https://doi.org/10.53230/tgm.1310-912x.2026.0005.02

БИОКОМПОЗИТИ НА БАЗА ЦЕЛУЛОЗА, КОМБИНИРАЩИ МЕТАЛНИ ЧАСТИЦИ И БИОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА: ОБЗОР

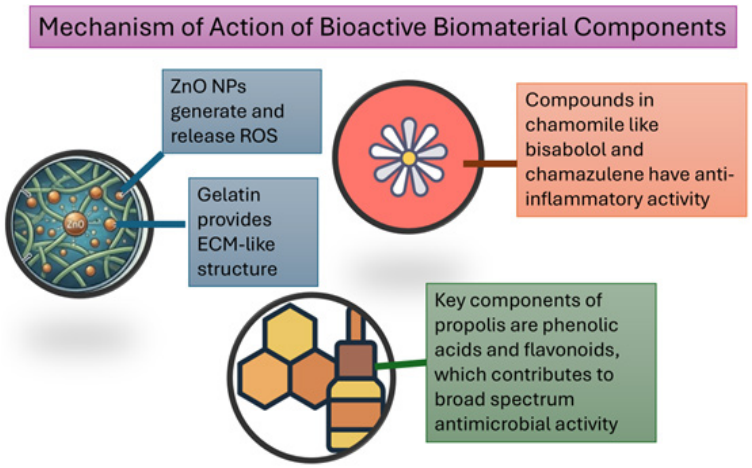
Мария Събева[1], Дарина Желева[1], Албена Бъчварова-Неделчева[2]
[1]Химикотехнологичен и металургичен университет, катедра „Текстил, кожи и горива“
[2]Институт по обща и неорганична химия – Българска академия на науките

CELLULOSE-BASED BIOCOMPOSITE MATERIALS COMBINING METAL PARTICLES AND BIOACTIVE COMPOUNDS: A REVIEW

Maria Sabeva[1], Darina Zheleva[1], Albena Bachvarova-Nedelcheva[2]
[1]University of Chemical Technology and Metallurgy, Department of Textile, Leather and Fuels
[2]Institute of General and Inorganic Chemistry, Bulgarian Academy of Sciences
mariasabeva.r@gmail.com

Abstract:

Innovations in the production of biomaterials and textiles are particularly important for improving the healing process of acute and chronic wounds. An interdisciplinary approach to the production of medical textiles enhances their properties and broadens their scope of application - drug delivery, moisture control, infection prevention, and real-time monitoring are just a few of the many purposes for which modern wound dressings can be used.



Different manufacturing techniques offer distinct advantages that make them more suitable for superficial or deeper wounds. Electrospinning is widely used to produce nanofibers that mimic the extracellular matrix, while weaving is employed to create a mechanically stable and flexible material. Some nonwoven wound dressings are chosen for their ability to adhere easily and securely to the wound.

Various additives and combinations of materials used in the manufacture of antibacterial dressings have been reported in the literature [1-4]. Among these, nanoscale metal oxides, particularly ZnO, stand out. The combination with gelatin, which provides a stable matrix resembling the extracellular matrix, has been shown to exhibit antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria (E. coli and S. aureus), as the zinc oxide particles generate and release superoxide radicals ($\cdot O_2^-$) [1]. Other biologically active substances also play a key role in making wound dressings effective in preventing infections. The antibacterial properties of hybrid materials containing chamomile [4] have been studied, as well as those containing a combination of ZnO and propolis [5].

Увод:

Иновациите в производството на биоматериали и текстил са от особено значение за подобряване на заздравителният процес на остри и хронични рани. Интердисциплинарният подход към производството на медицински текстил подобрява неговите свойства и разширява областта му на приложение - доставка на лекарства, контрол на влажността, превенция на инфекции и мониторинг в реално време, са само част от многобройните цели, за които може да служи съвременната превръзка за рани.

Различните техники на производство имат различни предимства, които ги правят по-подходящи за повърхностни или по-дълбоки рани. Електроовлакняването широко се използва за производството на нановлакна, имитиращи извънклетъчната матрица, а тъкането се прилага за получаването на механично стабилен и гъвкав материал. Някои нетъкани превръзки се избират заради способността им да се фиксират лесно и сигурно върху раната.

Различни добавки и комбинации от материали, които се прилагат при изготвянето на антибактериални превръзки, са докладвани в литературата [1-4]. Сред тях се открояват наноразмерни метални оксиди, в частност ZnO. Комбинацията с желатин, който осигурява стабилна матрица, наподобяваща екстрацелуларния матрикс, е доказано, че проявява антибактериално действие срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии (E. coli и S. aureus), тъй като частиците цинков оксид създават и освобождават супероксидни радикали (·O2−) [1]. Откроряват се и други биологично активни вещества, които правят превръзките за рани ефективни в превенцията на инфекции. Изследвани са антибактериалните свойства на хибридни материали, съдържащи лайка [4], както и на такива съдържащи комбинация от ZnO и прополис [5].

Превръзки за рани. Хидрогелове:

Раните се характеризират като нарушение в цялостта на епителната покривка на кожата или лигавицата в резултат на физическо или термично увреждане. Според продължителността и естеството на оздравителния процес, раните се категоризират като остри и хронични [6-8]. Разработени са различни типове превръзки за рани. Въпреки това, липсва отличаващ се продукт, който да предлага антибактериална среда, която да е подходяща за успешното лечение на хронични рани като язви, рани от диабет, както и дълбоки рани [7]. Нарушаването на нормалния процес на заздравяване на раните и образуването на хронични, трудно заздравяващи рани, както и травматичната подмяна на конвенционални текстилни превръзки са най-честите причини за влошаване на качеството на живот на пациентите [9,10]. Хидрогеловете са изключително перспективни за приложение като превръзки за рани поради своите отлични биохимични и механични свойства [11].

Хидрогелните превръзки са водещи в грижата за рани поради способността им да поддържат влажна среда и да намаляват болката, но настоящите пазарни решения все още срещат пречки като висока цена и слаба механична стабилност [12]. Въпреки тези лимитиращи фактори, разработването на функционални хидрогелни превръзки е от ключово значение за справянето с хронични сухи или следоперативни рани, както и такива, причинени от изгаряне.



Фигура 1. *Стъпки за избор на превръзка - изображение, генерирано с помощта AI (Gemini)*

Цинков оксид като антибактериален агент за превръзки за рани:

Нанокомпозитни съединения като метални соли и метални оксиди притежават определена активност срещу някои добре познати патогенни микроорганизми. Метални оксиди като TiO2, ZnO, MgO и CaO са от особен интерес поради тяхната стабилност и като цяло са считани за безопасни материали за хора и животни. Металните наночастици се характеризират с наличие на по-голяма контактна повърхност, в резултат на което се разтварят по-бързо в даден разтвор в сравнение с по-големите частици, отделяйки следователно по-голямо количество метални йони, а от там и антимикробния им ефект е по-силен. Друго тяхно предимство е, че лесно се вграждат в полимерните матрици на влакната. Установено е, че антибактериалната активност е обратнопропорционална на размера на наночастиците, т.е. колкото наночастиците са с по-малък размер, толкова е по-висока антибактериалната им активност [13].

Сред различните метални оксиди, наночастиците ZnO, които проявяват ефективна бактерицидна активност срещу Грам-положителни и Грам-отрицателни патогени, както и бактерии устойчиви на високо налягане и топлина, са широко използвани като антимикробни агенти. Изследвани са някои антибактериални механизми, а именно: ZnO може да се свърже с клетъчната мембрана и да предизвика повишена пропускливост на мембраната и клетъчен лизис. Освен това, освободените цинкови йони могат да стимулират растежа на фибробластите и миграцията на кератиноцитите, като по този начин подобряват възстановяването на тъканите по време на заздравяването на рани. Отрицателните заряди на ZnO могат да влязат в контакт с положителните повърхностни заряди на бактериалната клетъчна стена [14,15]. Включване на наночастиците от цинков оксид в памучни тъкани се използва за увеличаване антимикробната способност на произвежданите дишащи нетъкани хигиенни продукти [13].

Механизмите на антибактериално действие на ZnO наночастиците могат да бъдат обобщени по следния начин: увреждане на клетъчната мембрана; свързване с протеини

и ДНК; генериране на реактивни кислородни видове (ROS); нарушаване на процесите на бактериална ДНК амплификация (това е процесът на създаване на копия на определен ген, използвайки верижна реакция на полимераза) и промяна; често понижаване на експресията на широк спектър от гени (експресия е процесът, при който наследствената информация в гена, последователността от двойки бази на ДНК, се превръща във функционален генен продукт, например белтък или РНК). [16] Когато бактериите влязат в контакт с наночастици от различни метални оксиди, се образуват реактивни кислородни видове (ROS). Освен, че потискат определени ензими, металните йони, генерирани от наночастиците, влияят върху дихателната верига. Това води до образуване и последващо натрупване на синглетен кислород, хидроксилни радикали, водороден пероксид и супероксидни аниони, както и други реактивни кислородни видове (ROS). Протеините и ДНК в бактериалната клетка са податливи на увреждане от ROS. [16].

На база докладваните в литературата данни, концентрации на MIC (минимална инхибираща концентрация) за наночастиците от ZnO обхващат много широк диапазон: от ~5 μg/mL до >60 mg/mL, като повечето химически синтезирани наночастици от ZnO (с размери 10–50 nm) показват стойности на MIC в диапазона ~25–128 μg/mL спрямо чувствителни бактерии. Конкретната стойност на MIC зависи основно от размера на частиците, целевата бактерия, повърхностни модификации и метода на синтез [17-19].

Текстилен материал като превръзка:

Целулозните текстилни влакна са широко прилагани в медицински текстилни изделия: превръзки за рани; за трансдермална доставка на лекарствени препарати; също така и като козметичен текстил за доставяне до кожата на широка гама от БАВ както с антимикробни, така и с други биологично-активни свойства [20].

Целулозните материали притежават уникални медицински и лечебни свойства, като например биоразградимост, нетоксичност, мекота, добра абсорбция, хигроскопичност. Те са най-използваната суровина в текстилната промишленост, поради свойства като удобство при носене, гъвкавост, водопоглъщаемост, дишане. Памучните изделия обаче имат недостатък, т.е. осигуряват благоприятна среда за развитие на микроби (бактерии, гъбички, водорасли, вируси, мухъл, плесен, дрожди и т.н.), поради голямата си повърхност и способността да задържат влага. Растежът или т.нар. пролиферация на микроорганизми върху текстила причинява набор от нежелани ефекти не само върху самия текстил, но и върху човека.

Съвременните превръзки за рани имат някои големи недостатъци, включително ниска абсорбция на течности от раната, ниска гъвкавост, склонност към прилепване към повърхността на раната, слаба механична якост и липса на подходяща и влажна среда за зарастване на рани.

В допълнение, по-голямата част от настоящите превръзки за рани не притежават антимикробна активност. Освен като външна абсорбираща и защитна превръзката се използва и за доставката на масла, лосиони, лекарствени агенти, като антисептичен адсорбент и при оказване на първа помощ. Хирургическите и други марли осигуряват абсорбиращи материали с достатъчна якост на опън за хирургическа превръзка. Има различни видове, изработени от рехаво тъкана памучна марля, както и нетъкани текстилни материали [13].

Желатинът като матрица за хидрогелни превръзки:

Желатинът е нетоксична естествена биомакромолекула, съставена от биоактивни полипептиди, получени от колаген от животинска

кожа, кости и съединителни тъкани. Желатинът е протеин, получен чрез частична хидролиза на естествения колаген. Поради своята уникална химична и физична природа желатинът се използва като: носител на лекарства; матрица за триизмерна клетъчна култура и като компонент на скеле за тъканно инженерство [17,18].

Химически желатинът представлява смес от пептиди и протеини, образувани при частична деструкция на колагеновите фибрили. Основните аминокиселини, влизащи в състава му, са: глицин (≈30%), пролин и хидроксипролин (≈25%), които определят стабилността и способността за образуване на тройна спирална структура [21].

Едно от най-характерните свойства на желатина е способността му да образува термообратими гелове. При температура под 35°C желатиновите разтвори се желират, а при нагряване отново се втечняват. Тази особеност позволява лесно оформяне на филми, покрития и микрочастици чрез контрол на температурата и концентрацията. Като биоматериал желатинът се характеризира с няколко отличителни свойства: естествен полимер, който не показва антигенност, напълно резорбируем „in vivo“ и неговите физикохимични свойства могат да бъдат подходящо модулирани. Освен това, поради големия брой функционални странични групи, които съдържа, желатинът лесно се подлага на химическо омрежване, което е много важно за възможната му употреба като биоматериал за медицински текстилни изделия [13].

В областта на медицинския текстил желатинът се използва за повърхностно модифициране на влакна и нетъкани структури, като подобрява тяхната биосъвместимост, хидрофилност и адхезия на активни вещества [22].

Покритията на основата на желатин могат да бъдат нанасяни чрез потапяне, напръскване или електроовлакняване, а получените материали често демонстрират добра клетъчна адхезия и ускорено заздравяване на рани.

При комбинации с антимикробни агенти, сребърни, цинкови, титаниеви и други йони или етерични масла, желатиновите покрития проявяват допълнителна биофункционалност - предотвратяват бактериален растеж, като същевременно поддържат влажна среда, благоприятна за регенерация на тъканите.

Основните предимства на желатина като материал за медицински текстил са: отлична биосъвместимост и биоразградимост; възможност за контролирано освобождаване на активни вещества; ниска цена и достъпност на суровината; лесна обработка чрез водни разтвори без нужда от токсични разтворители. Недостатъците включват ограничена механична устойчивост, чувствителност към влага и температура, както и необходимост от омрежване за повишаване на стабилността при контакт с биологични течности. Въпреки това, чрез подходящо комбиниране с други полимери или стабилизатори, тези ограничения могат да бъдат успешно преодолени.

Оксицелулозата в памучната тъкан има много реактивни алдехидни групи, които могат да реагират с амино групите в молекулата на колагена. За да се увеличи способността на свързване, обикновено се добавя диалдехидно съединение като омрежващ агент. Най-често изпалзваното диалдехидно съединение е глутаровия алдехид. Диалдехидното съединение има две реактивоспособни алдехидни групи. Всички алдехидни групи реагират с аминогрупата на колагена. Протича омрежването между колагена и памука, без да се нарушават физичните и механичните свойства на памука, което може ефективно да подобри устойчивостта на пране и устойчивостта на свързване на целулозните тъкани и колагена [20,23].

Предимството на желатина като носител за контролирано освобождаване на лекарства е,

че терапевтичният агент може да бъде въведен в желатиновата матрица при меки условия. Желатиновите хидрогели се използват и като матрица за контролирано освобождаване на различни растежни фактори, за които е известно, че подобряват костното образуване. Изследвано е и успешно интегриран bFGF (базов фибробластен растежен фактор) в желатинови хидрогели с кисело pH, имплантирани в череп на заек, което води до локализирано освобождаване в продължение на 12 седмици [17,19,24].

Антибактериални свойства на лайка:

Редица източници съобщават за използването на естествени материали като растителни екстракти или етерични масла - куркума, алое вера, нийм, мащерка, здравец, цветове от бодлива плява, екстракти от гранат и тулси (Ocimum basilicum), чаено дърво и др., за повишаване на антимикробната активност на памучните тъкани. Естествените антимикробни текстилни покрития на растителна основа имат сложни химически структури, не всички от които са антимикробни. За много от тези вещества, бактерицидния механизъм не е добре известен [13].

Лайката има невероятно богат биохимичен състав от фенолни киселини - галова, ванилова, ферулова, кафеена, розмаринова, салицилова и хидробензоена, като доминираща е изохлорогеновата киселина; аминокиселини - пролин, аланин, аспарагин; флавоноиди - мирицетин, наринген, кверцетин, апигенин, кампферол и др., кумарини, голям брой минерали, от които най-голям процент са калиевите соли и силицият и др.

Сесквитерпените, флавоноидите, кумарините и полиацетилените се считат за най-важните съставки на лайката. Повече от 120 химически съставки са идентифицирани в цвета на лайка като вторични метаболити и 52 допълнителни съединения с потенциална фармакологична активност.

Компонентите хамазулен и бизаболол учените смятат, че имат най-голямо значение за противовъзпалителните, антисептични, антипиретични и спазмолитични ефекти на билката, а умелиферон е с много висок фунгициден ефект.

Лайката (видове като Matricaria recutita и Chamaemelum nobile) е естествен древен природен лек с доказани антибактериални и оздравителни свойства, което я прави изключително подходяща за употреба при превръзки на рани.

• Антибактериална активност срещу патогени

Етеричното масло от Matricaria recutita съдържа активни съединения като α-бисаболол, хамазулен и флавоноиди, които проявяват антимикробна активност срещу бактерии, често свързани с инфекции на рани, включително Staphylococcus aureus, Escherichia coli и Pseudomonas aeruginosa [25].

• Подобрено затваряне на рани и заздравяване

При животински модели, водните екстракти от Matricaria recutita, прилагани перорално (120 mg/kg/ден), водят до 61% редуциране на площта на раната до 15-ия ден в сравнение с 48% при контролната група, заедно с по-бърза епителизация и значително по-висока якост на разкъсване на раната [26].

• Сравнение със стандартните антибиотици

Маз от римска лайка (C. nobile) (5% екстракт), нанесена локално върху рани, инфектирани с P. aeruginosa при плъхове, демонстрира по-бързо заздравяване и значителна антибактериална активност в сравнение с тетрациклинова маз. Това доказва обещаващия потенциал на лайката за борба с инфекции на рани, причинени от бактерии, резистентни към антибиотици [27].

• Приложение в превръзки за изгаряния

Доказано е, че екстрактът от Matricaria chamomilla

ускорява заздравяването на кожни изгаряния при плъхове, което предполага неговата пригодност като биоактивен компонент в превръзки за лечение на изгаряния [28].

В обобщение, екстрактите и етеричните масла от лайка, когато се включват в превръзки за рани (например мехлеми, гелове или хидрогелове), осигуряват двойна полза: директно антибактериално действие срещу патогени в раните и стимулиране на регенерацията на тъканите чрез засилено свиване на раната, отлагане на колаген и епителизация [2,4].

Лечебни свойства на прополиса:

Историята на прополиса е толкова древна, колкото и самото пчеларство. Още древните египтяни и гърци са познавали неговите забележителни лечебни свойства и са го използвали активно в своята медицинска практика. Самото наименование идва от гръцките думи „προ“ (про) и „πολις“ (полис), означаващи „пред града“ или „защита на града“ - название, което перфектно отразява неговата защитна функция както в пчелния кошер, така и в човешкия организъм. В различни култури той е познат под различни имена, като клей или „пчелен клей“, всяко от които подчертава някоя от неговите характерни особености.

Прополисът представлява уникална природна субстанция, смолисто вещество, събирано от пчелите от пъпки на дървета, сок от растения и други растителни източници. Неговият химичен състав варира в зависимост от географския произход, сезона и растителния източник, но той постоянно проявява силно антимикробно действие [29].

Този забележителен продукт се отличава със своя характерен външен вид и консистенция, които варират в зависимост от източника и сезона на събиране. Цветът му може да бъде от светложълт през различни нюанси на зеленото до тъмнокафяв или дори почти черен, което отразява богатството на неговия произход и състав.

При стайна температура прополисът има твърда и леко лепкава консистенция, която при затопляне става по-мека и еластична. Една от най-важните му физични характеристики е специфичната разтворимост - той се разтваря слабо във вода, но показва отлична разтворимост в спирт и други органични разтворители, което е от ключово значение за създаването на различни лечебни препарати.

В сърцето на лечебните свойства на прополиса стои неговият изключително богат и сложен химичен състав. Особено важно място в състава заемат флавоноидите и другите полифеноли, които определят голяма част от лечебните му свойства. Присъствието на витамини, особено от група В, минерални вещества и микроелементи допълнително обогатява неговата хранителна и терапевтична стойност. Етеричните масла му придават характерния аромат и допринасят за антимикробното му действие.

Антибактериалното действие на прополиса се дължи на синергичното взаимодействие на множество биоактивни съединения, предимно флавоноиди (като пиноцембрин, галангин и кверцетин), фенолни киселини (напр. кафеена киселина и нейните естери) и ароматни съединения [29].

Основните механизми на антибактериалното действие на прополиса включват:

• Нарушаване на целостта и пропускливостта на бактериалната клетъчна мембрана, което води до изтичане на цитоплазменото съдържание и загуба на мембранния потенциал [29]

• Потискане на бактериалната подвижност и ензимната активност, което нарушава жизненоважни метаболитни пътища [29].

• Потискане на образуването на биофилм - критичен фактор на патогенност, който затруднява заздравяването на раните и допринася

за хроничните инфекции [29].

Прополисът проявява широкоспектърна активност както срещу грам-положителни бактерии (напр. S. aureus, Streptococcus spp.), така и срещу грам-отрицателни бактерии (напр. Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli), както и срещу някои гъбички [30,31].

Приложение на прополиса в превръзките за рани:

Прополисът се включва в различни биокомпозитни превръзки за рани поради неговите антибактериални, противовъзпалителни, антиоксидантни и регенеративни свойства. Изследвани са различни подходи:

• Полиуретанови превръзки с покритие съдържащо прополис:

Изследвано е разработването на пореста полиуретанова превръзка за рани, покрита с прополис. Тази превръзка проявява отлична антибактериална активност срещу S. aureus и E. coli, запазвайки висока порьозност, необходима за газообмена и абсорбцията на ексудат, и значително ускорява затварянето на рани в in vivo миши модели в сравнение с контролата без покритие от прополис [32].

• Функционални колаген/хитозан превръзки, с включени прополис и ZnO:

Нов функционален гел за превръзки е разработен чрез включването на наноструктури от цинков оксид, наситени с прополис, в основа от морски колаген и хитозан с цел ускоряване на заздравяването на раните. Структурният анализ е показал, че добавянето на прополис преобразува цинковия оксид от агломерирани сфери в пръчковидни и пластинчати наноструктури с подобрена повърхностна стабилност. Доказано е, че получените нанокомпозитни гелове проявяват значителна синергична антимикробна активност срещу различни патогени, като концентрацията с 10% прополис показва най-високи нива на инхибиране срещу бактерии като E. coli. Тестове in vivo върху плъхове потвърждават, че този функционализиран гел значително ускорява затварянето на рани, постигайки до 94,31% свиване, като същевременно стимулира по-добро отлагане на колаген и реепителизация [5].

Прополисът е ефективен природен антибактериален агент, който действа чрез множество механизми, включително разрушаване на клетъчната мембрана, инхибиране на ензими и потискане на формирането на бактериален биофилм. Включването му в превръзки за рани, като полимерни пени, биоцелулозни мембрани и формулировки с наночастици, осигурява мултифункционален медицински продукт, който едновременно се бори с инфекциите, намалява възпалението и подпомага регенерацията на тъканите.

Заключение:

Анализът на научната литература показва нарастваща необходимост от разработването на ново поколение функционални превръзки за рани, които съчетават добрите механични свойства на целулозните текстилни материали с активна антибактериална защита и стимулиране на оздравителния процес.

Желатиновите хидрогелове са перспективни матрици за приложение при лечение на рани поради своята биосъвместимост, биоразградимост и способност да имитират естествения извънклетъчен матрикс, като същевременно осигуряват възможност за ефективно включване и контролирано освобождаване на биологично активни вещества.

Наноразмерният ZnO е един от най-перспективните метални оксиди за приложение в биомедицината благодарение на широкоспектърното си антибактериално действие, реализирано чрез генериране на реактивни кислородни форми, освобождаване на Zn2+ йони и директно увреждане на

бактериалната клетъчна обвивка.

Литературните данни показват, че комбинирането на ZnO с природни биологично активни вещества, като прополис и екстракт от лайка, води до синергично усилване на антибактериалното действие и едновременно стимулира процесите на регенерация на тъканите, което разширява възможностите за приложение на тези композитни материали при лечение на хронични и инфектирани рани.

Литература:

[1] Chen, Y.; Lu, W.; Guo, Y.; Zhu, Y.; Song, Y. Electrospun Gelatin Fibers Surface Loaded ZnO Particles as a Potential Biodegradable Antibacterial Wound Dressing. Nanomaterials 2019, 9, 525, doi:10.3390/nano9040525.

[2] Shokrollahi, M.; Bahrami, S.H.; Nazarpak, M.H.; Solouk, A. Multilayer Nanofibrous Patch Comprising Chamomile Loaded Carboxyethyl Chitosan/Poly(Vinyl Alcohol) and Polycaprolactone as a Potential Wound Dressing. International Journal of Biological Macromolecules 2020, 147, 547-559, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.067.

[3] Koupai, A.A.; Varshosaz, J.; Tavakoli, M.; Mirhaj, M.; Salehi, S.; Dobakhti, F. Multifunctional Tri-Layer Wound Dressing Containing ZnO Nanoparticles and IGF-1 as an Efficient Biomaterial for Healing of Full Thickness Skin Injuries. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2025, 20, 101039, doi:10.1016/j.ajps.2025.101039.

[4] Motealleh, B.; Zahedi, P.; Rezaeian, I.; Moghimi, M.; Abdolghaffari, A.H.; Zarandi, M.A. Morphology, Drug Release, Antibacterial, Cell Proliferation, and Histology Studies of Chamomile-Loaded Wound Dressing Mats Based on Electrospun Nanofibrous Poly(ε-Caprolactone)/Polystyrene Blends. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2014, 102, 977-987, doi:10.1002/jbm.b.33078.

[5] Zayed, H.S.; Saleh, S.; Omar, A.E.; Saleh, A.K.; Salama, A.; Tolba, E. Development of Collagen-Chitosan Dressing Gel Functionalized with Propolis-Zinc Oxide Nanoarchitectonics to Accelerate Wound Healing. International Journal of Biological Macromolecules 2024, 261, 129665, doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.129665.

[6] Szycher, M.; Lee, S.J. Modern Wound Dressings: A Systematic Approach to Wound Healing. J Biomater Appl 1992, 7, 142–213, doi:10.1177/088532829200700204.

[7] Dhivya, S.; Padma, V.V.; Santhini, E. Wound Dressings - a Review. BioMed 2015, 5, 22, doi:10.7603/s40681-015-0022-9.

[8] Robson, M.C.; Steed, D.L.; Franz, M.G. Wound Healing: Biologic Features and Approaches to Maximize Healing Trajectories. Curr Probl Surg 2001, 38, 72-140, doi:10.1067/msg.2001.111167.

[9] Brumberg, V.; Astrelina, T.; Malivanova, T.; Samoilov, A. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. Biomedicines 2021, 9, 1235, doi:10.3390/biomedicines9091235.

[10] Alberts, A.; Moldoveanu, E.-T.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M. Hydrogels for Wound Dressings: Applications in Burn Treatment and Chronic Wound Care. Journal of Composites Science 2025, 9, 133, doi:10.3390/jcs9030133.

[11] Liang, Y.; He, J.; Guo, B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. ACS Nano 2021, 15, 12687-12722, doi:10.1021/acsnano.1c04206.

[12] Koehler, J.; Brandl, F.P.; Goepferich, A.M. Hydrogel Wound Dressings for Bioactive Treatment of Acute and Chronic Wounds. European Polymer Journal 2018, 100, 1-11, doi:10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046.

[13] Десислава С. Ангелова, Методи за модификация на памучна тъкан с желатин – глутаров алдехид и ZnO наночастици, Дипломна работа, 2022.

[14] Jiang, Y.; O'Neill, A.J.; Ding, Y. Zinc Oxide Nanoparticle-Coated Films: Fabrication, Characterization, and Antibacterial Properties. Journal of Nanoparticle Research 2015, 17.

[15] One Step In-Situ Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles for Multifunctional Cotton Fabrics Available online: https://www.mdpi.com/1996-1944/14/14/3956 (accessed on 29 June 2026).

[16] Mohammed, A.M.; Mohammed, M.; Oleiwi, J.K.; Ihmedee, F.H.; Adam, T.; Betar, B.O.; Gopinath, S.C.B. Comprehensive Review on Zinc Oxide Nanoparticle Production and the Associated Anti-

bacterial Mechanisms and Therapeutic Potential. Nano Trends 2025, 11, 100145, doi:10.1016/j.nwnano.2025.100145.
[17] Zhang, Z.; Ortiz, O.; Goyal, R.; Kohn, J. Biodegradable Polymers. In Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices; Elsevier, 2014; pp. 303-335 ISBN 978-0-323-22805-3.
[18] Alipal, J.; Mohd Pu'ad, N.A.S.; Lee, T.C.; Nayan, N.H.M.; Sahari, N.; Basri, H.; Idris, M.I.; Abdullah, H.Z. A Review of Gelatin: Properties, Sources, Process, Applications, and Commercialisation. Materials Today: Proceedings 2021, 42, 240-250, doi:10.1016/j.matpr.2020.12.922.
[19] Yamada, K.; Tabata, Y.; Yamamoto, K.; Miyamoto, S.; Nagata, I.; Kikuchi, H.; Ikada, Y. Potential Efficacy of Basic Fibroblast Growth Factor Incorporated in Biodegradable Hydrogels for Skull Bone Regeneration. Journal of Neurosurgery 1997, 86, 871-875, doi:10.3171/jns.1997.86.5.0871.
[20] Xuemin Hu. Application of Dyeing Method in Preparation of Collagen Modified Cotton, 5th International Conference on Advanced Design and Manufacturing Engineering (ICADME 2015)
[21] Johnston-Banks, F.A. (1990). Gelatine. In: Harris, P. (eds) Food Gels. Elsevier Applied Food Science Series. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-0755-3_7
[22] Petros, Seblewongel, Tesfaye, Tamrat, Ayele, Million, A Review on Gelatin Based Hydrogels for Medical Textile Applications, Journal of Engineering, 2020, 8866582,12. https://doi.org/10.1155/2020/8866582
[23] Xiaoxu Teng, Lili Wang, Wei Ma, Shufen Zhang, Jinzong Yang. Preparation of cationic cotton with two-bath pad-bake process and its application in salt-free dyeing. Carbohydrate Polymers, Vol. 1 (2009), P.783
[24] Yamamoto, M.; Ikada, Y.; Tabata, Y. Controlled Release of Growth Factors Based on Biodegradation of Gelatin Hydrogel. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2001, 12, 77–88, doi:10.1163/156856201744461.
[25] Kazemi, M. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Matricaria Recutita. International Journal of Food Properties 2014, doi:10.1080/10942912.2014.939660.
[26] Shivananda Nayak, B.; Sivachandra Raju, S.; Chalapathi Rao, A.V. Wound Healing Activity of Matricaria Recutita L. Extract. Journal of Wound Care 2007, doi:10.12968/jowc.2007.16.7.27061.
[27] Kazemian, H.; Ghafourian, S.; Sadeghifard, N.; Houshmandfar, R.; Et., A. In Vivo Antibacterial and Wound Healing Activities of Roman Chamomile (Chamaemelum Nobile). Infectious Disorders - Drug Targets 2018, doi:10.2174/1871526516666161230123133.
[28] Jarrahi, M. An Experimental Study of the Effects of Matricaria Chamomilla Extract on Cutaneous Burn Wound Healing in Albino Rats. Natural Product Research 2008, doi:10.1080/14786410701591713.
[29] Oryan, A.; Alemzadeh, E.; Moshiri, A. Potential Role of Propolis in Wound Healing: Biological Properties and Therapeutic Activities. Biomedicine & Pharmacotherapy 2018, doi:10.1016/j.biopha.2017.12.069.
[30] Machado Velho, J.C.; França, T.A.; Malagutti-Ferreira, M.J.; Albuquerque, E.R.; Lívero, F.A.D.R.; Soares, M.R.; Soares, A.E.E.; Ribeiro-Paes, J.T. Use of Propolis for Skin Wound Healing: Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Dermatol Res 2022, 315, 943–955, doi:10.1007/s00403-022-02455-8.
[31] Marquele-Oliveira, F.; da Silva Barud, H.; Torres, E.C.; Machado, R.T.A.; Et., A. Development, Characterization and Pre-Clinical Trials of an Innovative Wound Healing Dressing Based on Propolis (EPP-AF®)-Containing Self-Microemulsifying Formulation Incorporated in Biocellulose Membranes. International Journal of Biological Macromolecules 2019, doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.05.135.
[32] Khodabakhshi, D.; Eskandarinia, A.; Kefayat, A.; Rafienia, M.; Et., A. In Vitro and in Vivo Performance of a Propolis-Coated Polyurethane Wound Dressing with High Porosity and Antibacterial Efficacy. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2019, doi:10.1016/j.colsurfb.2019.03.010.