



'26

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 67
бр. 4 (септембар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93

Век од рођења

академика
Драгомира Виторовића
(1926-2015)

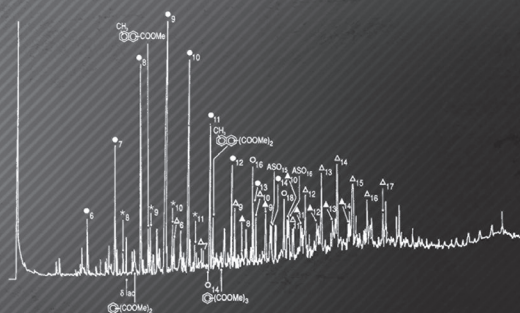


Fig. 1. Gas chromatogram of ether-soluble acids K4 obtained by oxidation of Estonian kukersite kerogen (fourth fraction). Methyl-esters: (O) — *n*-monocarboxylic acids; (●) — *n*- α,ω -dicarboxylic acids; (+) — α -methylcarboxylic acids; (□) — branched dicarboxylic acids; (△) — alkyltricarboxylic acids; (▲) — alkyltetracarboxylic acids; ASOn — *n*-alkylsuccinic acids with O-function in alkyl-chain; 7- and 8-lac — 7- and 8-lactones; *n* — total number of C atoms.

**Водећег органског геохемичара
друге половине двадесетог века**

hp.shd.org.rs

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Editor-in-Chief
DRAGICA D. TRIVIĆ

Volume 67
NUMBER 4
(September)

Deputy Editor-in-Chief
**VESNA D. MILANOVIĆ
MAŠTRAPOVIĆ**

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

број 4
септембар

Годиште 67

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Драгица Д. Тривић

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Весна Д. Милановић Маштраповић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Душанка М. Милојковић Опсеница,
Тамара Р. Тодоровић, Игор М. Опсеница,
Милан Р. Николић, Ксенија Стојановић,
Александра Дапчевић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР
Иван Гутман, Душан Сладић, Снежана Зарић, Сузана
Јовановић Шанта, Драган Марковић, Радомир Саичић,
Мелина Калагасидис Крушић, Живорад Чековић
(председник)

Web site: <https://hp.shd.org.rs/>

e-mail редакције: hempred@chem.bg.ac.rs

Припрема за штампу и штампа:
РИЦ графичког инжењерства
Технолошко-металуршки факултет
Београд, Карнегијева 4

Насловна страна:
Слободан и Горан Ратковић
RatkovicDesign
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Андрија ГИГИЋ, Ана КЕСИЋ, Јована БОГОЈЕСКИ,
Andrija GIGIĆ, Ana KESIĆ, Jovana BOGOJESKI
ПРИМЕНА MOF-а У ПРОЦЕСУ УНАПРЕЂИВАЊА
КВАЛИТЕТА ВОДЕ
*APPLICATION OF MOFs IN THE PROCESS OF IMPROVING
WATER QUALITY* 102

Бојана БАШЧАРЕВИЋ
Bojana BASCAREVIC
КАЛЦИЈУМ-ФОСФАТ КАО МАТЕРИЈАЛ У ИЗГРАДЊИ
КОШТАНОГ ТКИВА
*CALCIUM PHOSPHATE AS A MATERIAL FOR
BONE TISSUE ENGINEERING* 112

Ђорђе Д. ЈАНКОВИЋ
Đorđe D. JANKOVIĆ
КАДА ВИРУСИ ПОСТАНУ ЛЕК: ОНКОЛИТИЧКИ
ВИРУСИ У ТЕРАПИЈИ РАКА
*WHEN VIRUSES BECOME A MEDICINE: ONCOLYTIC
VIRUSES IN CANCER THERAPY* 115

ВЕСТИ из / за ШКОЛЕ

Ивана МИЋИЋ
Ivana MIĆIĆ
ИНТЕРАКТИВНИ МОДЕЛ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ
У ФУНКЦИЈИ РАЗВОЈА МЕЂУПРЕДМЕТНИХ
КОМПЕТЕНЦИЈА: МОДИФИКОВАНИ ESCAPE ROOM
ПРИСТУП У ОКВИРУ ФЕСТИВАЛА НАУКЕ
*INTERACTIVE CHEMISTRY TEACHING MODEL
FOR DEVELOPING CROSS-CURRICULAR
COMPETENCIES: A MODIFIED ESCAPE ROOM
APPROACH WITHIN THE SCIENCE FESTIVAL* 124



УВОДНИК

Драги читаоци *Хемијској ђреїлега*,

Овогодишњи резултати наших младих хемичара на 58. Међународној хемијској олимпијади, одржаној у Ташкенту (Узбекистан) од 10. до 19. јула 2026. године, поново су показали да Србија има ученике способне за врхунска достигнућа у хемији: Андреј Дробњаковић, ученик Математичке гимназије у Београду, освојио је сребрну медаљу, бронзане медаље освојили су Филип Килибарда, ученик Математичке гимназије, и Марко Бранковић, ученик Гимназије Бора Станковић у Нишу. Ирина Алимпијевић, ученица Математичке гимназије, награђена је похвалницом. Ментори тима Србије били су професор емеритус др Душан Сладић и доцент др Душан Маленов са Универзитета у Београду-Хемијског факултета. Ови резултати заслужују велико признање ученицима, њиховим наставницима и свима који систематски подржавају развој младих талената.

Међутим, недавно представљена шира слика образовних постигнућа изазива сасвим другачији утисак. Према последњим објављеним резултатима PISA истраживања, спроведеног 2025. године, петнаестогодишњаци у Србији постигли су резултате значајно испод просека OECD-а у природним наукама, математици и читању. У односу на PISA 2022, пад је забележен у свим областима, а највећи је у читалачкој писмености.

Овај контраст није разлог за супротстављање олимпијског успеха и PISA резултата, јер они мере различите аспекте знања и способности. Напротив, он нас подсећа на потребу да истовремено развијамо и изузетне таленте и научну писменост свих ученика.

Како савремена хемија може да допринесе решавању једног од важних еколошких проблема – загађења воде? У чланку *Примена MOF-а у процесу унајпређивања квалитетна воде*, Андрија Гигић, Ана Кесић и Јована Богојески представљају метал-органске оквире (*eng. Metal-Organic Frameworks, MOF*), кристалне порозне материјале чија се структура може прилагођавати различитим применама. Посебну пажњу аутори посвећују њиховој примени у уклањању загађујућих супстанци из отпадних вода, а нарочито метиленског плавог и метил-оранжа. Истовремено, чланак указује и на изазове њихове примене, пре свега на потребу развоја хемијски стабилних и еколошки прихватљивих материјала.

Како хемија повезује структуру материјала са функционисањем живог организма показује нам рад *Калцијум-фосфат као материјал у израдањи*

кошћаног ткива, ауторке **Бојане Башчаревић**. Кост није само механичка потпора организма већ сложен материјал чија својства произлазе из интеракције органске и неорганске фазе. Ауторка посебну пажњу посвећује калцијум-фосфату и хидроксипатиту, њиховој кристалној структури, саставу и растворљивости, као и разликама између минералне компоненте костију и зуба. У оквиру чланка постепено се од основних хемијских појмова стиже до савремених материјала и регенеративне медицине, и показује како знање хемије добија конкретну примену у биомедицини.

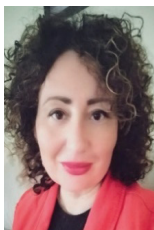
Могу ли вируси, уместо да буду узрочници болести, постати средство за њихово лечење? На то питање одговор тражи **Ђорђе Д. Јанковић** у раду *Када вируси постојану лек: онколитички вируси у терапији рака*. Онколитички вируси су модификовани тако да селективно инфицирају и уништавају туморске ћелије, док здраве ћелије настоје да поштеде. У раду су објашњени механизми којима се постиже туморска селективност, начини примене ових вируса и њихова интеракција са имунским системом. Представљени су и примери вируса који су стигли до различитих фаза клиничких испитивања. Истовремено, аутор указује на бројне препреке које још ограничавају примену виротерапије. Чланак тако пружа увид у једно од занимљивих подручја савремене биомедицине, на пресеку вирусологије, молекуларне биологије, хемије и медицине.

Може ли кабинет за хемију да постане простор у коме ученици истражују, решавају проблеме, сарађују и истовремено „откључавају” тајну шифру? Рад *Интерактивни модел настава хемије у функцији развоја међуљегметних компетенција: модификовани Escape Room ђписиј у оквиру Фестивала науке*, ауторке **Иване Мићић**, представља управо такав приступ. У оквиру Фестивала науке у Гимназији у Ивањици, ученици седмог и осмог разреда пролазили су кроз седам експерименталних станица, демонстрациони кутак и дигиталну станицу са симулацијама. Посебна вредност овог приступа је вршњачко учење: гимназијалци су преузели улогу ментора и демонстратора, док су млађи ученици били активни истраживачи. Евалуација активности показала је веома висок степен задовољства учесника.

Драгица Д. Тривић



ЧЛАНЦИ



Андрија ГИГИЋ, Универзитет у Крагујевцу,
Природно-математички факултет

Ана КЕСИЋ, Универзитет у Крагујевцу,
Институт за Информационе технологије

Јована БОГОЈЕСКИ, Универзитет у Крагујевцу,
Природно-математички факултет

Е-пошта: andrija.gigic@pmf.kg.ac.rs,
akesic@uni.kg.ac.rs, jovana.bogojeski@pmf.kg.ac.rs

ПРИМЕНА MOF-а У ПРОЦЕСУ УНАПРЕЂИВАЊА КВАЛИТЕТА ВОДЕ

ИЗВОД

Један од главних извора загађења воде је испуштање неискоришћених боја из различитих индустријских процеса без примене одговарајућих третмана. У том контексту, различити начини за уклањање боја су развијени и испитани. Међу њима су метал-органски оквири (*eng. Metal-Organic Frameworks*, MOF) као ефикасни агенси за пречишћавање воде. Овај рад пружа кратак преглед о метал-органским оквирима и њиховој примени у пречишћавању и уклањању метиленског пигмента и метил-оранжа из отпадних вода.

Кључне речи: MOF, прерада отпадне воде, пречишћавање воде, метил-оранж, метиленско плаво

УВОД

Са сталним порастом броја становника на планети и убрзаним развојем друштва и индустрије, свет се суочава са ослобађањем различитих загађујућих супстанци у водене екосистеме. Повећани индустријски и антропогени утицаји на водене ресурсе довели су до значајног опадања њиховог квалитета (Qin et al., 2019; Wang & Zhang, 2019). Данас је велики проценат вода загађен и неупотребљив без претходног третмана.

Природна водена станишта, која би требало да буду извор чисте воде, у великој мери су нарушена или уништена, што доводи до тога да значајан део светске популације нема редован приступ води за пиће и одржавање основних хигијенских потреба. Степен третмана отпадних вода значајно варира између различитих земаља. Према новијим глобалним извештајима УН-а (*eng. UN-Water*), око 76 % укупних отпадних вода обухваћених статистиком пролази кроз неки облик пречишћавања (при чему се 60 % пречишћава безбедно), док се код индустријских отпадних вода пречишћава свега 38 %, а чак 42 % отпадних вода из

домаћинства и даље остаје небезбедно пречишћено пре испуштања у животну средину (UN-Water, 2024).

Према подацима из базе AQUASTAT, Организација за храну и пољопривреду Уједињених нација (FAO) процењује да се на глобалном нивоу годишње потроши око 3928 km³ свеже воде. Од те запремине, приближно 56 % се враћа у животну средину као отпадна вода у облику комуналних и индустријских отпадних вода, као и пољопривредних дренажних вода (Ahmed et al., 2021).

ВОДА ПОД ЛУПОМ – ДА ЛИ ЈЕ ЗАИСТА ЧИСТА НАКОН ПРЕЧИШЋАВАЊА?

Типична постројења за пречишћавање отпадних вода укључују неколико фаза обраде. Примарни третман служи за уклањање чврстог материјала, секундарни третман за разградњу раствореног и суспендованог органског материјала, као и једињења азота и фосфора, док се терцијарни третман примењује за елиминацију нитрата и одређених органских молекула коришћењем микрофилтрације или синтетичких мембрана (Carr et al., 2016). У Европи се 1,5 % отпадних вода обрађује уклањањем чврстог материјала (2017. године: 3,1 %), 23,6 % обрађује се уклањањем органских супстанци (2017: 28,5 %), 63,7 % обрађује се уклањањем хранљивих супстанци, а 11,3 % отпадних вода се обрађује према строгим захтевима прописаним Директивом ЕУ о пречишћавању комуналних отпадних вода (2017: 68,4 % је било обрађено за уклањање хранљивих супстанци и према строгим стандардима заједно) (EurEau 2021).

Третмани воде заснивају се на комбинацији физичких, хемијских и биолошких процеса. Физички процеси омогућавају уклањање токсичних супстанци коришћењем природних сила, као што је гравитација и применом физичких баријера, попут филтера или мембрана. Хемијски процеси пречишћавања отпадних

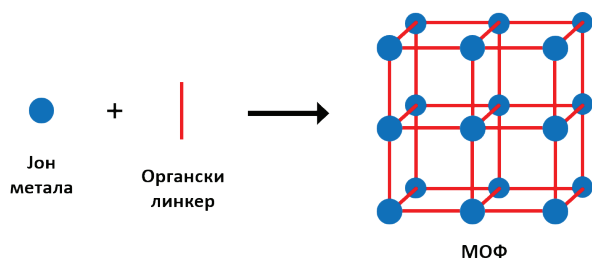
вода се заснивају на уклањању појединих растворних материјала: хемијским таложењем, јонском изменом, оксидацијом, продувавањем гаса и адсорпцијом. Биолошки процеси могу бити аеробни или анаеробни, у зависности од врсте микроорганизама који учествују у разградњи загађујућих супстанци. Аеробни процеси су чешће примењивани и могу се одвијати на два начина: са суспендованом микрофлором, као што је активни муљ, или са имобилисаном микрофлором на носачу, што је карактеристично за биолошку филтрацију. Поред тога, ултраљубичаста (UV) светлост се често користи за дезинфекцију воде, обезбеђујући елиминацију микроорганизама.

Иако савремени системи за пречишћавање отпадних вода постижу висок степен уклањања загађујућих супстанци кроз физичке, хемијске и биолошке процесе, питање „*да ли је вода заиста чиста*” и даље остаје актуелно. Присуство загађујућих супстанци у траговима, отпорних органских једињења и остатака фармацеутских супстанци често захтева примену напредних третмана, који нису увек део стандардних процедура. Стога је континуирано унапређивање метода пречишћавања, праћено ригорозном контролом квалитета воде, од кључне важности за обезбеђивање здраве и безбедне животне средине.

Последњих година бројне студије истражују нове процесе за уклањање различитих једињења из воде. Међу тим методама издвајају се сонодеградација, биодеградација, неорганска хетерогена катализа, третман активним угљем, као и употреба метал-органских умрежених структура, познатих као метал-органски оквири (*eng. Metal-Organic Frameworks - MOF*) (Lal et al., 2024).

ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАЛ-ОРГАНСКИХ ОКВИРА (MOF)

Током последње две деценије посебну пажњу привлачи класа кристално порозних материјала, позната као метал-органски оквири. Ови материјали се структурно састоје од јона метала или кластера метала који су повезани различитим органским лигандима (линкерима) путем координационих веза, формирајући кристалне структуре у једној, две или три димензије (1D, 2D, 3D). На Слици 1 дат је шематски приказ компоненти и коначне структуре MOF-a (Yaghi et al., 2003; Férey, 2008; MacGillivray, 2010).

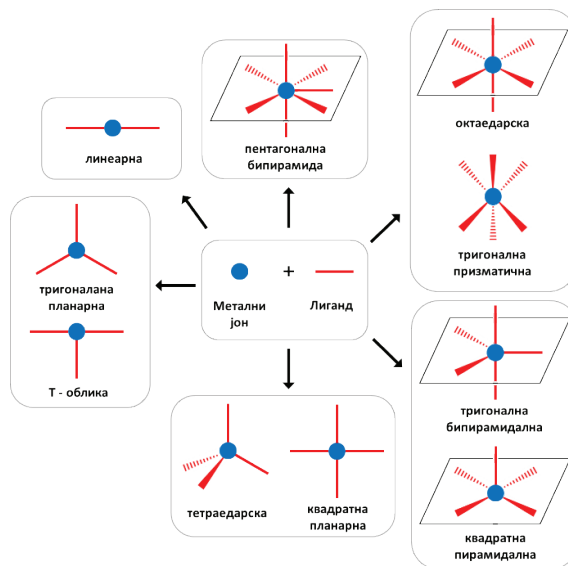


Слика 1. Шематски приказ структуре и састава метал-органских оквира

Секундарне градивне јединице (СГЈ, *eng. Secondary Building Units - SBU*) представљају кључне елементе у изградњи метал-органских оквира. Ове јединице се састоје од јона метала и атома кисеоника, који су међусобно повезани органским лигандима, најчешће карбоксилатним или сличним негативно наелектрисаним јонима. Комбинацијом ових компоненти на специфичан начин формирају се тродимензионалне мреже које одговарају структури MOF-a.

Будући да је тешко предвидети коначну геометрију MOF-a само на основу избора линкера и јона метала или кластера метала, концепт СГЈ се показао изузетно корисним у дизајну ових структура. СГЈ омогућавају контролисано повезивање компоненти, што олакшава креирање материјала са жељеним својствима. Овај приступ се често користи за оптимизацију порозности, стабилности и функционалности MOF-a, чиме се отварају нове могућности за њихову примену у различитим областима као што су складиштење гасова, катализатори и пречишћавање воде (Rowsell & Yaghi, 2004).

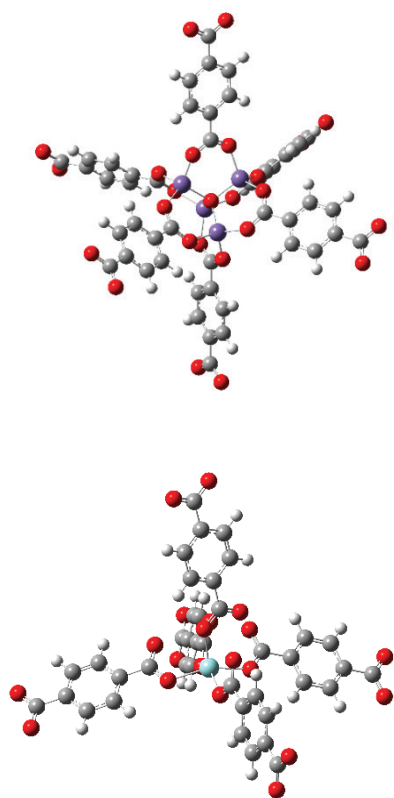
У структури метал-органских оквира, прелазни метали се најчешће користе као неорганске компоненте, јер њихова координациона својства значајно доприносе обликовању коначне геометрије материјала. Јони метала или кластери служе као централне тачке које се повезују са органским лигандима, формирајући различите тродимензионалне мреже. Избор прелазног метала, као и његовог оксидационог стања, има кључну улогу у дефинисању геометрије координационог центра, што директно утиче на морфологију и функционалност MOF-a. Геометрије које се могу јавити у овим структурама укључују широк спектар облика: линеарна геометрија, Т-облик и Y-облик, тетраедарска, квадратно-планарна, квадратно-пирамидална, тригонална бипирамидална, октаедарска, тригонално-призмична и пентагонално-бипирамидална геометрија. Разноврсност геометријских облика (Слика 2) омогућава прецизно дизајнирање MOF-a са специфичним својствима, прилагођеним за различите примене као што су катализатори, складиштење гасова, сензори и апсорпција загађујућих супстанци (Gangu et al., 2016).



Слика 2. Координационе геометрије прелазних метала

За синтезу MOF-а најчешће се користе јони прелазних метала као што су: Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mo^{2+} , Fe^{2+} , а поред њих у мањој мери се користе јони лантаноида који имају велике координационе бројеве (8-11) и флексибилну координациону геометрију (Cui et al., 2016; Pagis et al., 2016).

Један од првих и најпознатијих метал-органских оквира је MOF-5 (Слика 3), који представља важан корак у развоју ове класе материјала. MOF-5 се састоји од тетраедарских ZnO_4 секундарних градивних јединица, које су међусобно повезане бензен-дикарбоксилним лигандима, познатим као терефталатни дијони. Ове компоненте формирају симетричну кубичну решетку, која обезбеђује високу порозност и значајну површину за примене као што су складиштење гасова и катализатора. Zr^{4+} се користи за синтезу UiO-66 (Слика 3), једног од најстабилнијих MOF-а, познатог по својој отпорности на топлоту и влагу. Al^{3+} је основа за MIL-53, који је препознатљив по својој флексибилности и способности да прилагоди своју структуру у зависности од адсорбованих молекула. Cr^{3+} се налази у MIL-101, MOF-у са изузетно великом специфичном површином и запремином пора, што га чини идеалним за складиштење и сепарацију гасова (Yaghi, et al., 1995; Rocío-Bautista et al., 2019).



Слика 3. Делови структура MOF-5 и UiO-66 (боје куглица одговарају атомима, односно јонима, на следећи начин: сива-угљеник, црвена-кисеоник, светло плава-цирковијум, љубичаста-цинк)

Метал-органске умрежене структуре истичу се изузетном порозношћу, која може премашити 50 % укупне запремине самог материјала. Њихова специфична површина варира у широком опсегу од 1000 до 10.000 m^2/g , што значајно надмашује традиционалне порозне материјале, попут зеолита (Furukawa et al., 2013).

Једна од главних предности MOF-ова је присуство и органских и неорганских компоненти у њиховој структури. Овај јединствени спој омогућава прецизно подешавање величине, облика и структуре пора, као и модификацију хемијског окружења унутар мреже, чиме се постижу специфична својства прилагођена захтевима конкретне примене. Додатна флексибилност може се постићи различитим хемијским модификацијама и функционализацијом, укључујући калемљење функционалних група на површину или унутрашње зидове пора. Захваљујући готово неограниченим могућностима комбиновања органских линкера и неорганских градивних јединица, могуће је дизајнирати MOF материјале са различитим структурним и хемијским карактеристикама, што их чини погодним за широк спектар примена, укључујући складиштење и сепарацију гасова, катализу, сензоре, филтрацију и уклањање загађујућих супстанци. Управо ова синтетичка флексибилност издваја MOF-ове од других порозних материјала, попут зеолита и активног угљеника. Иако су зеолити кристални и микропорозни материјали, они су у потпуности неоргански, што ограничава могућности њихове хемијске модификације и прилагођавања специфичним применама (Sumida et al., 2012).

Повезивањем јона метала и органских молекула стварају се добро дефинисане мрежне структуре, односно решетке, са крутим и прецизно формираним порима. Ове поре карактерише висока стабилност, што омогућава да структура остане очувана чак и након уклањања молекула растварача или других „гостију“ који испуњавају поре током синтезе. Овај феномен доводи до трајне порозности материјала, што је једно од његових најзначајнијих својстава. Међутим, у раним фазама истраживања метал-органских мрежа, примећено је да су неке структуре склоне урушавању након уклањања молекула растварача. То је изазвало сумње у могућност примене ових материјала у индустријским условима, јер је њихова стабилност била критичан фактор за одржавање функционалности. Захваљујући интензивним истраживањима водећих научника широм света, развијени су хемијски стабилни MOF-ови који могу да задрже своје структуре чак и након уклањања молекула гостију (Peplow, 2015).

Поред наведених примена, MOF-ови се све више истражују и у областима као што су одвајање и пречишћавање супстанци, горивне ћелије, испорука лекова, сакупљање светлости, фотокатализа и биокатализа, што додатно потврђује њихов широк потенцијал за примену (Lee et al., 2011; Zhang et al., 2013; Kumar et al., 2015; Qiu et al., 2018; Zhao et al., 2018; Bilal et al., 2019; Rojas et al., 2019; Vilela et al., 2019).

Посебно значајну област примене представља уклањање загађујућих супстанци из отпадних вода.

Поред адсорпционих својстава, одређени MOF-ови имају активна места која омогућавају хемисорпцију или каталитичку деградацију загађујућих супстанци. Њихова способност да остварују специфичне интеракције са молекулима гостију и да селективно адсорбују или катализују трансформацију молекула различитих величина и облика чини их погодним за развој напредних система за деконтаминацију воде. Додатну предност представља могућност обликовања MOF-ова у различите макроскопске форме, попут монолита, пелета, мембрана и стубова, што олакшава њихову интеграцију у уређаје за пречишћавање воде. Могућност синтезе ових материјала у већим количинама додатно повећава њихов потенцијал за примену у индустријским процесима (Yang & Gates, 2019).

НОМЕНКЛАТУРА МЕТАЛ-ОРГАНСКИХ ОКВИРА

Током последње три деценије, истраживачи су користили различите називе за ову врсту порозних материјала, што је резултат недостатка опште прихваћене дефиниције. Првобитно су били познати као порозни координациони полимери (*eng. porous coordination polymer* - PCP), што је одражавало њихову основну структуру. Након тога, термин порозна координациона мрежа (*eng. porous coordination network* - PCN) уведен је да би боље описао њихову мрежасту архитектуру. Данас се најчешће користи назив метал-органски оквири, овај термин истиче специфичну комбинацију јона метала и органских молекула као основних елемената њихове структуре, као и њихову изузетну функционалност и примену у различитим областима (Li et al., 2012).

Метал-органски оквири су нумерисани хронолошки по редоследу откривања (нпр. MOF-2, MOF-74, MOF-253), а касније су добијали називе по универзитетима на којима су материјали синтетисани и истраживачима који су их синтетисали, на пример, UiO-66 (Универзитет у Ослу, *eng. University of Oslo*), MIL (Институт за материјале Лавоисиер, *eng. Materials Institute Lavoisier*), HKUST (Хонгконшки универзитет науке и технологије, *eng. Hong Kong University of Science and Technology*), ITQMOF (Институт Технологије Квимики метал-органски оквир, *eng. Instituto de Tecnología Química metal-organic framework*), SNU (Национални универзитет у Сеулу, *eng. Seoul National University*), JUC (Јилин Универзитет Кина, *eng. Jilin University China*), CUK (Кембриџ универзитет KRICT, *eng. Cambridge University KRICT*) и POST (Универзитет науке и технологије Поханг, *eng. Pohang University of Science and Technology*), итд.

Постоје и бројни MOF-ови који су добили називе према групи која их изграђује или према некој карактеристици везаној за конкретан материјал: MCP (микропорозни координациони полимер, *eng. microporous coordination polymer*), ZMOF (метал-органски оквири слични зеолиту - *eng. zeolite-like metal-organic framework*), ZIF (зеолитски имидазолатни оквир - *eng. zeolitic imidazolate framework*), MPF (метал пептидни оквир - *eng. metal peptide framework*), MAF (метал азолатни оквири - *eng. metal azolate frameworks*),

mesoMOF (мезопорозни метал-органски оквир - *eng. mesoporous metal-organic framework*), и bio-MOF или MBioF (оквир металбиомолекула - *eng. metalbiomolecule framework*).

УПОТРЕБА MOF-а У ПРЕЧИШЋАВАЊУ ВОДЕ

Метал-органски оквири представљају нову и изузетно перспективну класу порозних материјала, са великим потенцијалом за елиминацију загађујућих супстанци из воде. Ови материјали могу уклањати загађујуће супстанце путем селективне апсорпције или каталитичке деградације, што их чини идеалним за примену у системима за пречишћавање воде. Кључ њихове ефикасне примене је у стабилности MOF-ова у различитим радним условима, посебно при температурним осцилацијама и у присуству воде и других загађујућих супстанци.

Иако је пријављен велики број MOF-ова и њихових композита за пречишћавање воде, примена је често ограничена због токсичних компоненти које се користе у њиховој синтези. Многи од ових MOF-ова садрже токсичне метале, попут кадмијума, хрома, сребра и кобалта, или користе органске молекуле као што су пирозин и 4,4'-бипиридин, који такође могу бити штетни по животну средину.

Стога је велики изазов у развоју MOF-ова за третман воде синтеза еколошки прихватљивих и хемијски стабилних материјала. Напори истраживача усмерени су ка креирању MOF-ова од нетоксичних метала (нпр. гвожђе, алуминијум, цирконијум) и органских компоненти које су биоразградиве, чиме се унапређује њихова одрживост и безбедност у индустријској примени. Овакв приступ отвара могућности за развој иновативних решења у борби против загађења воде, доприносећи како заштити животне средине, тако и побољшању квалитета воде за пиће.

Метал-органске умрежене структуре користе се у пречишћавању воде за уклањање неорганских загађујућих супстанци (као што су арсен, селен, флуор, жива, хром, итд) и органских загађујућих супстанци (као што су органоарсен, ароматична једињења, боје, феноли, шећери, фармацеутски производи, производи за личну негу и хербициди/пестициди).

Њихова својства која их чине изузетно погодним за елиминацију загађујућих супстанци у третману отпадних вода укључују:

- велику специфичну површину и запремину пора, што омогућава висок капацитет адсорпције;
- присуство активних места, где полутанти могу бити хемисорбовани или хемијски деградирани;
- стабилност у воденим срединама код одређених MOF-ова;
- могућност функционализације пора, што омогућава специфичне интеракције домаћин-гост;
- прилагодљивост структуре, чиме се постиже селективна адсорпција или катализа у зависности од облика молекула;

- синтеза у великим размерама, што их чини практичним за индустријске примене;
- флексибилност у обликовању, укључујући монолите, пелете, мембране или стубове, што омогућава њихову интеграцију у уређаје за деконтаминацију (Yang & Gates, 2019).

Током година постигнут је велики напредак у дизајнирању нових MOF-а који су стабилни у воденој средини дужи временски период и на различитим pH вредностима (Khan et al., 2020).

Механизам уклањања загађујућих супстанци помоћу MOF-а (Схема 1) најчешће укључује π - π интеракције, водоничне везе, киселинско-базне и електростатичке интеракције, као и хидрофобне ефекте (Tong et al., 2013; Hasan & Jhung, 2015).

БОЈЕ У ОТПАДНИМ ВОДАМА

Брзи напредак у индустријализацији у последњих неколико година повећао је испуштање загађујућих супстанци у животну средину (Das & Dey, 2020). Један од најчешћих органских загађујућих супстанци су ароматичне органске боје које долазе из индустрије. Ослобођене боје као и њихови производи настали током разградње су токсични, канцерогени или мутагени за животну средину, и многи остају у животnoj средини током дужег временског периода (нпр. време полу-распада боје реактивно плаво 19, *eng.* Reactive Blue 19, је око 46 година) (НАО et al., 2000). Од светске производње боја (скоро 800 000 t годишње), око 10-15 % доспева у животну средину (Hassaan & El Nemr, 2017).

Синтетичке боје су широко коришћене у текстилној, прехранбеној, козметичкој индустрији и индустрији боја и лакова. Међутим, њихова појава у животnoj средини представља значајан еколошки и здравствени проблем. Ове боје често садрже токсичне функционалне групе, као што су amino и ароматичне групе, које могу да учествују у разним хемијским реакцијама и формирају још токсичније деривате. Поред тога, многе синтетичке боје садрже тешке метале, укључујући кадмијум, бакар, олово, хром, кобалт и цинк, који се акумулирају у организмима и доводе до хроничних тровања (Sriram et al., 2019; Zhou et al., 2019). Заступљеност ових токсичних једињења у отпадним водама индустријског порекла има далекосежне последице по животну средину и здравље људи. Боје не само што смањују продор светлости у водене екосистеме, већ и ремете фотосинтезу водених биљака, што може довести до дестабилизације читавих екосистема. Са здравственог аспекта, дуготрајна изложеност бојама кроз контаминирану воду може проузроковати оштећења коже, неуролошке поремећаје, мутације ДНК, као и дисфункцију бубрега, јетре, нервног и репродуктивног система (Kadirvelu et al., 2003). Поред тога, бројне студије су показале да су синтетичке боје повезане са алергијским реакцијама, астмом, хормонским дисбалансом, а у екстремним случајевима и развојем малигних тумора и карцинома (Tan et al., 2015). Због свега наведеног, неопходно је ефикасно уклањање боја из отпадних вода пре њиховог испуштања у водене системе, како би се спречило дугорочно загађење и заштитили здравље људи и опстанак водених организама. У том контексту, применом савремених метода третмана, као што су адсорпција, напредни оксидациони процеси и коришћење метал-органских оквира, може се значајно побољшати ефикасност уклањања ових штетних једињења (Tambat et al., 2018; Sriram et al., 2022).

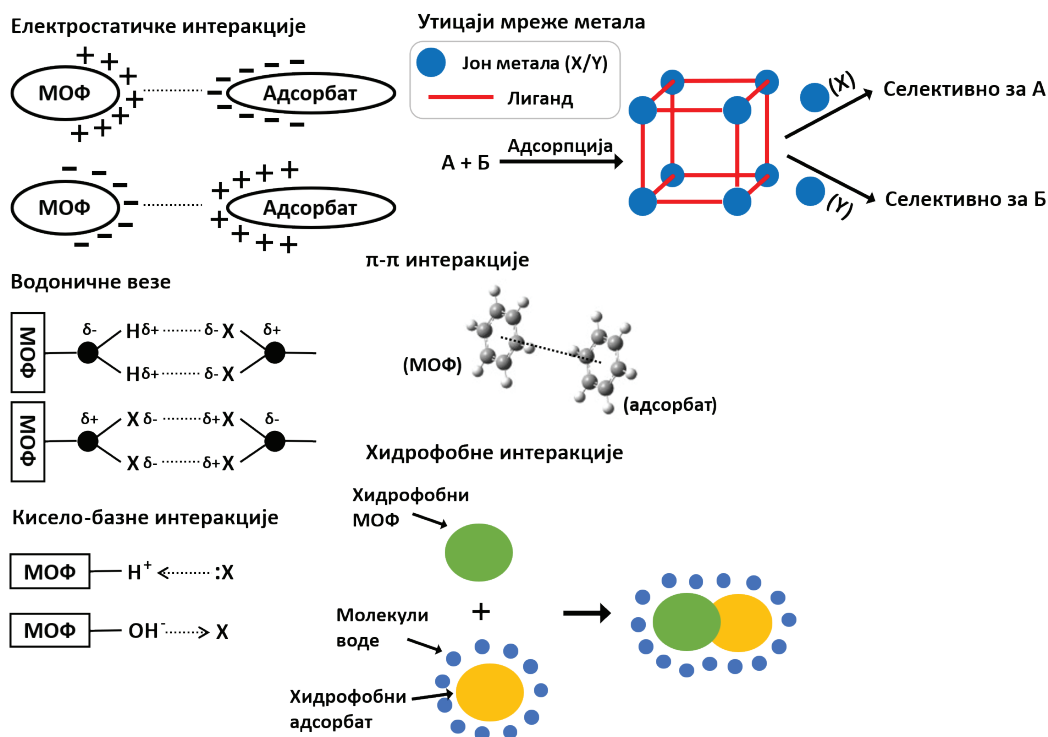


Схема 1. Шематски приказ могућих интеракција између MOF-а и загађујућих супстанци

Међу бројним техникама за пречишћавање воде, адсорпција се издваја као једна од најперспективнијих метода захваљујући својој једноставности, лакоћи примене, економичности и високој ефикасности. Једна од њених највећих предности је могућност регенерације адсорбента, што омогућава вишеструку употребу и смањење оперативних трошкова. Поред тога, за разлику од неких других метода, адсорпција не доводи до формирања токсичних нуспроизвода, чиме се додатно смањује ризик од секундарног загађења. Међутим, ефикасност процеса зависи од различитих фактора, укључујући рН вредност воде. Уклањање боја при екстремно ниским рН вредностима (испод 3) и високим (изнад 8) може довести до нежељених хемијских реакција и стварања нестабилних једињења која могу бити штетна за животну средину. Због тога се адсорпција најчешће изводи у распону рН вредности који је еколошки прихватљив и оптималан за постизање максималне ефикасности третмана (Yagub et al., 2014; Kumeria et al., 2015; Sriram et al., 2020; Supriya et al., 2020).

У пречишћавању воде коришћени су многи адсорбенти као што су синтетички силицијум-диоксид, природни силицијум-диоксид, биомаса, зеолити, целулоза, наноматеријали, биоугаљ, глине, хитозан, полимери и ксерогел (Sriram et al., 2022). Међутим, њихови недостаци су: низак капацитет адсорпције, ниска селективност и лоша могућност поновне употребе. Стога, су неопходна истраживања нових врста адсорбената са већим капацитетом адсорпције и могућности поновне употребе.

УПОТРЕБА MOF-а У УКЛАЊАЊУ БОЈА ИЗ ОТПАДНЕ ВОДЕ

Метиленско плаво (МП)

Метиленско плаво (МП) је једна од најзаступљенијих катјонских боја која се широко користи у текстилној индустрији за бојење памука, свиле, вуне, хартије и дрвета, захваљујући свом интензивном контрасту и доброј видљивости боје (Sriram et al., 2020). Ова боја има моларну масу од 319,8 g/mol и максималну таласну дужину апсорпције ($\lambda_{\max}$) на 663 nm, због чега се лако идентификује у анализама загађене воде. Иако је метиленско плаво корисно у индустријским процесима, његово присуство у животној средини представља озбиљан ризик по здравље. Високе концентрације ове боје у води могу довести до бројних штетних ефеката, укључујући жутицу, прекомерно знојење, срчане тегобе, иритацију очију, мучнину, повраћање, па чак и неуролошке поремећаје попут квадриплегије (Rafatullah et al., 2010). Поред тога, дуготрајна изложеност МП може проузроковати оксидативни стрес и оштећење ћелија, што може довести до хроничних здравствених проблема. С обзиром на токсичност МП у воденим екосистемима, неопходно је применити ефикасне методе уклањања из отпадних вода. Напредне технологије третмана, као што су адсорпција, фотокатализа и биолошка разградња, играју кључну улогу у смањењу загађења и заштити животне средине.

У студијама које су спровели Аурора (Arora et al., 2019) и Паиман (Paiman et al., 2020), синтетисани су

метал-органски оквири на бази гвожђа: MOF-Fe (Fe-BDC) и његов аминок-дериват, аминок-MOF-Fe. MOF-Fe је показао специфичну површину од 46,0 m²/g и максимални адсорпциони капацитет ($q_{\max}$) од 149,2 mg/g, док је аминок-MOF-Fe имао значајно мању специфичну површину од 16,3 m²/g, али много већи адсорпциони капацитет од 312,5 mg/g. Ови резултати указују на то да $q_{\max}$ вредност није директно условљена површином материјала, већ да на њу утиче више експерименталних фактора, укључујући почетну концентрацију и рН вредност раствора боје, електростатичко површинско наелектрисање адсорбента, као и количину коришћеног адсорбента.

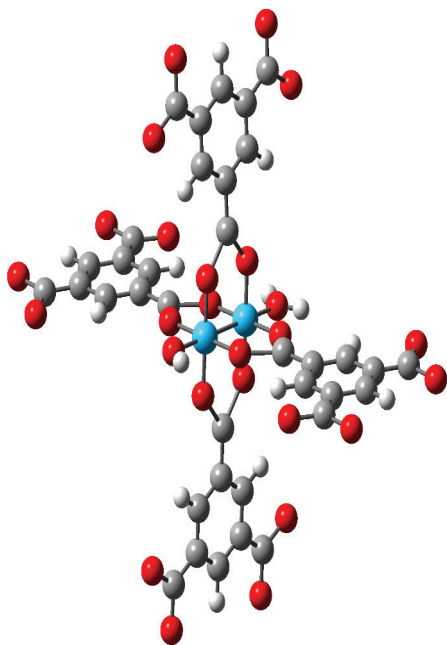
Смањење специфичне површине након увођења аминок функционалне групе може се приписати делимичном блокирању пора услед везивања аминок група на површину материјала. Ипак, ова промена није негативно утицала на ефикасност адсорпције метиленског плавог. Напротив, присуство аминок група допринело је развоју негативног површинског наелектрисања аминок-MOF-Fe, што је довело до снажног електростатичког привлачења позитивно наелектрисаних јона МП, чиме је постигнута знатно већа адсорпциона ефикасност у односу на немодификовани MOF-Fe. Ови резултати потврђују да функционализација MOF-а може бити ефикасна стратегија за побољшање њихових адсорпционих карактеристика, посебно у процесима пречишћавања воде од катјонских загађујућих супстанци.

У студији Сониа и сарадника (Soni et al., 2020) успешно је синтетисан адсорбент за уклањање МП, допирањем кобалта у Fe-BDC MOF. Новоразвијени MOF је показао знатно побољшану ефикасност у уклањању МП из водених раствора, при чему је капацитет адсорпције порастао 2,8 пута у поређењу са претходно развијеним Fe-BDC MOF-ом. Такође, утврђено је да се процес адсорпције одвија механизмом хемисорпције, и да је уклањање МП боје ефикасније при нижим рН вредностима.

У студији Акбарбандарија и сарадника (Akbarbandari et al., 2021) испитан је састав и ефикасност четири различита MOF-а (моно-, би- и три-метални) за уклањање МП из водених раствора. Резултати студије су показали да сви узорци имају задовољавајућу магнетну снагу. Међутим, додавањем другог (Co) и трећег метала (Cu) дошло је до благог смањења магнетних својстава. Највећи капацитет адсорпције постигли су би-метални (Ni-Co-MOF@MAC) са 66,51 mg/g и три метални (Ni-Co-Cu-MOF@MAC) са 71,43 mg/g. Адсорпција МП се повећава са повећањем рН и температуре, што указује да је процес ендотерман. Поред тога, би-метални и три-метални MOF-ови показали су задовољавајући капацитет и стабилност током вишекратне употребе у неколико узастопних циклуса, што потврђује њихов потенцијал за практичну примену у третману отпадних вода.

У истраживању које су спровели Манташа и сарадници (Mantasha et al., 2020) развијен је бакарни метал-органски оквир (Cu-MOF), означен као Cu-BTC (Слика 4), и испитиван за уклањање различитих боја, укључујући метиленско плаво, при неутралној рН вредности. Овај MOF показао је изузетно високу

ефикасност уклањања МП, достижући 98,6 % за само 40 минута, што указује на брзу кинетику адсорпције. Поред тога, Cu-BTC је показао високу селективност према МП у поређењу са другим бојама, што га чини обећавајућим материјалом за пречишћавање отпадних вода. Анализа структуре боја открива да је адсорпција МП значајно већа у поређењу са родамином Б (RhB). Ова разлика се може приписати молекулској структури – док RhB има велику и сложену нелинеарну структуру, која отежава интеракцију са порозном мрежом Cu-BTC, молекули МП су мањи и линеарнији, што омогућава њихову лакшу дифузију и ефикасније везивање за активна места MOF-а. Ови резултати потврђују да структурне карактеристике боја играју кључну улогу у процесу адсорпције, као и да Cu-BTC има велики потенцијал за селективно уклањање катјонских боја из отпадних вода. Даље истраживање стабилности и поновне употребе овог MOF-а могло би додатно потврдити његову применљивост у реалним условима третмана воде.



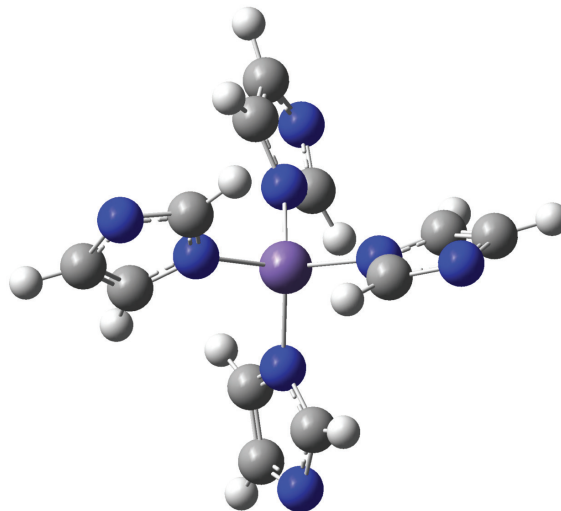
Слика 4. Структурни мотиви Cu-BTC (боје куглица одговарају атомима, односно јонима, на следећи начин: сива-угљеник, црвена-кисеоник, светло плава-бакар)

Метил-оранж

Метил-оранж (МО) је анјонска азо боја која се широко користи у различитим индустријама, укључујући прехранбену, гумарску, текстилну, козметичку, фармацеутску, папирну и штампарску индустрију (Lafi & Nafiane 2016). Захваљујући интензивној боји и стабилности, МО је посебно популаран као рН индикатор у лабораторијским испитивањима. Иако се метил-оранж сматра биоразградивом бојом, присуство азо групе ($-N=N-$) у његовој структури представља озбиљан еколошки проблем. Азо једињења се у одређеним условима могу редукovati до ароматичних амина, који су познати по својој токсичности и потенцијалној канцерогености. МО има моларну масу од 327,3 g/mol, а максимална таласна дужина његове апсорпције ($\lambda_{\max}$)

износи 464 nm, због чега се лако детектује у воденим растворима. Његова висока растворљивост у води доприноси брзој дисперзији у животној средини, што додатно отежава његово уклањање из отпадних вода. МО може изазвати бројне здравствене проблеме код људи, укључујући: иритацију коже и очију, респираторне тегобе попут астме, мучнину, повраћање, дијареју и појачано знојење. Поред штетних ефеката на људско здравље, МО утиче и на водене екосистеме. Његова заступљеност у отпадним водама смањује пропустљивост светлости у воденим срединама, што може нарушити процес фотосинтезе код водених биљака и довести до дисбаланса у екосистему. Због ових разлога, неопходно је развити ефикасне методе за уклањање метил-оранжа из индустријских отпадних вода, укључујући адсорпцију помоћу напредних материјала као што су метал-органски оквири, наноматеријали и биолошки приступи разградње.

Недавно су синтетисана три MOF-а MIL-101-Cr, MIL-53-Al и ZIF-8 (Слика 5) за уклањање МО. Највећа површина и $q_{\max}$ (2891 m²/g и 196 mg/g) уочени су код MIL-101-Cr у поређењу са MIL-53-Al (1238 m²/g и 100 mg/g) и ZIF-8 (1426 m²/g и 5,2 mg/g). Иако ZIF-8 има велику површину, показао је веома мали капацитет адсорпције у поређењу са MIL-53-Al, због чињенице да је величина молекула боје била већа од величине пора ZIF-8 (Zhang et al., 2020).



Слика 5. Структурни мотиви ZIF-8 (боје куглица одговарају атомима, односно јонима, на следећи начин: сива-угљеник, плава-азот, љубичаста-цинк)

У следећој студији уочена је велика вредност $q_{\max}$ (617 mg/g) за уклањање МО при рН 6 помоћу Co-MOF-а (ZIF-67) модификованог аерогелом од целулозе (CA/ZIF-67). Међутим, добијена вредност $q_{\max}$ за аерогел од целулозе износила је 127 mg/g. Стога се може закључити да је ZIF-67 имао кључну улогу у повећању капацитета адсорпције аерогела од целулозе (Song et al., 2020).

Бао и сарадници (Bao et al., 2018), синтетисали су Fe₃O₄/MIL-101(Al_{0.9}Fe_{0.1}/NH₂), који је имао вредност $q_{\max}$ од 355,8 mg/g за адсорпцију МО. Постојање два централна метална јона у MOF структури повећава стабилност MOF-а у воденој средини и побољшава перформансе

адсорпције композита због јаких интеракција између централног металног јона, линкера и МО боје.

MIL-68(Al)/GO је припремљен ради испитивања његове перформансе за адсорпцију МО из воде (Wu et al., 2017). Максимални адсорпциони капацитети за уклањање МО коришћењем MIL-68(Al) и MIL-68(Al)/GO износили су 340,14 mg/g и 400 mg/g. Повећани капацитет адсорпције приписује се повећању површине додавањем GO структури MIL-68(Al) тако да се површина мења са 1239 m²/g на 1309 m²/g.

Резултати истраживања адсорпције анјонске боје МО коришћењем различитих MOF-ова показали су да је ефикасност уклањања МО из водене средине износила 90,5 % за MOF-525(Co) и 56,0 % за MOF-525(Zn) при почетној концентрацији од 100 mg/L након 60 минута, док је NZVI@MOF-545 показао занемарљиву способност адсорпције (Lu et al., 2023). Утврђена је оптимална вредност pH=3 за адсорпцију МО помоћу MOF-525(Co), при чему је присуство NaCl негативно утицало на капацитет адсорпције. Термодинамичка анализа је потврдила да је процес адсорпције ендотерман и праћен повећањем ентропије, што указује на већу ефикасност адсорпције при повишеним температурама.

МЕХАНИЗАМ АДСОРПЦИЈЕ КАТЈОНСКИХ И АНЈОНСКИХ БОЈА

Генерално, механизми катјонске и анјонске адсорпције боја помоћу MOF-а заснива се на електростатичким интеракцијама, π - π слагању, водоничној вези, јонској размени, попуњењу пора, итд. Упркос томе, ови механизми само промовишу интеракцију између боја и MOF-а, а не повећање капацитета адсорпције. Капацитет адсорпције зависи од концентрације боја, количине раствора, као и дозирања коришћених MOF-ова. У процесу адсорпције, MOF реагују и са катјонским и са анјонским бојама електростатичким интеракцијама, и ово је кључни механизам који је сличан за обе врсте боја. Додатни механизми, укључујући водоничну везу, π - π слагање и јонску размену, зависе од површинских функционалних група MOF-а и структуре молекула боја. Катјонске и анјонске боје су у воденом раствору позитивно и негативно наелектрисане честице. До потпуне адсорпције катјонских и анјонских боја механизмом електростатичке интеракције долази ако су MOF-ови потпуно негативни и потпуно позитивни на површини (Jun et al., 2019; Azhar et al., 2020). Према томе, MOF-ови имају карактеристично површинско наелектрисање које може утицати на интеракцију са бојама. Недавне студије показују да наелектрисање нулте тачке од PCN-222 MOF-а износи +8,2. Тако да на pH = 9 показује велику адсорпцију за МП услед електростатичких и π - π интеракција депротонованог MOF-а и ароматичног прстена боје, док на pH = 5 долази до велике адсорпције МО услед електростатичких интеракција које настају протоновањем MOF-а (Li et al., 2017). На адсорпцију боја такође утиче и присуство металних јона у MOF-у (Tong et al., 2013). Нпр. негативно наелектрисани MIL-100(Fe) има већу способност адсорпције позитивно наелектрисаног МП и негативно наелектрисаног МО, док негативно наелектрисан MIL-100(Cr) може да адсорбује само МП. Из тога

слиеди да додавањем различитих металних јона у MIL-100, може доћи до промене у адсорпцији. Као резултат студија, електростатички механизми су најчешће средство за уклањање катјонских и анјонских боја, чиме се побољшавају перформансе MOF-а.

ЗАКЉУЧАК

Питање „*Да ли је вода заиста чиста?*” и даље остаје актуелно, упркос томе што савремени системи за пречишћавање отпадних вода постижу висок степен уклањања загађујућих супстанци кроз физичке, хемијске и биолошке процесе. Истраживања су стога фокусирана на проналажење нових и ефикаснијих метода за уклањање различитих једињења из воде. Једна од перспективних метода представља адсорпција помоћу MOF-а (метал-органичких оквира), који се показују као веома обећавајући материјали. Велики број MOF-ова је синтетисан за уклањање различитих загађујућих супстанци, међутим њихова ефикасност и примењивост захтевају даља истраживања. Фокус будућих студија требао би да буде на оптимизацији својстава MOF-а и развоју нових структура са побољшаним капацитетом адсорпције, како би се обезбедила примена ових материјала у индустријским процесима пречишћавања воде.

ЗАХВАЛНИЦА

Ово истраживање финансирају Министарство просвете и Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије, по основу пројеката бр. 451-03-136/2025-03/200378 и 451-03-136/2025.

Abstract

APPLICATION OF MOFs IN THE PROCESS OF IMPROVING WATER QUALITY

Andrija GIGIĆ, University of Kragujevac, Faculty of Science

Ana KESIĆ, University of Kragujevac, Institute for Information Technologies

Jovana BOGOJESKI, University of Kragujevac, Faculty of Science

One of the most significant sources of water pollution is the discharge of unused dyes from various industrial processes without the application of appropriate treatment methods. In this context, different approaches for dye removal have been developed and investigated. Among them are metal-organic frameworks (MOFs) as effective agents for water purification. This work provides a brief overview of metal-organic frameworks and their application in the purification and removal of methylene blue and methyl orange from wastewater.

Keywords: MOF, wastewater treatment, water purification, methyl orange, methylene blue

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmed, J., Thakur, A., & Goyal, A. (2021). Biological treatment of industrial wastewater. In M. P. Shah (Ed.), *Biological Treatment of Industrial Wastewater* (pp. 1–14). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/9781839165399-00001>
- Akbarbandari, F., Zabihi, M., & Faghihi, M. (2021). Water environment research using MOFs. *Water Environment Research*, 93, 906–920. <https://doi.org/10.1002/wer.1481>
- Arora, C., Soni, S., Sahu, S., Mittal, J., Kumar, P., & Bajpai, P. K. (2019). MOFs for liquid-phase applications. *Journal of Molecular Liquids*, 284, 343–352. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.012>
- Azhar, B., Angkawijaya, A. E., Santoso, S. P., Gunarto, C., Ayucitra, A., Go, A. W., Tran-Nguyen, P. L., Ismadji, S., & Ju, Y.-H. (2020). Sustainable MOF materials. *Scientific Reports*, 10, 19212. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75927-4>
- Bao, S., Li, K., Ning, P., Peng, J., Jin, X., & Tang, L. (2018). Chemical engineering applications. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 87, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2018.03.009>
- Bilal, M., Adeel, M., Rasheed, T., & Iqbal, H. M. N. (2019). MOFs for water remediation. *Journal of Materials Research and Technology*, 8, 2359–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2018.12.001>
- Carr, S. A., Liu, J., & Tesoro, A. G. (2016). Transport and fate of microplastics in wastewater treatment plants. *Water Research*, 91, 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.01.002>
- Cui, Y., Zhang, J., Chen, B., & Qian, G. (2016). Photonic applications of MOFs. In *Handbook of Photonics Research* (Vol. 50, pp. 243–268). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.hpcr.2016.04.001>
- Das, A., & Dey, A. (2020). Environmental applications of MOFs. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8, 103830. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.103830>
- EurEau. (2021). *Europe's water in figures: An overview of the European drinking water and wastewater sectors*. EurEau. (ISBN 9782960222630)
- Férey, G. (2008). Hybrid porous solids: past, present, future. *Chemical Society Reviews*, 37, 191–214. <https://doi.org/10.1039/B618320B>
- Furukawa, H., Cordova, K. E., O'Keeffe, M., & Yaghi, O. M. (2013). The chemistry and applications of MOFs. *Science*, 341, Article 1230444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>
- Gangu, K. K., Maddila, S., Mukkamala, S. B., & Jonnalagadda, S. B. (2016). A review on MOF materials for gas adsorption. *Inorganica Chimica Acta*, 446, 61–74. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.02.062>
- Hao, O. J., Kim, H., & Chiang, P.-C. (2000). Critical review of environmental engineering. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 30, 449–505. <https://doi.org/10.1080/10643380091184237>
- Hasan, Z., & Jhung, S. H. (2015). Removal of hazardous materials using MOFs. *Journal of Hazardous Materials*, 283, 329–339. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.09.046>
- Hassaan, M. A., & El Nemr, A. (2017). Environmental science studies. *American Journal of Environmental Science and Engineering*, 1, 64–67. <https://doi.org/10.11648/j.ajese.20170103.11>
- Jun, B.-M., Heo, J., Park, C. M., & Yoon, Y. (2019). Catalysis and environmental studies. *Chemosphere*, 235, 527–537. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.208>
- Kadirvelu, K., Kavipriya, M., Karthika, C., Radhika, M., Vennilamani, N., & Patabhi, S. (2003). Adsorption of pollutants using activated carbon. *Bioresource Technology*, 87, 129–132. [https://doi.org/10.1016/s0960-8524\(02\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8524(02)00201-8)
- Khan, M. S., Khalid, M., & Shahid, M. (2020). Recent advances in MOFs. *Materials Advances*, 1, 1575–1601. <https://doi.org/10.1039/D0MA00291G>
- Kumar, P., Deep, A., & Kim, K.-H. (2015). MOFs in analytical chemistry. *Trends in Analytical Chemistry*, 73, 39–53. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.04.009>
- Kumeria, T., Yu, J., Alsawat, M., Kurkuri, M. D., Santos, A., Abell, A. D., & Losic, D. (2015). Advanced materials for sensing applications. *Advanced Materials*, 27, 3019–3024. <https://doi.org/10.1002/adma.201500473>
- Lafi, R., & Hafiane, A. (2016). Chemical engineering research studies. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 58, 424–433. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2015.06.035>
- Lal, S., Singh, P., Singhal, A., Kumar, S., Gahlot, A. P. S., Gandhi, N., & Kumari, P. (2024). Advances in MOF-based materials. *RSC Advances*, 14, 3413–3446. <https://doi.org/10.1039/D3RA07982A>
- Lee, C. Y., Farha, O. K., Hong, B. J., Sarjeant, A. A., Nguyen, S. T., & Hupp, J. T. (2011). MOFs as heterogeneous catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 15858–15861. <https://doi.org/10.1021/ja206029a>
- Li, H., Cao, X., Zhang, C., Yu, Q., Zhao, Z., Niu, X., Sun, X., Liu, Y., Ma, L., & Li, Z. (2017). MOFs for adsorption and catalysis. *RSC Advances*, 7, 16273–16281. <https://doi.org/10.1039/C7RA01647F>
- Li, J.-R., Sculley, J., & Zhou, H.-C. (2012). MOFs for separations. *Chemical Reviews*, 112, 869–932. <https://doi.org/10.1021/cr200190s>
- Lu, H., Yang, Q., Huang, B., Qi, J., Wang, R., Zhou, Q., Chen, Q., Zhu, L., Jin, J., & Kong, Y. (2023). Porous materials and their applications. *Microporous and Mesoporous Materials*, 360, 112665. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2023.112665>
- MacGillivray, L. R. (2010). *Metal-organic frameworks: Design and application*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470606858>
- Mantasha, I., Hussain, S., Ahmad, M., & Shahid, M. (2020). Separation technologies with MOFs. *Separation and Purification Technology*, 238, 116413. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.116413>
- Pagis, C., Ferbinteanu, M., Rothenberg, G., & Tanase, S. (2016). MOF catalysts: Quo vadis? *ACS Catalysis*, 6, 6063–6072. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01935>
- Paiman, S. H., Rahman, M. A., Uchikoshi, T., Abdullah, N., Othman, M. H. D., Jaafar, J., Abas, K. H., & Ismail, A. F. (2020). Advanced chemical studies. *Journal of the Saudi Chemical Society*, 24 (11), 896–905. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2020.09.006>
- Peplow, M. (2015). The rise of metal-organic frameworks. *Nature*, 520, 148–150. <https://doi.org/10.1038/520148a>
- Qin, X., Sun, C., Han, Q., & Zou, W. (2019). Identifying sulfate contamination sources in water resources. *Water Resources*, 46, 454–465. <https://doi.org/10.1134/S0097807819030187>

- Qiu, J., Zhang, X., Feng, Y., Zhang, X., Wang, H., & Yao, J. (2018). Catalytic applications of MOFs. *Applied Catalysis B*, 231, 317–342. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.03.039>
- Rafatullah, M., Sulaiman, O., Hashim, R., & Ahmad, A. (2010). Adsorption of dyes using activated carbon. *Journal of Hazardous Materials*, 177, 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.12.047>
- Rocio-Bautista, P., Taima-Mancera, I., Pasán, J., & Pino, V. (2019). MOFs as sorbents in sample preparation. *Separations*, 6 (3), 33. <https://doi.org/10.3390/separations6030033>
- Rojas, S., Arenas-Vivo, A., & Horcajada, P. (2019). Metal–organic frameworks in biomedical applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 388, 202–226. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.032>
- Rowsell, J. L. C., & Yaghi, O. M. (2004). Metal–organic frameworks: A new class of porous materials. *Microporous and Mesoporous Materials*, 73, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2004.03.034>
- Song, W., Zhu, M., Zhu, Y., Zhao, Y., Yang, M., Miao, Z., Ren, H., Ma, Q., & Qian, L. (2020). Cellulose-based materials. *Cellulose*, 27, 2161–2172. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02883-2>
- Soni, S., Bajpai, P. K., Mittal, J., & Arora, C. (2020). MOFs in molecular liquid applications. *Journal of Molecular Liquids*, 314, 113642. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113642>
- Sriram, G., Bendre, A., Mariappan, E., Altalhi, T., Kigga, M., Ching, Y. C., Jung, H.-Y., Bhaduri, B., & Kurkuri, M. (2022). Sustainable materials applications. *Sustainable Materials and Technologies*, 31, Article e00378. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2021.e00378>
- Sriram, G., Bhat, M. P., Kigga, M., Uthappa, U. T., Jung, H.-Y., & Kurkuri, M. D. (2019). Functional materials for catalysis. *Materials Chemistry and Physics*, 235, 121738. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.121738>
- Sriram, G., Kigga, M., Uthappa, U. T., Rego, R. M., Thendral, V., Kumeria, T., Jung, H.-Y., & Kurkuri, M. D. (2020). MOFs in colloid and interface science. *Advances in Colloid and Interface Science*, 282, 102198. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102198>
- Sriram, G., Uthappa, U. T., Losic, D., Kigga, M., Jung, H.-Y., & Kurkuri, M. D. (2020). Applied science applications of MOFs. *Applied Sciences*, 10 (7), 2285. <https://doi.org/10.3390/app10072285>
- Sriram, G., Uthappa, U. T., Rego, R. M., Kigga, M., Kumeria, T., Jung, H.-Y., & Kurkuri, M. D. (2020). MOF-based catalysis and environmental applications. *Chemosphere*, 238, 124692. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124692>
- Sumida, K., Rogow, D. L., Mason, J. A., McDonald, T. M., Bloch, E. D., Herm, Z. R., Bae, T., & Long, J. R. (2012). Carbon capture in MOFs. *Chemical Reviews*, 112, 724–781. <https://doi.org/10.1021/cr2003272>
- Supriya, S., Sriram, G., Ngaini, Z., Kavitha, C., Kurkuri, M., De Padova, I. P., & Hegde, G. (2020). Waste valorization using MOFs. *Waste and Biomass Valorization*, 11, 3821–3831. <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00675-0>
- Tambat, S. N., Sane, P. K., Suresh, S., Varadan, N. O., Pandit, A. B., & Sontakke, S. M. (2018). Advanced powder technologies. *Advanced Powder Technology*, 29, 2626–2632. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2018.07.010>
- Tan, K. B., Vakili, M., Amini Horri, B., Poh, P. E., Abdullah, A. Z., & Salamatinia, B. (2015). Water treatment technologies. *Separation and Purification Technology*, 150, 229–242. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.07.009>
- Tong, M., Liu, D., Yang, Q., Devautour-Vinot, S., Maurin, G., & Zhong, C. (2013). Metal–organic frameworks for gas storage. *Journal of Materials Chemistry A*, 1, 8534–8537. <https://doi.org/10.1039/C3TA11807J>
- UN-Water, "Progress on Wastewater Treatment - 2024 Update," United Nations, 2024. [Online]. Available: <https://www.unwater.org/publications/progress-wastewater-treatment-2024-update>. [Accessed: Aug. 27, 2026].
- Vilela, S. M. F., Devic, T., Varez, A., Salles, F., & Horcajada, P. (2019). MOFs for biocatalysis. *Dalton Transactions*, 48, 11181–11185. <https://doi.org/10.1039/C9DT02009H>
- Wang, H., & Zhang, Q. (2019). Research advances in identifying sulfate contamination sources of water environment by using stable isotopes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (11), Article 1914. <https://doi.org/10.3390/ijerph16111914>
- Wu, S., Yu, L., Xiao, F., You, X., Yang, C., & Cheng, J. (2017). Metal–organic frameworks in alloys. *Journal of Alloys and Compounds*, 724, 625–632. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.07.095>
- Yaghi, O. M., Li, G., & Li, H. (1995). Selective binding in MOFs. *Nature*, 378, 703–706. <https://doi.org/10.1038/378703a0>
- Yaghi, O. M., O'Keeffe, M., Ockwig, N. W., Chae, H. K., Eddaoudi, M., & Kim, J. (2003). Reticular synthesis and the design of new materials. *Nature*, 423, 705–714. <https://doi.org/10.1038/nature01650>
- Yagub, M. T., Sen, T. K., Afroze, S., & Ang, H. M. (2014). Dye removal from wastewater: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 209, 172–184. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.04.002>
- Yang, D., & Gates, B. C. (2019). Catalysis in metal–organic frameworks. *ACS Catalysis*, 9, 1779–1798. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b04515>
- Zhang, X., Qian, L., Yang, S., Peng, Y., Xiong, B., Li, J., & He, C. (2020). Porous materials for catalysis. *Microporous and Mesoporous Materials*, 296, 109993. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.109993>
- Zhang, Z., Zhao, Y., Gong, Q., Li, Z., & Li, J. (2013). Metal–organic frameworks for catalysis. *Chemical Communications*, 49, 653–661. <https://doi.org/10.1039/C2CC35561B>
- Zhao, X., Wang, Y., Li, D.-S., Bu, X., & Feng, P. (2018). Functional MOFs in energy and environment. *Advanced Materials*, 30, Article 1705189. <https://doi.org/10.1002/adma.201705189>
- Zhou, Y., Lu, J., Zhou, Y., & Liu, Y. (2019). Water pollution studies. *Environmental Pollution*, 252, 352–365. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.072>



Бојана БАШЧАРЕВИЋ

Гимназија друштвено-језичког и природно-математичког смера у Косовској Митровици

Е-пошта: bojanabas82@gmail.com

КАЛЦИЈУМ-ФОСФАТ КАО МАТЕРИЈАЛ У ИЗГРАДЊИ КОШТАНОГ ТКИВА

ИЗВОД

Коштано ткиво представља најзаступљеније потпуно ткиво у људском организму и има кључну улогу у обезбеђивању механичке потпоре, заштити унутрашњих органа, омогућавању кретања, као и у одржавању хомеостазе јона калцијума и других минерала у организму. Његов сложен састав обухвата органску и неорганску фазу, чија међусобна интеракција обезбеђује чврстину, еластичност и функционалност костију. Главну неорганску компоненту коштаног ткива чине калцијум-фосфат и његов дериват хидроксиапатит који значајно доприносе отпорности костију на компресију. У раду су анализирале структурне и кристалографске разлике између α - и β -калцијум-фосфата, као и улога калцијум-хидроксиапатита као доминантног минерала у костима и зубној глеђи. Посебна пажња посвећена је поређењу хемијског састава и механичких особина костију и зуба, као и утицају супституције појединих јона у кристалној решетки хидроксиапатита на стабилност и растворљивост апатита. Такође, разматране су могућности примене различитих врста калцијум-фосфатне биокерамике у инжењерству коштаног ткива, са нагласком на њихову биокompatibilност, остеогеност и значај у регенеративној медицини.

Кључне речи: зуби, једињења калцијума, биокерамика, калцијум-хидроксиапатит, регенеративна медицина

ХЕМИЈСКИ САСТАВ КОШТАНОГ ТКИВА

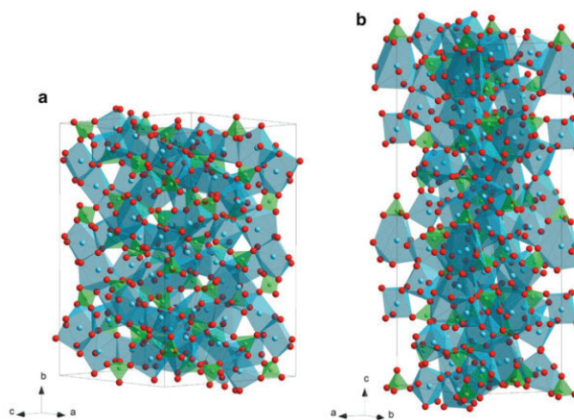
Коштано ткиво је најзаступљеније потпуно ткиво у организму човека, ткиво које костима даје снагу и структуру, а кости чувају унутрашње органе и заједно са мишићима омогућавају кретање, учествују у стварању ћелија, регулацији нивоа јона калцијума и других минерала у различитим телесним течностима и деловима ћелија. Састав коштаног ткива је сложен јер обухвата различите типове ћелија и у њима мноштво органских и неорганских компонената, као и течности. Таква комбинација даје костима чврстину, флексибилност и способност да обављају своје функције у телу. У хемијском саставу коштаног ткива разликују се неорганска и органска фаза. Од органских једињења најзаступљенији је протеин осеин, док неорганске компоненте чине 2/3 укупне масе костију. Неорганска једињења заступљена у коштаном ткиву су хидроксиапатит и калцијум-фосфат ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – 85 %), калцијум-карбонат (CaCO_3 – 10 %),

калцијум-флуорид (CaF_2 – 0,3 %), калцијум-хлорид и натријум-хлорид (CaCl_2 и NaCl – 2 %), и магнезијум-фосфат ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ – 1,5 %).

У структури костију калцијум-фосфат је главна неорганска компонента, а заступљен је у облику α - и β -калцијум-фосфата ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) заједно са хидроксиапатитом ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) који костима даје чврстину и омогућава отпорност на компресију. Кристали калцијум-хидроксиапатита су инкорпорирани у колагена влакна што омогућава чврстину коштаног ткива (Feng, 2009).

α -КАЛЦИЈУМ-ФОСФАТ И β -КАЛЦИЈУМ-ФОСФАТ

Два кристална облика калцијум-фосфата, који имају важну улогу у структури костију су α - и β -калцијум-фосфат (*eng. calcium phosphate CP*) (Слика 1).



Слика 1. Кристална структура (a) α -CP и (b) β -CP (Kotsui & Goto, 2014)

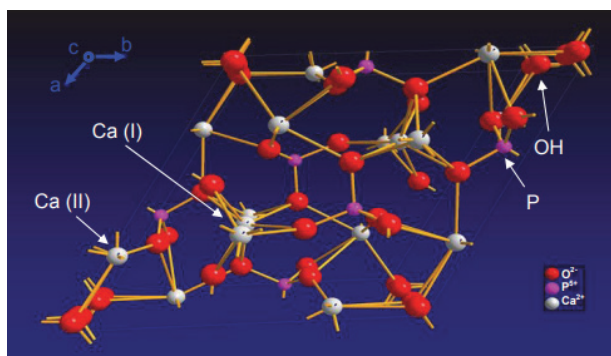
β -калцијум-фосфат (β -CP) је заступљенији у коштаном ткиву. Има хексагоналну кристалну структуру и стабилнији је при ниским температурама. Кристали β -CP су већи и мање хидратисани, што овом ткиву омогућава релативно велику чврстоћу. β -CP се добро интегрише у кости и има способност да подстиче остеогенезу (формирање кости).

α -калцијум-фосфат (α -CP) је ортогоналне кристалне структуре и стабилнији је при високим температурама. Кристали α -CP су обично мањи и могу бити више хидратисани, што утиче на његову растворљивост. У организму се, при одређеним условима, могу лако разградити и притом не изазивају имунолошке реакције.

Оба облика CP доприносе механичким и биолошким својствима костију, а њихова различита кристална структура и растворљивост те материјале чине погодним за различите примене у медицини. α -CP је биоактивнији од β -CP, биоактивна је компонента зубног цемента, али је знатно растворљивији од β -CP па се ретко користи у медицинске сврхе. У медицини се више користи β -CP као композит у комбинацији са хидроксиапатитом, а такође и у производњи порозних керамичких носача који имају примену као вештачке замене кости или као носачи за контролисано ослобађање лекова (Jokanović i sar., 2014).

КАЛЦИЈУМ-ХИДРОКСИАПАТИТ

Калцијум-хидроксиапатит или једноставније апатит (енг. hydroxyapatite HAp), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ је један од главних минералних састојака костију и зубне глеђи. Он има кључну улогу у структури и чврстоћи коштаног ткива, одговоран је за отпорност на компресију. Калцијум-хидроксиапатит има хексагоналну кристалну структуру (Слика 2) што му омогућава да формира чврсте и стабилне кристале (Bose et al, 2012). Према саставу разликују се: калцијум дефицитарни хидроксиапатит, стехиометријски хидроксиапатит и оксихидроксиапатит. Калцијум дефицитарни хидроксиапатити имају моларни однос Ca/P мањи од 1,67. Код стехиометријских хидроксиапатита и оксихидроксиапатита (настаје делимичном дехидрацијом стехиометријског на високим температурама) моларни однос Ca/P је 1,67. Хидроксиапатит из организма је од свих подврста највише биокompatibilан, по саставу је калцијум-дефицитаран али у себи садржи друге јоне (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , F^- , Cl^- итд.). Калцијум-хидроксиапатит који се може синтетисати у лабораторијским условима има врло слична својства као природни, па је зато његова примена у производњи биокерамичких материјала врло заступљена. У зависности од методе синтезе и начина обраде, може се добити у облику праха, мање или више порозне керамике, гранула, премаза на металним имплантатима, као и тродимензионалних носача (Rivera-Munoz, 2011).



Слика 2. Кристална структура калцијум-хидроксиапатита (Bose et al, 2012)

Структуру зуба већим делом чини дентин који је по саставу сличан кости. Такође, спољашњи, видљиви слој зуба, глеђ, која је најтврђи део тела, састављена је од

минералних компоненти, пре свега хидроксиапатита. На основу хемијског састава апатита зубне глеђи и костију, који је приказан у Табели 1, утврђено је да апатити зубне глеђи садрже мању количину карбонатних и јона магнезијума, те стога формирају веће кристале у односу на апатите из састава костију. Такође, различита концентрација магнезијумових и карбонатних јона утиче на мању растворљивост апатита зубне глеђи у односу на апатит дентина или кости. Синтетисани HAp је по хемијском саставу и кристалографским особинама сличан апатиту из зубне глеђи и кости (Balać i sar., 2010).

Табела 1. Састав, кристалографске и механичке особине хидроксиапатита зубне глеђи и хумане кости и синтетисаног хидроксиапатита (HAp) (Balać i sar., 2010)

	зубна глеђ	кост	синтетисани HAp
Састав (масени %)			
Калцијум, Ca	36,0	24,5	39,6
Фосфор, P	17,7	11,5	18,5
Моларни однос Ca/P	1,62	1,65	1,67
Натријум, Na	0,5	0,7	тр
Калијум, K	0,08	0,03	тр
Магнезијум, Mg	0,44	0,55	тр
Карбонатни јони, CO_3^{2-}	3,2	5,8	-
Флуоридни јони, F^-	0,01	0,02	-
Хлоридни јони, Cl^-	0,30	0,10	-
Пепео	97,0	65,0	100
Органска једињења	1,0	25,0	-
Апсорбована вода	1,5	9,7	-
Елементи у траговима (Sr, Pb, Ba, Fe, Zn, Cu)	*тр	тр	тр
Кристалографске особине хидроксиапатита			
Параметри решетке (+/-0,003Å)			
a-оса	9,441	9,419	9,422
c-оса	6,882	6,880	6,880
Индекс кристаличности	70-75	33-37	100
Величина кристала, nm	130x30nm	250x25-90	10-100
Производи након синтеровања (изнад 950°C)	HAp+CP	HAp+CaO	HAp

*тр- у траговима

Иако зуби и кости имају сличан хемијски састав, разликују се по својој структури, чврстоћи, функцији и метаболизму. Глеђ је најтврђи део тела, док су кости чврсте, али и флексибилне. Глеђ је чвршћа од кости, али нема способност ремоделације као кости. Кост има сложену структуру која укључује остеооне (Хаверзове системе), док зуби, посебно дентин, имају канале за комуникацију ћелија. Зуби служе за механичку обраду хране, док кости пружају подршку, заштиту органа и производњу крвних ћелија. Кости су подложне ремоделацији и метаболичким променама у одговору на оптерећења и хормоналне сигнале, док зуби, након што се формирају, не пролазе кроз такве промене.

ПРИМЕНА КАЛЦИЈУМ-ХИДРОКСИАПАТИТА И КАЛЦИЈУМ-ФОСФАТА У ИНЖЕЊЕРСТВУ КОШТАНОГ ТКИВА

Хидроксиапатит одликује изузетна биокompatibilност и биоактивност, због чега не изазива имунолошки одговор нити реакцију одбацивања у организму. Захваљујући способности постепене биоразградње овај материјал се *in vivo* успешно замењује новим ткивом и директно интегрише у природну коштану структуру. Често се користи у биомедицинским и стоматолошким применама, као што су имплантати и замене костију (Lin & Chang, 2015).

Биокерамички материјали на бази калцијум-фосфата (CP) и хидроксиапатита (HAp) значајни су у инжењерству коштаног ткива због своје биокompatibilности и остеогених својстава. CP и HAp представљају кључне биоматеријале за израду имплантата и носача намењених реконструкцији и попуњавању дефеката у коштаном и денталном ткиву. Ови материјали подстичу раст новог коштаног ткива и интеграцију са околним ткивом. Користе се у процедурама које подразумевају остеосинтезу, где се захтева попуњавање празнина у кости и настајање новог ткива. У циљу побољшања механичких својстава и убрзања регенерације ткива, CP и HAp се често користе у комбинацији са синтетичким полимерима попут PLA (eng. *Polylactic acid*) или PCL (eng. *Polycaprolactone*), јонима метала или факторима раста. HAp се користи у денталним имплантатима и у процедурама рестаурације зуба, због своје способности да промовише адхезију и интеграцију са природним зубним ткивом. CP и HAp се могу користити и у системима за контролисано ослобађање лекова, што је корисно за локалну терапију приликом интервенција које обухватају инжењерство коштаног ткива. Ови биокерамички материјали налазе значајну примену и као терапијска допуна у лечењу и санацији локализованих коштаных дефеката произрованих остеопорозом (Lin & Chang, 2015).

Биокерамички материјали на бази CP и HAp представљају обећавајуће решење у инжењерству коштаног ткива, нудећи широк спектар примена и могућности за побољшање регенерације и интеграције костију. Они имају кључну улогу у развоју нових стратегија за лечење повреда и болести костију.

Abstract

CALCIUM PHOSPHATE AS A MATERIAL FOR BONE TISSUE ENGINEERING

Bojana BASCAREVIC, chemistry teacher at the Grammar school in Kosovska Mitrovica

Bone tissue is the most abundant supporting tissue in the human body and plays a crucial role in providing mechanical support, protecting internal organs, enabling movement, and maintaining the homeostasis of calcium ions and other minerals. Its complex composition consists of an organic and an inorganic phase, whose interaction ensures the strength, elasticity, and functionality of bones. The main inorganic components of bone tissue are calcium phosphate, predominantly hydroxyapatite, which significantly contribute to the compressive strength of bones. This paper analyzes the structural and crystallographic differences between α - and β -calcium phosphate, as well as the role of calcium hydroxyapatite as the predominant mineral in bones and tooth enamel. Particular attention is devoted to comparing the chemical composition and mechanical properties of bones and teeth, as well as to the influence of ionic substitutions within the crystal lattice of hydroxyapatite on the stability and solubility of apatite. Furthermore, the potential applications of various calcium phosphate bioceramics in bone tissue engineering are discussed, with emphasis on their biocompatibility, osteogenic properties, and importance in regenerative medicine.

Keywords: *teeth, calcium compounds, bioceramics, calcium hydroxyapatite, regenerative medicine*

ЛИТЕРАТУРА

- Balać, I., Uskoković, P., Bugarski, B., Ćosić, I., Dramićanin, M., Janačković, Đ., i saradnici. (2010). *Biomaterijali*. Beograd: Institut za tehničke nauke Srpske akademije nauka i umetnosti
- Bose, S., Roy, M., & Bandyopadhyay, A. (2012). Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends in Biotechnology*, 30 (10), 546-554.
- Feng, X. (2009). Chemical and biochemical basis of cell-bone matrix interaction in health and disease. *Current Chemical Biology*, 3 (2) 189-196.
- Jokanović, V., Čolović, B., Živković-Sandić, M., Petrović, V., & Živković, S. (2014). *Kalcijum-fosfatni materijali u inženjerstvu koštang tkiva*. Stomatološki glasnik Srbije.
- Kotsui, H., & Goto, T. G. (2014). Chemical vapor deposition of Ca-P-O film coating. In: K. Sasaki, O. Suzuki, & N. Takahashi, (eds). *Interface Oral Health Science 2014* (pp. 103-115). Tokyo: Springer.
- Lin, K., & Chang, J. (2015). Structure and properties of hydroxyapatite for biomedical applications. in M. Mucalo (ed). *Hydroxyapatite (Hap) for Biomedical Applications* (pp. 3-19). Woodhead publishing.
- Rivera-Munoz, E. M. (2011). Hydroxyapatite-based materials:synthesis and characterization. in R. Fazel-Rezai (ed). *Biomedical engineering-frontiers and challenges* (pp 79-95). London: IntechOpen.



Ђорђе Д. ЈАНКОВИЋ

Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Нови Сад

Е-пошта: djordje.jankovic@dh.uns.ac.rs

КАДА ВИРУСИ ПОСТАНУ ЛЕК: ОНКОЛИТИЧКИ ВИРУСИ У ТЕРАПИЈИ РАКА

ИЗВОД

Вируси су инфективни агенси који су способни да инфицирају одређену ћелију и да се у њој умножавају, чиме доприносе укупној инфекцији организма. Различити вируси могу инфицирати различите типове ћелија и изазвати бројне инфекције, против којих се медицина непрестано бори проналажењем нових антивирусних лекова, вакцина за стицање имунитета, као и фармацеутских препарата који ублажавају симптоме инфекције. С обзиром на способност вируса да селективно инфицирају одређене ћелије и на тај начин изазову инфекцију датог ткива, појавила се идеја да се вируси у медицини користе као терапијска средства, а не искључиво у облику вакцина. Модификовањем већ познатих вируса могуће је добити мутиране вирусе који могу селективно инфицирати туморске ћелије, док соматске ћелије остају неинфициране. На овај начин, вируси се могу користити у терапији тумора. Ови вируси се називају онколитички вируси, а њихов начин деловања и циљања туморских ћелија, као и препреке са којима се суочавају, биће описани у овом раду.

Кључне речи: виротерапија, имунотерапија, канцер, клиничка испитивања, селективност

УВОД

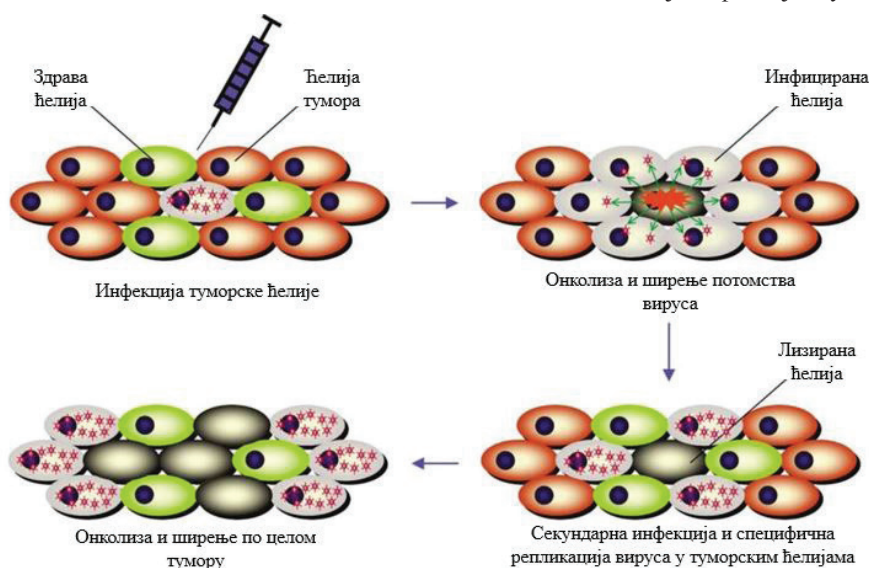
Канцер представља болест са великом стопом смртности. Данашње методе лечења, као што су хемиотерапија, хируршка интервенција и радиотерапија,

се неефикасно користе за лечење појединих типова канцера, као и за канцере који се не могу дијагностиковати у раном стадијуму. Да би се стопа клиничког преживљавања повећала, неопходно је пронаћи нови терапеутски приступ. Велико интересовање данашњих научника привукла је генска терапија. Генска терапија се може поделити у пет категорија:

1. компензација мутација;
2. молекулска хемиотерапија;
3. генетска имунопотенцијација;
4. генетска модулација резистенције или осетљивости;
5. виротерапија (Mathis et al., 2005).

У овом раду обрадиће се виротерапија као нова потенцијална терапијска метода за лечење канцера.

Данас је познат велики број вирусних врста који се међусобно разликују по морфологији и биохемијском саставу (Russell and Peng, 2007). Вируси су ацелуларни инфективни агенси који поседују различите механизме за инфицирање и убијање људских ћелија (Koonin et al., 2021). Када дође до инфекције неке ћелије вирусом, ови агенси својим геномом усмеравају ћелијске механизме у циљу продукције потомака тог вируса који даље инфицирају суседне ћелије. Организам развија имунолошки одговор и на тај начин може ублажити постојећу или спречити поновну инфекцију истим вирусом (Russell & Barber, 2018; Cromer et al., 2021; Jia et al., 2023; Sandu, & Oxenius, 2023). Виротерапија представља лечење тумора помоћу вируса и заснива се на селективној инфекцији туморских ћелија, док



Слика 1. Утицај онколитичких вируса на туморске и соматске ћелије (Mathis et al., 2005)

соматске (здраве) ћелије остају нетакнуте (Kirn et al., 2001; Mathis et al., 2005; Garber, 2006; Russell and Peng, 2007).

Ови вируси се називају онколитички вируси. Селективност ових вируса се огледа у њиховој способности да искористе ћелијске недостатке, као што су активирани малигни путеви или дерегулација метаболичких процеса, којих нема у здравим ћелијама, већ су присутни искључиво у малигним (Слика 1) (Bell and McFadden, 2014; Russell & Barber, 2018; Volovat et al., 2024). Различити онколитички вируси користе различите начине за искоришћавање ових ћелијских недостатака:

1. користе мутације специфичне за тумор, које су везане за антивирусни одговор ћелије;
2. зависе од сигналних путева или програма транскрипције који су у туморима активирани;
3. користе ограничење уласка вируса у ћелије помоћу антитета која су изражена у великој мери на површини туморских ћелија.

На који год начин да делују, крајњи исход је исти – долази до некрозе или апоптозе ћелије која је инфицирана (Parato et al, 2005).

ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ОНКОЛИТИЧКИХ ВИРУСА

Карактеристике које идеалан онколитички вирус треба да испуни приказане су у Табели 1. Ниједна врста онколитичких вируса не поседује све наведене карактеристике, али се генетским инжењерингом могу произвести вируси са већином ових карактеристика. Да би ова терапија била сигурна, онколитички вируси би морали бити специфични за неопластичне ћелије и да што мање инфицирају ћелије здравог ткива (Kirn et al., 2001; Russell and Peng, 2007; Bourke et al., 2011).

Табела 1. Карактеристике онколошких вируса
(Bourke et al., 2011; Volovat et al., 2024)

Карактеристике идеалног средства за виротерапију
Преференцијално улази у туморске ћелије
Ефикасно убија туморске ћелије
Способан за репликацију првенствено или искључиво унутар туморских ћелија
Узрокује само благу, самоограничену, или не узрокује болест код људи
Да постоји третман за контролу или уклањање вирусних честица
Има велики степен генетске стабилности

Предност виротерапије у односу на већ познате и широко примењиване терапије огледа се у особинама самих вируса. Онколитички вируси се могу модификовати генетским инжењерингом, што повећава селективност терапеутског средства, имају јединствена фармакокинетичка својства и представљају мултимодалне терапеутике (склони су ка туморским ћелијама, додатком одређених гена може се утицати на њихову токсичност или стимулисање имунитета) (Parato

et al., 2005; Ong et al., 2006). Многи онколитички вируси испитују се као адјувантна терапија, односно као додатна терапија уз или након примене примарне терапије са циљем унапређења антитуморског дејства. То доводи до двојног механизма деловања: вируси директно убијају туморске ћелије својом репликацијом унутар њих, а истовремено подстичу препознавање туморских ћелија од стране имуног система (Vähä-Koskela et al., 2007; Russell & Barber, 2018; Burstein et al., 2021).

Да би се вирусни препарат одобрио за лечење неке врсте тумора, мора да задовољи критеријуме за безбедност и ефикасност. Мало је вероватно да ће једна врста вируса моћи да се примењује за лечење свих врста тумора, с обзиром на сложеност туморских ћелија и хетерогеност људских ткива (Parato et al., 2005; Russell and Peng, 2007). За велики број ДНК и РНК вируса се данас испитује селективност и ефикасност њиховог антитуморског дејства (Würdinger et al, 2005).

АПЛИКАЦИЈА ВИРУСА

Да би онколитички вируси успели да испоруче сигнал смрти неопластичним ћелијама, битан је начин њихове апликације пацијенту. Продуктивна репликација унутар туморских ћелија јесте битна особина ових вируса која омогућава апликацију пацијентима на више начина, укључујући системску инфузију (путем крвотока), интратуморалне инјекције или њихове комбиноване примене (Parato et al., 2005; Bourke et al., 2011; Bell & McFadden, 2014).

Најчешће примењивани начин апликације онколитичких вируса је интратуморална инјекција (Bourke et al., 2011). Овај начин апликације доводи до локалне појаве отока без значајнијих нежељених ефеката. Интратуморалним инјекцијама су се аплицирали разни вируси (аденовирус, реовирус, херпес симплекс вирус (HSV)) када су се испитивали у I фази из безбедносних разлога. Такође, примећено је да не долази до ширења вируса са примарног места убризгавања. Међутим, овај начин примене може изазвати системски антитуморски имуни одговор и потенцијално утицати на сузбијање метастатских лезија (Parato et al., 2005; Chen et al., 2023; Lin et al., 2023).

Интравенском применом ових вируса, за разлику од интратуморалне, запажени су значајнији нежељени ефекти. Углавном долази до појаве отока на месту тумора и јављају се озбиљнији симптоми слични грипу. Ове ефекте узрокују ћелије имуног система ослобађајући цитокине као одговор на вирусну инфекцију (Lin et al., 2023). Међутим, употребом појединих лекова (ацетаминофен, ибупрофен, лоперамид) или давањем малих доза вируса пре терапијске дозе (десензибилизација) могу се нежељени ефекти значајно умањити (Parato et al., 2005).

Поред наведених *in situ* метода, постоје и *ex vivo* испоруке ових вируса. Стратегије *ex vivo* испоруке онколитичких вируса заснивају се на контаминацији самотрансплантираних ткива или ћелија пре уградње ткива у пацијента. На овај начин се постиже инфекција свих ћелија канцера унутар узорка за трансплантацију.

Још један начин апликације *ex vivo*, који је и даље

у претклиничким фазама испитивања, подразумева употребу ћелија пацијента као носача за онколитичке вирусе. Прво се ћелије заразе вирусом *ex vivo*, а затим се тако заражене ћелије убризгавају назад пацијенту. Циљ ових ћелија је да испоруче живи вирус до туморских ћелија. За овакву апликацију користе се углавном имуне ћелије, а могу и неке друге које мигрирају на место тумора у телу пацијента. Ова стратегија повећава локалну концентрацију вируса на месту тумора, а назива се стратегијом „Тројански коњ” и показала се ефикасном приликом *in vivo* испитивања. Сама врста ћелије је важан фактор који утиче на исход ове терапије. Разлог због чега се ова метода још увек није подвргла клиничком испитивању јесте недостатак начина за идентификацију ћелије пацијента која ће најбоље одговарати као носач онколитичког вируса (Ong et al., 2006; Bell & McFadden, 2014; Reale et al., 2021; Zhu et al., 2024).

МЕХАНИЗМИ ЦИЉАЊА ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА ОНКОЛИТИЧКИМ ВИРУСИМА

Постоји пет општих механизма тумор-селективне репликације онколитичких вируса:

1. употреба вируса са инхерентном селективношћу тумора (реовирус, вирус везикуларног стоматитиса (VSV), парвовирус);
2. брисање целокупних гена (HSV и аденовирус);
3. брисање функционалних генских региона (аденовирус и полиовирус);
4. инжењеринг туморских/ткиво-специфичних промотора у вирусе – на овај начин се ограничава експресија гена која је неопходна за репликацију вируса на неопластичним ћелијама (аденовирус и HSV) и
5. модификација вирусног омотача – постиже се селективност приликом усвајања вируса од стране туморских ћелија (аденовирус и полиовирус) (Kirn et al., 2001).

Неконтролисано репликацијом вируса унутар ћелија тумора долази до продукције цитотоксичних протеина и акумулације вириона (потомака вируса). Ове честице се могу ослободити у микроколину тумора и способне су да заразе околне туморске ћелије. Настали вируси могу испоручити терапијске гене, као што су гени за ензиме који активирају лекове, имуногене цитокине и инхибиторну РНК против специфичних

онкогена (Bourke et al., 2011).

Механизми циљања туморских ћелија могу се класификовати у четири класе (Russell and Peng, 2007):

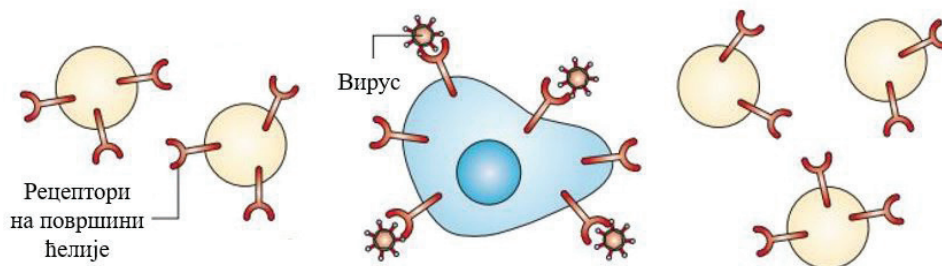
1. про-апоптоза (Слика 3);
2. транскрипција (Слика 4);
3. транслација (Слика 5);
4. трансдукција (Слика 6).

ЦИЉАЊЕ ПОВРШИНЕ ТУМОРСКИХ ЋЕЛИЈА

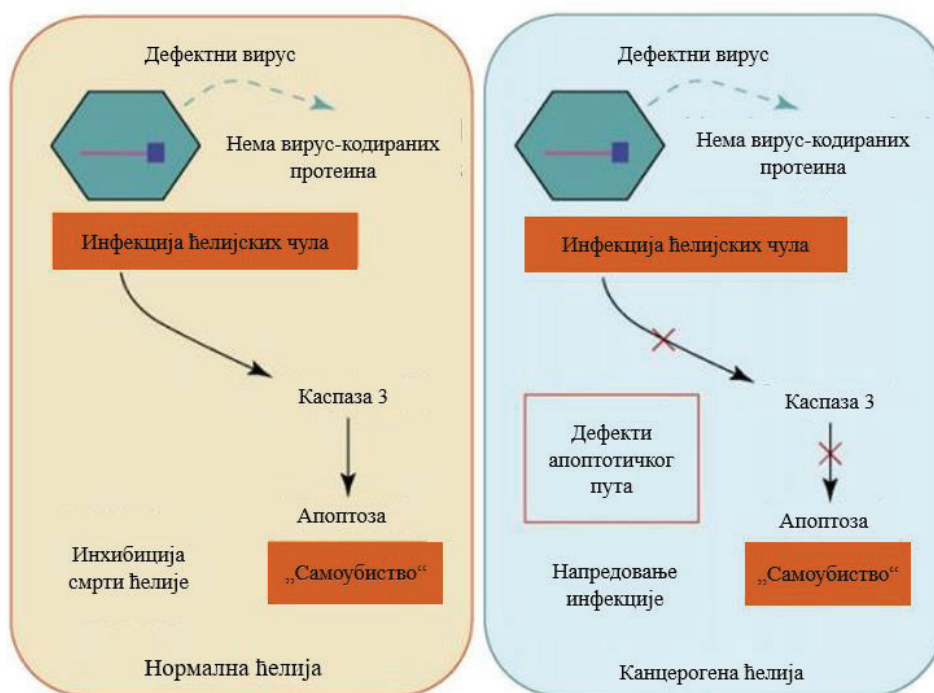
Да би вирус могао да зарази неку ћелију, на површини те ћелије, мора да постоји адекватно место за његово везивање. Рецептори ћелија домаћина, карактеристични за онколитичке вирусе, налазе се на површини тих ћелија. Ови вируси препознају те рецепторе и везују се за њих, при чему долази до уласка вируса у ћелију за коју су се везали. Ови рецептори се налазе и на површини туморских и на површини соматских ћелија. Међутим, густина рецептора за онколитичке вирусе је већа на површини туморских ћелија, него на површини соматских ћелија, што условљава да се вируси селективније везују за туморске ћелије. Густина рецептора и афинитет вируса према њима представљају једне од фактора који утичу на селективност и ефекат вирусне терапије (Слика 2) (Parato et al., 2005).

ПРО-АПОПТОТИЧКИ МЕХАНИЗАМ

Про-апоптотички механизам циљања туморских ћелија (Слика 3) заснива се на одлагању апоптозе туморске ћелије како не би дошло до апоптозе пре репликације вируса. Вируси ово одлагање апоптозе испољавају кодирањем одређених протеина који мењају активност регулатора апоптозе туморских ћелија, као што су протеин p53 и pRb60. Соматске ћелије такође могу бити инфициране, али код њих не долази до одлагања апоптозе. Приликом инфекције соматских ћелија, оне брзо одумиру и не дозвољавају вирусу да се размножи. Аденовируси су пример онколитичких вируса који делују овим механизмом. Међутим, они могу утицати и на одлагање апоптозе и у здравим ћелијама. За то су заслужни аденовирусни протеини E1A и E1B. Ова два протеина инактивирају p53 и pRb протеине и у соматским ћелијама. Мутант аденовируса који има делецију у E1 гену може испољити специфично деловање према туморским ћелијама, док код нормалних



Слика 2. Везивање онколитичких вируса за рецепторе (Parato et al., 2005)

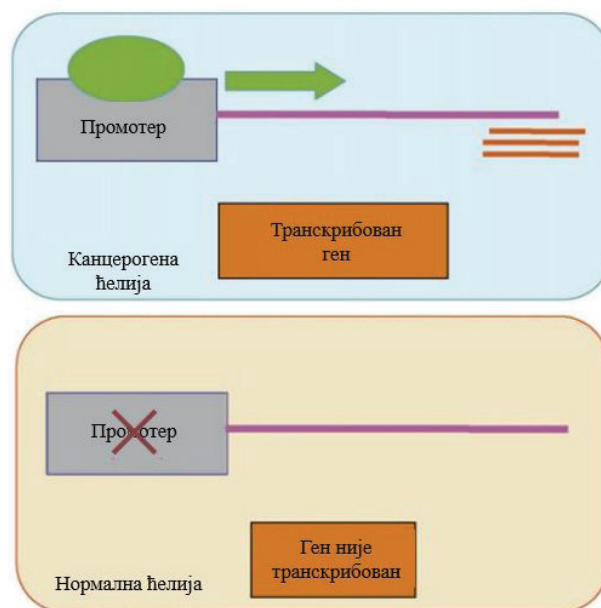


Слика 3. Про-апоптотички механизам (Russell and Peng, 2007)

ћелија неће изазвати одлагање апоптозе. Пример таквог вируса јесте мутант ONYX-15. Првобитно се сматрало да се селективност овог вируса огледа у немогућности његове репликације у ћелијама са функционизованим p53 протеином (Xu et al., 2005; Russell and Peng, 2007; Singh et al., 2012; O'Shea et al., 2024). Међутим, касније студије установиле су да селективност ONYX-015 не зависи само од p53 протеина, већ и од других поремећаја карактеристичних за туморске ћелије (Hemminiki et al., 2020).

ТРАНСКРИПЦИОНИ МЕХАНИЗАМ

Транскрипциони механизам циљања туморских ћелија (Слика 4) заснива се на контроли специфичног гена вируса помоћу специфичног промотера за туморске ћелије. Специфични промотери гена за тумор су реверзна транскриптаза хумане теломеразе и сурвивин. Ови промотери су активни код већине врста тумора, а постоје и они који су специфични за одређену врсту тумора. Овај механизам је карактеристичан само за ДНК вирусе (осим вируса богиња). Аденовируси су такође пример овог механизма. Аденовируси се могу учинити селективним према туморским ћелијама стављањем вирусног гена E1 под контролом хуманог промотера E2F-1. Овај промотер се селективно активира у туморским ћелијама са дефектним путевима ретинобластома (Hardcastle et al., 2007; Russell and Peng, 2007; Singh et al., 2012).



Слика 4. Транскрипциони механизам (Russell and Peng, 2007)

ТРАНСЛАЦИОНИ МЕХАНИЗАМ

Имуни систем се може поделити на урођени и адаптивни. Урођени имуни систем се активира након препознавања патогена и не развија имунолошко памћење, док се адаптивни имунитет активира

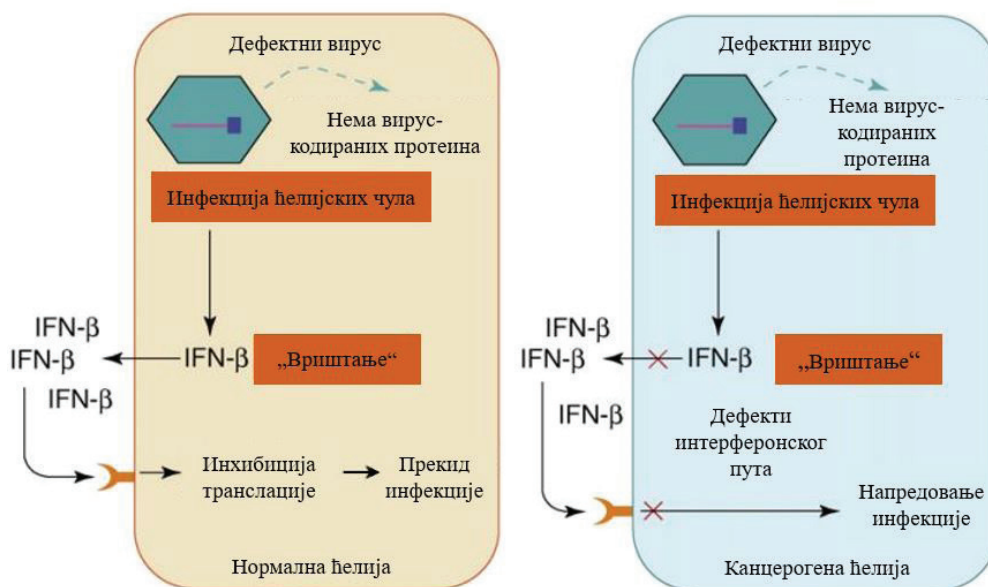
након одређеног временског периода (неколико дана до неколико недеља након лоцирања антигена). Адаптивни имунитет доводи до настанка антитела, активације имунских ћелија и развија имунолошко памћење. Када вирус дође до ћелије, она својим урођеним имунитетом препознаје вирус анти-вирусним цитокинима који се зову интерферони. Интерферони имају улогу у контроли канцера. Активацијом ћелија имуног система секретују се интерферони који имају анти туморско дејство. Међутим, развојем тумора долази до губитка интерферон-стимулишућих гена, што утиче на то да туморске ћелије постану мање осетљиве за интерферонску сигнализацију, као и до репликативне бесмртности, ангиогенезе и абнормалне пролиферације туморских ћелија. Онколитички вируси активирају обе врсте имуног система. Како интерферони делују убијајући ћелије вируса, то доводи до сузбијања репликације вируса у соматским ћелијама, а омогућава њихово размножавање у туморским ћелијама. Једна од стратегија која се користи за повећање селективности деловања онколитичких вируса заснива се на мутацији која би изазвала снажнији интерферонски одговор према неопластичним ћелијама (Vähä-Koskela et al., 2007; Wong et al., 2010; Bourke et al., 2011; Yu et al., 2022; Han et al., 2023).

Када дође до инфекције, вирусни геноми се преносе до места где се могу експримирати и репликовати. Затим долази до биосинтезе протеина који граде нове вирусне честице. Могу се биосинтетисати структурални и неструктурални протеини. Неструктурални протеини имају неколико функција: покрећу амплификацију вирусног генома, индукују експресију структуралних протеина и одржавају ћелије довољно дуго да се формирају потомци вируса. Када ћелија препозна присуство вирусних компоненти, активира интраћелијске сигналне каскаде које доводе до секреције различитих цитокина, укључујући и интерфероне који у суседним ћелијама индукују успостављање антивирусног стања. Ово чини неинфициране ћелије

лошим супстратом за ширење вирусне инфекције. Други одговор заражене ћелије је активација апоптозе, чиме долази до умирања ћелије пре него што се вирус репликује унутар ње. Неопластичне ћелије имају поремећене путеве интерферона, па због тога остају подложне вирусној инфекцији и након излагања интерферону (Слика 5). Пример је VSV. Како ови вируси инаktivирају интерферонску сигнализацију помоћу матрикс (М) протеина (инхибира транслацију mRNK за интерфероне типа I), делецијом или мутацијом гена за М-протеин могу се учинити специфичним за туморске ћелије. Модификацијом М-протеин гена смањује се способност инхибиције интерферонског одговора у здравим ћелијама, па се самим тип и ширење вируса у тим ћелијама ограничава (Russell and Peng, 2007; Wong et al., 2010; Singh et al., 2012; Mesev et al., 2019).

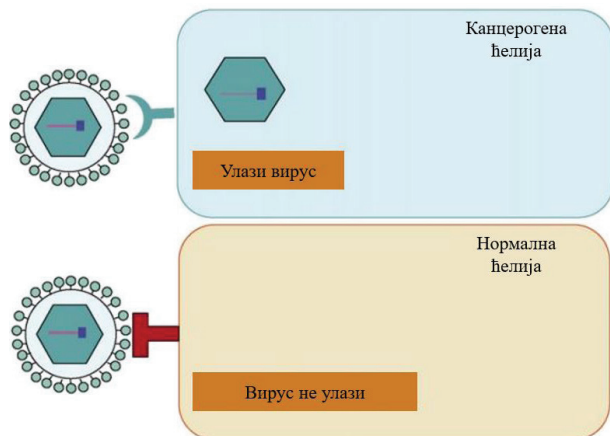
ТРАНСДУКЦИОНИ МЕХАНИЗАМ

Трансдукциони механизам (Слика 6) се заснива на везивању вируса за вирусне рецепторе на површини ћелија. Ови рецептори су присутни и на површини малигних и соматских ћелија, али се онколитички вируси везују селективно за рецепторе туморских ћелија. Ова селективност се огледа у томе да се вирусне ћелије могу конјуговати са једноланчаним антителима или неким другим лигандима, који се везују за полипептиде на површини вирусне ћелије, са тенденцијом за везивање за рецепторе туморских ћелија. Пример је коксакивирус A21 (CAV₂₁). Овај вирус везује се за протеине као што су интраћелијски адхезиони молекул-1 (ICAM-1) и фактор убрзања распада (DAF) као рецепторе за улаз у ћелију. Ови протеини су експримирани код ћелија рака много више него код здравих ћелија и омогућавају селективно инфицирање туморских ћелија од стране CAV₂₁. Међутим, неки вируси користе рецепторе који су експримирани и на туморским и на здравим ћелијама, али опет селективно циљају туморске ћелије. Примери су вирус заушки који користи сијалинску киселину и



Слика 5. Транслациони механизам (Russell and Peng, 2007)

алфавируси који користе хепарин-сулфат или ICAM-1 као рецепторе, који се експресирају и на здравим и на туморским ћелијама. Ови вируси селективно циљају ћелије рака зато што су интерферонски путеви инхибирани у туморским ћелијама, па се интерферони не налазе у околини истих (Russell and Peng, 2007; Singh et al., 2012).



Слика 6. Трансдукциони механизам (Russell and Peng, 2007)

ПРЕДСТАВНИЦИ ОНКОЛИТИЧКИХ ВИРУСА

Постоји неколико врста вируса који могу селективно деловати на туморске ћелије. Различити дефекти ћелија тумора омогућавају овим вирусима да делују на различите начине. У Табели 2 су резимирани подаци о клиничким испитивањима онколитичких вируса.

Talimogene laherparepvec (T-VEC) представља генетски модификован мутант HSV тип 1. Овом онколитичком вирусу извршене су делеције ICP34,5 и ICP47 гена и инкорпорација GM-CSF гена, чиме је повећана његова селективност према туморским ћелијама и способност индукције антитуморског имуног одговора. Након завршетка прве три фазе клиничких испитивања, Америчка агенција за храну и лекове одобрила је 2015. године T-VEC у лечењу нересектабилног меланом, што га чини првим онколитичким вирусом одобреним у лечењу канцера (Pol et al., 2016). Његова примена се и даље испитује у комбинацији са другим имунотерапијским приступима и код других типова канцера (Cheseny et al., 2023; Kalsi et al., 2024; Robert et al., 2024).

Табела 2. Клинички развој онколитичких вирусних вектора

Вирус	Механизам деловања вируса	Фаза испитивања	Резултати
Аденовирус (Zhang et al., 2021)	Циља туморске ћелије; условна репликација	Испитана III фаза	H101 – E1B избрисани вектор који је тестиран у комбинацији са цисплатином интратуморалном инјекцијом код пацијената са сквамозним карциномом главе и врата; већи одговор код пацијената који су примали комбинацију терапије вирусима и хемиотерапије, него код пацијената који су примали само хемиотерапију.
Реовирус (Clements et al., 2014; Müller et al., 2020)	Селективно инхибира Рас трансформисане туморске ћелије	Испитане I и II фаза	Испитан према већем броју солидних тумора, укључујући меланом и малигне глиоме. Показао је нетоксичан профил и обећавајућу антитуморску активност посебно у комбинацијом терапијским приступима.
Херпес симплекс вирус 1 (Sterby et al., 2017; Mochizuki et al., 2025)	Реплицира се само у ћелијама тумора	Испитана I фаза, планирају се додатна испитивања	Утврђено је да се вектори G207 и HSV1716 добро подносе када се дају интратуморалном инјекцијом код пацијената са глиомом.
Коксакивирус (Rudin et al., 2023; Silk et al., 2023)	Селективно инфицира туморске ћелије које изражавају DAF	Испитана I фаза	Утврђено је да се вектор Коксакивирус A21 добро подноси када се даје интратуморалном инјекцијом код пацијената са меланомом.
Вирус везикуларног стоматитиса (Cook et al., 2022; Moglan et al., 2023)	Селективна репликација у ћелијама оштећеним интерфероном	Тестирано у претклиничким моделима (мишевима)	Показао антитуморске ефекте на ксенографовима и метастатским туморима. Модификовани VSV-IFN β -NIS испитан је у фази I клиничких испитивања код хематолошких малигнитета.

ОНКОЛИТИЧКИ ВИРУСИ И ИМУНОТЕРАПИЈА

Туморске ћелије често испољавају механизме избегавања имуног система путем активације имуносупресивних сигналних путева који укључују имунолошке контролне тачке, као што су PD-1/PD-L1, TIM-3 и CTLA-4. Имунске контролне тачке (IC) представљају регулаторе у сигнализацији имуног одговора који негативно регулишу активацију имуних ћелија чиме спречавају прекомерну активацију истих. Ове тачке и њихови лиганди експримирају се на површини различитих типова туморских и имуних ћелија. Међутим, код туморских ћелија њихова експресија је повећана, што доприноси избегавању имуног надзора. Пример је оса PD-1/PD-L1. PD-1 представља протеин програмиране смрти-1 који се налази на површини Т-ћелија, док PD-L1 представља лиганд програмиране смрти-1 који је експримиран на површини туморских ћелија. Када дође до везивања PD-L1 са PD-1 долази до инхибиције активације Т-ћелија имуног система. Онколитички вируси могу утицати на сензибилизацију туморског микроокружења према терапији која се заснива на употреби моноклониких антитела која се везују за рецептор IC или његов лиганд инхибирајући инхибиторни сигнал који деактивира имуне ћелије. Тако је лечење аденокарцинома плућа аденовирусом, у животињском моделу, показало бољи терапеутски ефекат у комбинацији са anti-PD-1 антителом у односу на сам аденовирус. Препрека са којима се онколитички вируси сусрећу током овог типа терапије јесте утицај прекомерног антивирусног одговора на саме вирусе, онемогућавајући им да достигну свој ефекат. Међутим, након примене онколитичких вируса може доћи до повећане експресије молекула имунолошких контролних тачака, што представља аналоган процес оном који се уочава код хроничних вирусних инфекција и пружа рационалну основу за комбиновање онколитичке виротерапије са инхибиторима имунолошких контролних тачака (Fountzilias et al., 2017; Yin & Wang, 2024; Yuan et al., 2024).

ПРЕПРЕКЕ СА КОЈИМА СЕ СУСРЕЋУ ОНКОЛИТИЧКИ ВИРУСИ

Као и све врсте терапија које постоје, и виротерапија има препреке које мора превазићи да би била ефикасна (Russell and Peng, 2007; Vaha-Koskela et al., 2007). Туморске ћелије, које карактерише бржа пролиферација од вирусних ћелија, не елиминишу се, већ се обнављају након чишћења вируса. Имуни систем може инактивирати, спречити испоруку и/или ширење онколитичког вируса и на тај начин померити равнотежни систем у корист развоја тумора. Имунолошки одговор се покреће помоћу самих вируса. Специфични рецептори имуноглобулина на површини В-ћелија препознају ове вирусе, што стимулише активацију В-ћелија. Затим, В-ћелије отпочињу производњу антивирусних антитела, која могу да неутралишу вирус или да олакшају лизу заражене ћелије посредовану комплементом (Kirn et al., 2001; Parato et al.,

2005; Russell and Peng, 2007). Да би онколитички вируси сузбили одговор антитела, могу се заразити ћелије које би имале улогу носача за транспорт вируса до циљане ћелије. У овим ћелијама може се инкорпорирати и сам геном вируса. Ови приступи могу заобићи и фагоцитозу и везивање за антитела (Russell and Peng, 2007; Bourke et al., 2011).

Још један начин заобилажења антитела јесте употреба два или више антигенски различита вируса или маскирање вируса употребом полимера. На пример, аденовирус се може везати за поли *N*-(2-хидроксипропил)метакриламид и на тај начин постаје невидљив за антитела. Недостатак ове стратегије јесте смањење терапеутског ефекта, зато што је протеин за везивање за ћелије конјугован са полимером (Parato et al., 2005; Russell and Peng, 2007; Bourke et al., 2011).

Ширење вируса унутар солидних тумора често је ограничено због величине честица вируса (много су веће од хемотерапеутика, пептида и антитела). Физичке баријере које ограничавају ширење вируса су фиброза, некротичке регије, микрохетерогеност итд. Такође, давањем само једне инјекције ових вируса туморима неће довести до потпуног ширења вируса унутар тумора или на удаљеним местима. Ово се може поспешити вишеструким дозирањем или применом вазодилатационих једињења (бевацизумаб, брадикинин, ниске дозе паклитаксела или леукотриени) (Kirn et al., 2001; Russell and Peng, 2007; Vähä-Koskela et al., 2007).

Поред физичких баријера које ометају виротерапију, постоје и неки физиолошки чиниоци који такође представљају препреке онколитичким вирусима. У областима некрозе или калцификације, микроокolina тумора карактерише се хипоксијом, ацидозом и повећаном протеолитичком активношћу, што може утицати на вирус на неповољан начин. Поједине ћелије тумора могу мутирати тако да елиминишу рецепторе за вирусе. Нежељени ефекти такође се могу остварити и синергистичким деловањем два или више начина лечења, тако да долази до повећања токсичности терапије (Vähä-Koskela et al., 2007).

Комбиноване стратегије су најефикасније за превазилажење разних препрека и за постизање највеће ефикасности виротерапије. Пример је Оник-015. Овај аденовирус користио се у једној студији против рака главе и врата, и сам је успео да постигне 15 % туморског одговора. Међутим, када се користио у комбинацији са хемотерапијом, његова ефикасност се повећала. Од 30 пацијената, 19 је имало смањење величине тумора за најмање 50 %, а 8 пацијената су били излечени потпуно (Vähä-Koskela et al., 2007).

ЗАКЉУЧАК

Онколитички вируси представљају перспективну класу терапијских агенаса који се могу генетички и молекуларно модификовати тако да буду безбедни за примену код људи, а истовремено високо ефикасни у уништавању туморских ћелија. Њихова способност да селективно инфицирају и лизирају малигне ћелије, уз минимално оштећење здравог ткива, издваја их као јединствен приступ у савременој антитуморској

терапији. Иако до сада ниједан онколитички вирус није у потпуности прошао све фазе клиничких испитивања, као ни све потенцијалне стратегије модификације, досадашњи резултати указују на значајан терапијски потенцијал ових система. Даља истраживања усмерена на боље разумевање механизма циљања, интеракције са имунским системом и оптимизацију вирусне безбедности могу допринети превазилажењу постојећих ограничења. С обзиром на то, онколитички вируси имају потенцијал да у будућности постану важан део комбинованих терапијских стратегија и понуде нова решења у лечењу туморских обољења.

Abstract

WHEN VIRUSES BECOME A MEDICINE: ONCOLYTIC VIRUSES IN CANCER THERAPY

Dorđe D. JANKOVIĆ, University of Novi Sad, Faculty of Science, Department of chemistry, biochemistry and environmental protection

Viruses are infectious agents that are capable of infecting a certain cell and multiplying in it, which contributes to the overall infection of an organism. Different viruses can infect different cells and cause many infections, which medicine keeps fighting with by finding new antivirals, vaccines for acquiring immunity, and pharmaceuticals which ease the symptoms of the infection. Given that viruses have the ability to enter a certain cell and in that way cause an infection of a given tissue, the idea occurred to use viruses in medicine as therapeutics, and not just in the form of vaccines. Modifying already known viruses, it is possible to get a mutated one, which can selectively infect a tumor cell; all the while somatic cells remain uninfected. In this way, viruses could be used in tumor treatment. These viruses are called oncolytic viruses, and their way of functioning and targeting tumor cells, as well as obstacles with which they are faced will be described in this paper.

Keywords: virotherapy, immunotherapy, cancer, clinical trials, selectivity

ЛИТЕРАТУРА

- Bell, J., & McFadden, G. (2014). Viruses for Tumor Therapy. *Cell Host & Microbe*, 15 (3), 260-265. doi:10.1016/j.chom.2014.01.002
- Bourke, M. G., Salwa, S., Harrington, K. J., Kucharczyk, M. J., Forde, P. F., de Kruijff, M., Soden, D., Tangney, M., Collinc, J. K. & O'Sullivan, G. C. (2011). The emerging role of viruses in the treatment of solid tumours. *Cancer Treatment Reviews*, 37 (8), 618-632. doi:10.1016/j.ctrv.2010.12.003
- Burstein, H. J., Curigliano, G., Thürlimann, B., Weber, W. P., Poortmans, P., Regan, M. M., Senn, H. J., Winer, E. P., & Gnani, M. (2021). Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*, 32, 1216-1235. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023
- Chen, L., Zuo, M., Zhou, Q., & Wang, Y. (2023). Oncolytic virotherapy in cancer treatment: challenges and optimization prospects. *Frontiers in Immunology*, 14, 1308890. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1308890
- Chesney, J. A., Ribas, A., Long, G. V., Kikwood, J. M., Dummer, R., Puzanov, I., Hoeller, C., Gajewski, T. F., Gutzmer, R., Rutkowski, P., Demidov, L., Arenberger, P., Shin, S. J., Ferrucci, P. F., Haydon, A., Hyngstrom, J., Thienen, J. V., Hafekamp, S., Guiler, J. M., Rapoport, B. L., Walde, A. V., Dieder, S. J., Anderson, J. R., Treichel, S., Chan, E. L., Bhatta, S., Gansert, J., Hodi, S. F., & Gogas, H. (2023). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined With Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 41, 528-542. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.22.00343
- Clements, D., Helsen, E., Gujar, S. A., & Lee, P. W. K. (2014). Reovirus in cancer therapy: an evidence-based review. *Oncolytic Virotherapy*, 3, 69-82. doi:https://doi.org/10.2147/OV.S51321
- Coffey, M. C., Strong, J. E., Forsyth, P. A. and Lee, P. W. K. (1998). Reovirus Therapy of Tumors with Activated Ras Pathway. *Science*, 282, 1332-1334.
- Cook, J., Peng, K.-W., Witzig, T. E., Broski, S. M., Villasboas, J. V., Paludo, J., Patnaik, M., Rajkumar, V., Dispenzieri, A., Leung, N., Buadi, F., Bennani, N., Ansell, S. M., Zhang, L., Packiriswamy, N., Balakrishnan, B., Brunton, B., Giers, M., Ginos, B., Dueck, A. C., Geyser, S., Gertz, M., Warsame, R., Go, R. S., Hayman, S. R., Dingli, D., Kumar, S., Bergsagel, L., Munoz, J. L., Gonsalves, W., Kourelis, T., Muchtar, E., Kapoor, P., Kyle, R. A., Lir, Y., Siddiqui, M., Fonder, A., Hobbs, M., Hwa, L., Naik, S., Russell, S. J., & Lacy, M. Q. (2022). Clinical activity of single-dose systemic oncolytic VSV virotherapy in patients with relapsed refractory T-cell lymphoma. *Blood Advances*, 6, 3268-3279. doi:https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006631
- Cromer, D., Juno, J. A., Khoury, D., Reynaldi, A., Wheatley, A. K., Kent, S. J., & Davenport, M. P. (2021). Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nature Reviews Immunology*, 21, 395-404. doi:https://doi.org/10.1038/s41577-021-00550-x
- Fountzilias, C., Patel, S., & Mahalingam, D. (2017). Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget*, 6, 102617-10639. doi:https://doi.org/10.18632/oncotarget.18309
- Garber, K. (2006). China Approves World's First Oncolytic Virus Therapy For Cancer Treatment. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 98 (5), 298-300. doi:10.1093/jnci/djj111
- Green, N. K., Herbert, C. W., Hale, S. J., Hale, A. B., Mautner, V., Harkins, R., Hermiton, T., Ulbrich, K., Fisher, K. D. and Seymour, L. W. (2004). Extended plasma circulation time and decreased toxicity of polymer-coated adenovirus. *Gene Therapy*, 11 (16), 1256-1263. doi:10.1038/sj.gt.3302295
- Han, J., Wu, M., & Liu, Z. (2023). Dysregulation in IFN- γ signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1190333. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190333
- Hardcastle, J., Kurozumi, K., Chiocca, E. A., & Kaur, B. (2007). Oncolytic Viruses Driven by Tumor-Specific Promoters. *Current Cancer Drug Targets*, 7, 181-189. doi:https://doi.org/10.2174/156800907780058880
- Hemminiki, O., Santos, J. M., & Hemminiki, A. (2020). Oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 84. doi:https://doi.org/10.1186/s13045-020-00922-1
- Jiang, N., Malone, M., & Chizari, S. (2023). Antigen-specific and cross-reactive T cells in protection and disease. *Immunological Reviews*, 316, 120-135. doi:https://doi.org/10.1111/imr.13217
- Kalsi, S., Galenkamp, A. L., Singh, R., Khosla, A. A., McGranaghan, P., & Cintolo-Gonzalez, J. (2024). Talimogene laherparepvec (TVEC) and Emerging Intraleisional Immunotherapies for

- Metastatic Melanoma: A Review. *Current Oncology Reports*, 26, 1651-1663. doi:<https://doi.org/10.1007/s11912-024-01611-9>
- Kirn, D., Martuza, R. L., & Zwiebel, J. (2001). Replication-selective virotherapy for cancer: Biological principles, risk management and future directions. *Nature Medicine*, 7 (7), 781-787. doi:[10.1038/89901](https://doi.org/10.1038/89901)
- Koonin, E. V., Dolja, V. V., Krupovic, M., & Kuhn, J. H. (2021). Viruses Defined by the Position of the Virosphere within the Replicator Space. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 85, e00193-20. doi:<https://doi.org/10.1128/MMBR.00193-20>
- Lin, D., Shen, Y., & Liang, T. (2023). Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 156. doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>
- Mathis, J. M., Stoff-Khalili, M. A., & Curiel, D. T. (2005). Oncolytic adenoviruses – selective retargeting to tumor cells. *Oncogene*, 24 (52), 7775-7791. doi:[10.1038/sj.onc.1209044](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209044)
- Mesev, E. V., LeDesma, R. A., & Ploss, A. (2019). Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nature Microbiology*, 4, 914-924. doi:<https://doi.org/10.1038/s41564-019-0421-x>
- Mochizuki, A. Y., Hummel, T. R., Cripe, T., Fouladi, M., Pollack, I. F., Mitchell, D., Poussaint, Y. T., Onar-Thomas, A., Pillay-Smiley, N., DeWire-Schottmiller, M., & Stevenson, C. B. (2025). Intratumoral/Peritumoral Herpes Simplex Virus-1 Mutant HSV1716 in Pediatric Patients with Refractory or Recurrent High-Grade Gliomas: A Report of the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Onco*, 5, 1-11. doi:<https://doi.org/10.3390/onco5010001>
- Moglan, A. M., Albaradie, O. A., Alsayegh, F. F., Alharbi, H. M., Samman, Y. M., Jalal, M. M., Saeedi, N. H., Mahmoud, B., & Alkayyal, A. A. (2023). Preclinical efficacy of oncolytic VSV-IFN β in treating cancer: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 14, 1085940. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1085940>
- Müller, L., Berkeley, R., Barr, T., Ilett, E., & Errington-Mais, F. (2020). Past, Present and Future of Oncolytic Reovirus. *Cancers*, 12, 3219. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers12113219>
- O'Shea, C. C., Johnson, L., Bagus, B., Choi, S., Nicholas, C., Shen, A., Boyle, L., Pandey, K., Soria, C., Kunich, J., Shen, Y., Habets, G., Ginzinger, D., & McCormick, F. (2024). Late viral RNA export, rather than p53 inactivation, determines ONYX-015 tumor selectivity. *Cancer Cell*, 6, 611-623. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.11.012>
- Ong, H. T., Hasegawa, K., Dietz, A. B., Russell, S. J., & Peng, K.-W. (2006). Evaluation of T cells as carriers for systemic measles virotherapy in the presence of antiviral antibodies. *Gene Therapy*, 14 (4), 324-333. doi:[10.1038/sj.gt.3302880](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302880)
- Parato, K. A., Senger, D., Forsyth, P. A. J., & Bell, J. C. (2005). Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours. *Nature Reviews Cancer*, 5 (12), 965-976. doi:[10.1038/nrc1750](https://doi.org/10.1038/nrc1750)
- Pol, J., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2016). First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *OncoImmunology*, 5, e1115641. doi:<https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1115641>
- Reale, A., Calistri, A., & Altomonte, J. (2021). Giving Oncolytic Viruses a Free Ride: Carrier Cells for Oncolytic Virotherapy. *Pharmaceutics*, 13, 2192. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122192>
- Robert, C., Gastman, B., Gogas, H., Rutkowski, P., Long, G. V., Chaney, M. F., Joshi, H., Lin, Y.-L., Snyder, W., & Chesney, J. A. (2024). Open-label, phase II study of talimogene laherparepvec plus pembrolizumab for the treatment of advanced melanoma that progressed on prior anti-PD-1 therapy: MASTERKEY-115, 1,2. *European Journal of Cancer*, 207, 114120. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114120>
- Russell, S. J., & Barber, G. N. (2018). Oncolytic Viruses as Antigen-Agnostic Cancer Vaccines. *Cancer Cell*, 33, 599-605. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.011>
- Russell, S. J., & Peng, K.-W. (2007). Viruses as anticancer drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28 (7), 326-333. doi:[10.1016/j.tips.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.05.005)
- Sandu, I., & Oxenius, A. (2023). T- cell heterogeneity, progenitor–progeny relationships, and function during latent and chronic viral infections. *Immunological Reviews*, 316, 136-159. doi:<https://doi.org/10.1111/imr.13203>
- Singh, P. K., Doley, J., Kumar, G. R., Sahoo, A. P. & Tiwari, A. K. (2012). Oncolytic viruses & their specific targeting to tumour cells. *Indian Journal of Medical Research*, 136 (4), 571-584.
- Sterby, K. A., Geller, J. I., Currier, M. A., Warren, P. S., Racadio, J. M., Towbin, A. J., Vaughan, M. R., Triplet, M., Ott-Napier, K., Dishman, D. J., Backus, L. R., Stockman, B., Brunner, M., Simpson, K., Spavin, R., Conner, J., & Cripe, T. P. (2017). Intratumoral Injection of HSV1716, an Oncolytic Herpes Virus, Is Safe and Shows Evidence of Immune Response and Viral Replication in Young Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 23, 3566-3574. doi:<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2900>
- Vähä-Koskela, M. J. V., Heikkilä, J. E., & Hinkkanen, A. E. (2007). Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Letters*, 254 (2), 178-216. doi:[10.1016/j.canlet.2007.02.002](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.02.002)
- Volovat, S. R., Scripcariu, D. V., Vasilache, I. A., Stolniceanu, C. R., Volovat, C., Augustin, I. G., Volovat, C. C., Ostafe, M.-R., Andreea-Voichita, S.-G., Bejusa-Vieriu, T., Lungulescu, C. V., Sur, D., & Boboc, D. (2024). Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 1180. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms25021180>
- Wong, H. H., Lemoine, N. R., & Wang, Y. (2010). Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Overcoming the Obstacles. *Viruses*, 2, 78-106. doi:<https://doi.org/10.3390/v2010078>
- Würdinger, T., Verheije, M. H., Raaben, M., Bosch, B. J., de Haan, C. A. M., van Beusechem, V. W., Rottier, P. J. M., Gerritsen, W. R. (2005). Targeting non-human coronaviruses to human cancer cells using a bispecific single-chain antibody. *Gene Therapy*, 12 (18), 1394-1404. doi:[10.1038/sj.gt.3302535](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302535)
- Xu, J., Liu, C., An, Y., Sun, J., Wang, S., & Xia, Q. (2005). Mechanisms of Oncolytic Virus-Induced Multi-Modal Cell Death and Therapeutic Prospects. *International Journal of Molecular Science*, 26, 9970. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms26199770>
- Yin, Y., & Wang, Y. (2024). Strategies for engineering oncolytic viruses to enhance cancer immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1450203. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1450203>
- Yu, R., Zhu, B., & Chen, D. (2022). Type I interferon mediated tumor immunity and its role in immunotherapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79, 191. doi:<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04219-z>
- Yuan, Z., Zhang, Y., Wang, X., Wang, X., Ren, S., He, X., Su, J., Zheng, A., Guo, S., Chen, Y., Deng, S., Wu, X., Li, M., Du, F., Zhao, Y., Shen, J., Wang, Z., & Xiao, Z. (2024). The investigation of oncolytic viruses in the field of cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 14, 1423143. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1423143>
- Zhang, R., Cui, Y., Guan, X., & Jiang, X. (2021). A Recombinant Human Adenovirus Type 5 (H101) Combined With Chemotherapy for Advanced Gastric Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, 11, 752504. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.752504>
- Zhu, J., Ma, J., Huang, M., Deng, H., & Shi, G. (2024). Emerging delivery strategy for oncolytic virotherapy. *Molecular Therapy: Oncology*, 32, 200809. doi:<https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200809>



Ивана МИЋИЋ

Гимназија Ивањица

Е-пошта: ivanamicic2023@gmail.com

ИНТЕРАКТИВНИ МОДЕЛ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ У ФУНКЦИЈИ РАЗВОЈА МЕЂУПРЕДМЕТНИХ КОМПЕТЕНЦИЈА: МОДИФИКОВАНИ ESCAPE ROOM ПРИСТУП У ОКВИРУ ФЕСТИВАЛА НАУКЕ

ИЗВОД

Савремена настава хемије захтева померање од традиционалних метода наставе ка методама активне наставе и учења, и истраживачки оријентисаној настави. У овом раду приказан је иновативни модел ваннаставних активности заснован на концепту гемификације кроз форму Escape Room (соба за бекство) у оквиру Фестивала науке у Гимназији у Ивањици (мај 2026. године). Активност је обухватила седам експерименталних станица, демонстрациони кутак и дигиталну радну станицу са PhET симулацијама. Кључни циљ овог пројекта био је популаризација хемије и природних наука, као и симултани развој међупредметних компетенција кроз подстицање вршњачког учења – где су ученици Гимназије преузели улогу ментора, а ученици седмог и осмог разреда основних школа улогу активних истраживача. Квантитативна евалуација и анализа ученичких преференција, на основу анонимних упитника, показали су веома висок степен задовољства учесника (просечна оцена 4,85) и указали на прихваћеност оваквог приступа код млађих ученика, док је средњошколцима пружен аутентичан оквир за подстицање развоја и примену међупредметних компетенција кроз улогу вршњачких ментора.

Кључне речи: истраживачки оријентисана настава, популаризација науке, модификовани Escape Room, међупредметне компетенције, вршњачка едукација

УВОД

Популаризација природних наука представља један од важних задатака савременог образовања. Да би ученици научне садржаје доживели као апликативне и блиске свакодневном животу, неопходно је имплементирати савремене наставне стратегије које подстичу унутрашњу мотивацију и радозналост. Посебан значај у овом контексту имају ваннаставне активности које омогућавају флексибилност у избору метода и облика рада.

Полазећи од идеје да се знања најбоље усвајају кроз

активно учење, у Гимназији у Ивањици је у мају 2026. године организован Фестивал науке за ученике седмог и осмог разреда основних школа из Ивањице и околине. Наставници различитих предмета претворили су своје кабинете у интерактивне научне просторе са садржајима прилагођеним узрасту ученика.

Кабинет хемије био је конципиран као интерактивна научна авантура заснована на модификованом Escape Room концепту, прилагођеном раду са великим групама у форми експерименталних станица, у којој су ученици кроз решавање проблема, огледе и логичко закључивање преузимали улогу младих истраживача.

Поред истраживачког рада, ученици су имали прилику да посматрају демонстрационе огледе које су изводили гимназијалци, као и да на интерактивној дигиталној станици провере и утврде своје знање кроз решавање задатака из хемије.

Посебна вредност активности огледа се у вршњачкој едукацији, у којој су ученици Гимназије имали улогу ментора и демонстратора, чиме су развијали сопствене комуникационе и организационе вештине, уз истовремено подстицање интересовања млађих ученика за природне науке.

ЦИЉ АКТИВНОСТИ

Циљ реализоване активности био је популаризација хемије и природних наука кроз савремене, интерактивне и истраживачки оријентисане наставне приступе, као и развој међупредметних компетенција ученика у контексту интегрисаног учења.

Активност, заснована на модификованом Escape Room концепту и експерименталном раду, усмерена је на подстицање активног учешћа ученика, развој истраживачког приступа, критичког мишљења и примену научног метода у решавању проблемских ситуација.

Посебни циљеви били су:

- популаризација хемије и природних наука кроз интерактивне и мотивационе облике учења;

- развој међупредметних компетенција;
- повезивање теоријских и практичних садржаја ради развијања функционалног знања;
- развој критичког мишљења, логичког закључивања и решавања проблема;
- подстицање тимског рада, сарадње и вршњачког учења.

ФАЗЕ ОРГАНИЗАЦИЈЕ АКТИВНОСТИ

Реализација активности у кабинету хемије захтевала је пажљиво планирање и организацију, а припреме су реализоване кроз неколико међусобно повезаних фаза.

1. Планирање и осмишљавање концепта

У првој фази дефинисани су циљеви активности, циљна група и концепт рада. Одлучено је да кабинет буде организован по принципу Escape Room игре, у којој ће учесници кроз самостално извођење експеримената прикупљати слова и на крају открити коначну шифру. Извршен је избор експеримената који су истовремено безбедни, атрактивни и усклађени са узрастом ученика седмог и осмог разреда основне школе.

2. Припрема материјала и лабораторије

У другој фази припремљени су сви лабораторијски реагенси, прибор и посуђе неопходни за реализацију сваке експерименталне станице. Израђене су евалуационе картице, задаци, упутства за рад и ознаке станица, а кабинет је просторно организован тако да омогући безбедно кретање већег броја посетилаца и несметан рад на више места истовремено.

3. Припрема ученика – ментора

Ученици Гимназије, који су били носиоци активности, претходно су обучени за извођење експеримената, безбедан рад у лабораторији и комуникацију са посетиоцима. Вежбали су демонстрационе огледе, начин постављања проблемских питања, давање смерница учесницима и објашњавање хемијских појава на јасан и разумљив начин.

Ова фаза обухватала је и симулацију вршњачког подучавања, где су гимназијалци међусобно тестирали своје презентационе вештине и добијали повратну информацију од предметног наставника.

4. Реализација активности

По доласку у кабинет сваки посетилац добијао је евалуациону картицу и упутства за рад. Учесници су затим самостално пролазили кроз седам експерименталних станица, изводили огледе, решавали постављене задатке и прикупљали слова која су водила до коначне шифре. Након завршетка истраживачке руте посматрали су атрактивне демонстрационе огледе које су изводили гимназијалци и на интерактивном столу, користећи PhET симулације, увежбавали структуру атома и балансирање једначина хемијских реакција.

5. Евалуација и анализа активности

По завршетку обиласка свих станица, ученици су на картици оцењивали Фестивал науке оценом од 1 до 5 и наводили која им је експериментална станица била најзанимљивија. На тај начин прикупљени су квантитативни и квалитативни подаци о њиховим утисцима.

ОРГАНИЗАЦИЈА КАБИНЕТА И НАЧИН РАДА

Целокупан простор кабинета био је подељен на три функционално независна, али семантички повезана сегмента:

- **Истраживачка рута:** Састојала се од седам експерименталних станица распоређених по принципу кружног тока. На свакој станици налазио се дефинисан проблемски задатак, реагенси, прибор и један ученик-ментор. Успешно решен задатак генерисао је једно слово коначне шифре.
- **Демонстрациони кутак:** Простор у коме су гимназијалци, под непосредним надзором предметног наставника, изводили сложеније и визуелно привлачне огледе који захтевају напредне лабораторијске технике руковања.
- **Дигитална радна станица:** Опремљена интерактивним столом где су учесници преко PhET симулација проучавали апстрактне концепте хемије на честичном (микро) нивоу.

Рад је организован тако да су посетиоци у кабинет улазили у мањим групама, што је омогућило сваком ученику активно учешће у свим активностима. Овакав начин организације подстицао је самостално размишљање, сарадњу међу ученицима, размену идеја и развој истраживачких компетенција, док су гимназијалци кроз улогу ментора развијали комуникационе, организационе и презентационе вештине.

Посебна пажња посвећена је безбедности рада. Сви експерименти су претходно тестирани, количине реагенса сведене на минимум неопходан за успешно извођење огледа, а на свакој станици обезбеђен је стални надзор ученика-ментора. Пре почетка активности свим учесницима су дата кратка упутства о безбедном понашању у лабораторији, правилном коришћењу прибора и поступању током експерименталног рада.

ДЕТАЉАН ОПИС ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ СТАНИЦА

Крајњи циљ учесника био је прикупљање седам слова која су логичким повезивањем чинила кључну реч **ВАЛЕНЦА**.

Станица 1 – Поларност воде

На првој станици учесници су разматрали поларност молекула воде и њене последице по физичка својства ове супстанце. Из бирете се пусти континуиран танак млаз воде. Учесници наелектришу пластични лењир трењем о вунену тканину и приближавају га млазу без физичког контакта. Посматра се јасна девијација (савијање) воденог млаза услед оријентације поларних молекула воде у електричном пољу наелектрисаног лењира.

Проблемско питање: *Шта се десило са млазом воде?*

Понуђени одговори: К – млаз се распршио; А – млаз се савио; О – појава је изостала.

Станица 2 – Бојење пламена

На другој станици ученици су изводили један од најпознатијих огледа у аналитичкој хемији – пламену пробу. На располагању су им били засићени раствори соли бакра, литијума и натријума.

Платинска игла најпре је урањана у раствор соли, а затим пажљиво уношена у пламен горионика. Посматрањем промене боје пламена ученици су закључивали да различити метални јони емитују карактеристичну светлост различитих таласних дужина. Посматране су зелено-плава боја пламена која потиче од соли бакра, интензивно црвена од соли литијума и јарко жута од соли натријума.

Проблемско питање: *Која со боји пламен у боју љубави?*

Понуђени одговори: М – $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; Е – Li_2SO_4 ; И – Na_2SO_3

Станица 3 – Форензички траг

Посетиоци су добијали папириће на којима је претходно „невидљивим” раствором гвожђе(III)-хлорида написана порука или нацртан симбол. Њихов задатак био је да папир равномерно испрскају раствором калијум-хексацијаноферата(II). На местима са гвожђе(III)-хлоридом долазило је до хемијске реакције и формирања интензивно плавог комплекса, тако да је скривена порука постајала видљива.

Проблемско питање: *Која се боја појавила на папиру као форензички доказ?*

Понуђени одговори: Л – плава; А – наранџаста; М – црвена.

Станица 4 – Ендотермна чаша

На четвртој станици ученици су изводили реакцију раствора баријум-хидроксида и амонијум-нитрата. Након мешања реагенса у чаши долазило је до снижавања температуре, тако да је спољашњост суда постајала веома хладна, а чаша се привремено лепила за подлогу.

Посматрањем огледа ученици су закључивали да све хемијске реакције не ослобађају топлоту, већ да неке, попут ове, топлоту преузимају из околине. На тај начин упознали су појмове ендотермних и екзотермних реакција.

Проблемско питање: *Шта се десило са спољашњим зидом чаше током ове реакције?*

Понуђени одговори: О – претворила се у гас; З – чаша се загрејала; Н – чаша се охладила.

Станица 5 – Сагоревање магнезијумове траке

На овој станици ученици су најпре палили комадић магнезијумове траке. Приликом сагоревања настајала је интензивна бела светлост, док се као производ реакције добијао бели прах магнезијум-оксида. Учесницима је било обавезно ношење заштитних наочара.

Добијеном магнезијум-оксиду додата је мала количина воде, при чему се формира базна средина услед настајања магнезијум-хидроксида. Помоћу лакмус хартије испитивали су рН вредност и уочавали промену боје, што је указивало на базна својства средине.

Овим огледом повезани су појмови оксидације, оксида, хидроксида и киселинско-базних својстава супстанци.

Проблемско питање: *Коју боју појима црвена лакмус хартија у добијеном раствору?*

Понуђени одговори: В – мења боју у плаву; О – боја остаје црвена.

Станица 6 – Вискозитет течности

На шестој станици налазиле су се три велике мензуре са различитим течностима: зелено обојена вода, црвено обојен густ домаћи сируп и жуто обојено јестиво уље.

Задатак ученика био је да у сваку мензурку спусте кликер и помоћу штоперице измере време које је потребно да он стигне до дна суда. Упоредивањем добијених времена закључивали су која течност има највећи, а која најмањи вискозитет.

Проблемско питање: *Кроз коју течност кликер пролази за најкраће време (најбрже)?*

Понуђени одговори: А – зелену (вода); М – црвену (сируп); Д – жуту (уље).

Станица 7 – Љубичасти дим

Последња станица налазила се у дигестору, где су ученици, уз стални надзор ментора, изводили спектакларну екзотермну реакцију. У авану су најпре уситњавали малу количину јода и цинка, а затим додавали једну кап воде.

Вода је покретала реакцију, након чега је долазило до наглог ослобађања топлоте и појаве густих љубичастих пара јода. Оглед је представљао снажан визуелни ефекат, али је истовремено служио као пример оксидо-редукционих процеса и значаја активационе енергије за отпочињање хемијских реакција.

Проблемско питање: *Које су боје настале наредно јода?*

Понуђени одговори: С – црвена; К – жута; Ц – љубичаста.

Завршни изазов – откривање шифре

По завршетку свих седам експерименталних станица учесници су на својој детективској картици имали седам слова: А, Е, Л, Н, В, А, Ц. Њихов последњи задатак био је да логичким размишљањем саставе коначну реч ВАЛЕНЦА.

Решењем завршног изазова успешно су „откључавали” кабинет хемије, симболично показујући да су савладали све постављене научне задатке.

ДЕМОНСТРАЦИОНИ СЕГМЕНТ И ИКТ СИМУЛАЦИЈЕ

Након успешно завршене истраживачке руте и откривања коначне шифре, учесници су настављали обилазак кабинета у демонстрационом делу програма. Том приликом имали су могућност да посматрају атрактивне хемијске огледе које су, уз надзор наставника, изводили ученици Гимназије. Највећу пажњу посетилаца привукли су огледи „Слонова паста”, „Црна мамба” и „Дух из боце”, који су снажним визуелним ефектима приказали различите типове хемијских реакција, ослобађање гасова и промене

енергије. Током извођења огледа ученици Гимназије су објашњавали ток реакција, улогу појединих реагенса и безбедносне мере неопходне за рад у лабораторији, чиме су успешно реализовали вршњачку едукацију и популаризацију хемије.

Поред демонстрационих огледа, посетиоцима је био доступан и интерактивни дигитални сто, на коме су кроз PhET симулације, Универзитета у Колораду, могли да прошире и провере своја знања из хемије. Коришћењем интерактивних модела ученици су увежбавали структуру атома, распоред субатомских честица, формирање јона и повезивали број протона, неутрона и електрона са својствима елемената. Други део активности био је посвећен балансирању једначина хемијских реакција, где су учесници одређивали коефицијенте у једначинама применом Закона о одржању масе, а симулација им је пружала непосредну повратну информацију о тачности решења.

ОСТВАРЕНИ ИСХОДИ

Дизајн активности и одабир садржаја били су усмерени ка остваривању следећих исхода учења, односно да ученик буде у стању да:

- безбедно користи основни лабораторијски прибор, реагенсе и поштује правила безбедног рада у лабораторији;
- изводи једноставне хемијске огледе и правилно тумачи уочене промене;
- посматра и објашњава основне хемијске и физичке појаве на основу експерименталних резултата;
- разликује егзотермне и ендотермне реакције на основу уочених промена;
- објасни основне појмове као што су поларност молекула воде и вискозитет у контексту међумолекулских сила;

- примени Закон о одржању масе при одређивању коефицијената у једначинама хемијских реакција;
- користи дигиталне симулације (PhET) за разумевање структуре атома и хемијских процеса;
- примени логичко мишљење и тимски рад у решавању проблемских задатака;
- препозна значај хемије у форензици, медицини, индустрији и свакодневном животу;
- развије позитиван однос према хемији као експерименталној и примењеној науци.

МЕЂУПРЕДМЕТНЕ КОМПЕТЕНЦИЈЕ ЧИЈИ ЈЕ РАЗВОЈ ПОДСТИЦАН

Овакав приступ у настави подстиче развој широког спектра компетенција које су у традиционалној настави често запостављене (Табела 1).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА (ЕВАЛУАЦИЈА)

Да би се проценила оправданост и дидактичка вредност овог пројекта, у току активности спроведена је анонимна евалуација међу ученицима основних школа ($N = 124$ испитаника). Оцењивали су општи утисак о Фестивалу науке и селектовали најзанимљивије станице.

Квантитативна оцена фестивала

Учесници су оцењивали квалитет и занимљивост програма на скали од 1 до 5. Резултати показују изузетно висок степен задовољства корисника (Табела 2).

Просечна оцена износи 4,85, што указује на веома висок степен задовољства учесника и прихваћеност овако организованог, гемификованог приступа.

Табела 1. Веза између међупредметних компетенција и реализованих активности

Међупредметна компетенција	Реализација током активности
Компетенција за целоживотно учење	Учесници су самостално изводили експерименте, посматрали појаве, анализирали резултате и доносили закључке на основу сопственог искуства.
Одговоран однос према здрављу	Поштовање правила безбедног рада у лабораторији, правилно руковање реагенсима, гориоником и лабораторијским прибором током свих огледа.
Решавање проблема	Решавање седам експерименталних изазова, повезивање добијених слова и откривање коначне шифре.
Комуникација	Дискусија са менторима, образлагање закључака након сваког огледа и постављање питања током демонстрационих експеримената.
Сарадња	Заједничко извођење експеримената у мањим групама, договор о начину решавања задатака и заједничко дешифровање коначне речи.
Дигитална компетенција	Коришћење интерактивних PhET симулација за проучавање структуре атома и увежбавање балансирања једначина хемијских реакција.
Рад са подацима и информацијама	Анализа добијених резултата огледа, поређење резултата и извођење закључака.
Естетичка компетенција	Посматрање визуелно атрактивних хемијских појава и уочавање лепоте научних феномена.
Предузимљивост и оријентација ка предузетништву	Ученици гимназије осмислили су и реализовали експерименталне станице, организовали рад у кабинету, преузели улогу ментора и успешно представили хемију посетиоцима.

Табела 2. Расподела оцена Фестивала науке на основу евалуационих картица посетилаца

Показатељ	Оцена 5 (одличан)	Оцена 4 (врло добар)	Оцена 3 (добар)	Оцена 2 (довољан)	Оцена 1 (недовољан)
Проценат испитаника	87	11	2	0	0

Табела 3. Проценат учесника који су означили станицу као најзанимљивију

Станица	Назив станице	Број гласова	Проценат гласова
7	Љубичасти дим	51	41,1
2	Бојење пламена	26	21,0
3	Форензички траг	21	16,9
5	Сагоревање магнетијумове траке	15	12,1
4	Ендотермна чаша	8	6,4
6	Вискозитет течности	3	2,4
1	Поларност воде	0	0,0

Преференције ученика у вези са станицама (Индекс занимљивости)

Анализа упитника у којима су учесници бирали станицу која је оставила најјачи утисак изнедрила је следећу дистрибуцију гласова (Табела 3).

Добијени подаци показују да ученици преферирају станице са израженим визуелним ефектима (сублимација јода, Берлинско плаво, спектрална аналитика), али и оне са наглашеним наративом („Форензика”), што указује на важност контекстуализације наставних садржаја у методици хемије.

С друге стране, одсуство гласова за Станицу 1 (Поларност воде) показује да је у оквиру реализоване активности тај оглед био мање атрактиван у поређењу са другим, визуелно ефектнијим огледима. То указује на потребу његовог додатног дидактичког и визуелног обликовања у будућим реализацијама.

ЗАКЉУЧАК

Реализовани гамификовани модел ваннаставних активности у потпуности је испунио постављене опште и посебне циљеве пројекта. Висока евалуациона оцена (4,85) потврђује да је остварен примарни циљ – успешна популаризација хемије и природних наука кроз подизање интринзичне мотивације млађих ученика.

Циљеви усмерени на формирање функционалног знања и развој критичког мишљења остварени су кроз синергију самосталног експерименталног рада и PhET симулација. Овај приступ је омогућио транзицију са пасивног посматрања на активно решавање проблемских ситуација, повезујући макроскопске хемијске појаве са теоријским концептима на честичном нивоу.

Конечно, потврђен је и циљ развоја међупредметних компетенција кроз вршњачко учење. Обезбеђена је двосмерна образовна добит: док су основци кроз тимски рад јачали компетенцију за учење и комуникацију, средњошколци су у улози ментора развијали предузимљивост, лидерство и одговорност. Као препорука за будућу праксу издваја се интеграција

оваквих модела у редовну наставу, уз даљу дидактичку оптимизацију мање атрактивних теоријских станица.

Abstract

INTERACTIVE CHEMISTRY TEACHING MODEL FOR DEVELOPING CROSS-CURRICULAR COMPETENCIES: A MODIFIED ESCAPE ROOM APPROACH WITHIN THE SCIENCE FESTIVAL

Ivana MIČIĆ, Grammar School Ivanjica

Modern chemistry education requires a shift from traditional teaching methods towards active, inquiry-based learning approaches. This paper presents an innovative extracurricular activity based on gamification through a modified Escape Room format, implemented during the Science Festival at the Grammar School in Ivanjica in May 2026. The activity comprised seven experimental stations, a demonstration area, and a digital workstation featuring PhET simulations. The primary objective was to promote chemistry and the natural sciences while supporting the development of cross-curricular competencies through peer education. In this model, grammar school students assumed the role of mentors, while seventh- and eighth-grade primary school students participated as active learners and researchers. Quantitative evaluation and analysis of student preferences, based on anonymous questionnaires, indicated a very high level of participant satisfaction, with a mean score of 4.85, and a positive reception of the activity among younger students. At the same time, the approach provided older students with an authentic context in which they further develop and apply their cross-curricular competencies through peer mentoring.

Keywords: inquiry-based learning, popularization of science, modified Escape Room, cross-curricular competencies, peer education