СХД 1897

´16

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 57
бр. 3 (јун)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93

српско хемијско друштво

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW

Editor-in-Chief
RATKO M. JANKOV
Deputy Editor-in-Chief
DRAGICA TRIVIĆ

Volume 57
NUMBER 3
(June)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Годиште 57

број 3
јун

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Иван Гутман, Снежана Зарић, Јован Јовановић, Славко Кеврешан, Драган Марковић, Владимир Павловић, Радомир Саичић, Живорад Чековић (председник).

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед", за 2016. годину износи:
- за све запослене 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00
- за пензионере, студенте, ђаке и незапослене.....800,00
- претплата за школе и остале нституције..... 3.500,00
- за чланове и институције из иностранства. ..... € 50

Чланарину и претплату можете уплатити на рачун СХД: 205-13815-62, позив на број 320.

Web site: http://www.shd.org.rs/hp/
e-mail редакције: hempr_ed@chem.bg.ac.rs

Припрема за штампу: Јелена и Зоран ДИМИЋ, Светозара Марковића 2, 11000 Београд

Штампа: РИЦ графичког инжењерства Технолошко-металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

Насловна страна и Интернет верзија часописа:
Слободан и Горан Ратковић, RatkovicDesign
www.ratkovicdesign.net
office@ratkovicdesign.net

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Снежана БОЈОВИЋ
ПОЛЕМИКА ИЗМЕЂУ МАРКА ЛЕКА И ЈОВАНА ЖУЈОВИЋА
POLEMICS BETWEEN MARKO LEKO AND JOVAN ŽUJOVIĆ _ _ *58*

Александар РАДОЈЕВИЋ
Aleksandar RADOJEVIĆ
ВИРУС ГРИПА, ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ИМУНОСТ
INFLUENZA VIRUS, BASIC CHARACTERISTICS AND IMMUNITY _ *60*

Исидора НОГО, Маја СРЕМАЧКИ, Евгенија ЂУРЕНДИЋ
Isidora NOGO, Maja SREMAČKI, Evgenija ĐURENDIĆ
СИНТЕЗА АНДРОСТАНСКИХ ДЕРИВАТА СА ХЕТЕРОАТОМОМ
SYNTHESIS OF ANDROSTANE DERIVATIVES WITH A HETEROATOM _ *63*

Кристина ЈОКСИМОВИЋ
Kristina JOKSIMOVIC
КАНЦЕРОГЕНОСТ ЦРВЕНОГ МЕСА – СЛАНИНА
CARCINOGENICITY OF RED MEAT-BACON _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ *68*

Јелена ЂОРОВИЋ, Зорица ПЕТРОВИЋ, Зоран МАРКОВИЋ
Jelena ĐOROVIĆ, Zorica PETROVIĆ, Zoran MARKOVIĆ
СИНТЕТИЧКА ФЕНОЛНА ЈЕДИЊЕЊА И ЊИХОВА АНТИОКСИДАТИВНА АКТИВНОСТ
SYNTHETIC PHENOLIC COMPOUNDS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY _ *72*

ВЕСТИ из/за ШКОЛЕ

Марина Д. КОСТИЋ и Зорица М. БУГАРЧИЋ
Marina D. KOSTIĆ i Zorica M. BUGARČIĆ
МЕТОДЕ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ ЗА РАД СА ДАРОВИТИМ УЧЕНИЦИМА
MODERN TEACHING STRATEGIES AND TECHNIQUES IN WORK WITH GIFTED STUDENTS IN CHEMISTRY _ _ _ _ _ _ *79*

ВЕСТИ ИЗ СХД
ИЗВЕШТАЈ СА СВЕЧАНЕ СКУПШТИНЕ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА _ *83*

УВОДНИК

Средином маја месеца у редакцију *Хемијског прегледа* стигло је писмо:

"Поштовани,

у име Управног одбора **Фонда Ненада М. Костића** за хемијске науке имам част да Вас обавестим да је овогодишња ванконкурсна награда (у оквиру конкурса за најбоље дипломске или мастер радове) додељена часопису *Хемијски преглед*. .....При додељивању награде, Управни одбор и Председник Фонда су имали у виду, поред значаја самог часописа за образовање нарочито млађих генерација хемичара у Србији, и лични допринос проф. Јанкова."

Били смо на свечаности у четвртак, 26. маја са почетком у 12 часова, у Сали за седнице Хемијског факултета у Београду и доживели смо да је *Хемијски преглед* часопис Српског хемијског друштва добио ВАНКОНКУРСНУ НАГРАДУ ОД 800 ЕВРА.

У окиру свакогодишњих активности **Фонд Ненада М. Костића за хемијске науке** размотрио све материјале приспеле на конкурс за најбоље дипломске и мастер радове одбрањене у периоду од **1. априла 2015. до 31. марта 2016. године**. На конкурс се пријавило двадесетдвоје свршених студената са универзитета у Новом Саду, Београду, Крагујевцу и Нишу, и наградио је:

МАРКА Љ. МИТИЋА, са Факултета за физичку хемију у Београду. Његов мастер рад је „*Ab initio* рачунање вибронског спектра $C_2H_2^+$ у X $^2\Pi_u$ електронском стању", (његов ментор је др Станка Јеросимић, ванредни професор на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду), добио награду од 700 евра, и

МИЛАНА С. НЕШИЋА, са Природно-математичког факултета у Нишу. Његов мастер рад је "Нова метода за синтезу ацетала из алдехида и кетона помоћу PPh_3-CCl_4", (његов ментор је др Нико Радуловић, ванредни професор на Природно-математичком факултету у Нишу) добио награду од 600 ЕВРА.

Награда коју је Хемијски преглед добио је огромна подршка часопису који пролази кроз тешку фазу незаинтересованих колега/аутора, о чему смо писали у преходним *Уводницима*: "Доминантни тренутни проблем *Хемијском прегледа* на почетку 2016. године је одсуство интересовања аутора да пишу за наш часопис. У *Уводнику* броја 6 (за 2015) написао сам: "Уводник за овај број пишем са закашњењем од готово три месеца. ... Зашто се ово дешава? Изгледа да је „нормирање" истраживачких резултата само кроз радове на СЦИ листи довело је до тога да су бројни истраживачи одустали од публиковања у *Хемијском прегледу*, пошто им то не доноси поене. Да ли је могуће да нико од њих ни на тренутак не помисли који је значај једног часописа као што је *Хемијски преглед* за популаризацију науке..". Понављам део истог текста и у овом Уводнику са надом да ће га већи број прочитати и можда послати свој рад у *Хемијски преглед*".

Хвала Фонду Ненада М. Костића на пуној подршци часопису.

***

И овај број *Хемијског прегледа*, упркос малом приливу радова, садржи низ интересантних чланака. Тако нам је Снежана Бојовић написала чланак (изговорен на Свечаној скупштини СХД-а 3.12.2015.) "*Полемика између Марка Лека и Јована Жујовића*", која се одвијала пре више од 125 година.

***

Вирус грипа припада ортомиксовирусима, који су водећи узрочници респираторних обољења. Главне карактеристике спољашњег омотача вируса су два протеина - хемаглутинин (H) и неураминидаза (N). Због свог биолошког значаја детаљно је анализиран хемаглутинин. Он чини око 25% свих протеина вируса грипа, омогућава везивање вирусних партикула за ћелију домаћина и главни је антиген на који су усмерена неутралишућа антитела. Променљивост овог протеина је примарно одговорна за континуирану еволуцију вируса грипа и појаву нових сојева. О томе је **Александар Радојевић** (пројект менаџер у компанији Nasomedic, Франкфурт, Немачка) за *ХП* написао чланак *"Вирус грипа, основне карактеристике и имуност"*.

***

Исидора Ного (Факултет заштите животне средине Универзитет EDUCONS), **Маја Сремачки** (Факултет техничких наука, Универзитет у Новом Саду) и **Евгенија Ђурендић** (Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду) су у чланку "*Синтеза андростанских деривата са хетероатомом*" дале преглед успешно изведене вишефазне синтезе нових андростанских деривата са хетероатомом, као потенцијално биолошки активних супстанци. Као полазно једињење у вишефазној синтези послужио је дехидроепиандростерон.

***

Према истраживањима Светске организације за истраживања рака и Америчког Института за истраживање канцера (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, ИАРЦ), показано је да повећана количина конзумирања црвеног меса и обрађеног меса доводи до повећаног ризика од настанка колоректалног канцера. О томе колико је високо котирана сланина на листи "сумњивих" прехрамбених производа чланак под насловом"*Канцерогеност црвеног меса – сланина*" нам је написала **Кристина Јоксимовић**, мастер студент биохемије на Хемијском факултету, Универзитета у Београду.

***

Антиоксиданти су једињења која, присутна у малим количинама у одговарајућем супстрату подложном оксидацији, значајно инхибирају или потпуно спречавају оксидацију тог супстрата. Веома су присутни у живом свету и најчешће се јављају у облику фенолних киселина, естара и етара, деривата хидроксициметне киселине и флавоноида. Аутори **Јелена Ђоровић, Зорица Петровић** (Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу) и **Зоран Марковић** (Државни универзитет у Новом Пазару) су у раду "*Синтетичка фенолна једињења и њихова антиоксидативна активност*" дали су преглед широког спектра једињења природног порекла која показују антиоксидативне особине, али и нова, ефикаснија, мање шкодљива и специфичнија синтетичка једињења ове врсте.

***

У рубрици *Хемија из/за школе* **Марина Д. Костић** и **Зорица М. Бугарчић** (Природно-математички факултет Крагујевац) су описале "*Методе наставе хемије за рад са даровитим ученицима*", а у рубрици *Вести из СХД* наћи ћете Извештај са **Свечане скупштине СХД** одржане 3. децембра 2015.године у Свечаној сали Српске академије наука и уметности у Београду.

Ратко М. Јанков

ЧЛАНЦИ

Снежана Бојовић

ПОЛЕМИКА ИЗМЕЂУ МАРКА ЛЕКА И ЈОВАНА ЖУЈОВИЋА[A)]

Крајем 19. века међу српским научницима честе су биле расправе око појединих питања, као и критике објављених књига , уџбеника, радова . Мали број научне елите тог доба пратио је све што се у науци и струци објављивало код нас и у иностранству и реаговао на све с чим се није слагао . Та неслагања су често прерастала у расправе и дуготрајне полемке које су објављиване у стручним часописима или у дневној штампи. Ове расправе савременици су радо читали јер су се њихови аутори добро припремали, своја гледишта аргументовали су цитирањем најновије литературе, књига, уџбеника и радова познатих европских научника.

Једна од познатих полемика тог времена водила се између хемичара др Марка Лека (1853-1932) и геолога др Јована Жујовића (1856-1936). Повод је био уводно предавање Јована Жујовића ђацима на Великој школи, почетком семестра 1889/90. Предавање је објављено у *Настав*ник, часопису професорског друштва. [b)]

Марко Леко
(1853-1932)

Јован Жујовић
(1856-1936)

Марко Леко је у следећем броју истог часописа критиковао неке Жујовићеве ставове изнете у предавању, овај му је одговорио, па је следио Леков одговор на одговор, па поново Жујовићев одговор, све док после више од годину дана редакциони одбор часописа није прекинуо расправу.

Изнећемо део ове расправе, заправо само оно што је Марко Леко писао, мада му ни Жујовић није остајао дужан.

Марко Леко, у својој критици овог Жујовићевог предавања, под насловом „Напомене на уводно предавање г. Јована Жујовића, професора Велике школе, ученицима друге године Природно-математичког одсека 3. октобра 1989.“[c)] написао је, између осталог, следеће:

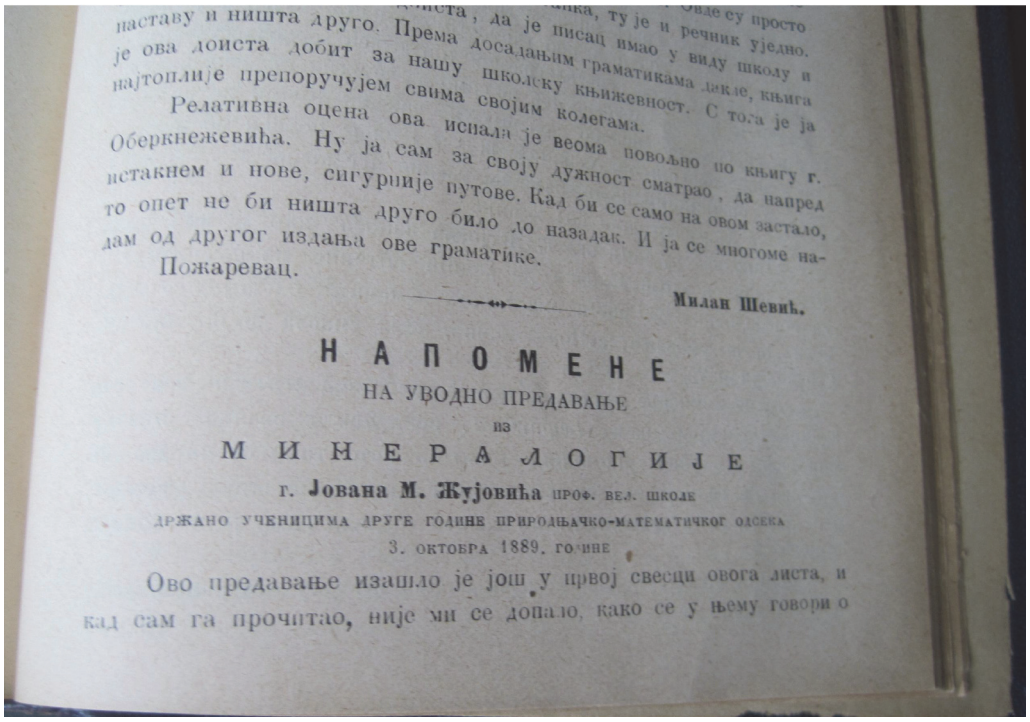
„Ово предавање изашло је већ у првој свесци овога листа, и када сам га прочитао, није ми се допало како се у њему говори о хемији и хемичарима, па сам мислио да би вредно било проговорити коју више о односима између хемије и минералогије (.....). У уводним предавањима, нарочито на вишим заводима, обично се износе слушаоцима најлепши и најинтересантнији делови извесне науке, како би представљена слика о предмету о коме се говори, била што величанственија (....) Али место очекиване величанствене слике, нашао сам нешто сасвим супротно, нашао сам како је минералогија наука , која је у завади са целом својом околином, прича се како је нападају не само њени први суседи, већ и њена 'рођена деца', тако да минералогија има да се бори не само за своју самосталност већ и за своју целину.

У те нападаче рачуна г. Жујовић, анорганологију, за коју вели да хоће да поништи минералогију, за хемију вели да тежи за 'анексијом' минералогије, а кристалографија хоће да се 'оцепи' од минералогије.

Та очајна борба минералогије (...) представљена је с анорганологијом доста благо и у помирљивом духу, према кристалографији тон је већ господарственији, а хемија је најгоре прошла, јер не само да се неки представници хемије неосновано нападају, но чак ни хемији не признаје се у минералогији она важност коју јој нико поређи не може (...)

У претераној и неоснованој плашњи, да се не би нашао какав грамжљиви хемичар, коме би можда ис-

a) Изговорено на Свечаној скупштини СХД-а 3.12.2015.
b) Ж. Жујовић, „Уводно предавање из минералогије“, *Настав*ник, 1 (1890) 6-24
c) М. Леко, „Напомене на уводно предавање из минералогије г. Јована Жујовића, професора Велике школе, ученицима друге године Природно-математичког одсека 3. октобра 1989..“, *Настав*ник, 1 (1890) 621-626



...ста, да је писац имао у виду школу и
наставу и ништа друго. Према досадањим граматикама дакле, књига
је ова доиста добит за нашу школску књижевност. С тога је ја
најтоплије препоручујем свима својим колегама.

Релативна оцена ова испала је веома повољно по књигу г.
Оберкнежевића. Ну ја сам за своју дужност сматрао, да напред
истакнем и нове, сигурније путове. Кад би се само на овом застало,
то опет не би ништа друго било до назадак. И ја се многоме на-
дам од другог издања ове граматике.

Пожаревац.

Милан Шевић.

НАПОМЕНЕ
НА УВОДНО ПРЕДАВАЊЕ
ИЗ
МИНЕРАЛОГИЈЕ
г. Јована М. Жујовића проф. вел. школе
ДРЖАНО УЧЕНИЦИМА ДРУГЕ ГОДИНЕ ПРИРОДЊАЧКО-МАТЕМАТИЧКОГ ОДСЕКА
3. ОКТОБРА 1889. ГОДИНЕ

Ово предавање изашло је још у првој свесци овога листа, и
кад сам га прочитао, није ми се допало, како се у њему говори о

Марко Леко критикује уводно предавање Јована Жујовића

пало за руком да минералогију сасвим потчини хемији, г. Жујовић у своме уводном предавању исказује се врло нерасположен не само према 'неким хемичарима', већ и према самој науци хемији.

Тако, говорећи о разноврсним методама и наукама којима се минералогија служи за изучавање разноврсних особина минерала, г. Жујовић вели: 'хемиска реакција и хемиска анализа даће нам њихов квалитативан састав, а хемијом би се највише послужили када би смо хтели да га вештачки репродукујемо'. Биће да је овде случајно изостало да хемијском анализом сазнајемо и квантитативан састав минерала а и да је задатак хемије, да нас с ближом конституцијом минерала упозна.

За тим се опет износи како геологија није онако 'проста' и 'једноставна' наука као што је на пример хемија. Зар је баш хемија тако проста наука да може у том погледу да служи за поређење с другом којом науком и зар се уопште о некој науци може рећи да је проста? Но и ту као да се огледа неко нерасположење према хемији, јер сваки који год се мало више занимао хемијом и геологијом, врло добро зна да хемија није баш тако проста наука и да није простија од геологије.

Исто тако не разумем г. Жујовића што се у свом уводном предавању онолико заузео да постави неке оштре границе међу минералогијом и хемијом. Хемичари, и ако се баве науком која је 'проста', ипак можда боље но и неки геолози знају, да се само паметном поделом рада, може доћи до извесних корисних резултата, и тако нека се не боји г. Жујовић, да ће хемичарима пасти на ум да минерале описују с минералошкога гледишта (....) Али се не може никако забранити хемичарима и доказивати како они прелазе у туђу област чим предузму да описују минерале. Чудо г. Жујовић није измислио неку сорту пасоша за оне хемичаре који би се усудули, описујући какав минерал, да пређу у туђу област минералогије (...)

Уопште је познато да је хемијско поље рада у минералогији огромно и од тога у колико се то поље рада буде више обделавало, зависи напредак минералогије (...)

И приликом дефиновања минерала и минералних фела изгледа ми да се г. Жујовић старао да се што више еманципује од хемије. Тако г. Жујовић вели: 'минерал је агрегат истоветних физичких молекила, те према томе једној минералној фели припадају сви они минерали који имају истоветне физичке молекиле и што значи: да имају једнаке морфолошке, физичке и хемиске особине'. Дуго сам размишљао на што г. Жујовићу ти физички молекули. Оно што г. Жујовић под физичким молекулом разуме, одавно је у хемији познато, само се тако не зове. Физички молекул, вели г. Жујовић, састављен је из више хемијских молекула, а таква хемијска једињења, чији је молекул састављен од више хемијских молекула, зову се у хемији 'молекуларна једињења'. Али да су опет сви минерали молекуларна једињења не могу да помислим да у то и г. Жујовић верује (...)

За хемијску особину минерала вели г. Жујовић да је 'једна од најважнијих карактеристика минералних'. Но одмах додаје и ово: 'али су поред ње исто тако важне и карактеристичне и друге особине минерала као на пример: кристална форма, специфична тежина, тврдина и понашање на светлости'. Овде се сад целокупни хемијски карактер упоређује с појединим физичким особинама и не даје му се ни уколико већа важност, но извесним физичким особинама. Нека ми се не замери ако овде будем мало слободнији у упо-

ређењу. Оваква компарација хемијских особина с појединим физичким особинама изгледа као кад би неко доказивао да је умна способност једнога човека од истог значаја за његове карактерне особине као и тежина његовог тела (...)“

*

У следећем броју часописа, после Жујовићевог такође оштрог и духовитог одговора, под називом НИЈЕ ХЕМИЈА ДУША МИНЕРАЛОГИЈЕ,[a] Леко, под насловом „Минералошка антипатија према хемији“[b], пише:

„(...) Сасвим је дакле погрешно твоје мишљење, као да сам имао намеру, кад сам моје *Напомене* писао, да се с тобом свађам, а и сад то избегавам, не с тога, што би се бојао твоје претње и да ћеш ми можда уместо трошним меланитом, као што ти велиш, каквим компактним минералним агрегатом 'главу расцопати', већ једино, што нећу да се од главнога предмета удаљим (...)

Највише си се наљутио на оно моје поређење целокупнога хемијског карактера минерала и његове специфичне тежине с умном способношћу једнога човека и његовом тежином тела (...) И тако н. пр. за једнога човека не можемо рећи да га добро познајемо, ако само знамо тежину његовог тела или какве су му обрве, уши, руке. ноге и т.д. Поред тих спољних знакова морамо знати и каквога је у главноме карактера, и тек онда смемо рећи да га изближе познајемо. Тако је од прилике и код других тела, па и код минерала. Његове унутарње, скривене особине и нису ништа друго, већ његове хемијске особине. Па како за карактеристику минерала, а као што Кенгот вели, хемија има 'највећега утицаја', онда зар је далеко од тога мисао да је хемија душа минералогије.

Не, она нам се сама намеће.

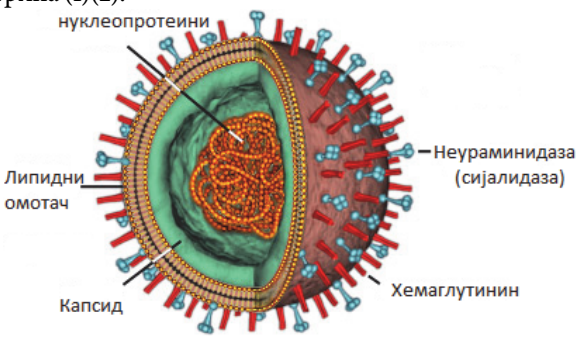
А ти, драги пријатељу, што нећеш то да увидиш, сам си крив и немој да се љутишп на твога колегу.

19. маја 1891. У Београду, др. Марко Т. Леко“.

Александар РАДОЈЕВИЋ, пројект менаџер у компанији Nasomedic, Франкфурт, Немачка [е-пошта: radojevicar@gmail.com]

ВИРУС ГРИПА, ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ИМУНОСТ

Вирус грипа припада ортомиксовирусима, који су водећи узрочници респираторних обољења. Дефинисана су три антигенска типа вируса – А, Б и Ц, а међу њима су најизученији вируси А типа. У најзначајније карактеристике вируса грипа спада сферичан, плеоморфан вирион, пречника 80-120нм. Главне делове вируса чине RNA, протеини, липиди и угљени хидрати. Геном је једноланчана, сегментирана, негативна RNA, која носи гене за 7 структурних протеина. Главне карактиреистике спољашњег омотача су два протеина - хемаглутинин (H) и неураминидаза (N). Хемаглутинин чини око 25% свих протеина вируса грипа (1)(2).



Антигенске разлике испољене у два унутрашња структурна протеина, НП и М протеину, користе се за поделу вируса грипа на типове А, Б и Ц. Антигенске варијације у површинским гликопротеинима Н и N користе се за субтипизацију вируса (1).

Стандардни систем номенклатуре за изолате вируса грипа садржи следеће информације: тип, порекло домаћина, географско порекло, број соја и годину изолације. Антигенски опис Н и N антигена даје се за тип А. Порекло домаћина се не описује за хумане изолате, нпр. А/ХонгКонг/03/68(H3N2), али се описује за друге изолате, нпр. А/свиња/Ајова/15/30(H1N1) (1) (3).

Тако је описано 14 субтипова Н (H1-H14) и 9 субтипова N (N1-N9), више различитих комбинација откривено је код птица, других животиња и људи. Три Н (H1-H3) и два N (N1-N2) субтипа откривени су код људи (1).

Због свог биолошког значаја, хемаглутинин је детаљно анализиран. Он омогућава везивање вирусних партикула за ћелију домаћина и главни је антиген на који су усмерена неутралишућа антитела. Променљивост овог протеина је примарно одговорна за континуирану еволуцију вируса грипа и појаву нових сојева.

a) Ј. Жујовић, „Није хемија душа минералогије“, *Наставник*, 2 (1891) 168-175
b) М. Леко, „Минералошка антипатија према хемији“, *Наставник* 2 (1891) 252-261

У примарној структури, хемаглутинин садржи 566 аминокиселина које су организоване у две субјединице (H1 и H2) повезане дисулфидним везама. Сваки везани X1 и X2 димер формира издужену стабљику која се завршава великом глобулом. База ове стабљике је усидрена у мембрану. Хемаглутинин наставци на вирусној честици су тримери, састављени од увијених H1 i H2 димера. Ова тримерзија омогућава бољу стабилност наставака од оне коју би постигли мономери. Рецептор везујуће место на ћелији домаћину налази се на врху сваке велике глобуле (3).

Антигенске карактеристике протеина неураминидазе, другог површинског гликопротеина честице вируса грипа, такође су значајне за одређивање субтипова изолата вируса. Позната је потпуна секвенца. Овај израштај на вирусној честици је тетрамер, састављен од четири идентична мономера. Тања стабљика се завршава коцкастом главом. На врху сваке главе налази се каталитичко место, тако да сваки протеински изданак садржи четири активна места (1).

Молекул неураминидазе има улогу на крају вирусног животног циклуса. То је ензим сијалидаза који раздваја сијалинску киселину од гликокоњугата. Ово олакшава ослобађање вирусних партикула од инфициране ћелије у процесу пупљења вируса и помаже у спречавању стварања агрегата вириона уклањањем резидуа сијалинске киселине са вирусних гликопротеина (1).

Вирус грипа је посебан због честих антигенских промена које се дешавају на H (хемаглутинин) и N (неураминидаза) антигену. Антигенске варијације два површинска антигена вируса грипа су независне једна од друге. Мање антигенске промене се означавају као антигенски дрифт, а веће антигенске промене у H и N антигену, називају се антигенски шифт. Резултат антигенског шифта је појава нових субтипова вируса. Антигенски дрифт настаје услед нагомилавања тачкастих мутација у гену, што доводи до промена у саставу аминокиселина у протеину (4).

Репликација вируса грипа започиње припајањем, уласком у ћелију и свлачењем. Адсорбција за ћелију домаћина се одвија преко сијалинске киселине на врху велике глобуле H антигена. За свлачење је есенцијалан H терминални крај H2. За транскрипцију и транслацију су одговорни вирусом кодирана полимераза уз ћелијску RNA полимеразу II. Репликација вирусног генома се одвија уз помоћ вирусом кодиране полимеразе, при чему је iRNA једина слободна форма. Матурација (сазревање) вируса подразумева пупљење преко апикалне површине ћелије, док се нуклеокапсид формира у једру, а синтеза хемаглутинина и неураминидазе у ЕР. Неураминидаза уклања сијалинску киселину са ћелијских и вирусних гликопротеина спречавајући агрегацију (1).

Вируси грипа се преносе аеросолом или у дирекном контакту са контаминираним површинама. Ако депозит вирусних партикула избегне уклањање рефлексом кашља или неутрализацију са неким претходно синтетисаним специфичним антителима класе ИгА или инактивацију неспецифичним инхибиторима, присутним у мукозном секрету, долази до инфекције неколико епителних ћелија респираторног тракта. Нови вириони се брзо стварају и шире на суседне ћелије, где се понавља репликативни циклус вируса (5) (6).

Инкубациони период, од времена излагања вирусу до појаве обољења, варира од једног до четири дана, што првенствено зависи од количине вирусне дозе и имунског статуса домаћина. Грип доводи до деструкције ћелија и десквамације површинске мукозе респираторног тракта, али не оштећује базални слој епитела. Вирусно оштећење епитела респираторног тракта смањује његову отпорност на секундарне бактеријске инфекције, посебно на стрептококе, стафилококе и *Haemophylus influezae*.

Клиничка слика варира од грипа без компликација, преко пнеумоније до Рејевог синдрома (акутна енцефалопатија). Уобичајени симптоми грипа су грозница, главобоља, суви кашаљ, које прате висока температура, генерализовани мишићни бол и општа малаксалост. Температура обично траје 3 дана, колико трају и системски симптоми. Респираторни симптоми обично трају још три до четири дана. Кашаљ и слабост могу да трају од једне до три недеље по престанку главних симптома (2)(5).

Антитела на хемаглутинин и неураминидазу су значајна за имуност на вирус грипа, док антитела на друге вирусом кодиране протеине нису протективна. Резистенција на појаву обољења повезана је с присуством антитела на хемаглутинин, док су блажа клиничка слика и смањена способност преношења вируса повезане с присуством антитела на неураминидазу. Три типа вируса грипа су антигенски различита, тако да не индукују унакрсну заштиту. Када један тип вируса претрпи антигенски дрифт, особа с присутним антителима на оригинални вирус може да оболи само од блаже форме обољења са новим сојем вируса.

Дијагностиковање грипа захтева изоловање вируса, идентификацију вирусних антигена у ћелијама пацијента или доказивање специфичног имунског одговора. Рутински серолошки тестови се базирају на тесту инхибиције хемаглутинације и везивања комплемената. ELISA и RIA могу евентуално да замене ове тестове ако су пурификовани антигени вируса доступни. Неопходно је испитивати парове акутног и реконвалесцентног серума, јер и здраве особе обично имају присутна антитела на вирус грипа. Да би се грип дијагностиковао, мора се доказати четвороструки или већи пораст титра антитела(1).

Грип има највећу инциденцу у току зиме. Нема података да вирус изазива латентне инфекције, тако да због преживљавања вируса мора постојати континуирани ланац преноса инфекције са особе на особу. Није потпуно разјашњено одржавање агенса између епидемија, али се одређена активност вируса може детектовати у великим насељеним центрима толом целе године, што говори да је вирус ендемски присутан у популацији и да изазива појединачне субклиничке или лаке инфекције.

Епидемије се јављају због антигенских промена у једном или оба површинска гликопротеина, што резултира релативно повећаном осетљивошћу популације. Када број осетљивих особа у популацији достигне значајан ниво, нови сој вируса изазива епидемије. Сваких 10-40 година, када се појави нови субтип вируса грипа А, долази до пандемија. Ово се догодило 1918. године (H1N1), 1957. (H2N2), 1968. (H3N2) і 2009. (H1N1).

За обољења од вируса грипа најважнија је превенција која се ослања на вакцинацију, али је због значајних карактеристика вируса грипа, превенција и контрола обољења вакцинацијом посебно тешка. Постојеће вакцине стално застаревају, јер су вируси изложени антигенском дрифту и шифту. Инактивисана вирусна вакцина не ствара локална ИгА антитела, нити индукује ћелијски имунски одговор. Вакцинацију такође компликује феномен "исконског антигенског греха" (нпр. годишња имунизација може превасходно повећати ниво антитела на ирелевантне сојеве којима су особе биле једном изложене).

Светска здравствена организација сваке године процењује и препоручује сојеве које вируса вакцина треба да садржи. Вакцина је коктел који садржи оба типа, тип А и тип Б вируса, који су изоловани у претходној зимској сезони. Вакцина у тренутном облику садржи H1N1, H3N2 і B вирусе грипа, али се сојеви у оквиру сваког подтипа могу мењати годишње, о чему одлуку доноси Светска здравствена организација.

Постоји неколико различитих типова вакцина, од којих су најзаступљенија целовирусна, инактивирана, затим сплит, инактивирана, те појединична=сабјунит (енгл. subunit) и жива, атенуирана вакцина против грипа. У Србији је целовирусну, инактивирану вакцину против грипа производио Институт "Торлак", док се у новије време због бројних предности прелази на производњу сплит, инактивиране вакцине против грипа. У значајне предности сплит, инактивиране вакцине се убраја безбеднија употреба, услед чега се вакцина препоручује и за децу и труднице.

У производњи вакцине против грипа, одабрани сојеви вируса се инокулишу и узгајају у ембрионисаним кокошијим јајима. Природни изолати расту врло споро у јајима и изузетно ретко се користе. У рутинској употреби у производњи су реасортанти, прилагођени расту на кокошијим јајима. Вирус из алантоисне течности јаја се пурификује и концентрује зоналним центрифугирањем, а затим инактивише хемијским агенсима. На овом кораку се вирус грипа сплитује детергентима, а затим даље пречишћава дијафилтрацијом и стерилном филтрацијом. Количина хемаглутинина је стандардизована и у свакој појединачној вакциналној дози треба да износи око 15μg антигена, али количина неураминидазе није стандардизована и она је много осетљивија на пурификацију и услове замрзавања. Свака појединачна доза вакцине садржи око 1010 вирусних честица (3).

Једина контраиндикација за вакцинацију је евентуална алергија на протеине јаја (овалбумине). Пошто вакцинални сојеви расту у јајима, неки протеини јаја присутни су у вакцини. Особе алегричне на јаја могу развити симптоме преосетљивости.

Годишња вакцинација против грипа препоручује се високоризичним групама - особе са повећаним ризиком од настајања пулмоналних компликација у току грипа, као и особе са срчаним и плућним болестима, метаболичким и реналним поремећајима, хоспитализовани пацијенти, медицинско особље које је у сталном контакту са високоризичном групом пацијената, као и лица изнад 65 година старости (7).

Abstract

INFLUENZA VIRUS, BASIC CHARACTERISTICS AND IMMUNITY

Aleksandar RADOJEVIĆ

Influenza, commonly known as "the flu", is an infectious disease caused by the influenza virus. Symptoms can be mild to severe. Three types of influenza affect people. Usually, the virus is spread through the air from coughs or sneezes. In virus classification influenza viruses are RNA viruses that make up three of the five genera of the family Orthomyxoviridae. Those three are Influenza A, B and C depending on surface antigen structure. Influenzaviruses A, B and C are very similar in overall structure. The virus particle is 80–120 nanometers in diameter and usually roughly spherical, although filamentous forms can occur. Unusually for a virus, its genome is not a single piece of nucleic acid; instead, it contains seven or eight pieces of segmented negative-sense RNA, each piece of RNA containing either one or two genes, which code for a gene product (protein). The influenza A genome contains 11 genes on eight pieces of RNA, encoding for 11 proteins. Viruses can replicate only in living cells. Influenza infection and replication is a multi-step process. The influenza vaccine is recommended by the WHO and US Centers for Disease Control and Preventionfor high-risk groups, such as children, the elderly, health care workers, and people who have chronic illnesses, or are immuno-compromised among others. In healthy adults it is modestly effective in decreasing the amount of influenza-like symptoms in a population. There are four major types of influenza vaccine – whole virion, inactivated; split virion, inactivated; subunit and live, attenuated. Institute "Torlak" is producing split, inactivated influenza vaccine in accordance with latest standards in production and control.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kawaoka Y,"* Influenza Virology: Current Topics", *2006, пп 21-56, 217-221*
2. *„Influenza (Seasonal) Fact sheet No211". who.int, 2014., доступно на интернет адреси:* http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/

3. *de Boer O, de Jong P, Hendriks J, National Vaccine Institute (NVI)*, „Egg based influenza vaccine production and control“, 2009, пп 32-87
4. *Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I.* Immunology, 7th edition, 2006, пп 253
5. *„Key Facts about Influenza (Flu) & Flu Vaccine", 2014, доступно на интернет адреси*: http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm
6. *Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M,* „Transmission of influenza A in human beings", *2007, пп 257–65.*
7. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA, „Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)", 2006, пп 1–42

Исидора НОГО[1], Маја СРЕМАЧКИ[2], Евгенија ЂУРЕНДИЋ[3]
1 Факултет заштите животне средине, Универзитет EDUCONS, Сремска Каменица, Србија,
2 Факултет техничких наука, Универзитет у Новом Саду, Србија,
3 Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Србија. e-mail: isidoranogo@gmail.com

СИНТЕЗА АНДРОСТАНСКИХ ДЕРИВАТА СА ХЕТЕРОАТОМОМ

Андрогени хормони имају основну улогу у процесима раста и развоја и снажан утицај на метаболизам уљених хидрата и масти, као и на баланс холестерола, нивоа триглицерида и инсулина. Спроведено истраживање заснива се на новим информацијама, подацима и сазнањима о механизму деловања стероидних хормона, као и о утицају специфичне структуре на активност хормона. Прикупљени и нови добијени резултати пружају велике могућности за дизајнирање нових потенцијално биолошки активних агониста и антагониста андрогена. Циљ истраживања приказаног у раду је синтеза познатих и нових андростанских деривата као потенцијално биолошки активних антиандрогених супстанци. Спроведена експериментална истраживања која су приказана у раду су посебно фокусирана на синтези нових андростанских деривата са хетероатомом. Нови синтетисани андростански деривати са хетероатомом су добијени вишефазном синтезом из полазног дехидроепиандростерона. У раду су наведене, описане и приказане методе и поступци који су коришћени за добијање познатих, али и новосинтетизованих андростанских деривата, чије су структуре проверене помоћу спектроскопских података. Такође, наведена је асигнација спектроскопских података кроз спектре IR, ^{1}H NMR и ^{13}C NMR, којима су окарактерисана и потврђена синтетизована једињења.

УВОДНА РАЗМАТРАЊА

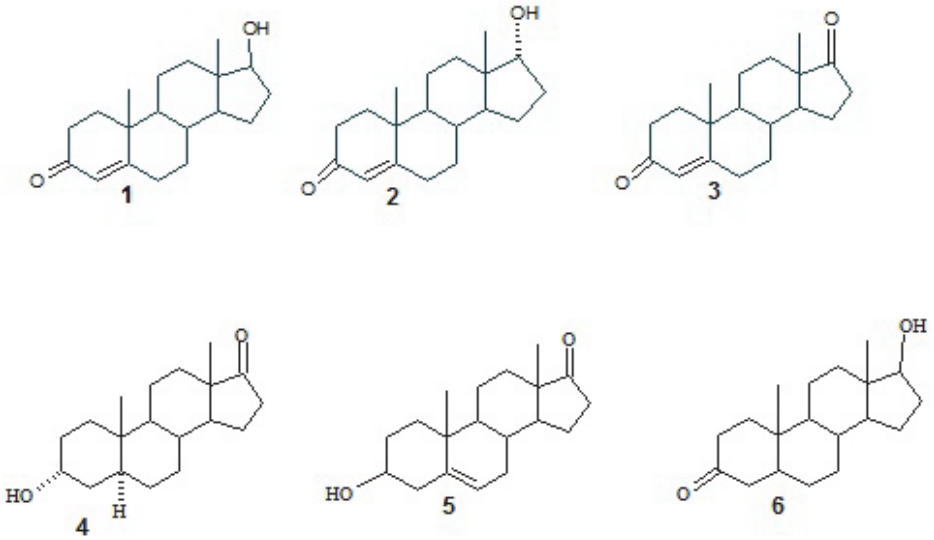
Стероиди су једињења од великог терапијског значаја, а процењује се да у потпуности једна трећина фармаколошких препарата садрже у свом саставу одређено стероидно једињење [1].

Постоје многа сазнања о механизму деловања стероидних хормона, нпр. конверзијом једне кето групе стероидног једињења у кетал групу, успешно се инхибира најмање једна од низа ензимских реакција које се нормално одигравају у окружењу кето групе одговарајућег стероидног једињења [2].

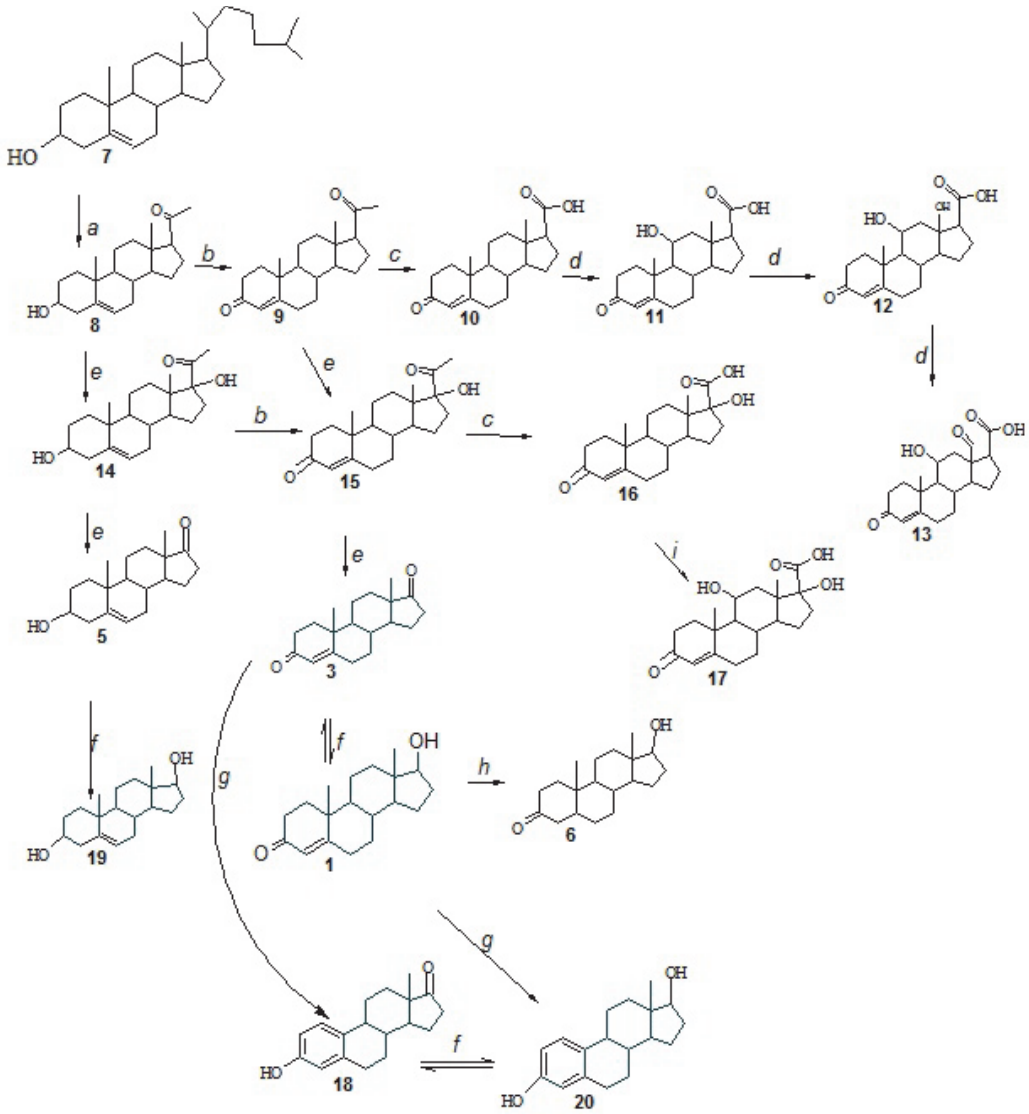
Многа стероидна једињења су и инхибитори ензима ароматазе. Стероидна једињења са хетероатомом у молекулу су биолошки активна једињења, а од посебног фармацеутског значаја су стероиди који поседују хетероцикле спојене са А- или Д- прстеном стероидног језгра [3-9]. Они показују анти-туморну, антиинфламаторну активност и представљају хемотерапеутске анти-канцер агенсе [10].

Хорелестерол (**7**) (C_{27} стероид) се транспортује до митохондрија, где се одиграва кључна реакција у процесу стероидогенезе, тако да се део бочног ланца холестерола одцепљује. У току овог процеса врши се и постепена хидроксилација у положајима C_{20} i C_{22}, а затим и раскидају везе између ова два атома [8-10]. На овај начин настаје прегненолон (**8**), који се транспортује у цитоплазму где се врши његова даља конверзија у прогестерон (**9**) (C_{21} стероид). Прогестерон (**9**) даље учествује у синтези хормона коре надбубрежне жлезде (минерало и глуко-кортикоида: кортизола (**17**), алдостерона (**13**), као и андрогена), хормона оваријума (естрогена: естрадиола (**20**), естрона (**18**)) и хормона тестиса (андрогена: тестостерона (**1**), андростендиона (**3**), дихидротестостерона (**6**) и дехидроепиандростерона (**5**)). Превођење прогестерона (**9**) у андрогене (C_{19} стероиде) укључује хидроксилацију на C-17, а затим отцепљење C_{20} i C_{21} ланца [8,11]. У даљој стероидогенези, андрогени се трансформишу у естрогене уз учешће ензима ароматазе.

Најважнији андрогени хормони су: тестостерон, епитестостерон, андростендион, андростерон, дехидроепиандростерон и дихидротестостерон. На основу великог броја истраживања андрогена, многобројни аутори [11-13] су утврдили да су 17β-хидрокси група и



Слика 1. Структуре андрогених хормона



Слика 2. Биосинтеза андрогена: **a** (P450scc); **b** (3βHSD); **c** (21-хидроксилаза); **d** (11β-хидроксилаза, 18-хидроксилаза, 18-оксидаза); **e** (P450c17); **f** (17βHSD); **g** (P450arom); **h** (5α-редуктаза); **i** (11β-хидроксилаза).

3-оксо група есенцијалне за биолошку активност андрогена у организму. Тестостерон је биолошки активан, због C-17 хидроксилне групе, која је у β-положају, док је код епитестостерона хидроксилна група у α-пложају, што се манифестује његовом смањеном биолошком активношћу. Андростендион, андростерон и дехидроепиандростерон имају на C-17 атому уместо хидроксилне групе кето-функцију и због тога смањену активност. Дехидроепиандростерон показује благо андрогено дејство, а делује и анаболички [14].

Показало се такође да су за биолошку активност значајне и карактеристике А прстена, као и положај двоструких веза и супституената на њему [15].

Андрогени хормони имају основну улогу у процесима раста и развоја, диференцијацији и функцији полних жлезда мужјака, као и у регулисању процеса репродукције, и читавог метаболизма [16]. Који од хормона ће се везати за рецептор и изазвати његову активацију као и низ узрочно повезаних реакција, зависи од врсте циљне ћелије и ткива, а такође и од степена онтогенетског развоја [17]. Утврђено је да андрогени хормони имају снажан утицај на метаболизам угљених хидрата и масти, као и на баланс холестерола, нивоа триглицерида и инсулина [18]. Научна истраживања указују на то да андрогени инхибирају способност одређених масних ћелија за складиштење липида блокирањем сигнала трансдукцијског пута, који нормално подржава адипоцитну функцију [19]. Дехидроепиандростерон, један од чланова андрогених хормона, назван је „неуростероид“ након што је пронађен доказ за његову синтезу у људском мозгу [20].

Досадашња истраживања су показала да се 7α-хидроксилација дехидроепиандростерона одвија и у јетри, и у мозгу, те да добијени дериват испољава неуропротективни ефекат у централном нервном систему [21-24]. Присуство дехидроепиандростерона у ликвору које је детектовано код особа оболелих од неуродегенеративних болести, указује на то да је могућа фармаколошка употреба овог представника и/или његових деривата у терапијске сврхе [25,26].

Деривати пиридина имају важну улогу у синтези природних производа а примењују се и у терапији атеросклерозе, јер ефикасно инхибирају HMG-CoA редуктазу а тиме и транспорт холестерола. Иако постоје многобројне методе за синтезу стероидних деривата са пиридином, исте се ретко примењују услед недостатка селективности и лоших приноса. *Abbiati* [27] и сарадници успешно су синтетизовали стероидне деривате који у својој структури поседују пиридинско језгро. Реакција је текла у присуству N-пропаргиламина и јона злата као катализатора, при одређеној температури, механизмом региоселективне 6-ендо-диг-циклизације при чему су добијени различити производи у одређеном приносу.

Када се уведе пиридински прстен у 3,4–положај А прстена, тестостерона (17β-хидроксиандрост-4-ен-3-она, 17-α-метил-тестостерона (17β-хидрокси-17α-метиландрост-4-ен-3-она) и 19-нортестостерона (17β-хидрокси-19-норандрост-4-ен-3-она,), добија се ново једињење које је показало да поседује моћне биолошке активности као што су: анти-микробне, анти-естрогене, анти-инфламаторне, хипотензивне, анаболичке и кардиоваскуларне.

У погледу терапијског значаја, ова хетероциклична стероидна једињења су од изузетне важности, а њихову синтезу извели су *Yan* и сарадници [28].

Реакција полазних једињења је текла у присуству N-пропаргиламина, бакар(II)-нитрата-трихидрата у етанолу, уз мешање и рефлукс, 12 часова под контролисаном атмосфером (атм. Ar, 4Pa). Пречишћавањем насталог производа флаш хроматографијом (*flash chromatography*), добијени су безбојни кристали 17β-хидрокси-пиридино [2',3':3,4]-андрост-5-ен, безбојни кристали 17β-хидрокси-17α-метил-пиридино[2',3':3,4]-андрост-5-ен, бели кристали 17β-хидрокси-пиридино[2',3':3,4]-19-норандрост-5-ен, бели кристали 17β-хидрокси-пиридино[2',3':3,4]-андростан, бели кристали 17β-хидрокси-17α-метил-пиридино[2',3':3,4]-андростан и бели кристали 17β-хидрокси-пиридино[2',3':3,4]-19-норандростан чије су структуре потврђене и спектрофотометријском методом.

Стероидно једињење се кондензује са N-пропаргиламином користећи бакар(II)-нитрат-трихидрат ($Cu(NO_3)_2{\cdot}3H_2O$) у етанолу као катализатор, при чему настаје имински дериват. Имински дериват, даље изомеризацијом даје једињење које подлеже региоселективном 6-*ендо-диг*-интрамолекулском нуклеофилном нападу атома азота на угљеников атом, при чему настаје органометални интермедијер. Даљим протоновањем интермедијера, настаје дихидропиридин. Претпоставља се да настало једињење подлеже реакцији оксидације у присуству бакра, при чему се бакар редукује из Cu^{2+} у Cu^{+} и настаје радикалски интермедијер. У присуству кисеоника из ваздуха, Cu^{+} се трансформише у Cu^{2+} а радикалски интермедијер се протонује. Депротонација пиридинског деривата даје коначни производ ове синтезе. На основу рентгеноструктурне анализе, потврђена је структура новосинтетизованог једињења, 17β-хидрокси-пиридино [2',3':3,4]-андрост-5-ен [27].

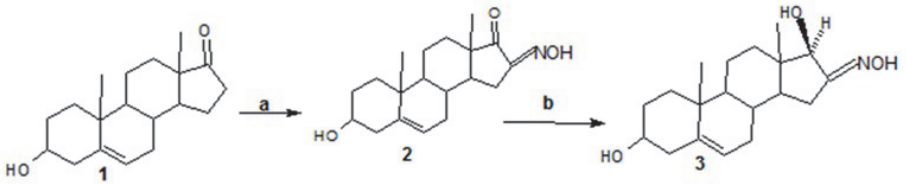
Током истраживања изведене су хемијске трансформације дехидроепиандростерона у циљу добијања нових модификованих деривата као потенцијално биолошки активних супстанци, као нпр. инхибитора ензима ароматазе, а чија је антипролиферативна активност испитана. Истраживање је обухватило синтезу нових деривата андрост-5-ена са Д-лактонском функцијом и нових деривата који садрже хетероатом у молекулу. Пошто се лактонска функција показала као структурна карактеристика која доприноси биолошкој активности стероида, што је описано у раду, вршена је синтеза у којој је поред лактонске функције уведен и пиридински прстен, у положај 3 и 4 А прстена андростена, а све у циљу повећања биолошке активности.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

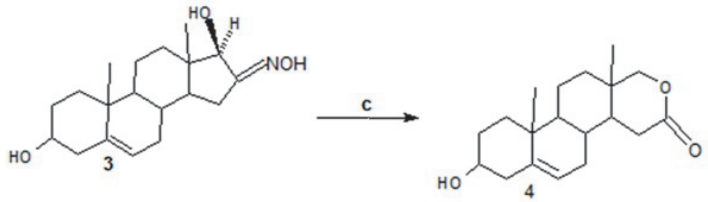
Полазно једињење у овим синтезама, како је већ поменуто је дехидроепиандростерон (**1**), који је преведен у 3β-хидрокси-16-оксиминоандрост-5-ен-17-он (**2**), познатом реакцијом оксиминовања [29] са и-амилнитритом у присуству калијум-терц-бутоксида у калијум-*терц*-бутанолу (Слика 3.), при чему је добијено једињење (**2**) у приносу од 84,76%, т.т.= 223 °C [30]. Једињење **2** је редуковано натријум-бор-хидридом, у етанолу на собној температури у току једног часа и тридесет минута, при чему је добијен 3β,17β-дихидрокси-16-оксиминоандрост-5-ен (**3**) у приносу од 96,42%, т.т.=255 °C (т.т.=255-257 °C). Процес синтезе једињења 2 и 3 из прекурсора 1 приказано је на Слици 3.

У наредној фази једињење **3** је загревано у етилен-гликолу са калијум-хидроксидом на тачки кључања у току 3 часа, а затим је реакциона смеша закишељена хлороводоничном киселином (pH=2), при чему је добијен 3β-хидрокси-17-окса-Д-хомоандрост-5-ен-16-он (**4**), приказано на Слици 4, у приносу од 73,94 %, т.т.=207 °C) [29].

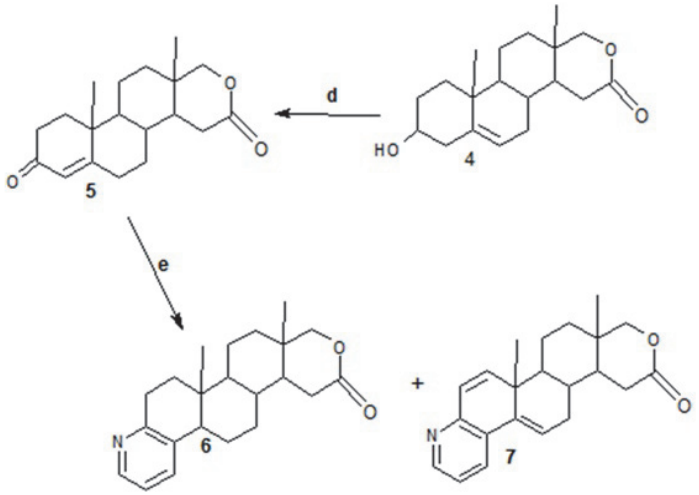
У истраживању су синтетизовани нови Д-хомо лактонски деривати андрост-5-ена, а као полазно једињење послужио је Д-хомо лактонски дериват **4**. Oppenauer-овом оксидацијом са алуминијум-терц-бутоксидом у циклохексанону уз рефлукс у току 12 часова добијен је лактон 17-окса-Д-хомоандрост-4-ен-3,16-дион (**5**) у приносу од 50,69 % (т.т.=189 °C). [30] Структура једињења 5 је потврђена на основу спектроскопских података IR, ^{1}H NMR и ^{13}C NMR спектара и ти подаци се слажу са литературним подацима [29,30]. Синтеза једињења 5 је приказано на Слици 5. Добијено једињење 17-окса-Д-хомоандрост-4-ен-3,16-дион (**5**), послужило је као прекурсор у синтези нових андространских деривата са хетероатомом. Једињење **5** је реаговало са N-пропаргиламин уз присуство катализатора ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$/ C_2H_5OH), у посебним условима (атм.Ar, 4Pa), уз рефлукс, у току 6 часова, модификацијом поступка, при чему је добијена смеша једињења 17-окса-пиридино[2',3':3,4]-Д-хомоандростан-16-он (6) и 17-окса- пиридино[2',3':3,4]-Д-хомоандроста-1,5-диен-16-он (7), приказаних на Слици 5.



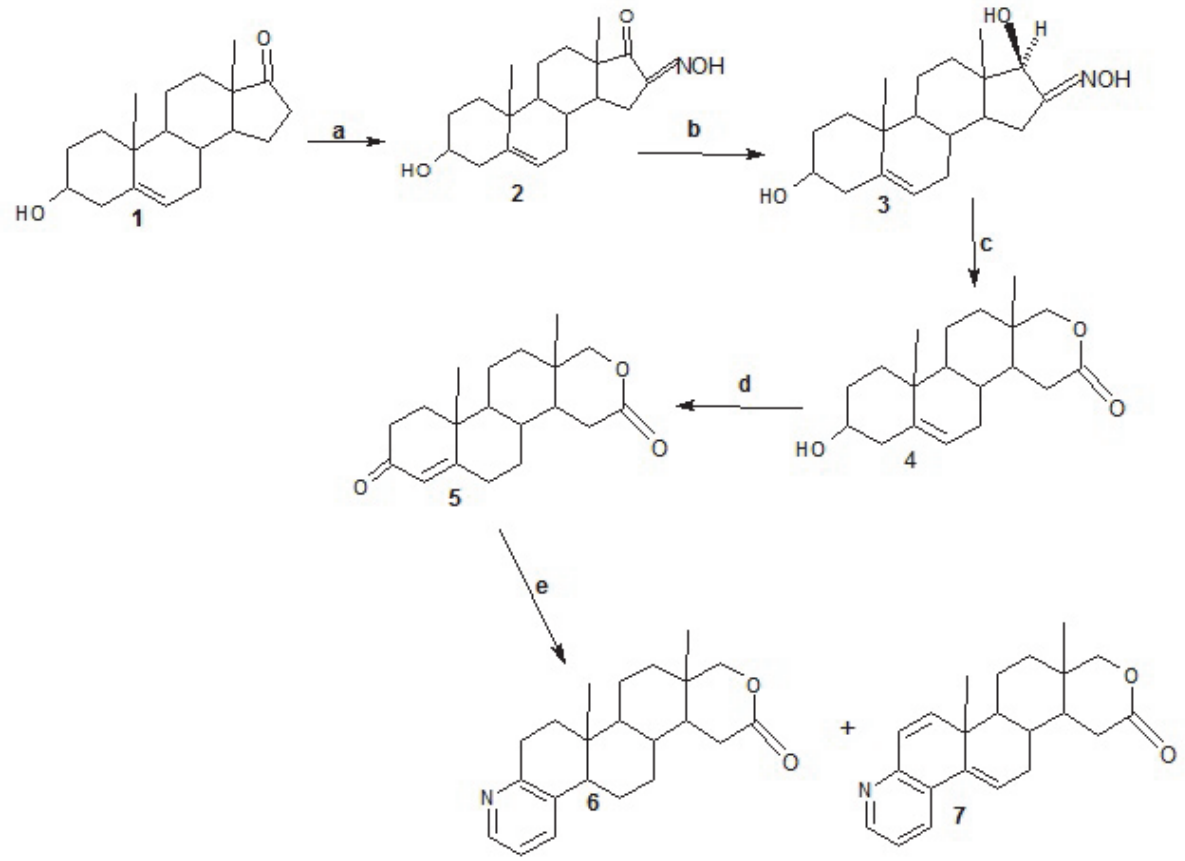
Слика 3. Процес синтезе једињења 3β-хидрокси-16-оксиминоандрост-5-ен-17-он (2) и 3β,17β-дихидрокси-16-оксиминоандрост-5-ен (3) из дехидроепиандростерон (1) **a.** i-амил-нитрит, t-BuOK, t-BuOH, 25°C, 24h; **b**. $NaBH_4$, C_2H_5OH, 25°C, 1,5h



Слика 4. Синтеза 3β-хидрокси-17-окса-Д-хомоандрост-5-ен-16-он из 3β,17β-дихидрокси-16-оксиминоандрост-5-ен **c**. Етилен-гликол, KOH, refluks, 3h, HCl (1:1)



Слика 5. Синтеза 17-окса-Д-хомоандрост-4-ен-3,16-дион (5), 17-окса-пиридино[2',3':3,4]-Д-хомоандростан-16-он (6) и 17-окса- пиридино[2',3':3,4]-Д-хомоандроста-1,5-диен-16-он (7), **d.** Циклохексанон, $Al(t\text{-}OBu)_3$, refluks, 12h, HCl (1:1); **e.** N-пропаргиламин, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$/ C_2H_5OH, Ar, 4 Pa, refluks, 6h



Слика 6. *Цео процес синтезе -* ***a.*** *i-Amil-nitrit, t-*BuOK, *t-*BuOH, 25°C, 24h; ***b.*** $NaBH_4$, C_2H_5OH, 25°C, 1,5h; ***c.*** *етилен-гликол*, KOH, *refluks*, 3h, HCl (1:1); ***d.*** *Циклохексанон*, Al(*t*-OBu)$_3$, *refluks*, 12h, HCl (1:1); ***e.*** *N-пропаргиламин*, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$/ C_2H_5OH, Ar, 4 Pa, *refluks*, 6h

На Слици 6 приказан је цео процес синтезе постојећих (једињења **2**, **3**, **4**, **5**) и новоси-нтетизованих једињења (**6** и **7**)из прекурсора **1**.

Структура добијених једињења **6** и **7** потврђена је спектроскопским подацима, а одговарајући спектри (IR, ^{1}H NMR i ^{13}C NMR). У IR спектру једињења **6** уочава се интензивна трака на 1731 cm^{-1}, која одговара вибрацији C=O функција на Ц-3 и Ц-16 атомима. У ^{1}H NMR спектру уочава се мултиплет на 7.10 ppm, дублет на 7.52 ppm и широки синглет на 8.38 ppm, који одговарају водониковим атомима из пиридинског језгра. У ^{13}C NMR спектру регистровани су нови сигнали на 121.01 ppm, 132.95 ppm и 146.54 ppm, који одговарају угљениковим атомима из пиридинског језгра.

^{1}H NMR спектар једињења **7** указује на присуство $Ц_5$=$Ц_6$ двоструке везе као и кондензован пиридински прстен у једињењу. Међутим, појава више сигнала у ^{13}C NMR спектру на 132.37-134.49 ppm, указује на то да се поред једињења **6** у смеши налази и једињење **7**.

Слике IR, ^{1}H NMR и ^{13}C NMR спектара новосинтетизованих једињења 6 и 7 налазе се у прилогу рада. Слике 7.1, 7.2 и 7.3 односе се на једињење 17-окса-пиридино[2',3':3,4]-Д-хомоандростан-16-он (**6**), а слике 8.1, 8.2 и 8.3 односе се на једињење 17-окса- пиридино[2',3':3,4]-D-хомоандроста-1,5-диен-16-он (**7**).

ЗАКЉУЧНА РАЗМАТРАЊА

Успешно је изведена вишефазна синтеза нових андростанских деривата са хетероатомом, као потенцијално биолошки активних супстанци. Као полазно једињење у вишефазној синтези послужио је дехидроепиандростерон.

Синтетизованим једињењима 3β-Хидрокси-17-окса-Д-хомоандрост-5-ен-16-он и 17-Окса-Д-хомоандрост-4-ен-3,16-дион испитана је антипролиферативна активност према одабраним туморским ћелијским линијама - ћелије хуманог аденокарцинома дојке ЕР+, МЦФ-7, на ћелије хуманог аденокарцинома дојке ЕР-, МДА-МБ-231, на ћелије канцера простате ПЦ3, као и на здраве ћелије феталних фибропласта плућа МРЦ-5.

Резултати указују на то, да је већа цитотоксичност постигнута у присуству 4-ен-3-он система, односно код једињења 17-окса-Д-хомоандрост-4-ен-3,16-дион.

Дакле, увођењем 4-ен-3-онског система у молекул стероида, добијају се нови андростански деривати

који испољавају антипролиферативне ефекте према ћелијама аденокарцинома дојке, ЕР-(МДА-МБ-231).

Abstract

SYNTHESIS OF ANDROSTANE DERIVATIVES WITH A HETEROATOM

Androgenic hormones have an essential role in the processes of growth and development and a strong influence on the metabolism of carbohydrates and fats, as well as the balance of cholesterol, triglycerides and insulin levels. New information, data and findings of mechanism of steroid hormones, as well as the influence of specific structure on hormones activity, give great possibilities for designing new potentially biologically active androgen agonists and antagonists. The goal of the research shown in the work is synthesis of new androstan derivatives as potentially biologically active antiandrogen substances. Experimental research of the paper is particularly focused on synthesis of new androstan derivatives with a heteroatom obtained by multiphase synthesis from the initial dehydroepiandrosteron. The work describes and shows methods and processes of obtaining known and newly synthesized compounds, the structures of which were tested with spectroscopic datum. Also, the assignation of spectroscopic datum is given in the work (IR, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectrum), which characterizes the synthetized compounds.

Key words: Synthesis, steroids, androst-5-ene derivatives, aromatase inhibitors

ЛИТЕРАТУРА

1. P.Y. Michellys, P. Maurin, L. Toupet, H. Pellissier, M. Santelli, **66** (2001) J. Org. Chem. 115-122
2. F.Gunthesr, M.Herbertc, J. Org. Chem., **27** (1962) 1102-1104
3. M. P. Irismetov, L. A. Lazareva, K. D. Praliev, E. N. Kiseleva, Iza. Nats. Akad. Nauk. Resp. Kaz. **3** (1994) 63
4. R. Gupta, D. Pathak, D. P. Jindal, Euro. J. Med. Chem. **31** (1996) 241
5. C. Camoutsis, J. Hetero. Chem. **33** (1996) 539
6. B. Green, K. Sheu, Steroids **59** (1994) 479
7. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, D. K. Philips, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, R. O. Clinton, J. Med. Chem. **6** (1963) 1
8. M. El-Far, G. A. Elmegeed, E. F. Eskander, H. M. Rady, M. A. Tantawy, Euro. J. Med. Chem. **44** (2009) 3936
9. G. Fragkaki, Y. S. Angelis, M. Koupparis, A. Tsantiili-Kakoulidou, G. Kokotos, C. Georgakopoulos, Steroids **74** (2009) 172
10. S. E. Lukas, Tren. Pharmacol. Sci. **14** (1993) 61
11. D. B. Grower, J. Steroid Biochem. **5** (1974) 501
12. J. Kirchhoff, M. Soffie, G. G. Rousseau, J. Steroid Biochem. **10** (1979) 487
13. R. Cunningham , E. Coredo, I. Thornby, JAMA – J. Am. Med. Assoc. **261** (1989) 2525
14. D. W. Martin, P. A. Mayes, V. W. Rodwell, D. K. Gramer, Harperov pregled biohemije, Savremena administracija, Beograd (1989) 645
15. J. O. Johnston, C. L. Wright, J. P. Burkhard, N. P. Pect, J. Steroid Biochem. **44** (1993) 623
16. D. Zdravković, A. Aleksić, Ž. Aleksić, V. Mitov, M. Jović, Timočki Med.Glasnik, 32 (2007) 176,
17. K. Penov Gaši, E. Đurendić, Lj. Medić-Mijačević, Hemija androgena, antiandrogena i njihova primena u biomedicini, Monografija, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, (2001)
18. A. D. Mooradian, J. E. Morley, S. G. Koreman, Endocr. Rev. **8** (1987) 1
19. R. Singh, J. N. Artaza, W. E. Taylor, M.Braga, Y.Yuan, N. F. Gonzales-Cadavid, S. Bhasin, Endocrinology **147** (2006) 141
20. S. W. Engerer, J.P. David, V. Sazdovitch, P. Liere , B. Eychenne, A. Pianos, M. Schumacher, A. Delacourte, E. E. Baulieu, Y. Akwa, J. Clin. Endocrinol. Metab. **87** (2002) 5138
21. J. Doostzadeh, R. Morfin, Steroids **61** (1996) 613-620
22. J. Doostzadeh, A. C. Cotillon, A. Benalycherif, R. Morfin, Steroids **63** (1998) 608
23. J. Doostzade, A. C. Cotillon, R. Morfin, J. Neuroendocrinol. **9** (1997) 923
24. K. A. Rose, G. Stapleton, K. Dott, M. P. Kieny, R. Best, M. Schwarz, D. W. Russell, I. Bjorkhem, J. Seckl, R. Lathe, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94** (1997) 4925
25. S. B. Kim, M. Hill, Y. T. Kwak, R. Hampl, D. H. Jo, R. Morfin, J. Clin. Endocrinol. Metab. **88** (2003) 5199
26. R. Morfin, L. Starka, Int.Rev.Neurobiol **46** (2001) 79
27. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianch, S. D. Giuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, J. Org. Chem. **68** (2003) 6959
28. J. Z. Yan, J. Li, G. W. Rao, Steroids **72** (2007) 736–739
29. D. A. Miljković, K. M. Gaši, Bull. Soc. Chim. **46** (1981) 263
30. K. Penov-Gaši, S. Cvjetićanin, S. Stojanović, K. Kuhajda, Lj. Stupavský, J. Čanadi, D. Molnár-Gábor, Lj. Medić-Mijačević, M. Sakač, Acta Period. Technol. **31** (B) (2000) 675

Кристина ЈОКСИМОВИЋ, мастер студент биохемије на Хемијском факултету, Универзитета у Београду (е-пошта: mailto:k.joksimovic31@gmail.com)

КАНЦЕРОГЕНОСТ ЦРВЕНОГ МЕСА – СЛАНИНА

ИЗВОД

Сланина представља обрађен производ меса, најчешће од свињских осушених делова. Као врста меса која представља један од примарних извора воде и масти, сланина садржи између 20-30 % протеина и добро избалансиране микронутријенте. Сјајан је извор гвожђа, цинка и селена, као и витамина Б6, Б12, витамина Д и омега-3 незасићених масних киселина, такође представља и сјајан извор неких од кључних нутријената неопходних за правилно функционисање организма, попут фолне киселине.

Сланина се најчешће производи од свињског црвеног меса, а даљи поступци њене обраде зависе од на-

мене. Да би могла да се одржи њена свежина и постојаност, приликом припреме додају се бројни адитиви. У састав улазе многе компоненте, од којих је свакако најважније гвожђе из хема. Неке компоненте се стварају додатно после обраде меса, као што су Н-нитрозо компоненте и ПАХ (Полициклични Ароматични Угљенихидрати).

Истраживања која су заснована на животињском моделу показала су да излагање повећаној концентрацији ХЦА и ПАХова доводи до појаве канцера. У многим експериментима, исхрана која у себи садржи ХЦА доводи до развоја тумора дојки, колона, јетре, коже, плућа, простате и других органа.

Исхрана месом

Месо представља један од примарних извора воде и масти, који су неопходни организму. Садржи између 20 % и 30 % протеина, који садрже све есенцијалне аминокиселине (лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан, леуцин, изолеуцин и валин), као и добро избалансиране микронутријенте. Сјајан је извор гвожђа, цинка и селена, као и витамина Б6, Б12, витамина Д и омега-3 незасићених масних киселина, такође представља и сјајан извор неких од кључних нутријената неопходних за правилно функционисање организма, попут фолне киселине. Упркос свему, према истраживањима Светске Организације Канцер Истраживања и Америчког Института за истраживање Канцера (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, ИАРЦ), показано је да повећана количина конзумирања црвеног меса и обрађеног меса доводи до повећаног ризика од настанка колоректалног канцера. Према овом истраживању, исхрана људи би требало да се сведе на највише 500 g куваног црвеног меса на недељном нивоу, као и да се избегава термички обрађено месо [**1, 2**].

Обрађено месо - сланина

Појам обрађеног меса се односи на трансформације које се јављају услед сољења, конзервирања, димљења или других процеса да би побољшали укус и унапредили начин чувања. Најчешћа класа меса која се обрађује је свињетина или јагњетина, али могуће је наравно и обрађивати остале врсте меса, као и изнутрице.

Пример обрађеног меса представљају сланина, виршле, шунке, кобасице, пршута, остале врсте усољеног меса које има различиту примену [**1**].

Сланина се од давнина налази у разним облицима на људској трпези у многим културама. Било да се конзумира самостално, или у сендвичима, као додатак осталим јелима, веома је популарна. Изузетна богата натријумом, ставља се на црну листу код особа које имају проблеме са високим крвним притиском и болестима срца. Осим тога, бројни адитиви који се користе при њеној производњи могу представљати проблем када се нађу у организму.

Сланина представља обрађен производ меса, најчешће од свињских осушених делова. Поступак добијања је различит, у зависности од намене. Након што се транжира месо, делови који су одабрани за сланину, се стављају у велику количину соли и на тај начин се извлачи вода, а исти ефекат се постиже помоћу пресе. Тим поступком добијамо свежу сланину, која може да се кува или дими. Кувана сланина може одмах да се конзумира, а може се врши и њена термичка обрада.

Поступак у прављењу сланине подразумева додавање адитива, пре свега натријум нитрит, али могуће је и калијум нитрат, натријум аскорбат који служи као стабилизатор боје. Шећер служи да би се побољшао укус, док натријум-дифосфат или натријум-трифосфат служе да би се лакше секла и да се спречи прскање од заостале воде приликом пржења. За укус сланине такође је заслужна и врста дрвета од које се ствара ватру над којом се дими.

Једно парче куване сланине од око 20 грама садржи 5.4 g масти, 4.4 g протеина, 200 mg натријума што је еквивалентно 480 mg соли. Садржај протеина и масти варира у зависности од начина припреме. 68 % калорија које потичу из сланине чине масти, од којих је готово половина незасићена, док сваки грам садржи око 30 мг холестерола [**2**].

Слика 1. Сирова сланина, зачињена и спремна за даљу обраду [7].

РИЗИЦИ КОЈЕ МЕСО СА СОБОМ НОСИ

Асоцијација ИАРЦ је пре две године одлучила да се позабави овом врстом меса, како би увидела ризике које ова врста са собом носи приликом конзумирања. Премда не постоје велики докази да је ова врста меса штетна, јако је битно да се људи суоче са ризицима који су могући. Да ли је висока температура, којом се месо обрађује један од главних узрочника канцерогености меса, још увек није разјашњено.

Кување на високој температури или обрада хране која је у директном контакту са пламеном или врелом површином, као што је роштиљ али и пржење у фритези производи одређене канцерогене хемикалије као што су полициклични ароматични угљенихидрати или хетероциклични ароматични амини.

Ако месне прерађевине доводе до ризика од канцера, шта је онда са сировим црвеним месом, односно производима који се не третирају додатно пре

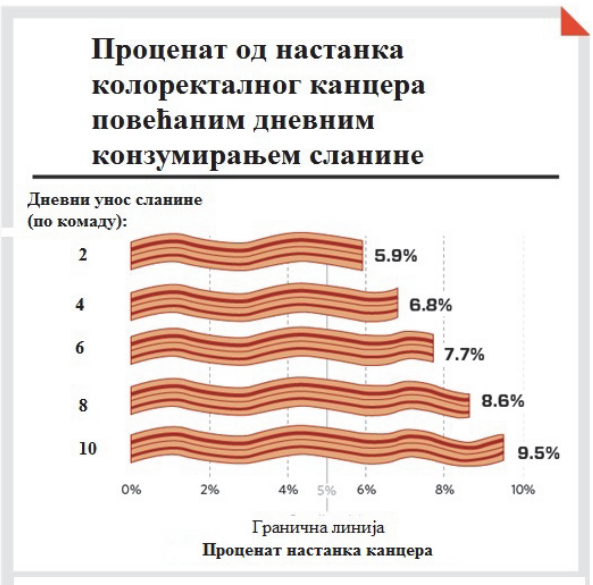
конзумирања? За то још увек не постоје конкретни докази, али то не значи да није опасно. Ипак треба узети у обзир инфекције које са собом носи.

Јаке али ограничене везе које доводе црвено месо у асоцијацију са канцером показују да је црвено месо најчешћи узрочник колоректалног канцера. Такође постоји ризик од појаве канцера панкреаса и простате. Што се тиче обрађеног меса, слаба веза доводи га у асоцијацију са канцером стомака, али не постоје детаљни докази за то. Колики број канцера се годишње јавља као последица конзумирања обрађеног меса није још увек познато, али према Независној Академској Организацији, 34 000 дијагностификованих канцера је узроковано конзумирањем истих. Што се тиче црвеног меса још увек нису дати јасни докази [**1**].

Количина меса која се уноси утиче тако што се повећава ризик од настанка канцера. Према анализама прикупљеним из десет различитих студија, процењено је да са конзумацијом 50 g црвеног обрађеног меса расте ризик од колоректалног канцера за 18 %. За разлику од обрађеног меса, црвено месо је мало теже за процену, јер не постоје снажни докази који упућују да оно изазива рак. Упркос томе, показано је да порција црвеног меса од 100 g доводи до пораста колоректалног канцера за 17 % [**3**].

Веза између црвеног, обрађеног меса и канцера

У састав меса улазе многе компоненте, од којих је свакако најважније гвожђе из хема. Неке компоненте се стварају додатно после обраде меса, као што су Н-нитрозо компоненте и ПАХ (Полициклични Ароматични Угљенихидрати). Кување црвеног меса и процесовано месо такође доводи до стварања хетероцикличних ароматичних амина. Ове хемикалије се стварају како у месу при његовој обради, такође се могу наћи и у другој врсти хране, као и при загађењу ваздуха. За неке од ових се сматра да доводе до појава канцера, али није сасвим утврђено [**3**].



Слика 2. Проценат повећаног ризика од настанка колоректалног канцера, услед повећане конзумације сланине [**8**].

Хетероциклични Амини и Полициклични Ароматични Угљенихидрати

Хетероциклицни амини (ХЦА) и полициклични ароматични угљенихидрати (ПАХ) су органски деривати који се формирају када месо из свакодневне исхране, укључујући говедину, прасетину, рибу, јагњетину, подлеже разним термичким обрадама, као што су димљење и директно излагање меса отвореном пламену. Што се тиче молекулског нивоа, пронађено је да су ХЦА и ПАХ-ови крајње мутагени, односно доводе до промена на нивоу ДНА која може довести до повећаног ризика од канцера.

Као производ излагања аминокиселина, шећера и креатинина високој температури имамо ХЦА. ПАХови се формирају када масти и сокови који се налазе у месу, при излагању диму и ватри доспевају у ватру изазивајући још већи пламен. Тај пламен садржи ПАХове који се као такви нагомилавају на површини меса [**4**].

Фактори од којих зависи формирање ХЦА И ПАХова

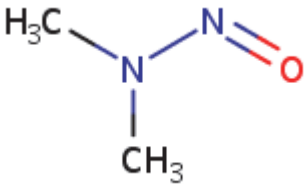
Формирање ХЦА и ПАХова варира у зависности од врсте меса која се користи за припрему, самог начина припреме и "нивоа печености" меса, да ли је месо слабо печено, средње или печно. Што се тиче ХЦА, без обзира на врсту меса, свака термичка обрада преко 100 °C дуже време има тенденцију да доведе до њиховог стварања. На пример, добро испечено, гриловано или роштиљски припремљено пилеће месо и свињски одрезак имају јако високе концентрације ХЦА. Међу најзаступљенијим ХЦА су 2-Амино-1-метил-6-фенилимидазол пиридин који се ствара у сланини и пилетини, али и 2-амино-1,7-диметилимидазол хинохолин који се јавља у говедини и свињским одресцима а сматра се да је повезан са појавом рака простате. Припрема меса која подразумева димљење или печење над отвореним пламеном доводи до стварања јако високих концентрација ПАХова.

ХЦА и ПАХови су способни да оштете ДНА, приликом њихове биоактивације, захваљујући специфичним ензимима који се налазе у организму. Истраживања су показала да се активација ових ензима може довести у везу са стопом пораста ризика од канцера, али она варира у зависности од индивидуе [**4**].

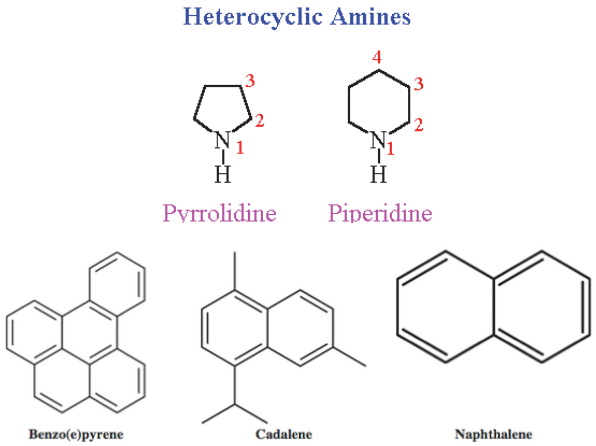
Формирање *N*-нитрозо компоненти

Ова врста компоненти се формира када нитрати и нитроген-оксиди реагују са секундарним аминима и *N*-алкиламидима. Јављају се у одређеним врстама меса, укључујући сланину, димљену рибу и димљени сир, али и код већине обрађеног меса. Главни дериват *N*-нитрозодиметиламин (НДМА), према студијама, је уско повезан са повећаним ризиком од канцера. Као последица повећане исхране богатом НДМА, јављају

се стомачни канцер и канцер јетре. Како је месо животињског порекла богато хемом који садржи гвожђе, комбинација гвожђа са *N* -нитрозо компонентама може повећати додатно ризик од болести, пошто се зна да хем повећава ћелијску пролиферацију у мукозним ткивима [**4**].



Слика 3. Структура *N*-нитрозо компоненти [**9**].



Слика 4. Структура представника ХЦА и ПАХова [**10**].

ПОВЕЗАНОСТ ХЦА И ПАХОВА СА ПОЈАВОМ КАНЦЕРА

Истраживања која су заснована на животињском моделу показала су да излагање повећаној концентрацији ХЦА и ПАХова доводи до појаве канцера. У многим експериментима, исхрана која у себи садржи ХЦА доводи до развоја тумора дојки, колона, јетре, коже, плућа, простате и других органа. Код експерименталних животиња, које су конзумирале храну богату ПАХовима, долази до развоја канцера, укључујући леукемију и туморе гастроинтестиналног тракта и плућа. Ипак треба узети у обзир да доза ХЦА и ПАХова која се користила у експериментима износи чак 1000 пута већу количину коју људи иначе конзумирају у својој исхрани.

Популационе студије нису скроз пронашле везу између ХЦА и ПАХова који потичу из обрађеног меса и канцера који се јавља код људи. Потешкоћу представља то што у људском организму не може да се утврди тачан ниво ХЦА и ПАХова који потиче само од обрађеног меса, могуће је само дати претпоставку, што ипак није довољно. Сем тога, као што је већ напоменуто, ензими који метаболишу ове супстанце нису код свих људи активни исто, па стога не могу ни резултати тестова биту валидни. Постоји најмање петнестак врста ензима који су укључени у обради и акивацији ХЦА и ПАХова, попут цитохром П 450, глутатион С-трансфераза, УДП-глукуронозилтрансфераза, сулфотрансфераза (СУЛТ), *N*-ацетилтрансфераза (НАТ) и други. Битан фактор и представља то што се ПАХови могу јавити и из других извора у окружењу, попут загађења ваздуха или дима од цигарета [**5**].

Иако је доказано да обрађено месо доводи до појаве канцера, не постоји прописана дозвољена количина која може да се конзумира. Светска Организација Канцер Истраживања и Амерички Институт за истраживање Канцера су 2007 предложили да се смањи конзумирање црвеног меса и меса након термичких обрада, али опет не постоји упозорење о количини ХЦА и ПАХова у месу [**5**].

Редукција количине ХЦА И ПАХова приликом припреме меса

Иако не постоји дефинисана количина која и при конзумирању не би довела до стварања канцера, постоје начини да се приликом саме припреме смањи њена концентрација. Навешћемо неке од метода:

- Избегавати директно излегање меса отвореном пламену или врелом металу, као и да се смањи време претераног печења;
- Уместо пламена може се користити рерна, где су чак дозвољене и високе температуре, јер не доводе до претераног стварања ХЦА и ПАХова;
- Континуално окретање меса изнад извора топлоте, смањује концентрацију ХЦА, у односу на месо које се окрене мање пута;
- Уклањање угљенисаних делова меса и смањена употреба прелива током пецења може редуковати ХЦА и ПАХове.

Слика 5. Термички обрађена сланина, спремна за конзумирање [**11**].

Осим тога могуће је приликом конзумирања овако припремљеног меса користити антикарциногене. Месо садржи потенционалне антикарциногене, укључујући омега-3 незасићене масне киселине и коњуговану линолеинску киселину. Црвено месо је битан извор микронутријената са антиканцерогеним особинама, које укључују селен, витамин Б6, Б12 и витамин Д. Комбиновањем меса са осталим храњивим

компонентама, одржавање баланса правилне исхране, круцијална је ствар у борби против потенцијалних ризика од канцера [**6**].

ЗАКЉУЧЦИ

1. Конзумирање меса има своје предности, не треба заборавити да месо представља важан извор нутријената, али превелике количине црвеног меса или месних прерађевина, доводе до повећаног ризика од развоја канцера. Јако је важно водити рачуна о количини која се конзумира.
2. Начин припреме представља један од битних фактора, стога је потребно свести на минимум пржење, роштиљску припрему, смањити димљено месо, сланину, кобасице, пршуту.
3. Јако је битан и начин исхране животиња, као и услови, на фармама које се гаје за касније прављење месних прерађевина. Додавање разних антибиотика и осталих средстава животињама такође може довести до мање квалитетног меса које се касније користи у исхрани.
4. Особе које имају проблема са кардиоваскуларним системом или генетску предиспозицију од настанка канцера стомака, желуца, јетре, али и осталих органа, требало би посебно да избегавају производе спремљене у директном контакту са пламеном.

Abstract

CARCINOGENICITY OF RED MEAT-BACON

Kristina JOKSIMOVIC, *MSc student of biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade.*

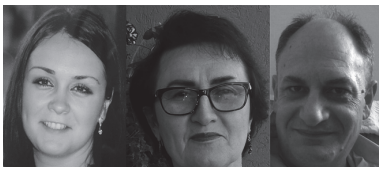
Bacon represents the processed meat product, usually pork dried parts. As types of meat, which is one of the primary sources of water and fat, bacon contains between 20-30% protein, and well-balanced micronutrients. A great source of iron, zinc and selenium, as well as vitamins B6, B12, vitamin D and omega-3 unsaturated fatty acids, is also a great source of some of the key nutrients necessary for the proper functioning of the body, such as folic acid.

Bacon is usually produced from pork red meat and further actions depend on its processing purposes. To be able to maintain its freshness and persistence, when preparing a number of additives are added. U composed of many components, of which the most important iron from heme. Some components are created after further processing of meat, such as N-nitroso components and PAH (polycyclic aromatic carbohydrates).

The studies that were based on an animal model have shown that exposure to increased concentration of HCA and PAH leads to the occurrence of cancer. In many experiments, food that contains HCA leads to the development of breast, colon, liver, skin, lung, prostate and other cancers.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. R. Ferguson, ***Meat and cancer***, Meat Science 84 (2010), 308–313;
2. A. J. McAfee, E. M. McSorley, G. J. Cuskelly, B. W. Moss, J. M.W. Wallace, M. P. Bonham, A. M. Fearon, ***Red meat consumption: An overview of the risks and benefits***, Meat Science 84 (2010) 1–13,
3. A. A. Baer, A. C. Dilger, ***Effect of fat quality on sausage processing, texture, and sensory characteristics***, Meat Science 96 (2014) 1242–1249,
4. N. Canibe, B. B. Jensen, ***Fermented liquid feed—Microbial and nutritional aspects and impact on enteric diseases in pigs***, Animal Feed Science and Technology 173 (2012) 17– 40
5. D. D. Alexander and C. A. Cushing, ***Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies***, Obesity reviews 2010 International Association for the Study of Obesity 12, 472–493
6. http://www.sciencealert.com/so-processed-meat-has-been-classified-as-carcinogenic-here-s-what-you-need-to-know - Posećen 3.01. 2016
7. **Слика 1**. - http://www.foodsubs.com/MeatcureBacon.html - 10.1.2016
8. **Слика 2.** - http://www.sciencealert.com/so-processed-meat-has-been-classified-as-carcinogenic-here-s-what-you-need-to-know - 10.1.2016.
9. **Слика 3.**http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/chempages/NNITROSODIMETHYLAMINE.html -10.1.2016.
10. **Слика 4.** - http://people.uwplatt.edu/~sundin/354-7/l547-39.htm - 10.1.2016.
11. **Слика 5.** - http://www.am980.ca/2015/10/27/cattlemens-group-responds-to-who-meat-okay-in-moderation/ - 10.1.2016.



Јелена ЂОРОВИЋ, Зорица ПЕТРОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Зоран МАРКОВИЋ, Државни универзитет у Новом Пазару (e-mail: jelena.djorovic@kg.ac.rs, zorica@kg.ac.rs, zmarkovic@np.ac.rs)

СИНТЕТИЧКА ФЕНОЛНА ЈЕДИЊЕЊА И ЊИХОВА АНТИОКСИДАТИВНА АКТИВНОСТ

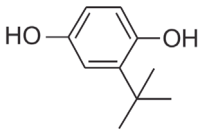
Антиоксиданти су једињења која, присутна у малим количинама у одговарајућем супстрату подложном оксидацији, значајно инхибирају или потпуно спречавају оксидацију тог супстрата. Веома су присутни у живом свету [1,2], и најчешће се јављају у облику фенолних киселина, естара и етара, деривата хидроксициметне киселине и флавоноида [3].

Фенолним једињењима се приписује велики значај од када је уочено да играју кључну улогу у одбрамбеном механизму биолошких система и да показују значајни ефекат инхибиције мутагенезе и карциногенезе. Антиоксидативна активност ових једињења је нашла велику примену и у индустрији. На етикетама многих произвођача прехрамбених производа, хране и пића, често стоји "богат извор антиоксиданата". Производи попут уља, масти и хране која садржи липиде се, при загревању или због дуготрајног складиштења, кваре јер се, под таквим условима, одиграва процес оксидације липида и деградација насталих оксидационих производа. Захваљујући управо својој стабилности, антиоксиданти су нашли широку примену у прехрамбеној индустрији као средства која спречавају пропадање хране [4], а истовремено побољшавају њена органолептичка својства. Први антиоксиданти који су се користили за конзервирање хране су били зачини. Међутим, они су замењени синтетичким супстанцама које су јефтиније, утврђене чистоће и поседују уједначенија антиоксидативна својства [5]. Ова једињења се често називају и адитивима и означавају словом Е и одговарајућим троцифреним бројем.

СИНТЕТИЧКИ АНТИОКСИДАНТИ

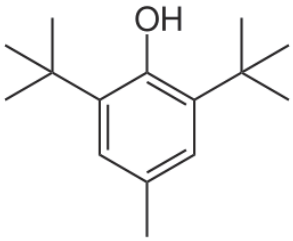
Синтетички антиоксиданти су почели да се користе у прехрамбеној индустрији четрдесетих година XX века. Од самог почетка њихове употребе, првенствено су коришћени као додаци мастима и храни која садржи масти. Данас се ова једињења користе у прехрамбеној индустрији, најчешће као замена за природне антиоксиданте. Иако синтетички антиоксиданти показују изузетне особине при конзервирању хране и спречавају њено труљење и пропадање, морају се узети у обзир и потенцијални штетни ефекти дугорочног коришћења [5], због чега многи истраживачи преиспитују безбедност неких врло популарних синтетичких фенолних антиоксиданата као што су, на пример, бутиловани хидрокситолуен (BHT, E321), бутиловани хидроксианизол (BHA, E320), *terc*-бутилхидрохинон (TBHQ, E319) и галати [6].

Синтетички фенолни антиоксиданти често садрже и одговарајуће алкил- групе јер се, захваљујући њима, побољшава и њихова растворљивост у мастима и уљима [7]. Најрастворљивији антиоксидант у уљу је 2-(1,1-диметилетил)-1,4-бензендиол (TBHQ) чија је структура приказана на Слици 1.



Слика 1. *terc*-Бутилхидрохинон

2,6-Ди-*terc*-бутил-4-метилфенол или бутиловани хидрокситолуен (BHT) (Слика 2), најчешће налази примену у производњи масти и биљних уља, жвакаћих гума, хране за животиње итд., али се, такође, употребљава и у козметици и фармацеутским производима. Ово једињење инхибира оксидативне промене на одговарајућим производима изазване киселинама. Искуство је показало да козметички препарати који садрже ово средство могу изазвати алергијске реакције на кожи.



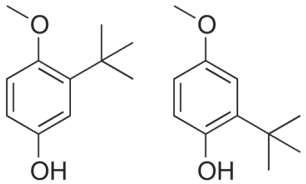
Слика 2. 2,6-Ди-*terc*-бутил-4-метилфенол

Индустријски се BHT углавном добија реакцијом 4-метилфенола са изобутиленом, у присуству сумпорне киселине као катализатора:

$$CH_3(C_6H_4)OH + 2\ CH_2{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{H^+} ((CH_3)_3C)_2CH_3C_6H_2OH$$

Алтернативно, BHT се може припремити из 2,6-ди-*terc*-бутилфенола.

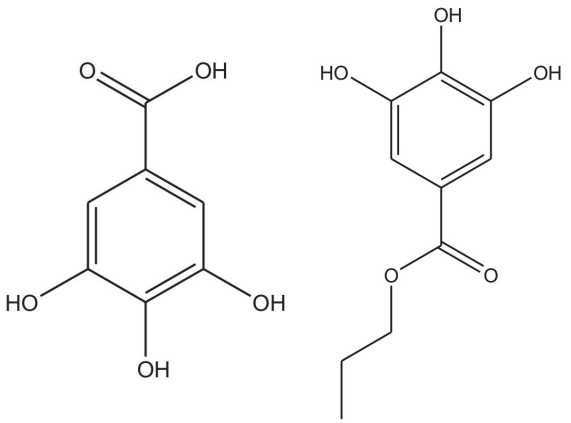
Бутиловани хидроксианизол (BHA) је вероватно највише коришћен антиоксидант у прехрамбеној индустрији. Због своје растворљивости у мастима и уљима има широку примену. Ово једињење је термостабилно и има најбољи ефекат у термички обрађеним намирницама јер им омогућава дужи рок трајања. Због већ поменутих особина овог синтетичког антиоксиданта, он налази примену у производњи биљних уља, уља за пржење, хране за животиње, житарица, жвакаћих гума, пахуљица, као и у лакој индустрији у производњи козметичких производа. BHA, заједно са другим антиоксидантима, спада у групу антиоксиданата чија употреба изазива значајне несугласице. Постоје и студије које сугеришу да је овај антиоксидант канцероген за људски организам [8]. Под ознаком BHA се, заправо, подразумева смеша 2-*терц*-бутил-4-хидроксианизола и 3-*терц*-бутил-4-хидроксианизола (Слика 3).



Слика 3. Бутиловани хидроксианизоли

Пропил-галат (E310), или пропил-3,4,5-трихидроксибенозоат (Слика 4), је синтетички антиоксидант и дериват галне киселине која је сама по себи добар антиоксидант. Овај дериват галне киселине показује изузетну антиоксидативну активност у храни и биљном уљу, нарочито у комбинацији са аскорбилпалмитатом. Пропил-галат показује мању растворљивост у уљима у поређењу са BHA и BHT, и ова његова особина поспешује синергистичко деловање са BHA. Поред њега, као адитиви (нпр. за очувања квалитета

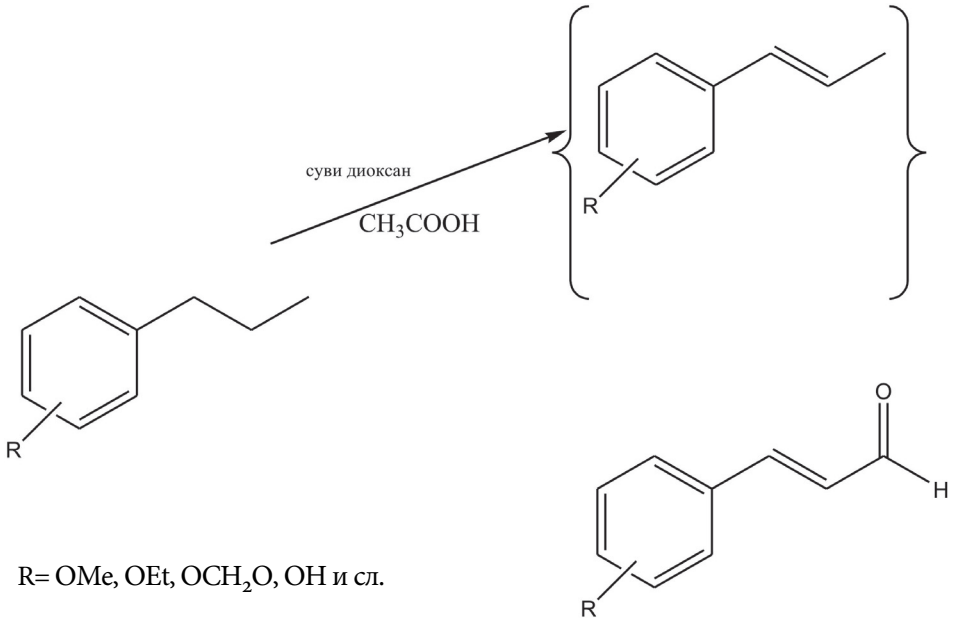
сладоледа или прерађеног меса) се често користе и октил-галат (Е311) и додецил-галат (Е312). Показало се, међутим, да они могу изазвати упалу слузокоже желуца и неке проблеме код асматичара.



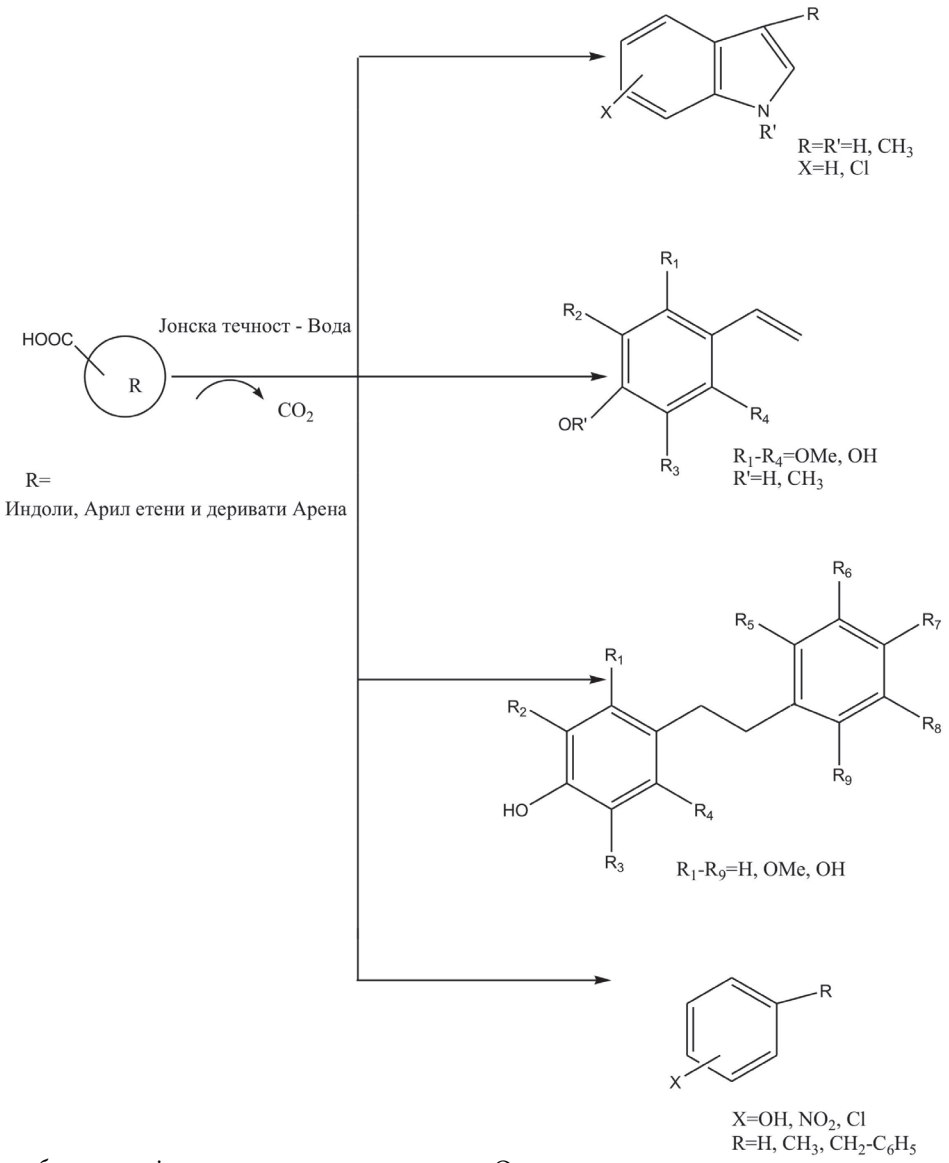
Слика 4. Гална киселина (лево) и пропил-галат (десно)

Дакле, због чињеница да синтетички антиоксиданти могу проузроковати здравствене проблеме код људи, све чешће је њихова употреба под знаком питања. Поред тога, у реакцијама њихове синтезе употребљавају се растварачи и катализатори који нису биокомпатибилни, а због изостанка региоселективности и ниских приноса, изоловање и пречишћавање производа је компликовано. Због свега овог појавила се потреба за развојем нових метода синтезе које задовољавају стандарде зелене хемије [9]. Концепт зелене хемије заснован је на мерама смањења отпадног материјала, опасног деловања полазних и новонасталих супстанци, енергије и трошкова укључених у хемијске процесе. Синха и сарадници [10] су развили нове методе за синтезу фенолних једињења које задовољавају овакве стандарде. Фенилпропаноиди представљају разноврсну групу природних производа, а Синха и сарадници су усредсредили своја истраживања на развој биоактивних фенилпропаноида као што су фенилпропени, фенилпропани, циметна киселина и њени деривати, деривати цинамил алкохола и цинамалдехида, и сл. Деривати циметне киселине и циметног алдехида се, иначе, често могу наћи у природи и они показују знатно већу антиоксидативну активност у односу на деривате хидроксибензоеве киселине због присуства -CH=CH-COOH групе. Ова једињења поседују: антибактеријска, антифунгална, антиоксидативна и антиканцерогена својства [11]. На Шеми 1 приказан је нови приступ за синтезу циметног алдехида полазећи од арилпропана. Циметни алдехид се припрема *one-pot* реакцијом која се састоји из дехидрогенизације и оксидације арилпропена са вишком дихлор-5,6-дицијанобензохинона, стимулисане ултрасоникацијом, у присуству диоксана и сирћетне киселине [11].

Поред већ горе споменуте „зелене методе“, за синтезу фенолних једињења употребљене су и јонске течности. Јонске течности су се показале као веома корисни катализатори или као „зелени растварачи“ у органским и метал-органским реакцијама. Употреба јонских течности могућа је у различитим подручјима као што су фармацеутска индустрија, биотехнологија, медицина, нанотехнологија. На Шеми 2 приказано је настајање неких фенолних једињења декарбоксилацијом карбоксилних киселина у присуству јонских течности.



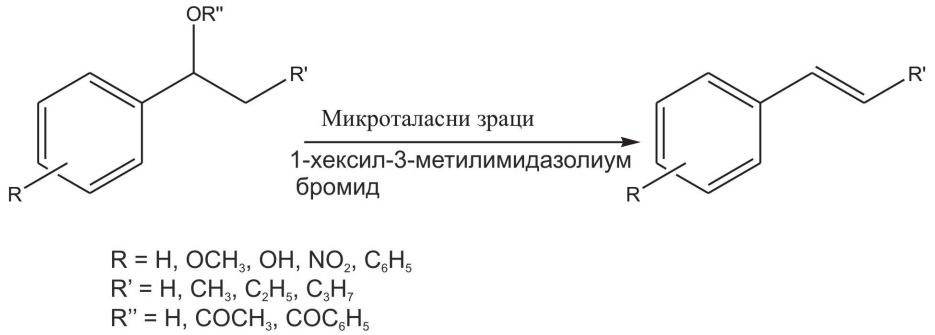
Шема 1. Синтеза цинамалдехида полазећи од арилпропана



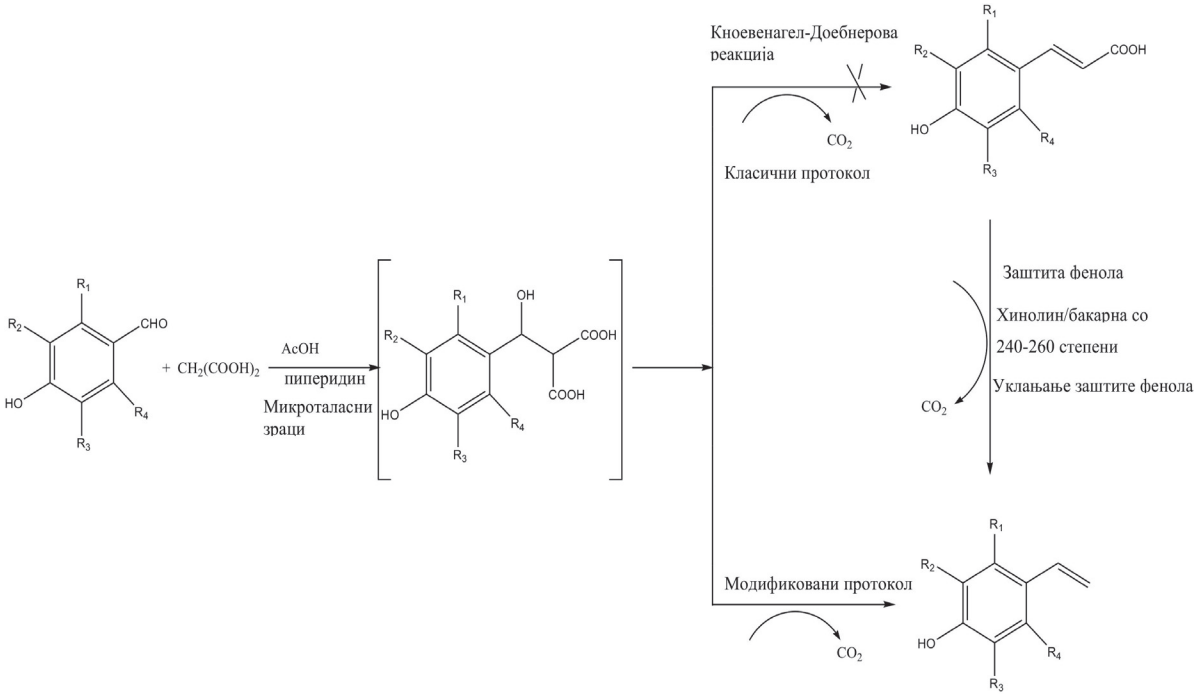
Шема 2. Декарбоксилације неких киселина у присуству јонских течности

Јонске течности се могу користити и за дехидратацију алкохола. У циљу развијања ефикасног протокола дехидратације и деестерификације бензил-алкохола и естара у одговарајуће арилалкене разијен је протокол заснован на коришћењу јонске течности. Ова метода користи 1-хексил-3-метилимидазолиум-бромид као јонску течност која је неутрална и може да се рециклира (Шема 3.).

Винилфеноли, група функционалних стирена, су једна од најбоље испитаних група фенолних једињења и њихова примена је веома распрострањена у прехрамбеној индустрији. Рад на развијању једноставне и



Шема 3. Дехидратација и деестерификација бензил-алкохола и естара у присуству јонских течности



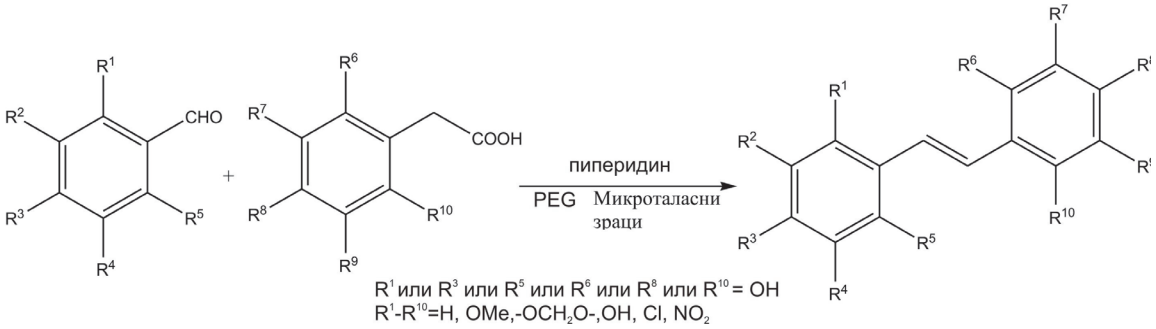
Шема 4. Синтеза 4-винилфенола из 4-хидрокси бензалдехида

ефикасне методологије за њихову синтезу која полази од 4-хидрокси супституисаних бензалдехида био је захтеван задатак [10]. Синтеза је унапређена и може се извести у два корака у једној посуди, и под утицајем микроталасних зрака (Шема 4). 4-Винилфеноли се користе и као интермедијери за припрему неких биоактивних молекула, полимера и кополимера [12].

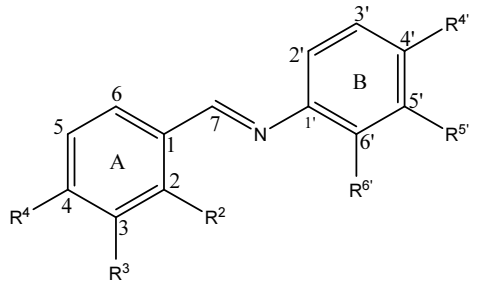
Хидроксиловани стилбени представљају важну групу природних једињења захваљујући широком спектру биолошких особина. Постоји велики број протокола за синтезу ових биоактивних стилбена, али најистакнутија је Перкинова реакција између бензалдехида и фенилацетатних киселина. Нови аспект класичне Перкинове реакције обухвата необичну истовремену кондензацију и декарбоксилацију што омогућава једноставан приступ разним биоактивним стилбенима (Шема 5).

Неке синтетичке фенолне Шифове базе се, такође, понашају као ефектни антиоксиданти. У литератури се могу наћи подаци који потврђују да салицилалдехидне Шифове базе показују антиоксидативну и антимикробну активност [13]. Антиоксидативна активност фенолних Шифових база је директно повезана са њиховом могућношћу отпуштања водониковог атома [14]. Пошто Шифове базе обухватају и широк спектар различито супституисаних фенола, интересантно је било анализирати међусобну повезаност структуре и активности ових једињења. У вези са тим, испитане су неке анилинско-салицилалдехидне и анилинско-ванилинске Шифове базе, користећи експерименталне и теоријске методе [15]. Ова једињења су изабрана на основу њихових структурних карактеристика, као што су положај хидроксилних и метокси група у прстену **A** и **B**, Слика 5.

За експериментално испитивање антиоксидативне активности ових једињења коришћен је DPPH тест, а за теоријска испитивања метода функционала густине (DFT). На основу добивених резултата може се закључити да су положаји хидроксилних група веома битни за антиоксидативну активност ових једињења и да су Шифове базе које имају хидроксилну групу у *para*-положају прстена **A** и *orto*- положају прстена **B** најактивније [15].



Шема 5. Синтеза хидроксилованих стилбена



Једињ.		Једињ.	
1	R^2=OH, $R^{4'}$=OH	6	R^2=OH, $R^{4'}$=F $R^{5'}$=OH
2	R^2=OH, $R^{4'}$=NO_2	7	R^2=OH, $R^{6'}$=OH
3	R^2=OH, $R^{4'}$=CH_3	8	R^3=OCH_3, R^4=OH, $R^{6'}$=OH
4	R^2=OH	9	R^3=OCH_3, R^4=OH
5	R^2=OH, $R^{4'}$=F	10	R^3=OCH_3, R^4=OH, $R^{4'}$=F

Слика 5. Формуле испитиваних Шифових база

МЕТОДЕ ОДРЕЂИВАЊА АНТИОКСИДАТИВНЕ АКТИВНОСТИ ФЕНОЛНИХ ЈЕДИЊЕЊА

Данас постоје различите врсте тестова за одређивање антиоксидативне активности и сви имају своје предности и мане. Не постоји једна метода која се може издвојити, па се сматра да је најбоље решење да се користе различите методе. Неке методе се користе за синтетичке антиоксиданте или слободне радикале, неке су специфичне за липидне пероксидације и за њихово извођење потребне су животињске или биљне ћелије, док неке методе захтевају минималну припрему и мале количине реагенаса и брзо доводе до резултата. У Табели 1 налазе се неки од најзначајнијих и највише примењиваних тестова који се користе за одређивање антиоксидативне активности синтетичких или природних једињења.

Табела 1. Приказ неких метода за одређивање антиоксидативне активности

Тест	Механизам	Референца
ABTS 2,2`-азинобис-(3-етилбензотиазолин-6-сулфонат)	инактивација слободних радикала	Реф. 16 Реф. 17
DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилхидразил)	инактивација слободних радикала	Реф. 16 Реф. 17
$Cl_3COO^{\cdot}$ Трихлорметил перокси радикал	инактивација слободних радикала	Реф. 18
Галвиноксил радикал	инактивација слободних радикала	Реф. 19

Механизми антиоксидативног деловања фенолних једињења

Антиоксидативне особине фенолних једињења су углавном повезане са њиховом способношћу да пренесу водоников атом на слободно радикалску врсту. Пренос водониковог атома може бити описан са најмање три механизма карактеристична за сва фенолна једињења [20]:

1. Трансфер атома водоника – *енг.* hydrogen atom transfer (***HAT***),
2. Пренос једног електрона праћен преносом протона – *енг.* single electron transfer followed by proton transfer (***SET-PT***)
3. Секвенционални губитак протона праћен губитком електрона – *енг.* sequential proton loss electron transfer (***SPLET***).

За сваки од наведених механизама могу се увести термодинамички параметри који одређују којим ће механизмом фенолно једињење реаговати са слободним радикалом:

1. Енталпија раскидања везе (Bond Dissociation Enthalpy - **BDE**) за PhOH по ***HAT*** механизму.
2. Јонизациони потенцијал (Ionization Potential - **IP**) за PhOH и енталпија дисоцијације протона (Proton Dissociation Enthalpy - **PDE**) за $PhOH^{\bullet+}$ по ***SET-PT*** механизму.
3. Афинитет према протону (Proton Affinity - **PA**) за PhOH и енталпија преноса електрона (Electron Transfer Enthalpy - **ETE**) из PhO^- за ***SPLET*** механизам.

Антиоксидативна активност фенолних једињења по HAT механизму

HAT механизам одређен је енталпијом хомолитичког раскидања O–H везе молекула фенолног једињења, што се може представити следећом реакцијом:

$$Ph{-}OH \rightarrow Ph{-}O^{\bullet} + H^{\bullet} \quad (1.1)$$

Енталпија раскидања ове везе, или BDE, се рачуна на основу следеће једначине:

$$BDE = H(Ph{-}O^{\bullet}) + H(H^{\bullet}) - H(Ph{-}OH) \quad (1.2)$$

$H(Ph{-}O^{\bullet})$ је енталпија феноксидног радикала, $H(H^{\bullet})$ је енталпија водониковог радикала, $H(Ph{-}OH)$ је енталпија молекула.

Антиоксидативна активност фенолних једињења по SET-PT механизму

Први корак у SET-PT механизму одређен је јонизационим потенцијалом (IP) отпуштања електрона из молекула, што се може представити следећом реакцијом:

$$Ph{-}OH \rightarrow Ph{-}OH^{\bullet+} + e^- \quad (2.1)$$

Производ ове реакције је радикал катјон фенолног једињења. IP се рачуна на основу следеће једначине:

$$IP = H(Ph{-}OH^{\bullet+}) + H(e^-) - H(Ph{-}OH) \quad (2.2)$$

$H(Ph{-}OH^{\bullet+})$ је енталпија радикал катјон фенолног једињења, $H(e^-)$ је енталпија електрона.

Други корак у SET-PT механизму одређен је енталпијом дисоцијације протона радикал катјон фенолног једињења, услед чега долази до депротоновања

радикал катјона, што се може представити следећом реакцијом:

$$Ph{-}OH^{\bullet+} \rightarrow Ph{-}O^{\bullet} + H^{+} \quad (2.3)$$

Производ ове реакције је феноксидни радикал фенолног једињења. PDE се рачуна на основу следеће једначине:

$$PDE = H(Ph{-}O^{\bullet}) + H(H^{+}) - H(Ph{-}OH^{\bullet+}) \quad (2.4)$$

$H(H^{+})$ је енталпија протона.

Антиоксидативна активност фенолних једињења по SPLET механизму

Први корак у SPLET механизму је хетеролитичко раскидање O–H везе, и одређен је PA вредношћу, односно афинитетом према протону.

$$Ph{-}OH \rightarrow Ph{-}O^{-} + H^{+} \quad (3.1)$$

Производ ове реакције је феноксидни анјон фенолног једињења. PA вредност се рачуна на основу следеће једначине:

$$PA = H(Ph{-}O^{-}) + H(H^{+}) - H(Ph{-}OH) \quad (3.2)$$

$H(Ph{-}O^{-})$ је енталпија феноксидног анјона.

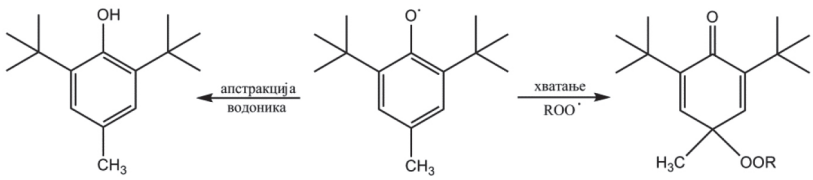
Други корак у SPLET механизму одређен је енталпијом отпуштања електрона из феноксидног анјона фенолног једињења, што се може представити следећом реакцијом:

$$Ph{-}O^{-} \rightarrow Ph{-}O^{\bullet} + e^{-} \quad (3.3)$$

Производ ове реакције је феноксидни радикал фенолног једињења. Енталпија преноса електрона ETE се рачуна на основу следеће једначине:

$$ETE = H(Ph{-}O^{\bullet}) + H(e^{-}) - H(Ph{-}O^{-}) \quad (3.4)$$

Настали феноксидни радикал може даље бити директни „хватач“ неког другог радикала, на пример пероксидног, Слика 6.



Слика 6. Шематски приказ настанка и деловања феноксидног радикала

ЗАКЉУЧАК

Широк спектар једињења природног порекла која показују антиоксидативне особине је значајан и не може се игнорисати, али све већа потреба за новим, ефикаснијим, мање шкодљивим и специфичнијим синтетичким једињењима ове врсте отвара простор за нова истраживања. Имајући све ово у виду, може се очекивати да ће се у годинама које долазе веома активно радити на том пољу.

Abstract

SYNTHETIC PHENOLIC COMPOUNDS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY

Jelena Đorović, Zorica Petrović, *Faculty of Science, University of Kragujevac,* **Zoran Marković,** *State university of Novi Pazar, Serbia*

There is a significant number of natural compounds which show antioxidant activity and this fact cannot be ignored, but the increasing need for new, more efficient, less harmful and more specific synthetic compounds of this type opens the door to new research. Bearing that in mind, it can be expected that this field of research will be very interesting and active in the years that are coming.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. G. Simic, J. Chem. Educ., 158, 1981, 58125.
2. H. W. Gardner, Free Rad. Biol Med, 1989, 765.
3. M. F. Andreasen, L. P. Christensen, A. S. Meyer, A. Hansen, J. Agric. Food Chem., 48, 2000, 2837.
4. M. Laguerre, et al., Prog. Lipid Res., 46, 2007, 244.
5. A. Mišan: ANTIOKSIDANTNA SVOJSTVA LEKOVITOG BILJA U HRANI -doktorska disertacija, Novi Sad, 2009.
6. M. Mona, et al., Asian Jour. Plant Scien., 11, 2012, 100.
7. J. F. Hudson, London, Elsevier Applied Science, 1990.
8. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, CAS No. 25013–16–5, 2011.
9. Anastas P T & Warner J C, (Oxford University Press, New York), 1998.
10. A.K. Sinha, N. Sharma, A. Shard, A. Sharma, R. Kumar & U. K. Sharma, Ind Jour. Chem., 48, 2009, 1771.
11. Joshi B P, Sharma A & Sinha A K, Tetrahedron, 62, 2006, 2590.
12. Jennifer M A & Glesni M, Phytochemistry, 29, 1990, 1201.
13. C. Silva da, D. Silva da, L. Modolo and R. Alves, J. Ad. Res., 2, 2011, 1–8.
14. L.-X. Chenga, J.-J. Tanga, H. Luob, X.-L. Jina, F. Daia, J. Yanga, Y.-P. Qiana, X.-Z. Lia and B. Zhoua, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 2010, 2417.
15. Z. D. Petrović, J. Đorović, D. Simijonović, V. P. Petrović and Z. Marković, RSC Adv. 5, 2015, 24094.
16. N. Filipović, S. Grubišić, M. Jovanović, M. Dulović, I. Marković, O. Klisurić, A. Marinković, D. Mitić, K. Anđelković and T. Todorović, Chem. Biol. Drug. Des., 84, 2014, 333.
17. J. Moon, T. Shibamoto, J. Agric. Food Chem. 57, 2009, 1655.
18. L. Zai-Qun, Chem. Rev., 110, 2010, 5675.
19. H. Shi, N. Noguchi, E. Niki, Free. Radic. Biol. Med., 27, 1999, 334.
20. G. Litwinienko, K.U. Ingold, Acc. Chem. Res., 40, 2007, 222.

Марина Д. КОСТИЋ и Зорица М. БУГАРЧИЋ, Природно-математички факултет Крагујевац, (mrvovic@kg.ac.rs, zoricab@kg.ac.rs)

МЕТОДЕ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ ЗА РАД СА ДАРОВИТИМ УЧЕНИЦИМА

Имајући у виду потребу целокупног образовног система за увођењем ефикасних наставних метода које подстичу критичко мишљење ученика и њихове самосталне истраживачке активности, у чланку ће бити представљен кратак преглед наставних метода и наставних стратегија које се успешно могу применити у хемији у раду са даровитим ученицима. Надамо се да ће чланак код читалаца, како активних наставника хемије тако и будућих наставника, побудити интересовање и мотивацију за примену неких од наведених метода у раду са даровитим ученицима.

УВОД

Напредак модерног друштва не може се замислити без усвајања и примене нових знања и технологија. Интензиван научни развој захтева способност друштва да користи и примењује нова знања као неопходан фактор развијања и побољшања квалитета живота, што упућује и на промене у систему образовања. Док је раније сврха образовања била овладавање постојећим знањем, данас је неопходно развијање и примена нових знања у свим доменима људског деловања. Због тога, препознавање и образовање даровитих појединаца и подстицање развоја њихових изузетних способности и достигнућа, треба да буде како визија, тако и обавеза савременог друштва.

Један од највећих проблема са којима се даровити ученици сусрећу у школском систему је тај што су планови и програми углавном прилагођени раду са просечним ученицима. Недостатак још увек заступљене традиционалне наставе је то да је оријентисана ка наставнику. То практично значи да наставник предаје садржај наставне теме, док су ученици пасивни и треба да апсорбују информације. Интеракција наставника са ученицима сведена је на постављање питања и давање одговора о испорученом садржају. Не посвећује се довољно времена за развијање способности критичког мишљења, решавање проблема, тимски рад и друге активности које би требало да буду темељ њиховог образовања. С друге стране, наставници углавном полазе од претпоставке да што боље представе неки садржај, то ће их ученици боље разумети, а самим тим и научити градиво. Међутим, такво тумачење учења није у складу с принципима образовних теорија које сугеришу да се знање не може пренети неизмењено из ума једне особе у ум друге особе. Учење са смислом и разумевањем дешава се једино онда када особа кроз сопствену активност изграђује нова знања. Смислено учење представља активну интеграцију нових информација са већ постојећим знањем ученика. Накнадно тумачење примљене информације у великој мери зависиће од оног што ученик већ зна и од когнитивних процеса који ће се десити у његовом уму. Све ово води до закључка да се квалитет резултата образовања не мери напором који у подучавање улажу наставници, већ функционалношћу знања самих ученика.

Из свега наведеног, створила се потреба да изучавање наставних предмета, посебно природних наука, као што су хемија, физика или биологија, обухвати методе које подстичу различите активности ученика у процесу наставе. Претходних година било је много дискусија око имплементације модерних наставних метода, али формат предавања још увек остаје доминантан облик наставе у нашем школском систему. У савременој пракси образовања даровитих ученика у последњим деценијама инсистира се на употреби различитих облика активног учења/наставе (АУН) [1]. Методе активног учење у оквиру кога ученици постају активни учесници у процесу учења представљају неопходан приступ за развој и подстицање ученичких склоности и способности. У процесу активног учења, позиција ученика се мења од пасивног примаоца знања и информација до активног учесника у активностима које обухватају анализу, синтезу и евалуацију идеја, а поред тога и развој вештина, вредности и ставова. С тим циљем развијен је велики број различитих наставних метода и стратегија које се могу користити за промовисање и унапређивање активног учења.

Ауторима овог текста је жеља да представе неке од ових метода које се у настави хемије могу успешно користити у раду са даровитим ученицима и студентима, и које могу бити успешно искоришћене за развијање неких од модела активног учења и наставе. Из-

бор приказаних метода направљен је на основу резултата дугогодишњег искуства и рада у Регионалном центру за таленте Крагујевац и предавања из предмета Методика наставе хемије у раду са даровитим ученицима на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

ХЕМИЈА КАО НАСТАВНИ ПРЕДМЕТ ЗА ОБРАЗОВАЊЕ ДАРОВИТИХ УЧЕНИКА

Хемија је веома важан фактор друштвеног и технолошког развоја. Појаве и промене, објашњене хемијским принципима и законима, широко су распрострањене у свакодневном животу и активностима, а такође налазе и велику технолошку примену. Нема сумње да је хемија са различитих становишта (економског, еколошког...) веома важна наука за функционисање и одржавање савременог друштва.

Изучавање хемије је од посебног значаја за образовање даровитих ученика. Иако због апстрактне природе неких појмова хемија представља проблем великом броју ученика, у исто време ови садржаји могу бити и одлична основа за развој оних особина које су кључни фактори у процесу развоја даровитости:

- Научна радозналост која се код ученика може побудити приликом покушаја да се одгонетну узроци неких појава из свакодневног живота.

- Креативност - развијање менталних процеса који укључују стварање нових идеја, појмова или решавање проблема.

- „Open mind" - пријемчивост за другачије идеје и решења, као и гледање на проблем на алтернативне начине.

- Рационално размишљање - развијање когнитивног процеса расуђивања и међусобног повезивања појмова.

- Емпиризам - развијање сазнања која су заснована на чулном искуству.

- Научна скептичност - преиспитивање система знања, мишљења, као и научних чињеница.

Са гледишта наставних планова и програма, хемија као наставни предмет пружа могућност за примену великог броја напредних наставних метода и стратегија учења, као што су кооперативно учење, пројекти и учење кроз истраживање.

Хемија као наставни предмет не пружа само одличну подлогу за образовање надарених ученика, већ и за усавршавање самих наставника кроз примену великог броја напредних метода поучавања. Као што је већ поменуто, настава у већини наших школа окарактерисана је као традиционалан тип наставе и сконцентрисана је око активности које се тичу усвајања основних знања, а улога ученика је у највећем броју случајева пасивна. Да би се постигло да настава хемије омогући сегменте који ће за даровите ученике бити изазов, неопходно је укључити и решавање проблема. Активности које су намењене даровитим ученицима треба да буду осмишљене на такав начин да им се обезбеди могућност да испоље и развију своју креативност. Настава оријентисана на решавање проблема има велике предности које се огледају у повећању ефикасности учења, развоју когнитивних способности и изграђивању критичког става.

Овде описане наставне методе, технике и стратегије могу бити успешно коришћене за:

- повећање интересовања ученика за изучавање хемије ("Case study" - студија случаја);

- продубљивање разумевања хемијских појмова (примена израде мапа појмова);

- повећање интеракције и сарадње у оквиру једног одељења (тзв. POE-predict-observe-explain стратегија)

- развијање вештине неопходне за решавање (научних) проблема (учење решавањем проблема).

1. СТУДИЈА СЛУЧАЈА ("CASE STUDY")

Студија случаја представља наставну методу којом се детаљно анализира нека појава, процес, институција, особа, група или догађај [2]. Добро осмишљена студија случаја треба да обухвати проблеме који повезују више различитих научних дисциплина, као и процесе из свакодневног живота. Ученици решавањем реалних проблема развијају своје аналитичке вештине и вештине одлучивања и повезују их на правилан начин са својим знањем. Ток саме студије случаја састоји се из неколико корака:

1. Одређивање самог предмета и циља истраживања.

2. Прикупљање литературе и података који се анализирају.

3. Разматрање теоријског оквира случаја.

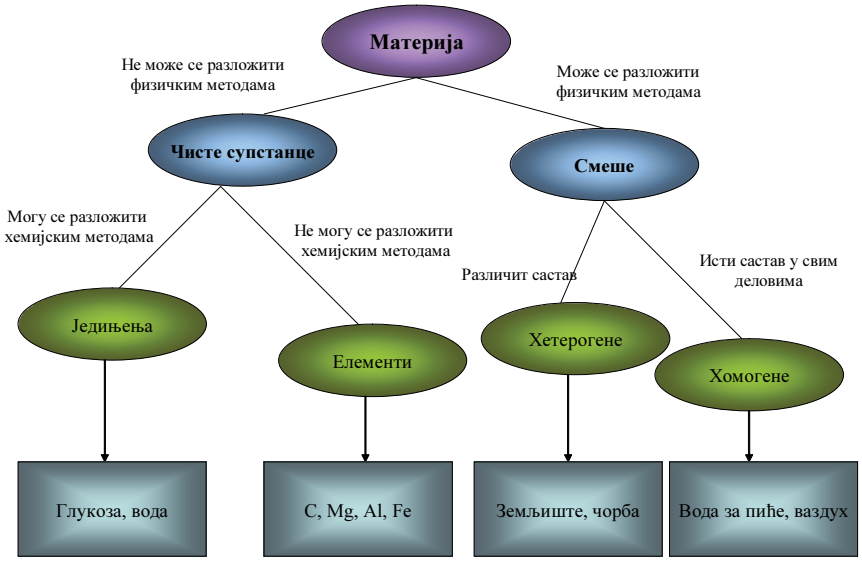
4. Анализа случаја.

5. Извођење закључака на основу анализе.

Ми ћемо навести један пример студије случаја „Цисплатина – од случајног открића до антиканцерогеног лека". Задаци који се могу дати даровитим ученицима средње школе (или студентима) су следећи:

1. На који начин је откривена цисплатина?
2. Која је структура цисплатине?
3. Како цисплатина може бити синтетисана?
4. Које штетне ефекте може да проузрокује употреба цисплатине у људском организму?
5. Који је највероватнији механизам деловања цисплатине против канцера?

Ученици могу бити подељени у групе које ће самостално истраживати одговоре на задата питања, претраживати литературу, писати извештаје и доносити закључке на основу спроведених анализа. Питања 1, 2 и 3 односе се на неке основне хемијске појмове кроз које ученици могу научити структуру и формулу цисплатине и претпоставити на који начин може бити синтетисана. У исто време, стичу се знања и о појмовима као што су координантни број и геометрија комплекса. Питање 4 помаже студентима да науче улогу прелазних метала у људском организму, док питање 5 подразумева познавање неких основних принципа биологије и повезивање тих принципа са хемијским. По завршеном истраживању, потребно је да ученици (студенти) представе своје резултате. Предности овог модела су такође што ученици уче од



Слика 1. Пример мапе појмова

других ученика, и кроз интердисциплинарни приступ развијају способност решавања проблема.

2. КОНЦЕПТ МАПИРАЊА. МАПЕ УМА

Метакогниција је термин којим се описује тзв. „мишљење о мишљењу" и представља способност појединца да управља сопственим мисаоним процесима [3]. Сматра се да даровити ученици имају напредан метакогнитивни развој. Неки од најдаровитијих ученика поседују способност аутодидакције, односно подучавања самих себе из различитих извора, уз минималну помоћ наставника. Један од циљева образовања јесте стварање независних ученика, који ће моћи сами да регулишу и организују своје учење. Да би ученик могао да саморегулише своје учење, неопходно је да развије одређене метакогнитивне вештине, као што су процена сопственог рада, као и могућност планирања додатног изучавања. Наставници могу помоћи ученицима да развију овај облик учења на тај начин што ће их подстаћи да користе различите изворе учења и логички закључују. Наставници такође могу помоћи ученицима на тај начин што ће им понудити такве задатке и активности који им омогућавају да развију своје предности и снаге и који им пружају могућности за самоусмерене активности, као што је независно учење.

Концепт мапирања је веома флексибилан метод који може бити коришћен за ове сврхе. Он помаже ученицима да разумеју међусобне односе између различитих појмова. У хемији се концепт мапа може користити за учење различитих појмова, почев од оних апстрактних, као што су хемијска веза или оксидација, па до изучавања области, као што су класе органских једињења или прелазни метали. Мапе појмова представљају једну врсту дијаграма који приказује идеје или размишљања на специфичан начин, и служе као алат за визуелно организовање знања. Оснивачем посебне технике мапе ума сматра се Тони Бузан (Anthony Peter Buzan), британски научник који је у децембру 2006. године створио програм iMindMap који је врло брзо стекао огромну популарност. Мапе ума омогућавају да се процес учења прилагоди начину функционисања мозга појединца, као и да се учење изврши организовано [4], са разумевањем и са далеко споријим процесом заборављања наученог.

На настави хемије ученици могу проћи основне фазе у изради мапе појмова (Слика 1), а то су:

- упознавање са поступком израде мапе појмова
- издвајање кључних појмова;
- представљање теме мапе сликом;
- избор и уписивање кључних појмова који су директно повезани са централним појмом у мапи;
- даљи ток асоцијација;
- додавање слика и симбола, организација појмова;
- рад на усавршавању мапе.

Мапе појмова омогућавају успешније учење и памћење, повезују битне елементе садржаја у једну целину, подстичу креативност, а у исто време се усваја велики број информација. Овакав вид организовања информација је једноставнији, прегледнији и организованији, а подстиче коришћење укупног потенцијала мозга појединца.

3. "PREDICT-OBSERVE-EXPLAIN" (POE) СТРАТЕГИЈА

Због апстрактне природе великог броја хемијских појмова и експерименталне природе ове науке, у циљу приближавања појмова ученицима, неопходна је употреба лабораторијских огледа или хемијских модела. Наставна стратегија предвиди-запази-објасни је јако погодна за коришћење у комбинацији са демонстрацијом огледа, управо из разлога што демонстрација обезбеђује непосредна запажања из домена физичких и хемијских промена. Суштина методе није ограничена само на хемију, већ с успехом може бити коришће-

на и у осталим научним дисциплинама, као што су математика, физика, статистика и сл. Саму стратегију су развили White и Gunstone 1992. године [5] у намери да открију способности ученика да предвиђају конкретне догађаје. Пре саме демонстрације од ученика се тражи да предвиде њен исход и дају образложење за свој одговор. Након што су забележили своја предвиђања, ученици посматрају демонстрацију, а након изведене демонстрације упоређују њен исход са својим предвиђањима. На крају се објашњавају резултати демонстрације. Ученицима се даје време и могућност да активно мисле о питањима која их мотивишу, али у исто време да конструктивно и критички размишљају. Улога наставника је да обезбеди све неопходне информације о ситуацији/огледу. Такође је неопходно да приликом извођења демонстрације огледом буду испуњени сви услови за безбедан рад.

Ево једног једноставног хемијског примера на коме може бити примењена POE стратегија:

Опис демонстрације - Шта ће се десити када теглом поклопите упаљену свећу?

Предвиди – овај део задатка подразумева да ученици напишу или нацртају оно што очекују да ће се догодити, као и да објасне разлоге за своја предвиђања.

Запази – у оквиру овог дела изводи се демонстрација и ученици цртају или записују своја запажања.

Објасни – на крају се објашњава исход демонстрације и упоређује са претходно датим ученичким одговорима.

Истраживања су показала да ученици испољавају јако позитиван став према оваквим инструкционим методама. Предности ове методе огледају се и у:

- развијању дискусије у одељењу;
- мотивисању ученика да истраже одређени садржај;
- иницирању дубљег истраживања неког конкретног проблема [6,7].

4. ПРОБЛЕМСКА НАСТАВА

Метода наставе/учења решавањем проблема подразумева ангажовање виших сазнајних нивоа [8,9]. За разлику од традиционалне наставе која се заснива на представљању нових садржаја у току часа, у проблемској настави ученицима се задаје реалан проблем и да би га успешно решили, они до нових сазнања долазе у току самог решавања проблема. Ученици могу самостално или као тим да анализирају проблем, прикупљају неопходне информације, а затим спроводе истраживање у циљу стицања неопходних знања за решавање проблема. Тимски рад им помаже да деле своје идеје и различите хипотезе о томе како њихово истраживање помаже решавању проблемских ситуација.

Проблемска настава/учење треба да буде тако организовано да повезује садржаје из хемије са примерима из свакодневног живота. Ово је важно из разлога што у стварном животу проблеми могу имати другачије облике од оних с којима се ученици сусрећу на часу и који се не могу решити само употребом стеченог знања. Када се дефинише проблем, спороводи се истраживање литературе на задату тему да би се прикупиле неопходне информације. Под менторством наставника, ученици изводе експерименте, сакупљају и анализирају добијене податке. По завршеном испитивању, ученици треба да поднесу писани извештај о својим запажањима и открићима. Све информације које се у току овог процеса прикупљају служе за решавање проблема. Проблемско учење ставља акценат на значај одређеног знања, као и како стачено знање може бити искоришћено у одређеној ситуацији.

Први корак у проблемској настави јесте препознавање и дефинисање самог проблема. Проблем треба да буде пажљиво дефинисан тако да представља истински изазов за ученике. Решавање проблема треба да укључи додатно истраживање, а не само постојеће знање. Као један пример навешћемо анализу узорка вотке за коју произвођач тврди да је производ настао ферментацијом природних производа (кромпира). Ученицима се даје полазна информација да тако добијена вотка као алкохолну компоненту садржи само етанол, док би фалсификат вотка садржала и одређену количину *terc*-бутанола.

Пре саме анализе и експеримента, ученици треба да:

а) пронађу методу која може да се користи за раздвајање течности које се међусобно мешају;

б) пронађу температуре кључања алкохола;

в) опишу једноставне хемијске тестове којима се могу разликовати различити алкохоли;

г) да скицирају апаратуру за дестилацију.

На основу резултата претходних корака, ученици могу да закључе да из узорка добијене вотке могу да раздвоје алкохоле помоћу дестилације. После извршене дестилације ученици могу на основу температура кључања да утврде о којим алкохолима је реч. Присуство етанола може бити испитано помоћу јодоформског теста.

Предности проблемске наставе се огледају у преузимању одговорности ученика за сопствено учење, повећању мотивације за истраживање одређене области, подстицању критичког мишљења, повећању вештина социјалне интеракције и сл. Посебан значај се огледа у томе што проблемска настава обухвата проблеме отвореног типа чије решавање захтева стицање знања и вештина које касније могу бити успешно примењене у свакодневном животу.

ЛИТЕРАТУРА

1. C. C. Bonwell, A. E. James, Active Learning; *Creating Excitement in the Classroom. ASHE-ERIC Higher Education Report No. 1,* The George Washington University, School of Education and Human Development, Washington, 1991.
2. D. Llewellyn, Teaching High School Science Through Inquiry: A Case Study Approach, Thousand Oaks: Corwin Press, 2005.
3. J. Metcalfe, A. P. Shimamura, Metacognition: knowing about knowing, MIT Press, Cambridge, 1994.

4. T. Buzan, B. Buzan, The Mind Map Book: How to Use Radiant Thinking to Maximize Your Brain's Untapped Potential, Pearson Education Ltd, 2010.
5. R. White, R. Gunstone, Probing understanding, Routledge, New York, 1992.
6. D. Palmer, The POE in the primary school: An evaluation. Research in Science Education, 25 (3), 323-332, 1995..
7. J. Haysom, M.Bowen, Predict, Observe, Explain: Activities Enhancing Scientific Understanding, NSTA press, Arlington, VA, 2010.
8. C.E. Hmelo-Silver, Problem-Based Learning: What and How Do Students Learn, Educational Psychology Review 16, 3, 235–266, 2004.
9. W. Hung, Theory to reality: a few issues in implementing problem-based learning, Educational Technology Researchand Development, 59, 529-552, 2011.

Abstract

MODERN TEACHING STRATEGIES AND TECHNIQUES IN WORK WITH GIFTED STUDENTS IN CHEMISTRY

Owing to the need of entire educational system for introducing effective modern teaching strategies that encourage critical thinking abilities and research activities, this article will present a brief overview of some contemporary teaching/learning methods and techniques which can be successively applied in work with gifted students. We hope that this article can motivate and inspire the readers, some of which are perhaps future chemistry teachers, for the implementation of some of these methods in their work with gifted children.

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ СА СВЕЧАНЕ СКУПШТИНЕ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА

Свечана скупштина Српског хемијског друштва одржана је 3. децембра 2015.године у Свечаној сали Српске академије наука и уметности у Београду.

Председник Друштва Живослав Тешић отворио је Скупштину, поздравио присутне чланове, и госте Друштва и укратко подсетио на најзначајније активности Друштва у овој години и најавио активности у следећој години.

У складу са традицијом добитник Медаље за трајан и изванредан допринос науци за 2014. годину, Велимир Попсавин, одржао је предавање: "Развој нових антитуморскх агенаса и њихова прелиминарна биолошка испитивања" док је Полина Благојевић, добитник Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2014.годину, одржала предавање под насловом "Биљне врсте породице *Asteraceae*: нова једињења, хемотаксономија, биолошка активност и још понешто".

Секретар Друштва, Р.Баошић, је у име Комисије за јавна признања, известила о овогодишњим наградама и признањима Друштва.

Студентска признања – **Специјално признање** и **Годишња награда** – намењена су најбољим дипломираним студентима хемије и хемијске технологије на Универзитетима у Србији, који су, према Правилнику о наградама СХД, дипломирали у времену од 1. јула претходне године до 30. јуна текуће године са просечном оценом изнад 9.50. Награђени студенти добијају двогодишње бесплатно чланство у Друштву и двогодишњу претплату на *Journal of the Serbian Chemical Society*.

За 2014. годину **носиоци Специјалног признања** су:

- **Милица Стевановић**, Природно-математички факултет, Ниш – 9,67
- **Ивана Јазић,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,58
- **Маја Круп,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,58
- **Маја Обрадовић,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,58
- **Јелена Васиљевић,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,58
- **Даница Шмркић,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,59
- **Снежана Радивојев,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,61
- **Наташа Судар,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,61
- **Сања Рацков,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,62
- **Дуња Куцурски,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,69
- **Јована Мијатов-Јанчић**, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,78
- **Ана Тасић,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,82
- **Мариа Узелац,** Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,94
- **Маја Урошевић,** Технолошки факултет, Лесковац – 9,63
- **Александра Петровић,** Технолошки факултет, Лесковац – 9,71
- **Јелена Митровић,** Технолошки факултет, Лесковац – 9,80

- **Јелена Лазић**, Хемијски факултет, Београд – 9,65
- **Јелица Милошевић**, Хемијски факултет, Београд – 9,71
- **Катарина Богојевић**, Хемијски факултет, Београд – 9,77
- **Вања Мишковић**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,50
- **Јована Станојев**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,56
- **Борис Стрицки**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,56
- **Жељко Ланчушки**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,59
- **Марија Увалин**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,62
- **Анита Вакула**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,69
- **Тања Лужаић**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,74
- **Јована Делић**, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,76
- **Младен Бугарчић,** Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,56
- **Александар Ризнић,** Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,76
- **Марко Митић**, Факултет за физичку хемију, Београд – 9,59
- **Добитници Годишње награде СХД за 2015. годину**, признања које носи и новчану награду су:
- **Магдалена Тасић**, Природно-математички факултет, Ниш – 10,00
- **Вукослава Мишков**, Природно-математички факултет, Нови Сад – 10,00
- **Сандра Стаменковић,** Технолошки факултет, Лесковац – 10,00
- **Јелена Стевановић,** Хемијски факултет, Београд – 9,97
- **Станислава Млинар,** Технолошки факултет, Нови Сад – 9,85

Финансијски део награда, за ову годину, за петоро студената обезбедио је Хемијски факултет су Универзитета у Београду, на чему СХД захваљује Управи овог факултета.

Друга група признања везана је за избор **почасних и заслужних чланова СХД** које се стиче преданом активношћу у Друштву и у доприносима у области хемије. Ове године за **почасног члана** је изабран **Иван Гутман,** а за **заслужног члана је** изабран **Живадин Бугарчић**.

У 2015. години СХД је доделило **Захвалнице** домаћинима Републичког такмичења из хемије и то **Првој крагујевачкој гимназији** као знак признања за подршку организацији Републичког такмичења из хемије за ученике основних школа и **Истраживачкој станици Петница** као знак признања за подршку организацији Републичког такмичења из хемије за ученике средњих школа.

У 2015. години СХД је доделило **Похвалнице** за постигнут успех на Међународној хемијској олимпијади: за освојену златну медаљу **Алекси Милосављевићу,** за освојене сребрне медаље **Милошу Грубору** и **Милошу Селаковићу**, а за освојену бронзану медаљу **Стефану Стојановићу**. Поред Похвалница наши млади олимпијци су добили и једногодишњу претплату на часопис *Nature*.

Стручна и научна признања Друштва за допринос развоју хемијске мисли у нас уручена су:

Гордани Гајић - Медаља за изванредне резултате у настави, као израз признања за унапређење наставе у основним школама и постигнуте резултате на такмичењима из хемије

Давору Антанасијевићу - Медаља за прегалаштво и успех у науци, као израз признања за резултате истраживања хемијских загађивача у области животне средине

Богдану Шолаји - Медаља за трајан и изванредан допринос науци, као израз признања за допринос развоју антималарика и инхибитора неуротоксина и еболе, као и за укупни допринос научном развоју, унапређењу универзитетске наставе, школовању научног подмлатка и подизању угледа Друштва.

У оквиру подсећања на историју хемије, Снежана Бојовић је прочитала пригодне текстове.

На крају, председник Тешић је још једном честитао добитницима признања и позвао присутне на наставак дружења уз коктел. Фото галерија се налази на www.shd.org.rs.

Рада Баошић
секретар Друштва