



A Review of Skin Scaffolds Fabricated by Extrusion-Based 3D Bioprinting with a Focus on Hyaluronic Acid-Containing Hydrogels

**Mehdi Nasrollahi Nezhad
Fard**

PhD Student, Department of Materials Science and Engineering, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Sirus Javadpour *

Professor, Department of Materials Science and Engineering, School of Engineering, Shiraz University, Shiraz, Iran.

Seyedeh-Sara Hashemi

Associate Professor of Histology, Burn and Wound Healing Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, Department of Comparative Biomedical Sciences, School of Advanced Medical Sciences and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Abstract

The treatment of severe skin injuries, such as deep burns and chronic wounds, remains one of the major challenges in regenerative medicine. In this regard, bioengineered scaffolds with three-dimensional structures, appropriate biocompatibility, and controlled degradability have emerged as effective alternatives to conventional therapies. The careful selection of biomaterials—particularly natural polymers such as gelatin and hyaluronic acid—plays a crucial role in the success of these scaffolds, as they can provide a suitable environment for cell growth and tissue regeneration. In recent years, extrusion-based 3D bioprinting has gained significant attention due to its ability to fabricate high-precision, multilayered constructs, making it a powerful tool for designing and producing skin scaffolds. Among various biomaterials, hyaluronic acid—one of the key components of the extracellular matrix of skin—has become a prominent candidate for printable bioink formulations, owing to its gel-forming capability, cell compatibility, and chemical modifiability. This review aims to provide an overview of recent advancements in the design of extrusion-printed skin scaffolds, with a particular focus on the role of hyaluronic acid in hydrogel formulation and the optimization of its biological and printability properties. Furthermore, it discusses the current challenges and proposed solutions, highlighting directions for future research in this promising field.

Keywords: skin scaffold, 3D bioprinting, hyaluronic acid, hydrogel, extrusion, bioink

Received: 19/August/2025

Accepted: 04/September/2025

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

بررسی داربست‌های پوستی مبتنی بر چاپ زیستی سه‌بعدی اکستروژنی با تمرکز بر هیدروژل‌های حاوی هیالورونیک اسید

مهدی نصرالهی نژاد فرد | دانشجوی دکتری رشته مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

استاد بخش مهندسی و علم مواد، دانشکده مهندسی عمران و مواد، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

دانشیار بافت شناسی، مرکز تحقیقات سوختگی و ترمیم زخم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران. گروه علوم بیومدیکال مقایسه‌ای، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

سیروس جوادپور *

سیده سارا هاشمی

چکیده

ترمیم ضایعات پوستی شدید همچون سوختگی‌های عمیق و زخم‌های مزمن، یکی از چالش‌های جدی در پزشکی ترمیمی به‌شمار می‌آید. در این راستا، داربست‌های زیستی مهندسی‌شده با ساختار سه‌بعدی، زیست‌سازگاری مناسب و قابلیت تخریب کنترل‌شده، به‌عنوان جایگزینی مؤثر برای روش‌های درمانی سنتی مورد توجه قرار گرفته‌اند. انتخاب دقیق مواد زیستی، به‌ویژه پلیمرهای طبیعی مانند ژلاتین و هیالورونیک اسید، نقش کلیدی در موفقیت این داربست‌ها دارد؛ چراکه این مواد می‌توانند محیطی مناسب برای رشد سلول‌ها و بازسازی بافت فراهم کنند. در سال‌های اخیر، چاپ زیستی سه‌بعدی مبتنی بر اکستروژن، به‌دلیل توانایی در ساخت سازه‌هایی با دقت بالا و معماری چندلایه، به ابزاری قدرتمند در طراحی و تولید داربست‌های پوستی تبدیل شده است. در این میان، هیالورونیک اسید به‌عنوان یکی از اجزای اصلی ماتریکس خارج‌سلولی پوست، با خواصی چون توانایی تشکیل ژل، سازگاری با سلول‌ها، و امکان اصلاح شیمیایی، به گزینه‌ای برجسته برای فرمولاسیون زیست‌جوهرهای قابل چاپ تبدیل شده است.

هدف این مقاله، مروری بر پیشرفت‌های اخیر در طراحی داربست‌های پوستی چاپ‌شده با روش اکستروژن، با تمرکز بر نقش هیالورونیک اسید در فرمولاسیون هیدروژل‌ها و بهینه‌سازی خصوصیات زیستی و چاپ‌پذیری آن‌ها است. همچنین تلاش می‌شود تا با بررسی چالش‌های موجود و راهکارهای ارائه‌شده، مسیر آینده تحقیقات در این حوزه روشن گردد.

کلیدواژه‌ها: داربست پوستی، چاپ زیستی سه‌بعدی، هیالورونیک اسید، هیدروژل، اکستروژن، ترکیب زیستی

مقدمه

پوست، به‌عنوان یکی از بزرگ‌ترین و پیچیده‌ترین ارگان‌های بدن انسان، نقش کلیدی و چندوجهی در محافظت از بدن در برابر تهدیدهای محیطی ایفا می‌کند و بستر اصلی برای تعامل با جهان پیرامون است. آسیب‌های گسترده پوستی مانند سوختگی‌های عمیق و زخم‌های مزمن ناشی از بیماری‌های مختلف به مانند دیابت، چالشی جدی در پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت به شمار می‌آیند که درمان کامل و بازسازی طبیعی آن‌ها هنوز به طور کامل میسر نشده است [۴-۱].

در درمان ضایعات پوستی گسترده، داربست‌های پوستی مهندسی‌شده به‌عنوان مؤلفه‌ای قدرتمند در پزشکی بازساختی مطرح هستند. این داربست‌ها باید هم‌زمان دو عملکرد کلیدی را بر عهده بگیرند: جایگزینی موقت عملکردهای پوست (مانند محافظت، تبادل اکسیژن و رطوبت مورد نیاز)، فراهم‌سازی محیطی مناسب برای مهاجرت سلولی، رگ‌زایی و بازسازی طبیعی بافت [۴-۶]. طراحی بهینه این ساختارهای زیستی مستلزم مهندسی تخریب کنترل‌شده است؛ به طوری که سرعت تجزیه داربست همگام با رشد و بازسازی بافت درون آن باشد. این ویژگی دوگانه، داربست‌های زیستی را فراتر از روش‌های درمان مرسوم قرار داده و آن‌ها را به ابزاری مؤثر برای ترمیم پوست تبدیل می‌کند [۷، ۸].

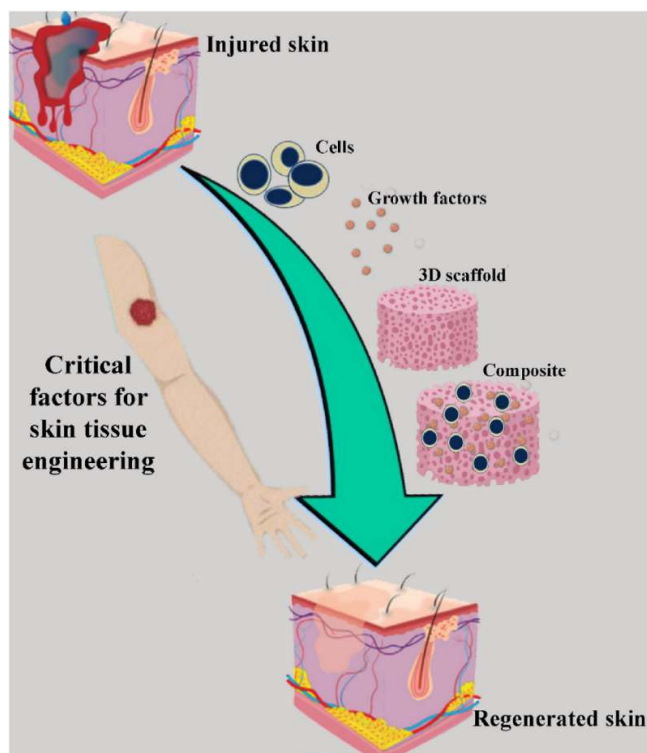
با پیشرفت فناوری چاپ سه‌بعدی، به‌ویژه روش‌های مبتنی بر اکستروژن و استفاده از هیدروژل‌ها، امکان طراحی داربست‌هایی با ساختارهای پیچیده و شخصی‌سازی‌شده فراهم شده است. در این میان، هیالورونیک اسید، به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی ماتریکس خارج‌سلولی پوست، نقش ویژه‌ای در بازسازی بافت، مهاجرت سلولی و تنظیم رطوبت دارد. با این حال، ترکیب بهینه هیالورونیک اسید با سایر مواد هیدروژلی، دستیابی به ویژگی‌های مکانیکی و زیستی مناسب و حفظ پایداری چاپ در حین و پس از فرایند چاپ، همچنان چالش برانگیز باقی مانده‌اند [۹، ۱۰]. هدف این مقاله، مروری بر پیشرفت‌های اخیر در طراحی داربست‌های پوستی چاپ‌شده با روش اکستروژن، با تمرکز بر نقش هیالورونیک اسید در فرمولاسیون هیدروژل‌ها و بهینه‌سازی خصوصیات زیستی و چاپ‌پذیری آن‌ها است. همچنین تلاش می‌شود تا با بررسی چالش‌های موجود و راهکارهای ارائه‌شده، مسیر آینده تحقیقات در این حوزه روشن گردد.

داربست‌های پوستی

پوست انسان ساختاری پیچیده و سه‌لایه‌ای است که از سازمان‌دهی عملکردی و هماهنگی انواع مختلفی از سلول‌ها شکل گرفته است. سلول‌های موجود در این لایه‌ها به‌طور تخصصی برای انجام وظایف خاصی تجمع یافته‌اند. در حال حاضر، آسیب‌های مرتبط با پوست به‌دلیل صدمات فیزیکی و بیماری‌ها به‌شدت در حال افزایش است. روش‌های درمانی فعلی برای ترمیم یا جایگزینی بخش‌های از دست‌رفته یا معیوب پوست انسان با محدودیت‌هایی مواجه هستند؛ از جمله کمبود بافت اهدایی سالم و بروز واکنش‌های ایمنی نسبت به بافت پیوندی. در جست‌وجوی راهکارهایی نوین برای جایگزینی یا ترمیم پوست، رویکردهای مهندسی بافت به‌عنوان راه‌حلی امیدبخش مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۱-۱۳].

در این راستا، داربست‌های پوستی به‌عنوان یکی از رویکردهای نوین و امیدبخش در حوزه پزشکی بازساختی و مهندسی بافت معرفی شده‌اند. داربست‌های پوستی، ساختارهایی سه‌بعدی، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر هستند که با تقلید از معماری و عملکرد پوست طبیعی، بستر مناسبی برای رشد سلول‌ها، بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی و ترمیم عملکرد محافظتی و زیستی پوست را فراهم می‌کنند. در سه دهه گذشته، مهندسی بافت پوست پیشرفت‌های

چشمگیری در زمینه استراتژی‌های ترمیم زخم و بازسازی بافت داشته است. در برخی کاربردها مانند سوختگی‌های عمیق و زخم‌های شدید، جایگزین‌های پوستی مصنوعی به‌عنوان گزینه‌هایی نوظهور در برابر روش‌های درمانی سنتی مطرح شده‌اند [۱۴، ۱۵]. پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و توسعه مواد زیستی نوآورانه، بستر بسیار مناسبی را برای پژوهشگران فراهم کرده‌اند تا بتوانند پوست‌های مهندسی‌شده‌ای طراحی و تولید کنند که بازسازی پوست و ترمیم زخم را به‌طور مؤثرتری محقق سازد [۱۵، ۱۶]. با این حال، چالش‌هایی همچون چسبندگی ضعیف این ساختارها به بستر زخم، عدم توانایی در بازسازی ساختارهای پیچیده پوست (مانند فولیکول‌های مو و غدد پوستی)، رگزایی محدود، باعث شده که استفاده از این جایگزین‌ها برای بازیابی کامل ساختار و عملکرد طبیعی پوست در کاربردهای روزمره با محدودیت‌هایی همراه باشد [۱۷، ۱۸].



شکل ۱. نمای شماتیک از رویکرد مهندسی بافت پوست [۱۹]

اگرچه چاپ زیستی سه‌بعدی هنوز در مراحل ابتدایی خود قرار دارد به‌ویژه با در نظر گرفتن پیچیدگی‌ها و عملکردهای چندلایه پوست اما این رویکرد نوین تاکنون به‌طور گسترده در حوزه مهندسی بافت و بازسازی پوست، هم در تحقیقات پژوهشی و هم در کاربردهای بالینی، مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۰]. علاوه بر طراحی داربست‌های پوستی، فناوری چاپ سه‌بعدی در زمینه رهایش دارو نیز کاربرد یافته است. سامانه‌های متداول رهایش دارو معمولاً توان پاسخ‌گویی به نیازهای درمانی خاص هر بیمار را ندارند. اما با استفاده از چاپ سه‌بعدی، امکان تولید سامانه‌های دارورسانی با دوز و ترکیب کاملاً متناسب با ویژگی‌های فردی بیمار فراهم شده است؛ چرا که این فناوری از دقت بالا و انعطاف‌پذیری زیادی در طراحی برخوردار است [۲۱]. با توجه به این قابلیت‌ها، انتخاب صحیح مواد زیستی مورد استفاده در این داربست‌ها به‌ویژه هیدروژل‌ها و طراحی ساختارهایی با عملکرد زیستی و مکانیکی مناسب، نقشی کلیدی در موفقیت چاپ سه‌بعدی داربست‌های پوستی ایفا خواهند کرد.

تکنولوژی چاپ سه‌بعدی در مهندسی بافت پوست

چاپ زیستی سه‌بعدی یک فناوری پیشرفته و نوین است که امکان ساخت سازه‌هایی با معماری دقیق و کنترل‌شده را از طریق فرایند لایه‌به‌لایه فراهم می‌کند و در عین حال تکرارپذیری و بازتولیدپذیری بالایی دارد. از این رو، در حوزه مهندسی بافت پوست، چاپ زیستی سه‌بعدی می‌تواند گزینه‌ای بسیار مناسب برای ساخت داربست‌های الهام‌گرفته از پوست طبیعی باشد؛ چرا که قادر است به‌طور هم‌زمان چندین نوع سلول را به‌دقت در معماری‌های چندلایه و پیچیده جای‌گذاری کند. ساختارهایی که نمایانگر پیچیدگی ساختاری و عملکردی واقعی پوست هستند [۲۲، ۲۳].

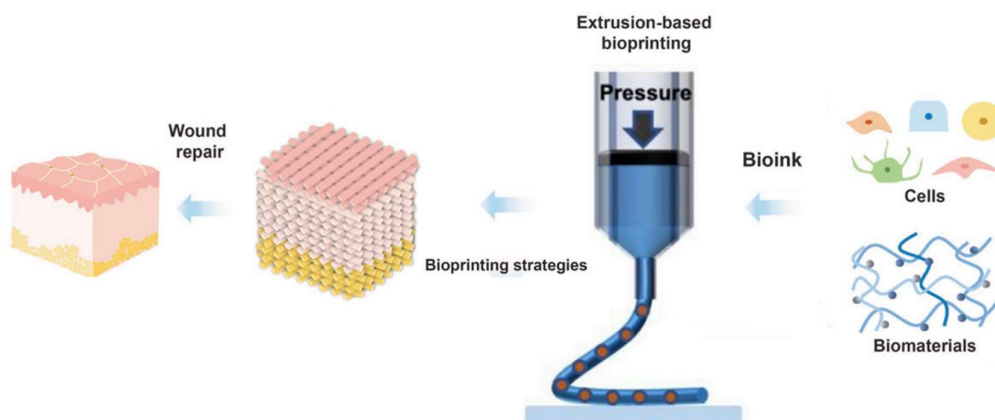
چاپ زیستی سه‌بعدی فرآیندی است که در آن ترکیب‌های زیستی، معروف به جوهر زیستی^۱، به صورت لایه‌لایه روی بسترهای مختلفی مانند سطوح جامد، ژل‌های نرم یا حتی مایعات قرار می‌گیرند تا ساختاری سه‌بعدی ایجاد کنند. این مواد باید به گونه‌ای مهندسی شوند که به راحتی از نازل‌هایی با قطرهای با اندازه مختلف عبور کرده و خاصیت رقیق‌شوندگی برشی^۲ داشته باشند تا در حین فرآیند چاپ به روانی جریان یابند و در عین حال استحکام و انعطاف کافی برای حفظ شکل سه‌بعدی متخلخل و به هم پیوسته خود را داشته باشند. پایداری نهایی این ساختارها به زمان‌بندی ژل شدن و روش‌های اتصال عرضی^۳ وابسته است که نقش کلیدی در تقویت خواص مکانیکی و عملکرد داربست ایفا می‌کنند و مسیر بازسازی بافت‌های پوستی را هموار می‌سازند. یک ماده چاپ زیستی ایده‌آل باید دارای ویژگی‌هایی همچون نفوذپذیری بهینه برای انتشار مواد، اکسیژن و مواد مغذی، قابلیت عبور مواد زائد و نرخ زیست‌تخریب‌پذیری کنترل‌شده باشد و از همه مهم‌تر، باید با سلول‌ها سازگار باشند. در اغلب موارد، مواد چاپ زیستی از یک هیدروژل حاوی سلول تشکیل شده‌اند [۹، ۲۴].

چاپ زیستی سه‌بعدی مبتنی بر اکستروژن رایج‌ترین روش چاپ زیستی محسوب می‌شود و به دلیل سهولت استفاده، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در این روش، مفهوم اصلی بر پایه‌ی فشردن ترکیب زیستی از طریق نازل چاپگر برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت و اندام‌هایی با ساختار طراحی‌شده است. دستگاه چاپ زیستی اکستروژنی از دو بخش اصلی تشکیل می‌شود: سامانه تأمین سیال و سامانه چاپ خودکار اکستروژن. در این فناوری، سامانه‌ای تحت کنترل رایانه ترکیب زیستی را به شکل مورد نظر چاپ می‌کند و سلول‌ها به‌صورت دقیق درون ساختاری سه‌بعدی قرار می‌گیرند. محصولات تولیدشده از این طریق معمولاً از یکپارچگی ساختاری مناسبی برخوردارند. نازل این نوع چاپ می‌تواند قطرهای بزرگ‌تری داشته باشد، طراحی نازل نیز انعطاف‌پذیر است و امکان استفاده از ترکیب‌هایی با ویسکوزیته بالا یا حتی نزدیک به جامد فراهم می‌شود، که این امر تنوع بالایی در انتخاب مواد مورد استفاده در فرآیند چاپ زیستی سه‌بعدی مبتنی بر اکستروژن را فراهم می‌سازد [۲۵-۲۷]. این روش، امکان چاپ ترکیبات زیستی با ویسکوزیته بالا را فراهم می‌کند، که برای کنترل ساختار متخلخل داربست مفید بوده و برای تولید ساختارهایی با ابعاد مناسب کاربرد دارد [۲۸].

این فناوری به راحتی قابل گسترش به سیستم‌های چند نازل است، که اجازه می‌دهد انواع مختلفی از مواد و سلول‌ها را چاپ کرده و داربست‌های زیستی متنوعی را برای ترمیم و بازسازی بافت‌ها تولید کرد. با این حال، به دلیل نیازهای مکانیکی برای پایداری ساختار پس از اکستروژن، معمولاً ترکیبات زیستی دارای ویسکوزیته نسبتاً بالایی (حدود ۱۰ تا ۳۰۰ پاسکال‌ثانیه) است که این امر منجر به نیروی برشی بالا و کاهش نرخ زنده‌مانی سلول‌ها می‌شود [۲۹، ۳۰]. علاوه بر این، به دلیل محدودیت‌های مکانیکی در اکستروژن کردن مواد ویسکوز از نازل‌های باریک، قطر نازل‌ها نیز محدود می‌شود و این موضوع باعث کاهش وضوح چاپ در روش اکستروژن می‌گردد. ترکیبات زیستی ایده‌آل

1. bioink
2. shear thinning
3. cross link

برای چاپ اکستروژنی باید دارای خاصیت رقیق‌شوندگی برشی باشد، به گونه‌ای که درون نازل با نیروی برشی بالا، ویسکوزیته آن کاهش یابد؛ این موضوع هنوز نیازمند تحقیق و توسعه بیشتر توسط پژوهشگران است [۳۱].



شکل ۲. نمای شماتیک از اجزای کلیدی در کاربرد چاپ زیستی پوست [۳۲]

مواد مورد استفاده در چاپ سه‌بعدی داربست‌های پوستی

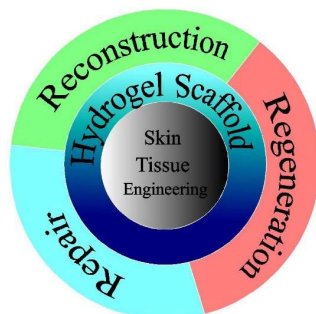
پلیمرها اولین انتخاب در میان تمامی مواد مورد استفاده در فناوری‌های چاپ زیستی سه‌بعدی هستند، زیرا به عنوان زمینه‌های ترموپلاستیک، سازگاری خوبی با سایر مواد شیمیایی دارند. نقطه ذوب پایین این مواد باعث افزایش قابلیت تولید قطعات می‌شود و برای کاربردهای مختلف، به مواد انعطاف‌پذیر نیاز است [۳۳]. در گذشته، استفاده از پلیمرهای غیرفعال^۱ برای بازسازی بافت‌ها رایج بود؛ اما امروزه پژوهشگران حوزه پلیمر به‌سوی ساخت داربست‌هایی با استفاده از مواد پلیمری حرکت کرده‌اند که با مولکول‌های زیستی یا سلول‌ها ادغام می‌شوند و توانایی بازسازی بافت را داشته باشند [۳۴]. ترکیبات زیستی نقش اصلی را در ساخت سازه‌های سه‌بعدی و بازسازی بافت‌ها ایفا می‌کند. از این رو، انتخاب ترکیب زیستی مناسب اهمیت بسیار زیادی دارد؛ چرا که باید قابلیت چاپ‌پذیری^۲، زیست‌سازگاری^۳ و ویژگی‌های مکانیکی مناسب را به‌صورت متعادل در خود داشته باشد [۳۵، ۳۶].

هیدروژل‌ها به شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی متقاطع اطلاق می‌شوند که قابلیت جذب و نگهداری مولکول‌های آب را دارند. با این حال، ساختار متقاطع‌شده این شبکه‌ها مانع از حل شدن کامل زنجیره‌های پلیمری آب‌دوست در فاز آبی می‌شود؛ در نتیجه، هیدروژل به‌صورت یک ساختار جامد و به صورت ژل باقی می‌ماند. تخلخل داربست‌های هیدروژلی نقش مهمی در انتقال مولکول‌های بزرگ مانند مواد مغذی و اکسیژن ایفا می‌کند، به‌ویژه در شرایطی که هنوز رگ‌های خونی عملکردی در محل بافت آسیب‌دیده را ندارند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که هیدروژل‌هایی با اندازه منافذ بزرگ‌تر در تکثیر سلولی و بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی اثربخشی بیشتری دارند. در نهایت، به‌نظر می‌رسد قرار دادن سلول‌ها درون داربست‌های پلیمری بر پایه هیدروژل، موجب توزیع بهینه سلول‌ها در ناحیه زخم پوستی می‌شود [۳۷-۳۹]. ژلاتین با زیست‌سازگاری بالا، توان جذب آب زیاد و عدم ایجاد پاسخ ایمنی که حاصل هیدرولیز جزئی کلاژن (یعنی اصلی‌ترین جزء ماتریکس خارج‌سلولی طبیعی) است [۴۰]. از آنجایی که ژلاتین قابلیت پردازش و شکل‌دهی بالایی دارد، در برخی مطالعات تجربی نسبت به کلاژن به علت هزینه کمتر، فرآیندپذیری بهتر و ویژگی‌های مهندسی، در اولویت قرار می‌گیرد [۴۱].

1. inert polymers
2. printability
3. biocompatibility

در کاربردهای زیستی، ویژگی‌های مکانیکی هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن، ژلاتین و هیالورونیک اسید تا حد زیادی به غلظت، مکانیزم اتصالات عرضی و شرایط آن بستگی دارد [۴۲]. افزون بر این عوامل، ترکیب چند نوع ماده طبیعی برای ساخت مواد کامپوزیتی می‌تواند ویژگی‌های مکانیکی را به‌طور مؤثرتری بهبود دهد. تا کنون، از طریق چاپ زیستی سه‌بعدی سلولی، انواعی از ترکیب‌های زیستی تک‌جزئی مانند آلژینیک اسید، هیالورونیک اسید، ابریشم فیبروئین و کلاژن برای توسعه داربست‌هایی با ساختارهای بافتی متنوع مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال، مطالعات تجربی فراوان نشان داده‌اند که استفاده از یک ترکیب زیستی منفرد محدودیت‌هایی دارد و داربست حاصل نمی‌تواند عملکردی ایده‌آل داشته باشد. بنابراین، برای پاسخ به نیازهای عملکردی بیشتر، ساخت ترکیبات زیستی چندجزیی، یکی از روندهای توسعه فعلی در چاپ زیستی سه‌بعدی محسوب می‌شود [۴۳].

در حال حاضر، اگرچه ساختارهای سه‌بعدی حاوی سلول که با استفاده از هیدروژل‌ها یا سایر مواد زیستی طراحی می‌شوند، به‌طور گسترده‌ای در شرایط آزمایشگاهی تولید شده‌اند، اما کارایی آن‌ها درون بدن به علت‌هایی همچون واکنش ایمنی، عدم یکپارچگی با بافت میزبان، و دشواری در ایجاد رگ‌زایی کافی در بافت ضخیم‌تر، هنوز به بررسی‌های طولانی‌مدت و آزمایش‌های بالینی گسترده نیاز دارد [۴۴].



شکل ۳. نقش داربست‌های هیدروژلی در مفاهیم مهندسی بافت پوست [۴۵]

سلول‌های بنیادی دارای چشم‌اندازهای کاربردی بسیار گسترده‌ای در حوزه‌های ترمیم سلولی، زیست‌شناسی رشد و فارماکولوژی علوم زیستی هستند. این سلول‌ها مدت‌هاست که به‌عنوان عامل کلیدی در ترمیم و بازسازی بافت‌های انسانی شناخته شده‌اند. به‌عنوان مثال، در یک مطالعه، با استفاده از هیدروژل‌های اسید هیالورونیک در ترکیب با سلول‌های بنیادی گرفته شده از بافت چربی، ترکیب زیستی قابل چاپ طراحی شد که در شرایط آزمایشگاهی^۲ ویژگی‌های خوبی برای غضروف‌سازی از خود نشان داد [۴۶].

استفاده از هیالورونیک اسید در داربست‌های پوستی

هیالورونیک اسید یک پلی‌ساکارید آنیونی طبیعی، با خاصیت اسیدی بالا است که به‌طور گسترده‌ای در ماتریکس خارج سلولی^۳ بافت‌های پیوندی انسان یافت می‌شود. اسید هیالورونیک یکی از پلی‌ساکاریدهای آنیونی طبیعی است که در ماتریکس خارج سلولی بافت‌های پیوندی وجود دارد. این ماده دارای بار منفی است و می‌تواند آب زیادی جذب کند، که آن را برای کاربردهای زیست‌پزشکی و چاپ زیستی مناسب می‌سازد [۴۲].

این ماده نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی ایفا می‌کند که از جمله آن‌ها می‌توان به حفظ ساختار سلول و تأمین انرژی مورد نیاز اشاره کرد. هیالورونیک اسید قابلیت ترکیب با سایر مواد زیستی از پلیمرهای طبیعی گرفته تا پلیمرهای

1. in vivo

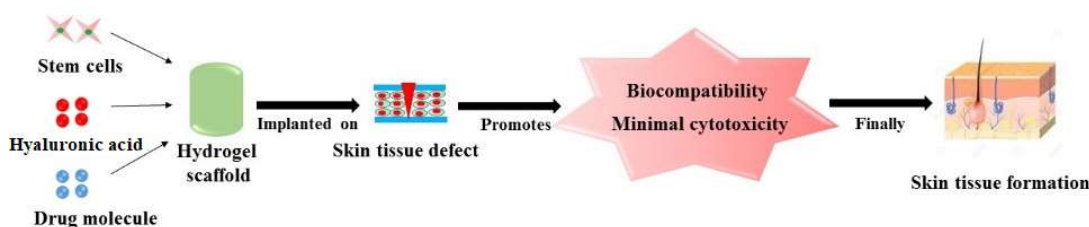
2. in vitro

3. extracellular matrix

سنتزی را دارد. هرچند ترکیبات سنتز شده معمولاً ساختارهای مستحکم‌تری ایجاد می‌کنند، اما از نظر زیست‌سازگاری نسبت به پلیمرهای طبیعی در سطح پایین‌تری قرار دارند. یکی دیگر از ویژگی‌های قابل توجه هیالورونیک اسید، امکان تغییرپذیری آسان آن از طریق مکانیزم‌های مختلف ایجاد پیوندهای عرضی است. این ویژگی‌ها به هیالورونیک اسید این قابلیت را می‌دهند که در قالبیک ترکیب زیستی، توانایی ژل شدن را داشته باشد، از سلول‌ها به خوبی پشتیبانی کند و در نهایت، زیست‌سازگاری مناسبی برای استفاده در چاپ سه‌بعدی بافت‌ها و اندام‌ها از خود نشان دهد. ترکیب این خصوصیات باعث شده است تا هیالورونیک اسید به یکی از گزینه‌های بسیار ارزشمند در طراحی و توسعه زیست‌جوهرهای پیشرفته برای چاپ زیستی تبدیل شود؛ جایی که عملکرد مکانیکی، تعامل زیستی و توانایی ایجاد ساختارهای پیچیده، هم‌زمان مورد نیاز است. ترکیبات زیستی مبتنی بر هیالورونیک اسید باید خاصیت رقیق‌شوندگی برشی داشته باشند تا بتوانند از نوک باریک نازل چاپگر عبور کنند. همچنین، آن‌ها باید به اندازه کافی انعطاف‌پذیر باشند تا ساختار سه‌بعدی با تخلخل بالا و ویژگی‌های مکانیکی مناسب را حفظ کنند [۱۰]. اسید هیالورونیک یک پلی‌ساکارید خطی و از خانواده گلیکوزآمینو گلیکان‌ها^۱ است. این پلیمر از تکرار واحدهای دی‌ساکاریدی تشکیل شده که شامل دو مونومر زیر است:

- اسید گلوکورونیک^۲، دارای گروه کربوکسیل
- ان-استیل گلوکزآمین^۳، دارای گروه هیدروکسیل

این واحدها به صورت متناوب به یکدیگر متصل می‌شوند و زنجیره بلندی با بار منفی بالا ایجاد می‌کنند [۴۷]. گروه کربوسیلی در pH فیزیولوژیک به صورت یونی در می‌آید و به هیالورونیک اسید خاصیت بار منفی می‌دهد. در عین حال به دلیل وجود تعداد زیاد گروه‌های هیدروکسیل، هیالورونیک اسید می‌تواند مقدار زیادی آب جذب کند، که موجب تورم و حجم‌دهی بالا در ژل می‌شود. گروه‌های هیدروکسیل در تعامل با آب، ویسکوزیته بالایی به محلول‌های هیالورونیک اسید می‌دهد که برای چاپ سه‌بعدی اهمیت زیادی دارد [۴۸].



شکل ۴. به کارگیری سلول‌های بنیادی، هیالورونیک اسید و داروها در هیدروژل‌های پلیمری جهت بازسازی پوست [۴۵]

چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

درحالی‌که چاپ زیستی سه‌بعدی با ترکیب هیدروژل‌های حاوی هیالورونیک اسید پتانسیل بالایی برای تولید داربست‌هایی شبیه پوست طبیعی دارند، چند چالش کلیدی هنوز در مسیر کاربرد بالینی آن پابرجاست:

۱. تعادل بین سازگاری زیستی و استحکام مکانیکی: هیدروژل‌های مبتنی بر هیالورونیک اسید به‌خودی‌خود فاقد استحکام کافی هستند و نیازمند ترکیب یا اصلاح شیمیایی هستند تا ضمن حفظ زیست‌سازگاری، پایداری مکانیکی لازم برای چاپ و پیوند با بافت را فراهم کنند [۴۹].

1. GAGs
2. GlcA
3. GlcNAc

۲. چالش‌های چاپ‌پذیری: هیالورونیک اسید دارای ویسکوزیته بالایی می‌باشد و رفتار مناسبی در چاپ با اکستروژن نشان نمی‌دهد، مگر آنکه به‌صورت مناسب اتصال عرضی برای آن اتفاق بیافتد یا با مواد دیگر ترکیب شود تا قابلیت جریان تحت برش را داشته باشد و ساختار چاپ‌شده را حفظ کند [۵۰].
 ۳. چالش‌های اتصالات عرضی و پایداری زیستی: اتصال‌دهنده‌های عرضی رایج ممکن است سمیت یا عدم پایداری در شرایط فیزیولوژیکی را ایجاد کنند. دستیابی به روش‌های کنترل‌شده، پایدار و بی‌خطر به‌ویژه برای کاربردهای پوستی ضروری می‌باشد [۴۹].
 ۴. زنده‌مانی سلولی در حین چاپ: فشار برشی ناشی از چاپ اکستروژنی، به‌ویژه در هنگام استفاده از ویسکوز بالا، می‌تواند به سلول‌ها آسیب زده و نرخ زنده‌مانی آن‌ها را کاهش دهد. استفاده از هیدروژل‌های خودترمیم‌شونده یا با خاصیت رقیق‌شوندگی برشی می‌تواند مفید باشد [۵۱].
 ۵. رگ‌زایی ناکافی در ساختارهای ضخیم‌تر: داربست‌های چاپ شده هنوز نتوانسته‌اند به خوبی شبکه‌های عروقی با عملکرد مناسبی را بسازند؛ که این امر برای پایداری سلولی و ادغام بافت میزبان حیاتی است [۵۲].
- برای غلبه بر این موانع، آینده تحقیق در این حوزه نیازمند توسعه کامپوزیت‌های هوشمند ترکیبی، اتصال‌دهنده‌های عرضی با کنترل دقیق، و بهینه‌سازی است. همچنین تقویت رگ‌زایی داربستی و اجرای مطالعات بالینی معتبر بلندمدت می‌تواند مسیر استفاده گسترده در درمان ضایعات پوستی را هموار سازد.

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، داربست‌های مهندسی‌شده به‌عنوان راهکاری نوین و امیدبخش برای ترمیم ضایعات پوستی مطرح شده‌اند. این داربست‌ها با تقلید از ساختار و عملکرد پوست طبیعی، محیطی مناسب برای رشد سلول‌ها، رگ‌زایی و بازسازی بافت فراهم می‌کنند. انتخاب مواد مناسب برای ساخت این داربست‌ها اهمیت زیادی دارد؛ به‌ویژه هیدروژل‌ها که به‌دلیل ساختار متخلخل، توانایی بالایی در حفظ رطوبت، انتقال مواد مغذی و سازگاری زیستی دارند. پلیمرهای طبیعی مانند ژلاتین، کلاژن و هیالورونیک اسید به‌ویژه زمانی که به‌صورت ترکیبی به کار می‌روند، پتانسیل بالایی برای ایجاد داربست‌های مؤثر از خود نشان داده‌اند.

با پیشرفت فناوری چاپ سه‌بعدی، به‌ویژه روش‌های مبتنی بر اکستروژن و استفاده از هیدروژل‌ها، امکان طراحی داربست‌هایی با ساختارهای پیچیده و شخصی‌سازی‌شده فراهم شده است. در این میان، هیالورونیک اسید، به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی ماتریکس خارج‌سلولی پوست، نقش ویژه‌ای در بازسازی بافت، مهاجرت سلولی و تنظیم رطوبت دارد. با این حال، ترکیب بهینه هیالورونیک اسید با سایر مواد هیدروژلی، دستیابی به ویژگی‌های مکانیکی و زیستی مناسب و حفظ پایداری چاپ در حین و پس از فرآیند چاپ، همچنان چالش برانگیز باقی مانده‌اند.

با این حال، چالش‌هایی همچون ضعف مکانیکی ذاتی هیدروژل‌های مبتنی بر هیالورونیک اسید، رفتار ویسکوز و غیرقابل‌پیش‌بینی در فرآیند چاپ، کاهش زنده‌مانی سلولی در حین اکستروژن و ضعف در رگ‌زایی داربست‌های ضخیم، همچنان به‌عنوان موانع اصلی در مسیر کاربرد بالینی مطرح هستند. به منظور رفع این چالش‌ها، رویکردهای نوینی مانند ترکیب هیالورونیک اسید با پلیمرهای طبیعی یا سنتزی، طراحی فرمولاسیون‌هایی با ویژگی‌های مکانیکی و رئولوژیکی مناسب مشابه خاصیت رقیق‌شوندگی برشی، استفاده از اتصال‌دهنده‌های مناسب، توسعه ترکیبات زیستی خودترمیم‌شونده و بهره‌گیری از چاپگرهایی که شامل چند نازل هستند، در حال بررسی و توسعه هستند.

در مجموع، تلفیق دانش مهندسی مواد، زیست‌فناوری و طراحی پیشرفته داربست‌ها می‌تواند زمینه‌ساز تحول در درمان زخم‌های مزمن و ضایعات پوستی عمیق باشد. دستیابی به این اهداف می‌تواند زمینه‌ساز ورود موفق چاپ زیستی به درمان ضایعات پوستی پیچیده و مقاوم در برابر درمان‌های مرسوم باشد.

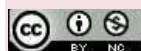
منابع

1. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, Sukhanov RB, Atala A, Burdukovskii V, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. 2019;3:1–16.
2. Sciences M. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4).
3. Hashemi SS, Mahmoodi M, Tohidinik HR, Mohammadi AA, Mehrabani D. The Epidemiology of Burn and Lethal Area of Fifty Percentage (LA50) in Children in Shiraz, Southern Iran. *WORLD J Plast Surg*. 2021 Jan 1;10(1):66–70.
4. Amirsadeghi A, Jafari A, Eggermont LJ, Hashemi SS, Bencherif SA, Khorram M. Vascularization strategies for skin tissue engineering. *Biomater Sci*. 2020;8(15):4073–94.
5. Amirsadeghi A, Khorram M, Hashemi S. Preparation of multilayer electrospun nanofibrous scaffolds containing soluble eggshell membrane as potential dermal substitute. *J Biomed Mater Res Part A*. 2021 Oct 25;109(10):1812–27.
6. Hashemi SS, Mohammadi AA, Rajabi SS, Sanati P, Rafati A, Kian M, et al. Preparation and evaluation of a polycaprolactone/chitosan/propolis fibrous nanocomposite scaffold as a tissue engineering skin substitute. *BioImpacts*. 2023 Jul 1;13(4):275–87.
7. Qin J, Chen F, Wu P, Sun G. Recent Advances in Bioengineered Scaffolds for Cutaneous Wound Healing. 2022;10(March):1–18.
8. Ghasempour A, Dehghan H, Mahmoudi M, Arab FL. Biomimetic scaffolds loaded with mesenchymal stem cells (MSCs) or MSC- derived exosomes for enhanced wound healing. 2024;8.
9. Fatimi A, Okoro OV, Podstawczyk D, Siminska-Stanny J, Shavandi A. 2- Natural Hydrogel-Based Bio-Inks for 3D Bioprinting in Tissue Engineering: A Review. *Gels*. 2022 Mar 14;8(3):179.
10. Chen H, Xue H, Zeng H, Dai M, Tang C, Liu L. 3D printed scaffolds based on hyaluronic acid bioinks for tissue engineering: a review. *Biomater Res*. 2023;27(1):1–32.
11. Brohem CA, da Silva Cardeal LB, Tiago M, Soengas MS, de Moraes Barros SB, Maria-Engler SS. Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011 Feb 9;24(1):35–50.
12. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering — In vivo and in vitro applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011 Apr;63(4–5):352–66.
13. Pereira RF, Bártolo PJ. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Adv Wound Care*. 2016 May;5(5):208–29.
14. Hashemi SS, Pirmoradi M, Rafati A, Kian M, Mohammadi AA, Houghoughi MA. A human acellular dermal matrix coated with zinc oxide nanoparticles accelerates tendon repair in patients with hand flexor tendon injuries in zone 5 of the hand. *BioImpacts*. 2024 Feb 13;14:27748.
15. Hashemi S, Mohammadi AA, Kabiri H, Hashempoor MR, Mahmoodi M, Amini M, et al. The healing effect of Wharton's jelly stem cells seeded on biological scaffold in chronic skin ulcers: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Dec 24;18(6):1961–7.
16. Hashemi S, Mohammadi AA, Moshirabadi K, Zardosht M. Effect of dermal fibroblasts and mesenchymal stem cells seeded on an amniotic membrane scaffold in skin regeneration: A case series. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec 25;20(12):4040–7.
17. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1–2):81–94.
18. Bhardwaj N, Chouhan D, Mandal BB. Tissue Engineered Skin and Wound Healing: Current Strategies and Future Directions. *Curr Pharm Des*. 2017 Sep 27;23(24).
19. Habibzadeh F, Sadraei SM, Mansoori R, Singh Chauhan NP, Sargazi G. Nanomaterials supported by polymers for tissue engineering applications: A review. *Heliyon*. 2022 Dec;8(12):e12193.
20. Daikuara LY, Chen X, Yue Z, Skropeta D, Wood FM, Fear MW, et al. 3D Bioprinting Constructs to Facilitate Skin Regeneration. *Adv Funct Mater*. 2022 Jan 19;32(3).

21. Sandler N, Preis M. Printed Drug-Delivery Systems for Improved Patient Treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 2016 Dec;37(12):1070–80.
22. Vijayavenkataraman S, Yan WC, Lu WF, Wang CH, Fuh JYH. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018 Jul;132:296–332.
23. Li J, Chen M, Fan X, Zhou H. Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. *J Transl Med*. 2016 Dec 20;14(1):271.
24. Ju Y, Hu Y, Yang P, Xie X, Fang B. 3- Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration. *Mater Today Bio*. 2023 Feb;18:100522.
25. Baniasadi H, Madani Z, Ajdary R, Rojas OJ, Seppälä J. Ascorbic acid-loaded polyvinyl alcohol/cellulose nanofibril hydrogels as precursors for 3D printed materials. *Mater Sci Eng C*. 2021 Nov;130:112424.
26. Chen X, Yue Z, Winberg PC, Lou YR, Beirne S, Wallace GG. 3D bioprinting dermal-like structures using species-specific ulvan. *Biomater Sci*. 2021;9(7):2424–38.
27. Daly AC, Prendergast ME, Hughes AJ, Burdick JA. Bioprinting for the Biologist. *Cell*. 2021 Jan;184(1):18–32.
28. Murphy S V, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014 Aug 5;32(8):773–85.
29. Blaeser A, Duarte Campos DF, Puster U, Richtering W, Stevens MM, Fischer H. Controlling Shear Stress in 3D Bioprinting is a Key Factor to Balance Printing Resolution and Stem Cell Integrity. *Adv Healthc Mater*. 2016 Feb 2;5(3):326–33.
30. Kang D, Ahn G, Kim D, Kang HW, Yun S, Yun WS, et al. Pre-set extrusion bioprinting for multiscale heterogeneous tissue structure fabrication. *Biofabrication*. 2018 Jun 6;10(3):035008.
31. Bedell ML, Navara AM, Du Y, Zhang S, Mikos AG. Polymeric Systems for Bioprinting. *Chem Rev*. 2020 Oct 14;120(19):10744–92.
32. Zhang M, Zhang C, Li Z, Fu X, Huang S. Advances in 3D skin bioprinting for wound healing and disease modeling. *Regen Biomater*. 2023 Jan 17;10.
33. Cardoso PHN, Araújo ES. An Approach to 3D Printing Techniques, Polymer Materials, and Their Applications in the Production of Drug Delivery Systems. *Compounds*. 2024 Jan 17;4(1):71–105.
34. Jeong KH, Park D, Lee YC. Polymer-based hydrogel scaffolds for skin tissue engineering applications: a mini-review. *J Polym Res*. 2017 Jul 28;24(7):112.
35. Gu Z, Fu J, Lin H, He Y. Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. *Asian J Pharm Sci*. 2020 Sep;15(5):529–57.
36. Saroia J, Yanen W, Wei Q, Zhang K, Lu T, Zhang B. A review on biocompatibility nature of hydrogels with 3D printing techniques, tissue engineering application and its future prospective. *Bio-Design Manuf*. 2018 Dec 23;1(4):265–79.
37. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2013 Sep;2013(3):38.
38. Kalai Selvan N, Shanmugarajan TS, Uppuluri VNVA. Hydrogel based scaffolding polymeric biomaterials: Approaches towards skin tissue regeneration. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020 Feb;55:101456.
39. Iyer K, Chen Z, Ganapa T, Wu BM, Tawil B, Linsley CS. Keratinocyte Migration in a Three-Dimensional In Vitro Wound Healing Model Co-Cultured with Fibroblasts. *Tissue Eng Regen Med*. 2018 Dec 14;15(6):721–33.
40. Liu S, Sun L, Zhang H, Hu Q, Wang Y, Ramalingam M. High-resolution combinatorial 3D printing of gelatin-based biomimetic triple-layered conduits for nerve tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2021 Jan;166:1280–91.
41. Wu L, Ding J. In vitro degradation of three-dimensional porous poly(d,l-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 2004 Dec;25(27):5821–30.
42. Hashemi SS, Rajabi SS, Mahmoudi R, Ghanbari A, Zibara K, Barmak MJ. Polyurethane/chitosan/hyaluronic acid scaffolds: providing an optimum environment for fibroblast growth. *J Wound Care*. 2020 Oct 2;29(10):586–96.
43. Chae S, Lee SS, Choi YJ, Hong DH, Gao G, Wang JH, et al. 3D cell-printing of biocompatible and functional meniscus constructs using meniscus-derived bioink. *Biomaterials*. 2021 Jan;267:120466.
44. Cidonio G, Glinka M, Dawson JJ, Oreffo ROC. The cell in the ink: Improving biofabrication by printing stem cells for skeletal regenerative medicine. *Biomaterials*. 2019 Jul;209:10–24.
45. Uppuluri VNVA, Thukani Sathanantham S, Bhimavarapu SK, Elumalai L. Polymeric Hydrogel Scaffolds: Skin Tissue Engineering and Regeneration. *Adv Pharm Bull*. 2022 May 21;12(3):437–48.

46. Nedunchezian S, Banerjee P, Lee CY, Lee SS, Lin CW, Wu CW, et al. Generating adipose stem cell-laden hyaluronic acid-based scaffolds using 3D bioprinting via the double crosslinked strategy for chondrogenesis. *Mater Sci Eng C*. 2021 May;124:112072.
47. Gall Y. Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Apr;137:S30–9.
48. Yang Y, Xu H, Li M, Li Z, Zhang H, Guo B, et al. Antibacterial Conductive UV-Blocking Adhesion Hydrogel Dressing with Mild On-Demand Removability Accelerated Drug-Resistant Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022 Sep 21;14(37):41726–41.
49. Ding YW, Zhang XW, Mi CH, Qi XY, Zhou J, Wei DX. Recent advances in hyaluronic acid-based hydrogels for 3D bioprinting in tissue engineering applications. *Smart Mater Med*. 2023;4:59–68.
50. Gogoi D, Kumar M, Singh J. A comprehensive review on hydrogel-based bio-ink development for tissue engineering scaffolds using 3D printing. *Ann 3D Print Med*. 2024 Aug;15:100159.
51. Xie M, Su J, Zhou S, Li J, Zhang K. Application of Hydrogels as Three-Dimensional Bioprinting Ink for Tissue Engineering. *Gels*. 2023 Jan 19;9(2):88.
52. Yeo M, Sarkar A, Singh YP, Derman ID, Datta P, Ozbolat IT. Synergistic coupling between 3D bioprinting and vascularization strategies. *Biofabrication*. 2024 Jan 1;16(1):012003.

استناد به این مقاله: نصرالهی نژاد فرد، مهدی، جوادپور، سیروس، و هاشمی، سیده سارا. (۱۴۰۴). بررسی داربست‌های پوستی مبتنی بر چاپ زیستی سه بعدی اکستروژنی با تمرکز بر هیدروژل‌های حاوی هیالورونیک اسید. *فصلنامه پیشرفت‌های مهندسی در حوزه‌ی پزشکی و مواد*، ۱(۲)، ۴۵–۵۶.



Journal of Recent Advancements in Material Science and Biomedical Engineering is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.