

UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLV SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2024.

XLV SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA

Beograd, 23.02.2024.

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Počasní predsednik: Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Predsednik: Prof. dr Danijela Kirovski

Članovi: prof. dr Slobodanka Vakanjac, prof. dr Milan Maletić, prof. dr Slađan Nešić,
doc. dr Ljubomir Jovanović, doc. dr Branislav Vejnović, Maja Gabrić, teh. sekretar

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Jakov Nišavić

Članovi: prof. dr Ivan B Jovanović, prof. dr Nedeljko Karabasil, prof. dr Sanja Aleksić Kovačević,
prof. dr Dragan Šefer, prof. dr Sonja Radojičić, prof. dr Radiša Prodanović, prof. dr Miloš Vučićević



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila



Za izdavača:

Prof. dr Milorad Mirilović, dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Dragan Gvozdić

Lektura i korektura:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Prof. dr Jakov Nišavić

Prof. dr Dragan Gvozdić

Dizajn korica:

Prof. dr Ivan B. Jovanović

Grafička obrada:

Gordana Lazarević

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2024.

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-68-4

SADRŽAJ

SAOPŠTENJE UPRAVE ZA VETERINU

- ◆ **Bošković Tamara, Ostojić Saša, Andrijašević Maja:**
Unapređenje sistema zdravlja životinja i bezbednosti hrane –
uloga Uprave za veterinu i

PLENARNA PREDAVANJA

- ◆ **Slijepčević Predrag:**
Kognitivne sposobnosti životinja: potencijal za
inovacije u veterinarskoj medicini 3
- ◆ **Trailović M. Saša, Milovanović Mirjana, Marjanović S. Đorđe,
Medić Dragana, Marinković Darko, Aničić Milan, Stojković Maja:**
Prezentacija projekta programa PRIZMA 2023
Fonda za nauku Republike Srbije:
Proučavanje ciljnih mesta delovanja antihelmintika u
neuromuskularnom sistemu parazitskih nematoda u cilju
poboljšanja farmakoterapije i razvoja novih lekova 15
- ◆ **Grdović Svetlana, Perić Dejan, Marković Radmila, Šefer Dragan:**
Ukrasne kućne biljke, moguća opasnost za kućne ljubimce 21
- ◆ **Lužajić Božinovski Tijana, Nikolić Anja, Milošević Ivan,
Prokić Bogomir Bolka, Mišković Stanković Vesna, Marković Danica:**
Hidrogelni zavoji u tretmanima rana sa odloženim zarastanjem:
prednosti, karakteristike materijala, evaluacija, aktuelni trendovi 37
- ◆ **Ilić Tamara, Aleksić Nevenka, Bogunović Danica, Rajković Milan,
Stepanović Predrag, Jovanović M. Nemanja:**
Urinarne parazitoze mesojeda – dijagnostički pristup i
značaj za veterinarsku praksu 55
- ◆ **Nedeljković-Trailović Jelena, Jovanović Dragoljub, Petrujkić Branko:**
Pojava dioksina, furana i polihlorovanih bifenila u hrani za životinje
kao posledica narušenih ekoloških principa 69
- ◆ **Aksentijević Ksenija, Marković Maja:**
Akvarijumske ribe pacijenti male prakse – osnovna oprema i veštine 83
- ◆ **Radojičić Sonja i Stević Nataša:**
Uticaj klimatskih promena na epizootičke determinante,
pojavu i širenje zaraznih bolesti 99

RADIONICE

- ◆ **Jovanović Ljubomir, Bošnjaković Dušan, Stojković Milica,
Dražić Slavica, Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Arsić Sveta,
Nedić Sreten, Kirovski Danijela:**
Procena održivosti i ekološke prihvatljivosti govedarske proizvodnje
sa posebnim osvrtom na emisiju metana – metodološki pristup 109
- ◆ **Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Nedić Sreten, Arsić Sveta,
Mitrović Aleksandra, Bojkovski Jovan, Simić Aleksandar,
Jovanović Ljubomir, Bošnjaković Dušan, Kirovski Danijela:**
Hromost – zdravstveni i ekonomski problem na farmama
visokomlečnih krava 119
- ◆ **Đorđević Jasna, Ledina Tijana, Grković Nevena, Vičić Ivan:**
Procena rizika i komunikacija rizikom u lancu hrane 127
- ◆ **Radalj Andrea, Milić Nenad, Krnjić Dejan, Prošić Isidora,
Ilić Milica, Nikšić Aleksandar, Nišavić Jakov:**
Primena molekularnih metoda u dijagnostici infekcija
izazvanih adenovirusima pasa 133
- ◆ **Vakanjac Slobodanka, Maletić Milan, Magaš Vladimir,
Nedić Svetlana:**
Analiza parametara pokretljivosti i kinetike spermatozoida
između rasa nerastova 141
- ◆ **Stepanović Predrag, Lazarević Macanović Mirjana, Karić Lazar,
Tojić Aleksa, Krstić Nikola:**
Torakalna radiografija i ehokardiografija pasa sa
kardiorespiratornim i digestivnim poremećajima 149
- ◆ **Vejnović Branislav, Janjić Jelena, Đurić Spomenka,
Vujanac Tihana, Nedić Drago, Mirilović Milorad**
Statistička analiza laboratorijskih rezultata i njihova
prezentacija na interaktivnoj tabli 161
- ◆ **Trailović Saša, Milovanović Mirjana, Ivanović Saša,
Marjanović Đorđe, Medić Dragana:**
Novine u veterinarskoj farmakoterapiji, propisivanje lekova
na recept i stručno usavršavanje iz farmakologije i toksikologije 171
- INDEKS AUTORA 179
- SPONZORI 181

HIDROGELNI ZAVOJI U TRETMANIMA RANA SA ODLOŽENIM ZARASTANJEM: PREDNOSTI, KARAKTERISTIKE MATERIJALA, EVALUACIJA, AKTUELNI TRENDOWI

Tijana Lužajić Božinovski, Anja Nikolić, Ivan Milošević,
Bogomir Bolka Prokić, Vesna Mišković Stanković, Danica Marković*

Zarastanje rana je složen proces koji uključuje koordinaciju između različitih tipova ćelija i odgovarajućeg mikrookruženja. Uprkos visokom regenerativnom potencijalu kože, defekti u vidu dubokih rana ili opekotina, teško spontano zarastaju i zahtevaju terapijski tretman. I pored napretka u bioinžinjeringu kože i intenzivnih istraživanja u cilju iznalaženja novih biomaterijala, lečenje hroničnih rana i dalje predstavlja aktuelan klinički problem. Hidrogelni zavoji, karakteristične porozne i hidratisane molekularne strukture, verno oponašaju mikrookruženje rane, te su se izdvojili kao obećavajuća alternativa i najbolji kandidati za stimulisanje procesa zarastanja. Hidrogelovi su bazirani na prirodnim i/ili sintetičkim polimerima, i u vidu trajnih ili privremenih zavoja podržavaju regeneraciju i zarastanje oštećene kože. Uvođenje nanotehnologije je omogućilo nove pristupe u sintezi i dobijanje in situ hibridnih hidrogelova, odličnih svojstava i prilagodljive funkcionalnosti. Istraživanja u cilju razvoja hidrogelnih zavoja sa mogućnošću procene mikrookruženja rane i prilagođenog tretmana na zahtev, predstavlja ju ključ napretka u polju zbrinjavanja hroničnih rana. Pretklinička ispitivanja in vivo su neophodan uslov za finalnu karakterizaciju svakog novodizajniranog hidrogela.

Ovaj rad razmatra prednosti upotrebe hidrogelnih zavoja i napretke u razvoju inteligentnih tretmana za rane sa odloženim zarastanjem. Takođe, jedan deo rada je posvećen proceni hidrogelova in vivo, kao i ključnoj ulozi veterinaru tokom pretkliničkih ispitivanja na eksperimentalnim animalnim modelima.

Ključne reči: hidrogelovi, hronične rane, ispitivanja in vivo, opekotine, regeneracija

* Tijana Lužajić Božinovski, Anja Nikolić, Ivan Milošević, Danica Marković, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za histologiju i embriologiju, Beograd, R. Srbija; Bogomir Bolka Prokić, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, Katedra za hiruriju, ortopediju i oftalmologiju, Beograd, R. Srbija; Vesna Mišković Stanković, Univerzitet „Union Nikola Tesla“, Fakultet za ekologiju i zaštitu životne sredine, Beograd, R. Srbija

UVOD

Jedna od najbitnijih uloga kože je njena protektivna funkcija, odnosno svojstvo da kao svojevrsna barijera štiti telo od različitih faktora iz okruženja (Shan-shan i sar., 2023). Utvrđivanje stepena u kojoj je narušen integritet ove zaštitne barijere je od suštinskog značaja za izbor tretmana tokom zbrinjavanja rana. Ponekad su povrede tkiva takve, da su integritet kože i samim tim svojstva zaštitne barijere u toj meri kompromitovani, da otežavaju uspostavljanje odgovarajuće terapijske procedure i utiču na tok i kvalitet regenerativnih procesa. Visok potencijal samoobnavljanja kože je donekle limitiran i uslovljen je veličinom, odnosno površinom, područja zahvaćenog defektom u odnosu na zdravo tkivo kože. Pa tako, kada su promenama zahvaćene veće površine ili dublji slojevi tkiva, regenerativni potencijal kože značajno opada i mogućnost spontanog zarastanja je svedena na minimum. U ovakvim slučajevima, primena transplatacionih tehnika je preporučena terapijska metoda (Das i Baker, 2016). Stoga, oblast regenerativne medicine posebnu pažnju posvećuje adekvatnoj proceni stepena oštećenja i procenta zahvaćene površine kože, od koje zavisi izbor terapijskog pristupa. Pravilan odabir terapijske metode je prvi i najbitniji korak na putu do uspešne regeneracije tkiva.

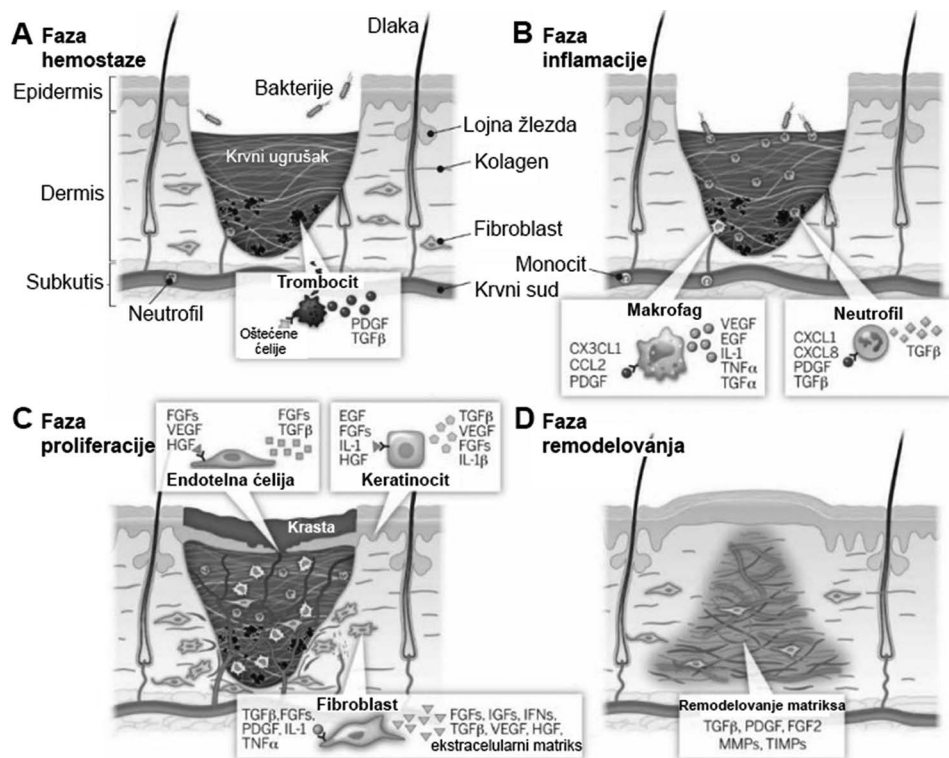
Tretmani koji se smatraju „zlatnim standardom“ podrazumevaju, u zavisnosti od indikacija, primenu Tiršovih kalema ili graftova pune debljine kože, zatim kožnih flapova, različitih tehnika ekspanzije tkiva ili skafolda koji podstiču regeneraciju dermisa (Schiestl i sar., 2011). Ipak, gore navedene metode su pokazale i određene nedostatke u vidu ograničenog broja lokacija za uzorkovanje tkiva donora i hipertrofičnih ožiljaka i keloida, koji mogu dovesti do ozbiljnih funkcionalnih i estetskih problema. Primena tkivnog inženjeringa u dobijanju novih bioloških materijala dovela je do prevazilaženja pomenutih nedostataka i ponudila obećavajuću alternativu za tkivnu zamenu (Das i Baker, 2016). Poslednjih decenija smo svedoci ubrzanog razvoja i ekspanzije bioinženjeringa kože u cilju pronalaženja materijala koji bi vernim oponašanjem, odnosno posedovanjem svojstava tkiva kože, bio adekvatan za primenu u kliničkoj praksi (Ebhodaghe, 2022). Biomaterijali koji se koriste kao mekotkivne zamene, podrazumevaju heterogenu grupu zavoja za rane, čija je namena da postavljanjem na mesto defekta privremeno ili trajno preuzmu funkciju zdravog tkiva i ubrzaju procese regeneracije (Zhang i sar., 2020). Ovu grupu čine različiti biomaterijali prirodnog ili sintetičkog porekla. Posebno je pažnja usmerena na mekotkivne implante na bazi hidrogelova, koji su uspeli da se, svojim jedinstvenim karakteristikama i uspešnim oponašanjem prirodnog mikrookruženja kože, izdvoje od drugih biomaterijala iz ove grupe (Das i Baker, 2016). Ono što naročito izdvaja hidrogelove je mogućnost nadogradnje njihovih svojstava ugrađivanjem nanočestica i *in situ* formiranjem nanokompozitnih hidrogelova – nove generacije, poznatih još i kao „pametni“ hibridni hidrogelovi koji poseduju superiorne karakteristike i svojstva potrebna za funkcionalno prilagođavanje (Stoica i sar., 2020). Savremeni nanokompozitni hidrogelni zavoji sa integrisanim sensorima omogućavaju procenu stanja i praćenje mikrookruženja rane, uz ciljani i prilagođeni terapijski tretman (Shanshan i sar., 2023).

U ovom radu je istaknut uticaj bioinženjeringa na razvoj savremenih pristupa u zbrinjavanju hroničnih rana, na upotrebu hidrogelnih zavoja i njihove pozitivne efekte na ubrzanje reparativnih i regenerativnih procesa. Poseban osvrt je ka težnjama da se proizvede hidrogel superiornih svojstava, tako da predstavlja odgovarajuću strukturnu i funkcionalnu zamenu za oštećeno tkivo kože, kao i značaj pretkliničkih ispitivanja i karakterizacije novosintetisanih biomaterijala *in vivo*.

Savremeni pristupi u zbrinjavanju hroničnih rana

Pod ranama se podrazumevaju povrede koje dovode do prekida kontinuiteta kože i narušavanja njene normalne anatomske strukture i funkcije (Das i Baker, 2016). Takve povrede mogu biti izazvane dejstvom različitih fizičkih, hemijskih i termičkih faktora. U odnosu na tok procesa reparacije, postoje dve osnovne kategorije – akutne i hronične rane. Rane nastale mehaničkim povredama najčešće su akutne rane i obično spontano zarastaju nakon 8-12 nedelja, uz minimalno stvaranje ožiljnog tkiva. Akutne rane mogu nastati i dejstvom različitih hemijskih (korozivna sredstva) i termičkih faktora. Hronične rane podrazumevaju povrede kod kojih je proces zarastanja tkiva odložen za 12 i više nedelja od inicijalne povrede. Takve rane mogu biti prouzrokovane ponovljenim povredama ili određenim stanjima kao što su dijabetes, poremećena angiogeneza i inervacija, ili ćelijska migracija. Takođe, uzrok hroničnih rana može biti postojanje malignih tumora, kao i loš primarni tretman povređenog tkiva (Stoica i sar., 2020).

Zarastanje rana je kompleksan, dinamičan proces koji započinje u prvim minutima nakon povrede, a završava za nekoliko meseci, do godinu dana, koliko može trajati proces remodelovanja ožiljnog tkiva (Zhang i sar., 2020). Proces zarastanja se generalno deli na četiri faze koje se nadovezuju jedna na drugu, a neretko i preklapaju, i to su: 1) faza hemostaze (formiranja krvnog ugruška); 2) faza inflamacije; 3) faza proliferacije i 4) faza remodelovanja (sazrevanja) tkiva (Slika 1). U prvih nekoliko minuta nakon povrede, u toku faze hemostaze, na mestu rane se formira fibrinska mreža, dok aktivirani trombociti iniciraju migraciju leukocita i početak sledeće, inflamatorne faze. Lokalno nakupljeni neutrofilni, limfociti i monociti oslobađaju brojne peptide i faktore rasta, te podstiču proliferaciju fibroblasta i angiogenezu. Proliferacijom fibroblasta u oštećenom dermisu se stimuliše – zamena fibrinske mreže granulacionim tkivom, sinteza proteina ekstracelularnog matriksa, pre svega kolagena i rekonstrukcija vezivnotkivnih komponenti dermisa. Napredovanjem angiogeneze i stvaranjem kapilarne mreže u novonastalom granulacionom tkivu, poboljšavaju se uslovi za preživljavanje ćelija. U toku reepitelizacije, keratinociti migriraju sa ivica rane u cilju zatvaranja novonastalog defekta. Tokom krajnje faze remodelovanja tkiva, razgrađuje se višak kolagenih vlakana u dermisu i kontrakcija rane dostiže svoj vrhunac (Das i Baker, 2016). Krajnji rezultat procesa zarastanja je novostvoreno ožiljno tkivo, koje poseduje oko 80% prvobitne mehaničke snage tkiva.



Slika 1. Prikaz procesa zarastanja rana: A – faza hemostaze; B – faza inflamacije; C – faza proliferacije; D – faza remodelovanja (preuzeto i prilagođeno na osnovu Shanshan i sar., 2023)

Sve faze u toku procesa zarastanja, a posebno inflamatorna i faza proliferacije, su u delikatnoj međusobnoj ravnoteži. Narušavanje ovog uzajamnog odnosa se može negativno odraziti na procese zarastanja rana, koje tada poprimaju hroničan tok. Lokalno povećanje nekrotičnog tkiva na mestu rane, infekcije izazvane različitim patogenima, slabija lokalna vaskularizacija i prekomerni nivoi proinflammatoryh citokina, proteaza i reaktivnih vrsta kiseonika, dovode do stagnacije u fazi inflamacije, što rezultira odloženim ili neuspešnim zarastanjem (Zhang i sar., 2020). Klinički tretmani kod ovakvih komplikacija podrazumevaju sistemsku primenu antibiotika, čestu promenu zavoja, operativni debridman i upotrebu kožnih flapova. Potreba za korišćenjem anestetika tokom operativnog debridmana i neželjeni efekti tokom sistemske primene antibiotika i transplatacionih tehnika, samo su neki od brojnih nedostataka konvencionalnih metoda lečenja. Između ostalog, ovi tretmani nemaju uticaj na poboljšanje mikrokruženja rane, pa se, samim tim, i ne postiže napredak u lečenju hroničnih rana (Zhang i sar., 2020). Biomaterijali su se pokazali kao adekvatna zamena tradicionalnim tretmanima i obećavajuća alternativa za poboljšanje i ubrzanje prirodnih procesa zarastanja. Njihovom upotrebom se efikasno preveniraju prekomerne upale, ishemija, ožiljci, infekcije

i drugi faktori koji mogu prouzrokovati slabije zarastanje rana. Pored toga što su tretmani biomaterijalima pokazali veliki potencijal za poboljšanje ishoda regeneracije, problemi heterogenosti i kliničke složenosti hroničnih rana i dalje predstavljaju značajnu prepreku (Shanshan i sar., 2023).

Rano zatvaranje rane se smatra osnovom sveobuhvatne nege opekotina i ključni je faktor od koga zavisi stopa preživljavanja i dugoročni ishodi u vidu funkcije i estetike (Das i Baker, 2016). Na taj način se smanjuje rizik od nastanka infekcije i gubitka tečnosti, manji je broj letalnih ishoda, postiže se brži oporavak i manja hipertrofija ožiljnog tkiva. Opekotine kojima su zahvaćene veće površine tkiva, često prate komplikacije u vidu hipertrofičnih ožiljaka i ozbiljnih funkcionalnih ograničenja. Takođe, u prvim danima nakon povrede može doći do konverzije opekotina i napredovanja defekta kroz dublje slojeve tkiva. Tada je izuzetno značajno postići adekvatnu perfuziju tkiva, povećati priličnu količinu nutrijenata i stvoriti hipoksične uslove pogodne za zaceljenje (Das i Baker, 2016). Trenutni terapijski tretmani opekotina su dosta bolni, mukotrpn i često rezultiraju stvaranjem ožiljaka koji dalje zahtevaju dugotrajnu negu i terapijske tretmane. Iznalaženje efektivnog, termosenzitivnog zavoja za rane, kojim bi se postigao ciljani tretman i kompletna funkcionalna rekonstrukcija, bi bilo od izuzetnog značaja za pacijente sa teškim opekotinama (Shanshan i sar., 2023; Stoica i sar., 2020).

Uloga tkivnog inženjeringa u razvoju savremenih biomaterijala za terapiju rana

Osnovni princip tkivnog inženjeringa je proizvodnja visoko funkcionalnog i izdržljivog biomaterijala, koji se dobro integriše i ima pozitivan uticaj na strukturalna i funkcionalna svojstva, kao i na signale za kontrolu migracije i sintetske aktivnosti ćelija tkiva domaćina. Suština je da se proizvede strukturalna zamena koja će u najvećoj mogućoj meri da oponaša prirodnu strukturu. Za ostvarivanje ovoga cilja je prvo potreban izvor ćelija, njihov odabir i izolacija, a zatim i nosač napravljen od prirodnih ili sintetičkih materijala, koji predstavlja veštački ekstracelularni matriks te omogućava ćelijsku adheziju i funkciju. Sledeća nezaobilazna komponenta je proizvod funkcije ćelija uključenih u ove procese, a to su – signalni molekuli, proteini i faktori rasta. I na kraju, bioreaktori koji pružaju ćelijskoj kulturi biološki aktivnu sredinu, te pospešuju procese proliferacije i diferencijacije (Ebhodaghe, 2022).

Imajući u vidu da je koža organ koji prekriva skoro celu površinu tela i poseduje ulogu zaštitne barijere, povrede ovog organa u vidu trauma, bolesti, rana, opekotina ili operacija mogu imati dramatične posledice (Shanshan i sar., 2023). Polje tkivnog inženjeringa stalno pronalazi nove biomaterijale, kao efikasne primere napredne terapije u borbi protiv akutnih i hroničnih rana na koži. Ipak, do danas nije stvoren biomaterijal koji, u pogledu anatomije, fiziologije, biološke stabilnosti i estetske prirode, u potpunosti poseduje svojstva intaktne kože. Prilikom sinteze mekotivne zamene, treba imati na umu sledeće kriterijume: laka manipulacija i nanošenje na mestu rane, obezbeđivanje vitalne funkcije zaštitne barijere sa odgovarajućim stepenom protoka, posedovanje odgovarajućih fizičkih i mehaničkih

svojtava, svojstvo kontrolisane degradacije, sterilnost, netoksičnost, neantigenost i minimalna inflamatorna reaktivnost (Ebhodaghe, 2022). Pored toga, trebalo bi da može da se aplikuje uz minimalan bol, redukovano stvaranje ožiljnog tkiva i da podstiče angiogenezu.

Prednosti upotrebe hidrogelnih zavoja u oblasti zbrinjavanja rana

Hidrogelovi su se pokazali kao najpogodniji materijal u sintezi zavoja za rane. Njihova nerastvorljiva hidrofilna struktura im daje neverovatan potencijal u apsorpciji eksudata rane i omogućava difuziju kiseonika, čime se ubrzavaju procesi zarastanja (Shanshan i sar., 2023; Ahsan i sar., 2021). S obzirom na visoko hidratizovanu 3D polimernu mrežu, hidrogelovi mogu vezati i do nekoliko puta više vode u poređenju sa suvom težinom i tako održavati visok nivo vlažnosti rane. Na taj način, hidrogelovi obezbeđuju uslove za tzv. vlažno zarastanje i pospešuju autolitičke procese uklanjanja debridmana. Stepem apsorpcije hidrogelova zavisi od: strukture, gustine umreženosti polimera, sastava rastvora i tehnike korišćenje prilikom sinteze. Hidrogelovi se ističu po jedinstvenim fizičkim svojstvima koja omogućavaju izlivanje u različitim veličinama i oblicima, odnosno prilagođavanje oblika konačnoj nameni hidrogela. Prednost hidrogelova se ogleda i u posedovanju dobrog bezbednosnog profila, jer su polimeri za njihovu sintezu netoksični, nereaktivni i bezbedno se koriste za farmaceutske preparate (Ebhodaghe, 2022; Ahsan i sar., 2021). Hidrogelovi nude multifunkcionalnu platformu koja može služiti kao potpora ćelijama, antibakterijskim supstancama, faktorima rasta, različitim suplementima i biomakromolekulima. Bez obzira da li su u nosač ugrađene ćelije ili nisu, hidrogelovi bi trebalo da obezbede pogodno 3D okruženje za ćelije i promovišu regeneraciju tkiva (Ebhodaghe, 2022).

Trenutna istraživanja su fokusirana na razvoj hidrogelnih platformi, sa integriranim senzorima i inteligentnim materijalima, koji pored terapijskog efekta poseduju i mogućnost praćenja promena mikrookruženja rane u realnom vremenu. Nanokompozitni hidrogelni zavoji na bazi visoko senzitivnih materijala interaguju sa mikrookruženjem rane i omogućavaju ciljani terapijski tretman na osnovu specifičnih potreba rane. Upotreba novih tehnoloških metoda u dobijanju inovativnih zavoja, sa funkcijom monitoringa i prilagođenog terapijskog pristupa, predstavlja značajan iskorak u polju zbrinjavanja rana (Shanshan i sar., 2023). Određeni nedostaci ovih inteligentnih terapijskih zavoja, u vidu upitne preciznosti praćenja i brzine pribavljanja podataka, kao i dugotrajnih i opsežnih testova procene biokompatibilnosti novih materijala koji se koriste za njihovo dizajniranje, svakako su izazovi za buduća istraživanja u ovom polju (Shanshan i sar., 2023).

Klasifikacija hidrogelova se vrši na osnovu dva kriterijuma: prema materijalu korišćenom za sintezu – prirodni ili sintetički hidrogelovi, odnosno prema metodi primenjenoj u sintezi – umrežavanje fizičkog (tip hidrogela koji ima prelazne veze) ili hemijskog tipa (tip hidrogela koji se sastoji od permanetnih veza) (Ahsan i sar., 2021). Prirodne hidrogelove karakterišu svojstva kao što su: biokompatibilnost, biorazgradivost, niska citotoksičnost, mogućnost prilagođavanja u injekcioni gel i

sličnost sa fiziološkim okruženjem. Međutim, pokazuju i određena ograničenja u vidu nedovoljno jakih mehaničkih svojstava i ne tako lake kontrole, usled postojanja varijacija između serija prilikom sinteze. Iz ovih razloga, se prirodni hidrogelovi često kombinuju sa sintetičkim, stvarajući tako kompozitne polimere (Das i Baker, 2016).

Generalno govoreći, svi hidrogelovi namenjeni kliničkoj upotrebi trebalo bi da, zadovoljavaju osnovne zahteve biokompatibilnosti, poseduju jedinstvena fizička i hemijska svojstva koja ih čine pogodnim za aplikaciju na rane i da obezbede mikrookruženje pogodno za urastanje novih krvnih sudova i ćelijsku proliferaciju.

Zavoji od prirodnih hidrogelova formirani *in situ*

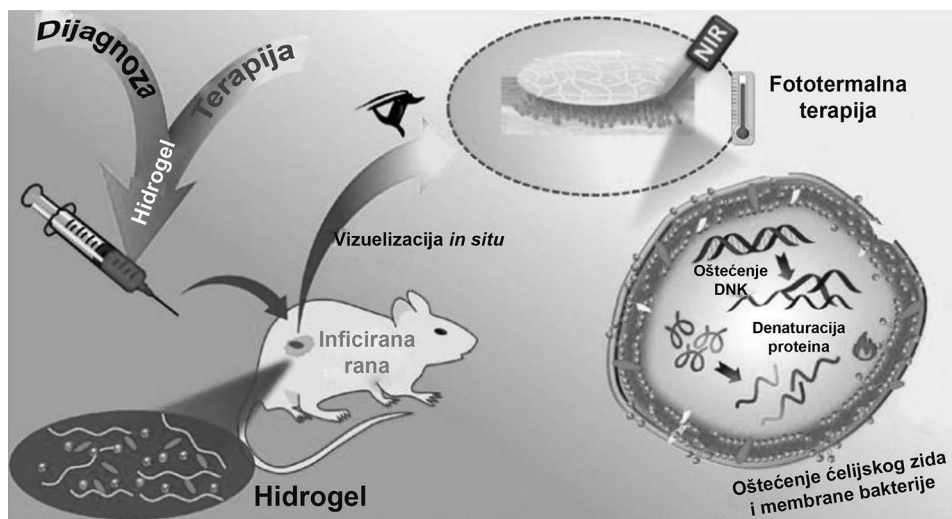
U cilju prevazilaženja ključnih ograničenja konvencionalnih zavoja koji se koriste u kliničkoj praksi, poslednjih godina se predlaže prelazak na zavoj formirane *in situ*, takozvane „pametne“ zavoj za rane (Stoica i sar., 2020). Za umrežavanje „pametnih“ hidrogelova koriste se različite fizičke i hemijske strategije, kao što su foto-, termo- i jonsko unakrsno povezivanje. Hidrogelovi u formi spreja su se pokazali kao najpogodniji za *in situ* formiranje zavoja za rane. Jednostavna primena bez asistencije lekara, zadovoljstvo pacijenata i niski troškovi proizvodnje, su samo neke od brojnih prednosti hidrogelnih zavoja na raspršivanje. Štaviše, ovakvim zavojima se može postići bolje prodiranje nanokompozitnog hidrogela i poboljšana isporuka aktivnih sastojaka ili terapeutika u područje rane. Prilikom formulisanja zavoja na raspršivanje neophodno je voditi računa o podešavanju optimalnog viskoziteta za ravnomerno prekrivanje rane. Danas je dostupno nekoliko vrsta hidrogelova za formiranje zavoja *in situ* (Stoica i sar., 2020). Trenutno je poseban fokus na korišćenju hidrogelnih zavoja u spreju na bazi želatina, kapa-karagenana i hitozana, koji su se pokazali kao vrlo perspektivni prirodni materijali za *in situ* formirane zavoj za rane.

Jedna od prvih studija o zavojima formiranim *in situ* se odnosila na hidrogelove na bazi hitozana i upoređivanje uticaja ovih zavoja u formi spreja na zarastanje površinskih rana, u odnosu na gaze i gelove na bazi hitozana. Zanimljivo je da su rezultati ove studije ukazali na mogućnost da su hidrogelovi na raspršivanje efikasnija opcija u lečenju površinskih lezija na koži. *LQD* (Brancaster Pharma) sprej za rane je zavoj novijeg datuma, nanosi se prskanjem i sadrži jedinstveni oblik hitozana u vodenom rastvoru – hitozan FH02™ (Hampton, 2018). Ovaj zavoj je indikovano prvenstveno za lokalno lečenje hroničnih rana, ali i za akutne rane i površinske opekotine delimične debljine. U kliničkoj praksi je ovaj proizvod procenjen kao bezbedan i lak za primenu. Usled prisustva hitozana, *LQD* sprej za rane pokazuje, u određenoj meri, antibakterijska i hemostatska svojstva (Hampton, 2018).

Generalno, **hidrogelovi na bazi hitozana (CHI)** su se brzo izdvojili kao vrlo perspektivni zavoji za rane sa odličnim bioadhezivnim, bakteriostatskim i hemostatskim svojstvima (Alavi i Nokhodchi, 2020). Pored toga, po svojoj strukturi CHI je sličan glikozaminoglikanima sadržanim u ekstracelularnom matriksu tkiva.

Upotreba CHI hidrogelova je pokazala brojne prednosti, s obzirom na jedinstvena svojstva ovog materijala: antibakterijsko dejstvo, laka sterilizacija, ekonomičnost, bioaktivnost, biokompatibilnost i mogućnost kontrolisane razgradivosti (Alavi i Nokhodchi, 2020). Međutim, ovi hidrogelovi su podložni uticaju pH sredine i temperature. Loša mehanička svojstva su, takođe, još jedan od nedostataka CHI hidrogelova. Međutim, ona se efikasno prevazilaze umrežavanjem sa sintetičkim materijalima, kao npr. poli(vinil alkoholom) ili želatinom (Ebhodaghe, 2022). Hitozan promovira aktivaciju fibroblasta, regulaciju gustine i prostiranja kolagenih vlakana, ćelijsku migraciju, formiranje granulacionog tkiva i vaskularizaciju, čime podstiče procese zarastanja. Zbog stimulativnog dejstva na leukocite i dobrih antibakterijskih svojstva, ovaj prirodni polimer je, i dalje, jedan od najčešće korišćenih biomaterijala u cilju razvoja hidrogelnih zavoja i stimulisanja zarastanja rana (Stoica i sar., 2020).

Hidrogelovi CHI su se pokazali vrlo efikasnim i u lečenju opekotina prvog stepena (Stoica i sar., 2020). Histološka analiza je pokazala kompletnu sanaciju epidermisa nakon 12 dana tretiranja opekotina zavojima (eng. *hydrogel sheet*) na bazi CHI, meda i želatina. Toksikološke analize su procenile da je ovaj hidrogel netoksičan i da ne izaziva iritaciju tkiva nakon nanošenja na kožu (Wang i sar., 2012). Nanokompozitni hidrogel na bazi keratina, hitozana i nanočestica cink-oksida, razvijen tehnikom liofilizacije, pokazao se kao dobar zavoj za opekotine zbog svoje: otpornosti na istezanje, antibakterijskog delovanja, sposobnosti bubrenja, biorazgradnje i pozitivnog efekta na ćelije tkiva. Rezultati *in vivo* su potvrdili da je oko 92% ukupne površine tkiva, zahvaćene opekotinama delimične debljine, bilo oporavljeno nakon dve nedelje korišćenja ispitivanog zavoja (Zhai i sar., 2018). Termosenzitivni zavoji za rane na bazi CHI sa ugrađenim pH-senzi-



Slika 2. Prikaz monitoringa i fototerapije inficirane rane upotrebom hibridnog hidrogelnog zavoja na bazi hitozana (preuzeto od Shanshan i sar., 2023)

ktivnim bromtimol plavim i konjugovanim polimerom sa svojstvom apsorpcije u bliskom infracrvenom području, omogućavaju *in situ* vizualizaciju povišene kiselosti mikrokruženja i dovode do lokalne hipertermije mesta infekcije nakon fototerapije laserskim zracima bliskim infracrvenom spektru. Iz navedenih razloga su se izdvojili kao pogodni kandidati za rano dijagnostikovanje i lečenje inficiranih rana od opekotina (Slika 2). Međutim, nedovoljno precizna mogućnost praćenja promene kiselosti okruženja i lako ispiranje boje, su nedostaci koji zahtevaju dalja istraživanja u cilju razvoja ovih inovativnih terapijskih pristupa (Shanshan i sar., 2023).

Karakteristike zavoja za rane od sintetičkih hidrogelova

Poli(vinil alkohol) – PVA je sintetički polimer koji se najčešće koristi u sintezi hidrogelova za biomedicinsku i farmaceutsku primenu, zbog posedovanja visoke biokompatibilnosti, netoksičnosti i nekancerogenosti. Hidrogelovi na bazi PVA se mogu pripremiti hemijskim ili fizičkim umrežavanjem. Fizički umreženi hidrogelovi (dobijeni tehnikom uzastopnih ciklusa zamrzavanja-odmrzavanja) su, za sada, više bili u fokusu istraživanja, pri čemu su pokazali dosta nisku otpornost prilikom dužeg stajanja na sobnoj temperaturi (Suflet i sar., 2021). Pored toga, nedovoljna elastičnost i ograničena hidrofilnost, ograničava upotrebu ovih PVA hidrogelova u biomedicinske svrhe. Kao rešenje za indukovanje specifičnih mehaničkih svojstava, povećanje biokompatibilnosti i bioaktivnosti ovog materijala, PVA se najčešće kombinuje sa prirodnim polimerima. Istraživanja su se fokusirala na ispitivanje različitih metoda pripreme kompozitnih PVA/CHI hidrogelova, dovoljno meke i fleksibilne strukture, kako bi bili podesniji za biomedicinsku primenu (Suflet i sar., 2021).

Prednosti nanokompozitnih zavoja za rane

Uvođenje nanotehnologije u domen regenerativne medicine predstavljalo je prekretnicu u lečenju hroničnih rana. Konvencionalni zavoji za rane su često doveli do dehidratacije tkiva, teško su se mehanički uklanjali sa površine rane, pa je proces previjanja obično bio neprijatan i bolan za pacijenta (Stoica i sar., 2020). Upotreba nanomaterijala omogućila je nove terapijske pristupe u zaceljivanju rana.

Primena **nanočestica grafena (Gr)** je dovela do značajnih poboljšanja u regenerativnim procesima tkiva nakon ozleda (Shariati i sar., 2023). Grafen se, sa svojim izuzetnim mehaničkim, elektronskim i termičkim svojstvima, izdvojio kao funkcionalna komponenta kompozitnih polimera. Poslednjih godina, je fokus bio na ugradnji Gr u hidrogelove na bazi PVA, u cilju poboljšanja njihove mehaničke čvrstoće i trajnosti. Poznato je da efikasnost nekog materijala u regeneraciji kože zavisi pre svega od njegove sposobnosti da što vernije oponaša ekstracelularni matriks, što je povezano sa mikroporoznom strukturom materijala i visokim odnosom površine i volumena. Upravo zbog svoje velike površine i mogućnosti efikasne apsorpcije proteina, Gr i njegovi oksidi su preporučeni kao materijali pogodni za izradu mekotkivnih implantata (Shariati i sar., 2023).

Takođe, Gr i njegovi derivati su materijali koji poseduju odličnu antibakterijsku aktivnost, uspešno onemogućavaju formiranje bakterijskog biofilma na površini i sprečavaju ozbiljnije infekcije kože. Karakteristične oštre ivice oksida Gr narušavaju ekstracelularnu polimernu supstancu koja okružuje bakterijski biofilm i na taj način uništavaju strukturnu biomasu (Shariati i sar., 2023). Iako je održavanje određenog stepena vlažnosti baze rane neophodno tokom zarastanja, time se povećava rizik od infekcija mikroorganizmima. Kolonizacijom rane, oportunistički mikroorganizmi ometaju prirodni tok reparativnih i regenerativnih procesa, dovode do odloženog zarastanja rane i poprimanja hroničnog toka. Uvođenje zavoja, na bazi različitih prirodnih (CHI, kolagen) i sintetičkih (PVA) polimera u kombinaciji sa Gr ili njegovim derivatima, predstavlja značajan pomak u regenerativnoj medicini, jer su se ovi multifunkcionalni polimeri pokazali kao validna neantibiotska terapija koja je efikasna u sprečavanju infekcije i poboljšanju zarastanja rana (Shariati i sar., 2023). Takođe, Gr-platforme dozvoljavaju nadogradnju različitim antimikrobnim supstancama, npr. nanočesticama metala, prirodnim jedinjenjima, antibioticima itd.

Zavoji sa antimikrobnim dejstvom

Među prvim zavojima sa antibakterijskim karakteristikama su bili hidrogelovi sa dodatim antibioticima, pre svega **gentamicinom (Gent)** kao antibiotikom izbora za lokalizovani tretman rana na koži. Međutim, učestalost infekcija prouzrokovanih multirezistentnim bakterijama i gljivicama povećala je potrebu za razvojem novih, alternativnih strategija u lečenju teških rana, pre svega opekotina (Stoica i sar., 2020). Kao održiva alternativa pojavili su se **hidrogelovi sa nanočesticama srebra (Ag)**, koji su se pokazali kao snažni inhibitori širokog spektra (Banerjee i sar., 2019; Nešović i sar., 2019).

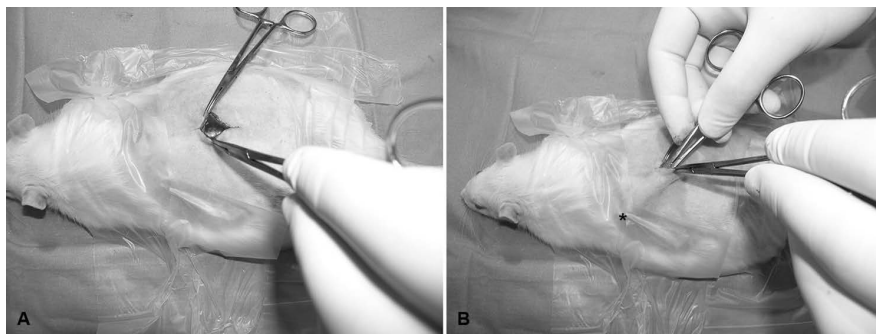
Kada se govori o potencijalnom toksičnom efektu zavoja na bazi nanočestica Ag, pored toga što promovišu brzo zarastanje rana, dovode do proteolize u svom okruženju koju karakteriše smanjen nivo metaloproteinaza i pojačana apoptoza. Nakon tretiranja rana ovim zavojima zapaženo je smanjenje debljine dermisa i epidermisa, uz povećan broj Langerhansovih ćelija i markera inflamacije. Primećeni toksični efekti su bili zavisni od dužine ekspozicije i doze nanočestica Ag sadržanim u zavojima za rane (Stoica i sar., 2020). Danas se, prilikom sinteze savremenih zavoja na bazi nanočestica Ag, vodi računa o optimalnim dozama srebra i ravnoteži između citotoksičnosti i antimikrobne aktivnosti ovih zavoja. Tim saradnika sa Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu je uspostavio efikasan metod za sintezu zavoja za rane sa poboljšanim svojstvima na bazi biokompatibilnih CHI/PVA materijala sa dodatkom nanočestica Ag, kao snažne antimikrobne supstance, potvrđujući necitotoksičnost i značajnu antibakterijsku aktivnost ovih zavoja na *Staph. aureus* i *E. coli* (Nešović i sar., 2019). U sprovedenoj studiji Banerjee i saradnici (2019) su predložili nov tretman za podsticanje vaskularizacije opekotina. Razvijen je metod lečenja u dva koraka, koji se zasnivao na kontrolisanom vremenu i dozi oslobađanja sulfadiazin Ag i naknadnoj isporuci

matičnih ćelija adipoznog tkiva. Ovakav dvostepeni tretman je pomogao u stimulanju regeneracije tkiva nakon opekotina, ali i spečavanju toksičnih efekata Ag.

Biolška karakterizacija biomaterijala

Karakterizaciji novosintetisanog biomaterijala se prvo pristupa kroz *in vitro* procenu biološke kompatibilnosti i fizičko-hemijskih karakteristika materijala, za šta se najčešće koriste izolovane ćelijske kulture. Procena u *in vitro* uslovima pruža brze podatke o biološkim interakcijama i prethodi testovima na životinjama. Ukoliko je ispitivani biomaterijal pozitivno okarakterisan *in vitro*, sledi procena biokompatibilnosti *in vivo*, kao uslov za dalju preporuku novog biomaterijala za eventualnu kliničku upotrebu.

Biokompatibilnost predstavlja sposobnost nekog materijala da lokalno pocreće i usmerava normalno zarastanje rana, rekonstrukciju tkiva i njegovu integraciju, što je ključni parametar za primenu biomaterijala u humanoj i/ili veterinarskoj medicini. Usko sa biokompatibilnošću povezan je i pojam biotolerantnosti koji označava sposobnost materijala da se zadržava u organizmu tokom dugog perioda, uz mali stepen inflamatorne reakcije i bez propratnih nepoželjnih efekata. Ispitivanje biokompatibilnosti hidrogelova, namenjenih za izradu zavoja za rane ili mekotkivnih implanta, se vrši praćenjem reakcije mekog tkiva na duboko potkožno implantirane hidrogelove i sprovodi se u skladu sa međunarodnim standardom ISO 10993-11. (Slika 3). Pacovi su najčešći izbor i preporučeni animalni model za procenu oštećenja potkožnog mekog tkiva nakon implantacije. Ipak, razlike u brzini, načinu i stepenu regeneracije tkiva kože pacova, u odnosu na druge životinjske vrste, a posebno na čoveka, moraju se uzeti u obzir prilikom procene efikasnosti ispitivanog biomaterijala na procese zarastanja rana (Prokić i sar., 2022).



Slika 3. Postupak implantacije ispitivanih hidrogelova u subkutano vezivno tkivo pacova: A – postavljanje incizije; B – postupak preparisanja tkiva i implantiranja biomaterijala (zvezdica)

Na osnovu analize tkivnih parametara, odnosno kvalitativne i semikvantitativne procene stepena inflamacije, nekroze i inkapsulacije implantata, kao reakcije mekog tkiva na uneto strano telo, izračunava se iritacioni indeks (Irl) tkiva i označava meru težine oštećenja tkiva na mestu implantacije (Tabela 1).

Tabela 1. Parametri za procenu tkivnog iritacionog indeksa (Irl)

Reakcija	Numeričko ocenjivanje
EPITEL	
Normalni, intaktni	0
Čelijska degeneracija	1
Metaplazija	2
Fokalna erozija	3
Generalizovana erozija	4
LEUKOCITNA INFILTRACIJA	
Odsutna	0
Minimalno (manje od 25)	1
Blago (od 26-50)	2
Umereno (od 51-100)	3
Izrazito (preko 100)	4
VASKULARNA KONGESTIJA	
Odsutna	0
Minimalna	1
Blaga	2
Umerena	3
Izrazita, sa pucanjem krvnog suda	4
EDEM	
Odsutan	0
Minimalan	1
Blag	2
Umeren	3
Izrazit	4
KAPSULA	
Odsutna	0
Minimalna	1
Tanka	2
Umerena	3
Debela	4

Preporuke proširenog standarda se odnose na kvantitativnu procenu biokompatibilnosti (Ratner, 2016) i dodatne imunohistohemijske i morfometrijske analize, čime je omogućen detaljniji uvid u stepen biokompatibilnosti, biotolerantnosti i sposobnosti ispitivanog hidrogela da pokreće biološke procese, kojima je krajnji cilj zarastanje rane, rekonstrukcija tkiva i integracija biomaterijala nakon implantacije.

***In vivo* procena biokompatibilnosti nankompozitnih hidrogelova namenjenih za tretmane hroničnih rana**

Katedra za histologiju i embriologiju Fakulteta veterinarske medicine godinama uspešno saraduje sa timom tehnologa sa Tehnološko-metalurškog fakulteta

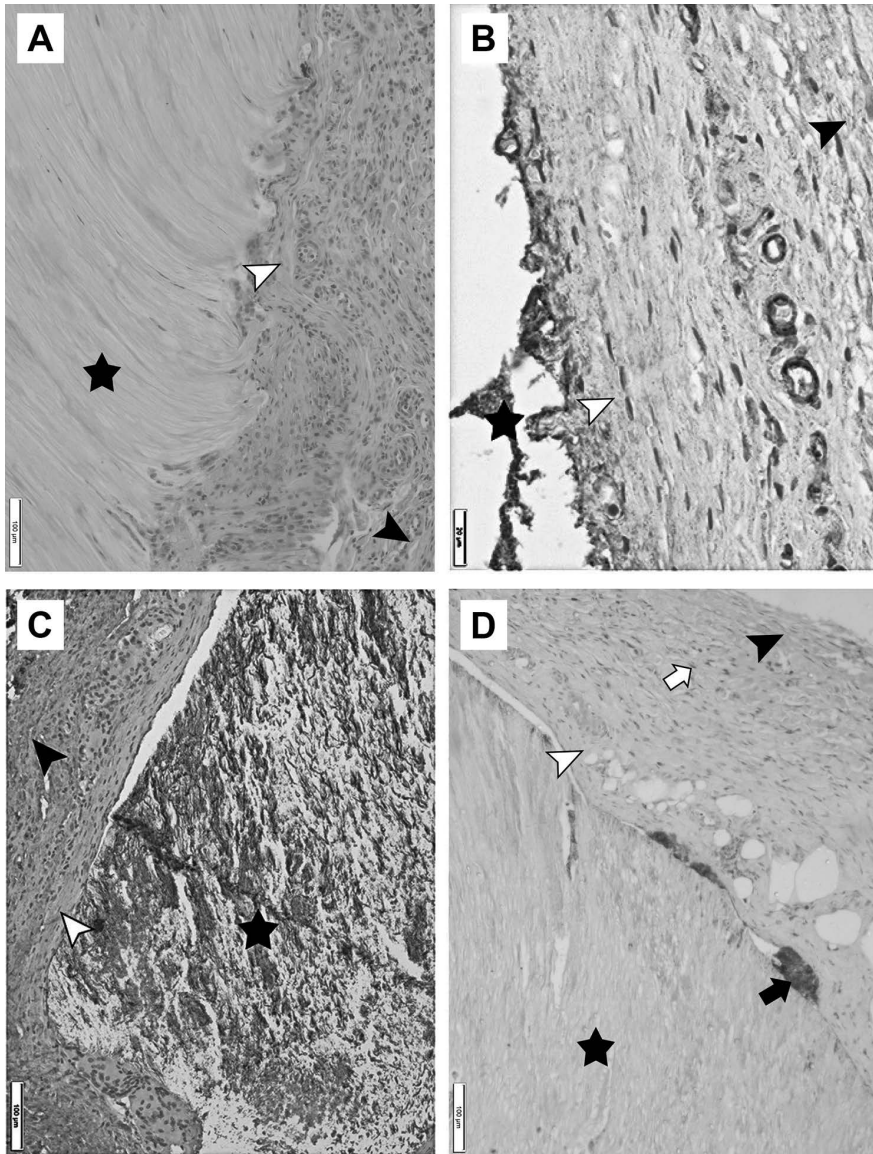
u cilju procene neškodljivosti i stepena efikasnosti novosintetisanih biomaterijala, pre svega kompozitnih hidrogelova, predviđenih za kliničku upotrebu.

Tim veterinarara je sproveo *in vivo* procenu biokompatibilnosti nanokompozitnih hidrogelova na bazi PVA, prevučeni na navlakama Gr i/ili CHI, sa dodatim nanopartikulama Ag – Ag/PVA/Gr, Ag/PVA/CHI i Ag/PVA/CHI/Gr, namenjenih za tretmane većih defekata na koži (Lužajić Božinovski i sar., 2018). Značajnost ove studije se ogledala u inovativnoj upotrebi Gr za poboljšanje mehaničkih svojstva, kao i u metodi ugradnje nanočestica metala u cilju poboljšanja antimikrobnih karakteristika biomaterijala (Nešović i sar., 2019). Dotadašnja *in vivo* ispitivanja sličnih hidrogelova podrazumevala su evolutivno niže modele, a retka istraživanja na animalnim modelima sisarskih vrsta su davala neusaglašene rezultate. Ispitivani nanokompozitni hidrogelovi su se pokazali potencijalno pogodnim za medicinsku upotrebu, jer su posedovali zadovoljavajući stepen biokompatibilnosti, indukovali su stvaranje tanke, dobro vaskularizovane vezivnotkivne kapsule sa malom količinom kolagena, stimulisali vaskularizaciju perikapsularnog subkutanoog vezivnog tkiva i invaziju makrofaga koji su pozitivno regulisali procese regeneracije bez prateće fibroze (Slika 4). Ovom studijom je predstavljen nov metod za sintezu hidrogelnih zavoja za rane sa dodatim nanočesticama Ag, čime je ponuđena alternativa u vidu efikasnog zavoja sa snažnim antimikrobnim agensom, bez citotoksičnog dejstva (Lužajić Božinovski i sar., 2022; Lužajić Božinovski i sar., 2021; Nešović i sar., 2019).

Trenutno istraživanje je bazirano na ideji razvoja naprednog lečenja hroničnih rana kroz dvostruki sveobuhvatni pristup: električnu stimulaciju i antibakterijske zavoje za rane. Zavoji za rane na bazi antibakterijskih PVA/Gent i PVA/CHI/Gent hidrogelova sa integrisanim fleksibilnim, stimulacionim elektrodama, bi trebalo da oponašaju potencijal koji inicira migraciju ćelija, povećava perfuziju tkiva kože i ubrzava procese zarastanja rana. Ovakav bioelektrični zavoj bi omogućio električnu stimulaciju zarastanja rana u kućnim uslovima i time učinio terapijski tretman praktičnijim i udobnijim za pacijente. Uloga tima veterinarara je bila u *in vivo* proceni biokompatibilnosti novosintetisanih PVA/Gent i PVA/CHI/Gent hidrogelova i efikasnosti ovih hidrogelnih zavoja na ubrzanje regenerativnih procesa.

Ekperimentalni postupak je podrazumevao aplikovanje hidrogelova na prethodno nanete opekotine drugog stepena u leđnoj regiji pacova Wistar soja. Životinje su žrtvovane 3. 7. 14. i 21. dana eksperimenta, nakon čega je uzorkovano tkivo, kože i potkožnog vezivnog tkiva u regiji opekotine, do granice sa zdravim tkivom, za histološku analizu.

Terapijski efekat hidrogelova je analiziran prilikom previjanja i podrazumevao je kliničku procenu regenerativnog toka opekotina, na osnovu prisustva edema, crvenila, plikova, krvarenja, sekrecije, krasti i ožiljnog tkiva, kao i praćenjem stepena kontrakcije rane (Slika 5). Kod opekotina koje su bile tretirane ispitivanim hidrogelovima crvenilo, otok i sekrecija su bili izraženi u manjoj meri. Na kraju ispitivanog perioda, ožiljno tkivo je bilo u znatno manjoj meri zastupljeno kod opekotina tretiranih PVA/CHI/Gent hidrogelovima.



Slika 4. Mikrofotografije prikazuju tkivne preseke bojene A – standardnom procedurom hematoksilin-eozin bojenja (H/E) i imunohistohemijskih metoda bojenja u cilju dokazivanja ekspresije markera: B – alfa glatkomišićnog aktina (α SMA), C – kolagena 1 (Col1) i D – makrofaga (bela strelica), odnosno džinovskih ćelija (crna strelica) (CD68) u kapsuli (beli vrh strelice) i perikapsularnom vezivnom tkivu (crni vrh strelice) 15 dana nakon subkutane implantacije Ag/PVA/Gr hidrogela (zvezdica)

Daljim histološkim analizama će se kvantitativno i semikvantitativno procenjivati svi relevantni parametri za određivanje biokompatibilnosti ispitivanih hidro-

gelova i njihovog terapijskog potencijala kao zavoja za tretmane hroničnih rana. Analizama bi se otvorio put za integraciju elektroda u hidrogelove i ispitivanje uticaja novih bioelektričnih zavoja na poboljšanje i ubrzanje procesa zarastanja.



Slika 5. Klinička procena opekotina u kontrolnoj grupi i grupama tretiranim PVA/Gent i PVA/CHI/Gent hidrogelovima 3. 7. 14. i 21. dana eksperimenta

ZAKLJUČAK

Hronične rane, koje karakteriše dug tok lečenja i usporen tok regeneracije usled čestih infekcija i dalje predstavljaju izazov u kliničkoj praksi. Pravovremeno iznalaženje ciljanog i prilagođenog terapijskog pristupa, koji bi istovremeno omogućio praćenje mikrokruženja rane u realnom vremenu, je neophodno za stimulisane zarastanje i unapređivanje postupka zbrinjavanja hroničnih rana.

Krajnji cilj bioinženjeringa kože je iznalaženje materijala dovoljno efikasnog da obezbedi: potpunu regeneraciju kože u pogledu funkcije i strukture, zatim uspostavljanje funkcionalne vaskularne i nervne mreže, odnosno uspešnu integraciju sa okolnim tkivom domaćina bez posledičnog stvaranja ožiljnog tkiva. Uvođenje terapija na bazi mekotkivnih zamena izrađenih od različitih prirodnih i/ili sintetičkih biomaterijala je predstavljalo značajan pomak u regenerativnoj medicini. Hidrogelovi su uspeli da se izdvoje kao zavoji za tretmane rana, s obzirom na njihovu sposobnost da oponašaju 3D strukturu ekstracelularnog matriksa kože. Kao hidrofилne 3D mreže, poseduju sposobnost apsorpcije optimalne količine bioloških tečnosti i vode. Dodatno, efekti hidrogelova na suve, neravne ili nekrotične rane se ogledaju u rehidraciji mrtvog tkiva, čime se pospešuju autolitički procesi uklanjanja debrisa i postiže površinsko hlađenje same rane. Shodno tome, hidrogelovi pomažu u ublažavanju bolova i lakšem prihvatanju zavoja od strane pacijenata. Njihova dobra biorazgradivost eliminiše moguće komplikacije prilikom previjanja rana, kao što su maceracija tkiva, bol ili eventualna infekcija.

S obzirom na jedinstvene karakteristike, hidrogelovi su se pokazali kao obećavajući materijali za projektovanje multifunkcionalnih nosača. Iz tog razloga su trenutno u fokusu istraživanja za dobijanje hidrogelnih zavoja sa istovremenim funkcijama inteligentnog očitavanja stanja mikrokruženja rane i prilagođene terapije, a sve u cilju razvoja personalizovanih terapijskih tretmana i poboljšanja efikasnosti lečenja rana sa odloženim zarastanjem. Nedostaci ovih zavoja, u vidu nedovoljne preciznosti i brzine pribavljanja dinamičkih podataka o stanju rane, svakako su izazovi koji su stavljeni pred istraživače. Takođe, biokompatibilnost ovakvih multifunkcionalnih nanokompozitnih hidrogelova je i dalje upitna i zahteva temeljno ispitivanje i karakterizaciju *in vivo*. Iako ovi nanomaterijali poseduju odlična antibakterijska svojstva i olakšavaju kontrolisano oslobađanje leka, nameće se pitanje mogućeg oslobađanja nanočestica na mestu rane, ulaska u cirkulatorni sistem i potencijalnih neželjenih efekata akumulacije istih u telu. Na kraju, upotreba novodizajniranih materijala u savremenim hidrogelnim oblogama za rane, zahteva kontinuirano testiranje, pre eventualne kliničke upotrebe. Većina terapijskih zavoja za praćenje rana su još uvek u eksperimentalnoj fazi. Obično su ovi proizvodi namenjeni za jednokratnu upotrebu i put ka njihovoj komercijalizaciji je dugotrajan i komplikovan. Rešavanje ovih višestrukih izazova zahteva multidisciplinarnu saradnju, rigorozna testiranja i stalne inovacije, kako bi uspeh integracije monitoringa i prilagođenog terapijskog tretmana u jednom hidrogelnom zavoju dostigao komercijalne razmere i široku kliničku primenu.

Zahvalnica: Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj: 451-03-47/2023-01/200143; 451-03-47/2023-01/200287 i 337-00-110/2023-05/13) i programom Evropske unije za istraživanje i inovacije „Horizont 2020“ (Ugovor broj: 952033).

LITERATURA

1. Ahsan A, Tian WX, Farooq MA, Khan DH, 2021, An overview of hydrogels and their role in transdermal drug delivery, *Int J Poly Mat and Poly Biomat*, 70, 8, 574-84.
2. Alavi M, Nokhodchi A, 2020, An overview on antimicrobial and wound healing properties of ZnO nanobiofilms, hydrogels, and bionanocomposites based on cellulose, chitosan, and alginate polymers, *Carbohydr Polym*, 227, 115349.
3. Banerjee J, Seetharaman S, Wrice NL, Christy RJ, Natesan S, 2019, Delivery of silver sulfadiazine and adipose derived stem cells using fibrin hydrogel improves infected burn wound regeneration, *PLoS ONE*, 14, 6, e0217965.
4. Das S, Baker AB, 2016, Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing, *Front Bioeng Biotech*, 4, 82.
5. Ebhodaghe SO, 2022, Hydrogel-based biopolymers for regenerative medicine applications: a critical review, *Int J Poly Mat and Poly Biomat*, 71, 3, 155-72.
6. Hampton S, 2018, A new spray-on chitosan FH02™ dressing for venous leg ulcers: An evaluation, *J Clin Nurs*, 32, 25-8.
7. Lužajić Božinovski T, Marković D, Todorović V, Bolka BB, Milošević I, Drndarević N, et al., 2018, In vivo investigation of soft tissue response of novel silver/poly (vinyl alcohol)/graphene and silver/poly (vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels aimed for medical applications—the first experience, *Acta Vet-Beograd*, 68, 3, 321-39.
8. Lužajić Božinovski T, Todorović V, Milošević I, Gajdov V, Prokić BB, Nešović K, et al., 2021, Evaluation of soft tissue regenerative processes after subcutaneous implantation of silver/poly (vinyl alcohol) and novel silver/poly (vinyl alcohol)/graphene hydrogels in an animal model, *Acta Vet-Beograd*, 71, 3, 285-302.
9. Lužajić Božinovski T, Todorović V, Milošević I, Prokić BB, Gajdov V, Nešović K, et al., 2022, Macrophages, the main marker in biocompatibility evaluation of new hydrogels after subcutaneous implantation in rats, *J Biomat Appl*, 36, 6, 1111-25.
10. Nešović K, Janković A, Radetić T, Vukašinić-Sekulić M, Kojić V, Živković L, et al., 2019, Chitosan-based hydrogel wound dressings with electrochemically incorporated silver nanoparticles—In vitro study, *Eur Polym J*, 121, 109257.
11. Prokić BB, Lužajić Božinovski T, Gajdov V, Milošević I, Todorović V, Došić M, et al., 2022, Animal models in biocompatibility assessments of implants in soft and hard tissues, *Vet glasnik*, 76, 1-16.
12. Ratner BD, 2016, A pore way to heal and regenerate: 21st century thinking on biocompatibility, *Regen Biomater*, 3, 2, 107-10.
13. Schiestl C, Neuhaus K, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, Reichmann E, Meuli M, 2011, Novel treatment for massive lower extremity avulsion injuries in children: Slow, but effective with good cosmesis, *Eur J Pediatr Surg*, 21, 106-10.
14. Shanshan J, Newton MAA, Cheng H, Zhang Q, Gao W, Zheng Y, et al., 2023, Progress of Hydrogel Dressings with Wound Monitoring and Treatment Functions, *Gels*, 9, 9, 694.
15. Shariati A, Hosseini SM, Chegini Z, Seifalian A, Arabestani MR, 2023, Graphene-Based Materials for Inhibition of Wound Infection and Accelerating Wound Healing, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 158, 114184.
16. Stoica AE, Chircov C, Grumezescu AM, 2020, Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: an up-to-date overview, *Materials*, 13, 12, 2853.

17. Suflet DM, Popescu I, Pelin IM, Ichim DL, Daraba OM, Constantin M, et al., 2021, Dual cross-linked chitosan/pva hydrogels containing silver nanoparticles with antimicrobial properties, *Pharmaceutics*, 13, 9, 1461.
18. Wang T, Zhu XK, Xue XT, Wu DY, 2012, Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings, *Carbohydr Polym*, 88, 75-83.
19. Zhai M, Xu Y, Zhou B, Jing W, 2018, Keratin-chitosan/n-ZnO nanocomposite hydrogel for antimicrobial treatment of burn wound healing: Characterization and biomedical application, *J Photochem Photobiol B Biol*, 180, 253-8.
20. Zhang X, Shu W, Yu Q, Qu W, Wang Y, Li R, 2020, Functional biomaterials for treatment of chronic wound, *Front Bioeng Biotech*, 8, 516.

HYDROGEL DRESSINGS FOR THE TREATMENT OF DELAYED-HEALING WOUNDS: ADVANTAGES, MATERIAL PROPERTIES, EVALUATION, RECENT TRENDS

**Tijana Lužajić Božinovski, Anja Nikolić, Ivan Milošević,
Bogomir Bolka Prokić, Vesna Mišković Stanković, Danica Marković**

Wound healing is a complex process involving coordination between various cell types and their microenvironment. Despite the high regenerative potential of the skin, significant defects generally require treatments to heal. Regardless of the advancements in skin bioengineering and the synthesis of novel biomaterials, managing chronic wounds still poses a considerable challenge. Hydrogels' porous and hydrated molecular structure faithfully mimics the skin microenvironment, making them a promising alternative and the best candidates for promoting wound healing. Natural and/or synthetic polymers-based hydrogels are used as permanent or temporary bandages to enhance the regeneration and healing of wounds. Nanotechnology has provided new approaches in synthesizing and obtaining *in situ* hybrid hydrogels with superior properties and tailored functionality. The development of hydrogel wound dressings, together with the ability to assess the wound microenvironment and customize treatment accordingly, has become a research hotspot in chronic wound management. Preclinical *in vivo* studies are necessary for the final characterization of newly designed hydrogels.

This article reviews the advantages of hydrogel wound dressings and advances in developing intelligent treatments for chronic wounds. Furthermore, we discuss the *in vivo* evaluation of hydrogels and highlight the vital role of veterinarians in this process.

Keywords: burns, chronic wounds, hydrogels, *in vivo* studies, regeneration

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

636.09(082)

СЕМИНАР ЗА ИНОВАЦИЈЕ ЗНАЊА ВЕТЕРИНАРА
(45 ; 2024 ; БЕОГРАД)

Zbornik predavanja XLV Seminara za inovacije znanja veterinarara /
[XLV Seminar za inovacije znanja veterinarara, Beograd, 23.02.2024.] ;
[organizator Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine] ;
[urednik Dragan Gvozdić]. - Beograd : Fakultet veterinarske medicine,
Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2024 (Beograd : Naučna
KMD). - [8], 181 str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 450. - Str. [5]: Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela
Kirovski. - Bibliografija uz svaki rad. - Summaries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-68-4

а) Ветерина -- Зборници

COBISS.SR-ID 137687561