrate Polymer Technologies and Applications 8 (2024) 100594.
[10] X. Yang, W. Mo, Y. Shi, X. Fang, Y. Xu, X. He, Y. Xu, Multifunctional bilayer scaffold with controlled drug release and kinetics for wound healing applications, Journal of Drug Delivery Science and Technology (2025) 106619.
[11] D. Gao, W.D. Shipman, Y. Sun, J.Z. Glahn, L. Beraki, H.C. Hsia, Macroporous scaffolds based on biomass polymers and their applications in wound healing, Journal of Bioresources and Bioproducts 10(1) (2025) 14-31.
[12] X. Ding, Y. Yu, Y. Zu, Self-healing hydrogels based on the Knoevenagel condensation reaction for wound healing, Biomedical Technology 2 (2023) 70-76.
[13] Y. Huang, X. Guo, Y. Wu, X. Chen, L. Feng, N. Xie, G. Shen, Nanotechnology's frontier in combatting infectious and inflammatory diseases: prevention and treatment, Signal Transduction and Targeted Therapy 9(1) (2024) 34.
[14] N. Monica Ahmad, A. Husaini Mohamed, N.A. Hasan, N. Zainal- Abidin, M. Zaini Nawahwi, A. Mohamad Azzeme, Effect of optimisation variable and the role of plant extract in the synthesis

of nanoparticles using plant-mediated synthesis approaches, Inorganic Chemistry Communications 161 (2024) 111839.
[15] C. Pechyen, B. Tangnorawich, S. Toommee, R. Marks, Y. Parcharoen, Green synthesis of metal nanoparticles, characterization, and biosensing applications, Sensors International 5 (2024) 100287.
[16] E. Takele Assefa, G. Shumi, K. Mohammed Gendo, G. Kenasa, N. Roba, Review on green synthesis, characterization, and antibacterial activity of CuO nanoparticles using biomolecules of plant extract, Results in Chemistry 8 (2024) 101606.
[17] N. Bahari, N. Hashim, K. Abdan, A. Md Akim, B. Maringgal, L. Al-Shdifat, Role of Honey as a Bifunctional Reducing and Capping/Stabilizing Agent: Application for Silver and Zinc Oxide Nanoparticles, Nanomaterials 13(7) (2023) 1244.
[18] D.R. Jaishi, I. Ojha, G. Bhattarai, R. Baraili, I. Pathak, D.R. Ojha, D.K. Shrestha, K.R. Sharma, Plant-mediated synthesis of zinc oxide (ZnO) nanoparticles using Alnus nepalensis D. Don for biological applications, Heliyon 10(20) (2024) e39255.
[19] C.d.M. Strieder, D.L.P. Macuvele, C. Soares, N. Padoin, H.G. Riella, Plant-mediated green synthesis of cerium oxide nanoparticles: A critical perspective of some unclear issues, Journal of Materials Research and Technology 30 (2024) 6376-6388.
[20] R. Saberi Riseh, M. Gholizadeh Vazvani, Green synthesis of metal nanoparticles using plant growth promoting rhizobacteria and application in agriculture, Plant Nano Biology 10 (2024) 100111.
[21] P. Singh Jassal, D. Kaur, R. Prasad, J. Singh, Green synthesis of titanium dioxide nanoparticles: Development and applications, Journal of Agriculture and Food Research 10 (2022) 100361.
[22] A. Singh, P.K. Gautam, A. Verma, V. Singh, P.M. Shivapriya, S. Shivalkar, A.K. Sahoo, S.K. Samanta, Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review, Biotechnology Reports 25 (2020) e00427.
[23] Annu, M. Sahu, S. Singh, S. Prajapati, D.K. Verma, D.K. Shin, From green chemistry to biomedicine: the sustainable symphony of cobalt oxide nanoparticles, RSC Advances 14(45) (2024) 32733-32758.
[24] A. Mukherjee, D. Sarkar, S. Sasmal, A Review of Green Synthesis of Metal Nanoparticles Using Algae, Frontiers in Microbiology 12 (2021).
[25] E.A. Adebayo, M.A. Azeez, M.B. Alao, A.M. Oke, D.A. Aina, Fungi as veritable tool in current advances in nanobiotechnology, Heliyon 7(11) (2021).
[26] M. Rezghi Rami, M. Meskini, B. Ebadi Sharafabad, Fungal-mediated nanoparticles for industrial applications: synthesis and mechanism of action, Journal of Infection and Public Health 17(10) (2024) 102536.
[27] E.T.J. Chong, J.W. Ng, P.-C. Lee, Classification and Medical Applications of Biomaterials–A Mini Review, BIO Integration 4(2) (2023).
[28] A. Berradi, F. Aziz, M.E. Achaby, N. Ouazzani, L. Mandi, A Comprehensive Review of Polysaccharide-Based Hydrogels as Promising Biomaterials, Polymers 15(13) (2023) 2908.
[29] A. Aldhaher, F. Shahabipour, A. Shaito, S. Al-Assaf, A.A.M. Elnour, E.B. Sallam, S. Teimourtash, A.A. Elfadil, 3D hydrogel/ bioactive glass scaffolds in bone tissue engineering: Status and future opportunities, Heliyon 9(7) (2023) e17050.
[30] A. Barbu, B. Neamtu, M. Zăhan, G.M. Iancu, C. Bacila, V. Mireșan, Current Trends in Advanced Alginate-Based Wound Dressings for Chronic Wounds, Journal of Personalized Medicine 11(9) (2021) 890.

[31] C. Oliveira, D. Sousa, J.A. Teixeira, P. Ferreira-Santos, C.M. Botelho, Polymeric biomaterials for wound healing, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 11 (2023).
[32] L. Suamte, A. Tirkey, P.J. Babu, Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications, Smart Materials in Medicine 4 (2023) 243-256.
[33] R. Álvarez-Chimal, J.Á. Arenas-Alatorre, M.A. Álvarez-Pérez, Nanoparticle-polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. A review, European Polymer Journal 213 (2024) 113093.
[34] M. Chelu, A.M. Musuc, Advanced Biomedical Applications of Multifunctional Natural and Synthetic Biomaterials, Processes 11(9) (2023) 2696.
[35] R. Andreazza, A. Morales, S. Pieniz, J. Labidi, Gelatin-Based Hydrogels: Potential Biomaterials for Remediation, Polymers 15(4) (2023) 1026.
[36] F. Zheng, X. Yang, J. Li, Z. Tian, B. Xiao, S. Yi, L. Duan, Coordination with zirconium: A facile approach to improve the mechanical properties and thermostability of gelatin hydrogel, International Journal of Biological Macromolecules 205 (2022) 595-603.
[37] S. Iravani, R.S. Varma, Cellulose-Based Composites as Scaffolds for Tissue Engineering: Recent Advances, Molecules 27(24) (2022) 8830.
[38] A.P.C. Almeida, J.N. Saraiva, G. Cavaco, R.P. Portela, C.R. Leal, R.G. Sobral, P.L. Almeida, Crosslinked bacterial cellulose hydrogels for biomedical applications, European Polymer Journal 177 (2022) 111438.
[39] H.N. Abdelhamid, A.P. Mathew, Cellulose-Based Nanomaterials Advance Biomedicine: A Review, International Journal of Molecular Sciences 23(10) (2022) 5405.
[40] M. Jiang, H. Fang, H. Tian, Latest advancements and trends in biomedical polymers for disease prevention, diagnosis, treatment, and clinical application, Journal of Controlled Release 380 (2025) 138-174.
[41] J. Arnold, J. Chapman, M. Arnold, C.Z. Dinu, Hyaluronic Acid Allows Enzyme Immobilization for Applications in Biomedicine, Biosensors 12(1) (2022) 28.
[42] S. Wei, P. Xu, Z. Yao, X. Cui, X. Lei, L. Li, Y. Dong, W. Zhu, R. Guo, B. Cheng, A composite hydrogel with co-delivery of antimicrobial peptides and platelet-rich plasma to enhance healing of infected wounds in diabetes, Acta Biomaterialia 124 (2021) 205-218.
[43] C. Liu, S. Yue, R. Li, L. Wang, K. Zhang, S. Wang, S. Yu, F. Shafiq, Y. Liu, W. Qiao, Synthesis of a series of dextran-based DA-AHA hydrogels for wound healing dressings, European Polymer Journal 221 (2024) 113521.
[44] S. Prete, M. Dattilo, F. Patitucci, G. Pezzi, O.I. Parisi, F. Puoci, Natural and Synthetic Polymeric Biomaterials for Application in Wound Management, Journal of Functional Biomaterials 14(9) (2023) 455.
[45] C. Mukherjee, D. Varghese, J.S. Krishna, T. Boominathan, R. Rakeshkumar, S. Dineshkumar, C.V.S. Brahmananda Rao, A. Sivaramakrishna, Recent advances in biodegradable polymers – Properties, applications and future prospects, European Polymer Journal 192 (2023) 112068.
[46] M.S. Singhvi, S.S. Zinjarde, D.V. Gokhale, Polylactic acid: synthesis and biomedical applications, Journal of Applied Microbiology 127(6) (2019) 1612-1626.
[47] E.E. Doğan, P. Tokcan, M.E. Diken, B. Yilmaz, B.K. Kizilduman, P. Sabaz, Synthesis, Characterization and Some Biological Properties of PVA/PVP/PN Hydrogel Nanocomposites: Antibacterial and Biocompatibility, Advances in Materials Science 19(3) (2019) 32-45.
[48] S.M.H. Gillani, A. Mughal, R.A.A. Khan, M.H. Nawaz, Z. Razzaq, M.S. Ismat, R. Hussain, A. Wadood, S. Ahmed, B. Minhas, M. Abbas, T. Vayalpurayil, M.A.U. Rehman, Development of

hybrid polyvinylpyrrolidone/carboxymethyl cellulose/collagen incorporated oregano scaffolds via direct ink write printing for potential wound healing applications, International Journal of Biological Macromolecules 278 (2024) 134528.
[49] M.I. Khan, P. Paul, S.K. Behera, B. Jena, S.K. Tripathy, C. Stålsby Lundborg, A. Mishra, To decipher the antibacterial mechanism and promotion of wound healing activity by hydrogels embedded with biogenic Ag@ZnO core-shell nanocomposites, Chemical Engineering Journal 417 (2021) 128025.
[50] Y. Liu, J. Wang, H. Chen, D. Cheng, Environmentally friendly hydrogel: A review of classification, preparation and application in agriculture, Science of The Total Environment 846 (2022) 157303.
[51] X. Huang, Y. Zheng, J. Ming, X. Ning, S. Bai, Natural polymer-based bioadhesives as hemostatic platforms for wound healing, International Journal of Biological Macromolecules 256 (2024) 128275.
[52] P. Zhang, J. Qi, R. Zhang, Y. Zhao, J. Yan, Y. Gong, X. Liu, B. Zhang, X. Wu, X. Wu, C. Zhang, B. Zhao, B. Li, Recent advances in composite hydrogels: synthesis, classification, and application in the treatment of bone defects, Biomaterials Science 12(2) (2024) 308-329.
[53] R.M. Ibrahim, E.A. Kamoun, N.M. Badawi, S.H. El-Moslamy, M. kh, S.A. Salim, Cutting-edge biomaterials for advanced biomedical uses: self-gelation of l-arginine-loaded chitosan/PVA/vanillin hydrogel for accelerating topical wound healing and skin regeneration††Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: https://doi.org/10.1039/d4ra04430d, RSC Advances 14(42) (2024) 31126-31142.
[54] X. Zhang, Y. Liang, S. Huang, B. Guo, Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing, Advances in Colloid and Interface Science 332 (2024) 103267.
[55] X. Lin, X. Zhang, Y. Wang, W. Chen, Z. Zhu, S. Wang, Hydrogels and hydrogel-based drug delivery systems for promoting refractory wound healing: Applications and prospects, International Journal of Biological Macromolecules 285 (2025) 138098.
[56] B. Anna, D. Solaiman, S. Alexey, D. Sali, Pharmacological and biological effects of chitosan, Research Journal of Pharmacy and Technology 13(2) (2020).
[57] P. Feng, Y. Luo, C. Ke, H. Qiu, W. Wang, Y. Zhu, R. Hou, L. Xu, S. Wu, Chitosan-Based Functional Materials for Skin Wound Repair: Mechanisms and Applications, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 9 (2021).
[58] Z. Yan, T. Zhang, Y. Wang, S. Xiao, J. Gao, Extracellular vesicle biopotentiated hydrogels for diabetic wound healing: The art of living nanomaterials combined with soft scaffolds, Materials Today Bio 23 (2023) 100810.
[59] S.-L. Wang, X.-W. Li, W. Xu, Q.-Y. Yu, S.-M. Fang, Advances of regenerated and functionalized silk biomaterials and application in skin wound healing, International Journal of Biological Macromolecules 254 (2024) 128024.
[60] Y. Song, C. Hu, Z. Wang, L. Wang, Silk-based wearable devices for health monitoring and medical treatment, iScience 27(5) (2024) 109604.
[61] R. Harishchandra Yadav, M. Kenchegowda, M. Angolkar, M. T S, R. Ali M. Osmani, S. Palaksha, H. Veerabhadrappa Gangadharappa, A review of silk fibroin-based drug delivery systems and their applications, European Polymer Journal 216 (2024) 113286.
[62] S. Bogadi, R. Malayandi, P. Vasanth Raj, A. Suresh Kumar, M. Parvathaneni, M. Kumar Kundu, M. Rabiul Islam, F.S. Khan, P. Tagde, T. Kumar Mondal, A. Alexiou, M. Papadakis, V. Venkata Satyanarayana Reddy Karri, Silk fibroin and sericin: Multifunctional formulations for treating diabetic wound healing, European Polymer Journal 220 (2024) 113465.

[63] A.P. Madappura, S. Madduri, A comprehensive review of silk-fibroin hydrogels for cell and drug delivery applications in tissue engineering and regenerative medicine, Computational and Structural Biotechnology Journal 21 (2023) 4868-4886.
[64] T. Zhang, R. Zhang, Y. Zhang, P.R. Kannan, Y. Li, Y. Lv, R. Zhao, X. Kong, Silk-based biomaterials for tissue engineering, Advances in Colloid and Interface Science 338 (2025) 103413.
[65] C. You, C. Wang, Z. Ma, Q. Yu, S. Liu, Review on application of silk fibroin hydrogels in the management of wound healing, International Journal of Biological Macromolecules 298 (2025) 140082.
[66] L. Zhang, W. Zhang, Y. Hu, Y. Fei, H. Liu, Z. Huang, C. Wang, D. Ruan, B.C. Heng, W. Chen, W. Shen, Systematic Review of Silk Scaffolds in Musculoskeletal Tissue Engineering Applications in the Recent Decade, ACS Biomaterials Science & Engineering 7(3) (2021) 817-840.
[67] G. Li, S. Sun, Silk Fibroin-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications, Molecules 27(9) (2022) 2757.
[68] X.Y. Xu, T.H.M. Tran, H. Perumalsamy, D. Sanjeevram, Y.-J. Kim, Biosynthetic gold nanoparticles of Hibiscus syriacus L. callus potentiates anti-inflammation efficacy via an autophagy-dependent mechanism, Materials Science and Engineering: C 124 (2021) 112035.
[69] Z. Xu, L. Shi, M. Yang, L. Zhu, Preparation and biomedical applications of silk fibroin-nanoparticles composites with enhanced properties - A review, Materials Science and Engineering: C 95 (2019) 302-311.
[70] R. Nayal, D. Mejjo, M.Y. Abajy, Anti inflammatory properties and safety of green synthesized metal and metal oxide nanoparticles: A review article, European Journal of Medicinal Chemistry Reports 11 (2024) 100169.
[71] A.C. Paiva-Santos, A.M. Herdade, C. Guerra, D. Peixoto, M. Pereira-Silva, M. Zeinali, F. Mascarenhas-Melo, A. Paranhos, F. Veiga, Plant-mediated green synthesis of metal-based nanoparticles for dermopharmaceutical and cosmetic applications, International Journal of Pharmaceutics 597 (2021) 120311.
[72] M. Huston, M. DeBella, M. DiBella, A. Gupta, Green Synthesis of Nanomaterials, Nanomaterials 11(8) (2021) 2130.
[73] E.R. Ghomi, M. Shakiba, A.S. Ardahaei, M.A. Kenari, M. Faraji, S. Ataei, P. Kohansal, I. Jafari, M. Abdouss, S. Ramakrishna, Innovations in Drug Delivery for Chronic Wound Healing, Curr Pharm Des 28(5) (2022) 340-351.
[74] C.T. Anuradha, R. Krishna Sharma, Nanobiotechnology driven wound care solutions: A critical review of bio-synthesized nanoparticles' applications, Results in Surfaces and Interfaces 18 (2025) 100369.
[75] S.N. Nandhini, N. Sisubalan, A. Vijayan, C. Karthikeyan, M. Gnanaraj, D.A.M. Gideon, T. Jebastin, K. Varaprasad, R. Sadiku, Recent advances in green synthesized nanoparticles for bactericidal and wound healing applications, Heliyon 9(2) (2023) e13128.
[76] O. Castaño, S. Pérez-Amodio, C. Navarro-Requena, M.Á. Mateos-Timoneda, E. Engel, Instructive microenvironments in skin wound healing: Biomaterials as signal releasing platforms, Advanced Drug Delivery Reviews 129 (2018) 95-117.
[77] K. Velsankar, A.K. R.M, P. R, M. V, S. Sudhahar, Green synthesis of CuO nanoparticles via Allium sativum extract and its characterizations on antimicrobial, antioxidant, antilarvicidal activities, Journal of Environmental Chemical Engineering 8(5) (2020) 104123.
[78] T. Munusamy, S. Rajeshkumar, Chapter 4 - Green synthesis of nanoparticles for wound healing, in: P. Kesharwani (Ed.), Recent Advances in Nanomedicines Mediated Wound Healing, Academic Press2025, pp. 47-68.

[79] L. Lyu, W. Cao, G. Yu, D. Yan, K. Deng, C. Lu, C. Hu, Enhanced polarization of electron-poor/rich micro-centers over nZVCu-Cu(II)-rGO for pollutant removal with H2O2, Journal of Hazardous Materials 383 (2020) 121182.
[80] H. Bhoi, S. Tiwari, G. Lal, K.K. Jani, S.K. Modi, P. Seal, V. Saharan, K.B. Modi, J.P. Borah, K. Punia, S. Kumar, Green synthesis and characterization of Mg0.93Na0.07O nanoparticles for antimicrobial activity, cytotoxicity and magnetic hyperthermia, Ceramics International 48(19, Part A) (2022) 28355-28373.
[81] M. Liu, W. Zhang, Z. Chen, Y. Ding, B. Sun, H. Wang, X. Mo, J. Wu, Mechanisms of magnesium oxide-incorporated electrospun membrane modulating inflammation and accelerating wound healing, Journal of Biomedical Materials Research Part A 111(1) (2023) 132-151.
[82] M.I.H. Mondal, T. Chowdhury, M.H. Islam, M. Nuruzzaman, Development of nano ZnO loaded chitosan-sericin nano-biocomposite- a rapid homeostasis and effective wound healing agent, Materials Today Chemistry 42 (2024) 102446.
[83] M. Ramezani Farani, M. Farsadrooh, I. Zare, A. Gholami, O. Akhavan, Green Synthesis of Magnesium Oxide Nanoparticles and Nanocomposites for Photocatalytic Antimicrobial, Antibiofilm and Antifungal Applications, Catalysts 13(4) (2023) 642.
[84] Z. Guo, L. Yan, B. Zhou, P. Zhao, W. Wang, S. Dong, B. Cheng, J. Yang, X. Wang, B. Li, In situ photo-crosslinking silk fibroin based hydrogel accelerates diabetic wound healing through antibacterial and antioxidant, International Journal of Biological Macromolecules 242 (2023) 125028.