

BIOMATERIAŁY HYDROŻELOWE MOŻLIWE DO STOSOWANIA W LECZENIU TRUDNO GOJĄCYCH SIĘ RAN

Piotr Szatkowski¹, Zuzanna Flis², Anna Ptak³, Edyta Molik² ♦

¹Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, Katedra Technologii Szkła i Powłok Amorficznych, al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków

²Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Katedra Biotechnologii Zwierząt, al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków;

³Uniwersytet Jagielloński, Wydział Biologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

♦E-mail: rzmolik@cyf-kr.edu.pl



Piotr Szatkowski: 10000-0003-0861-619

Zuzanna Flis: 0000-0002-8217-6223

Anna Ptak: 0000-0003-3634-1918,

Edyta Molik: 0000-0002-0648-9471

Abstrakt

Współczesna koncepcja miejscowego leczenia trudno gojących się ran zakłada zgodnie z opracowaną przez European Wound Management Association strategię TIME (T – tissue management, I – infection and inflammation control, M – moisture balance, E – epithelial advancement) kolejno: oczyszczenie rany, kontrolę infekcji i zapalenia w ranie, zapewnienie odpowiedniej wilgotności i stymulację tworzenia naskórka. Zapewnienie właściwej wilgotności w dnie rany i wspomaganie zachodzących w niej procesów samoodnowy to z kolei zadania, w których kluczową rolę odgrywają nowoczesne, aktywne biologicznie opatrunki. Wprowadzenie hydrożelowych opatrunków zmodyfikowanych substancjami biologicznie czynnymi pozwala na lokalne, celowane dostarczanie tych substancji bezpośrednio do rany, co może poprawić proces gojenia. Hydrożelowe opatrunki na bazie naturalnych składników mogą być dostosowywane do różnych rodzajów ran i indywidualnych potrzeb pacjentów, co zwiększa ich skuteczność. Nowoczesne i aktywne biologicznie opatrunki hydrożelowe z substancjami biologicznie czynnymi są alternatywą dla opatrunków suchych i mogą skutecznie poprawić komfort leczenia ran.

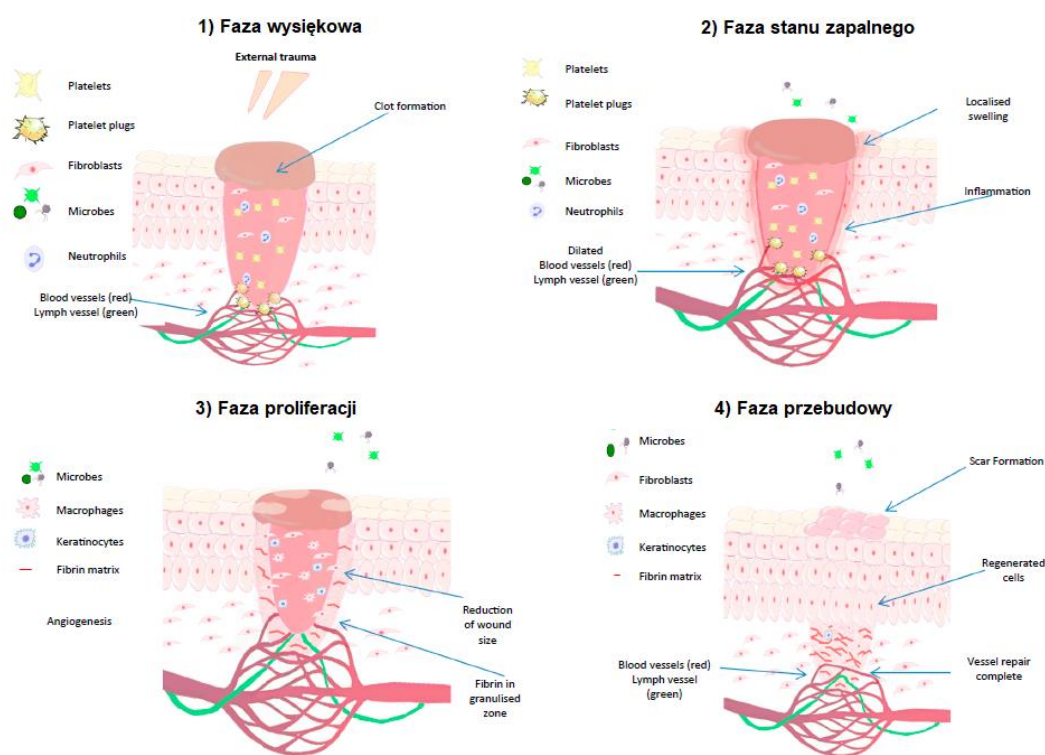
Słowa kluczowe: hydrożele, alginiany, substancje bioaktywne

Wstęp

Choroby cywilizacyjne, do których zaliczamy między innymi choroby sercowo-naczyniowe, otyłość, cukrzycę czy nowotwory, są powodem śmierci około 40 milionów osób każdego roku, co stanowi około 70% wszystkich zgonów na świecie. Aktualnie w Polsce na cukrzycę choruje ponad 2 mln osób, z czego około 25% o tym nie wie. Prognozy przewidują, że w najbliższych 15–20 latach podwoi się liczba chorych na cukrzycę w naszym kraju. Warto podkreślić, iż ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi

12–25%, a prawdopodobieństwo amputacji u pacjentów z cukrzycą jest 30–40 razy wyższe niż u osób bez cukrzycy. Na całym świecie populacja szybko się starzeje. Wzrasta również liczba osób chorujących na otyłość i cukrzycę, co prowadzi do znacznego wzrostu występowania ran przewlekłych. Dlatego niezwykle ważne jest, aby opracować biomateriały wpływające pozytywnie na trudny proces gojenia się ran, przy jednocześnie możliwie najniższych kosztach, tak aby opatrunki były dostępne dla każdego (Gupta i in., 2019; Salehi i in., 2021). Opracowanie nowatorskich opatrunków na rany o właściwościach przyspieszających gojenie ran jest w ostatnim czasie przedmiotem wielu badań (Wang i in., 2022). Perspektywa wyprodukowania opatrunku hydrożelowego zawierającego naturalne składniki, takie jak mleko owcze czy wielbłądzie lub substancje roślinne bogate w naturalne substancje bioaktywne, jest bardzo obiecująca. Jest to ogromna szansa dla polepszenia komfortu leczenia pacjentów z ranami oparzeniowymi lub ranami cukrzycowymi.

Gojenie się ran to złożony proces biologiczny, składający się z serii reakcji biochemicznych następujących po sobie. Można wyróżnić cztery fazy procesu naprawczego tkanki – fazę wysiękową, ograniczenie stanu zapalnego i oczyszczenie rany, fazę proliferacyjną oraz fazę przebudowy (rys. 1).



Rys. 1. Etapy procesu gojenia ran (Gupta i in, 2019; modyfikacja P. Szatkowski)

Fig. 1. Stages of the wound healing process (Gupta et al., 2019, as modified by P. Szatkowski)

Prawidłowe, zdrowe gojenie się ran przebiega zgodnie ze wspomnianymi etapami, jednak bardzo często dochodzi do zaburzenia uporządkowanej sekwencji tego procesu, co w rezultacie skutkuje nieprawidłowym, długotrwałym jej leczeniem. Na proces gojenia ran mają wpływ czynniki miejscowe, tj. ciśnienie tlenu w tkankach, infekcja, ból, jak i ogólnoustrojowe, które dotyczą stanu zdrowia pacjenta – choroby lub terapie osłabiające odpowiedź immunologiczną organizmu. Zainfekowane rany zazwyczaj zostają zatrzymane w fazie zapalnej, przez co proces przestaje przebiegać zgodnie ze schematem gojenia. Dlatego etap oczyszczenia rany jest niezwykle ważny. Problemem może okazać się również zbyt wysu-

szenie rany, co może prowadzić do spowolnienia procesu ziarninowania i powstawania naskórka. Kolejnymi ważnymi aspektami są urazy rany, które niszczą nowo powstałą, delikatną tkankę. Nadmierny wysięk może zahamować proliferację komórek oraz powodować degradację otaczającej tkanki, co jest spowodowane zawartością wysokiego stężenia cytokin (Koehler i in., 2017). Przewlekłe, niegojące się rany występują we wszystkich grupach wiekowych, jednak najczęściej można je zauważyć wśród osób starszych (Gupta i in., 2019).

Tradycyjne opatrunki na rany, np. gaza, plaster lub bawełniany bandaż zapewniają barierę pomiędzy raną a środowiskiem zewnętrznym, chroniąc organizm przed zanieczyszczeniami oraz infekcjami bakteryjnymi. Pochłaniają dużą część wilgoci, która wydziela się z rany, co jest wskazane, aby proces gojenia przebiegał prawidłowo. Jednak tego typu opatrunki intensywnie wysuszają powierzchnię rany, prowadząc do spowolnienia procesu gojenia oraz ewentualnego bólu przy zmianie opatrunku. Aby osiągnąć prawidłowe gojenie się rany, kluczowy jest odpowiedni dobór materiałów. Tradycyjne opatrunki są wskazane do czystych i suchych ran z łagodnym wysiękiem, ponieważ nie zapewniają wilgotnego środowiska. Dla prawidłowego leczenia pozostałych typów trudno gojących się ran, należy zastosować bardziej nowoczesne opatrunki o zaawansowanych formułach (Dhivya i in., 2015; Rezvani Ghomi i in., 2019).

Koncepcja opatrunku idealnego

Opatrunki mokre z wykorzystaniem hydrożeli przyspieszają proces gojenia się ran w porównaniu do opatrunków suchych. Opatrunek idealny powinien kontrolować wilgotność wokół rany. Dzięki stworzeniu środowiska, które jest wilgotne, możliwe jest odnowienie skóry bez stanu zapalnego oraz bez powstawania strupów. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie materiałów hydrofilowych, mających zdolność do wiązania wody oraz jej pochłaniania (Rezvani Ghomi i in., 2019).

Kolejnym ważnym aspektem jest odpowiednia porowatość materiału wykorzystywanego do otrzymania opatrunku. Porowate rusztowanie sprzyja proliferacji komórek skóry i ułatwia ich propagację. Dodatkowo materiał porowaty będzie zapewniał znakomitą transmisję gazów oraz dyfuzję składników odżywczych. Badania wykazały, że średni rozmiar porów dla celów gojenia ran musi mieścić się w zakresie od 20 μm do 135 μm (Salehi i in., 2021). Oprócz porowatości, na pobudzenie rozmnażania się, wzrost komórek oraz ich żywotność wpływ mają użyte substancje, które tworzą opatrunek bioaktywny. Substancje takie jak alginy, kolagen, kwas hialuronowy, glikol polietylenowy, chitozan czy poli(alkohol winylowy) są szeroko stosowane jako składniki opatrunków, dają zadowalające efekty i wpływają pozytywnie na szybkość gojenia się skóry. Polimery te stosuje się samodzielnie lub w połączeniu, w zależności od charakteru i rodzaju rany. Kolagen inicjuje tworzenie fibroblastów i przyspiesza migrację śródbłonna w kontakcie z uszkodzoną tkanką. Kwas hialuronowy (HA) to glikoaminoglikanowy składnik macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) o unikalnych właściwościach biologicznych i fizykochemicznych. Podobnie jak kolagen, HA również jest biokompatybilny, biodegradowalny i naturalnie nie wykazuje immunogenności. Chitozan sprzyja tworzeniu się ziarniny podczas proliferacyjnego etapu gojenia się rany. Opatrunki biologiczne są nietoksyczne oraz charakteryzują się biokompatybilnością i biodegradowalnością (Dhivya i in., 2015; Gupta i in., 2019; Khan i in., 2020; Salehi i in., 2021).

Opatrunek stanowi barierę pomiędzy uszkodzonym naskórkiem a środowiskiem zewnętrznym oraz zapewnia ochronę mechaniczną. Czynnikiem zewnętrznym, zaburzającym proces gojenia się ran, są drobnoustroje, które mogą zatrzymać ten proces oraz doprowadzić do infekcji. Włączenie środków terapeutycznych do opatrunków hydrożelowych umożliwia

szybszą i lepszą regenerację naskórka. Materiałami stosowanymi w opatrunkach do dostarczenia środków terapeutycznych są obecnie hydrokoloidy, hydrożele, folie lub pianki poliuretanowe. Idealny materiał na opatrunek powinien zawierać czynnik bakteriobójczy. W tym celu często stosowana jest celuloza bakteryjna, tlenek grafenu oraz nanocząsteczki srebra (Dhivya i in., 2015). W ostatnich latach popularne stały się też substancje pochodzenia roślinnego, takie jak kurkumina, pochodząca z kłącza kurkumy czy naringenina, związek występujący w soku z grejpfruta (Gupta i in., 2019; Salehi i in., 2021).

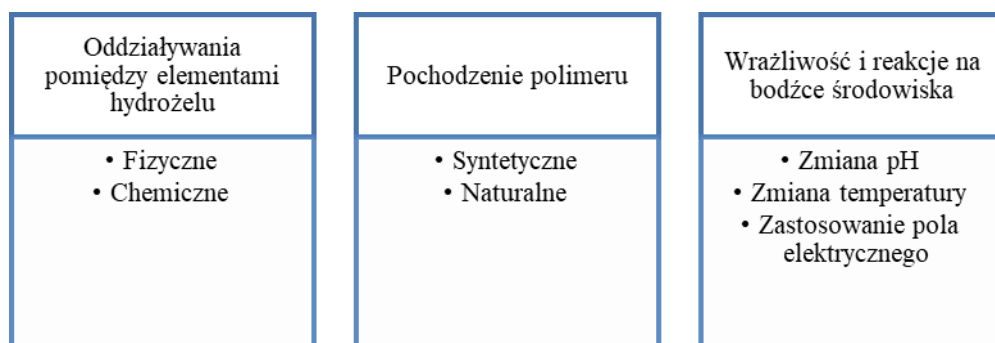
Rany przewlekłe są uciążliwe i niezwykle bolesne dla pacjentów. Oprócz wilgotnego opatrunku, który uśmierza ból i zapewnia uczucie chłodu, wprowadzenie substancji terapeutycznej do jego składu będzie wpływać przeciwbólowo i przeciwzapalnie. Wybrane składniki opatrunku powinny reagować na powstające naprężenia np. w wyniku uderzenia, neutralizując ich siłę, tak aby rana pozostała nienaruszona, a mechanizm gojenia przebiegał bez przeszkód (Dhivya i in., 2015). Materiał ten powinien być łatwy do wymiany lub usunięcia oraz powinien utrzymywać się na ranie jak najdłużej, zapewniając wilgotne środowisko. Dlatego dobrym rozwiązaniem są opatrunki przezroczyste, dzięki którym możliwa jest kontrola procesu gojenia. Pomocne mogą okazać się również opatrunki zawierające wskaźnik pH. Profile pH zdrowej skóry, ran ostrych i ran przewlekłych znacznie się różnią. Rany przewlekłe mają zasadowe pH, podczas gdy zdrowa skóra ma lekko kwaśne pH, w granicach 4,7–5,6. Rany przewlekłe wykazują wolniejsze tempo gojenia niż rany ostre o neutralnym pH. Neutralne pH jest spowodowane przez bakterie namnażające się na ranach, preferujące pH w granicach 7. Dzięki zastosowaniu wskaźnika pH opatrunek może zmieniać swoje zabarwienie, dzięki czemu możliwa jest szybka reakcja i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Idąc tym tokiem rozumowania, idealny i „inteligentny” opatrunek będzie obniżał pH uszkodzonej skóry do właściwego dla zdrowej tkanki oraz obniżał jej temperaturę (stan zapalny związany jest z jej podwyższeniem) – do właściwej dla naskórka, zapewniając nieco gorsze warunki do rozwoju bakterii (Jones i in., 2015).

Hydrożele polimerowe

Hydrożele to usieciowane hydrofilowe sieci polimerów o dużej zawartości wody. Charakteryzują się dużą wszechstronnością ze względu na fakt, że ich właściwościami chemicznymi i fizycznymi można manipulować. Dzięki temu możliwe jest zaprojektowanie żelu najbardziej odpowiedniego do wymaganego zastosowania. Zdolność hydrożeli do pęcznienia daje możliwość dyfuzji cząsteczek i komórek, niemniej ich podobieństwo do naturalnej tkanki miękkiej jest również bardzo interesujące dla zastosowań biomedycznych. Hydrożele można otrzymać z polimerów pochodzenia naturalnego, np. polisacharydów bądź pochodzenia syntetycznego np. poliakrylanów (Dhivya i in., 2015). Materiały na bazie naturalnych polimerów charakteryzują się m.in. biodegradowalnością, biokompatybilnością do różnych tkanek organizmu, niską cytotoksycznością oraz podobieństwem do środowiska fizjologicznego organizmu ludzkiego. Mogą więc pełnić istotną rolę we wspomnianych wcześniej zastosowaniach medycznych (El-Sherbiny i Yacoub, 2013), jednak mają one również pewne ograniczenia – nie posiadają silnych właściwości mechanicznych. Z tych powodów naturalne hydrożele są często modyfikowane – tworzy się z nich polimery kompozytowe.

Hydrożele zostały szeroko przebadane pod kątem różnych zastosowań biomedycznych, które obejmują systemy dostarczania leków, hodowle 3D, implanty tkankowe, regenerację tkanek, soczewki kontaktowe, a również opatrunki na trudno gojące się rany. Każdy rodzaj hydrożelu można dostosować do odpowiedniego przeznaczenia, dlatego hydrożele wytwarzane są przy użyciu różnych technik. Wysiłki badawcze mające na celu opracowanie hydrożeli do zastosowań biomedycznych są jednym z najczęściej badanych obszarów na styku inżynierii i medycyny (Mandal i in., 2020). Hydrożele można sklasyfikować ze względu na

oddziaływania występujące między łańcuchami budujących je polimerów, ze względu na pochodzenie polimeru użytego do otrzymania hydrożelu oraz ze względu na wrażliwość na i reakcje na bodźce środowiska (rys. 2).



Rys. 2. Klasyfikacja hydrożeli
Fig. 2. Classification of hydrogels

W zależności od rodzaju oddziaływań występujących pomiędzy elementami hydrożelu, dzielimy je na chemiczne i fizyczne. Pierwsze z nich charakteryzują się występowaniem silnych i trwałych wiązań kowalencyjnych, przez co mają lepsze właściwości mechaniczne oraz wykazują większą stabilność w warunkach fizjologicznych niż hydrożele fizyczne. Z kolei między łańcuchami polimerów budujących hydrożele fizyczne występują wiązania typu jonowego, wodorowego oraz oddziaływania van der Waalsa. Główną zaletą tych materiałów jest brak wykorzystywania przy ich tworzeniu chemicznych środków sieciujących. Dzięki temu materiały te charakteryzują się niską toksycznością, przez co często wykorzystywane są do zastosowań biomedycznych (Hu i in., 2019).

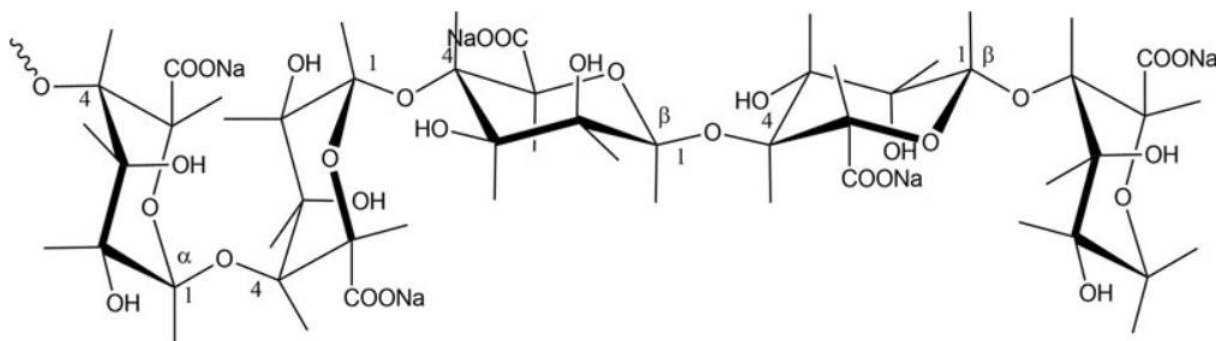
Niezwykle istotnym składnikiem hydrożelu wpływającym na jego właściwości oraz w dużym stopniu na możliwość zastosowania go jako szeroko rozumiany środek terapeutyczny jest woda. Zdolność hydrożeli do pęcznienia, czyli pochłaniania wody, jest niezwykle ważna pod kątem stosowania ich jako opatrunki. Zdolność wchłaniania wody jest związana z występowaniem hydrofilowych grup funkcyjnych w strukturze polimeru, tj. grupy aminowe (NH_2), hydroksylowe ($-\text{OH}$), amidowe ($-\text{CONH}-$, $-\text{CONH}_2$) i siarczanowe ($-\text{SO}_3\text{H}$). Ze względu na obecność hydrofilowych grup funkcyjnych cząsteczki wody mogą migrować do sieci polimerowej, co powoduje ekspansję hydrożelu i wzrost jego objętości (El-Sherbiny i Yacoub, 2013). Ze względu na korzystne cechy hydrożeli, takie jak dostosowywalna struktura, możliwość manipulowania ich właściwościami, naturalna elastyczność, doskonała biokompatybilność, środowisko zbliżone do fizjologicznego i dynamiczna wytrzymałość mechaniczna, stanowią one idealny materiał do zastosowań biomedycznych.

Charakterystyka wybranych substancji do wytworzenia hydrożeli

Polimery żelujące

Polimery naturalne to materiały bardzo często wykorzystywane do zastosowań biomedycznych. Można zdefiniować je jako materiały powszechnie występujące w przyrodzie, pochodzące z wielu różnych źródeł, wyekstrahowane z roślin czy materiału zwierzęcego. Polimery te są lub mogą być: biokompatybilne, nietoksyczne oraz biodegradowalne, co czyni je doskonałymi materiałami do zastosowań bioterapeutycznych. Jednym z nich jest alginian sodu występujący w brunatnych wodorostach i otoczkach bakterii takich jak *Azotobac-*

ter i *Pseudomonas*. Alginyiany składają się z liniowego anionowego polimeru polisacharydowego β -(1-4)-D-mannuronowego (bloki M) i kwasu α -1-guluronowego (bloki G) (rys. 3).



Rys. 3. Struktura alginianu sodu (Mollah i in., 2021)

Fig. 3. Structure of sodium alginate (Mollah et al., 2021)

Alginyan wykazuje właściwości żelujące, dzięki obfitości bloków GM i ich interakcji międzyłańcuchowych. Żele alginianowe są szeroko stosowane w przemyśle spożywczym, tekstylnym i papierniczym, ale również w sektorze medycznym. Alginyan ma ogromny potencjał w zastosowaniach biomedycznych ze względu na swoją biodegradowalność oraz biokompatybilność. Jest wykorzystywany jako opatrunek do leczenia ran ostrych lub przewlekłych oraz jako rusztowanie do regeneracji tkanek. Alginyan wyekstrahowany z alg *L. hyperborean* ma 60% zawartości bloku G, podczas gdy alginiany z innych komercyjnych gatunków alg zawierają 14–31% zawartości bloku G. Wykazano, że tylko grupy karboksylanowe reszt G sieciują się dwuwartościowymi kationami, takimi jak Ca^{2+} , Mg^{2+} , tworząc hydrożel. Dlatego właśnie alginiany o wysokiej zawartości bloku G tworzą sztywniejsze hydrożele, podczas gdy alginiany o wysokiej zawartości bloku M żelują w bardziej miękkie, elastyczne struktury. Hydrożel alginianowy o miększej strukturze ogranicza jego potencjał w regeneracji tkanek miękkich i staje się nieodpowiedni do zastosowań przy nośnych częściach ciała. Aby rozwiązać ten problem, do struktury alginianowej dodaje się różnego rodzaju substancje, zarówno pochodzenia naturalnego jak i substancje syntetyczne, tworząc wytrzymałe materiały kompozytowe. Dzięki otrzymaniu kompozytu alginianowego poprawiona zostaje również zdolność uwalniania leku i żywotność komórek. Co więcej, hydrożele można otrzymywać w stosunkowo łatwy i tani sposób, a wybierając odpowiednią metodę sieciowania, można uzyskać materiał o doskonałych właściwościach (Mollah i in., 2021). Opatrunki na rany przygotowane z alginianu są w stanie utrzymać wilgotne środowisko, wchłonąć nadmiar płynu z rany oraz zminimalizować infekcje bakteryjne w miejscu uszkodzonej tkanki.

Kolejnym polimerem stosowanym do wytworzenia hydrożeli jest diakrylan poli(glikolu etylenowego). Polimery oparte na glikolu polietylenowym (PEG) są wykorzystywane w różnych zastosowaniach biomedycznych, ponieważ można je łatwo syntetyzować, wykazują dobrą biokompatybilność oraz charakteryzują się właściwościami podobnymi do tkanek. Diakrylan poli(glikolu etylenowego) (PEGDA) zawiera grupy akrylanowe z podwójnym wiązaniem na każdym końcu łańcucha PEG (McAvoy i in., 2018). PEGDA jest biokompatybilny do wielu tkanek, nietoksyczny i charakteryzuje się biodegradowalnością oraz odpornością na adsorpcję białek. Materiały na bazie PEG charakteryzują się wysoką adsorpcją wilgoci ze względu na obecność wiązania wodorowego między łańcuchem PEG a cząsteczką wody. PEGDA jest korzystnym materiałem do zastosowań biologicznych i jest stosowany w inżynierii wielu tkanek, takich jak kości chrząstki i rogówka (McAvoy i in., 2018; Nadhif i in., 2021).

Imbir, mleko owcze, mleko wielbłądzie

Do opatrunków hydrożelowych można wprowadzić substancje modyfikujące, które mogą zmienić ich właściwości fizyczne i stabilność mechaniczną. Mogą też wpływać na odporność na wysokie temperatury oraz kontrolować ich degradację. Co więcej, sama substancja modyfikująca może mieć właściwości bioaktywne. Bioaktywność to cecha niezbędna dla nowoczesnych materiałów do zastosowań bioterapeutycznych. W kontekście leczenia trudno gojących się ran bioaktywność powinna polegać na wydzielaniu substancji wspomagających etapy gojenia się. Dobór odpowiedniego bioaktywnego modyfikatora wpływa często na sukces materiału stosowanego w bioinżynierii. Substancją roślinną stosowaną w materiałach biomedycznych jest na przykład ekstrakt z imbiru. Kłącza imbiru naturalnie zawierają polifenole, które są grupą powszechnie spotykanych antyoksydantów. Związki te charakteryzują się obecnością w swojej strukturze grup fenolowych. Co ciekawe, polifenole charakteryzują się dużą różnorodnością. Obecnie istnieje ponad 8000 związków fenolowych, w tym 5000 dla podklasy flawonoidów. Biomolekuły te mają właściwości przeciwnowotworowe i przeciwmiażdżycowe oraz działanie hepatoprotekcyjne i przeciwalergiczne. Przeprowadzone badania wykazały niezliczone korzyści zdrowotne imbiru pod względem jego działania przeciwcukrzycowego (Kayath i in., 2020; Mashhadi i in., 2013). Inne badania wykazały, że stosowanie etanolowego ekstraktu z imbiru (*Zingiber officinale*) wspomaga proces gojenia się ran poprzez odkładanie się kolagenu, obkurczanie się ran i reepitelializację (Khan i in., 2020).

W ostatnich latach zwrócono też szczególną uwagę na mleko owcze i wielbłądzie jako element hydrożelowych biomateriałów. Wysoka zawartość substancji bioaktywnych w mleku owczym i wielbłądzim korzystnych dla zdrowia wpływa na szczególne właściwości tych produktów. Jak donoszą Sezik i in. (2001), mleko owcze znalazło swoje zastosowanie w medycynie tradycyjnej do leczenia trudno gojących się ran, ukąszeń oraz zmian ropnych skóry. Nieodpowiednia dieta, powtarzające się urazy oraz cukrzyca to niektóre z czynników, które sprawiają, że proces gojenia się ran jest poważnie zaburzony. W zależności od wielkości rany i stopnia uszkodzenia mogą wystąpić rozległe zmiany fizjologiczne i metaboliczne powodujące liczne komplikacje w procesie gojenia i spadek odporności pacjentów (Hrynyk i Neufeld, 2014). Dlatego w dobie szeroko rozwijających się chorób cywilizacyjnych, metabolicznych, wszelkiego rodzaju alergii oraz nowotworów (np. czerniaka) bardzo ważne jest wspieranie organizmu naturalnymi produktami o szczególnych właściwościach leczniczych. Do takiej grupy należą mleko owcze oraz mleko wielbłądzie ze względu na swój bogaty profil substancji bioaktywnych. Oba te produkty, w porównaniu do np. mleka krowiego, zawierają wysoki poziom insuliny, która ma szczególne znaczenie w procesie gojenia się ran. Insulina reguluje poziom glukozy we krwi i może wspomagać gojenie uszkodzonej skóry poprzez regulację reakcji oksydacyjnych i zapalnych oraz stymulację migracji komórkowej. Badania wykazują, że miejscowe podanie insuliny ma znaczący wpływ na gojenie się ran na podłożu cukrzycowym oraz ran oparzeniowych, ostrych i przewlekłych. U pacjentów cukrzycowych miejscowa iniekcja insuliny w miejscu rany sprzyja gojeniu się ran poprzez poprawę wzrostu tkanki ziarninowej (Zhang i Lv, 2016). Jednakże iniekcja we wrażliwą tkankę jest bolesna dla pacjentów i trudna do wykonania samemu, natomiast w przypadku kremów medycznych z insuliną problematyczna może być skuteczność wchłaniania, na wskutek ścierania się preparatu z powierzchni rany. Dlatego, ze względu na łatwość w aplikacji i użyciu, integracja insuliny z opatrunkami hydrożelowymi może okazać się przełomowa. Badania ujawniły, że włączenie insuliny i fibroblastów do opatrunku w formie hydrożelu może sprzyjać neowaskularyzacji i odkładaniu się kolagenu oraz usprawniać proces gojenia się ran cukrzycowych (Zhao i in., 2017). Zastosowanie biomateriałów jako opatrunków na rany przyciągają w ostatnich latach coraz większą uwagę, a hydrożele wypełnione bioaktywnymi substancjami mają potencjał w leczeniu ran jako ukierunkowany system leczniczy (Zhao i in., 2017). Laktoferyna (LF – lac-

toferrin) to glikoproteina wiążąca żelazo, która wspomaga wiele procesów biologicznych związanych z gojeniem się ran. Wykazuje działanie przeciwzapalne, bezpośrednio sprzyja tworzeniu się tkanki ziarninowej, stymuluje proliferację i migrację fibroblastów i keratynocytów oraz nasila syntezę kolagenu i hialuronianu. Mleko owcze, ze względu na najwyższą zawartość laktoferyny zmniejsza autoimmunologiczne procesy zapalne i działa ochronnie przed infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi (Caboni i in., 2019). Mleko wielbłądzie jest bogate w bioaktywne substancje, takie jak aktywne peptydy, LF, cynk oraz jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Z tego powodu mleko wielbłądzie ma również działanie przeciwutleniające, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwcukrzycowe i przeciwcholesterolowe. Zawartość LF w mleku wielbłądzim wynosi 0,2–0,9 g/kg, w owczym 0,7–0,9 g/kg, natomiast w mleku krowim 0,02–0,5 g/kg (Alichanidis i in., 2016).

Wprowadzenie naturalnych substancji bioaktywnych do opatrunków hydrożelowych może przyspieszyć proces gojenia się ran. Błona kuleczek tłuszczowych mleka wielbłądziego posiada właściwości antyadhezyjne i antibakteryjne. Jak donoszą Mansour i in. (2015), krem zawierający 25% kuleczek owczego tłuszczu mlecznego przyspiesza gojenie oparzeń i zmniejsza nasilenie stanu zapalnego, przyspiesza obkurczanie się rany, minimalizuje blizny i poprawia leczenie ran oparzeniowych. Innymi lipidami pełniącymi ważną rolę biologiczną są: kwas masłowy, sprzężony kwas linolenowy (CLA), sfingolipidy (składniki błon cząsteczek tłuszczu) oraz nośniki witamin A, D, E, K i karotenoidów. Najbardziej aktywny biologicznie izomer CLA to cis-9, trans-11, który hamuje występowanie i rozwój raka skóry (Wang i Jones, 2004). Jedną ze specyficznych cech mleka wielbłądziego jest obecność CLA – chociaż wśród przeżuwaczy największą ilość CLA zawiera jednak mleko owcze (Molik i in., 2020). Badania Park i in. (2010) wykazały, że suplementacja CLA przyspiesza gojenie się ran skóry poprzez regulację funkcji przeciwutleniających i przeciwzapalnych. Stwarza to możliwość do zbadania powierzchniowego wpływu CLA na proces gojenia się ran.

Podsumowanie

Opatrunki hydrożelowe działają nie tylko jako mechanizmy uwalniania czynników regeneracyjnych, ale także jako rusztowanie do proliferacji komórek naskórka, zapewniając zarówno chemiczne, jak i mechaniczne wskazówki. Materiały hydrożelowe tworzą wilgotne środowisko dla ran, co poprawia typowe etapy gojenia, takie jak rozrost ziarniny, naprawa naskórka czy usuwanie nadmiaru martwej tkanki. Ograniczona przyczepność hydrożelu oraz wilgotność tego materiału umożliwiają łatwe zdjęcie opatrunku bez wtórnego urazu, co znacznie zmniejsza dyskomfort i ryzyko infekcji spowodowane zmianą opatrunku. Wilgotny opatrunek ma również właściwości chłodzące, co zmniejsza ból. Niektóre opatrunki hydrożelowe mogą zostać zaprojektowane w taki sposób, aby były przezroczyste, co umożliwia kliniczną ocenę gojenia się rany bez zdejmowania opatrunku, unikając w ten sposób urazów spowodowanych jego zmianą. Opatrunek hydrożelowy można zaprojektować w taki sposób, aby był wrażliwy na zmieniające się pH, co jest niezwykle ważne w kontekście kontroli etapów gojenia się rany. Parametrem, który jest też niezwykle istotny w kontekście wspomagania leczenia ran skóry, jest zdolność opatrunku do pochłaniania wysięku z rany. Opracowanie nowatorskich opatrunków na rany o właściwościach przyspieszających gojenie ran jest w ostatnim czasie przedmiotem wielu badań. Hydrożelowe opatrunki mogą być dostosowywane do różnych rodzajów ran i indywidualnych potrzeb pacjentów, co zwiększa ich skuteczność. Ze względów ekonomicznych celowany innowacyjny opatrunek, przyspieszający proces gojenia i zmniejszający ryzyko powikłań, może przyczyniać się do zmniejszenia kosztów opieki zdrowotnej. Opatrunki hydrożelowe mogą być bardziej precyzyjne i skuteczne w dostarczaniu substancji bioaktywnych. Dodatkowo, opatrunki hydrożelowe mogą być dowolnie modyfi-

kowane pod indywidualne potrzeby pacjenta, ponieważ substancja czynna jest kierowana bezpośrednio do rany.

Piśmiennictwo

- Alichanidis E., Moatsou G., Polychroniadou A. (2016). Composition and properties of non-cow milk and product, pp. 81–116; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803361-6.00005-3>.
- Caboni P., Murgia A., Porcu A., Manis C., Ibba I., Contu M., Scano P. (2019). A metabolomics comparison between sheep's and goat's milk. *Food Res. Int.*, 119: 869–875; <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.071>
- Dhivya S., Padma V.V., Santhini E. (2015). Wound dressings – a review. *BioMedicine*, 5(4): 22; <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
- El-Sherbiny I.M., Yacoub M.H. (2013). Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob. Cardiol. Sci.*, 3: 316–342; <https://doi.org/10.5339/gcsp.2013.38>
- Gupta A., Kowalczyk M., Heaselgrave W., Britland S.T., Martin C., Radecka I. (2019). The production and application of hydrogels for wound management: A review. *Eur. Polym. J.*, 111: 134–151; <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.019>
- Hrynyk M., Neufeld R.J. (2014). Insulin and wound healing. *Burns*, 40(8): 1433–1446; <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.03.020>
- Hu W., Wang Z., Xiao Y., Zhang S., Wang J. (2019). Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels. *Biomater. Sci.*, 7(3): 843–855. <https://doi.org/10.1039/c8bm01246f>
- Jones E.M., Cochrane C.A., Percival S.L. (2015). The effect of pH on the extracellular matrix and biofilms. *Adv. Wound Care*, 4(7): 431–439. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0538>
- Kayath C.A., Ibala Zamba A., Mokémiabeka S.N., Opa-Iloy M., Elenga Wilson P.S., Kaya-Ongoto M.D., Mouellet Maboulou R.J., Nguimbi E. (2020). Synergic involvements of microorganisms in the biomedical increase of polyphenols and flavonoids during the fermentation of ginger juice. *Int. J. Microbiol.*, 8417693; <https://doi.org/10.1155/2020/8417693>
- Khan B.A., Ullah S., Khan M.K., Uzair B., Mena F., Braga V.A., Khan B.A., Ullah S., Khan M.K., Uzair B., Mena F., Braga V.A. (2020). Fabrication, physical characterizations, and *in vitro*, *in vivo* evaluation of ginger extract-loaded gelatin/poly(vinyl alcohol) hydrogel films against burn wound healing in animal model. *Aaps Pharmscitech*, 21(8): Article 8; <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01866-y>
- Koehler J., Wallmeyer L., Hedtrich S., Goepferich A.M., Brandl F.P. (2017). pH-modulating poly(ethylene glycol)/alginate hydrogel dressings for the treatment of chronic wounds. *Macromol. Biosci.*, 17(5); <https://doi.org/10.1002/mabi.201600369>
- Mandal A., Clegg J.R., Anselmo A.C., Mitragotri S. (2020). Hydrogels in the clinic. *Bioeng. Transl. Med.*, 5(2): e10158; <https://doi.org/10.1002/btm2.10158>
- Mansour N., Shadeed W., Hamood S. (2015). Clinical study on the effect of the sheep milk fat globules on deep second degree burns on pigs. *Assiut. Vet. Med. J.*, 61(147): 1–14; <https://doi.org/10.21608/avmj.2015.170258>
- Mashhadi N.S., Ghiasvand R., Askari G., Hariri M., Darvishi L., Mofid M.R. (2013). Antioxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: Review of current evidence. *Int. J. Prev. Med.*, 4(Suppl 1): S36-42.
- McAvoy K., Jones D., Thakur R.R.S. (2018). Synthesis and characterisation of photocross-linked poly(ethylene glycol) diacrylate implants for sustained ocular drug delivery. *Pharm. Res.*, 35(2): 36; <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2298-9>

- Molik E., Błasiak M., Pustkowiak H. (2020). Impact of photoperiod length and treatment with exogenous melatonin during pregnancy on chemical composition of sheep's milk. *Animals*, 10(10), E1721; <https://doi.org/10.3390/ani10101721>
- Mollah M.Z.I., Zahid H.M., Mahal Z., Faruque M.R.I., Khandaker M.U. (2021). The usages and potential uses of alginate for healthcare applications. *Front. Mol. Biosci.*, 8: 719972; <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.719972>.
- Nadhif M.H., Assyarify H., Irsyad M., Pramesti A.R., Suhaeri M. (2021). Recent advances in 3D printed wound dressings: 5th International Symposium of Biomedical Engineering, ISBE 2020. 5th Biomedical Engineering's Recent Progress in Biomaterials, Drugs Development, and Medical Devices; <https://doi.org/10.1063/5.0047183>
- Park N.Y., Valacchi G., Lim Y. (2010). Effect of dietary conjugated linoleic acid supplementation on early inflammatory responses during cutaneous wound healing. *Mediators of Inflamm.*, e342328; <https://doi.org/10.1155/2010/342328>
- Rezvani Ghomi E., Khalili S., Nouri Khorasani S., Esmaeely Neisiany R., Ramakrishna S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *J. Appl. Polym. Sci.*, 136(27): 47738; <https://doi.org/10.1002/app.47738>
- Salehi M., Ehterami A., Farzamfar S., Vaez A., Ebrahimi-Barough S. (2021). Accelerating healing of excisional wound with alginate hydrogel containing naringenin in rat model. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 11(1): 142–153; <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00731-6>
- Sezik E., Yeşilada E., Honda G., Takaishi Y., Takeda Y., Tanaka T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *J. Ethnopharmacol.*, 75(2): 95–115; [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00399-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00399-8)
- Wang B., Zhao J., Lu W., Ma Y., Wang X., An X., Fan Z. (2022). The preparation of lactoferrin/magnesium silicate lithium injectable hydrogel and application in promoting wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, 220: 1501–1511; <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.126>.
- Wang Y., Jones P.J.H. (2004). Dietary conjugated linoleic acid and body composition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79(6 Suppl): 1153S–1158S; <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.1153S>
- Zhang Z., Lv L. (2016). Effect of local insulin injection on wound vascularization in patients with diabetic foot ulcer. *Exp. Ther. Med.*, 11(2): 397–402. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2917>.
- Zhao L., Niu L., Liang H., Tan H., Liu C., Zhu F. (2017). pH and glucose dual-responsive injectable hydrogels with insulin and fibroblasts as bioactive dressings for diabetic wound healing. *ACS Appl. Mater Interfaces*, 9(43): 37563–37574. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b09395>.

POSSIBLE HYDROGEL BIOMATERIALS FOR THE TREATMENT OF DIFFICULT-TO-HEAL WOUNDS

Piotr Szatkowski, Zuzanna Flis, Anna Ptak, Edyta Molik

SUMMARY

According to the European Wound Management Association's TIME strategy (T – tissue management, I – infection and inflammation control, M – moisture balance, E – epithelial advancement), the modern concept for the topical treatment of difficult-to-heal wounds involves cleaning the wound, controlling infection and inflammation in the wound, providing adequate moisture and stimulating epithelial formation. Ensuring adequate moisture in the wound bed and supporting the self-renewal processes taking place in the wound are, in turn, tasks in which modern, biologically active dressings play a key role. The introduction of hydrogel dressings modified with biologically active substances allows local, targeted delivery of these substances directly into the wound, which can improve the healing process. Hydrogel dressings based on natural ingredients can be adapted to different types of wounds and individual patient needs, which increases their effectiveness. Modern and biologically active hydrogel dressings with biologically active substances are an alternative to dry dressings and can effectively improve wound healing comfort.

Keywords: hydrogels, alginates, bioactive substances