Universitatea Națională de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București

Școala Doctorală de Inginerie Chimică și Biotehnologii

MATERIALE NANOSTRUCTURATE UTILIZATE ÎN TERAPIA RĂNILOR

~ Rezumat al tezei de doctorat ~

Autor

Anca Elena ȚĂIN (ANASTASIU)

Conducător științific

Prof.Dr.Ing. **Alexandru Mihai GRUMEZESCU**

-2025-

Table of Contents

1. Introduction 4

2. Skin 6

2.1. Biological barrier function 6

2.2. Classification of Skin Injuries 8

2.3. Wound Healing Process 10

2.4. Common Complications and Limiting Factors in Wound Healing 13

2.5. Socioeconomic Impact of Chronic Wounds 14

2.6. Limitations of Conventional Dressings 15

3. Modern Wound Dressings 18

3.1. Functional Requirements for Modern Wound Dressing 18

3.2. Biomaterials Used in the Development of Modern Dressings 19

3.3. Integration of Nanotechnology into Modern Wound Dressings 25

3.3.1. Intrinsic activity of nanoparticles in wound dressings 25

3.3.2. Smart Delivery Systems 31

3.4. Commercially available wound dressings 36

3.5. Emerging Trends in Wound Therapy and Regenerative Medicine 38

4. Importance of the proposed theme 42

5. Personal contributions 44

5.1. Cinnamon-Mediated Silver Nanoparticles and Beta-Carotene Nanocarriers in Alginate Dressings for Wound Healing Applications 46

5.2. Alginate/PVA Hydrogel Incorporating HA-Liposomes and Aronia-Derived Silver Nanoparticles for Advanced Wound Management 80

5.3. Alginate-Based Wound Dressings Embedded With Microfluidic-Obtained Zinc Oxide Nanoparticles 108

6. General Conclusions 124

Published Papers 128

References 129

1. Introducere

Vindecarea necorespunzătoare a rănilor reprezintă o problemă de sănătate majoră, conducând la creșterea morbidității, mortalității și a costurilor asociate îngrijirii medicale. Majoritatea rănilor cronice se caracterizează prin prezența unei inflamații prelungite și necontrolate, infecții bacteriene recurente, migrare celulară deficitară și angiogeneză insuficientă. Metodele convenționale de tratament eșuează adesea în accelerarea procesului de vindecare, ceea ce impune dezvoltarea unor abordări inovatoare pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice [1].

În acest context, nanotehnologia oferă soluții inovatoare care urmăresc accelerarea regenerării tisulare și optimizarea rezultatelor terapeutice prin utilizarea nanomaterialelor biocompatibile [1,2]. Proprietățile lor fizico-chimice, inclusiv dimensiunea nanometrică (care oferă un raport ridicat suprafață-volum), proprietățile de suprafață ajustabile și capacitatea de încărcare personalizată cu substanțe active, îmbunătățesc interacțiunile biologice, fiind superioare strategiilor tradiționale de tratament [1,3]. Mai mult, nanomaterialele reprezintă instrumente eficiente datorită capacității acestora de a interacționa precis cu mediul biologic la nivel molecular și celular [3]. Prin intermediul nanotehnologiei pot fi obținute platforme multifuncționale care imită matricea extracelulară (*ECM*), favorizând astfel aderența, proliferarea și migrarea celulară, precum și modularea căilor de semnalizare implicate în regenerarea tisulară, concomitent cu exercitarea unei activități antimicrobiene și cu eliberarea prelungită a medicamentelor și substanțelor bioactive [3].

Nanoparticulele (*NPs*) reprezintă o strategie importantă în vindecarea rănilor datorită proprietăților lor, precum versatilitatea și capacitatea de interacțiune cu sistemele biologice, inclusiv eliberarea controlată a medicamentelor, proprietățile antimicrobiene și bioactivitatea [4]. În particular, nanoparticulele metalice sunt candidați promițători ca și componente pentru pansamente, având potențialul de a stimula procesul de vindecare (prin proliferarea keratinocitelor, conducând la o re-epitelizare optimă), și datorită proprietăților antimicrobiene puternice [5,6]. În plus, suprafața lor poate fi funcționalizată pentru a se lega selectiv de anumite tipuri de celule sau țesuturi implicate în vindecare, îmbunătățind eficiența tratamentului [4]. În sistemele de eliberare controlată a medicamentelor, nanoparticulele polimerice și lipidice sunt utilizate datorită capacității lor de a regla eliberarea substanței active în timp, reducând riscul degradării acesteia, necesitatea administrărilor frecvente și prelungind eficiența tratamentului [7]. Pe de altă parte, alte nanomateriale, precum hidrogelurile și nanofibrele, sunt folosite pentru obținerea unor structuri-suport (*scaffold*-uri) care oferă o platformă pentru migrarea și proliferarea celulară, imitând *ECM*-ul. Acestea

mențin un nivel optim de umiditate la nivelul rănii, îmbunătățesc hidratarea pielii și previn apariția țesutului necrotic, facilitând procesul natural de eliminare a acestuia [4,7].

În acest sens, nanotehnologia oferă avantajul creării unor platforme multifuncționale care pot promova vindecarea rănilor într-un mod eficient, reprezentând potențiale terapii de generație viitoare. Cu toate acestea, există în continuare dezavantaje care le limitează aplicabilitatea, precum siguranța pe termen lung, stabilitatea și translatarea clinică, aspecte care necesită clarificare pentru valorificarea completă a potențialului lor în *managementul* rănilor [1-4,8].

Având în vedere urgența necesității dezvoltării unor terapii noi care să depășească limitările pansamentelor tradiționale – ineficiente în controlul inflamației, al infecțiilor și al vindecării inadecvate – nanotehnologia intervine ca soluție inovatoare în elaborarea unor strategii moderne. Astfel, această teză își propune avansarea domeniului pansamentelor moderne prin dezvoltarea nanomaterialelor compozite cu efecte antimicrobiene și pro-regenerative, capabile să susțină eliberarea controlată a compușilor bioactivi. Tema de cercetare propusă reflectă o perspectivă inovatoare care îmbină știința biomaterialelor și nanotehnologia pentru dezvoltarea unor pansamente de ultimă generație, cu potențial superior de vindecare, biocompatibilitate crescută și aplicabilitate clinică reală.

2. Pielea

2.1. Funcția de barieră biologică

Pielea umană reprezintă cel mai mare organ al corpului, având un rol esențial ca barieră între mediul extern și sistemele interne ale organismului. Aceasta oferă protecție împotriva unei game largi de factori de stres externi, prevenind în același timp pierderea de apă și electroliți [9-11]. Aceste funcții sunt susținute de structura pielii, alcătuită din trei straturi principale (Figura 1): epiderma, stratul exterior al pielii, format dintr-un epiteliu stratificat, cheratinizat; derma, situată între epidermă și hipoderm, conținând țesut conjunctiv, vase de sânge, vase limfatice, glande și foliculi piloși; țesutul subcutanat (numit și hipoderm), alcătuit din grăsime și țesut conjunctiv [9,11,12].

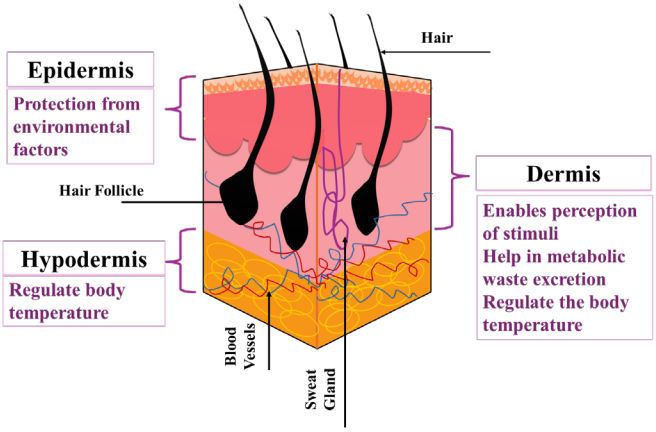


Figura 1. Structura pielii și rolurile acesteia. Imagine realizată pe baza informațiilor din [9,11,12].

Prin poziția și funcțiile sale, pielea este predispusă la deteriorări, care pot compromite bariera cutanată și pot crește riscul de infecție [9]. Din acest motiv, integritatea barierei cutanate este crucială pentru prevenirea bolilor de piele, întrucât orice disfuncție la nivelul oricărei componente a acesteia poate conduce la afecțiuni dermatologice. În plus, afectarea anexelor pielii (de exemplu, glande, foliculi) poate influența calitatea procesului de vindecare. Astfel, abordările terapeutice moderne se concentrează pe restabilirea compoziției lipidice, consolidarea proteinelor structurale și reglarea activității citokinelor, utilizând formulări topice sau intervenții bazate pe microbiotă [13-16].

2.2. Clasificarea leziunilor cutanate

Aflată permanent în contact cu mediul extern, pielea este susceptibilă la leziuni cauzate de o gamă variată de factori fizici, chimici și biologici, care pot genera vânătăi, arsuri, ulcerații sau tăieturi profunde [17]. Clasificarea rănilor are o importanță esențială pentru diagnosticul precis și alegerea strategiei terapeutice adecvate, în scopul accelerării vindecării și prevenirii complicațiilor [18]. Din perspectivă clinică, leziunile cutanate sunt clasificate ca răni acute sau răni cronice, în funcție de timpul de vindecare (Tabelul 1).

Tabelul 1. Diferențe esențiale între rănile acute și cele cronice. Tabel realizat pe baza informațiilor din [18-22].

Caracteristici	Răni acute	Răni cronice
Timp de vindecare	2–4 săptămâni	Luni, ani sau fără vindecare completă
Proces de vindecare	Organizare normală, corespunzătoare	Blocaj în faza inflamatorie
Asocierea cu comorbidități	De obicei, absența problemelor subiacente	Asociate cu diabet, boli vasculare, leziuni de presiune
Risc de infecție	Scăzut	Ridicat

2.3. Procesul de vindecare a rănilor

Vindecarea rănilor reprezintă un proces biologic complex și dinamic, care are drept scop restabilirea structurii și funcției pielii afectate. Acesta se desfășoară în patru etape

principale (Figura 2), bazate pe semnale coordonate de migrare celulară, răspuns imun, angiogeneză și reparare tisulară [23,24].

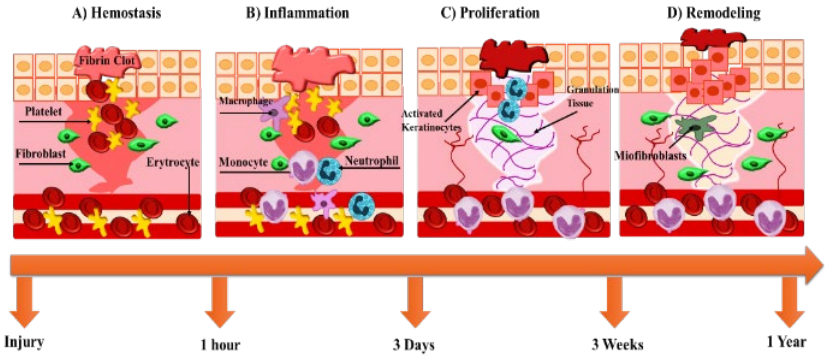


Figura 2. Etapele procesului de vindecare a rănilor. Imagine realizată pe baza informațiilor din [23,25].

Astfel, procesul de vindecare a rănilor este reglat de mecanisme biologice complexe implicând sistemele imunitar, vascular, epitelial și neuronal. Orice perturbare a acestor mecanisme – cauzată de boli sistemice, îmbătrânire sau inflamație persistentă – poate conduce la complicații, precum răni cronice sau cicatrizări patologice, ce necesită intervenții terapeutice speciale [23,25,26].

2.4. Complicații și factori limitativi în procesul de vindecare

Vindecarea rănilor este un proces biologic complex, influențat de o serie de factori locali și sistemici care pot perturba desfășurarea sa normală. Aceste dereglări pot apărea în orice etapă a procesului de vindecare [27-29]. Complicațiile pot fi clasificate în trei categorii: întârzierea sau absența vindecării, vindecarea deficitară, și vindecarea necontrolată. Rănile care nu se vindecă sunt caracterizate printr-o întrerupere a proceselor fiziologice normale de reparare. Fără tratament adecvat, acestea devin răni cronice, asociate cu modificări biologice precum hipoxie, niveluri reduse de factori de creștere, creșterea citokinelor inflamatorii, activitate excesivă a enzimelor proteolitice și acumularea celulelor senescente, care inhibă regenerarea tisulară [17,27,30].

Datorită timpului prelungit de vindecare și răspunsului imun alterat, rănile cronice sunt predispuse la infecții. Mediul microbian al rănii favorizează formarea biofilmelor de către comunități polimicrobiene și bacterii rezidente, care diminuează eficiența răspunsului imun și împiedică penetrarea antibioticelor [31,32]. De asemenea, colonizarea cu bacterii patogene rezistente îngreunează tratamentul, limitând opțiunile terapeutice și crescând riscul de eșec terapeutic [33]. Administrarea prelungită de antibiotice, utilizată pentru combaterea infecțiilor, poate conduce la complicații variind de la diaree până la leucopenie severă și la dezvoltarea rezistenței antimicrobiene, inclusiv la apariția organismelor multirezistente (*MDR*), ceea ce complică semnificativ *managementul* rănilor [33,34]. Astfel de infecții pot progresa către

afecțiuni amenințătoare de viață, precum gangrena, sepsisul sau amputațiile de membre, în special în cazul pacienților vârstnici sau diabetici[10,32,34].

2.5. Impactul socio-economic al rănilor cronice

Rănile cronice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, deoarece serviciile medicale destinate tratamentului acestora exercită o presiune financiară considerabilă asupra sistemelor de sănătate [35,36]. În plus, prezența comorbidităților (adică a altor afecțiuni de sănătate coexistente) complică atât *managementul* clinic al rănilor, cât și urmărirea epidemiologică a acestor condiții cronice [37]. Pacienții care suferă de răni cronice prezintă, în general, limitări persistente ale mobilității, dureri cronice, izolare socială, depresie și restricții semnificative în stilul de viață, care afectează negativ starea psiho-emoțională [36] (Figura 3). Astfel, impactul rănilor cronice asupra pacienților și asupra sistemelor de sănătate subliniază necesitatea urgentă de a dezvolta strategii îmbunătățite de prevenție, intervenții precoce și abordări terapeutice mai eficiente pentru managementul acestor afecțiuni.

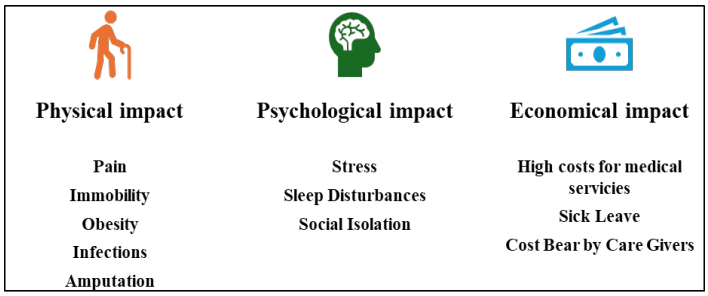


Figura 3. Consecințele rănilor cronice. Imagine realizată pe baza informațiilor din [35].

2.6. Limitările pansamentelor convenționale

În *managementul* rănilor, alegerea tipului de pansament reprezintă un factor cheie care influențează durata procesului de vindecare și trebuie făcută în funcție de tipul rănii și de nevoile sale fiziologice. În mod tradițional, pansamentele convenționale precum tifonul, vata de bumbac și plasturii au fost utilizate ca pansamente uscate [38]. Totuși, aceste pansamente prezintă numeroase limitări. Ele nu asigură un mediu umed optim la nivelul leziunii, necesită schimbări frecvente, ceea ce duce la un risc crescut de macerare, iar aderența lor la suprafața rănii determină traumatisme mecanice, durere și deteriorarea țesutului de granulație nou format în timpul îndepărtării [38-40]. În ceea ce privește efectul antimicrobian, pansamentele convenționale oferă o protecție limitată, fiind mai susceptibile la contaminare în comparație cu pansamentele moderne [40]. Un alt dezavantaj al pansamentelor tradiționale este incapacitatea lor de a susține activ angiogeneza, eliberarea factorilor de creștere sau regenerarea tisulară [39,41].

Prin urmare, tratamentul eficient al rănilor necesită utilizarea pansamentelor avansate, capabile să depășească limitările opțiunilor convenționale.

3. Pansamente moderne pentru răni

3.1. Cerințe funcționale pentru pansamentele moderne

Pentru a depăși limitările pansamentelor convenționale, un pansament ideal trebuie să asigure un mediu umed la nivelul rănii, să permită schimbul de gaze, să mențină o temperatură și o circulație optime, să minimizeze aderența la rană, să amelioreze durerea, să fie steril, non-alergenic, netoxic, biocompatibil, biodegradabil și rentabil din punct de vedere economic [42-44]. De asemenea, pansamentul trebuie să se adapteze corespunzător la suprafața rănii, fără a se lipi de aceasta, oferind protecție împotriva contaminării microbiene, a stresului mecanic și a variațiilor termice [44]. Menținerea microclimatului local – inclusiv a nivelului optim de umiditate, a pierderii transepidermice controlate de apă și a echilibrului microbiomului cutanat – reprezintă o strategie esențială pentru susținerea unui proces normal de vindecare [45,46].

În consecință, cercetările recente s-au concentrat pe dezvoltarea de pansamente moderne, bazate pe materiale și funcționalități avansate, menite să optimizeze rezultatele vindecării rănilor. Printre acestea se numără hidrocoloizii, filmele, spumele, hidrogelurile, hidrofibrele și pansamentele pe bază de alginat, fiecare prezentând avantaje și limitări specifice care le fac adecvate pentru anumite tipuri de leziuni.

În procesul de dezvoltare a pansamentelor moderne, se observă un interes crescut pentru integrarea compușilor bioactivi, capabili să controleze inflamația, stresul oxidativ și infecțiile, promovând în același timp regenerarea pielii [47,48]. Aceste tipuri de pansamente au potențialul de a accelera închiderea rănilor și de a îmbunătăți rezultatele vindecării, în special în cazul rănilor cronice [49].

3.2. Biomateriale utilizate în dezvoltarea pansamentelor moderne

Pansamentele moderne pot fi fabricate dintr-o varietate de materiale, împărțite în două categorii principale: polimeri naturali și polimeri sintetici. Polimerii naturali sunt caracterizați prin biocompatibilitate, biodegradabilitate și proprietăți favorabile regenerării tisulare, însă prezintă limitări mecanice, stabilitate redusă și rate ridicate de degradare.

Pe de altă parte, polimerii sintetici sunt preferați pentru stabilitatea mecanică superioară, versatilitatea chimică și capacitatea de încărcare cu agenți terapeutici, însă sunt limitați de interacțiunea celulară redusă, motiv pentru care sunt adesea combinați cu polimeri naturali pentru a obține performanțe optime.

3.3. Integrarea nanotehnologiei în pansamentele moderne pentru răni

Integrarea nanotehnologiei în dezvoltarea pansamentelor reprezintă una dintre cele mai promițătoare strategii care pot contribui semnificativ la ameliorarea procesului de vindecare, prin accelerarea regenerării și îmbunătățirea eficienței terapeutice. În acest sens, anumite materiale posedă proprietăți antiinflamatoare, antibacteriene și proangiogenice, putând fi administrate direct sau integrate în alte structuri (de exemplu, hidrogeluri sau nanofibre) pentru a forma nanocompozite [1,7]. Astfel, două clase principale de nanomateriale sunt utilizate în proiectarea pansamentelor pentru răni: (1) nanomateriale cu proprietăți intrinseci benefice procesului de vindecare; (2) nanomateriale utilizate ca vehicule de livrare pentru agenți terapeutici [50].

3.3.1. Intrinsic activity of nanoparticles in wound dressings

Nanoparticulele metalice sunt intens studiate pentru potențialul lor de a modula procesul de vindecare [1,51-53].

Nanoparticule de argint

Nanoparticulele de argint (*AgNPs*) se numără printre cele mai utilizate nanoparticule în tratamentul rănilor, datorită eficienței sporite, preciziei și rezultatelor terapeutice îmbunătățite, în special prin proprietățile lor antimicrobiene și regenerative [1,54]. Deși mecanismul lor de acțiune nu este încă pe deplin elucidat, au fost propuse mai multe căi antimicrobiene posibile. În acest sens, eliberarea continuă a ionilor de argint (Ag^+) exercită un efect asupra mai multor ținte bacteriene simultan. După aplicarea nanoparticulelor de argint pe suprafața rănii, acestea tind să se atașeze de membranele bacteriene, unde acționează prin perturbarea structurii și funcției acestora [51,55]. S-a observat că *AgNP*-urile au o activitate antimicrobiană puternică împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive, inclusiv a tulpinilor multirezistente, precum și împotriva fungilor (de exemplu *Aspergillus niger* și *Candida albicans*) [56,57]. Mai mult, nanoparticulele de argint sunt cunoscute pentru capacitatea lor de a spori eficiența antibioticelor convenționale prin efecte sinergice, reducând doza necesară de antibiotic și contribuind la combaterea rezistenței antimicrobiene [57,58]. Totuși, deși acestea prezintă efecte antimicrobiene și modulatorii, există posibilitatea ca, la concentrații ridicate, să manifeste citotoxicitate față de fibroblaste și keratinocite, celule esențiale în procesul de reparare tisulară. În doze mari, *AgNP*-urile pot induce moarte celulară, inhiba proliferarea celulară și încetini metabolismul și migrarea keratinocitelor, afectând astfel procesul de vindecare [59]. De asemenea, există preocupări legate de citotoxicitatea și tendința de agregare a *AgNP*-urilor, care limitează utilizarea lor clinică. Cu toate acestea, prin

depășirea acestor limitări, nanoparticulele de argint pot oferi noi perspective terapeutice pacienților cu răni greu de tratat [1,53].

Nanoparticule de aur

Nanoparticulele de aur (*AuNPs*) reprezintă candidați valoroși pentru tratamentul rănilor datorită biocompatibilității ridicate, stabilității chimice și posibilității de funcționalizare a suprafeței [60,61]. Comparativ cu *AgNP*-urile, efectul antimicrobian direct al *AuNP*-urilor este limitat, însă acestea prezintă mecanisme antioxidante, antiinflamatoare și regenerative care aduc beneficii semnificative procesului de vindecare, prin inducerea expresiei VEGF și prin acțiunea antioxidantă [60,61]. În plus, *AuNP*-urile pot neutraliza speciile reactive de oxigen (*ROS*), contribuind la menținerea unui echilibru redox favorabil regenerării [51,62]. Datorită capacității de modificare a suprafeței, aceste nanoparticule pot fi funcționalizate cu antibiotice (de exemplu, vancomicină), îmbunătățindu-le proprietățile antibacteriene și eficiența împotriva tulpinilor multirezistente, precum *E. coli* și *S. aureus* [53]. Deși nu se disting printr-un efect antimicrobian puternic, *AuNP*-urile pot modula procesele de vindecare și pot acționa ca platforme de livrare controlată a medicamentelor, fiind utile în pansamentele multifuncționale [51,53,60].

Nanoparticule de zinc și oxid de zinc

Nanoparticulele de zinc (*ZnNPs*) și de oxid de zinc (*ZnONPs*) sunt bine cunoscute pentru potențialul lor antimicrobian, antiinflamator și regenerativ în contextul vindecării rănilor. Dimensiunea lor redusă permite aderarea la membranele bacteriene, penetrarea acestora, perturbarea integrității structurale și generarea de *ROS* [1,63,64]. Comparativ cu alți agenți antimicrobieni, *ZnONP*-urile prezintă activitate antimicrobiană moderată spre puternică, acționând împotriva bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive [65,66]. S-a demonstrat că acestea stimulează depunerea colagenului, remodelarea tisulară și angiogeneza, manifestând biocompatibilitate ridicată și citotoxicitate scăzută, în special atunci când dimensiunea particulelor este optimizată [67]. Astfel, *ZnONP*-urile pot fi considerate candidați promițători pentru tratamentul rănilor, datorită combinației echilibrate între protecția antimicrobiană, modularea stresului oxidativ și stimularea regenerării tisulare.

Nanoparticule de cupru și oxid de cupru

Nanoparticulele de cupru (*CuNPs*) au fost investigate în tratamentul rănilor datorită proprietăților antimicrobiene, antiinflamatoare și regenerative. Efectul lor antimicrobian este asociat ionilor de cupru (Cu^{2+}) eliberați, care deteriorează membranele bacteriene, interferează cu activitatea enzimatică și determină formarea de ROS, ceea ce duce la peroxidarea lipidelor și degradarea ADN-ului. Prin aceste mecanisme, *CuNP*-urile inhibă formarea biofilmelor bacteriene și demonstrează eficiență crescută împotriva tulpinilor rezistente la medicamente,

precum *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus* [1,3,51]. În plus, nanoparticulele de cupru stimulează formarea de vase de sânge noi prin inducerea expresiei factorului VEGF și a HIF-1α, contribuind la o angiogeneză mai rapidă [51,68]. Cu toate acestea, la concentrații mari, *CuNP*-urile pot deveni toxice, fiind instabile și predispuse la oxidare rapidă, ceea ce duce la formarea de radicali liberi responsabili de moarte celulară și peroxidarea lipidelor [69]. În ciuda acestor limitări, *CuNP*-urile și *CuONP*-urile rămân candidați promițători în terapiile destinate vindecării rănilor, oferind un echilibru între activitatea antimicrobiană și stimularea regenerării.

Nanoparticule antioxidante și epitelizante

ROS joacă un rol important în semnalizarea celulară, modulând chemotaxia, proliferarea și migrarea celulară, angiogeneza, soarta celulelor stem și formarea matricei extracelulare, precum și protecția rănilor față de agenți patogeni atunci când sunt prezente la niveluri reduse [70-72]. Totuși, la concentrații ridicate, *ROS* pot provoca leziuni ADN-ului, inflamație persistentă și, în consecință, vindecare defectuoasă [70-72]. Din acest motiv, este necesară prezența unui mecanism antioxidant capabil să reducă efectele stresului oxidativ, în special în rănile cronice. Astfel, compușii antioxidanți, enzimatici (de exemplu, catalaza, superoxid dismutaza) și neenzimatici (de exemplu, flavonoizii, polifenolii), sunt utilizați ca agenți de neutralizare a speciilor reactive de oxigen, având rolul de a stabiliza sau inactiva speciile dăunătoare [73].

O strategie eficientă pentru modularea nivelurilor de *ROS* constă în utilizarea biomaterialelor funcționalizate cu antioxidanți, capabile să asigure eliberarea prelungită și controlată a acestora, menținând în același timp un microambient optim pentru regenerarea tisulară [73,74]. În procesul de reparare a rănilor, antioxidanți precum carotenoizii și polifenolii, prezenți în fructe și legume, s-au dovedit eficienți în neutralizarea radicalilor liberi, protejarea membranelor lipidice și stimularea sintezei de colagen, promovând o regenerare tisulară accelerată [75-78].

În ansamblu, biomaterialele și nanoparticulele cu activitate antioxidantă contribuie la ameliorarea vindecării rănilor prin reducerea stresului oxidativ și stimularea regenerării țesuturilor. Integrarea acestora în pansamente moderne reprezintă un progres semnificativ în abordarea complicațiilor asociate stresului oxidativ în vindecarea rănilor.

*3.3.2. Sisteme inteligente de eliberare (***Smart Delivery Systems***)*

Lipozomi

Deoarece nanotehnologia este utilizată pentru a realiza sisteme nanostructurate care sprijină vindecarea rănilor, cercetătorii au dezvoltat nanotrasportori lipidici pentru eliberarea controlată și țintită a medicamentelor în vederea gestionării acestor afecțiuni. Dintre

nanosistemele pe bază de lipide, lipozomii pot fi candidați ideali pentru eliberarea inteligentă, având capacitatea de a încapsula atât compuși hidrofili, cât și molecule lipofile [79-81]. Mai mult, datorită biocompatibilității crescute și similitudinii cu mediul biologic, aceștia prezintă o integrare îmbunătățită cu țesutul cutanat, oferind un efect terapeutic sporit cu un risc redus de toxicitate [82,83].

Lipozomii pot fi clasificați ca unilamelari sau multilamelari, iar lamelaritatea și dimensiunile lor influențează în continuare atât timpul de înjumătățire ca sistem de livrare a medicamentelor, cât și capacitatea de încărcare cu substanță activă [84]. Structura lor este alcătuită în principal din fosfolipide (de exemplu, fosfatidilcolină, fosfatidiletanolamină și sfingomielină) stabilizate cu colesterol pentru a menține rigiditatea membranei, a reduce permeabilitatea și, astfel, a facilita controlul eliberării substanțelor active [84,85].

În ceea ce privește vindecarea rănilor, lipozomii acționează nu doar ca sisteme pasive, ci și ca agenți bioactivi capabili să moduleze răspunsul inflamator și proliferarea în vederea reparării tisulare. Astfel, ei pot menține o umiditate optimă la nivelul rănii și pot fi utilizați pentru a livra factori de creștere, antioxidanți și substanțe cu efecte antimicrobiene puternice direct către țesutul lezat, favorizând accelerarea re-epitelizării și angiogenezei [86-88]. În plus, lipozomii reprezintă platforme promițătoare în răni complexe, cum ar fi ulcerele diabetice, arsurile și infecțiile cronice, datorită capacității lor de a penetra straturile tisulare și de a sinergiza cu medicamentele încapsulate, îmbunătățind rezultatele vindecării [87].

În acest sens, mecanismele de acțiune ale liposomilor pot fi realizate prin mai multe căi. Astfel, ei se pot adsorbi de membranele celulare prin interacții electrostatice sau recunoaștere ligand–receptor, pot fi transportați prin endocitoză și se pot contopi direct cu membranele celulare pentru administrare intracelulară rapidă sau pot face schimb de lipide cu celulele-țintă pentru a elibera lent medicamentele terapeutice [85]. Mai mult, versatilitatea lipozomilor favorizează atât țintirea pasivă, prin acumularea la locul rănii datorită permeabilității vasculare, cât și țintirea activă prin funcționalizarea suprafeței cu molecule bioactive, precum peptide, anticorpi sau alți liganzi, pentru a direcționa liposomii către anumite celule sau țesuturi [89,90].

Totuși, versatilitatea și eficiența terapeutică ale lipozomilor sunt limitate de stabilitatea nefavorabilă pe termen lung, cauzată de oxidarea sau hidroliza fosfolipidelor, precum și de posibila scurgere a medicamentelor încapsulate. În acest sens, liofilizarea, uscarea prin pulverizare, includerea colesterolului și modificarea suprafeței cu polizaharide sau antioxidanți pot fi considerate strategii pentru a îmbunătăți stabilitatea și depozitarea în timp [81]. În plus, producția lor la scară industrială este limitată de costurile ridicate implicate, iar

procesul trebuie să depășească bariere de optimizare înainte de a ajunge la producția pe scară largă [91].

Polimeri stimuli-responsivi

Vindecarea rănilor este un proces multietapic, influențat de factori microambientali precum pH-ul, ROS, nivelul de glucoză și activitatea enzimatică. Sistemele stimuli-responsive au fost concepute ca o platformă terapeutică avansată, capabilă să răspundă și să se adapteze microambientului rănii, îmbunătățind astfel livrarea medicamentelor, permițând monitorizarea în timp real și ameliorând rezultatele vindecării. Sistemele stimuli-responsive sunt clasificate ca hidrogeluri, nanofibre și filme funcționale care răspund dinamic la semnale endogene sau exogene, reducând toxicitatea sistemică și sporind precizia tratamentului [36,92,93]. În ansamblu, strategiile stimuli-responsive evoluează de la simple platforme de eliberare controlată la sisteme inteligente, capabile nu doar să administreze tratamentul în funcție de condițiile locale, ci și să furnizeze feedback în timp real. Integrarea multiplelor funcționalități este în prezent de interes datorită potențialului semnificativ pentru translația clinică, deși există încă limitări care trebuie depășite.

3.4. Pansamente comerciale disponibile pentru tratamentul rănilor

Deși cercetările privind dezvoltarea de noi oportunități terapeutice pentru tratamentul rănilor continuă, există deja exemple de pansamente utilizate în aplicații clinice și disponibile pe piață. Totuși, integrarea nanotehnologiei poate conduce la optimizarea performanțelor acestora. Utilizarea nanomaterialelor permite îmbunătățirea proprietăților antimicrobiene, creșterea capacității de absorbție, eliberarea controlată a agenților terapeutici și chiar monitorizarea în timp real a procesului de vindecare. Astfel, se conturează o tendință către pansamente inteligente, capabile nu doar să protejeze și să trateze pasiv rana, ci și să intervină activ în procesul de vindecare prin proprietăți bioactive și funcții personalizate.

3.5. Tendințe emergente în terapia rănilor și medicina regenerativă

Datorită nevoii de îmbunătățire și de dezvoltare a unor noi strategii terapeutice pentru vindecarea rănilor, pansamentele au evoluat considerabil. Pornind de la pansamentele pasive, platforma evoluează către un sistem multifuncțional, biointeractiv și inteligent, care promovează monitorizarea în timp real, terapia țintită și capacitatea de răspuns la mediul local, abordând astfel limitările pansamentelor convenționale pentru răni [92]. În acest sens, pansamentele care încorporează biosenzori și utilizează materiale polimerice pot fi concepute pentru a monitoriza *biomarkerii* rănii, promovând în același timp eliberarea compușilor bioactivi [49]. Astfel, integrarea capacităților de detecție, transmitere de date și terapie susține strategiile de tratament personalizat. Monitorizarea unor parametri precum oxigenarea,

temperatura, pH-ul, umiditatea, activitatea bacteriană, presiunea, impedanța electrică și *ECM* poate permite supravegherea de la distanță a rănilor, precum și identificarea modificărilor care necesită intervenție imediată, reducând semnificativ complicațiile [47,93,94]. Mai mult, introducerea polimerilor inteligenți, cu răspuns la stimuli, în proiectarea pansamentelor avansate pentru răni poate contribui la dezvoltarea unor platforme de tip senzor-declanșator pentru eliberarea compușilor bioactivi. De exemplu, aceste pansamente pot detecta modificările asociate infecțiilor și pot elibera substanțele antimicrobiene prin sisteme declanșate de clinician, care activează eliberarea medicamentului prin microcontrolere [47].

Totuși, chiar dacă pansamentul oferă monitorizare fiziologică precisă în timp real și, simultan, promovează activ repararea rănii — în special în medii reci — sunt necesare cercetări suplimentare pentru optimizarea și obținerea unui dispozitiv medical purtabil de nouă generație, cu proprietăți îmbunătățite, care să favorizeze vindecarea rănilor și monitorizarea acesteia [93].

Deși s-au înregistrat progrese promițătoare în această direcție, care permit detecția multiparametrică și comunicarea *wireless*, utilizarea acestor dispozitive în aplicații clinice rămâne experimentală. Costurile ridicate de producție, integrarea incompletă a componentelor de detecție și acționare, timpii de răspuns excesiv de lenți și limitările biologice, cum ar fi complexitatea rănilor, infecțiile microbiene, lipsa ghidurilor standardizate și validarea la scară largă, împiedică aplicabilitatea lor [47,93,95,96].

4. Importanța temei propuse

Așa cum este evidențiat de rezultatele recente din literatură, rănile cronice și cele infectate reprezintă o povară tot mai mare pentru sistemele de sănătate la nivel global, cauzată de timpul prelungit de vindecare, riscul ridicat de complicații și răspunsul limitat la terapiile convenționale. Chiar dacă progresele în domeniul tratamentului rănilor continuă, majoritatea pansamentelor disponibile comercial acționează ca bariere pasive, fără a deține proprietățile multifuncționale necesare pentru a aborda fiziopatologia complexă a rănilor cronice.

Aceste provocări clinice impun necesitatea dezvoltării unor platforme terapeutice avansate, multifuncționale, simultan-capabile să controleze infecția, să moduleze inflamația, să mențină hidratarea optimă și să stimuleze procesele regenerative naturale ale pielii.

Tema de cercetare propusă răspunde acestei necesități prin introducerea unor pansamente inovatoare, pe bază de hidrogeluri, care integrează materiale nanostructurate, compuși bioactivi și strategii de sinteză ecologică în matrici polimerice sustenabile și biocompatibile. Noutatea acestor studii experimentale derivă din diferitele combinații

sinergice între nanoparticule de argint obținute prin sinteză mediată de extracte vegetale, nanotransportori de β-caroten, nanoparticule de oxid de zinc sintetizate microfluidic, lipozomi încărcați cu acid hialuronic și extracte naturale bogate în fitochimicale, toate integrate în hidrogeluri pe bază de alginat și alcool polivinilic (PVA).

Aceste strategii distincte, dar complementare, au fost propuse ca mijloace de creare a unor pansamente multifuncționale de nouă generație, capabile să ofere efecte antimicrobiene, antioxidante și regenerative îmbunătățite, asigurând în același timp integritatea structurală și citocompatibilitatea.

Astfel, prezenta cercetare doctorală a avut ca scop dezvoltarea unor pansamente multifuncționale pe bază de hidrogeluri, prin combinarea materialelor nanostructurate și a compușilor bioactivi, pentru a îmbunătăți *managementul* rănilor cronice prin proprietăți antimicrobiene, antioxidante și regenerative superioare. În concordanță cu progresele recente din domeniul nanotehnologiei aplicate vindecării rănilor și al materialelor biomedicale sustenabile, teza a urmărit următoarele obiective specifice:

(i) proiectarea și fabricarea unor pansamente multifuncționale pe bază de hidrogeluri, prin încorporarea unor sisteme nanostructurate diverse, inclusiv nanoparticule de argint obținute prin sinteză ecologică, nanotransportori polimerici încărcați cu β-caroten, nanoparticule de oxid de zinc obținute prin sinteză microfluidică, lipozomi încărcați cu acid hialuronic și extracte bioactive de origine vegetală;

(ii) caracterizarea fizico-chimică complexă a nanoparticulelor și hidrogelurilor compozite sintetizate, pentru stabilirea corelațiilor dintre proprietățile structurale, morfologice și chimice și performanțele lor biologice așteptate;

(iii) evaluarea performanței biologice a pansamentelor dezvoltate prin teste de activitate antimicrobiană, antibiofilm, de gonflare, degradare și citocompatibilitate, cu scopul de a obține un control optim al infecției, un echilibru adecvat al umidității și regenerarea țesuturilor în mediile specifice rănilor cronice.

5. Contribuții personale

Având în vedere provocările clinice tot mai mari asociate rănilor cronice și infectate, partea experimentală a acestei cercetări doctorale a fost dedicată dezvoltării unor pansamente inovatoare pe bază de hidrogeluri, prin integrarea materialelor nanostructurate și a compușilor bioactivi în platforme terapeutice multifuncționale.

Obiectivul principal a vizat proiectarea unor sisteme de pansamente avansate, capabile să depășească limitările inerente ale tratamentelor convenționale, precum controlul insuficient al infecțiilor, retenția redusă a umidității și stimularea limitată a regenerării tisulare. Pentru

atingerea acestui scop, au fost realizate trei studii experimentale originale, fiecare explorând o strategie nanotehnologică distinctă și utilizând combinații diferite de polimeri, nanoparticule și agenți bioactivi naturali.

Scopul general a fost acela de a proiecta materiale pentru îngrijirea rănilor de nouă generație, cu activitate antimicrobiană îmbunătățită, protecție antioxidantă și potențial regenerativ crescut, asigurând totodată biocompatibilitate și performanță terapeutică susținută. În ansamblu, rezultatele acestor studii demonstrează fezabilitatea și eficiența pansamentelor pe bază de hidrogeluri asistate de nanotehnologie în accelerarea procesului de vindecare, prevenirea formării biofilmelor microbiene și susținerea remodelării matricei extracelulare, contribuind astfel la avansul strategiilor moderne de management al rănilor.

Articolele publicate sunt incluse integral în subsecțiunile următoare, unde sunt prezentate în detaliu contribuțiile personale aduse domeniului formulărilor nanostructurate inovatoare pentru terapia rănilor.

5.1. Nanoparticule de argint obținute cu scorțișoară și nanotransportori de β-caroten în pansamente pe bază de alginat pentru aplicații în vindecarea rănilor

Primul studiu, publicat în revista *Gels*, a explorat dezvoltarea unor hidrogeluri pe bază de alginat, încărcate simultan cu nanoparticule de argint sintetizate utilizând ulei esențial de scorțișoară, nanoparticule polimerice de β-caroten și extract de *Centella asiatica*. Nanoparticulele de argint au fost obținute printr-o abordare de sinteză ecologică, folosind D-glucoza ca agent reducător, rezultând o dimensiune cristalită de aproximativ 4,88 nm, un diametru fizic de 17,21 ± 0,42 nm determinat prin SEM și un diametru hidrodinamic de 162,26 nm conform măsurătorilor DLS. Stabilitatea coloidală ridicată, indicată de un potențial zeta de −38,49 mV, a facilitat dispersia uniformă în matricea hidrogelului. În paralel, nanoparticulele de β-caroten încapsulate într-un suport de PVP au prezentat o dimensiune medie de 49,94 ± 1,68 nm, un diametru hidrodinamic de 768,43 nm și un potențial zeta de −10,54 mV, asigurând eliberare controlată și protecție antioxidantă.

Analizele fizico-chimice au confirmat integrarea cu succes a tuturor componentelor în matricea de alginat, rezultând o arhitectură poroasă care a favorizat retenția umidității și difuzia oxigenului. Hidrogelurile dezvoltate au prezentat rapoarte ridicate de gonflare și au menținut integritatea structurală, cu o degradare controlată pe parcursul a 24 de ore, asigurând eliberarea susținută a compușilor bioactivi. Evaluările antimicrobiene au demonstrat o

inhibare puternică a *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli* în primele 24 de ore, prevenind formarea biofilmului în stadiu incipient.

Mai mult, testele de biocompatibilitate efectuate pe keratinocite umane au indicat o viabilitate celulară de peste 100% în probele care conțineau β-caroten și *Centella asiatica*, confirmând reducerea citotoxicității induse de argint prin efectele antioxidante. Acest studiu a demonstrat proiectarea cu succes a unui pansament multifuncțional pe bază de alginat, cu activitate antibacteriană, capacitate antioxidantă și citocompatibilitate îmbunătățite, reprezentând o strategie promițătoare pentru managementul rănilor cronice.

5.2. Hidrogel alginat/PVA cu lipozomi încărcați cu acid hialuronic și nanoparticule de argint obținute din Aronia pentru managementul avansat al rănilor

Al doilea studiu, publicat în *International Journal of Molecular Sciences*, a raportat fabricarea unui pansament inovator pe bază de hidrogel *bilayer* (bi-strat), conceput pentru a separa spațial funcțiile regenerative și antimicrobiene, îmbunătățind astfel performanța terapeutică, menținând în același timp o biocompatibilitate ridicată. Stratul superior, bazat pe alcool polivinilic (PVA), a fost îmbogățit cu lipozomi din DPPC încărcați cu acid hialuronic, în timp ce stratul inferior, pe bază de alginat, a încorporat nanoparticule de argint sintetizate printr-o abordare ecologică utilizând extract de *Aronia melanocarpa*.

Lipozomii pe bază de DPPC, fără și cu acid hialuronic, au prezentat o dimensiune medie a particulelor de aproximativ 81 nm și 78 nm, un diametru hidrodinamic de 401,93 nm, respectiv 1608,63 nm, și un potențial zeta de -4,06 mV și -12,43 mV, indicând o stabilitate excelentă și o încapsulare eficientă a acidului hialuronic. Nanoparticulele de argint derivate din Aronia au prezentat o dimensiune a cristalitelor de 30,59 nm, un diametru hidrodinamic de aproximativ 213 nm și un potențial zeta de aproximativ −21 mV, stratul lor de acoperire bogat în polifenoli conferind o citocompatibilitate sporită, menținând totodată potența antimicrobiană.

Arhitectura bi-strat a oferit o platformă optimizată pentru efecte sinergice de vindecare: stratul superior de PVA a facilitat proliferarea keratinocitelor, hidratarea și remodelarea matricei extracelulare, în timp ce stratul inferior de alginat a asigurat o acțiune antimicrobiană susținută. Hidrogelurile au prezentat un raport de gonflare favorabil, menținând un mediu umed la nivelul rănii, și un profil de degradare controlată, care a susținut stabilitatea pansamentului pe termen lung.

Toate sistemele bilayer dual-funcționale au demonstrat o citocompatibilitate bună, cu o viabilitate celulară a celulelor HaCaT care a depășit 130% după 24 de ore de incubare. Acest sistem bi-strat a combinat cu succes stimularea regenerativă și protecția antimicrobiană într-un singur pansament, prezentând o abordare inovatoare, sustenabilă și extrem de eficientă pentru terapia rănilor cronice.

5.3. Pansamente pe bază de alginat cu nanoparticule de oxid de zinc obținute microfluidic

Al treilea studiu, trimis spre publicare în *U.P.B. Scientific Bulletin*, s-a concentrat pe dezvoltarea unor hidrogeluri pe bază de alginat care încorporează nanoparticule de oxid de zinc (ZnO) sintetizate utilizând o abordare inovatoare de tip microfluidic. Platforma microfluidică în formă de cruce a permis controlul precis al condițiilor de reacție, generând nanoparticule de ZnO extrem de uniforme, cu proprietăți fizico-chimice superioare celor obținute prin tehnici convenționale de sinteză.

Dintre cele două formulări obținute, proba optimizată ZnO_30-15 a prezentat o dimensiune a cristalitelor de aproximativ 29,13 nm, o morfologie sferică cu distribuție omogenă, conform analizelor SEM, și un diametru hidrodinamic de aproximativ 73 nm. Aceste nanoparticule au fost încorporate în hidrogeluri pe bază de alginat, fie individual, fie în combinație cu pulbere de *Mimosa pudica*, rezultând trei formulări: hidrogel de alginat martor, hidrogel încărcat cu ZnO și hidrogel ZnO–Mimosa.

Analizele FTIR și SEM au confirmat integrarea cu succes atât a nanoparticulelor de ZnO, cât și a extractului de Mimosa în matricea de hidrogel, care a prezentat o structură poroasă capabilă să susțină absorbția exsudatului și schimbul gazos. Capacitatea de gonflare a variat între formulări, însă toate materialele dezvoltate au depășit rate de gonflare de 100%. Cea mai mare capacitate de absorbție a fost obținută pentru hidrogelul martor (274%), urmat de hidrogelurile încărcate cu ZnO (151%) și sistemele îmbogățite cu Mimosa (131%), evidențiind influența nanomaterialelor și a compușilor de origine vegetală în modularea proprietăților de hidratare.

Activitatea antimicrobiană a fost semnificativ îmbunătățită prin modificarea matricilor de alginat, deoarece hidrogelurile care conțineau ZnO au determinat o reducere semnificativă a valorilor CFU pentru *S. aureus* și *E. coli*, în timp ce varianta îmbogățită cu Mimosa a prezentat cele mai mari zone de inhibiție pentru tulpinile bacteriene testate, datorită activității fitochimice sinergice.

Aceste rezultate demonstrează că sinteza microfluidică oferă o metodă fiabilă și ecologică pentru ajustarea proprietăților nanoparticulelor de ZnO și că, atunci când este combinată cu extracte vegetale bioactive, permite dezvoltarea unor pansamente multifuncționale pentru răni, cu proprietăți antimicrobiene, antiinflamatorii și regenerative puternice.

6. Concluzii Generale

Rănile cronice și infectate reprezintă o provocare medicală semnificativă. Acestea sunt asociate cu timpi prelungiți de vindecare, susceptibilitate crescută la infecții microbiene și formarea de biofilme, precum și cu un răspuns limitat la tratamentele convenționale. În pofida disponibilității numeroaselor pansamente pentru tratamentul rănilor, majoritatea soluțiilor existente acționează ca bariere pasive și nu reușesc să ofere suportul terapeutic multifuncțional necesar pentru a promova regenerarea tisulară, menținerea unui mediu optim de vindecare și prevenirea infecțiilor.

În acest context, prezenta cercetare doctorală introduce strategii inovatoare pentru proiectarea pansamentelor pe bază de hidrogeluri, prin integrarea materialelor nanostructurate, a compușilor bioactivi și a metodelor de sinteză ecologică în platforme terapeutice sustenabile și biocompatibile. Noutatea acestei lucrări constă în integrarea multimodală a componentelor funcționale (incluzând nanoparticule de argint obținute prin sinteză mediată de extracte vegetale, nanotransportori de β-caroten, nanoparticule de oxid de zinc sintetizate prin microfluidică, lipozomi încărcați cu acid hialuronic și extracte fitochimice naturale) în matrici polimerice bazate pe alginat și alcool polivinilic. Prin aplicarea unor abordări experimentale distincte, dar complementare, această teză contribuie la dezvoltarea pansamentelor multifuncționale de nouă generație, care combină activitate antimicrobiană cu spectru larg, protecție antioxidantă și potențial regenerativ, asigurând totodată stabilitate structurală și citocompatibilitate. În ansamblu, aceste progrese poziționează lucrarea la intersecția dintre nanotehnologie, ingineria biomaterialelor și medicina regenerativă, abordând limitările critice ale tratamentelor actuale pentru răni și oferind noi perspective pentru soluții terapeutice personalizate și eficiente.

În acest sens, au fost realizate trei studii experimentale, fiecare aplicând strategii nanotehnologice distincte, unite însă de obiectivul comun al proiectării unor pansamente de nouă generație cu proprietăți antimicrobiene, antioxidante și regenerative îmbunătățite. Rezultatele obținute demonstrează fezabilitatea combinării compușilor naturali, a sistemelor

polimerice și a nanomaterialelor în hidrogeluri stabile, biocompatibile, cu potențial terapeutic semnificativ.

Luate împreună, aceste trei studii demonstrează potențialul pansamentelor pe bază de hidrogeluri nanostructurate de a răspunde provocărilor multiple ale managementului rănilor cronice, prin integrarea diverselor agenți bioactivi și strategii de sinteză. În ansamblul investigațiilor, pansamentele dezvoltate au prezentat capacități de gonflare favorabile, potențial antimicrobian ridicat împotriva patogenilor Gram-pozitivi și Gram-negativi, rate de degradare controlată extinse pe mai multe zile și o viabilitate ridicată a keratinocitelor, indicând o citocompatibilitate excelentă. Integrarea nanoparticulelor de argint obținute prin sinteză ecologică, a nanotransportorilor de β-caroten, a nanoparticulelor de oxid de zinc obținute microfluidic, a lipozomilor încărcați cu acid hialuronic și a extractelor bioactive de origine vegetală, precum *Centella asiatica*, *Mimosa pudica* și *Aronia melanocarpa*, a condus la obținerea unor sisteme multifuncționale capabile să ofere apărare antimicrobiană, protecție antioxidantă și suport regenerativ.

Aceste constatări avansează domeniul tratamentului rănilor asistat de nanotehnologie și oferă perspective valoroase pentru proiectarea platformelor pe bază de hidrogeluri de nouă generație, adaptate rănilor cronice și infectate. Prin aplicarea combinată a nanomaterialelor și a agenților terapeutici de origine naturală, această teză stabilește fundamentele dezvoltării unor strategii inovatoare și personalizate de management al rănilor, cu un potențial translational ridicat în practica clinică.

Astfel, teza de doctorat și-a îndeplinit obiectivele stabilite inițial: (i) proiectarea și fabricarea de pansamente multifuncționale prin încorporarea diferitelor sisteme nanostructurate; (ii) caracterizarea complexă, din perspectivă fizico-chimică, a nanoparticulelor și hidrogelurilor compozite sintetizate; (iii) evaluarea performanței biologice a pansamentelor dezvoltate prin teste de activitate antimicrobiană, antibiofilm, de gonflare, degradare și citocompatibilitate.

În acest mod, prezenta teză doctorală extinde cunoștințele în domeniul strategiilor avansate de management al rănilor, contribuind la literatura de specialitate prin mai multe formulări inovatoare care au demonstrat rezultate promițătoare și potențial de translație în aplicații clinice. Importanța rezultatelor experimentale obținute este confirmată și prin publicarea acestora în reviste indexate ISI, cu factor de impact.

Lucrări publicate

1. **Țăin, A.E.;** Bîrcă, A.C.; Nedelcu, M.S.; Holban, A.M.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M.; Hudiță, A. Cinnamon-Mediated Silver Nanoparticles and Beta-Carotene Nanocarriers in Alginate Dressings for Wound Healing Applications. *Gels* **2025**, *11*, 738. https://doi.org/10.3390/gels11090738.
2. **Țăin, A.-E.;** Bîrcă, A.C.; Naulea, A.M.I.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M.; Croitoru, G.-A. Alginate/PVA Hydrogel Incorporating HA-Liposomes and Aronia-Derived Silver Nanoparticles for Advanced Wound Management. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 9203. https://doi.org/10.3390/ijms26189203.
3. **Țăin, A.-E.;** Bîrcă, A.C.; Minculescu, M.A.; Holban, A.M.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M. Alginate-based Wound Dressings Embedded with Microfluidic-obtained Zinc Oxide Nanoparticles. *U.P.B. Sci. Bull., Series B* **2025**. In press.

Bibliografie

1. Kushwaha, A.; Goswami, L.; Kim, B.S. Nanomaterial-Based Therapy for Wound Healing. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* **2022**, *12*, doi:10.3390/nano12040618.
2. Mihai, M.M.; Dima, M.B.; Dima, B.; Holban, A.M. Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control. *Materials (Basel, Switzerland)* **2019**, *12*, doi:10.3390/ma12132176.
3. Nandhini, J.; Karthikeyan, E.; Rajeshkumar, S. Nanomaterials for wound healing: Current status and futuristic frontier. *Biomedical Technology* **2024**, *6*, 26-45, doi:https://doi.org/10.1016/j.bmt.2023.10.001.
4. Afshar, M.; Rezaei, A.; Eghbali, S.; Nasirizadeh, S.; Alemzadeh, E.; Alemzadeh, E.; Shadi, M.; Sedighi, M. Nanomaterial strategies in wound healing: A comprehensive review of nanoparticles, nanofibres and nanosheets. *International wound journal* **2024**, *21*, e14953, doi:10.1111/iwj.14953.
5. Sangnim, T.; Puri, V.; Dheer, D.; Venkatesh, D.N.; Huanbutta, K.; Sharma, A. Nanomaterials in the Wound Healing Process: New Insights and Advancements. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, doi:10.3390/pharmaceutics16030300.
6. Barroso, A.; Mestre, H.; Ascenso, A.; Simões, S.; Reis, C. Nanomaterials in wound healing: From material sciences to wound healing applications. *Nano Select* **2020**, *1*, 443-460, doi:https://doi.org/10.1002/nano.202000055.
7. Bhattacharya, D.; Ghosh, B.; Mukhopadhyay, M. Development of nanotechnology for advancement and application in wound healing: a review. *IET Nanobiotechnology* **2019**, *13*, 778-785, doi:https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2018.5312.
8. Wang, M.; Huang, X.; Zheng, H.; Tang, Y.; Zeng, K.; Shao, L.; Li, L. Nanomaterials applied in wound healing: Mechanisms, limitations and perspectives. *Journal of Controlled Release* **2021**, *337*, 236-247, doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.017.
9. Rattanachot, T.; Lokanathan, Y.; Fauzi, M.B.; Maarof, M. Enhancing Wound Healing Through Secretome-Loaded 3D-Printed Biomaterials. *Gels* **2025**, *11*, doi:10.3390/gels11070476.

10. Tottoli, E.M.; Dorati, R.; Genta, I.; Chiesa, E.; Pisani, S.; Conti, B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, doi:10.3390/pharmaceutics12080735.
11. Oakley, W.L.-O.A.P.M.A.A.M. Anatomy, Skin (Integument). Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/ (accessed on 25 July 2025).
12. Benson, H.A.E. Skin Structure, Function, and Permeation. In *Topical and Transdermal Drug Delivery*; 2011; pp. 1-22.
13. Proksch, E.; Brandner, J.M.; Jensen, J.-M. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology* **2008**, *17*, 1063-1072, doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
14. Kim, Y.; Lim, K.-M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Archives of Pharmacal Research* **2021**, *44*, 36-48, doi:10.1007/s12272-021-01305-x.
15. Lin, Z.; Chen, L.; Qi, C.; Wang, G. Skin microecology and skin barrier repair, wound healing and appendage regeneration. *Regenesis Repair Rehabilitation* **2025**, *1*, 1-5, doi:https://doi.org/10.1016/j.rerere.2024.07.001.
16. Cristea, A.-G.; Lisă, E.-L.; Iacob, S.; Dragostin, I.; Ștefan, C.S.; Fulga, I.; Anghel, A.M.; Dragan, M.; Morariu, I.D.; Dragostin, O.-M. Antimicrobial Smart Dressings for Combating Antibiotic Resistance in Wound Care. *Pharmaceuticals* **2025**, *18*, doi:10.3390/ph18060825.
17. Alberts, A.; Moldoveanu, E.-T.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M. Hydrogels for Wound Dressings: Applications in Burn Treatment and Chronic Wound Care. *Journal of Composites Science* **2025**, *9*, doi:10.3390/jcs9030133.
18. Abazari, M.; Ghaffari, A.; Rashidzadeh, H.; Badeleh, S.M.; Maleki, Y. A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* **2020**, *21*, 18-30, doi:10.1177/1534734620924857.
19. Lima, T.d.P.d.L.; Passos, M.F. Skin wounds, the healing process, and hydrogel-based wound dressings: a short review. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* **2021**, *32*, 1910-1925, doi:10.1080/09205063.2021.1946461.
20. Luo, R.; Dai, J.; Zhang, J.; Li, Z. Accelerated Skin Wound Healing by Electrical Stimulation. *Advanced Healthcare Materials* **2021**, *10*, 2100557, doi:https://doi.org/10.1002/adhm.202100557.
21. Sharifi, S.; Hajipour, M.J.; Gould, L.; Mahmoudi, M. Nanomedicine in Healing Chronic Wounds: Opportunities and Challenges. *Molecular Pharmaceutics* **2021**, *18*, 550-575, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00346.
22. Schilrreff, P.; Alexiev, U. Chronic Inflammation in Non-Healing Skin Wounds and Promising Natural Bioactive Compounds Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, doi:10.3390/ijms23094928.
23. Almadani, Y.H.; Vorstenbosch, J.; Davison, P.G.; Murphy, A.M. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Seminars in plastic surgery* **2021**, *35*, 141-144, doi:10.1055/s-0041-1731791.
24. Cioce, A.; Cavani, A.; Cattani, C.; Scopelliti, F. Role of the Skin Immune System in Wound Healing. *Cells* **2024**, *13*, doi:10.3390/cells13070624.
25. Cañedo-Dorantes, L.; Cañedo-Ayala, M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation* **2019**, *2019*, 3706315, doi:https://doi.org/10.1155/2019/3706315.
26. Peña, O.A.; Martin, P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2024**, *25*, 599-616, doi:10.1038/s41580-024-00715-1.
27. Monika, P.; Chandraprabha, M.N.; Rangarajan, A.; Waiker, P.V.; Chidambara Murthy, K.N. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. **2022**, *Volume 8 - 2021*, doi:10.3389/fnut.2021.791899.

28. Singh, S.; Young, A.; McNaught, C.-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)* **2017**, *35*, 473-477, doi:https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004.
29. Guo, S.; DiPietro, L.A. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research* **2010**, *89*, 219-229, doi:10.1177/0022034509359125.
30. Basu, S.; Shukla, V. Complications of Wound Healing. In *Measurements in Wound Healing: Science and Practice*, Mani, R., Romanelli, M., Shukla, V., Eds.; Springer London: London, 2013; pp. 109-144.
31. Falanga, V.; Isseroff, R.R.; Soulika, A.M.; Romanelli, M.; Margolis, D.; Kapp, S.; Granick, M.; Harding, K. Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers* **2022**, *8*, 50, doi:10.1038/s41572-022-00377-3.
32. Malone, M.; Schultz, G. Challenges in the diagnosis and management of wound infection. *British Journal of Dermatology* **2022**, *187*, 159-166, doi:10.1111/bjd.21612.
33. Ilyas, F.; James, A.; Khan, S.; Haider, S.; Ullah, S.; Darwish, G.; Taqvi, S.; Ali, R.; Younas, Q.; Rehman, A. Multidrug-Resistant Pathogens in Wound Infections: A Systematic Review. *Cureus* **2024**, *16*, e58760, doi:10.7759/cureus.58760.
34. Wang, C.; Niu, X.; Bao, S.; Shen, W.; Jiang, C. Distribution Patterns and Antibiotic Resistance Profiles of Bacterial Pathogens Among Patients with Wound Infections in the Jiaxing Region from 2021 to 2023. *Infect Drug Resist* **2024**, *17*, 2883-2896, doi:10.2147/IDR.S470401.
35. Sharma, A.; Shankar, R.; Yadav, A.K.; Pratap, A.; Ansari, M.A.; Srivastava, V. Burden of Chronic Nonhealing Wounds: An Overview of the Worldwide Humanistic and Economic Burden to the Healthcare System. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* **2024**, doi:10.1177/15347346241246339.
36. Zhu, X.; Olsson, M.M.; Bajpai, R.; Järbrink, K.; Tang, W.E.; Car, J. Health-related quality of life and chronic wound characteristics among patients with chronic wounds treated in primary care: A cross-sectional study in Singapore. *International wound journal* **2022**, *19*, 1121-1132, doi:https://doi.org/10.1111/iwj.13708.
37. Sen, C.K. Human Wound and Its Burden: Updated 2022 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care* **2023**, *12*, 657-670, doi:10.1089/wound.2023.0150.
38. Dhivya, S.; Padma, V.V.; Santhini, E. Wound dressings - a review. *BioMedicine* **2015**, *5*, 22, doi:10.7603/s40681-015-0022-9.
39. Brumberg, V.; Astrelina, T.; Malivanova, T.; Samoilov, A. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines* **2021**, *9*, doi:10.3390/biomedicines9091235.
40. Laurano, R.; Boffito, M.; Ciardelli, G.; Chiono, V. Wound Dressing Products: a Translational Investigation from the Bench to the Market. *Engineered Regeneration* **2022**, *3*, doi:10.1016/j.engreg.2022.04.002.
41. Awasthi, A.; Gulati, M.; Kumar, B.; Kaur, J.; Vishwas, S.; Khursheed, R.; Porwal, O.; Alam, A.; Kr, A.; Corrie, L.; et al. Recent Progress in Development of Dressings Used for Diabetic Wounds with Special Emphasis on Scaffolds. *BioMed Research International* **2022**, *2022*, 1659338, doi:https://doi.org/10.1155/2022/1659338.
42. Kaya, S.; Derman, S. PROPERTIES OF IDEAL WOUND DRESSING. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University* **2023**, *47*, 1119-1131, doi:10.33483/jfpau.1253376.
43. Shi, C.; Wang, C.; Liu, H.; Li, Q.; Li, R.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Shao, Y.; Wang, J. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. **2020**, *Volume 8 - 2020*, doi:10.3389/fbioe.2020.00182.
44. Tatarusanu, S.-M.; Lupascu, F.-G.; Profire, B.-S.; Szilagyi, A.; Gardikiotis, I.; Iacob, A.-T.; Caluian, I.; Herciu, L.; Giscă, T.-C.; Baican, M.-C.; et al. Modern Approaches in Wounds Management. *Polymers* **2023**, *15*, doi:10.3390/polym15173648.
45. Jones, V.; Grey, J.E.; Harding, K.G. Wound dressings. *BMJ (Clinical research ed.)* **2006**, *332*, 777-780, doi:10.1136/bmj.332.7544.777.

46. Yang, Y.; Huang, J.; Zeng, A.; Long, X.; Yu, N.; Wang, X. The role of the skin microbiome in wound healing. *Burns & trauma* **2024**, *12*, tkad059, doi:10.1093/burnst/tkad059.
47. Su, L.; Jia, Y.; Fu, L.; Guo, K.; Xie, S. The emerging progress on wound dressings and their application in clinic wound management. *Heliyon* **2023**, *9*, doi:10.1016/j.heliyon.2023.e22520.
48. Polverino, G.; Russo, F.; D'Andrea, F. Bioactive Dressing: A New Algorithm in Wound Healing. *Journal of clinical medicine* **2024**, *13*, doi:10.3390/jcm13092488.
49. Mishra, A.; Kushare, A.; Gupta, M.N.; Ambre, P. Advanced Dressings for Chronic Wound Management. *ACS Applied Bio Materials* **2024**, *7*, 2660-2676, doi:10.1021/acsabm.4c00138.
50. Hamdan, S.; Pastar, I.; Drakulich, S.; Dikici, E.; Tomic-Canic, M.; Deo, S.; Daunert, S. Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications. *ACS Central Science* **2017**, *3*, 163-175, doi:10.1021/acscentsci.6b00371.
51. Sheikh-Oleslami, S.; Tao, B.; D'Souza, J.; Butt, F.; Suntharalingam, H.; Rempel, L.; Amiri, N. A Review of Metal Nanoparticles Embedded in Hydrogel Scaffolds for Wound Healing In Vivo. *Gels* **2023**, *9*, doi:10.3390/gels9070591.
52. Aminzai, M.T.; Patan, A. Recent Applications and Evaluation of Metal Nanoparticle–Polymer Hybrids as Chronic Wound Dressings. *Journal of Nanomaterials* **2024**, *2024*, 3280349, doi:https://doi.org/10.1155/2024/3280349.
53. Dam, P.; Celik, M.; Ustun, M.; Saha, S.; Saha, C.; Kacar, E.A.; Kugu, S.; Karagulle, E.N.; Tasoglu, S.; Buyukserin, F.; et al. Wound healing strategies based on nanoparticles incorporated in hydrogel wound patches. *RSC Advances* **2023**, *13*, 21345-21364, doi:10.1039/D3RA03477A.
54. Nasra, S.; Pramanik, S.; Oza, V.; Kansara, K.; Kumar, A. Advancements in wound management: integrating nanotechnology and smart materials for enhanced therapeutic interventions. *Discover Nano* **2024**, *19*, 159, doi:10.1186/s11671-024-04116-3.
55. Singh, M.; Thakur, V.; Kumar, V.; Raj, M.; Gupta, S.; Devi, N.; Upadhyay, S.K.; Macho, M.; Banerjee, A.; Ewe, D.; et al. Silver Nanoparticles and Its Mechanistic Insight for Chronic Wound Healing: Review on Recent Progress. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2022**, *27*, doi:10.3390/molecules27175587.
56. Rybka, M.; Mazurek, Ł.; Konop, M. Beneficial Effect of Wound Dressings Containing Silver and Silver Nanoparticles in Wound Healing—From Experimental Studies to Clinical Practice. *Life* **2023**, *13*, doi:10.3390/life13010069.
57. Bruna, T.; Maldonado-Bravo, F.; Jara, P.; Caro, N. Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22137202.
58. Alotaibi, A.M.; Alsaleh, N.B.; Aljasham, A.T.; Tawfik, E.A.; Almutairi, M.M.; Assiri, M.A.; Alkholief, M.; Almutairi, M.M. Silver Nanoparticle-Based Combinations with Antimicrobial Agents against Antimicrobial-Resistant Clinical Isolates. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* **2022**, *11*, doi:10.3390/antibiotics11091219.
59. Nandhini, J.; Karthikeyan, E.; Elizabeth Rani, E.; Karthikha, V.S.; Sakthi Sanjana, D.; Jeevitha, H.; Rajeshkumar, S.; Venugopal, V.; Priyadharshan, A. Advancing engineered approaches for sustainable wound regeneration and repair: Harnessing the potential of green synthesized silver nanoparticles. *Engineered Regeneration* **2024**, *5*, 306-325, doi:https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.06.004.
60. Hashem, A.H.; Shehabeldine, A.M.; Ali, O.M.; Salem, S.S. Synthesis of Chitosan-Based Gold Nanoparticles: Antimicrobial and Wound-Healing Activities. *Polymers* **2022**, *14*, doi:10.3390/polym14112293.

61. Poomrattanangoon, S.; Pissuwan, D. Gold nanoparticles coated with collagen-I and their wound healing activity in human skin fibroblast cells. *Heliyon* **2024**, *10*, e33302, doi:https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33302.
62. Lau, P.; Bidin, N.; Islam, S.; Shukri, W.N.B.W.M.; Zakaria, N.; Musa, N.; Krishnan, G. Influence of gold nanoparticles on wound healing treatment in rat model: Photobiomodulation therapy. *Lasers in Surgery and Medicine* **2017**, *49*, 380-386, doi:https://doi.org/10.1002/lsm.22614.
63. Nasra, S.; Patel, M.; Shukla, H.; Bhatt, M.; Kumar, A. Functional hydrogel-based wound dressings: A review on biocompatibility and therapeutic efficacy. *Life Sciences* **2023**, *334*, 122232, doi:https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122232.
64. Mendes, C.R.; Dilarri, G.; Forsan, C.F.; Sapata, V.d.M.R.; Lopes, P.R.M.; de Moraes, P.B.; Montagnolli, R.N.; Ferreira, H.; Bidoia, E.D. Antibacterial action and target mechanisms of zinc oxide nanoparticles against bacterial pathogens. *Scientific Reports* **2022**, *12*, 2658, doi:10.1038/s41598-022-06657-y.
65. El-Fallal, A.A.; Elfayoumy, R.A.; El-Zahed, M.M. Antibacterial activity of biosynthesized zinc oxide nanoparticles using Kombucha extract. *SN Applied Sciences* **2023**, *5*, 332, doi:10.1007/s42452-023-05546-x.
66. Klink, M.J.; Laloo, N.; Leudjo Taka, A.; Pakade, V.E.; Monapathi, M.E.; Modise, J.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Zinc Oxide Nanoparticles against Selected Waterborne Bacterial and Yeast Pathogens. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2022**, *27*, doi:10.3390/molecules27113532.
67. Mendes, C.; Thirupathi, A.; Corrêa, M.; Gu, Y.; Silveira, P.C.L. The Use of Metallic Nanoparticles in Wound Healing: New Perspectives. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, doi:10.3390/ijms232315376.
68. Woźniak-Budych, M.J.; Staszak, K.; Staszak, M. Copper and Copper-Based Nanoparticles in Medicine—Perspectives and Challenges. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28186687.
69. Sandoval, C.; Ríos, G.; Sepúlveda, N.; Salvo, J.; Souza-Mello, V.; Farías, J. Effectiveness of Copper Nanoparticles in Wound Healing Process Using In Vivo and In Vitro Studies: A Systematic Review. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, doi:10.3390/pharmaceutics14091838.
70. Hunt, M.; Torres, M.; Bachar-Wikstrom, E.; Wikstrom, J.D. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Communications Biology* **2024**, *7*, 1534, doi:10.1038/s42003-024-07219-w.
71. Comino-Sanz, I.M.; López-Franco, M.D.; Castro, B.; Pancorbo-Hidalgo, P.L. The Role of Antioxidants on Wound Healing: A Review of the Current Evidence. *Journal of clinical medicine* **2021**, *10*, doi:10.3390/jcm10163558.
72. Criollo-Mendoza, M.S.; Contreras-Angulo, L.A.; Leyva-López, N.; Gutiérrez-Grijalva, E.P.; Jiménez-Ortega, L.A.; Heredia, J.B. Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28020598.
73. Fadilah, N.I.; Phang, S.J.; Kamaruzaman, N.; Salleh, A.; Zawani, M.; Sanyal, A.; Maarof, M.; Fauzi, M.B. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. *Antioxidants* **2023**, *12*, doi:10.3390/antiox12040787.
74. Joorabloo, A.; Liu, T. Recent advances in reactive oxygen species scavenging nanomaterials for wound healing. *Exploration* **2024**, *4*, 20230066, doi:https://doi.org/10.1002/EXP.20230066.
75. Utpal, B.K.; Sutradhar, B.; Zehravi, M.; Sweilam, S.H.; Panigrahy, U.P.; Urs, D.; Fatima, A.F.; Nallasivan, P.K.; Chhabra, G.S.; Sayeed, M.; et al. Polyphenols in wound healing: unlocking prospects with clinical applications. *Naunyn-*

Schmiedeberg's Archives of Pharmacology **2025**, *398*, 2459-2485, doi:10.1007/s00210-024-03538-1.
76. Abbas, M.; Saeed, F.; Anjum, F.M.; Afzaal, M.; Tufail, T.; Bashir, M.S.; Ishtiaq, A.; Hussain, S.; Suleria, H.A.R. Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties* **2017**, *20*, 1689-1699, doi:10.1080/10942912.2016.1220393.
77. Belščak-Cvitanović, A.; Durgo, K.; Huđek, A.; Bačun-Družina, V.; Komes, D. 1 - Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications*, Galanakis, C.M., Ed.; Woodhead Publishing: 2018; pp. 3-44.
78. Bas, T.G. Bioactivity and Bioavailability of Carotenoids Applied in Human Health: Technological Advances and Innovation. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, *25*, doi:10.3390/ijms25147603.
79. Cortesi, R.; Sguizzato, M.; Ferrara, F. Lipid-based nanosystems for wound healing. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2024**, *21*, 1191-1211, doi:10.1080/17425247.2024.2391473.
80. Blanco-Fernandez, B.; Castaño, O.; Mateos-Timoneda, M.; Engel, E.; Pérez-Amodio, S. Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* **2021**, *10*, 234-256, doi:10.1089/wound.2019.1094.
81. Subramanian, P. Lipid-Based Nanocarrier System for the Effective Delivery of Nutraceuticals. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, *26*, doi:10.3390/molecules26185510.
82. Liu, P.; Chen, G.; Zhang, J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2022**, *27*, doi:10.3390/molecules27041372.
83. Plaza-Oliver, M.; Santander-Ortega, M.J.; Lozano, M.V. Current approaches in lipid-based nanocarriers for oral drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research* **2021**, *11*, 471-497, doi:10.1007/s13346-021-00908-7.
84. Olusanya, T.O.B.; Haj Ahmad, R.R.; Ibegbu, D.M.; Smith, J.R.; Elkordy, A.A. Liposomal Drug Delivery Systems and Anticancer Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2018**, *23*, doi:10.3390/molecules23040907.
85. Yadav, D.; Sandeep, K.; Pandey, D.; Dutta, R. Liposomes for Drug Delivery. *Journal of Biotechnology and biomaterials* **2017**, *7*, 1-8, doi:10.4172/2155-952X.1000276.
86. Motsoene, F.; Abrahamse, H.; Dhilip Kumar, S.S. Multifunctional lipid-based nanoparticles for wound healing and antibacterial applications: A review. *Advances in Colloid and Interface Science* **2023**, *321*, 103002, doi:https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103002.
87. Partoazar, A.; Kianvash, N.; Goudarzi, R. New concepts in wound targeting through liposome-based nanocarriers (LBNs). *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2022**, *77*, 103878, doi:https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103878.
88. Subramanian, P. Lipid-Based Nanocarrier System for the Effective Delivery of Nutraceuticals. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2021**, *26*, doi:10.3390/molecules26185510.
89. Guimarães, I.; Baptista-Silva, S.; Pintado, M.; L. Oliveira, A. Polyphenols: A Promising Avenue in Therapeutic Solutions for Wound Care. *Applied Sciences* **2021**, *11*, doi:10.3390/app11031230.
90. Gatto, M.S.; Johnson, M.P.; Najahi-Missaoui, W. Targeted Liposomal Drug Delivery: Overview of the Current Applications and Challenges. *Life (Basel, Switzerland)* **2024**, *14*, doi:10.3390/life14060672.
91. Farasati Far, B.; Naimi-Jamal, M.R.; Sedaghat, M.; Hoseini, A.; Mohammadi, N.; Bodaghi, M. Combinational System of Lipid-Based Nanocarriers and Biodegradable Polymers for Wound Healing: An Updated Review. *Journal of Functional Biomaterials* **2023**, *14*, doi:10.3390/jfb14020115.

92. Farahani, M.; Shafiee, A. Wound Healing: From Passive to Smart Dressings. *Advanced Healthcare Materials* **2021**, *10*, 2100477, doi:https://doi.org/10.1002/adhm.202100477.
93. Wang, J.; Liu, Z.; Zhou, Y.; Zhu, S.; Gao, C.; Yan, X.; Wei, K.; Gao, Q.; Ding, C.; Luo, T.; et al. A multifunctional sensor for real-time monitoring and pro-healing of frostbite wounds. *Acta Biomaterialia* **2023**, *172*, 330-342, doi:https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.10.003.
94. Zeng, Q.; Shi, G.; Zhang, M. Real-Time Monitoring of Wound States via Rationally Engineered Biosensors. *Advanced Sensor Research* **2024**, *3*, 2200018, doi:https://doi.org/10.1002/adsr.202200018.
95. Lou, D.; Pang, Q.; Pei, X.; Dong, S.; Li, S.; Tan, W.-q.; Ma, L. Flexible wound healing system for pro-regeneration, temperature monitoring and infection early warning. *Biosensors and Bioelectronics* **2020**, *162*, 112275, doi:https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112275.
96. Bogadi, S.; Uddin, M.E.; Rahman, M.H.; Satyanarayana Reddy Karri, V.V.; Begum, R.; Udeabor, S.E. Wound healing in the modern era: Emerging research, biomedical advances, and transformative clinical approaches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2025**, *110*, 107058, doi:https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107058.