



'21

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 62
бр. 2 (април)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



Хемијски Преглед
www.shd.org.rs/hp.htm



90 година од смрти
**Косице
Николића**
(1844-1931)

и 70 година од смрти
**Свеџозара
Јовановића**
(1895-1951)



**Први доктори
хемије у Србији**

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 62

број 2
април

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

Volume 62
NUMBER 2
(April)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

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
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 2021. годину износи:

- за све запослене и студенте докторских студија 2.500,00
- за професоре у основним и средњим школама 1.400,00
- за пензионере, студенте основних и мастер студија, ђаци и незапослене 1.200,00
- претплата за школе и остале институције 5.000,00
- за чланове и институције из иностранства € 70

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: hempred@chem.bg.ac.rs

Припрема за штампу и штампа:
РИЦ графичког инжењерства Технолошко-металуршког факултета Београд, Карнегијева 4

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Данијел ЈАКОВЉЕВИЋ
Danijel JAKOVLJEVIĆ

АМАНИТИН – КАПА СМРТИ
AMANITIN - CAP OF DEATH 26

Милош Шундерић
Miloš Šunderić

ЛОВАЦ У ЖИТУ – КАКО ЈЕ ЦИВИЛИЗАЦИЈА
ИЗМЕНИЛА НАЧИН НА КОЈИ СЕ ХРАНИМО?
*CATCHER IN THE RYE- HOW HAS CIVILIZATION
CHANGED THE WAY WE EAT?* 32

Јована Мутабџија
Jovana Mutabđžija

ХРАНА КАО ЛЕК: МОЛЕКУЛСКИ МЕХАНИЗМИ
ЗАШТИТНОГ ДЕЛОВАЊА СЕКУНДАРНИХ
МЕТАБОЛИТА БИЉАКА
*FOOD AS A MEDICINE: MOLECULAR MECHANISMS
OF PROTECTIVE ACTION OF PLANT SECONDARY
METABOLITES* 37

ВЕСТИ из / за ШКОЛЕ

Ана-Андреа ХОЛИК
Ana-Andrea Holik

СЦЕНАРИО ЕДУКАТИВНЕ РАДИОНИЦЕ:
„РАЗЛИЧИТЕ ПРОФЕСИЈЕ КАО КОНТЕКСТИ
О ПРИМЕНИ АЛКОХОЛА“
*SCENARIO OF THE EDUCATIONAL WORKSHOP:
DIFFERENT PROFESSIONS AS CONTEXTS OF
ALCOHOL USE* 46



УВОДНИК

Протекла је пуна година од проглашења пандемије COVID-19, изазване корона вирусом који и даље, са страшним последицама, хара целим светом. Милиони људи су умрли у свету и хиљаде код нас. Почело је тако да смо се (или су нас) затварали у куће, одговорни су престали да се друже, како би се смањила могућност инфекције од ове заразне болести. После више од годину дана и даље живимо ненормалне животе, и даље, они који могу, раде од куће, и даље се одговорни не друже, не путују, не виђају ширу породицу. Драматични су снимци из домова за старе, који затворени цезну за најближима. Ђаци и студенти своје учитеље, наставнике и професоре чешће су виђали само преко екрана, уместо у школи или на факултету. Какве утиске о новом предмету Хемија су могли да стекну седмаци у школској 2019/2020, а какве тек могу да имају седмаци школске 2020/2021. године? Какво се знање може очекивати од њих? За све учеснике у образовању био је посебан изазов организовање експерименталног дела наставе хемије. Online настава, за коју су многи били неприпремљени, поред могућности да се образовање младих настави упркос постојећим околностима, поставила је нове изазове за које ће се тек тражити функционална решења у наредном периоду, посебно у делу интерактивности и социјализације. На нивоу вишечлане породице, са ђацима и студентима, и члановима који раде од куће, потреба за уређајима (рачунарима, таблетима, паметним телефонима) постала је озбиљан захтев.

Ипак је наука (чији смо и ми део) током ове године донела и нешто сјајно: ВАКЦИНУ. Сигуран сам да ће управо вакцина ОБЕЗБЕДИТИ да се кроз највише годину дана вратимо у нормалан живот. Али, и да НЕ ЗАБОРАВИМО све ово што смо силом прилика морали да мењамо у понашању и да учимо, да стечена добра искуства наставимо да унапређујемо. Посебно ОДГОВОРНОСТ према себи, другима и природи.

Записана историја, још од својих почетака, говори о смртоносним тровањима преко гљива. Чак и данас, смрт од тровања гљивама наставља да тражи жртве широм света, у процењеном годишњем броју од неколико стотина. Од преко 2000 идентификованих врста гљива, око 50 је токсично за људе.

Тровање аматоксинима је узроковано гљивама из родова *Amanita*, *Gallerina* и *Lepiota*: *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa*, *Amanita bisporigera*, *Amanita ocreata*, *Amanita tenuifolia*, *Galerina marginata* и *Conocybe filaris*. За токсично деловање ових гљива заслужно је 10 аматоксина: α -аманитин, β -аманитин, γ -аманитин, ϵ -аманитин, δ -аманитин, аманулин, аманулинска киселина, аманинамид, аманин и проаманулин. Аматоксини су топлотно/температурно изузетно стабилни; не разграђује их кување, или сушење на 250–280 °C, а отпорни су и на замрзавање до -25 °C. Растворљиви су у алкохолу и липидима и не разграђују их ензими из желуца и танког црева. Брзо се апсорбују у крв, преко ћелија желуца и дуоденума. Летална доза аматоксина је 0,1 mg/kg телесне масе човека; налазе се у осушеним гљивама и након пет година од брања.

Чланак **Данијела ЈАКОВЉЕВИЋА** (студента мастер студија биохемије, Универзитета у Београду - Хемијског факултета) под насловом „*Аманийин – капа смрти*“ укратко сажима историју, патогенезу, клиничку слику, прогностичке показатеље тровања гљивом *Amanita phalloides*, као и терапијске стратегије помоћи отрованом човеку. Након почетне, асимптоматске фазе, клиничку слику тровања карактеришу гастроинтестинални симптоми, након чега аматоксини (отровне супстанце ове гљиве) оштећује јетру и бубреге. Тровање аматоксинима може напредовати у акутно оштећење јетре, које може довести и до фаталног исхода, тј. смрти човека.

Када су се појавили као врста, људи су живели ловачко-сакупљачким начином живота, мушкарци су ловили, а жене се бавиле сакупљањем плодова. Такав начин исхране омогућавао им је велику разноврсност при избору намирница, али је захтевао и одређени труд у виду физичког анагажовања, посебно при лову. Пре отприлике 7000-10 000 година, људске заједнице прелазе са ловачко-сакупљачког на седелачки начин живота, припитомљавају животиње и почињу да се баве пољопривредом. Услед смањене разноврсности намирница, усавршене технологије обраде хране, пада цене намирница и последичног повећаног уноса простих угљених хидрата, засићених масти и соли, у популацији долази до нутритивне дефицијенције, појаве гојазности и метаболичког синдрома који представљају заштитни знак краја 20. и почетка 21. века. Као последица тога, на тржишту се појављује велики број режима исхране, који обећавају смањење телесне масе и здравији живот. Једна од тих дијета се ослања на исхрану пре преласка на пољопривреду, али су њени здравствени ефекти контроверзни. О томе пише **Милош ШУНДЕРИЋ** (Институт за примену нуклеарне енергије-ИНЕП, Београд) у чланку под насловом „*Ловац у животи – како је цивилизација изменила начин на који се хранимо?*“.

У папирусима старих египћана нађени су први писани трагови о употреби зачина и биљака у медицинске сврхе, а сматра се да прве спознаје о лековитости биљака датирају још из палеолитског доба. Развој готово свих старих цивилизација сведочи да су биљке имале централну улогу у тадашњој медицини, али и да није повлачена оштра граница између тога шта је храна, а шта лек. О томе сведочи и чувена изрека: „Нека твоја храна буде твој лек, а твој лек твоја храна“, која се приписује Хипократу, оцу модерне медицине. Прва фармакопеја, сумерска књига „*De materia medica*“, колекција је зачина и биљака које имају лековита својства, а рецепти који су у њој записани доминирали су у лечењу људи све до доба ренесансе.

Народна традиција успела је да очува емпиријска знања старих цивилизација до данас, када је наука довољно напредовала да дешифрује „магична“ својства која су се приписивала овим биљкама, а која се крију у изванредно комплексном свету секундарних метаболита. **Јована МУТАЏИЈА** (студенткиња биохемије, Универзитета у Београду - Хемијског факултета) у чланку под насловом „*Храна као лек: Молекулски механизми заштитног деловања секундарних метаболита биљака*“ пише о секундарним метаболитима (припадницима различитих класа једињења), које производе биљке, гљиве, бактерије и неке животиње. Ова једињења називају се „секундарним“ због тога што (за разлику од примарних метаболита) нису неопходна за развој организма који их производи, али му пружају неку селективну предност.

Прилог за рубрику Хемија из/за школе дала је **Ана-Андреа ХОЛИК**, студент пете године интегрисаних основних и мастер академских студија Универзитета у Београду - Хемијског факултета, под насловом: „Сценарио едукативне радионице: „*РАЗЛИЧИТЕ ПРОФЕСИЈЕ КАО КОНТЕКСТИ О ПРИМЕНИ АЛКОХОЛА*“.“ Сценарио едукативне радионице може се применити у оквиру наставне теме: Органска једињења са кисеоником (наставна јединица: Алкохоли), у осмом разреду основне школе. Циљеви радионице су да ученици: 1. објашњавају физичка и хемијска својства, и физичке и хемијске промене алкохола; 2. повезују својства алкохола са применом и улогом алкохола у свакодневном животу и 3. објашњавају које су информације и знања о алкохолима релевантна за различите професије. Све је то обезбеђено одличним сценаријом који се завршава учешћем ученика у замишљеној емисији на тему „О алкохолима из угла различитих професија“.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Данијел ЈАКОВЉЕВИЋ, студент мастер студија биохемије
Универзитет у Београду, Хемијски факултет;
(e-mail: jakovljevicdanijel96@gmail.com)

АМАНИТИН – КАПА СМРТИ

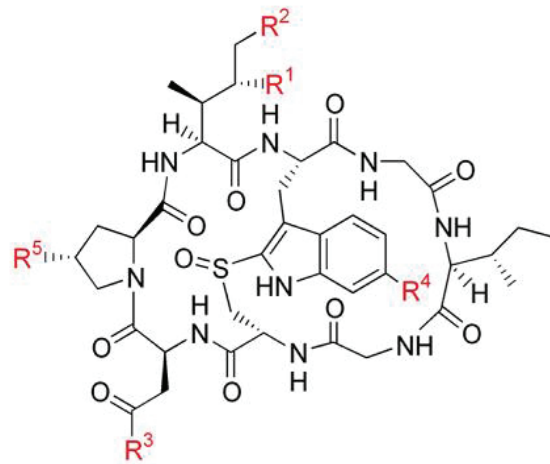
Записана историја, још од својих почетака, говори о смртоносним тровањима преко гљива. Чак и данас, смрт од тровања гљивама наставља да тражи жртве широм света, у процењеном годишњем броју од неколико стотина. Од преко 2000 идентификованих врста гљива, око 50 је токсично за људе. Већина смртних случајева након тровања гљивама приписује се *Amanita phalloides*, познатој као “капа смрти” (енгл. death cap), или “зелена пупавка” код нас.

Како ово не би остало као општа чињеница, даћу Вам пример. Наиме, у јулу 2018. године, у околини Неготина, у крају одакле сам, млађи мушкарац је преминуо од последица тровања зеленом пупавком, о чему је известила и штампа (www.kurir.rs/vesti/drustvo/3087269/trovanje-recurkama). Његов деда, за кога се причало да је одличан познавалац гљива, направио је кобну грешку када је убрао, а затим и јео ове гљиве заједно са својим нуком, који је извукао „дебљи крај“.

Овај чланак укратко сажима историју, патогенезу, клиничку слику, прогностичке показатеље тровања гљивом *Amanita phalloides*, као и терапијске стратегије помоћи отрованом човеку. Након почетне, асимптоматске фазе, клиничку слику тровања карактеришу гастроинтестинални симптоми, након чега аматоксини (отровне супстанце ове гљиве) оштећује јетру и бубреге. Тровање аматоксинима може напредовати у акутно оштећење јетре, које може довести и до фаталног исхода, тј. смрти човека.

УВОД

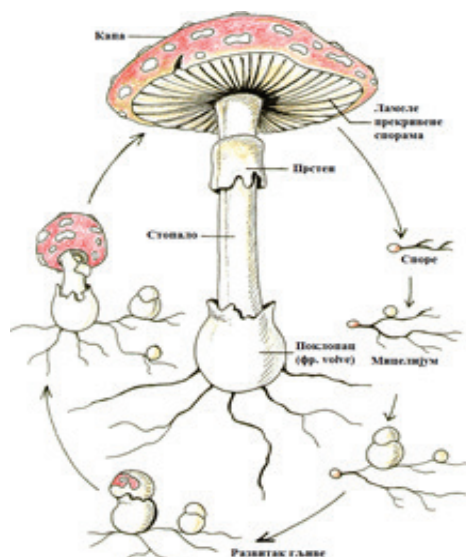
Тровање аматоксинима је узроковано гљивама из родова *Amanita*, *Gallerina* и *Lepiota*: *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa*, *Amanita bisporigera*, *Amanita ocreata*, *Amanita tenuifolia*, *Galerina marginata* и *Conocybe filaris*. За токсично деловање ових гљива заслужно је 10 аматоксина: α -аманитин, β -аманитин, γ -аманитин, ϵ -аманитин, δ -аманитин, аманулин, аманулинска киселина, аминанамид, аманин и проаманулин (Слика 1). Аматоксини су топлотно/температурно изузетно стабилни; не разграђује их кување, или сушење на 250–280°C, а отпорни су и на замрзавање до -25°C. Растворљиви су у алкохолу и липидима и не разграђују их ензими из желуца и танког црева. Брзо се апсорбују у крв, преко ћелија желуца и дуоденума. Легална доза аматоксина је 0,1 mg/kg телесне масе човека; присутни су у осушеним гљивама и након 5 година од брања [1].



Име	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
алфа-Аманитин	ОН	ОН	NH ₂	ОН	ОН
бета-Аманитин	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН
гама-Аманитин	Н	ОН	NH ₂	ОН	ОН
епсилон-Аманитин	Н	ОН	ОН	ОН	ОН
Аманулин	Н	Н	NH ₂	ОН	ОН
Аманулинска киселина	Н	Н	ОН	ОН	ОН
Аминанамид	ОН	ОН	NH ₂	Н	ОН
Аманин	ОН	ОН	ОН	Н	ОН
Проаманулин	Н	Н	NH ₂	ОН	Н

Слика 1. Структурне формуле аматоксина.
(<https://www.creative-biolabs.com/ad/amatoxins.htm>)

Најтоксичнији аматоксини су α -, β - и γ -аманитин, при чему је α -аманитин најпотентнији. Сто грама *Amanita phalloides* (Слика 2) садржи око 8 mg α -аманитина. Овај садржај токсина је подложен променама, у зависности од врсте и старости гљиве, као и дела гљиве који се користи у исхрани. Стопа смртности након конзумирања ових гљива је веома висока. Разлози за то су, пре свега, немогућност брзог успостављања дијагнозе тровања, пошто је испољавање токсичности одложено (у просеку око 24 часа након ингестије), различита тежина токсичних ефеката, као и примена неодговарајућег/неделотворног антидота. Све лабораторијске животиње, осим пацова, такође су веома осетљиве на дејство α -аманитина [2].



Слика 2. Развитак гљиве *Amanita phalloides*.
(www.liberaverda.canalblog.com/archives/2015/10/20/32804985.html)

α-АМАНИТИН

Откриће

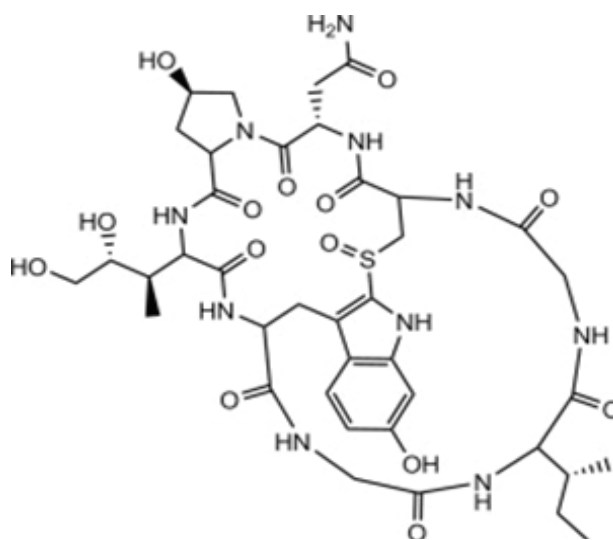
1940. године, Rudolf Hallermaier је у својој докторској дисертацији, урађеној на Универзитету Лудвиг-Максимилиан у Минхену, по први пут детаљно окарактерисао аманитин изолован из отровне зелене гљиве *Amanita phalloides*, познате као 'капа смрти'. То је постигао у лабораторији Heinrich Otto Wieland-а, чувеног немачког научника, добитника Нобелове награде за хемију (1927. године) за истраживања жучних киселина. Први експерименти осмишљени да разјасне хемијску природу аманитин токсина сежу до самих почетака прошлог века, када је William V. Ford у Балтимору, Мериленд, САД, покренуо истраживање токсина једнако отровне беле гљиве, највероватније *Amanita virosa* („уништавач анђела“). Форд је дао назив «аманигатоксин» фактору из ове гљиве стабилном на топлоту [3].

СТРУКТУРА И ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКА СВОЈСТВА

Молекулска формула α-аманитина је $C_{39}H_{54}N_{10}O_{14}S$, молекулска маса 918,97 g/mol, води се под CAS бројем 23109-05-9; тачка топљења је на 255°C, а кључања износи 1622,2°C на 760 mm Hg. Густина α-аманитина је 1,57 g/cm³, растворљивост у води је 1,0 mg/mL, у етанолу 5 mM, раствара се и у DMSO, метанолу и ацетонитрилу. Чува се на 4°C [4].

α-аманитин се синтетише на рибозомима гљива као пропептид од 34 до 35 аминокиселина, који се затим цепа на остацима пролина, помоћу ензима пролил-олигопептидазе, а потом даље модификује. Финални производ после-транслационих модификација је високо модификовани бициклични октапептид (Слика 3). Структура активног α-аманитина се састоји из прстена, спољашње и унутрашње петље. Основу прстена чини оригиналан цистеински сумпор, који прави сулфоксидни мост са индолним језгром остатка триптофана. Спољашња петља се

формира од пептидних веза између карбоксилног краја једне аминокиселине до следећег аминокраја наредног аминокиселинског остатка. Унутрашња петља је затворена триплатионском везом између 6-хидрокси-триптофана и цистеина. На бочним ланцима се налазе остаци аминокиселина (2S,3R,4R)-4,5-дихидрокси-изолеуцин и *trans*-4-хидрокси-пролин; оне обезбеђују висок афинитет везивања α-аманитина за RNK-полимеразе II и III. Даље, преко карбоксилне групе, токсин се везује за различите реактивне групе у протеинима, градећи, на пример, тиофенилестре или карбодимиде [1, 5].



Слика 3. Структура α-аманитина.
(<https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/alpha-amanitin>)

ТОКСИКОКИНЕТИКА (УНОС, АПСОРПЦИЈА, РАСПОДЕЛА, МЕТАБОЛИЗАМ И ИЗЛУЧИВАЊЕ)

Смртоносна доза α-аманитина је веома ниска: како је речено, свега 0,1 mg по kg телесне масе смртоносно је за већину одраслих људи, а то је количина која се апсорбује у крв узимањем једне једине гљиве! Као и сви аматоксини, α-аманитин се одлично апсорбује кроз цревни епител, одакле порталном венном иде до јетре. Јетра је главни орган погођен њиховим штетним деловањем, с обзиром да се прва сусреће са отровом након апсорпције α-аманитина у гастроинтестиналном тракту. Аматоксини улазе у хепатоците неспецифичним транспортним системом, стварајући некрозу око централних вена. Око 60% апсорбованог α-аманитина излучује се у жуч и потом враћа у јетру, путем ентерохепатичке циркулације, где може остати и до четири дана након узимања отровне гљиве. Аматоксини се слабо везују за транспортне протеине крви (албумин), не метаболишу се у телу, а уклањају се из плазме у року од 48 сати након узимања отровне гљиве, билијарним системом и преко бубрега. И други органи, посебно бубрези, подложни су њиховој токсичности. Штетно деловање на бубреге испољава се током процеса гломеруларне филтрације и реапсорпције путем бубрежних тубула, што све доводи до акутне тубуларне

некрозе. На животињским моделима, оштећења након тровања су пронађена у панкреасу, надбубрежним жлездама и тестисима [6].

Токсичност *Amanita phalloides* повезује се са две различите групе токсина: фалотоксини (фалоидин) и аматоксини (α и β -аманитин). Фалотоксини су смеша најмање седам једињења; сви имају седам сличних пептидних прстена. Њихова токсичност потиче од тиамидне везе атома сумпора у индолском прстену. Иако је нађено да су фалотоксини високо токсични за ћелије јетре у култури ћелија, укупно они мало доприносе токсичности *Amanita phalloides* у организму човека. Разлози за то је да се тешко арсорбују из црева, тако да практично и не доспевају у јетру; даље, фалотоксини нису отпорни на топлоту, тако да се разграђује термичком обрадом хране [6].

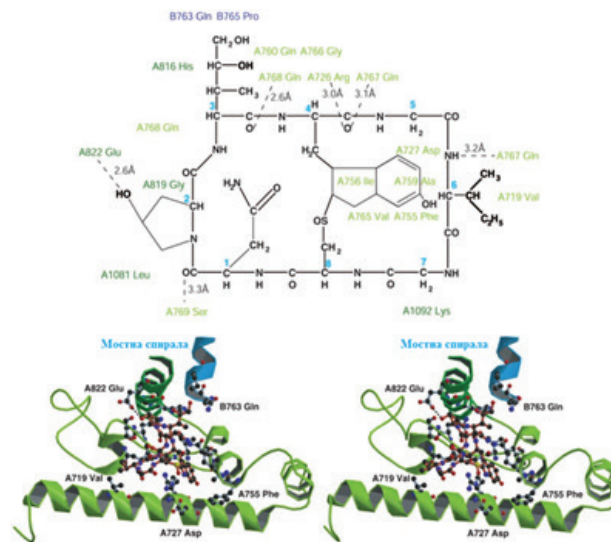
Као што је речено, α -аманитин преузимају мултиспецифични транспортни системи, који се налазе на синусоидној (базолатералној) мембрани хепатоцита. Њих организам иначе користи за транспорт и (ре)апсорпцију жучних соли. Апсорпција α -аманитина из дигестивног тракта је активни процес, тј. захтева утросхак АТФ. Брзина овог процеса зависи од температуре у *in vitro* моделима: на 25°C преузимање α -аманитина у присуству градијента јона или сахарозе је значајно брже у поређењу са уносом на 4°C. Ови резултати указују да је унос аматоксина у јетру посредован посебним мембранским транспортним системом, а не једноставном дифузијом, или процесом ендоцитозе. Инхибитори транспорта α -аманитина кроз биолошке мембране су таурихолна (жучна) киселина, антаманид, фалоидин, преднизолон и силинин, не и пеницилин Г и липоинска киселина [7].

ТОКСИКОДИНАМИКА (ПРИНЦИПИ ТОКСИЧНОГ ДЕЛОВАЊА)

Неколико механизма токсичности приписано је аматоксинима. Чини се да је главни позната способност да се они специфично нековалентно везују за и инхибирају активност RNK-полимераза II и III у једру. α -Аманитин се посебно снажно везује за RNK-полимеразу типа II (константа асоцијације 108–1010), што прекида фазу елонгације транскрипције (синтезе RNK молекула). Сматра се да се везивно место α -аманитина налази на интерфејсу (додирној површини) Rpb1 и Rpb2 подјединица ензима (Слика 4), у региону 'мостног' (енгл. bridge) α -хеликса и петље «окидача» (енгл. trigger loop), које мењају процес елонгације и доприносе инхибицији синтезе информационе RNK. Пад нивоа iRNK доводи до смањења синтезе протеина и, на крају, до смрти ћелије. Штавише, неки аутори сугеришу да везивање α -аманитина за RNK-полимеразу II резултира деградацијом Rpb1 подјединице ензима. Метаболички активна ткива, зависна од високих стопа синтезе протеина, као што су ћелије гастроинтестиналног тракта, хепатоцити и проксималне тубуле бубрега, су највише погођене деловањем аманитина [8].

Занимљиво, α -аманитин нема ефекта на раст бактерија, нити на репликацију вируса, што сугерише да је токсин специфичан инхибитор RNK-полимераза еукариотских организама. Неке студије показују да α -амани-

тин оштећује активност ензима антиоксидативне заштите; последица је повећано стварања слободних радикала и других реактивних врста пореклом од молекулског кисеоника, што повећава степен липидне пероксидације и оксидативних оштећења ћелија. Такође, показано је да α -аманитин синергистички делује са ендогеним цитокинима (на пример са факторима некрозе тумора), што може довести до апоптозе ћелија [6, 9].



Слика 4. Место везивања α -аманитина за RNK-полимеразу типа II [8].

У животињским моделима, након интра-перитонеалног (у стомак, перитонеум) инјектовања α -аманитина, прве патолошке промене се уочавају у једру захваћених ћелија, након 15–30 минута. Промене у цитоплазми и осталим органелама дешавају се знатно касније. 72 сата после сата после уношења отрова на овај начин, готово све епителијалне ћелије у проксималним тубулама бубрега су потпуно некротичне, услед реапсорпције α -аманитина из гломеруларног филтрата, док није уочен штетни ефекат на мозак. Пошто интрацеребрална (директно у мозак) примена α -аманитина, чак и при највишим дозама, не утиче на RNK-полимеразу II јетре, потврђено је да токсин не пролази крвно-моздану баријеру. Инјекција сублеталне дозе α -аманитина умањује успостављање дугорочне меморије код пацова. Чини се да α -аманитин утиче на консолидацију меморије од краткорочне ка дугорочној; токсин нема ефекта на стицање краткорочне меморије, нити потискује дугорочну меморију када се једном успостави [10, 11].

КЛИНИЧКА СЛИКА ТРОВАЊА И КОМПЛИКАЦИЈЕ

Клиничка слика услед тровања α -аманитина варира од благог, субклиничког, до смртоносног, тзв. фулминантног тока. Укупна озбиљност интоксикације зависи од количине унесеног токсина и времена које је протекло од ингестије до почетка третмана. Клиничка слика тровања *Amanita phalloides* дели се у четири узастопне фазе [6]:

(1) Lag фаза: почетну фазу карактерише одсуство било каквих знакова или симптома тровања. Она траје 6–40 сати, најчешће око 10 часова, иако је за неке аматоксине установљено да се брзо апсорбују у крв (90 до 120 минута након узимања). По правилу, друге отровне гљиве изазивају гастроинтестиналне симптоме много раније, 1–2 сата након оралног уноса;

(2) Гастроинтестинална фаза: ову фазу тровања карактеришу мучнина, повраћање, бол у трбуху, тешки проливи (дијареја). И дијареја и повраћање могу постати крвави. Ови симптоми брзо доводе до поремећаја садржаја електролита у телу, хипогликемије, дехидратације и хипотензије. Друга фаза тровања аматоксинима обично траје 12–24 сата. Након неколико сати након почетног испољавања симптома, чини се да се опште стање пацијента побољшава, поготову уколико се спречи дехидратација, узимањем воде или сокова без шећера. Штавише, тестови функције јетре и бубрега показују нормалне налазе у овом тренутку болести. Уколико се наведени симптоми не повежу са тровањем гљивама, пацијенти обично буду погрешно дијагностицирани (гастроентеритис, стомачни грип) и отпуштени кући на даље лечење, ако су хоспитализовани;

(3) Фаза привидног опоравка: 36 до 48 сати након узимања отровне гљиве, појављују се знаци захваћености јетре токсинима. У овој (трећој) фази, упркос очигледном побољшању у смислу престанка гастроинтестиналних симптома, токсини интензивно оштећују јетру и бубреге. Клинички параметри показују да долази до прогресивног погоршања функције јетре, са повећаним нивоима серумских трансaminaза и лактат-дехидрогеназе. Укључености јетре у токсиколошки профил деловања отрова у потпуности се потврђује појавом жутице;

(4) Акутно оштећење јетре: четврта и терминална фаза тровања. Ову фазу карактерише брзо и опште пропадање тела, пад крвног притиска, драматично повећање нивоа трансaminaза у серуму. Даље погоршање функције јетре, али и бубрега, доводи до хипербилирубинемије, коагулопатије, хипогликемије, ацидозе, хепатореналног синдрома (инсуфицијенција јетре и бубрега). Отказивање више органа, дисеминована интраваскуларна коагулација (поремећај хемостазе, тромбоза у малим крвним судовима), опште узбуђење и тоничко-клоничне конвулзије могу довести и до смрти, обично 1–3 недеље након уношења довољне количине отрова.

Пост-мортем анализе (аутопсија тела преминулог) показују и масну дегенерацију срца, јетре, бубрега и скелетних мишића, као и серозних и мукозних мембрана, а често и отицање лимфног ткива. Даље, гастроинтестинални тракт је био захваћен запаљенским процесима различитог интензитета. У посебно тешким случајевима, уочава се распадање мишићних влакана. Анализе крви показују повећани ниво серумског холестерола, а нарочито слободних масних киселина. Карактеристичне хуморалне промене су и пораст садржаја урее и глутатиона, који прати смањени садржај глутатиона у јетри и мишићима, заједно са падом концентрације хлорида у крви [12].

ЛАБОРАТОРИЈСКО ПРАЋЕЊЕ ТОКА БОЛЕСТИ

Код пацијената који су се отровали гљивама прате се следећи параметри [6, 12, 13]:

а) Ниво глукозе у серуму код отрованих пацијената: α -аманитин поспешује ослобађање инсулина и тако долази до хипогликемије;

б) Повећани садржај AST (аспартат-аминотрансфераза), ALT (аланин-аминотрансфераза), LDH (лактат-дехидрогеназа) и серумског билирубина су најранији показатељи оштећења јетре. Ниво хепатичких ензима у серуму/плазми је типично висок 60–72 сата од тровања, а затим се смањује. Међутим, трансaminaзе могу бити и ниске, у случајевима масивне некрозе јетре;

в) Статус коагулације: у присуству коагулопатије или крварења, даје се витамин К, или се ради трансфузија крвне плазме. Параметри који указују на тровање гљивама су: повећано протромбинско време (преко 100 секунди; њена вредност изнад 7), серумски билирубин преко 300 μM , интервал између жутице и енцефалопатије већи од 7 дана;

г) Не постоји једноставна и брза метода за рутинско одређивање нивоа α -аматоксина у серуму. Једини доступан специфични лабораторијски тест је детекција отрова у урину. Неколико метода се користе за детекцију α -аманитина у урину: ELISA, RIA, капиларна зонска електрофореза, HPLC. За квантификацију се користе и различите комбинације хроматографија и масене спектрометрије (LC-MS, LC-MS/MS...), за које се као полазни материјал користи и серум и урин отроване особе. Све ове методе су изузетно осетљиве, али, на жалост, доступне само у специјализованим центрима.

Фатални исходи се повезују и са ниским средњим артеријским притиском, енцефалопатијом, мукозним крварењем, смањеном количином излучене мокраће, ниским вредностима натријума и повишеним вредностима урее у крви, смањеном времену активираних парцијалног тромбoplastина, тако да би и ове параметре требало пратити код пацијената за које се сумња да су се отровали гљивама [14].

ТРЕТМАН ОТРОВаниХ ОСОБА

Не постоји специфичан антидот за тровања α -аманитином. Третирање тровања гљивама састоји се од медицинске неге, мера подршке, специфичних терапија и евт. (у терминалној фази) трансплантације јетре. Стандардни третман особа отрованих гљивама се састоје од поступака детоксификације и хемотерапије.

Први задатак у третману усмерен је на лечење дехидратације, електролитске абнормалности и метаболичке ацидозе, изазваних гастроинтестиналном фазом интоксикације. Следеће што се ради је општа детоксификација организма од токсина, што пре након ингестије отрова. То се ради оралним путем (давање активног угља), уринарном детоксификацијом и назобилијарном дренажом. Један од најефикаснијих третмана је пражњење желуца, испирањем са разблаженим (1:2000) раствором танинске киселине, или раствором топлог калијум-перманганата (1:10000), за активирање рефлекса повраћања. Поред та-

нинске киселине и KMnO_4 , за деактивирање токсичности α -аманитина и смањење стопе смртности, користе се сода бикарбона и $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Иако сирћетна киселина има антисептичка својства, она не делује на ову класу отрова. α -аманитин из отровних гљива отпоран је и на киселу средину у нашем желуцу, као и стабилан на деловање гастричних или дуоденалних ензима. Сматра се да је KMnO_4 најефикаснија супстанца за деактивацију α -аманитина, с обзиром да у потпуности инхибира његово дејство, док NaHCO_3 и $\text{Ca}(\text{OH})_2$ инхибирају α -аманитин у мањем степену, дакле не у потпуности [2].

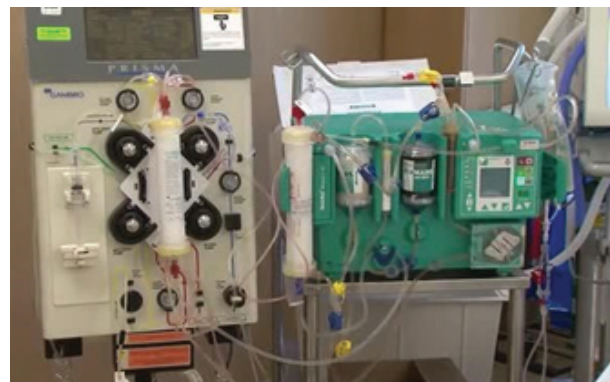
Показано је и да бактеријска флора значајно утиче на токсичност α -аманитина. Сходно томе, за терапију тровања могу да се искористе и неки антибактеријски агенси. У клиничким студијама на мишевима, показано је да фенилбутазон, аминопирин, пеницилин, хлорамфеникол, сулфадиметоксин и лек *Vactrim* показују антагонистичке ефекте, појачавајући излучивање токсина из тела, што смањује концентрацију α -аманитина у серуму [15].

Антаманид ("анти-аманитин") онемогућава интравезикуларно накупљање α -аманитина, али се не користи за терапију, пошто инхибира излучивање аманитина у жуч, тј. смањује брзину његовог изbacивања из тела. Таурихолат и фалоидин имају исти ефекат као и антаманид. Преднизолон и силибинин показују исти ефекат: спречавају улазак токсина у хепатоците. Липоинска киселина се користила у Источној Европи за третман тровања аматоксинима. Иако подаци указују на смањење стопе смртности код отрованих људи, пријављено је она узрокује хипогликемију. Иако су у прошлости и многе друге супстанце коришћене за третман тровања аматоксинима, као различити антиоксиданти, хормони и/или стероиди, они су, као и споменути антибиотици и липоинска киселина, сви напуштени као (најбоља) терапијска опција [16].

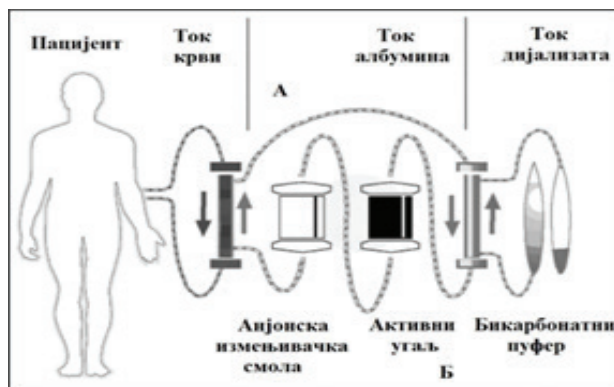
Примена *N*-ацетилцистеина (*NAC*), бензил-пеницилина (*BPCN*), или силибиниона (*SIL*) на хуману културу хепатоцита показала је снажан заштитни ефекат против оштећења ћелија аманитинима. Студије су показале да је главни механизам деловања *BPCN* и *SIL* блокада *OATP1B3* транспортера, што доводи до супресије уласка токсина у хепатоците. Сличност између клиничке слике токсичности α -аманитина и ацетаминофена (производ метаболизма парацетамола), сугерише да се *NAC* може искористити у третману тровања *Amanita phalloides*. Код тровања овом гљивом смањује се и садржај глутатиона у ћелији, а *NAC* стимулише синтезу глутатиона, као и директно уклања слободне радикале. Силибинин је у води растворљив дериват силимарина (активне супстанце екстракта Гујине траве), који се 'такмичи' са аматоксинима за трансмембрански транспорт и зато спречава пенетрацију α -аманитина (и других отрова) у хепатоците, што има директан заштитни ефекат на јетру. Примена силибиниона се препоручује ако је пацијент хоспитализован у року од 48 сати од уношења отрова у организам; терапијске дозе су 20–50 mg/kg/дан интравенски и лечење треба да се настави још 48–96 сати. Капсуле силимарина се дају и орално, у дози 1,4–4,2 g дневно. Силибинин делује и као сакупљач слободних радикала (антиоксиданс) и показује значајан анти-инфламаторни потенцијал *in vivo*, инхибицијом миграције леукоцита на место упале. Цитопротективни ефекат свих антидота аматоксинима није нужно повезан са дозом, што указује на високу ефикасност ових супстанци. Сугерисано је да се силибинин и пеницилин могу комбиновати у терапији, али нема убедљивих података да су заједно супериорнији од монотерапије тровања силибинином. Пошто је силибинин скуп лек, у неким земљама и недоступан, *N*-ацетилцистеин и бензил-пеницилин су сасвим одговарајуће замене [16].

Што се тиче трансплантације јетре, развијене су две хируршке методе: ортотопска трансплантација јетре (*OLT*) и помоћна делимична трансплантација јетре (*APOLT*). Прва захтева дугу имunosупресију, да не би дошло до одбацивања графта. Друга опција представља алтернативни приступ, где се само део јетре отклања, а остатак оставља *in situ*, како би дошло до опоравка (остатка) органа. С обзиром да се у већини земљама дуго чека на трансплантацију јетре, у пракси се више користи друга могућност [17].

Систем рецикулације молекуларних адсорбента (*MARS*) је нова, обећавајућа метода дијализе (Слика 5), која опонаша биолошке карактеристике плазмине мембране хепатоцита. Стога се назива и хепатичка дијализа. Токсични метаболити, везани у циркулацији за протеине крви, прелазе у дијализат преко посебне мембране. Према томе, принцип *MARS* третмана је сличан процесу који се природно одвија на мембрани ћелија јетре. *MARS*[®] систем се састоји од неколико области, са два подручја чишћења (Слика 6). У првом делу, ултрафилтрацију садржаја крви омогућава асиметрично пропустљива полисулфонска мембрана ("cut-off" 50 kDa). У другом делу, добијени ултрафилтрат је у контакту са стандардним бикарбонатним дијализатом кроз мембрану високог флукса, што омогућава уклањање токсина растворних у води (хемодијализа). Систем се континуирано обнавља проласком дијализата кроз колоне са активним угљем и јоноизмењивачком смолом. Осим токсина, супстанце које се уклањају помоћу овог система укључују и амонијак, билирубин, слободне масне киселине (средњег и кратког ланца), жучне киселине и ароматичне аминокиселине. *MARS*[®] систем повећава преживљавање код фулминантне инсуфицијенције јетре изазване гљивама *Amanita phalloides* [17].



Слика 5. *MARS* систем за дијализу отрованих људи. (https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-08/uommm-nu0082217.php)



Слика 6. Принцип рада MARS система за дијализу код отрованих људи [17].

УПОТРЕБА АМАНИТИНА У НАУЧНЕ СВРХЕ

Пошто α -аманитин инхибира еукариотску RNK полимеразу II у ниским наномоларним концентрацијама, он се користи у многобројним биолошким истраживањима. Као пример томе, употребом α -аманитина можемо инхибирати процес транскрипције одређених гена, процес стимулисан одређеним хормоном, чиме тај хормон губи свој биолошки ефекат. То је први пут показано 1970. године, када је откривено да формирање тирозинске трансминазе у јетри пацова, које је индуковано кортизолом, може бити инхибирано α -аманитином. Након тога је показано да не само многи хормони, већ и неколико витамина, фактори раста и лекови делују у ћелији кроз индукцију транскрипције, која може бити инхибирана α -аманитином. Зато се α -аманитин користи и за одређивање типа RNK-полимеразе присутне у реакционој смеси. Ово се ради тестирањем осетљивости полимеразе у присуству α -аманитина. RNK-полимераза типа I је неосетљива на α -аманитин, RNK-полимераза типа II је високо осетљива (потпуно инхибирана са 1 $\mu\text{g/mL}$ супстанце), РНА-полимераза типа III је умерено осетљива (инхибирана са 10 $\mu\text{g/mL}$), док је RNK-полимераза типа IV благо осетљива на α -аманитин (инхибирана са 50 $\mu\text{g/mL}$) [1, 3].

Резултати многих истраживања говоре у прилог коришћења α -аманитина у терапији канцера, поготову код туморских ћелија које на својој површини поседују велики број рецептора за епидермални фактор раста. Ови рецептори обележени α -аманитином доводе до неспецифичне фагоцитозе туморских ћелија. Развијена је нова технологија којом се прави конјугат антитела и лека са α -аманитином; она се показала ефикасном у туморским ћелијама које су резистентне на стандардну терапију. Пример су предклиничка истраживања у моделима рака простате код мишева; конјугат α -аманитина и антитела према специфичном мембранском антигену простате (PSA) довео је до потпуне ремисије [18].

ЗАКЉУЧАК

α -аманитин је главни токсични метаболит у смртносној опасној гљиви *Amanita phalloides*. Једна гљива је довољна да усмрти одраслог човека; летална доза је 0,1

mg/kg телесне масе. По структури циклични пептид од 8 аминокиселина; за разлику од других цикличних пептида, синтетиче се на рибозомима. α -аманитин је топлотно стабилан молекул, тако да се не уништава кувањем. Лако се апсорбује преко цревног епитела и порталном вену долази до јетре, где има најјаче токсично дејство. Механизам деловања је утицај на процес транскрипције, тако што се везује за и инхибира RNK полимеразу II и III, не и RNK полимеразу I. Након почетне асимптоматске фазе, клиничку слику тровања карактеришу гастроинтестинални симптоми, након чега почиње оштећење јетре и бубрега. Тровање може напредовати у акутно оштећење јетре, које може довести и до смрти, уколико се не изврши трансплантација јетре. Иако не постоји специфични против-отров, развијене су ефикасне методе за детоксификацију тела.

Неке од отровних гљива су веома сличне јестивим, тако да их и стручњаци тешко разликују. Неки од општих савета за препознавање отровних гљива јесу да се оне не могу љуштити, да дају жуту боју пиринчу ако се кувају заједно са њим, да бели лук куван са њима потамни, а да оне саме потамне ако се за мешање током кувања користи сребрна кашика. Иако се често може чути да ако живина једе отпатке од гљива онда су оне сигурне за јело, ово је по здравље човека опасан савет који не треба примењивати.

ABSTRACT

AMANITIN - CAP OF DEATH

Danijel JAKOVLJEVIĆ, biochemistry master student, University of Belgrade - Faculty of Chemistry, Belgrade, Serbia

The cyclic, thermostable octapeptide alpha-amanitin is the major venom of the deadly fungus *Amanita phalloides*. The main mechanism of its toxic action is the inhibition of the transcription process, by binding to RNA polymerases of type II and III. After the initial asymptomatic phase, the clinical picture of poisoning is characterized by gastrointestinal symptoms, followed by damage to the liver, and then the kidneys. Standard treatments for people poisoned by fungi consist of detoxification and chemotherapy procedures.

Захваљујем се свом ментору, др Милану Николићу, на помоћи при писању овог чланка, који је као семинарски рад представљен на курсу Токсиколошка биохемија (изборни предмет за студенте IV године основних академских студија из биохемије).

ЛИТЕРАТУРА:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Amanitine>
- Narongchai P, Narongchai S. Deactivation study of α -amanitin toxicity in poisonous *Amanita* spp. mushrooms by the common substances in vitro. *J Forensic Res.* 2017;8:6. doi: 10.4172/2157-7145.1000396.
- Wieland T, Faulstich H. Fifty years of amanitin. *Experientia.* 1991;47(11-12):1186-93. doi: 10.1007/BF01918382.
- Fiume L, Wieland Th. Amanitins: Chemistry and Action. *FEBS Lett.* 1970;8(1):1-5
- <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/>

- alpha-amanitin
6. Santi L, Maggioli C, Mastroroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol.* 2012;2012:487480. doi: 10.1155/2012/487480.
 7. Kröncke KD, Fricker G, Meier PJ, Gerok W, Wieland T, Kurz G. alpha-Amanitin uptake into hepatocytes: Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins. *J Biol Chem.* 1986;261(27):12562-7.
 8. Bushnell DA, Cramer P, Kornberg RD. Structural basis of transcription: α -Amanitin-RNA polymerase II cocrystal at 2.8 Å resolution, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(3):1218-22. doi: 10.1073/pnas.251664698.
 9. Stirpe F, Fiume L. Studies on the pathogenesis of liver necrosis by alpha-amanitin. Effect of alpha-amanitin on ribonucleic acid synthesis and on ribonucleic acid polymerase in mouse liver nuclei. *Biochem J.* 1967;105(2):779-82. doi: 10.1042/bj1050779.
 10. Montanaro N, Novello F, Stirpe F. Effect of alpha-amanitin on ribonucleic acid polymerase II of rat brain nuclei and on retention of avoidance conditioning. *Biochem J.* 1971;125(4):1087-90. doi: 10.1042/bj1251087.
 11. Fiume L, Marinozzi V, Nardi F. The effects of amanitin poisoning on mouse kidney. *Br J Exp Pathol.* 1969;50(3):270-6
 12. Wieland T, Wieland O. Chemistry and toxicology of the toxins of Amanita phalloides. *Pharmacol Rev.* 1959;11(1):87-107.
 13. Escudí L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, Sauvanet A, Belghiti J, Valla D, Bernuau J, Durand F. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indicators for emergency liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46(3):466-73. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.013.
 14. Abbott NL, Hill KL, Garrett A, Carter MD, Hamelin EI, Johnson RC. Detection of alpha-, beta-, and gamma-amanitin in urine by LC-MS/MS using (15)N(10)-alpha-amanitin as the internal standard. *Toxicol.* 2018;152:71-77. doi: 10.1016/j.toxicol.2018.07.025.
 15. Floersheim GL, Floersheim GL. Antagonistic effects to phalloidin, alpha-amanitin and extracts of Amanita phalloides. *Agents Actions.* 1971;2(3):142-9. doi: 10.1007/BF01966753.
 16. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, Gomułkiewicz A, Podhorska-Okołów M, Patrzalek D, Szlag A, Dziegiel P. Benzylpenicillin, acetylcysteine and silibinin as antidotes in human hepatocytes intoxicated with alpha-amanitin. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(4):367-73. doi: 10.1016/j.etp.2009.05.003.
 17. Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V. Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(3):267-71.
 18. Moldenhauer G, Salnikov AV, Lüttgau S, Herr I, Anderl J, Faulstich H. Therapeutic potential of amanitin-conjugated anti-epithelial cell adhesion molecule monoclonal antibody against pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(8):622-34. doi: 10.1093/jnci/djs140. .



Милош Шундерић
Институт за примену нуклеарне енергије-ИНЕП, Београд
e-mail: milos@inep.co.rs

ЛОВАЦ У ЖИТУ – КАКО ЈЕ ЦИВИЛИЗАЦИЈА ИЗМЕНИЛА НАЧИН НА КОЈИ СЕ ХРАНИМО?

Када су се појавили као врста, људи су живели ловачко-сакупљачким начином живота, где су мушкарци ловили, а жене се бавиле сакупљањем плодова. Такав начин исхране омогућавао им је велику разноврсност при избору намирница, али је захтевао и одређени труд у виду физичког анагажовања, посебно при лову. Пре отприлике 7000-10 000 година, људске заједнице прелазе са ловачко-сакупљачког на седелачки начин живота, припитомљавају животиње и почињу да се баве пољопривредом. Услед смањене разноврсности намирница, усавршене технологије обраде хране, пада цене намирница и последичног повећаног уноса простих угљених хидрата, zasiћених масти и соли, у популацији долази до нутритивне дефицијенције и појаве гојазности и метаболичког синдрома који представљају заштитни знак краја 20. и почетка 21. века. Као последица тога, на тржишту се појављује велики број режима исхране, који обећавају смањење телесне масе и здравији живот. Једна од тих дијета се ослања на исхрану пре преласка на пољопривреду, али су њени здравствени ефекти контроверзни.

ЛОВАЦ НА ПОТЕЗУ

Модерни људи (*Homo sapiens sapiens*), као врста су се појавили пре отприлике 200 000 година, у пределу источне и јужне Африке (антрополози се и даље споре о томе који је пронађени фосил најстарији). Као и већина својих предака, они су живели у малим, раштрканим групама, не већим од 30-50 људи где су сви познавали једни друге и били у одређеним ближним или даљим рођачким везама [1].

Живели су ловачко-сакупљачким начином живота, са јасном пољном поделом улога, где су се жене бавиле сакупљањем плодова, док су мушкарци ишли у лов на дивљач. Сматра се да је полна подела рада једна од важних карактеристика која је човека издвојила од других примата и омогућила му да напусти Африку и завлада планетом [2]. Овакав начин живота је био заступљен током скоро 90 % људске историје, где се чак и у 21. веку могу наћи скупине које није окрзнуо модеран начин живота.

Биљна храна наших предака се углавном састојала од врста које су се могле наћи у датом географском окружењу. То су углавном биле кртоласте биљке које су се вадиле из земље, разни коштуњави плодови, семенке и воће [3]. Иако је удео меса у исхрани тог времена био нешто већи него данас, до њега није било лако доћи, и многи ловачки походи су се завршавали неуспехом, тако да је главни извор хране био биљног порекла. Поред тога што је удео биљне хране био знатан, палеоантрополошка истраживања су показала да је удео угљених хидрата у укупној исхрани био мањи (22 - 40 %) у односу на модерну исхрану, где нутриционисти препоручују да би тај удео требао да буде око 60 % [4]. Сва биљна храна се конзумирала углавном у сировом стању и поседовала је ниски гликемијски индекс (брзина којом одређена намирница подиже концентрацију глукозе у крви - вредности се упоређују са ефектом глукозе којој је додељен индекс 100). Дивље житарице су се ретко користиле као извор хране, јер су им семена била врло ситна, тешка за сакупљање и минимално сварљива без претходне механичке обраде (у једном тренутку су измишљени камени тучци у којима су ситњена сакупљена семена - Слика 1) и кувања, тако да нису често биле на јеловнику наших праисторијских предака.

УКРОЂЕНА ПРИРОДА

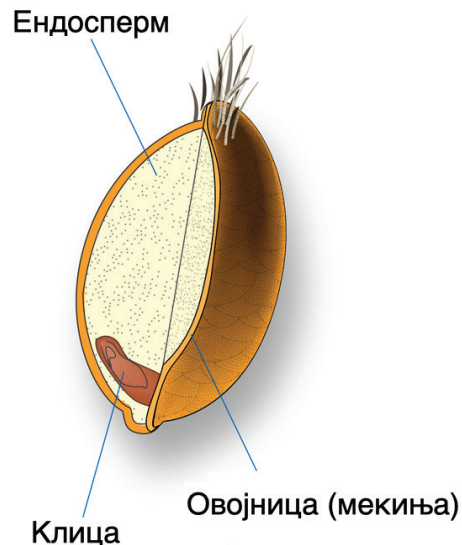
Међутим, све се променило пре неких 7 000 – 10 000 година када се десила тзв. Неолитска револуција, тј. када су људи почели да укрштањем дивљих сорти, производе домаће житарице, између осталих пшеницу, које су биле лакше за обраду и давале већи принос [5].



Слика 1. Један од облика тучкова којима се ситнило дивље жито

Технологија млевења пшенице се временом усавршила. Уместо ручног уситњавања зрна пшеница се ситнила између камених блокова који су ротирани један о други помоћу снаге воде, у воденицама. На овај начин се добијало интегрално, тј. цело брашно, са свим деловима зрна (Слика 2). Овојница зрна је богата целулозом, минералима и витаминима. Њеним уклањањем и обрадом се добијају мекиње. Ендосперм чини највећи део семена и представља резервну материју потребну за развој кли-

це. Садржи највише скроба (око 80 %) и протеина. Клица је приметак будуће биљке и она чини око 3 % масе зрна. У њој се налазе сви макронутријенти, али у мањем проценту. У 19. веку долази до напретка у преради пшенице, тако да се уместо интегралног брашна, почиње производити рафинисано, бело брашно, које се састоји само од ендосперма. Тиме су се из брашна издвојила дијетна влакна, као и минерали и витамини који се налазе у овојници и клици. У овом случају, направљен је компромис, јер клице садрже масне киселине које брзо оксидишу, а мекиње упијају влагу, те се брашно брзо квари. Рафинисано брашно је трајније за складиштење, али лошијег нутритивног квалитета [6].



Слика 2. Анатомија зрна пшенице (прерађено из en.wikipedia.org/wiki/File:Wheat-kernel_nutrition.jpg)

Прости угљени хидрати су за ловце-сакупљаче били ретка посланица. Доступност је углавном била сезонског карактера, јер су главни извори били воће и мед. Појава кристалне сахарозе први пут се помиње у Индији 500 п.н.е. [7]. Дуго времена је сахароза (бели шећер) била резервисана искључиво за елиту, јер је била веома скупа. Тек пре 200 година, са појавом Индустријске револуције, бели шећер постаје доступан ширим масама, али његова потрошња и даље није била велика, првенствено због цене. Потрошња шећера по глави становника 1815. године у Енглеској је износила 8,6 кг, док је 1970. године порасла на 54,5 кг [8]. Једно од објашњења је значајно појефтињење ове намирнице услед модернизације начина прераде и производње.

Производња уља ручним цеђењем започела је пре 5000-6000 година и то из ораха, бадема, маслина, сусума, лана. У то доба, уље се осим за спремање хране, користило као гориво за осветљење и у медицинске сврхе [9]. Међутим, током Индустријске револуције долази до појаве машинског цеђења уља, при чему се принос знатно повећава, јер се врши додатна екстракција уља из "колча" који заостаје после цеђења. Крајем 19. века почиње да се производи маргарин као јефтина замена за маслац. Маргарин се производи хидогенизацијом биљног уља, при чему се смањује удео незасићених масних киселина, и уље прелази у чврсто стање. Овим поступком се стварају и тзв. транс масне киселине које се ретко налазе у

природи [10].

Током периода неолита долази и до припитомљавања животиња, тако да припадници људских заједница више нису зависили од тренутног, дневног улова дивљачи. Животиње су коришћене првенствено због њиховог меса, млека, коже, али и за физичке послове. Животиње у дивљини акумулирају масно ткиво у складу са полом, старошћу као и сезоном [11]. Засићене масне киселине се углавном скупуљају у поткожном и трбушном ткиву, док се у мишићима акумулирају углавном моно- и полинезасићене масне киселине. Пошто су засићене масне киселине, услед сезонских промена у доступности хране углавном биле исцрпљиване, чак и у периоду када су животиње биле најухраћеније, месо које су рани људи конзумирали садржало је више од 50 % моно- и полинезасићених масних киселина [12].

Све се то, међутим, променило са припитомљавањем животиња. Сада су људи могли да манипулишу са количином поткожног и трбушног сала сталном испоруком хране животињама, тако да сезонских несташница у храни више није ни било. Средином 19. века долази до модернизације пољопривредних машина, средстава за заштиту биља и транспорта, усеви дају много веће приносе и превозе се на велика растојања за релативно кратко време, захваљујући развоју железнице. Иако су краве, као најкоришћеније домаће животиње преживари који се хране травом, услед повећаног приноса житарица почињу се хранити пшеницом и кукурузом, доста калоричном храном и почињу да се тове [13]. До тада су се говеда напасала на пашњацима или им се давала детелина, па је време док не постану спремне за клање било 4-5 година. Крајем 19. века наука о "товљењу" животиња је толико напредовала, да се јуне могло довести до масе од 550 кг, што га је суштински чинило гојазним (садржавало је 30 % масти), за само две године исхране кукурузом. То јуне је имало "прошарано" месо, односно велике количине међумишићне масти (Слика 3). Дивље, или животиње које се изводе на испашу, па су тиме и физички активније, ретко када развијају овакав изглед мишића. Ова маст садржи велику количину засићених масних киселина, као и мали удео омега – 3 масних киселина [14]. После Другог светског рата, месарска индустрија је још више напредовала тако да се говече ове масе могло одгајати за годину дана.



Слика 3. Месо "прошарано" салом између мишића (преузето из https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Angus_Organic_Entrecote.jpg)

БОЛЕСТИ БЛАГОСТАЊА

Из претходног излагања се може закључити да је човечанство прешло дуг пут од врсте која зависи од онога што успе да улови/убере у природи до потрошача који "лови" по продавницама свињске бутке и чоколаде. Изгледа невероватно да су се такве промене десиле за тако кратак временски период, имајући у виду целокупни период трајања људске врсте.

Промена начина живота има и своје последице. Некада је човек морао да брине када ће и да ли ће успети да дође до хране, а данас му је она на дохват руке. Некада је људски метаболизам морао да се прилагођава стању делимичног гладовања, а данас великом уносу нутријената, са којима није још увек научио како да се избори.

У еволутивном смислу, исхрана житарицама је релативно нова појава у људској историји. Све до развоја пољопривреде главни извор угљених хидрата за људе су биле биљке које су расле под земљом, као што су локалне врсте кртоластог поврћа и, наравно, воће. Оно што је за њих карактеристично је то што им је гликемијски индекс релативно мали [15]. Међутим, са развојем пољопривреде, у људску исхрану улазе житарице, првенствено пшеница и кукуруз, који су на посебан начин укрштани да би им семе било крупније од дивљих предака, давало већи принос и садржавало више угљених хидрата. Оно што је за житарице карактеристично је то што је њихов гликемијски индекс веома висок (гликемијски индекс белог хлеба је 70), тј. бело рафинисано брашно које се од њих производи веома брзо подиже концентрацију глукозе у крви [16]. Присуство рафинисаних угљених хидрата у исхрани становништва је веома велико (преко 50 %), а највећи део потиче управо од производа од белог брашна, као што су бели хлеб, разне врсте теста, пита, колача ... Не треба заборавити ни производе кондиторске индустрије који обилују рафинисаним белим шећером, али и засићеним мастима. Истраживања су недвосмислено показала да коришћење рафинисаног брашна и белог шећера може имати лоше последице по метаболизам. Наиме, хронична хипергликемија и хиперинсулинемија које изазивају ове намирнице отварају пут ка метаболичком синдрому, који обухвата гојазност, болест крвних судова и срца, дијабетес тип 2, хипертензију и дислипидемију [17]. Оно што је занимљиво је да се фруктоза често рекламира као здрава замена шећера за дијабетичаре, јер не подиже концентрацију инсулина у крви, те се стога може конзумирати у већим количинама. Али оно што је показано је да исхрана која у себи садржи веће количине фруктозе, погоршава инсулинску осетљивост код хиперинуслинемичних особа, а директна инфузија фруктозе код здравих особа доводи до инсулинске резистенције.

Хемијски гледано, све масти се дефинишу као триацилглицероли, молекули код којих су три хидроксилне групе глицерола естерификоване са три масне киселине. Те масне киселина, по броју двоструких веза које имају, могу бити засићене, мононезасићене и полинезасићене. Одређени број полинезасићених киселина је есенцијалан, тј. морају

се унети из спољашњег извора. Ове есенцијалне масне киселине се могу поделити на омега - 3 и омега - 6 масне киселине. Новији докази показују да у спречавању хроничних метаболичких болести већу улогу игра тип масних киселина који се уноси, него количина. Позитиван утицај на здравље показују мононезасићене и неке полинезасићене киселине, док се засићене масне киселине не препоручују [18]. Оно што је такође значајно је и однос омега - 3 према омега - 6 масним киселинама у исхрани. Западњачка дијета се углавном састоји од претеране количине засићених и омега - 6 масних киселина. Идеалан однос омега - 6 према омега - 3 масним киселинама би био 4:1, међутим у модерним западњачким дијетама достиже и 30:1. Превелика количина омега - 6 масних киселина, која углавном потичу из биљних уља, интерферира са дејством омега - 3 масних киселина. За омега - 6 масне киселине је показано да померају физиолошко стање у ткивима према патогеним процесима као што су протромбински, проинфламаторни и проконстриктивни [19]. Проналазак процеса хидрогенизације уља довео је до појаве тзв. транс масних киселина, које су веома ретке у природи, а за које се показало да подижу концентрацију холестерола у крви и доводе до повећаног ризика за кардиоваскуларне болести. Оно што је забрињавајуће је што транс масне киселине чине чак 7 % укупног уноса масних киселина у западном свету [20].

Исхрана западњачких друштава се данас заснива на три макронутријента: угљених хидрата (52 %), масти (33 %) и протеина (15%) [21]. Овакав проценат садржаја намирница се битно разликује од оног каквог су користили наши преци. Наиме, етнографске и квантитативне студије су показале да је удео протеина у исхрани наших предака био знатно виши (19-35 %), а удео угљених хидрата знатно мањи (22-40 %) [22]. Велики број студија показује да дијете са високим уносом протеина могу да побољшају липидни профил и смање ризик од кардиоваскуларних поремећаја. Такође је показано да дијете са високим садржајем протеина побољшавају метаболичку контролу код пацијената са дијабетесом тип 2 [23].

Исхрана рафинисаним шећером и храном која га садржи смањује укупан садржај витамина и минерала у организму, као и исхрана са рафинисаним уљем, које као додаток садржи само два витамина, Д и К. Бар половина становништва на западу не успева да достигне препоручени дневни унос витамина А и Б6, магнезијума, калцијума, цинка и фолне киселине. Адекватан унос витамина Б6 и фолне киселине спречава складиштење хомоцистеина у циркулацији, који је фактор ризика за развој кардиоваскуларних обољења, инфаркта и венске тромбозе [24].

Просечан унос натријума у западњачкој дијети (3,3 г по дану) је значајно већи од уноса калијума (2,6 г/д). Највећи део натријума у исхрани долази из прерађене хране и из индустријски добијене соли (натријум хлорид) којом се оброци досољавају, с обзиром да је природни садржај натријума у храни релативно низак (око 330 мг). Разлог смањеног уноса калијума у исхрани је и све мањи унос воћа и поврћа, а све већи унос житарица и млечних производа. Наиме, концентрација калијума

у воћу и поврћу је 4 пута већа него у млеку и чак 12 пута већа него у житарицама. Сматра се да је увођење индустријски произведене соли у исхрану савремених људи довело до смањења уноса калијума за чак 400 %, у односу на период пре сољења хране. Последице велике разлике у количини унетог калијума и натријума директно утичу или погоршавају велики број обољења као што су хипертензија, инфаркт, остеопороза, астма, камен у бубрегу [25].

Истраживања данашњих племена ловаца сакупљача, као што је народ Хадза у Танзанији, су показала да за разлику од модерних људи запада, поседују одличне метаболичке карактеристике. Дуговечност овог народа је приближна оној западних друштава, а метаболичке и кардиоваскуларне болести су ретке. Удео гојазних у становништву је веома мали (испод 5 %), а ниво умерене и интензивне физичке активности је висок (у просеку 100 минута дневно). Њихова исхрана је мање калорична и богатија је у садржају микроелемената и влакана. Овакви подаци су добијени и проучавањем других преживелих ловачко-сакупљачких друштава Јужне Америке и југоисточне Азије [26].

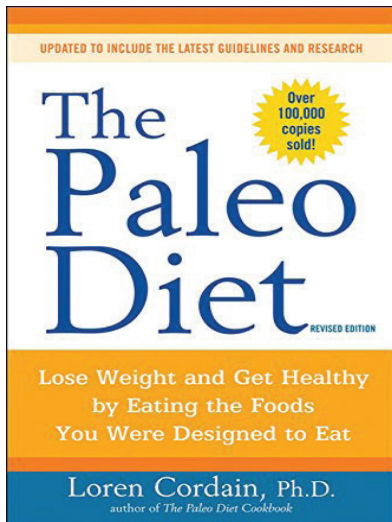
Очигледно да је развој цивилизације оставио дубок траг на начин људске исхране. Ако погледамо наш свакодневни јеловник, схватићемо да се суштински он своди на свега неколико намирница, а то су житарице (првенствено пшеница и кукуруз), млеко, махунарке и месо. Наши преци су у потрази за храном били принуђени да тумарају околином и да се хране свиме што се показало јестивим. Тиме су себи обезбеђивали разноврсност, која значи присуство макронутријената и микро-нутријената, који недостају великом делу становништва развијеног света.

ВРАЋАЊЕ У ПРОШЛОСТ – УСПЕШНА СТРАТЕГИЈА?

Здрава исхрана је постала опсесија просечног становника западне цивилизације. Заправо, из једне нарцистичке културе коју је са собом изнедрило потрошачко друштво, здраво тело је постало ствар престижа, нешто што говори о моћи самодисциплине и уздржавања од хране која се означава као „бубре“ (брза храна, гриц-калице). С друге стране, све је већи број гојазних особа са низом метаболичких поремећаја који покушавају да смање телесну масу. Због тога је тржиште преплављено разним дијетама које обећавају смањење телесне масе у релативно кратком периоду.

Палеолитска дијета (Палео дијета) је још један у низу система исхране, која се промовише као начин за побољшање здравља. Сам концепт је увео Лорен Кордејн, нутрициониста, у својој књизи Палео дијета (слика 4), а исхрана се заснива на уношењу намирница којима су се хранили наши преци пре развоја пољопривреде. Ова дијета укључује исхрану поврћем, воћем, орашастим плодовима, кртоластим поврћем и месом, а искључује намирнице као што су млечни производи, житарице, бели шећер, махунарке, со, алкохол и кафа. Здравствени ефекти оваквог начина исхране су мешовити [27]. Избегавање прерађене хране, богате простим шећерима, је свакако препоручљиво, али одређени аспекти

ове дијете могу бити контрапродуктивни. Наиме, примећено је да дугорочна исхрана на овај начин може довести до мањка одређених микронутријената, као што су витамин Д и калцијум, као и до повећаног уноса zasiћених масних киселина, преко повећаног уноса меса [28]. Смањење телесне масе до које ова дијета доводи, више је последица калоријске рестрикције, него узимања конкретних намирница. Стручњаци се слажу да је овакав начин исхране неодржив на дуге стазе, јер појединце лишава важних група намирница. Враћање на пређашњи начин исхране, колико год он био здрав, у садашњем моменту ипак није адекватано, јер немамо довољно знања о свим намирницама које су наши преци конзумирали, а и неколико хиљада година представља довољан период за прилагођавање на унос житарица и млека. Епидемија гојазности која влада планетом више је последица прекомерног уноса енергије и смањене физичке активности, него уношења одређених врста намирница. Колико год неке намирнице деловале погубно на метаболизам, уколико се уносе у умереној количини, не би требало да изазову озбиљније последице.



Слика 4. Књига Палео дијета

ABSTRACT

CATHCERINTHERYE-HOWHAS CIVILIZATION CHANGED THE WAY WE EAT?

Miloš ŠUNDERIĆ, Institut za primenu nuklearne energije-INEP, Beograd

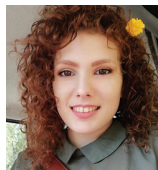
When they appeared as a species, people lived a hunting-gathering way of life, where men hunted and women collected fruits. This way of eating enabled them a great variety in the choice of food, but it also required a certain amount of effort in the form of physical engagement, especially when hunting. About 8000 years ago, human communities switched from a hunting-gathering to a sedentary lifestyle, domesticated animals and began farming. Reduced food diversity, improved food processing technology, falling food prices and consequent increased intake of simple carbohydrates, saturated fats and salts, led to nutritional deficiency, obesity and metabolic syndrome, which are a trademark of

the late 20th and early 21st century. As a consequence, a large number of diets have appeared on the market, which promise weight loss and a healthier life. One of these diets relies on a pre-farm diet, but its health effects are controversial.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tattersall I. and Schwartz JH. Evolution of the Genus Homo. *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* (2009) 37: 67-92.
2. Bird R. Cooperation and conflict: The behavioral ecology of the sexual division of labor. *Evol. Anthropol.* (1999) 8:65-75.
3. Cordain L, Brand Miller J, Eaton SB, Mann N, Holt SHA, Speth JD. Plant to animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in world wide hunter-gatherer diets. *Am. J. Clin. Nutr.* (2000) 71:682-92.
4. Cordain L, Eaton SB, Brand Miller J, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat based, yet non-atherogenic. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2002) 56(suppl):S42-52.
5. Salamini F, Ozkan H, Brandolini A, Schäfer-Pregl R, Martin W. Genetics and geography of wild cereal domestication in the near east. *Nat. Rev. Genet.* (2002) 3:429-441.
6. <https://advent.hr/namirnice/vrste-i-namjena-brasna-54/>
7. Galloway JH. 2000. Sugar. In: Kiple KF, Ornelas KC, eds. *The Cambridge world history of food. Vol 1.* Cambridge: Cambridge University Press, (2000):437- 49.
8. Cleave TL. *The saccharine disease.* Bristol, United Kingdom: John Wright & Sons, Ltd, 1974:6 -27.
9. O'Keefe SF. 2000. An overview of oils and fats, with a special emphasis on olive oil. In: Kiple KF, Ornelas KC, eds. *The Cambridge world history of food. Vol 1.* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2000:375-97.
10. Emken EA. Nutrition and biochemistry of trans and positional fatty acid isomers in hydrogenated oils. *Annu. Rev. Nutr.* (1984) 4:339 -76.
11. Mercer JG. Regulation of appetite and body weight in seasonal mammals. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* (1998) 119:295-303.
12. Cordain L, Watkins BA, Florant GL, Kehler M, Rogers L, Li Y. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2002) 56:181-91.
13. Whitaker JW. *Feedlot empire: beef cattle feeding in Illinois and Iowa, 1840-1900.* Ames, IA: The Iowa State University Press, 1975
14. Rule DC, Broughton KS, Shellito SM, Maiorano G. Comparison of muscle fatty acid profiles and cholesterol concentrations of bison, beef cattle, elk, and chicken. *J. Anim. Sci.* (2002) 80:1202-11.
15. Thorburn AW, Brand JC, Truswell AS. Slowly digested and absorbed carbohydrate in traditional bushfoods: a protective factor against diabetes? *Am. J. Clin. Nutr.* (1987) 45:98 -106.
16. Foster-Powell K, Holt SHA and Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am. J. Clin. Nutr.* (2002) 76:5-56.
17. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just syndrome X.

- Comp. Biochem. Physiol. Part A (2003) 136:95–112.
18. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary fats: total fat and fatty acids. In: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington, DC: The National Academy Press, 2002:335–432.
 19. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune disease. *J. Am. Coll. Nutr.* (2002) 21:495–505.
 20. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* (1994) 89:94–101.
 21. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Data tables: results from USDA's 1994–96 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals and 1994–96 Diet and Health Knowledge Survey.
 22. Cordain L, Brand Miller J, Eaton SB, Mann N, Holt SHA, Speth JD. Plant to animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am. J. Clin. Nutr.* (2000) 71:682–92.
 23. O'Dea K, Traianedes K, Ireland P, et al. The effects of diet differing in fat, carbohydrate, and fiber on carbohydrate and lipid metabolism in type II diabetes. *J. Am. Diet Assoc.* (1989) 89:1076–86.
 24. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* (2002) 325:1202–8.
 25. Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging—the pathophysiologic effects of the postagricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur. J. Nutr.* (2001) 40:200–13.
 26. Pontzer H, Wood BM, Raichlen DA. Hunter-gatherers as models in public health. *Obes Rev* (2018) 19:24–35.
 27. Cordain L. *The Paleo Diet: Lose Weight and Get Healthy by Eating the Foods You Were Designed to Eat*. John Wiley & Sons; Revised edition (2010)
 28. Pitt CE. Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Palaeolithic diet. (2016) *Aust J Gen Pract* 45 (1–2): 35–38.



**ЈОВАНА МУТАБЏИЈА студенткиња биохемије,
Хемијски факултет Универзитета у Београду**

E-mail: mutabdzijajovana@gmail.com

ХРАНА КАО ЛЕК: МОЛЕКУЛСКИ МЕХАНИЗМИ ЗАШТИТНОГ ДЕЛОВАЊА СЕКУНДАРНИХ МЕТАБОЛИТА БИЉАКА

УВОД

У папирусима старих египћана нађени су први писани трагови о употреби зачина и биљака у медицинске сврхе, а сматра се да прве спознаје о лековитости биљака датирају још из палеолитског доба. Развој готово свих старих цивилизација сведочи да су биљке имале централну улогу у тадашњој медицини, али и да није повлачена оштра граница између тога шта је храна, а шта лек. О томе сведочи и чувена изрека: “Нека твоја храна буде твој лек, а твој лек твоја храна”, која се преписује Хипократу, оцу модерне медицине. Тако је и прва фармакопеја, сумерска књига “De materia medica”, колекција зачина и биљака које имају лековита својства, а рецепти који су у њој записани доминирали су у лечењу људи све до доба ренесансе [1, 2].

Народна традиција успела је да очува емпиријска знања старих цивилизација до данас, када је наука довољно напредовала да дешифрира “магична” својства која су се преписивала овим биљкама, а која се крију у изванредно комплексном свету секундарних метаболита. Секундарни метаболити обухватају различите класе једињења које производе биљке, гљиве, бактерије и неке животиње. Називају се секундарним због тога што нису неопходни за развој организма који их производи (при-

марни метаболити), али му пружају неку селективну предност.

Свет секундарних метаболита биљака се одликује невероватним структурним и функционалним диверзитетом. Као важније класе се издвајају терпени, полифеноли, поликетиди и алкалоиди, а биолошки ефекти обухватају антифунгална, антипаразитска, антивирална, антибактеријска и антиканцерогена дејства. Научници су одавно препознали фармаколошки потенцијал ових производа: анализа свих одобрених лекова у периоду између 1981. и 2010. године показује да је 64% свих лекова природни производ, или дериват природног производа [2, 3, 4].

Јасно је да можемо да изолујемо све ове природне производе и да их, уз одређене структурне модификације, користимо као лекове. Међутим, поставља се питање да ли је могуће отићи и корак даље и искористити храну у свом природном облику као лек? Амерички лекар Stephen DeFelice је први употребио термин “нутрацеутик”, да опише супстанце које су уједно и храна (нутријенти) и лекови (фармаколошки агенси). За такву храну се користи и термин функционална храна [5]. Иако је ова научна дисциплина у раној фази свог развоја, резултати великог броја студија су изазвали узбуђење и пробудили знатижељу научне заједнице.

Неопходно је на почетку повући границу између несумљивог постојања функционалне хране и научно неоправданог пропагирања свемогућих ефеката исхране на лечење тешких болести. Свакодневно смо изложени флоскулама о “чудотворним” ефектима неке биљке, најчешће нама недоступне и веома скупе, дијетама које лече рак, потпуном “детоксу” организма и сличним анти-научним вестима. Ова пракса не само да може бити опасна за људе којима је потребно лечење, већ и код многих образованих људи ствара аверзију ка могућности да неки секундарни метаболити заиста и имају изванредан биоактивни потенцијал. Чак ни научници, којима је објективност на првом месту, нису отпорни на формирање оваквих аверзија, што видимо и из потешкоћа које су пратиле рани развој испитивања значаја функционалне хране. Студија из 1950. године, у којој је испитан ефекат исхране на болест радијације, пронашла је да су пацови који су храњени цвеклом много краће живели и имали већа крварења након излагања читавог тела X-зрацима, него пацови који су храњени купусом [6]. Закључак ове студије је био да цвекла има једињења која под ефектима X-зрака постају токсична. Деценију касније, када су поновљене сличне студије, потврђен је позитиван ефекат купуса, других биљке из фамилије купуса, али је и цвекла “рехабилитована”, као изузетно здрава намирница која се, са разлогом, користи у народној медицини хиљадама година [7].

Нутрацеутици се могу у телу различито понашати у односу на фармаколошке агенсе (лекове). Они се, по правилу, у храни налазе у малим концентрацијама и понекад се тешко апсорбују из дигестивног система у циркулацију.

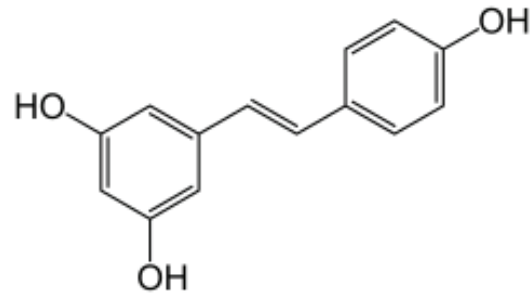
Зато, најчешће, они представљају само превентиву и/или допуну за лек, не и његову замену. С тим на уму, ипак није могуће остати равнодушан на многе репрезентативне резултате истраживања функционалне хране и увидети да свет биљне хране крије изванредан потенцијал чију смо површину тек загревали. Више није потребно „слепо“ веровање у позитивне ефекте поједине хране на здравље човека, пошто за многе супстанце знамо и тачан механизам деловања [2, 8, 9].

Овај чланак за основни циљ има да поједностављено представи како храна која нам је доступна, коју вероватно имате у кући, може да има веома благотворна дејства на здравље, говорећи о добро испитаним и дефинисаним биохемијским механизмима деловања биоактивних једињења. У фокусу су полифеноли из вина, чаја и куркуме, чија се благотворна својства ефекти и механизми деловања међусобно често преклапају.

1. ОД АНТИЧКЕ ГРЧКЕ ДО ФРАНЦУСКОГ ПАРАДОКСА: У ЧЕМУ ЈЕ ТАЈНА ЦРВЕНОГ ВИНА?

Вино је оставило необично богати траг у културној историји људи. Стари Грци су поштовали култ бога вина, Диониса, који је поштован и међу старим Римљанима, који су овог бога називали Бах. Вино је било симбол за опијеност животом, ентузијазам, поштовање снажних емоција (из чега се изродила Грчка трагедија), као и за друге елементе који су кроз орфизам извршили важан

утицај на Платонову филозофију. Хришћани такође имају посебан симболизам везан за вино и његову улогу у ритуалним обредима. Ипак, за (био)хемичаре постоји нешто сасвим посебно у црвеном вину: супстанца по имену резвератрол (Слика 1).



Слика 1. Структурна формула резвератрола (3,5,4-три-хидрокси-стилбен).

Резвератрол је биоактивни стилбеноид из групе полифенола и секундарни метаболит пронађен код 72 биљке. У високим концентрацијама је присутан у црвеном грождју, кикирикију, поморанцама и нару. Мада је први пут изолован још 1939. године, озбиљна истраживања о његовим биолошким ефектима почињу тек крајем прошлог века, када је предложен као решење чувеног “француског парадокса”. Наиме, запажено је да људи са југа Француске иако конзумирају највише засићених масти и холестерола, што се никако не препоручује у исхрани, имају 2-3 пута мању учесталост кардиоваскуларних болести него други народи. Осим по масним сиревима и путеру, југ Француске је познат и по свакодневној конзумацији квалитетног црвеног вина, те је предложено да је инциденца ових болести нижа услед неких супстанци у црвеном вину. Иако, заправо, никада није добијен потпун одговор на разлоге за француски парадокс, ова запажања су отворила врата за испитивање бројних биолошких ефеката резвератрола [10, 11, 12].

Молекулски механизми деловања резвератрола

Резвератрол припада најбоље испитаним нутрацеутицима и има несумљиво утврђено снажно антиоксидативно, анти-инфламаторно, анти-пролиферативно и анти-ангиогено дејство. У ћелији он интерагује са бројним сигналним путевима; овде су укратко представљени само његови најважнији механизми дејства.

Антиоксидативно дејство и кардиоваскуларна заштитна

Епидемиолошка истраживања показују да црвено вино и екстракти грожда спречавају формирање крвнот угрушка, поспешују вазорелаксацију (ширење крвних судова), смањују степен липидне пероксидације (механизам повезан са атеросклерозом), као и да повољно делују (снижавају) на ниво триацилглицерола и холестерола у крвном серуму/плазми [10, 11].

Да би се схватио значај антиоксидативног дејства резвератрола, неопходно је споменути да су реактивне врсте кисеоника (енгл. radical oxygen species, ROS) и азота (енгл. reactive nitrogen species, RNS) улетене у механизам настанка многих болести, пре свега кардиоваску-

ларних и неуродегенеративних. Најважније радикалске/реактивне врсте које учествују у патогенези карiovasкуларних болести (у даљем тексту КВБ) су супероксидни анјон радикал ($O_2^{\bullet-}$), хидроксилни радикал ($\bullet OH$), водоник-пероксид (H_2O_2) и азот(II)-оксид ($\bullet NO$), а у високим концентрацијама и пероксинитрит ($ONOO$). Резвератрол свој антиоксидативни ефекат остварује на два начина: директном неутрализацијом (секвестрирањем) радикалних врста и појачавањем активности природних антиоксидативних процеса у ћелији и/или преко инхибиције настајања ROS.

Директни антиоксидативни ефекат последица је присуства ароматичних прстенова у структури резвератрола (Слика 1). *In vitro* истраживања су показала да он одлаже или спречава апоптозу (програмирану ћелијску смрт), изазвану оксидативним стресом, код неколико ћелијских линија, укључујући моноците из периферне крви, хумане ретиналне пигментне епителне ћелије, као и 3т3 фибробласте мишева. Такође, резвератрол спречава липидну пероксидацију, као и многе друге патофизиолошки важне реакције оксидативног оштећења биомолекула. Индиректни антиоксидативни ефекат подразумева спречавање производње ROS од стране ћелија крви које се зову моноцити. Код моноцита се процес стварања реактивних врста покреће у присуству трипептида формилметионил-леуцил-фенилаланина, а резвератрол инхибиторно делује на сигнални пут који се активира у присуству овог трипептида (тзв. Akt/PI3K сигнални пут) [11, 12, 13].

Поред антиоксидативних својстава, показано је и да резвератрол регулише активност фибробласта у срцу. Када су ове ћелије превише активирани, може да дође до фиброзе срчаног ткива, што изазива проблеме у раду срчаног мишића. Резвератрол смањује активацију ових ћелија изазваних хормоном ангиотензином-II. Такође, показано је да он модификује интеракције између тропонина типа С и I у тропонинском комплексу, неопходној компоненти за контракцију мишића, који је молекулска мета и многих лекова за третиране срчаних проблема.

Огроман број *in vitro* студија је показао позитивне ефекте резвератрола. Њихови резултати имају ограничени значај, с обзиром да ефекти у организму као сложеном систему могу да буду битно другачији од оних у "епрувети", или на ћелијским линијама. У литератури се могу наћи и многе студије утицаја резвератрола на животињама, но овде ће бити сумирани само резултати оних најзанимљивијих на људима.

Клиничка истраживања су показала да резвератрол смањује настајање унутарћелијских адхезионих молекула, адхезионих молекула васкуларних ћелија и интерлеукина-8. Сви они се повезују са развојем атеросклерозе. Код пацијената који нису имали ризик од атеросклерозе, показано је да резвератрол смањује маркере (показатеље) инфламације (запаљенски, упални процеси у телу). Једногодишње истраживање у ком су пацијенти са високим ризиком од развоја КВБ свакодневно пили сок од грожђа показало је значајно смањење садржаја инфламаторних молекула у крви, као и побољшани фибринолитички статус. Друго истраживање је показало да када се резвератрол комбинује са осталим полифенолима, као што су кверцетин и полифеноли зеленог чаја, долази

до значајног смањења крвног притиска. У истраживању које је урађено на пушачима, који су под повећаним оксидативним стресом и имају повећани садржај маркера запаљенских процеса, добијено је да резвератрол значајно смањује ниво Ц-реактивног протеина, кога јетра производи када се у телу дешавају запаљенски процеси [11, 12].

Антиканцерогено дејство

Интензивна истраживања о антиканцерогеном потенцијалу резвератрола почела су након што је 1997. године објављена студија у којој је показано да стављање резвератрола на кожу мишева са карциномом ћелија коже смањује туморе и до 98% [14]. Након тога је у *in vitro* студијама показано да резвератрол спречава умножавање ћелија код многобројних туморских линија: најбољи ефекти су добијени за карциномом коже, простате, дојке, панкреаса и колоректални канцер. Након тога су покренуте су многобројне *in vivo* студије на животињским моделима, које су донеле мешовите резултате [11]. Наиме, иако се резвератрол релативно добро апсорбује, он се у организму веома брзо метаболише у (неактивне) глукурониде, гликозиде, сулфате и друге метаболите, што смањује испољавање позитивних ефеката. Неки од метаболита такође имају изражену антитуморску активност, нарочито они настали под утицајем микробиома црева. Све ово отежава одређивање дозе и дедукцију тачних путева и механизма деловања резвератрола, но сви ови резултати су били довољни да се покрену преклиничка, а потом и клиничка истраживања. У њима је показано (видети даље) да резвератрол своје антиканцерогено дејство остварује кроз низ различитих ефеката на све стадијуме карциногенезе (иницијацију, промоцију и прогресију).

Због свега наведеног, резвератрол се сматра супстанцом погодном за хемиопревенцију и хемиотерапију, те се и даље раде интензивна клиничка истраживања која испитују ове ефекте. Истраживање антиканцерогених ефеката неке супстанце веома је комплексно, пошто код различитих ћелијских линија долази до другачијих поремећаја регулације ћелијских сигналних путева који доводе до развоја тумора. Резултат дисбаланса у регулацији сигналних процеса у ћелији доводи до неконтролисане пролиферације (раста и деоба ћелија), инхибиције апоптозе (програмиране ћелијске смрти ћелије), појачане ангиогенезе (формирање нових крвних судова који обезбеђују исхрану туморског ткива), а у крајњим стадијумима и до неконтролисане миграције канцерогених ћелија (метастаза). Многобројне антитуморске ефекте резвератрола најлакше је приказати по фазама канцерогенезе:

а) Ефекти на иницијацију карциногенезе

Иницијација (започињање) канцерогенезе увек подразумева настанак мутација (трајне промене) у генетичком материјалу. Мутације могу да се јаве спонтано, или услед оштећења ДНК на различите начине. У оштећењу молекула ДНК најважнију улогу имају описане радикалске кисеоничне врсте, које ако се нађу у близини ДНК ефикасно модификују његову структуру. Антиоксидативни ефекат резвератрола има улогу и у спречавању формирања канцерогених ћелија, пошто смањује на-

стајање врста које оштећују наш наследни материјал. Многе супстанце које уносимо кроз исхрану, или преко удисања загађеног ваздуха, такође могу бити мутагене. То су хемијски мутагени. Већина таквих супстанци доводи до оштећења ДНК тек када се у организму преведу у реактивнију електрофилнију форму, уз помоћ ензима. Стране супстанце (ксенобиотици) се метаболишу (хемијски мењају) у 3 фазе: ензими прве фазе чине супстанцу поларнијом, кроз редокс реакције или хидролизу, чиме често настају и штетни молекули; ензими друге фазе врше детоксификацију ових и других штетних супстанци, кроз антиоксидативну и коњугативну активност, чиме се формира производ који је много растворљиви у води и може брзо да се, пре свега преко бубрега, избаци из организма (трећа фаза метаболизма).

Многе антиканцерогене супстанце смањују експресију и активност ензима прве фазе (пре свега фамилије цитохром П450), а повећавају активност ензима друге фазе метаболизма ксенобиотика. За резвератрол је показано да смањује експресију већег броја ензима прве, а да повећава експресију протеина друге фазе (нпр. хем оксигеназе-1 и хинон-редуктазе) у јетри пацова и у многим *in vitro* моделима. Ефекат на ензими друге фазе се остварује преко активације Nrf2 (фактор 2 повезан са нуклеарним фактором Е2, енгл. nuclear factor E2-related factor 2), тако што изазива његово премештање из цитоплазме у једро ћелије. Nrf2 се затим веже за регулаторне елементе ДНК (тзв. antioxidant response elements), што за крајњи резултат има повећану експресију (синтезу) антиоксидативних протеина [11].

In vitro студије су показале да резвератрол делује и као директни инхибитор многих ензима прве фазе метаболизма ксенобиотика. Мада се тако спречава изложеност канцерогенима, ово може да представља и проблем за пацијенте које користе одређене лекове који се метаболишу преко истих ензима. Показано је и да резвератрол има директна антимулагена својства: истраживања на *Salmonella typhimurium* са познатим хемијским мутагенима показала су да резвератрол инхибира њихово штетно дејство [15].

б) Ефекти на промоцију карциногенезе

У овој фази настанка карцинома долази до клоналног умножавања мутиране ћелије и настанка премалигне лезије. Механизми који у томе учествују подразумевају измењену експресију гена у правцу спречавања апоптозе, а подстицања пролиферације ћелије.

Показано је да резвератрол иницира апоптозу канцерогене ћелије, стандардни механизам генетички програмиране ћелијске смрти који је туморске ћелије «заобилазе» различитим механизмима. Постоје два различита, али повезана пута активације апоптозе: унутрашњи, у ком учествују митохондрије, и спољашњи, који подразумева тзв. рецепторе смрти. Пронађено је да резвератрол инхибира три битна сигнална пута у овим процесима: PI3K/Akt/mTOR, NF-κB и STAT3. PI3K/Akt/mTOR сигнални пут је важан за регулацију отпочињања ћелијског циклуса: код туморских ћелија је често изражена његова претерана активност. На ћелијама карцинома јajника, дојке, материце и простате, као и на ћелијама мултиплг мијелома, показано је да резвератрол инхибира фосфорилацију Akt протеина и на тај начин

спречава даљу пролиферацију, пошто се мења образац експресије великог броја транскрипционих фактора, као CREB и FOXO, као и активност ензима који учествују и у другим сигналним путевима. На NF-κB пут резвератрол делује преко спречавања активације киназе IκB-α, чиме се постиже смањена експресија анти-апоптотских и про-пролиферативних гена, као што су сурвивин, циклин D1, Bcl-xL и Bcl-2. На овај начин се снижава и степен инфламације, услед смањеног настајања проинфламаторних молекула. Резултат инхибиције STAT3 пута је сличан као за NF-κB. STAT3 и NF-κB су директно повезани са настанком и напредовањем тумора и честа су мета антиканцерских лекова [10, 11, 16].

Још једна молекулска мета резвератрола је полипептидни хормон: инсулину-сличан фактор раста (енгл. insulin-like growth factor, IGF). IGF има антиапоптотско и митогено (изазива деобу ћелија) дејство. Неколико студија је показало повезаност између стално високе циркулишуће концентрације IGF-1 и настанка колоректалног канцера, канцера простате, плућа и дојке [12, 16]. Код акромегалије, хормоналног поремећаја код кога долази до повишеног ниво IGF-1, среће се много већи проценат колоректалног канцера. Ефекат резвератрола на IGF-1, рецепторе за IGF, као и протеине које регулишу функцију IGF (нарочито протеин IGFBP-3) показан је прво *in vitro*, а затим и на *in vivo* животињским моделима, те коначно на студијама на људима. У једној где је 40 здравих волонтера уносило резвератрол 30 дана, дошло је до значајног смањења нивоа IGF-1 у циркулацији [17].

ц) Ефекти на прогрессију карциногенезе

За напредовање канцера неопходно је и формирање нових крвних судова, процес који се назива ангиогенеза.

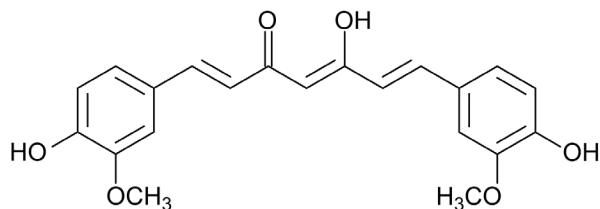
У *in vivo* студијама је показано да резвератрол смањује укупну активност ензима циклооксигеназе (COX) и орнитин-декарбоксилазе. Епидемиолошке студије су показале да је дугорочна инхибиција циклооксигеназне активности снажно повезана са мањим ризиком од настанка многих карцинома, а «брисање» гена COX2 за циклооксигеназу-2 код мишева штити од настанка рака дебелог црева [11, 18]. С друге стране, повећана експресија овог гена повезана је са настанком канцера дојке и коже у животињским моделима. Ефекат резвератрола на ангиогенезу остварује се преко инхибиторног ефекта на ова два ензима, али и кроз регулацију фактора који подстичу раст ендотелијалних ћелија. Наиме, супресија PI3K/Akt и MAPK сигналних путева, који су раније описани, резултује и смањеном експресијом васкуларног ендотелијалног фактора раста (енгл. vascular endothelial growth factor, VEGF) [10, 11, 18]. Последишно смањени ниво ангиогенезе је доказан на животињским моделима, а смањена експресија VEGF на ћелијским линијама канцера оваријума. Резвератрол *in vitro* смањује експресију матрикс-металопротеиназа (ММП), које су нађене у повећаној количини код многих малигних тумора [19]. Њихова активност помаже разградњу ванћелијског матрикса, што омогућује тумору да се шири. Најизраженији инхибиторни ефекат резвератрола је на MMP-9.

Иако су антиканцерогена дејства резвератрола од великог клиничког значаја, његов најзанимљивији ефекат је онај на дужину животног века и старење. Иако је још увек рано за извлачење коначних закључака, пошто

су истраживања дала и понешто контрадикторне резултате, несумњиво је да резвератрол имитира биохемијске услове калоријске рестрикције (“пост”), која се повезује са дужим животним веком и споријим старењем. Код квасаца је уочено да повећана експресија Sir2 протеина продужава животни век ћелија за 30%. Убрзо је нађено и да повећана експресија хомологих хистон-деацетилаза има сличан ефекат. Код сисара је с тим у вези најбитнији SIRT1 (сиртуин-1), протеин који регулише одвијање бројних процеса, као што је репарација оштећења ДНК, диференцијација ћелија масног ткива, метаболизам гљукозе, деловање многих транскрипционих фактора. Повећана експресија SIRT1 се повезује са нижим ризиком од настанка Алцхајмерове болести, дијабетес мелитуса типа II, као и кардиоваскуларних обољења. Неке *in vitro* студије су показале да резвератрол доводи до директне активације SIRT1 ензима, но ова тврдња је још увек предмет дебата у научној заједници [20, 21].

2. И ЗАЧИН И ЛЕК: ПРИЧА О КУРКУМИНУ

Индијски зачин куркума се вековима користи у традиционалној источној медицини (Ayurveda, традиционална кинеска медицина, Unani, Siddha) као анти-инфламаторна супстанца (зачин у склопу карија), али и као интензивно жута боја. Из Индије се куркума проширила у југоисточну Азију заједно са хиндуизмом и будизмом, будући да су је монаси и свештеници користили за бојење својих одора. Ове карактеристике куркума (*Curcuma longa*) дугује супстанци која се зове куркумин (диферулоилметан), који такође припада групи полифенола (Слика 2) [2, 22].



Слика 2. Структурна формула куркумина.

Куркумин делује позитивно на велики број патолошко-физиолошких стања код човека, тако да их је тешко све и набројати. Неки од њих су различити карциноми (колоректални, карцином дојке, панкреаса, простате, главе и врата, плућа, мултипли мијелом), инфламаторна обољења (Кронова болест, улцеративни колитис, инфламаторна болест црева, синдром иритабилног колона, реуматоидни артритис, гастритис и пептички улцер, инфекција са *Helicobacter pylori*), неуродегенеративне болести (Алцхајмерова болест, *Dejerine-Sottas* синдром), неке метаболичке болести (дијабетес, лупусни нефритис, нефропатије и микроангиопатије) [22, 23, 24].

Да једна супстанца може да поседује толико добрих ефеката дуго је чудило и лекаре и научнике. Након бројних истраживања, укључујући клиничка, показано је да куркумин делује на велики број сигналних молекула, укључујући проинфламаторне цитокине (TNF α , интерлеукини 1 и 6), различите апоптотске протеине, сигналне путеве преко NF- κ B и STAT3, ензиме (цикло-

оксигеназа 2, фосфорилазе, трансминазе), протеинске киназе (mTOR, Akt), потом и на ниво укупног холестерола и триацилглицерола (смањује), антиоксиданаса (повећава), као и на неке факторе раста. Већина клиничких истраживања урађена је код болесних људи [24, 25]. Постоје и она на здравим испитаницима. У једном, здрави испитаници средњих година су конзумирали куркумин током 4 недеље, док је контролна група добијала плацебо. Код групе која је уносила куркумин забележен је значајно снижен серумски ниво триацилглицерола, бета-амилоида, аланин-аминотрансферазе (ALT), као и појачана активност каталазе и мијелопероксидазе у серуму. Запажено је и значајно побољшање укупног антиоксидативног статуса у телу, као и смањен ниво солубилног адхезионог молекула 1 (sICAM-1) унутар ћелије, који је биомаркер за повећан ризик од атеросклерозе [26].

Механизми анти-инфламаторног деловања куркумина

Осим антиканцерогеног дејства, сличним механизмима описаним за резвератрол, најизраженије дејство куркумина је анти-упално, пре свега преко инхибиције ензима циклооксигеназе 1 и 2 (COX-1/2). На овај начин се спречава настајање биоактивних липида еикозаноидне природе: простагландин E2 и 5-хидрокси-еикозатетраеноинска киселина (5-НЕТЕ). 5-НЕТЕ настаје у активираним полиморфо-нуклеарним неутрофилима, ћелијама имуног система које имају појачану активност у инфламаторним обољењима као што је артритис. Појачано ослобађање садржаја полиморфонуклеарних неутрофила, што укључује реактивне кисеоничне врсте које оштећују бактеријске, али и хумане ћелије, доводи до даљег појачања проинфламаторног одговора. Појачано ослобађање 5-НЕТЕ се дешава и код астме. Простагландин E2 такође доприноси инфламацији када је везан за EP2 рецепторе, а може и да спречи секрецију антитела од стране плазма ћелија (спречава сазревање В ћелија). Смањено лучење еикозаноида под дејством куркумина повезано је и са антиканцерогеним ефектима [26, 27].

Куркумин утиче и на експресију про-инфламаторних цитокина (молекули помоћу којих комуницирају ћелије имуног система), на неколико начина. Већ је споменуто NF- κ B сигнализација, чија инхибиција за резултат има смањење експресије гена про-инфламаторних цитокина, од којих је најбитнији TNF- α , као најпотентнији активатор NF- κ B сигналног пута. Снажна антиоксидативна својства куркумина такође доприноси његовом анти-инфламаторном ефекту [28].

Прејлед клиничких истраживања деловања куркумина

У 2014. години било је 67 завршених клиничких истраживања тему испитивања ефеката куркумина на тело човека, а неколико десетина у току. Резултати су показали да се куркумин веома добро подноси и у високим дозама од 8 грама на дан, мада и много ниже дозе имају физиолошке ефекте. У једном истраживању, уношење 500 mg куркумина на дан, током само 7 дана, довело је до 33% смањења у концентрацији липидних пероксида у серуму, уз 12% нижи ниво укупног холестерола у серуму [29].

Када се погледају све те импресивне бројке, прва помисао је: зашто куркумин још увек није регистрован као лек? Одговор је једноставан. Најпре, већина клиничких истраживања је спроведена на веома малом броју учесника (најчешће 10 и мање), што значи да такве резултате треба узети са дозом резерве. Даље, критикује се и дизајн/методологија појединих клиничких истраживања. Највећи разлог за ограничену употребу куркумина јесте његова ниска биодоступност. Даље, као и резвератрол, и куркумин се брзо преводи у друге метаболите у нашем телу. У студији са 25 пацијената са преканцерогеним лезијама, који су примали куркумин оралним путем у дозама од 4, 6 и 8 грама на дан, његове највише серумске концентрације редом су биле 0,51, 0,63 и 1,77 μM , што је ниско с обзиром на унете количине. Побољшање биодоступности свакако би повећало терапеутску употребу куркумина, што је предмет многих студија. Један од начина за повећање биодоступности је конзумација куркумина заједно са пиперином, алкалоидом у биберу. Пиперин спречава формирање глукуронида (метаболити друге фазе) куркумина у јетри и цревима. У животињским моделима, узимање куркумина заједно са пиперином повећало је његову биодоступност за 154% [24, 29].

3. ДА ЛИ СУ ЉУДИ КОЈИ РЕДОВНО ПИЈУ ЗЕЛЕНИ ЧАЈ ЗДРАВИЈИ?

Традиција конзумирања чаја дуга је готово колико и традиција вина. Према писаним изворима, почела је пре око 5000 година у древној Кини. У последњој деценији, тренд коришћења зеленог чаја је доживео своју велику експанзију, уз обећање антиканцерогених ефеката, смањења апетита, тј. регулације телесне масе, лепше коже, бољег памћења и концентрације, све до тврдњи да свакодневно пијење зеленог чаја продужава живот. Имају ли ове тврдње научно упориште? Које од њих су суштински тачне? Одговоре на ова питања дају истраживања о најзаступљенијим супстанцама полифенолне природе у чају: катехин, епикатехин и епигалокатехин-3-О-галат (EGCG) (Слика 3).

Прави чај се прави од листића или пупољака листића биљке *Camellia sinensis*. Домовина ове биљке је Кина, али су аутохтоне врсте нађене у многим земљама. Легенда казује да је биљку чај први открио кинески цар Шен Нонг, 2700 година пре Христа. У зависности од периода године када се бере, као и начина припреме, разликујемо зелени, црни, бели и жути чај. Зелени чај је најбогатији полифенолима и они чине 30–42% његове суве масе. Приликом припреме зеленог чаја, листови се излажу високим температурама како би се инактивирали ензими, при чему полифеноли остају у свом извор-

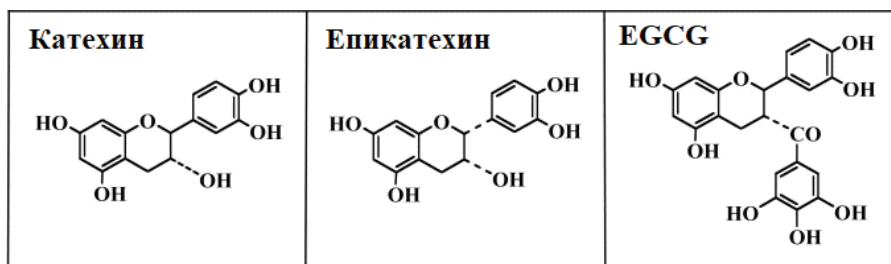
ном и активном облику. Код црног чаја овај поступак се не примењује, тако да у њему долази до формирања коњугованих једињења полифенола као што су теафлавин и теарубигин. Глобална конзумација црног чаја далеко премашује ону зеленог, иако зелени чај има најизраженије и најбоље испитане здравствене ефекте [2, 30, 31].

Неколико десетина студија на животињским моделима показало је изражене антиканцерогене ефекте зеленог чаја, као и његове позитивне ефекте на метаболичка, инфламаторна, кардиоваскуларна и неурогенеративна оболења. Међутим, клиничке студије нису биле истог успеха. Разлог је сличан као и за резвератрол и куркумин, ниска концентрација биоактивних једињења у крви. EGCG се слабо апсорбује, достиже највише μM концентрацију и после неколико сати не детектује се у циркулацији. Процењује се да је орална биодоступност полифенола чаја код људи између 0,1 и 0,3% [31].

Хемијска својства и антиоксидативна активност зеленог чаја

Флаваноли зеленог чаја садрже два ароматична прстена, означена као А и Б, док прстен Ц чини дихидропиран који је на 3C атому супституисан хидроксилном групом (Слика 3). У структури EGCG присутан је и четврти, Д прстен, који појачава његову антиоксидативну активност. Сва 3 једињења на А прстену имају m-5,7-дихидроксилну супституицију, док Б прстен две или три вициналне хидроксилне групе. Антиоксидативне карактеристике примарно потичу од Б прстена, а код EGCG и од трихидроксилне супституције прстена Д. Оваква структура полифенола омогућава делокализацију електрона и секвестирање слободних радикала. Као и резвератрол и куркумин, и полифеноли чаја успешно неутрализују ROS и RNS у организму. Делују и као изванредни хелатори слободних јона редокс метала, што спречава формирања ROS, као и реакције ауто-оксидације којима подлежу многе супстанце у присуству металних јона [30, 32].

Међутим, при веома високим концентрацијама EGCG-а уочава се супротно, штетно про-оксидативно дејство. Студије указују да EGCG подлеже оксидацији на ваздуху, у базним и неутралним растворима, што доводи до ослобађања супероксидног анијона, водоник-пероксида и различитих цитотоксичних хинонских интермедијера. Ово је један од разлога зашто је прави чај најбоље конзумирати убрзо након припреме. Ипак, у организму не долази до образовања цитотоксичних једињења, будући да физиолошка концентрација EGCG не премашује 10 μM [32].



Слика 3. Структура катехина, епикатехина и епигалокатехин-3-О-галата (EGCG).

Антиканцерогени ефекти зеленог чаја

У епидемиолошким студијама које су испитивале везу између конзумације зеленог чаја и настанка канцера нађено је да полифеноли зеленог чаја спречавају наста-нак канцера једњака и желуца. Позитивна веза је уочена и за канцер панкреаса, простате и мокраћне бешике, док су резултати за хемиопревенцију карцинома плућа кон-траверзни. Највећа епидемиолошка студија овог типа била је у Јапану, са 8552 учесника. Њени резултати су по-казали да људи који свакодневно пију зелени чај имају знатно мању учесталост обољевања од канцера и смрти од кардиоваскуларних болести у поређењу са општом популацијом. Иако је најбољи ефекат био код људи који су конзумирали 10 шољица зеленог чаја дневно, сматра се да је и мањи редован унос (једна шоља дневно, која садржи око 200 mg EGCG) довољан за хемиопревенцију [33]. Концентрација EGCG и осталих полифенола вари-ра у зависности од доба када се чај бере, услова раста биљке, броја сунчаних дана у години, начина сушења и многих других фактора.

Бројне *in vivo* и *in vitro* студије су потврдиле анти-пролиферативно, про-апоптотско, анти-ангиогено и тумор анти-инвазивно дејство EGCG, што све допри-носи антиканцерогеном дејству. Испитиван је и синер-гистички ефекат EGCG и лекова који се у клиничкој пракси уобичајено користе за хемиотерапију (доксорубицин, цисплатина и сунитиниб). Пронађено је да су антиканцерогени ефекти хемиотерапеутика израженији када се комбинују са суплементацијом EGCG-ом, него када се узимају сами. Молекулски механизми којима се остварју антиканцерогени ефекти слични су онима резвератрола. Про-апоптотским ефектима доприноси генска експресија протеина Bax, Bcl-2 и Bcl-XL који регулишу апоптозу, те преко циклина, који регулишу фазе ћелијског циклуса. EGCG такође делује инхибиторно на NF- κ B, везује IGF рецепторе, инхибира матрикс-мета-лопротеазе (MMP-2 и MMP-9). Анти-ангиогено дејство се постиже кроз смањење експресије васкуларног ендо-телијалног фактора раста [31, 32, 34, 35, 36, 37, 38].

Нађене су и јединствене молекулске мете за дело-вање EGCG, као што је ензим урокиназа. Урокиназа је хидролаза која помаже разградњу базалне ламине и ванћелијског матрикса, чиме се обезбеђује напредовање и ширење канцера. Овај ензим је високо експримиран у ћелијама рака дојке, јајника и простате, где делује као један од најважнијих фактора за настајање метастаза. Показано је да EGCG директно инхибира активност урокиназе. Користећи методу молекулског моделовања, предложено је да везивање EGCG блокира аминокисе-линске остатке His57 и Ser19, који су део каталитичке тријаде урокиназе. Међутим, треба имати у виду да су концентрације EGCG које су у *in vitro* студијама демон-стрирале инхибиторно дејство на урокиназу знатно веће од оних које се у физиолошким условима постижу у на-шем телу [35].

Метаболизам EGCG и интеракције са микробиомом

EGCG се у телу човека брзо преводи у глукурониде и сулфате, а под утицајем микробиома црева долази до његове разградње, а затим и формирања различитих ми-

кробних метаболита веће биодоступности. Занимљиво је да EGCG супримира раст патогених бактерија као што су *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* и *Bacteroides spp.*, при чему је такав ефекат много мање изражен пре-ма пробиотским бактеријама, као што су *Lactobacillus sp.* и анаеробне коменсале, попут *Bifidobacterium spp.* Механизам којим полифеноли зеленог чаја модификују популације микробне заједнице није познат. Нађено је да се микробни метаболити EGCG, тако и његова укупна биолошка активност, значајно разликују у зависности од присутне популације микроба у цревима [40].

Ефекти зеленог чаја на централни нервни систем

Зеленом чају се преписују анксиолитичка и неуро-протективна дејства, а неке студије указују да се пози-тивни ефекат остварује и на памћење [40, 41].

У једном клиничком истраживању, пацијенти обо-лели од Мартин-Беловог синдрома (облик наслеђене менталне заосталости) су током три месеца добијали EGCG или плацебо, уз тренинг когнитивних вештина. На крају студије је нађено да су пацијенти који су до-бијали EGCG (5-7 mg/kg/дан) имали значајно побољ-шано памћење и да су боље усвојили научене вештине, према резултатима стандардизованих тестова. У току су даље фазе овог клиничког истраживања, са много већим бројем испитаника. И преклиничка истраживања на ми-шевима су показала позитиван ефекат зеленог чаја на памћење [43].

Резвератрол, куркумин, EGCG и промене у њеној експресији

Већ је речено да се бројни позитивни ефекти ових полифенола остварују преко промена у експресији гена: смањена је експресија про-онкогена, про-инфлама-торних молекула и анти-апоптотских протеина, а по-већана је експресија различитих тумор-супресорских и про-апоптотских гена. Остало је недоречено како тачно секундарни метаболити биљака мењају експресију на-ших гена. Одговор се крије у епигенетичкој информа-цији. Грчки префикс “епи” значи (из)над; овде он служи да укаже на информацију која се налази изнад генетич-ке информације. Генетичка информација подразумева секвенцу ДНК (редослед нуклеотида, градивних блокова ДНК), а промене у њој (мутације) су трајне и наследне. Промене епигенетичке информације су такође наслед-не, али су много динамичније: настају, нестају и мењају се под утицајем околине, исхране и/или стила живота. Епигенетичка информација не подразумева промену у гену, већ одређује који гени ће у датом тренутку бити активни, односно од којих гена настају функционални производи [21].

Пуна дужина ДНК из једне људске ћелије износи око 3 метра. Да би успела да се спакује у ћелију, ДНК се налази вишеструко обмотана око базних протеина који се називају хистони. Овај комплекс је веома динами-чан: налази се или у минимално кондензованој форми, када је ДНК спакована тако да могу да јој приђу и други протеини, или у високо кондензованој форми хромо-зома, у којој је ДНК веома густо упакована и не долази до транскрипције (преписивања) гена. Посебни ензими уводе структурне промене у хистоне, тако што додају

или уклањају хемијске групе са аминокиселинских остатака. Ове модификације и њихови ефекти су комплексни, али може се замислити најједноставнији случај, где ће увођење негативно наелектрисаних група довести до смањеног везивања хистона за ДНК (која је такође негативно наелектрисана). Ензими хистон-ацетилазе уводе негативно наелектрисане групе, што најчешће доводи до "откључавања", односно активирања гена, док хистон-деацетилазе уклањају ацетил групу и имају супротан ефекат.

Резвератрол, куркумин и EGCG мењају активност ових ензима, утичући који ген ће бити „доступан“, а који не. На пример, развој цервикалног канцера повезан је са смањеном експресијом гена PAX-1 (енгл. paired box protein 1). Резвератрол делује на хистон-деацетилазе доводећи до поновне активације овог гена, што спречава даљи раст овог типа канцера [21]. Други епигенетички механизам је метилација ДНК: директно увођење метил групе на нуклеотиде ДНК (у региону тзв. CpG острваца) у већини случајева доводи до "закључавања" гена. Неки секундарни метаболити биљака мењају активност ензима који врше ове промене (ДНК метил-трансфераза). Куркумин се директно везује за каталитички домен класе I ДНК метил-трансфераза, спречавајући епигенетичко „утишавање“ гена [44].

Зелени чај и смањење телесне масе

Многе дијете саветују додаток једне шоље зеленог чаја ујутро, како би се смањило апетит током дана. За разлику од многих бесмислених савета популарних дијета, наука у основи подржава овакав приступ. Најважнији полифенол у овом механизму није EGCG, већ галокатехин. Последња деценија сведочи о великом броју клиничких истраживања утицаја галокатехина на смањење телесне масе човека. Премда су она углавном спроведена на малом броју испитаника, 8 студија је пријавило позитивно дејство, док су 4 дале неконзистентне резултате. Мета-анализа 11 клиничких истраживања показује да су, у просеку, испитаници губили 1,31 kg у односу на контролне групе, у просечном периоду суплементације од 12 недеља [45]. Неки аутори сматрају да је разлог губитка на телесној маси кофеин, такође присутан у зеленом чају. Познато је да кофеин смањује апетит, међутим, клиничка истраживања нису показала његове дугорочне ефекат на мршављење.

Предложени механизми којима галотехин доводи до описаних ефеката били би повећана термогенеза и оксидација на нивоу супстрата, посредством деловања на симпатички нервни систем, на центре за регулацију апетита у хипоталамусу, уз смањење експресије хепатичних ензима и смањење апсорпције неких нутријената.

4. КОЈЕ СУ ЈОШ БИЉКЕ ПОСЕБНО БОГАТЕ НУТРАЦЕУТИЦИМА?

Резвератрол, куркумин и полифеноли зеленог чаја су одабрани за овај чланак због тога што су њихови ефекти на организам човека најпотпуније проучени и пошто се у већој количини налазе у намирницама и/или индустријски производима који су лако доступни у нашим крајевима. У природи постоји још велики број дру-

гих секундарних метаболита гајених биљака који имају изузетно позитивне здравствене ефекте на наше тело. Неки од примера су сулфорафан из броколија (и других биљака из фамилије Brassicaceae), генистеин из соје, који има нарочито добар ефекат на канцер дојке, као и ублажавање симптома менопаузе, еугенол из клинчића, низ супстанци у белом луку са антивиралним и антибактеријским дејством (нпр. алицин), или ликопен из парадајза [2].

УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

Иако природни производи имају несумњива лековита дејства, они се понашају веома различито у односу на лекове. За разлику од већине лекова, који имају само једну молекулску мету деловања, секундарни метаболити биљака делују на читав низ сигналних путева и процеса у ћелији, мењајући експресију многих гена, као и активност великог броја ензима. Храна је сложени матрикс од кога зависи лакоћа ослобађања и апсорпције биоактивних супстанци. На жалост, већину секундарних метаболита биљака са израженим позитивним ефектима наш организам лоше усваја. Даље, унутар тела они се брзо преводе у различите (углавном неактивне) метаболите, чиме се њихова концентрација у системској циркулацији брзо смањује. Ипак, очигледан је огромни здравствени и фармаколошки потенцијал описаних супстанци. Ова једињења још увек нису прихваћени и одобрена као лекови, а у току је развој техника које би побољшале њихову биодоступност (нпр. нанокапсулација).

ABSTRACT

FOOD AS A MEDICINE: MOLECULAR MECHANISMS OF PROTECTIVE ACTION OF PLANT SECONDARY METABOLITES

JOVANA MUTABDŽIJA, biochemistry student, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

Nutraceuticals are natural products derived from food sources that provide additional health benefits, in addition to the basic nutritional value. It is believed that these compounds, or mixtures of compounds, can help prevent chronic diseases, improve health, delay the aging process, increase life expectancy and/or support the structure or function of the body. This text briefly describes the biochemical basis of the beneficial effects of the most fully studied nutraceuticals: resveratrol from red wine, curcumin from turmeric spices and green tea polyphenols.

Захвалница: Хтела бих да се захвалим доценту др Милану Николићу и в. проф. др Владимиру Бешкоском, који су својим креативним приступом и занимљивим предавањима на предмету "Биохемија хране и исхране" подстакли моје додатно интересовање за ову област истраживања, и дали идеју да мој семинарски рад прерасте у овај чланак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Capasso L. 5300 years ago, the Ice Man used natural laxatives and antibiotics. *Lancet*. 1998;352(9143):1864. doi: 10.1016/

- So140-6736(05)79939-6.
2. Pan SY, Litscher G, Gao SH, Zhou SF, Yu ZL, Chen HQ, Zhang SF, Tang MK, Sun JN, Ko KM. Historical perspective of traditional indigenous medical practices: the current renaissance and conservation of herbal resources. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:525340. doi: 10.1155/2014/525340.
 3. Sun H, Liu Z, Zhao H, Ang EL. Recent advances in combinatorial biosynthesis for drug discovery. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:823-33. doi: 10.2147/DDDT.S63023.
 4. Downer S, Berkowitz SA, Harlan TS, Olstad DL, Mozaffarian D. Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare. *BMJ*. 2020;369:m2482. doi: 10.1136/bmj.m2482.
 5. Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 2003;5(3):E25. doi: 10.1208/ps050325.
 6. Lourau M, Lartigue O. Influence du régime alimentaire sur les effets biologiques produits par une irradiation unique de tout le corps (rayons X) [Influence of the diet on the biological effects produced by a unique whole body irradiation (x rays)]. *Experientia*. 1950;6(1):25. French. doi: 10.1007/BF02154054.
 7. Spector H, Calloway DH. Reduction of x-radiation mortality by cabbage and broccoli. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100(2):405-7. doi: 10.3181/00379727-100-24643.
 8. Downer S, Berkowitz SA, Harlan TS, Olstad DL, Mozaffarian D. Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare. *BMJ*. 2020;369:m2482. doi: 10.1136/bmj.m2482.
 9. Aghajanpour M, Nazer MR, Obeidavi Z, Akbari M, Ezati P, Kor NM. Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review. *Am J Cancer Res*. 2017;7(4):740-769.
 10. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci*. 2000;66(8):663-73. doi: 10.1016/s0024-3205(99)00410-5.
 11. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):493-506. doi: 10.1038/nrd2060.
 12. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:35. doi: 10.1038/s41698-017-0038-6.
 13. Poolman TM, Ng LL, Farmer PB, Manson MM. Inhibition of the respiratory burst by resveratrol in human monocytes: correlation with inhibition of PI3K signaling. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(1):118-32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.036.
 14. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275(5297):218-20. doi: 10.1126/science.275.5297.218.
 15. Uenobe F, Nakamura S, Miyazawa M. Antimutagenic effect of resveratrol against Trp-P-1. *Mutat Res*. 1997;373(2):197-200. doi: 10.1016/s0027-5107(96)00191-1.
 16. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials. *Nutrients*. 2018;10(12):1892. doi: 10.3390/nu10121892.
 17. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, Vasilinin G, Sen A, Schinas AM, Piccirilli G, Brown K, Steward WP, Gescher AJ, Brenner DE. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res*. 2010;70(22):9003-11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2364.
 18. Honari M, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Mirzaei H, Asemi Z. Resveratrol is a promising agent for colorectal cancer prevention and treatment: focus on molecular mechanisms. *Cancer Cell Int*. 2019;19:180. doi: 10.1186/s12935-019-0906-y.
 19. Liu PL, Tsai JR, Charles AL, Hwang JJ, Chou SH, Ping YH, Lin FY, Chen YL, Hung CY, Chen WC, Chen YH, Chong IW. Resveratrol inhibits human lung adenocarcinoma cell metastasis by suppressing heme oxygenase 1-mediated nuclear factor-kappaB pathway and subsequently downregulating expression of matrix metalloproteinases. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54 Suppl 2:S196-204. doi: 10.1002/mnfr.200900550.
 20. Bhullar KS, Hubbard BP. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1209-18. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.012.
 21. Farhan M, Ullah MF, Faisal M, Farooqi AA, Sabitaliyevich UY, Biersack B, Ahmad A. Differential Methylation and Acetylation as the Epigenetic Basis of Resveratrol's Anticancer Activity. *Medicines (Basel)*. 2019;6(1):24. doi: 10.3390/medicines6010024.
 22. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620-1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975.
 23. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(4):787-809. doi: 10.1016/j.bcp.2007.08.016.
 24. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013;15(1):195-218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
 25. Salehi B, Stojanović-Radić Z, Matejić J, Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Martins N, Sharifi-Rad J. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *Eur J Med Chem*. 2019;163:527-545. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.12.016.
 26. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle-aged people. *Nutr J*. 2012;11:79. doi: 10.1186/1475-2891-11-79.
 27. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003;9(1):161-8. doi: 10.1089/10755303321223035.
 28. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M, Sahebkar A. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*. 2016;82:578-82. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.037.
 29. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10):92. doi: 10.3390/foods6100092.
 30. Botten D, Fugallo G, Fraternali F, Molteni C. Structural Properties of Green Tea Catechins. *J Phys Chem B*. 2015;119(40):12860-7. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b08737.
 31. Khan N, Mukhtar H. Tea Polyphenols in Promotion of Human Health. *Nutrients*. 2018;11(1):39. doi: 10.3390/nu11010039.
 32. Yan Z, Zhong Y, Duan Y, Chen Q, Li F. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health

- benefits. *Anim Nutr.* 2020;6(2):115-123. doi: 10.1016/j.aninu.2020.01.001.
33. Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev Med.* 1997;26(6):769-75. doi: 10.1006/pmed.1997.0242.
 34. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6 Suppl):1698S-702S. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1698S.
 35. Jung YD, Ellis LM. Inhibition of tumor invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int J Exp Pathol.* 2001;82(6):309-16. doi: 10.1046/j.1365-2613.2001.00205.x.
 36. Nakachi K, Matsuyama S, Miyake S, Suganuma M, Imai K. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors.* 2000;13(1-4):49-54. doi: 10.1002/biof.5520130109.
 37. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett.* 2008;269(2):269-80. doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.014.
 38. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5615647. doi: 10.1155/2017/5615647.
 39. Lee HC, Jenner AM, Low CS, Lee YK. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Res Microbiol.* 2006;157(9):876-84. doi: 10.1016/j.resmic.2006.07.004.
 40. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. Green Tea Intake and Risks for Dementia, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(5):1165. doi: 10.3390/nu11051165.
 41. Pervin M, Unno K, Takagaki A, Isemura M, Nakamura Y. Function of Green Tea Catechins in the Brain: Epigallocatechin Gallate and its Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3630. doi: 10.3390/ijms20153630.
 42. Lee WJ, Shim JY, Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Mol Pharmacol.* 2005;68(4):1018-30. doi: 10.1124/mol.104.008367.
 43. De la Torre R, de Sola S, Farré M, Xicota L, Cuenca-Royo A, Rodriguez J, León A, Langohr K, Gomis-González M, Hernandez G, Esteba S, Del Hoyo L, Sánchez-Gutiérrez J, Cortés MJ, Ozaita A, Espadaler JM, Novell R, Martínez-Leal R, Milá M, Dierssen M; TESXF Study Group. A phase 1, randomized double-blind, placebo controlled trial to evaluate safety and efficacy of epigallocatechin-3-gallate and cognitive training in adults with Fragile X syndrome. *Clin Nutr.* 2020;39(2):378-387. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.028.
 44. Hassan FU, Rehman MS, Khan MS, Ali MA, Javed A, Nawaz A, Yang C. Curcumin as an Alternative Epigenetic Modulator: Mechanism of Action and Potential Effects. *Front Genet.* 2019;10:514. doi: 10.3389/fgene.2019.00514.
 45. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem.* 2011;22(1):1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.006.



**Ана-Андреа ХОЛИК, студент пете године интегрисаних основних и мастер академских студија,
Хемијски факултет Универзитета у Београду
E-mail: a.a.kovacica@gmail.com**

СЦЕНАРИО ЕДУКАТИВНЕ РАДИОНИЦЕ: „РАЗЛИЧИТЕ ПРОФЕСИЈЕ КАО КОНТЕКСТИ О ПРИМЕНИ АЛКОХОЛА“

Наставна тема: Органска једињења са кисеоником
Наставна јединица: Алкохоли
Разред: Осми разред основне школе
Предвиђено трајање едукативне радионице: два школска часа

Циљеви радионице:

1. Ученици објашњавају физичка и хемијска својства, и физичке и хемијске промене алкохола.
2. Ученици повезују својства алкохола са применом и улогом алкохола у свакодневном животу.
3. Ученици објашњавају које су информације и знања о алкохолима релевантна за различите професије.

ТОК РАДИОНИЦЕ:

Корак 1: Ученици се информишу о циљу радионице

Наставник започиње час објашњавањем циља радионице у оквиру које ће ученици разматрати информације о алкохолима које могу бити релевантне представ-

ницама неколико професија: новинарима, полицајцима, лекарима и хемичарима.

Корак 2: Активирање предзнања ученика о алкохолима

Наставник активира претходно знање ученика кроз следеће захтеве:

-Напишите у свескама називе два алкохола по избору, њихове молекулске и структурне формуле.

-Напишите у свескама по једну физичку и једну хемијску промену карактеристичну за ову класу једињења (хемијску промену представите помоћу хемијске једначине).

После сваког одговора записаног у свесци, наставник позива по једног ученика да напише одговор на табели.

Остали ученици упоређују тај одговор са својим одговорима и усмено допуњавају примерима које су они записали у свескама.

Корак 3: Ученици слушају инструкције о даљем раду
Наставник објашњава да ће ученици бити подељени помоћу картица у групе, шта је улога сваке групе и који ће материјал добити за рад. Ученици се позивају да поставе питања у вези с начином рада у оквиру радионице.

Корак 4: Ученици се деле у групе

Ученици извлаче картице (Прилог 1) на којима су подаци о алкохолима о којима су учили на претходном часу. Каже им се да групе формирају према подацима који се односе на алкоhole, тако да су у једној групи ученици који су извукли картицу с подацима о истом ал-

Новинар сваке групе поставља по једно питање сваком представнику професије из своје групе, а остале групе прате „емисију“. Редослед презентација може бити према подацима о броју атома угљеника у молекулима алкохола, наведеним на картицама групе.

Корак 8: Решавање теста

На крају радионице ученици добијају тест знања који решавају индивидуално (Прилог 3).

Прилог 1: Картице за поделу у групе

Метанол (Новинар)	CH_3OH (Лекар)	CH_4O (Полицајац)	Укупан број атома водоника у молекулу алкохола је 4 (Хемичар)
Етанол (Новинар)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Лекар)	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ (Полицајац)	Укупан број атома водоника у молекулу алкохола је 6 (Хемичар)
1-пропанол (Новинар)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (Лекар)	$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (Полицајац)	Укупан број атома водоника у молекулу алкохола је 8 (Хемичар)
2-бутанол (Новинар)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (Лекар)	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ (Полицајац)	Укупан број атома водоника у молекулу алкохола је 10 (Хемичар)
3-пентанол (Новинар)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Лекар)	$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$ (Полицајац)	Укупан број атома водоника у молекулу алкохола је 12 (Хемичар)

кохолу. Према тим информацијама на картицама формира се пет група са по четири ученика у свакој групи. У оквиру групе сваки ученик добија улогу представника неке од следећих професија: новинар, полицајац, лекар и хемичар, које су наведене на картицама.

Корак 5: Ученици читају текст

Ученици добијају материјал (Прилог 2) који садржи различите информације у вези с алкохолима које би могле да буду релевантне за новинара, полицајца, лекара и хемичара. Сваки ученик чита материјал према улози коју је добио на извученој картици.

Корак 6: Ученици се припремају за учешће у емисији на тему „О алкохолима из угла различитих професија“

Унутар сваке групе ученици једни друге обавештавају о информацијама у тексту који су прочитали. Те информације могу да допуне информацијама из уџбеника хемије. Након тога, ученик у улози новинара, у договору са ученицима - представницима професија, формулише по једно релевантно питање за сваког „професионалаца“.

Корак 7: Учесће у замишљеној емисији на тему „О алкохолима из угла различитих професија“

Свака група има пет минута за извођење емисије пред осталим групама. Пре емисије „новинари“ размењују питања између група, припремљена у кораку 6 (на пример, ротација питања између група се може извести према повећању броја атома угљеника у молекулима алкохола чији су подаци наведени на картицама).

Прилог 2: Материјал за ученике

Новинар - прикупља, пише, обрађује, уређује или коментарише вести и друге актуелне информације за јавност

Штетни ефекти злоупотребе алкохола су далекосежни, од незгода и повреда до болести и смрти појединаца, укључују последице по породицу, пријатеље и ширу друштвену заједницу.

Широм света сваке године 3,3 милиона смртних случајева се дешава услед штетне употребе алкохола, што представља око 6 % свих смртних случајева. Штетна употреба алкохола може бити узрок за више од 200 различитих болести и повреда.

Глобално гледано, болести и повреде настале услед узимања алкохола доводе до инвалидитета у око 5,1 % случајева.

Конзумација алкохола узрокује смрт и инвалидност релативно рано у животу. У старосној групи од 20 до 39 година око 13,5 % укупних смртних случајева може се приписати утицају алкохола.

Постоји узрочно-последична веза између штетне употребе алкохола и низа менталних поремећаја и поремећаја у понашању и других повреда.

Поред здравствених последица, штетна употреба алкохола доноси значајне социјалне и економске губитке појединцима и друштву у целини.

Лекар - промовише, одржава или обнавља здравље кроз проучавање, дијагнозу, прогнозу и лечење болести,

повреда и других физичких и менталних оштећења

Алкохоличари могу лакше подлећи болестима попут упале плућа, као и другим болестима.

Један од честих нежељених ефеката конзумирања алкохола јесте и утицај алкохола на репродуктивни систем; може доћи до неплодности.

Људи који конзумирају алкохол чешће, више су склони проблемима са срцем од оних који не пију.

Алкохол мења понашање, узрокује нејасан говор и отежава координацију. Утиче на рефлексе, као и на способност памћења. Дуготрајна употреба алкохола може трајно оштетити основне функције мозга.

Прекомерна употреба алкохола може нашкодити јетри, која разграђује штетне супстанце у телу. То може довести до цирозе јетре (оштећења ћелија јетре).

Алкохол може проузроковати упалу бубрега, бешике и простате.

Зависност од алкохола, позната је као алкохолизам. Важно је нагласити да је алкохолизам болест. Зависност о алкохолу може се показати на разне начине. Неки пију много по цео дан, док други пију периодично.

Хемичар - научник који се бави истраживањима у области хемије, науке о супстанцама, структури, својствима и променама супстанци, и законима по којима се промене одвијају.

Реактивност алкохола чини ову класу органских једињења врло занимљивом за научнике. У експерименталном раду алкоhole користе као раствараче и као реагенте у синтези бројних органских једињења. Знања хемичара о алкохолима имају велику практичну примену, а неке примене су наведене у наставку.

На реакцији благе оксидације алкохола заснива се мерење садржаја етанола у издаху човека (возача). Тако се садржај етанола у издаху може одредити на основу реакције етанола са калијум-дихроматом, супстанцом наранџасте боје. Етанол у издаху возача реагује са калијум-дихроматом, при чему се етанол оксидује, а наранџаста боја дихромата мења у зелену. Интензитет боје зависи од садржаја алкохола у издаху.

Алкохоли имају примену и као извор енергије. У шпиритусним лампама се као гориво користи смеша етанола и мање количине метанола, као и других органских супстанци. У неким земљама се око 10 % бензина за моторна возила замењује алкохомом, а његовим сагоревањем издвајају се гасови који мање загађују животну средину.

Етанол улази у састав свих алкохолних пића, при чему се садржај етанола у различитим алкохолним пићима разликује.

Алкохол се налази у бројним козметичким и санитарним производима (влажне марамице, дезодоранси, парфем). Као дезинфекционо средство које може да уништи бактерије и вирусе на површини коже или предмета, користи се етанол запреминског удела, израженог у процентима, од 70 %.

Полихидроксилини алкохоли, алкохоли у чијим молекулима има више хидроксилиних група, такође имају практичну примену. Етилен-гликол (1,2-етандиол) са водом гради смешу која остаје у течном агрегатном стању при веома ниским температурама, због чега се користи у хладњацима моторних возила (антифриз), као и за

одмрзавање површине авиона пре полетања у зимским месецима. Глицерол (1,2,3-пропантриол) користи се у производњи лекова и козметичких препарата, као и у производњи експлозива.

Полицајац - особа овлашћена од државе да чува јавни ред и поредак, да осигурава безбедност, здравље и имовину грађана, и да спречава криминал

Широм света сваке године 3,3 милиона смртних случајева се дешава услед штетне употребе алкохола, што представља око 6 % свих смртних случајева. Штетна употреба алкохола може бити узрок за више од 200 различитих болести и повреда.

Алкохолна пића и возња један су од главних узрока саобраћајних несрећа широм света. У земљама са високим приходима око 20 % смртно повређених возача имао је вишак алкохола у крви, док у неким земљама са ниским и средњим приходима те бројке могу бити и до 69 %. Ефикасни програми за одвикавање од алкохола могу спасити хиљаде живота, а Светски извештај о спречавању повреда у саобраћају идентификовао је то као доказану и ефикасну меру за смањење смрти и повреда на путу.

Возачи под утицајем алкохола имају много већи ризик од учешћа у несрећама, од оних без алкохола у крви, а ризик нагло расте с повећањем садржаја алкохола у крви. Алкохол је фактор ризика и за многе пешаке који су повређени у саобраћајним несрећама. Студија у Великој Британији је показала да је 48 % пешака, страдалих у саобраћајним несрећама, било под утицајем алкохола.

Ризик од саобраћајне несреће када је возач под дејством алкохола варира у зависности од старости. Тинејџери су чешће укључени у фаталније несреће него старији возачи. И минимални ниво алкохола у крви тинејџера представља велики ризик.

Прилог 3: Тест знања

1. Наведи три примене алкохола у свакодневном животу.

2. Наведи примере који показују важност знања хемије у различитим професијама и објасни за сваку професију одговор.

3. Наведи физичко или хемијско својство алкохола због којег алкохол има одређену практичну примену.

ABSTRACT

SCENARIO OF THE EDUCATIONAL WORKSHOP: DIFFERENT PROFESSIONS AS CONTEXTS OF ALCOHOL USE

Ana-Andrea Holik, student of the integrated basic and graduate academic studies, University of Belgrade – Faculty of Chemistry

This paper presents the scenario of an educational workshop which comprises the elaboration of practical application of alcohols and the importance of knowledge about alcohols for different professions. The realization of the workshop is planned for the eighth grade primary school students.