

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 56

бр. 3 (јуни)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 56

број 3
јуни

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

Volume 56
NUMBER 3
(June)

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
Владимир Вукотић, Бранко Дракулић, Јелена Радосављевић
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 2015. годину износи:

- за запослене..... 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00
- за пензионере, студенте, ђаке и незапослене..... 800,00
- претплата за школе и остале институције..... 3.500,00
- за чланове и институције из иностранства. € 50

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

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

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

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

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Биљана Ђ. ГЛИШИЋ, Нада Д. САВИЋ и Милош И. ЂУРАН
Biljana Đ. GLIŠIĆ, Nada D. SAVIĆ and Miloš I. DJURAN
ПРИМЕНА СРЕБРА И ЊЕГОВИХ ЈЕДИЊЕЊА У МЕДИЦИНИ.
КОМПЛЕКСИ СРЕБРА(I) КАО АНТИМИКРОБИОЛОШКИ И
АНТИТУМОРСКИ АГЕНСИ
MEDICAL USES OF SILVER AND ITS COMPOUNDS. SILVER(I)
COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AND ANTITUMOR
AGENTS 58

Кристина ЛУКИЋ
Kristina LUKIĆ
СЕРТИНДОЛ: ФАРМАКОДИНАМИКА,
ФАРМАКОКИНЕТИКА, КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ,
НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ
SERTINDOLE: PHARMACODYNAMICS, PHARMACOKINETICS,
CLINICAL EFFICIENCY, SIDE EFFECTS 64

Марко С. ПЕШИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ, Ненад С. КРСТИЋ
Marko S. PEŠIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ, Nenad S. KRSTIĆ
БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ ЦИНКА
BIOLOGICAL IMPORTANCE OF ZINC 70

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛЕ

Наташа БУКУМИРИЋ, Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ, Шимон А.
ЂАРМАТИ
Nataša BUKUMIRIĆ, Vesna M. ALIVOJVODIĆ, Šimon A.
ĐARMATI
СТАВОВИ УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА О ЕЕ-ОТПАДУ И
ЊЕГОВОМ ЗБРИЊАВАЊУ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ
HIGH SCHOOL STUDENT ATTITUDES TOWARDS WEEE AND
ITS DISPOSAL IN THE REPUBLIC OF SERBIA 75

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА
У 2014. ГОДИНИ 79



УВОДНИК

Због својих специфичних физичко-хемијских особина, сребро и његова једињења се још од старог века користе у медицини за лечење различитих обољења. Средином XX века комплекс сребра(I) са сулфадиазином се почео примењивати у медицини за третман бактеријских инфекција у случају тежих опекотина. Након тога, синтетизован је велики број комплекса сребра(I) који показују добру антибактеријску и антифунгалну активност. У новије време комплекси сребра(I) се све више испитују као потенцијални анти-туморски агенси. Механизам антимикуробиолошког и анти-туморског деловања комплекса сребра(I) још увек није у потпуности разјашњен и представља предмет интензивних изучавања. У раду колега **Биљане Ђ. Глишић, Наде Д. Савић и Милоша И. Ђурана** (Институт за хемију, ПМФ, Крагујевац) "*Примена сребра и његових једињења у медицини. Комплекси сребра(I) као анти-микробиолошки и анти-туморски агенси*" описана је примена сребра и његових комплекса у медицини.

* * *

Схизофренија је психичко обољење за које су карактеристична два типа симптома: позитивни симптоми (халуцинације, делузије) и негативни симптоми (апатија, депресија, мањак социјалних интеракција). У последњих шездесет година начин лечења схизофреније и других психичких обољења се значајно променио. Пацијенти су углавном лечени у психијатријским установама, изоловани од друштва и околине. Увођењем првих антипсихотика начин лечења је почео да се мења од дуготрајног лечења у установама ка лечењу пацијената ван психијатријских установа. Половином прошлог века на тржишту се се појавили први лекови за лечење психоза. Прва генерација (типични антипсихотици) је случајно откривена педесетих година, пошто је примећено да антихистаминик хлорпромазин смањује симптоме схизофреније код пацијената. На почетку тестирања хлорпромазина и других антипсихотика примећено је да изазивају „неуролепсију“ код експерименталних животиња. Исти ефекти лекова су примећени касније и код људи. Иако ефикасни у лечењу схизофреније, типични антипсихотици су показивали низ нежељених ефеката. Друга генерација антипсихотика (атипични антипсихотици) уведена је у клиничка истраживања седамдесетих година, а на тржишту се појавила 1990. године. Сертиндол, представник друге генерације антипсихотика, се на тржишту у Европи први пут појавио 1996. године. Међутим, убрзо бива повучен са тржишта, јер је повезан са повећаним ризиком од срчаног удара. Године 2006. након што су истраживања показала да је проценат смртности повезан са сертиндролом скоро једнак проценту који се повезује са другим антипсихотикама, лек је враћен на европско тржиште. О механизмима којима обе групе делују на организам као и друге интересантне податке наћи ћете у раду **Кристине Луквић** (студент биохемије на Хемијском факултету) под насловом "*Сертиндол: фармакодинамика, фармакокинетика, клиничка ефикасност, нежељени ефекти*".

* * *

Марко С. Пешић, Ружица С. Николић, Ненад С. Крстић, (Депарتمان за хемију, ПМФ, Ниш) у свом раду под насловом "*Биолошки значај цинка*" дали су пуно интересантних података о улози овог хемијског елемента у живом свету. Цинк је био-метал који има есенцијалну улогу у расту и

развију код свих облика живота. Припада групи биоелементата који се у човековом телу налазе у траговима. Биолошки је битан метал са стабилизационом и каталитичком улогом у великом броју ензима. Цинк је пронађен у више од 300 металоензима различитих класа, у којима има структурну или каталитичку улогу. Неактиван је у редокс процесима, са великом брзином измене лиганада и флексибилном координационом геометријом. Учествује и у регулацији транскрипције и транслације генетског кода. Код сисара овај биоелемент регулише рад и развитак нервног и имуног система; има улогу и у превенцији заразних болести и учествује у регулацији хормонске активности.

* * *

ЕЕ-отпад је упрошћен термин за све електричне и електронске уређаје и опрему који из било ког разлога након одређеног времена постају неупотребљиви и одбачени. Велики проблем данашњице, условљен актуелним трендовима сталног информатичког иновирања, јесте суочавање са константним порастом овог отпада. Убрзан развој савремених технологија намеће потребу за сталном трком за новим и савременијим системима, што за последицу има генерисање велике количине неупотребљивих електричних и електронских компоненти. С друге стране, иновације у овој области и агресивне маркетиншке кампање произвођача електронске опреме утичу на то да се чак и потпуно исправна техника третира као превазиђена након употребе од свега годину или две дана. Урађено је истраживање у средњим школама да се види колико су ученици упућени у опасност и штетност електричног и електронског отпада (ЕЕ-отпада); у то како се збрињава ЕЕ-отпад у Србији, и колико су спремни да се ангажују у решавању овог проблема. Резултате о овог испитивања можете наћи у тексту "*Ставови ученика средњих школа о ЕЕ-отпаду и његовом збрињавању у Републици Србији*" који су за Хемијску иреплед написали **Наташа Букумирић, Весна М. Аливојводић и Шимон А. Ђармаги** (Висока школа струковних студија, Београдска политехника).

* * *

Поред добрих чланака из разних области хемије, што је приоритет ХП, овај број ХП у рубрици *Вести из СХД* доноси обимни годишњи Извештај о раду Српског хемијског друштва у 2014. Години. Овај извештај поднела је **Рада Баосић**, секретар СХД, на Годишњој изборној скупштини 23. марта 2015. године. Увек је добро осврнути се и погледати шта смо претходно радили, јер смо склони да многе ствари заборавимо чим их успешно окончачмо. Када погледате овај извештај видећете шта смо сви заједно урадили током прошле године, а то није мало.

Одржани су *Априлски дани за наставнике хемије*, а у току је и Републичко такмичење из хемије ученика основних и средњих школа. Извештаје са обе ове активности СХД моћи ћете да прочитате у наредном броју *Хемијској ирепледа*.

* * *

И на крају вас подсећамо да вашом чланарином омогућавате лакши рад СХД и редовно излагање *Хемијској ирепледа* и стога вас **молимо да намиристе своју чланарину и помогнете рад свог стручног удружења**, које нажалост има много финансијских проблема.

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Биљана Ђ. ГЛИШИЋ, Нада Д. САВИЋ и Милош И. ЂУРАН*
Институт за хемију, Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу, 34000 Крагујевац (e-mail:
djuran@kg.ac.rs)

ПРИМЕНА СРЕБРА И ЊЕГОВИХ ЈЕДИЊЕЊА У МЕДИЦИНИ. КОМПЛЕКСИ СРЕБРА(I) КАО АНТИМИКРОБИОЛОШКИ И АНТИТУМОРСКИ АГЕНСИ

АБСТРАКТ

У овом раду описана је примена сребра и његових комплекса у медицини. Због својих специфичних физикохемијских особина, сребро и његова једињења се још од старог века користе у медицини за лечење различитих обољења. Средином XX века комплекс сребра(I) са сулфадиазином се почео примењивати у медицини за третман бактеријских инфекција у случају тежких обољења. Након тога, синтетизован је велики број комплекса сребра(I) који показују добру антибактеријску и антифунгалну активност. У новије време, комплекси сребра(I) се све више истражују и као потенцијални антиинфективни агенси. Механизам антимикробног и антиинфективног деловања комплекса сребра(I) још увек није у потпуности разјашњен и представља предмет интензивних истраживања.

ПРВЕ ПРИМЕНЕ СРЕБРА И ЊЕГОВИХ ЈЕДИЊЕЊА У МЕДИЦИНИ

Лековита својства сребра и његових једињења су позната кроз историју људске цивилизације. Стари Грци и Римљани су користили сребро као средство за дезинфекцију, док су га стари Македонци користили да би потпомогли зарастање рана [1]. У периоду од VIII до X века, једињења сребра су се примењивала за лечење болести срца, пречишћавање крви и спречавање непријатног задаха [2]. Познати швајцарски лекар и алхемичар, Парацелзус (Theophrastus von Hohenheim или Paracelsus, 1493-1541), преписивао је сребро-нитрат за лечење рана, док је италијански лекар и хемичар, Анџело Сала (Angelo Sala, 1576-1637) примењивао ову со сребра за смиривање упала и као средство за дезинфекцију [1].

Амерички хирург, Џејмс Марион Симс (James Marion Sims, 1813-1883), дао је велики допринос примени сребра у медицини, користећи сребрне жице за ушивање рана приликом хируршких интервенција, као и за израду катетера на бази сребра код лечења

уринарних инфекција. Од 1880. године, очи беба су се, одмах након рођења, испирале раствором сребро-нитрата (1%), у циљу превенције инфекције ока у току порођаја (*ophthalmia neonatorum*) [1]. Данас се, међутим, за испирање очију беба у развијенијим земљама користе антибиотици, као што су тетрациклин и еритромицин, јер је утврђено да раствор сребро-нитрата може узроковати иритацију ока [3].

ФИЗИЧКЕ И ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ СРЕБРА И СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА СРЕБРА(I)

Сребро је мекан, растегљив и лако кован метал беле боје. Од свих метала, најбољи је проводник топлоте и електрицитета. Сребро се у напонском низу метала налази десно од водоника, те спада у групу метала незнатне реактивности (племенити метали). Раствара се у киселинама које имају јако оксидационо дејство, као што су концентрована сумпорна и азотна киселина.

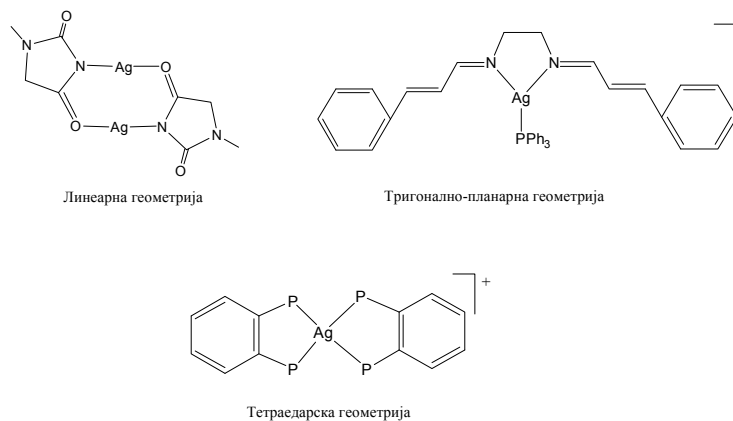
У комплексним једињењима сребро се најчешће јавља у оксидационом стању +1, док се у литератури помињу и комплекси са оксидационим стањем сребра +2 и +3 [4]. Преглед најважнијих оксидационих стања сребра и могућих геометрија одговарајућих комплекса је дат у табели 1.

Табела 1. Оксидациона стања сребра и могуће геометрије комплекса за одговарајуће оксидационо стање

Оксидационо стање и <i>d</i> електронска конфигурација	Координациони број (КБ)	Геометрија комплекса
Ag(I), d^{10}	2*	Линеарна
	3	Тригонално-планарна
	4*	Тетраедарска
Ag(II), d^9	4	Квадратно-планарна
	6	Октаедарска
Ag(III), d^8	4	Квадратно-планарна
	6	Октаедарска

* Најчешћи координациони број

Сребро(I) јон ($[Kr]4d^{10}$) је мека Луисова (Lewis) киселина, па показује велики афинитет према лигандима који садрже као доворске атоме меке Луисове базе, као што је сумпор у тиолима (RSH) и тиоетрима (R_2S), фосфор у терцијарним фосфинима (R_3P) и селен у RSe^- анјону. Поред тога, познати су и комплекси сребра(I) са ароматичним хетероцикличним лигандима који садрже атом азота (петочлани азоли и шесточлани азини) [5,6], као и комплекси са лигандима у којима је карбоксилатни анјон координован за $Ag(I)$ јон [7]. Од велике важности су и комплекси сребра(I) са пептидима и протеинима. Ови биолошки значајни молекули се за $Ag(I)$ јон координују преко атома сумпора из тиоетарске групе метионина и преко атома азота из имидазоловог прстена хистидина [8]. Комплекси сребра(I), најчешће, имају линеарну и тетраедарску геометрију, али су могући и комплекси са тригонално-планарном геометријом. Примери комплекса сребра(I) са одговарајућом геометријом су приказани на слици 1.



Слика 1. Примери комплекса сребра(I) са одговарајућом геометријом

ПРИМЕНА КОЛОИДНОГ СРЕБРА У МЕДИЦИНИ

Колоидни раствор честица сребра величине од 1 до 100 nm (колоидно сребро) се користи у медицини као терапеутски и дијагностички агенс. Колоидно сребро се може добити применом различитих хемијских, физичких и биолошких метода [9]. Основни проблем добијања колоидног сребра помоћу хемијских и физичких метода је у томе што су ове методе скупе и што укључују примену токсичних супстанци. С друге стране, биолошке методе за добијање колоидног сребра су много погодније и јефтиније, јер се заснивају на примени бактерија, гљива и екстраката биљака. Механизам деловања колоидног сребра на микроорганизме још увек није довољно разјашњен и предмет је интензивних изучавања. Сматра се да колоидно сребро има предност као антимикубиолошки агенс у односу на једињења сребра(I), јер брже делује на микроорганизме услед веће додирне површине [9]. Међутим, при већим концентрацијама, колоидно сребро је токсич-

но, јер нарушава нормалну бактеријску микрофлору организма. Такође је утврђено да колоидно сребро може негативно утицати на репродуктивни систем мушкараца.

ПРИМЕНА КОМПЛЕКСА СРЕБРА(I) У МЕДИЦИНИ

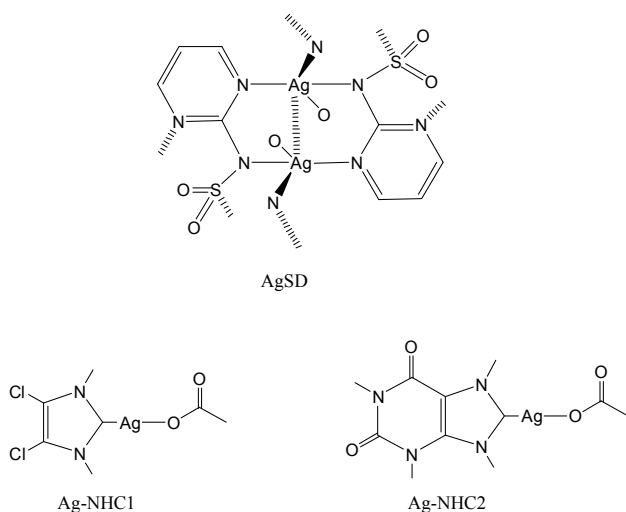
Комплекси сребра(I) као антимикубиолошки агенси

Комплексна једињења сребра(I) показују активност према различитим Грам-позитивним и Грам-негативним бактеријама и гљивама. Антимикубиолошка активност комплекса сребра(I) зависи, пре свега, од врсте лиганда који је координован за $Ag(I)$ јон и геометрије комплекса, док је утицај растворљивости, наелектрисања и хиралности комплекса на његову антимикубиолошку активност знатно мањи [10].

Трифенилфосфински комплекси сребра(I), који у координационој сфери, поред атома фосфора, садрже атоме сумпора или азота, не показују активност према бактеријама и гљивама [10]. С друге стране, комплекси сребра(I) са лигандима који садрже доворске атоме азота, кисеоника и сумпора показују антимикубиолошку активност, која зависи од врсте координованог лиганда [10]. Полинуклеарни комплекси сребра(I) са азот- и кисеоник-дворским лигандима, као што су $\{[Ag(Hhis)]_2 \cdot 2EtOH\}_n$ ($H_2his = L$ -хистидин), $\{[Ag(Hpyrld)]_2\}_n$ ($H_2pyrld = 2$ -пиролдон-5-карбоксилна киселина) и $\{[Ag(othf)]_2\}_n$ ($H_2othf = 5$ -оксо-тетрахидрофуранкарбоксилна киселина), показују широк спектар антимикубиолошке активности [11]. Ово се приписује чињеници да ови комплекси садрже лиганде који се веома лако могу супституисати са неким од доворских атома из пептида и протеина. Поред тога, комплекси сребра(I) са аминокиселинама, као што су глицин, аланин, глутаминска и аспарагинска киселина, показују значајну активност према Грам-негативним бактеријама (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*), Грам-позитивним бактеријама (*Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*) и гљивама [10]. У односу на претходно наведене чињенице, комплекси са лигандима који садрже сумпор доворски атом, као што су $\{Na[Ag(Htma)]\}_n$ ($H_3tma =$ тиомалинска киселина), $\{Na[Ag(mba)]\}_n$ ($H_2mba = 2$ -меркаптобензојева киселина) и $[Ag(Hmba)]_n$, показују значајну активност према бактеријама, али не и према гљивама [12]. Вредна помена је чињеница да се $\{Na[Ag(mba)]\}_n$ комплекс, који је добро растворан у води, већ примењује у медицини као антибактеријски агенс.

Полинуклеарни комплекс сребра(I) са сулфадиазином $AgSD$ (SD је сулфадиазински анјон), чија је структурна формула приказана на слици 2, примењује се у медицини од 1968. године за третман бактеријских инфекција у случају тежих опекотина [13]. Комплекс $AgSD$ је нерастворан у води, због чега се за претходно

наведену сврху примењује у облику хидрофилне креме која садржи 1% комплекса (крема позната под комерцијалним називом *Silvadene*[®]). Механизам деловања овог комплекса се заснива на његовој реакцији са крвним серумом и телесним течностима које садрже натријум-хлорид, при чему комплекс лагано отпушта Ag(I) јоне. Комплекс AgSD се користи и у комбинацији са солима лантаноида, које поспешују његово дејство на спречавању раста Грам-негативних бактерија код пацијената, код којих опекотине захватају преко 50% телесне површине [13]. Комбинација од 1% AgSD комплекса и 2,2% церијум-нитрата је позната под комерцијалним називом *Flammacerium*[®], и примењује се за третман тежих опекотина.



Слика 2. Структурне формуле комплекса сребра(I) који показују антимикробиолошку активност [13,15]. Комплекс сребра(I) са сулфадиазином (AgSD) се примењује у медицини за лечење бактеријских инфекција у случају тежих опекотина [13]

Последњих неколико година, посебну пажњу као антимикробиолошки агенси имају комплекси сребра(I) са *N*-хетероцикличним карбенима (NHC) [14]. Ови комплекси имају особину да споро отпуштају Ag(I) јоне, при чему штите рану од бактеријске инфекције дуже време од комплекса сребра(I) са сулфадиазином. Комплекси сребра(I), чије су структурне формуле приказане на слици 2, показују *in vitro* антибактеријску активност према бактеријама које су узročници цистичне фиброзе, као и према Грам-негативној бактерији *Escherichia coli*, при чему су MIC^{a} вредности испод $1,0 \mu\text{g/mL}$ [15]. Поред тога, ови комплекси су активни и према Грам-позитивној *Staphylococcus aureus* бактерији.

Механизам антимикробиолошког дејства претходно наведених комплекса сребра(I) је још увек недовољно разјашњен. Претпоставка је да се антимикробиолошко дејство ових комплекса заснива на интеракцији Ag(I) јона са тиолном групом L-цистеинског остатка протеина, при чему, на тај начин, инактивира њихову ензимску функцију [16]. Поред тога, неки аутори сматрају да Ag(I) јон реагује са нуклеинским киселинама, блокирајући њихову транскрипцију [16].

Комплекси сребра(I) као антиинфламаторски агенси

Осим значајног антимикробиолошког дејства, нађено је да комплекси сребра(I) показују активност према различитим ћелијским линијама тумора [17]. Важно је напоменути да је, у неким случајевима, анти-туморска активност комплекса сребра(I) већа од одговарајуће активности *cis*-диаминдихлоридоплатина(II) комплекса (*cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, *цисплатина*)^b, који се примењује у лечењу тумора јајника, тестиса, главе и врата, као и малигнух болести крви [18]. Поред тога, предност потенцијалне примене комплекса сребра(I) у односу на комплексе платине(II) је њихова врло мала токсичност. Механизам анти-туморског деловања комплекса сребра(I) још увек није у потпуности разјашњен, и сматра се да се заснива на интеракцији Ag(I) јона са тиолним групама протеина и са молекулом ДНК (ДНК је дезоксирибонуклеинска киселина).

На основу врсте лиганда који је координован за Ag(I) јон, комплекси сребра(I) који показују анти-туморску активност се могу поделити у четири групе: (а) комплекси сребра(I) са карбоксилним киселинама као лигандима, (б) комплекси сребра(I) са лигандима који садрже азот или сумпор донорске атоме, као и лигандима са мешовитим азот и кисеоник или азот и сумпор донорским атомима, (в) комплекси сребра(I) са фосфор-донорским лигандима и (г) комплекси сребра(I) са *N*-хетероцикличним карбенима [17]. Селективност комплекса сребра(I) према ћелијским линијама тумора зависи од врсте лиганда који је координован за Ag(I) јон [17]. Тако су комплекси сребра(I) са карбоксилним киселинама као лигандима активни према ћелијама аденокарцинома и саркома. С друге стране, комплекси сребра(I) са фосфор-донорским лигандима показују значајну активност према ћелијама карцинома и саркома, док су знатно мање активни према ћелијама аденокарцинома. Структурне формуле неких анти-туморски активних комплекса сребра(I) су приказане на сликама 3 и 4, док су у табели 2 приказане IC_{50} вредности^с, које су одређене након дејства комплекса сребра(I) на различите ћелије тумора [17].

^{a)} MIC је минимална инхибиторска концентрација.

^{b)} Опширнији приказ о примени комплекса платине(II) у медицини може се наћи у нашем ранијем раду објављеном у Хемијском прегледу (види референцу [18])

^{c)} IC_{50} вредност је квантитативна мера која показује колико је одређеног лека или друге супстанце (инхибитора) потребно да инхибира одређени биолошки процес (или комбинацију биолошког процеса, тј. ензим или микроорганизам) за половину. Другим речима, то је половина максималне инхибиторске концентрације (IC) супстанце (50% IC или IC_{50}).

Табела 2. IC₅₀ вредности (μM) неких комплекса сребра(I) које су одређене након њиховог дејства на следеће туморске ћелијске линије: HeLa (аденокарцином грлића материце), HepG2 (карцином јетре), A549 (карцином плућа), LMS (тумор мезенхимног ткива) и MB157 (карцином дојке). Цисплатина, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], је приказана као референтни комплекс

Комплекс	IC ₅₀ (μM)					
	HeLa	HepG2	A549	LMS	MB157	Лит.
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	25,0; 10,5	15,0	11,7; 29,2	6,5; 25,0	25,0	[17]
[Ag(fbc)] _n	8,1	8,7				[19]
[Ag ₂ (Hsal) ₂ (NH ₃) ₂]		9,0				[20]
[Ag(teda)(CF ₃ SO ₃) _n]	7,2	6,9				[21]
[Ag(L)(NO ₃)(H ₂ O)]			2,0			[22]
[Ag(tptr)Cl] ₄				0,8		[25]
[Ag(tptr) ₃ Cl]				0,8		[25]
[Ag(tptr) ₃ Br]				0,6		[25]
[Ag(tptr) ₃ I]				0,8		[25]
Ag-NHC1	>200,0				8,0	[26]
Ag-NHC3	>200,0				20,0	[26]
Ag-NHC4	>200,0				10,0	[26]

Hfbc = 4-флуоробензојева киселина; H₂sal = салицилна киселина;

teda = 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан; L = хидразид 2-метил-1H-бензимидазол-5-карбоксилне киселине; tptr = три(*p*-толил)фосфин

(а) Комплекси сребра(I) са карбоксилним киселинама као лигандима

Полимерни комплекс сребра(I), [Ag(fbc)]_n (Hfbc = 4-флуоробензојева киселина, Слика 3а) показује значајну активност према HeLa (аденокарцином грлића материце) ћелијској линији, као и ниску цитотоксичност према нормалним NIH3T3 (фибробласти код мишева) и L-02 ћелијским линијама (ћелије јетре) [19]. Поред тога, активност овог комплекса према HeLa ћелијској линији је већа од одговарајуће активности цисплатине (Табела 2), као и од активности соли сребра, AgNO₃ и AgPF₆.

Динуклеарни комплекс [Ag₂(Hsal)₂(NH₃)₂] (H₂sal = салицилна киселина), чија је структурна формула приказана на слици 3а, показује значајну активност према Hep-G2 ћелијској линији (карцином јетре) [20]. Као што се може видети, у овом комплексу Ag(I) јон је координован преко атома кисеоника из карбоксилне групе салицилне киселине и амонијака, при чему комплекс има линеарну геометрију. Две [Ag(Hsal)(NH₃)] јединице су међусобно повезане Ag-Ag везом.

(б) Комплекси сребра(I) са лигандима који садрже азоиј или сумпор доноске атоме, као и лигандима са мешовитим азоиј и кисеоник или азоиј и сумпор доносним атомима

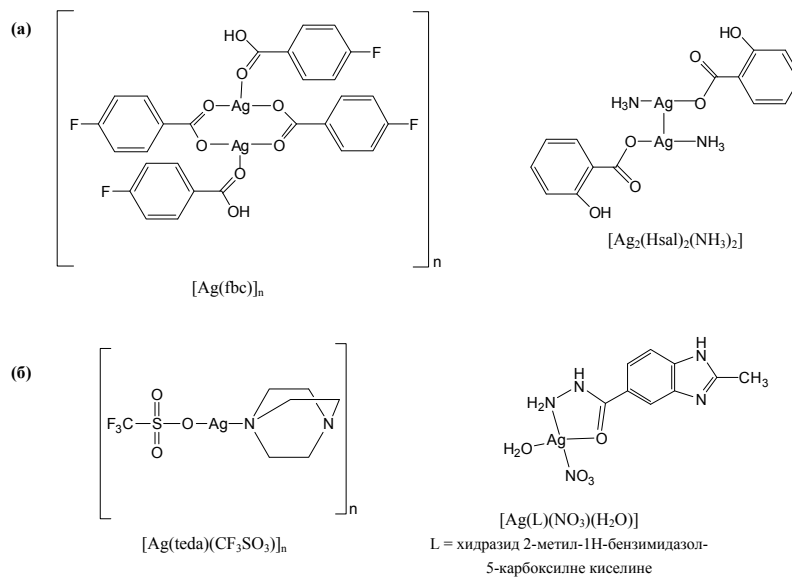
До сада је синтетизован велики број комплекса сребра(I) са лигандима који садрже азот или сумпор

донорске атоме, као и лигандима са мешовитим азот и кисеоник или азот и сумпор доносним атомима [17]. Испитивана је и антитуморска активност ових комплекса, при чему су у овом раду приказана само два комплекса који представљају потенцијалне антитуморске агенсе за испитивања у *in vivo* условима (Слика 3б и Табела 2), као и два комплекса чија је *in vivo* антитуморска активност већ испитивана.

Комплекс [Ag(teda)(CF₃SO₃)_n] (teda = 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан) је показао одличне резултате када је тестиран на ћелијама карцинома плућа (BGC) [21], док је комплекс сребра(I) са хидразидом 2-метил-1H-бензимидазол-5-карбоксилне киселине активан према ћелијама аденокарцинома дојке (MCF-7) и карцинома плућа (A549) [22]. Као што се из табеле 2 може видети, антитуморска активност ових комплекса сребра(I) већа је од одговарајуће активности цисплатине.

Два комплекса сребра(I) који садрже координовани 2,2'-бипиридин (bipy) опште формуле [Ag(bipy)(L)]NO₃ (L = 4,6-диамино-5-хидрокси-2-меркаптопиримидин и 2-амино-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил) су приликом испитивања у *in vivo* условима утицали на смањење тумора код мишева, али су имали и токсично дејство, узрокујући алопецију^{а)} [23,24].

^{а)} Алопеција је опадање или губишак длака са главе или делова тела.



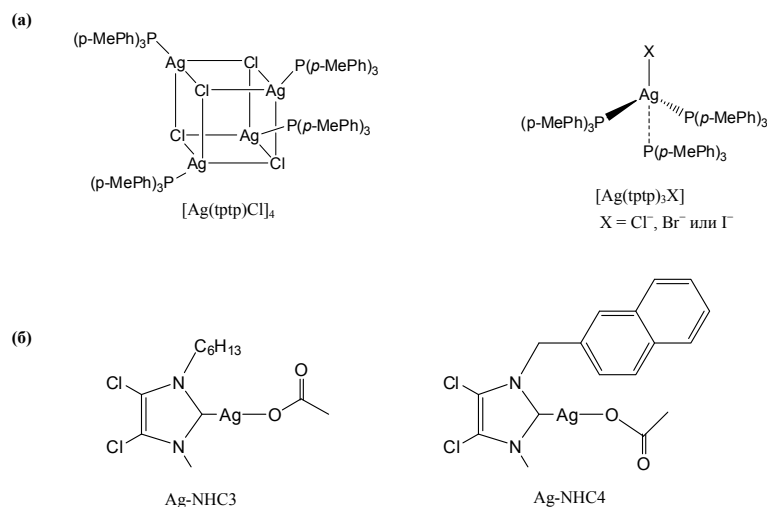
Слика 3. Структурне формуле антитуморски активних комплекса сребра(I) са карбоксилним киселинама као лигандима [19,20] (а) и азот- и кисеоник-донорским лигандима [21,22] (б)

(в) Комплекси сребра(I) са фосфор-донорским лигандима

Комплекси сребра(I) опште формуле $[Ag(tptp)Cl]_4$ и $[Ag(tptp)_3X]$ ($X = Cl^-$, Br^- или I^- ; tptp = три(*p*-толил)фосфин), чије су структурне формуле приказане на слици 4а, показују изузетну активност и селективност према LMS ћелијској линији (мезенхимални тумор) [25]. Активност тетраедарских комплекса $[Ag(tptp)_3Br]$ и $[Ag(tptp)_3I]$ који садрже бромидо, односно јодидо лиганд је већа од активности $[Ag(tptp)Cl]_4$ и $[Ag(tptp)_3Cl]$ комплекса који садрже хлоридо лиганд.

(г) Комплекси сребра(I) са *N*-хетероцикличним карбенима

Структурне формуле неких антитуморски активних комплекса сребра(I) са *N*-хетероцикличним карбенима (NHC) су приказане на слици 4б [26]. Ови комплекси показују активност према карциному дојке (МВ157), која је већа од активности цисплатине, док нису активни према карциному грлића материце (HeLa; $IC_{50} > 200,0 \mu M$). Поред тога, комплекс $Ag-NHC_1$, чија је структурна формула приказана на слици 2, показује активност према меланому, карциному бубрега и карциному дебелог црева сличну активности цисплатине и карбоплатине ($[Pt(cbdca-O,O')(NH_3)_2]$; cbdca је анијон циклобутан-1,1-дикарбоксилне киселине).



Слика 4. Структурне формуле антитуморски активних комплекса сребра(I) са фосфор-донорским лигандима [25] (а) и *N*-хетероцикличним карбенима као лигандима [26] (б)

ТОКСИЧНО ДЕЈСТВО СРЕБРА И ЊЕГОВИХ ЈЕДИЊЕЊА

Аргирија

При дужој примени сребра или његових једињења у лечењу, било као антимикуриолошких или антитуморских агенаса, неопходно је водити рачуна о њиховом токсичном дејству које се понекад може манифестовати кроз појаву аргирије. Аргирија је болест која настаје, као последица акумулације сребра у крви и меким ткивим, посебно кожи. Сребро се обично акумулира у облику сулфида, селенида или колоидног сребра у близини фоликула длаке или знојних жлезди [27]. Претпоставља се да акумулирано сребро узрокује повећану концентрацију мелатонина, при чему комбинација сребра и мелатонина узрокује плавкасти тен коже. Аргирија се јавља код људи, који свакодневно, у дужем временском периоду уносе сребро у организам. Људи који имају аргирију су здраве и функционалне особе, с том разликом да имају плавосивкасту или црну кожу (у зависности од степена интоксикације сребром или његовим једињењима). Аргирија се може манифестовати било где на кожи, али је најчешћа на лицу.

Најпознатији пацијент који је патио од аргирије био је Пол Карасон (Paul Carson), познат под надимком Велики Штрумпф (Слика 5а). Покушавајући да излечи проблеме са синусима, Пол Карасон је направио лек на бази сребра, од којег му је кожа трајно поплавела. Американка Роузмери Џејкобс (Rosemary Jacobs, Слика 5б) већ 60 година живи са аргиријом коју је добила са 11 година, примењујући капи за нос са колоидним сребром.



(а)

(б)

Слика 5. (а) Пол Карасон, пацијент који је патио од аргирије коју је добио применом препарата на бази сребра за лечење синуса и (б) Роузмери Џејкобс, која је добила аргирију примењујући капи за нос са колоидним сребром [27]

ЗАКЉУЧАК

На основу приказаних резултата постигнутих у области синтезе и биолошких испитивања комплекса сребра(I), може се закључити да је велики број ових комплекса показао значајну антибактеријску, антифунгалну и антитуморску активност. Неки од комплекса сребра(I) се примењују у медицини за лечење бактеријских инфекција. Поред тога, многи испитивани

комплекси сребра(I) показују антитуморску активност већу од одговарајуће активности дисплатине. Захваљујући чињеници да су комплекси сребра(I) знатно мање токсични од комплекса платине(II), они представљају потенцијалне антитуморске агенсе за будућа *in vivo* испитивања. Механизам антимикуриолошког и антитуморског дејства комплекса сребра(I) још увек није у потпуности разјашњен, а сматра се да се заснива на интеракцији Ag(I) јона са тиолним групама протеина и са ДНК молекулом.

Abstract

MEDICAL USES OF SILVER AND ITS COMPOUNDS. SILVER(I) COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AND ANTITUMOR AGENTS

Biljana Đ. GLIŠIĆ, Nada D. SAVIĆ and Miloš I. ĐURAN

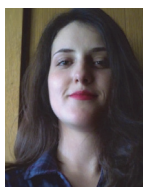
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, 34000 Kragujevac, Serbia

In this review article, medical applications of silver and its complexes are described. Silver and its compounds have been used for the treatment of a wide range of diseases throughout the history of civilisation. In the middle of 20th century, silver(I) complex with sulfadiazine found clinical use as antibacterial agent for the treatment of burn wounds. Subsequently, a large number of silver(I) complexes have been synthesized, showing remarkable antibacterial and antifungal activities. Moreover, in recent years, there has been an increasing interest in the evaluation of silver(I) complexes as potential antitumor agents. The mechanism of antimicrobial and antitumor action of silver(I) complexes is not yet completely understood and further investigation of this subject is required.

ЛИТЕРАТУРА

1. J.W. Alexander, *Surg. Infect.*, **10** (2009) 289.
2. H.J. Klaseen, *Burns*, **26** (2000) 117.
3. K. LaMattina, L. Thompson, *Dis. Mon.*, **60** (2014) 231.
4. F.A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 1988.
5. P.J. Steel, C.M. Fitchett, *Coord. Chem. Rev.*, **252** (2008) 990.
6. T.U. Connell, C. Schieber, I.P. Silvestri, J.M. White, S.J. Williams, P.S. Donnelly, *Inorg. Chem.*, **53** (2014) 6503.
7. X-Q. Fang, Z-P. Deng, L-H. Huo, W. Wan, Z-B. Zhu, H. Zhao, S. Gao, *Inorg. Chem.*, **50** (2011) 12562.
8. H. Li, K.W.M. Siu, R. Guevremont, J.C.Y. Le Blanc, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **8** (1997) 781.
9. S. Prabhu, E.K. Poulouse, *Int. Nano Lett.*, **2** (2012) 32.
10. K. Nomiya, H. Yokoyama, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002) 2483.
11. K. Nomiya, S. Takahashi, R. Noguchi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000) 1343.
12. (a) K. Nomiya, K. Onoue, Y. Kondoh, N.C. Kasuga, H. Nagano, M. Oda, S. Sakuma, *Polyhedron*, **14** (1995) 1359; (b) K. Nomiya, Y. Kondoh, K. Onoue, N.C. Kasuga, H. Nagano, M. Oda, T. Sudoh, S. Sakuma, *J. Inorg. Biochem.*, **58** (1995) 255..
13. D.J. Barillo, D.E. Marx, *Burns*, **40** (2014) S3.
14. K.M. Hindi, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs, *Chem. Rev.*, **109** (2009) 3859.
15. S. Roland, C. Jolival, T. Cresteil, L. Eloy, P. Bouhours, A. Hequet, V. Mansuy, C. Vanucci, J-M. Paris, *Chem. Eur. J.*, **17** (2011) 1442.
16. N. J. Farrer, P. J. Sadler, *Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future*, in *Bioinorganic Medicinal Chemistry*,

- ed. E. Alessio, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, pp. 1-47.
17. C.N. Banti, S.K. Hadjikakou, *Metallomics*, **5** (2013) 569.
 18. Б.Ђ. Глишић, М.Д. Живковић, С. Рајковић, М.И. Ђуран, *Хемијски преглед*, **54** (2013) 30.
 19. H-L. Zhu, X-M. Zhang, X-Y. Liu, X-J. Wang, G-F. Liu, A. Usman, H-K. Fun, *Inorg. Chem. Commun.*, **6** (2003) 1113.
 20. B. Coyle, M. McCann, K. Kavanagh, M. Devereux, V. McKee, N. Kayal, D. Egan, C. Deegan, G.J. Finn, *J. Inorg. Biochem.*, **98** (2004) 1361.
 21. H-L. Zhu, X-M. Zhang, G-F. Liu, D-Q. Wang, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **629** (2003) 1059.
 22. S.A. Galal, K.H. Hegab, A.S. Kassab, M.L. Rodriguez, S.M. Kerwin, A-M.A. El-Khamry, H.I. El Diwani, *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 1500.
 23. S.I. Mostafa, F.A. Badria, *Metal-Based Drugs*, (2008) 723634.
 24. R.R. Zaky, A. M. Abdelghay, *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, **2** (2011) 757.
 25. (a) S. Zartilas, S.K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, N. Kourkoumelis, L. Kyros, M. Kubicki, M. Baril, I.S. Butler, S. Karkabounas, J. Balzarini, *Inorg. Chim. Acta*, **362** (2009) 1003; (b) S.K. Hadjikakou, I.I. Ozturk, M.N. Xanthopoulou, P.C. Zachariadis, S. Zartilas, S. Karkabounas, N. Hadjiliadis, *J. Inorg. Biochem.*, **102** (2008) 1007.
 26. M-L. Teyssot, A-S. Jarrousse, M. Manin, A. Chevy, S. Roche, F. Norre, C. Beaudoin, L. Morel, D. Boyer, R. Mahiou, A. Gautier, *Dalton Trans.*, (2009) 6894.
 27. R.J. Curran, *Silver(I) Complexes as Antimicrobial and Anticancer Drugs*, PhD thesis, Department of Chemistry, National University of Ireland Maynooth, 2009.



Кристина ЛУКИЋ, студент биохемије, (e-mail: kristina1711@hotmail.com)

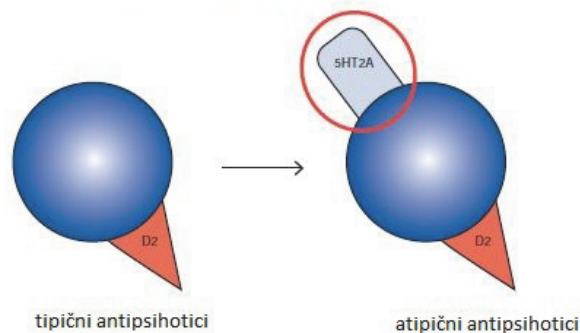
СЕРТИНДОЛ: ФАРМАКОДИНАМИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА, КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ, НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ

УВОД

Схизофренија је психичко обољење за које су карактеристична два типа симптома: позитивни симптоми (халуцинације, делузије) и негативни симптоми (апатија, депресија, мањак социјалних интеракција). У последњих шездесет година начин лечења схизофреније и других психичких обољења се значајно променио. Пацијенти су углавном лечени у психијатријским установама и били су изоловани од друштва и околине. Увођењем првих антипсихотика начин лечења је почео да се мења од дуготрајног лечења пацијената у установама ка лечењу пацијената ван психијатријских установа и њиховој социјализацији. Половином прошлог века на тржишту су се појавили први лекови за лечење психоза. Прва генерација антипсихотика, познатија као и типични антипсихотици, су случајно откривени педесетих година, када је примећено да антихистаминик хлорпромазин смањује симптоме схизофреније код пацијената. На почетку тестирања хлорпромазина и других антипсихотика примећено је да изазивају „неуролепсију“ код експерименталних животиња, која се карактерише спорим покретима или њиховим одсуством, као и одсуством емоција. Исти ефекти лекова су примећени касније и код људи. Други назив за антипсихотике је и неуролептици. (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.) Иако ефикасни у лечењу схизофреније, типични антипсихотици су показивали низ нежељених ефеката, од којих су најизраженији би-

ли екстрапирамидални симптоми (тремор, акинезија, брадикинезија, дистонија). Друга генерација антипсихотика (атипични антипсихотици), уведена је у клиничку истраживања седамдесетих година а на тржишту се појавила 1990. године. Механизам обе групе подразумева блокирање рецептора за допамин. Атипични антипсихотици блокирају рецепторе и за серотонин, ефикаснији су и имају мање нежељених ефеката у односу на прву генерацију антипсихотика (Слика 1). Да би се неки неуролептик назвао „атипичним“, мора да испуњава следеће захтеве:

1. Значајно смањује позитивне и негативне симптоме схизофреније
2. Не доводи до екстрапирамидалних симптома у дозама које се користе за лечење



Слика 1. Механизам деловања типичних и атипичних антипсихотика (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

3. Не доводи до повећаног лучења пролактина (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

ИСТОРИЈА

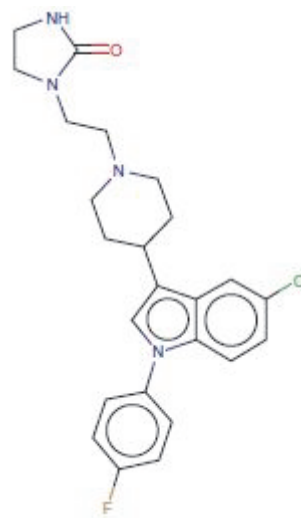
Сертиндол, представник друге генерације антипсихотика, се први пут на тржишту у Европи појавио 1996. године. Произвођач је данска фармацеутска компанија Лундбек. Међутим, убрзо бива повучен са тржишта јер је повезан са повећаним ризиком од срчаног удара. Године 2006. након што су истраживања показала да је проценат смртности повезан са сертиндомом скоро једнак проценту који се повезује са другим антипсихотицима, лек је враћен на европско тржиште. Управа за храну и лекове (енг. Food and drug administration) и даље забрањује употребу сертиндола у САД. Сертиндол је данас доступан у преко 60 земаља широм света, под називом Сердолект и Серлект (овалне, биконвексне таблете од 4, 12, 16 и 20 mg). Таблете се чувају у оригиналном паковању, на температури испод 25°C и на тамном месту. (Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 429–441.)



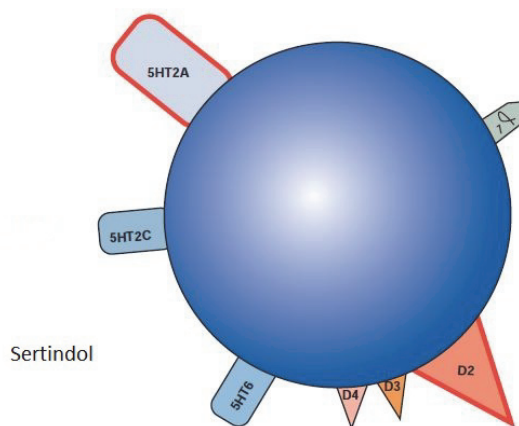
Слика 2. Сердолект

ФАРМАКОДИНАМИКА

По структури сертиндол је дериват фенилиндола и антагонист је великог броја рецептора, укључујући серотонинске рецепторе (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ и 5-HT₇), допаминске D₂ рецепторе и α₁-адренеричке рецепторе (Слика 3). Има јако мали афинитет за хистаминске H₁, холинергичке и β₂-адренеричке рецепторе. Клиничка истраживања су показала да сертиндол око сто пута селективније инхибира мезолимбичке допаминергичке неуроне у односу на допаминергичке неуроне у *substantia nigra pars compacta*. (Markowitz, J.S., Brown, C.S., Moore, T.R., 1999. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 33, 73–85.)



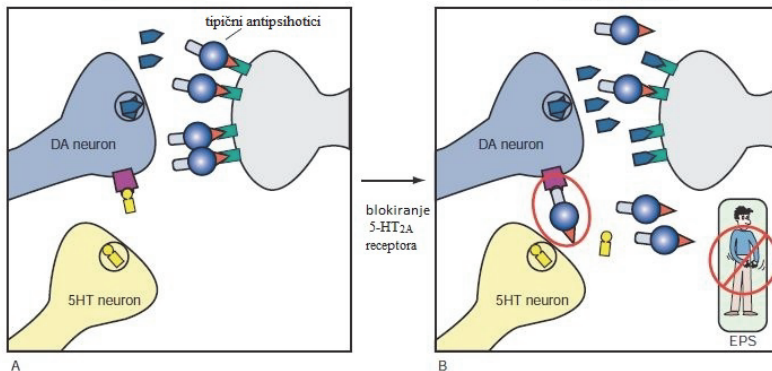
Слика 3. Структура сертиндола



Слика 4. Рецептори за које се сертиндол везује (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

Серотонински 5-HT_{2A} рецептори, за које атипични антипсихотици имају највећи афинитет, су постсинаптички и локализовани су у многим деловима нервног система. Рецептори за серотонин који се налазе у кортексу мозга су ексцитаторни, тачније повећавају лучење глутамата који, са друге стране, стимулише ослобађање γ-аминобутерне киселине (ГАБА). ГАБА је инхибиторни неуротрансмитер који смањује ослобађање допамина. Дакле, инхибицијом серотонинских рецептора другом генерацијом антипсихотика повећава се ослобађање допамина. Антагонизам серотонинских рецептора доводи до ослобађања допамина и кључан је за смањење екстрапирамидалних симптома. У случају типичних антипсихотика блокирани су само допамински рецептори. Када је блокирано око 80% допаминских рецептора долази до појаве екстрапирамидалних симптома. Атипични антипсихотици, блокажом серотонинских рецептора, повећавају ослобађање допамина, тако да је блокирано само око 60% допаминских рецептора (Слика 4). Овај механизам деловања атипичних антипсихотика објашњава смањење екстрапирамидал-

них симптома. (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)



Слика 5. А) Инхибиција само D₂ рецептора карактеристична за типичне антипсихотике Б) Инхибиција 5-HT_{2A} рецептора атипичним антипсихотичима повећава ослобађање допамина; нема екстрапирамидалних симптома (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

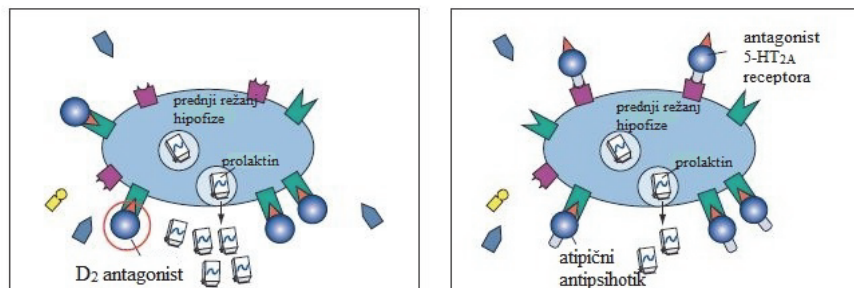
Антагонизам серотонинских рецептора смањује и концентрацију пролактина. Повећана концентрација пролактина доводи до појаве нежељених симптома као што су гинекомастија, аменореја. Серотонин и допамин имају реципрочну улогу у регулацији ослобађања пролактина. Допамин везивањем за D₂ рецепторе инхибира ослобађање, док везивање серотонина за 5-HT_{2A} рецепторе стимулише ослобађање пролактина. Када су блокирани само допамински рецептори, у случају типичних антипсихотика, спречена је инхибиција ослобађања пролактина чиме расте његова концентрација. Атипични антипсихотичи блокирањем и серотонинских рецептора смањују концентрацију пролактина (Слика 5). У пракси, сви атипични неуролептици не редукују ослобађање пролактина у истој мери, док неки уопште не инхибирају његово ослобађање. (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сертиндол је бели прах, нерастворан у води. Растворан је у 0,2 М сирћетној киселини, дихлорметану и слабо растворан у етанолу. Препоручена иницијална доза лека је 4 mg дневно. Доза се повећава за 4 mg сваких 4-5 дана, док се не достигне доза од 12-20 mg лека дневно. У изузетним случајевима, даје се доза од 24 mg

сертиндола дневно. Релативно добро се апсорбује када се узима оралним путем. Биодоступност лека, када се узима орално је 75%. (David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 20 (3), 234-251.) Храна и други лекови не утичу на апсорпцију сертиндола. Око 99,5 % лека се везује се за протеине плазме, примарно за албумин и α₁-кисели гликопротеин. Максимална концентрација лека у плазми је 10 часова након уноса у организам. Лако пролази кроз крвно-мождану баријеру и плаценту. (Markowitz, J.S., Brown, C.S., Moore, T.R., 1999. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 33, 73-85.)

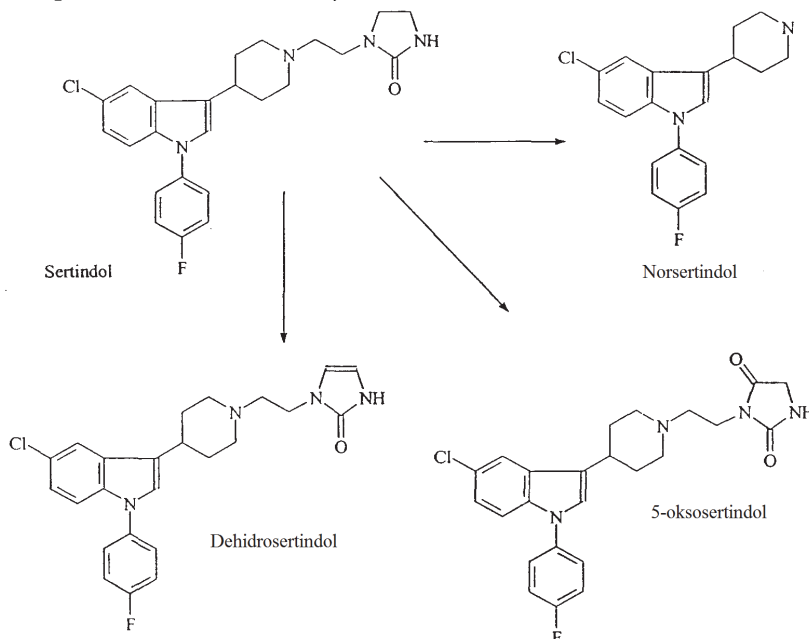
Лек се метаболише у јетри, цитохром P450 изоензимима CYP2D6 и CYP3A4, са полуживотом од 3 дана. Метаболише се хидроксилацијом имидазолидиновог прстена на позицијама 4 и 5, Н-алкилацијом и 1,2-хидридним премештањем. У плазми су идентификована два метаболита: дехидросертиндол (оксидација ими-



Слика 6. Конвенционални антипсихотичи су D₂ антагонисти и спречавају инхибиција ослобађања пролактина (лево), док су атипични антипсихотичи антагонисти и серотонинских рецептора чиме смањују концентрацију пролактина (десно) (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

дазолидиноноског прстена) и норсетиндол (Н-деалкилација). Показано је да метаболити немају физиолошки значајно дејство. Сертиндол и његови метаболити се елиминирају углавном преко фецеса, са временом елиминације од 53 до 102 сата. Остатак се излучује преко урина (око 4% као сертиндол и 1% као метаболити). (3) Истраживања су показала да пол, старост и раса пацијената значајно не утичу на фармакокинетику сертиндола. С обзиром на начин метаболисања лека, администрација неких инхибитора ензима из цитохром P450 фамилије, као што је антидепресив флуоксетин, доводи до повећања концентрације сертиндола у плазми. Такође, не препоручује се узимање сертиндола истовремено са еритромицином и верапамилом који су потентни инхибитори CYP 450 фамилије. Истовремена администрација са еритромицином повећава концентрацију сертиндола у плазми за 15%.

(David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. CNS Drugs. 20 (3), 234-251.) Са друге стране, истовремено узимање лекова који повећавају активност CYP фамилије ензима, смањују концентрацију сертиндола у плазми. Такав лек је карбамазепим, који се користи за лечење биполарног поремећаја. Код пацијената који имају проблема са јетром треба водити рачуна о ефективним дозама лека. Фармакокинетика сертиндола је непромењена код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, с обзиром на начин елиминације метаболита лека. (2)



Слика 7. Метаболити сертиндола (Т.Р. Јерусси-US Patent 6, 489, 341, 2002)

КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ

Клиничка ефикасност неког антипсихотика се одређује на основу броја смањења симптома са одређених листа: PANSS (енг. Positive and Negative Syndrome Scale), CGI (енг. Clinical Global Impression), BPS (енг. Brief Psychiatric Scale). Испитује се смањење позитивних и негативних симптома шизофреније, као и осталих симптома који се јављају код општих патопсихолошких стања. Смањена појава екстрапирамидалних симптома у случају друге генерације антипсихотика се објашњава њиховом мањом селективношћу ка допаминским рецепторима.

Сертиндол се показао значајно ефикасним у смањењу екстрапирамидалних симптома у односу на друге неуролептике. Дуготрајна терапија сертиндолом (24 mg дневно) доводи до смањења симптома и до 17% у односу на халоперидол (10 mg дневно). (Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 6, 429-441.) Једно од истраживања која су поредила ефикасност сертиндола и рисперидона није показало значајно велику разлику у смањењу екстрапирамидалних симптома између два лека. Друга истраживања ипак указују на веће смањење екстрапирамидалних

симптома у случају сертиндола (36,2% у односу на 20,8% за рисперидон). Такође, показано је да сертиндол не повећава концентрацију пролактина у плазми изнад нормалне вредности. (David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. CNS Drugs. 20 (3), 234-251.)

Когнитивна дисфункција је један од најпорежавајућих симптома шизофреније који временом доводи до прогресије болести. Утицај друге генерације антипсихотика на побољшање когниције у третману шизофреније је предмет многих истраживања. Досадашње студије су показале да је утицај атипичних антипсихотика прилично варијабилан, неких лекови доводе до побољшања, а неки до погоршања симптома. Један од најчешће коришћених тестова за испитивање утицаја антипсихотика на когнитивне способности је Морисов водени лабиринт. Апаратуру чини базен направљен од истог материјала као и базен се потапа 2 cm испод површине воде, остајући „невидљива“ током експеримента. Током тренинга експерименталне животиње, мишеви или пацови, уче да се након спуштања у базен што брже и ефикасније оријентишу и нађу пут до платформе која је уједно и излаз из њима неубичајне водене средине. Након тренинга, изводи се тест у којем се процењује меморија, учење

и пажња. Две преклиничке студије су показале да третман мишева сертиндолом три недеље није довео до смањења когнитивних способности у Морисовом тесту, за разлику од клозапина и рисперидона. Друга студија која је поредила ефикасност сертиндола са халоперидолом (прва генерација антипсихотика) је показала побољшање способности у случају сертиндола. Позитронска емисиона томографија (енг. Positron emission tomography, PET) је показала веће преузимање 18-флуорорезоксиглукозе (ФДГ) у префронталном кортексу код пацијената који су користили сертиндол, у односу на халоперидол. Побољшање когнитивних способности објашњава већом селективношћу сертиндола за кортикалне и лимбичке рецепторе. (Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat 6, 429-441.)

Суицид је један од најчешћих узрока смрти људи оболелих од шизофреније. Ризик од самоубиства је највећи у прве две године болести и смањује се, услед хоспитализације и лечења пацијената. Пацијенти који користе сертиндол као терапију имају мањи ризик од покушаја самоубиства, у односу на пацијенте који користе неке друге атипичне антипсихотике, нпр. рисперидон. Рисперидон има већу селективност ка D₂ ре-

цепторима, што доводи до појаве екстрапирамидалних симптома као што су дисфориа (осећај емоционалне и менталне nelaгодности, туге, очаја, или безнадежности) и акатизија (нервoзни покрети). Овај механизам објашњава повећан ризик од суицида. (Crocq, M.A., Naber, D., Lader, M.H., Thibaut, F., Drici, M., Everitt, B., Hall, G.C., Le Jeunne, C., Mittoux, A., Peuskens, J., Priori, S., Sturkenboom, M., Thomas, S.H.L., Tanghøj, P., Toumi, M., Mann, R., Moore, N.D., 2010. Suicide attempts in a prospective cohort of patients with schizophrenia treated with sertindole or risperidone. *European Neuropsychopharmacology* 20, 829–838.)

Схизофренија је болест која утиче и на социјални живот пацијената. Одговори пацијената на терапију антипсихотицима су различити и често долази до даље прогресије болести уколико се симптоми не лече адекватно или уколико су нежељени ефекти лекова неподношљиви за пацијента. Увођење сертиндола у терапију, уместо других атипичних антипсихотика, доводи до побољшања позитивних и негативних симптома схизофреније. Побољшањем квалитета живота пацијената значајно се смањује број хоспитализованих пацијената, а самим тим и трошкови лечења. (Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 429–441.) Такође, код пацијената који су користи сертиндол је мањи ризик од релапса, за разлику од оних који су користили халоперидол и оланзапин. (David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 20 (3), 234–251.)

Тестови антиоксидативне активности су показали да сертиндол доводи до значајног смањења активности каталазе. Повећана концентрација водоник пероксида доводи до настајања прооксидативне средине и слободног радикалских врста које оштећују ћелију. Није показан значајан утицај сертиндола на антиоксидативну активност глутатион редуктазе (GP), док је нађена негативна корелација између сертиндола и активности глутатион пероксидазе (GsH-PX) и супероксид димутаза (SOD1). За разлику од сертиндола, кветијапин (Сероквел) и ариприразол (Ариприпекс), такође атипични антипсихотици, повећавају активност антиоксидативних ензима, нарочито SOD1 смањујући инхибицију ензима водоник пероксидом. (Miljević, Č., Nikolić-Kokić, A., Nikolić, M., Niketić, V., Spasić, M.B., Lečić-Toševski, D., Blagojević, D., 2013. Effect of atypical antipsychotics on antioxidant enzyme activities in human erythrocytes (in vitro study): ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS, ANTIOXIDANT ENZYMES. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 28.)

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ

С обзиром да антипсихотици имају малу селективност само ка једној групи рецептора, терапија овим лековима има за последицу низ нежељених ефеката као што су екстрапирамидални симптоми, сексуалне дисфункције, повећање концентрације пролактина,

повећање телесне тежине. Увођење друге генерације антипсихотика, која се везује и за серотонинске рецепторе, је направила револуцију у лечењу схизофреније. Атипични антипсихотици имају већу селективност ка серотонинским рецепторима у односу на допаминске, чиме су значајно смањени екстрапирамидални симптоми.

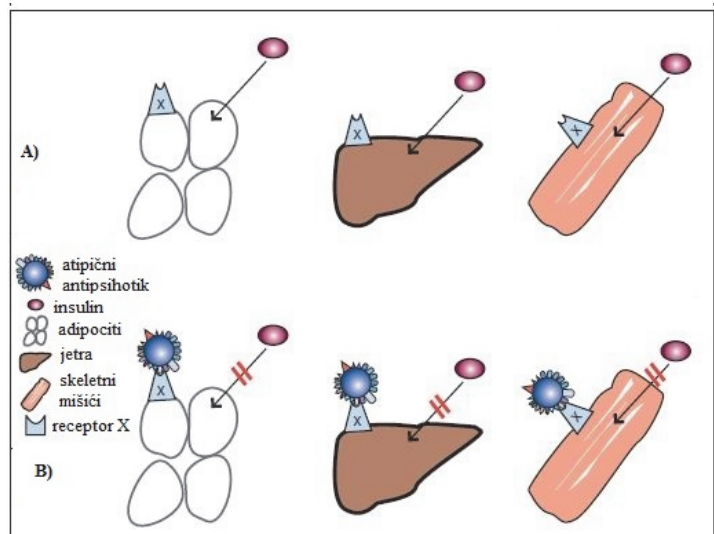
Крајем двадесетог века, сертиндол се повлачи из продаје јер се сматрало да изазива срчане сметње које су фаталне по пацијенте. Утицај сертиндола на рад срца је испитиван у многим преклиничким и клиничким студијама. Заправо је за већину антипсихотика показано да имају електрофизиолошки утицај на рад срца и да доводе до продужавања QT-интервала. QT интервал у електрокардиограму (ЕКГ) је интервал од почетка Q зупца до завршетка T таласа и еквивалент је акционог потенцијала комора, тј. њихове деполаризације и реполаризације. Нормалне вредности QT-интервала су до 440 ms, а вредности 440–460 ms код мушкараца и 440–470 ms код жена сматрају се граничним. Продужени QT интервал може бити праћен настанком синкопа, срчаног застоја и синдромом изненадне срчане смрти. Сертиндол је означен као нови атипични антипсихотик који има највећи ризик за изазивање неправилног рада срца, праћен зипрасидоном и рисперидоном. Лек је потентни инхибитор hERG гена (енг. human Ether-à-go-go-Related Gene) који кодира за алфа субјединицу канала за калијум. Инхибиција синтезе канала за калијум објашњава механизам продужавања QT-интервала. *In vitro* и истраживања спроведена на животињама су показала да сертиндол делује и као антиаритмик. Утицај сертиндола на рад срца се објашњава блокирањем канала за натријум и калцијум, као и блокирањем α₁-адренеричких рецептора, слично механизму деловања антиаритмика. Краткотрајна истраживања су показала да је учесталост појаве QT-интервала већег од 500 ms, при коришћеној терапеутских доза сертиндола, јако мала (0,02%). У дуготрајној студији, око 8% пацијената који су користили дозу сертиндола од 24 mg дневно су имали QT-интервал већи од 500 ms. (David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 20 (3), 234–251.) Истраживања која су спроведена на пацијентима без претходних срчаних проблема су показала да сертиндол значајно продужава QT-интервал, али да ризик од изненадне смрти није велики. Сертиндол не би требали користити људи са кардиоваскуларним тежбама (кардијачна хипертрофија, аритмија или брадикардија). Користи се углавном код људи који су толерантни или који не одговарају на терапију другим неуролептицима. (Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 429–441.)

Код пацијената оболелих од схизофреније чешће се јавља метаболички синдром. Метаболички синдром је назив за скуп фактора који доводе до појаве *габелтес меллишус* типа ИИ (НДДМ) и кардиоваскуларних обољења. Карактерише га инсулинска резис-

тентност, гојазност, нарочито у пределу абдомена, хипертензија, абнормално висока вредност триглицерида и ЛДЛ, низак ХДЛ, благо повећана концентрација глукозе у крви. Људе са метаболичким синдромом карактерише и абнормална коагулација крви (повећана концентрација фибриногена) и инфламација (повећана концентрација Ц-реактивног протеина). Повећан ризик од појаве метаболичког синдрома код пацијената оболелих од шизофреније је и даље предмет истраживања, нарочито улоге друге генерације антипсихотика у појави овог поремећаја. Смањење ризика од појаве метаболичког синдрома је постао приоритет у клиничкој пракси, као и развоју нових лекова. Поређени су пацијенти који су пет година лечени првом генерацијом неуролептика и пацијенти који су користили другу генерацију антипсихотика као терапију исти

временски период. На почетку терапије није било значајне разлике у настанку метаболичког синдрома, обе групе пацијената су имале сличну тежину и индекс телесне масе (енг. body mass index, BMI). Након терапије која је трајала три године дошло је до повећања телесне тежине код пацијената. Значајније повећање тежине имали су пацијенти који су користили атипичне неуролептике са просечним повећањем тежине од 11,8 kg. Повећање телесне тежине је пратила и пет пута чешћа појава метаболичког синдрома. Узимање дозе од 24 mg/дан, током 12 месеци, доводи до пораста тежине за 5 kg, а самим тим и до повећаног ризика од настанка метаболичких поремећаја. (De Hert, M., Schreurs, V., Sweers, K., Van Eyck, D., Hanssens, L., Šinko, S., Wampers, M., Scheen, A., Peuskens, J., van Winkel, R., 2008. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 101, 295–303.) Показано је да сертиндол доводи до повећања нивоа холестерола у плазми. Код 12% пацијената су се јавиле повишене вредности триглицерида, док се само код 4% пацијената јавила повишена вредност глукозе. (David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 20 (3), 234-251.)

Тачан механизам настајања метаболичког синдрома није познат. Једна од хипотеза настајања подразумева постојање одређених рецептора, названих рецептори H, на површини ткива који доводе до инсулинске резистенције. Такође, механизам између настајања метаболичког синдрома и коришћења друге генерације антипсихотика није утврђен. Претпоставља се да везивање антипсихотика за рецепторе H на јетри, скелетним мишићима и адипозном ткиву доводи до резистенције на инсулин. Пацијенти који користе сертиндол, а дијагностификован им је дијабетес, би се требали редовно контролисати на повећану концентрацију глукозе у крви. (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)



Слика 8. А) Настанак инсулинске резистенције повезује се са постојањем рецептора H на ткивима Б) Једна од хипотеза је да везивање антипсихотика за рецепторе H доводи до појаве метаболичког синдрома (Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.)

При дужем третману сертиндролом долази до појаве дискинезије, услед хроничне блокаде допаминских рецептора у базалним ганглијама. Ако се појаве знакови дискинезије, требало би смањити дозу или престати узимати лек. Сертиндол, као и други антипсихотици, могу да делују инхибиторно на агонисте допаминских рецептора које се користе за лечење Паркинсонове болести.

Блажи симптоми као што су мучнина, вртоглавица, знојење, инсомнија и сексуална дисфункција су примећени код узимања сертиндола као терапије. Ефекат лека на сексуалну функцију је реверзибилан и последица је блокирања α_1 -адренеричких рецептора. Излагање сертиндолу током трећег триместра трудноће може довести до појаве екстрапирамидалних неуролошких поремећаја. Испитивања на животињама нису показала тератогене ефекте на плод, што је јако битно је лако пролази кроз плаценту. Испитивања канцерогености сертиндола на животињама, коришћењем скоро дуплих доза у односу на човека, су показала повећану инциденцу тумора дојки, панкреаса и хипофизе. (Brown, C.S., Markowitz, J.S., Moore, T.R., Parker, N.G., 1999. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 33, 210–217.)

ЗАКЉУЧАК

Сертиндол је антипсихотик друге генерације који се показао успешним у третману шизофреније. Доводи до побољшања и позитивних и негативних симптома. Добро је толерисан од стране пацијената, има мало нежељених ефеката. С обзиром да има мали афинитет ка мускаринским и хистаминским X_1 рецепторима не доводи до седације оболелих. Један је од малог броја антипсихотика који доводе до побољшања ког-

нитивних способности. Продужавање QT-интервала срчаног рада је један од нежељених ефеката који би могао довести до смањеног коришћења лека у терапији. Праћење срчаног пацијента са кардиоваскуларним проблемима је обавезно при коришћеној сертиндола.

Спроведен је мали број истраживања који пореде сертиндол са другим атипичним антипсихотикима. Најчешће су рађене студије које га пореде са халоперидолом и риспериδοном. Бољи резултати добијени у односу на халоперидол, антипсихотик прве генерације, нису изненађујући, док је боље побољшање симптома у односу на рисперидон охрабрујуће. Потребна су даља истраживања која би упоредила ефективност сертиндола и других атипичних антипсихотика (клозапин, оланазепин).

Abstract

SERTINDOLE: PHARMACODYNAMICS, PHARMACOKINETICS, CLINICAL EFFICIENCY, SIDE EFFECTS

Kristina M. LUKIĆ, student of biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

Schizophrenia is a serious disorder which affects how a person thinks, feels and acts. People with schizophrenia may have difficulty distinguishing between what is real and what is imaginary; may be unresponsive or withdrawn, and may have difficulty expressing normal emotions in social situations (positive and negative symptoms). There are two types of medications for treatment of this complex disease: typical antipsychotics (first generation) and atypical antipsychotics (second generation). Sertindole, as an atypical antipsychotic, acts as antagonist of dopamine and serotonin receptors. Patients treated with sertindole showed significant improvement in both negative and positive disease symptoms. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical efficiency and side effects of medication are discussed in this article.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Stephen M. Stahl (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. New York: Cambridge University Press. 147-237.
2. Cincotta, S.L., Rodefer, J.S., 2010. Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 429-441.
3. Markowitz, J.S., Brown, C.S., Moore, T.R., 1999. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 33, 73-85.
4. Brown, C.S., Markowitz, J.S., Moore, T.R., Parker, N.G., 1999. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 33, 210-217.
5. De Hert, M., Schreurs, V., Sweers, K., Van Eyck, D., Hanssens, L., Šinko, S., Wampers, M., Scheen, A., Peuskens, J., van Winkel, R., 2008. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 101, 295-303.
6. Crocq, M.A., Naber, D., Lader, M.H., Thibaut, F., Drici, M., Everitt, B., Hall, G.C., Le Jeune, C., Mittoux, A., Peuskens, J., Priori, S., Sturkenboom, M., Thomas, S.H.L., Tanghøj, P., Toumi, M., Mann, R., Moore, N.D., 2010. Suicide attempts in a prospective cohort of patients with schizophrenia treated with sertindole or risperidone. *European Neuropsychopharmacology* 20, 829-838.
7. T.P. Jerussi-US Patent 6, 489, 341, 2002
8. David Murdoch, Gillian M. Keating. (2006). Sertindole A Review of its Use in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 20 (3), 234-251.
9. Miljević, Č., Nikolić-Kokić, A., Nikolić, M., Niketić, V., Spasić, M.B., Lečić-Toševski, D., Blagojević, D., 2013. Effect of atypical antipsychotics on antioxidant enzyme activities in human erythrocytes (*in vitro* study): ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS, ANTIOXIDANT ENZYMES. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 28.



Марко С. ПЕШИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ, Ненад С. КРСТИЋ, Департаман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу, (e-mail: marko.pesic89@yahoo.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ ЦИНКА

Цинк је диометал који има есенцијалну улогу у расту и развоју код свих облика живота. Припада групи биоелемената који се у човековом телу налазе у истрајивима. Биолошки је диван метал, са стабилношћу и каталитичком улогом у великом броју ензима.

Хемизам Zn^{2+} јона у биолошким системима резултат је његове способости да као умерено јака Lewisова киселина формира асоцијате и координатне комплексе шетраедарске симетрије са деловима диомолекула преко атома кисеоника, азота или сумпора. Карактеристика стабилности, која је последица електронске конфигурације $Zn^{2+}: [Ar] 3d^{10}$.

Цинк је заступљен у више од 300 металoenзима различитих класа, у којима има структурну или катализујућу улогу.

Неактиван је у редокс процесима, са великом брзином измене лиганада и флексибилном координационом геометријом. Учествује у регулацији транскрипције и трансляције генетског кода.

Код сисара овај биоелемент регулише рад и развиће нервног система, као и имуног система; има улогу у превенцији заразних болести и учествује у регулацији хормонске активности.

НАЛАЖЕЊЕ И ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЦИНКА

Цинк је умерено распрострањен у Земљиној кори, са просечним учешћем од $(5,2-8,0) \times 10^{-3}\%$, тако да не спада међу 20 најзаступљенијих елемената. [1] Прати-

лац је неких других елемената, па се налази у сулфидним лежиштима олова и бабра. Јавља се у облику сулфидних, силикатних и карбонатних руда. Најпознатији минерали цинка су: *цинкиит* – ZnO , *франклиниит* – $ZnFeO_4$, *смиџсонит* – $ZnCO_3$, а најраспрострањенији ZnS јавља се у модификацијама *сфалерит* и *вурциит*.

Цинк је заступљен биоелемент у биљном и животињском свету. Растворне форме цинка су лако доступне биљкама и усвајање овог метала од стране биљака линеарно је зависно од његове концентрације у земљишту. Степен апсорпције је различит код различитих врста биљака, па неке биљке могу послужити као индикатори присутности цинка у земљишту. Биљке акумулирају цинк у својим вршним деловима и корену, па преко ланца исхране долази до животиња и човека. [2]

Намирнице које се истичу по садржају овог метала су остриге, црвено месо, риба, јаја, млечни производи, житарице и поврће (Табела 1). [3] Код одраслог човека цинк се јавља са просечним садржајем од 2 до 3 грама, те представља други по заступљености *d*- елемент који се налази у траговима, после гвожђа. [4]

Табела 1. Просечан садржај цинка (mg/kg) у неким животним намирницама које се гаје на територији Србије [1]

НАМИРНИЦА	САДРЖАЈ (mg/kg)
Зелена салата	55
Репа	35
Пасуљ	35
Кукуруз	30
Шаргарепа	24

У киселој и оксидујућој средини долази до растварања минерала цинка и формирања његове покретне форме у виду слободног јона или у форми хидратисаног комплекса, најчешће преко кисеоничних везивних места разноврсне органске материје земљишта. [5,6]

Двовалентни Zn^{2+} јон је неактиван у редокс процесима, на супрот јонима гвожђа, мангана или бабра. Са d^{10} електронском конфигурацијом (Zn^{2+} : $[Ar] 3d^{10}$) не показује апсорпциону спектралну активност због одсутности *d-d* прелаза, што ограничава примену спектралних техника у проучавању присуства и улоге овог јона у живом свету. Биолошка активност цинка условљена је његовом структуром и особинама. [7,8]

ЦИНК У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

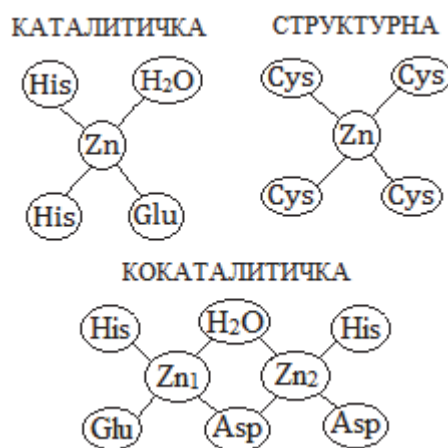
Цинк је код човека присутан у ћелијама и свим метаболички активним ткивима и органима. Највећи део укупног Zn се налази у мишићима и костима, док је остатак распоређен у јетри, панкреасу, кожи, бубрезима и нервном систему. Интрацелуларно је присутно 95% цинка. На пример, концентрација овог елемента у еритроцитима је око 10 пута већа него у плазми, преваходно због учешћа у ензиму карбоанхидрази. [3]

У организам се уноси храном, углавном везан за протеине. Ресорпција се обавља у дигестивном тракту, а кроз крв се преноси везан за албумине плазме. Из организма се излучује преко уринарног и дигестивног тракта. [9] Препоручени дневни унос је 11 mg/дан за мушкарце и 8 mg/дан за жене, док се строгим вегетаријанцима саветује 50% већи унос од поменутог. [3]

ЕНЗИМИ

Цинк је једини биоелемент који је заступљен у свих шест најбитнијих класа ензима: *оксигоредуктаза* (супероксид-дисмутаза), *трансферазе* (РНК-полимераза), *хидролазе* (карбокси-пептидаза А), *изомеразе* (фосфоманоза-изомераза), *лиазе* (карбоанхидраза) и *лијазе* (пируват-карбоксилаза). Такође, заслужан је за појаву карактеристичних сегмената, налик прстима, у бројним протеинима за регулацију транскрипције са ДНК на РНК. [4,10]

Јон цинка у протеинима постоји у облику комплексних фрагмената и има неку од следећих улога: каталитичку, структурну или кокаталитичку (слика 1). Потпуно попуњени $3d$ подниво утиче на одсуство стабилизационих ефеката лигандног поља на комплексе цинка, па геометрију ових координационих једињења условљава искључиво величина и наелектрисање лиганда. Цинк показује велику флексибилност у координационој геометрији. Ипак, већина цинк-зависних протеина показује тетраедарску координацију овог јона. Zn^{2+} јон је релативно "добра" тврда Lewis-ова киселина (само је Cu^{2+} "боља" Lewis-ова киселина), тако да интеракције остварује преко атома кисеоника из воде или аминокиселинских остатака делова протеина (најчешће из Asp, Glu), азота (His) и сумпора (Cys). [4,10] У току ензимске активности Zn^{2+} јон се може наћи и у тригонално-бипирамидалној координацији, са координационим бројем 5. [7]



Слика 1. Прва координациона сфера јона Zn^{2+} ензимског система у коме се налази, у зависности од улоге коју обавља

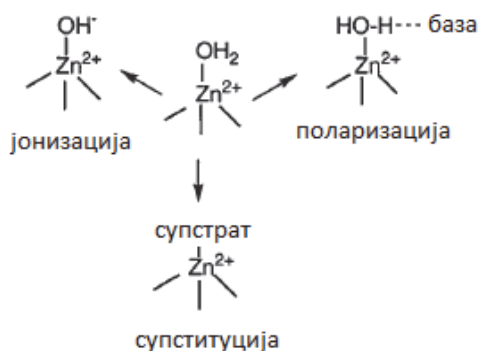
Према функцији коју обављају у организму ензими цинка припадају различитим класама. Пептидазе и амидазе учествују у раскидању амидних веза; овде спадају пептидазе термолитин и карбокси-пептидаза, као и β -лактамазе (отварају четворочлане β -лактамске прстене пеницилина). Металопротеиназе матрикса

разграђују компоненте екстрацелуларног матрикса, као што је колаген. Посебну групу чине ензими који учествују у раскидању фосфодиестарских веза ДНК и РНК. [4]

МОНОНУКЛЕАРНИ ЕНЗИМИ ЦИНКА

Први ензим цинка је откривен 1940. (карбоанхидраза), а наредни 1955. године (карбокси-пептидаза А) и о овим ензимима данас има највише литературних података. [11] Каталитички активни Zn^{2+} јон у тетраедарској координацији везан је са три донор атома из протеина, најчешће преко азота у His или тиолатне групе у Cys. Четврто координационо место заузима молекул воде: $(XYZ)Zn^{2+}-OH_2$. На особине и активност ензима осим врсте лиганда утиче и њихов положај у секвенци протеина. [4]

Механизам деловања мононуклеарних ензима цинка последица је понашања молекула воде из прве координационе сфере (слика 2). Један од могућих реакционих путева активног центра ових ензима је јонизација H_2O , након чега цинк бива координисан хидроксилним анионом (карбоанхидраза). Друга два начина деловања су поларизација базом (у карбокси-пептидази) и супституција $-OH_2$ лиганда неким супстратом (као код алкил-фосфатазе). Zn^{2+} је јак електрофилни катализатор који активира молекул воде за нуклеофилни напад, поларизује карбонилну групу везе која се раскида и стабилизује негативно наелектрисање прелазног стања. [4]



Слика 2. Реакциони путеви ензима цинка, узимајући у обзир само прву координациону сферу метала

КАРБОАНХИДРАЗА

Многи физиолошки процеси захтевају брзо успостављање равнотеже између CO_2 , HCO_3^- и H_2CO_3 и то при неутралним и слабо базним рН вредностима. Успостављање ове равнотеже је спор и захтеван процес који карбоанхидраза убрзава око 10^6 пута. [11]

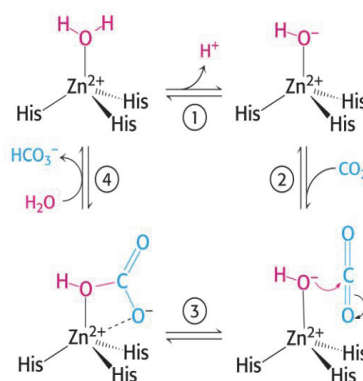


Карбоанхидраза (молекулска маса око 30000 Da) представља пример цинк-зависног ензима који у координационој сфери метала има хидроксилни јон настао јонизацијом молекула воде. Хидроксилни јон је

добар нуклеофил и погодан за напад на парцијално позитивно наелектрисани угљеник из CO_2 . Zn^{2+} јон лежи на дну конусног удубљења од 15 \AA и везан је за протеин преко три различита His остатка, док четврто место у координационој сфери припада молекулу воде. Вода гради водоничну везу са Thr остатком, који је даље повезан са остатком Glu, такође преко водоничне везе. [4]

Механизам дејства карбоанхидразе се може приказати у неколико корака (слика 3):

1. депротоновање молекула воде, процесом који омогућује база His64. Аминокиселински остаци удубљења у коме се налази Zn^{2+} снижавају иначе много виши рКа ($ZnOH_2$) на око 7. Функцију базе обавља His64, који је предалеко од метала да би директно уклонио протон, па се сматра да се депротоновање одвија преко два молекула воде, који формирају мрежу водоничних веза која делује као носач протона и поларизује карбонилну везу
2. Хидроксилни јон везан за цинк нуклеофилно напада супстрат угљен-диоксида и генерише хидрогенкарбонатни интермеђијер $[(His)_3Zn-OH---CO_2] \rightarrow [(His)_3Zn-OCO_2H]^+$
3. Овај интермеђијер бива замењен молекулом воде, отпуштајући бикарбонат. На овај начин се комплетира каталитички циклус.



Слика 3. Механизам деловања карбоанхидразе

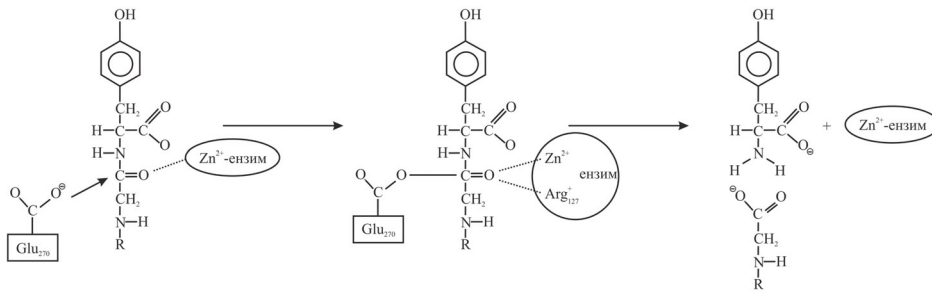
Zn^{2+} јон има кључну улогу у овом процесу, његова шаржа чини везу О-Н киселијом него што је у слободној води, па је могуће генерисати нуклеофил чак и при неутралном рН, а не при рН=10 што је очекивана вредност рН за депротонизацију воде. [11]

КАРБОКСИ-ПЕПТИДАЗЕ И ТЕРМОЛИЗИНИ

Највећи број ензима цинка укључен је у реакције хидролизе, често са раскидањем пептидне везе. Карбокси-пептидазе су егзопептидазе, које уклањају аминокиселине са карбоксилног краја протеина, а посебан афинитет показују ка пептидима чији се ланац завршава ароматичном или алифатичном аминокиселином са рачвом. Конформација молекула је таква да се формира жлеб у коме се налази Zn, и један цеп близу овог места, који може прихватити велики неполарни бочни ланац. [10,11] Термолизини представљају

ендопептидазе, које раскидају пептидне везе у средини полипептидног ланца. Оба ова ензима имају скоро идентична активна места са два His и једним Glu остатком као лигандима везаним за Zn^{2+} . Показало се да Glu остатак може бити везан као монодентатни (четврта координација је са H_2O) и бидентатни лиганд. [4]

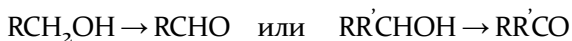
У карбокси-пептидази А (приближна маса 34600 Da) цинк је везан за донор атом (азот или кисеоник) из His69, Glu72 и His196, као и за молекулу воде, који може бити супституисан. Карбонилни угљеник пептидне везе је у контакту са Glu270. Могући механизам деловања подразумева хидролизу пептидне везе „нападом“ хидроксилног анјона везаног за цинк или се овај процес одвија супституцијом молекула воде у сфери цинка атомом кисеоника карбонилне групе пептидне везе (слика 4). Цинк у овом процесу учествује два пута као Lewis-ова киселина: једном мења киселост везе Zn-OH₂, па се формира OH⁻ нуклеофил и други пут, када веже и поларизује карбонилну групу. [4]



Слика 4. Механизам дејства карбокси-пептидазе А

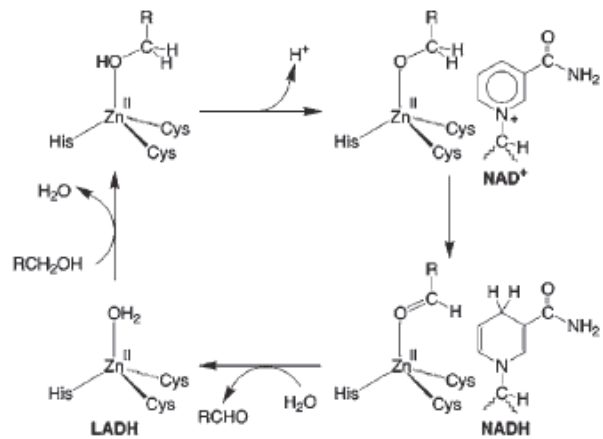
АЛКОХОЛ-ДЕХИДРОГЕНАЗА

Алкохол-дехидрогеназа је представник класе ензима цинка који катализују редокс процесе, у овом случају оксидацију примарних и секундарних алкохола до одговарајућих алдехида и кетона:



Алкохол-дехидрогеназа из јетре сисара је димерни протеин, чија свака подјединица садржи по два Zn^{2+} јона, а само један од њих је каталитички активан. Каталитички активан јон цинка има деформисану тетраедарску структуру, на чијим се роњевима налази један His и два Cys остатка. Остала три Zn^{2+} јона имају структурну улогу и координисани су тетраедарски са четири Cys остатка [Cys₄Zn]. [4] Улога цинка у реакцијама дехидрогенизације је да помогне депротонизацију алкохола, као и да повећа шансе за трансфер хидрида алкоксидног интермедијера.

Механизам активности започиње супституцијом молекула воде везаног за Zn^{2+} долазећим алкохолним супстратом. Депротонизација координисане алкохолне групе обухвата интермедијер у виду алкоксида цинка, који врши трансфер хидрида на NAD⁺ и даје алдехид везан за цинк и NADH. Молекул воде супституише алдехид и формира почетни активни центар, а NADH бива уклоњен, комплетирајући тако каталитички циклус (слика 5).



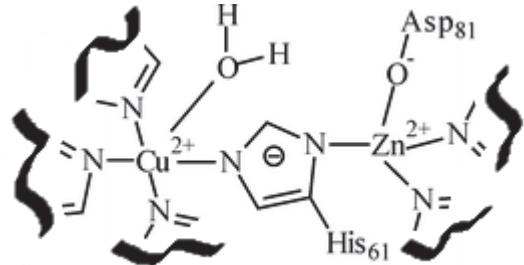
Слика 5. Механизам деловања алкохол-дехидрогеназе

ПОЛИНУКЛЕАРНИ И КОКАТАЛИТИЧКИ ЕНЗИМИ ЦИНКА

Цинк је заступљен и у полинуклеарним ензимима, најчешће бинуклеарним. У овим структурама јони метала су просторно блиски, чак је код вели-

ког броја ензима детектовано присуство мостног лиганда између њих. Мост је обично Asp остатак протеина, који је понекад супституисан молекулом воде. Неки од ових протеина садрже искључиво јоне цинка, док се у другима јављају и други метали, превасходно Cu (супероксид-дисмутаза), Fe (љубичасте киселе фосфатазе) и Mg (алкална-фосфатаза и аминокиселина-пептидаза сочива). [4]

Cu-Zn супероксид-дисмутаза (CuZnSOD) је пример мултинуклеарног ензима цинка који има His као мостни лиганд (слика 6).



Слика 6. Прва координациона сфера око метала у Cu-Zn супероксид-дисмутази

CuZnSOD разграђује супероксидне анјоне до кисеоника и водоник-пероксида. Цинк има структурну улогу, док бакар каталише редокс процесе. Недостатак Zn^{2+} у овом ензиму изазива стечене и наследне неуродегенеративне болести (нпр. склерозу), што потврђује есенцијалност цинка иако нема каталитичку улогу. Механизам дејства CuZnSOD може се представити преко реакција:



У динуклеарне ензиме цинка спадају и метало- β -лактамазе, бројне аминокиселинске пептидазе и алкил-фосфатазе.

МЕТАЛОТИОНИНИ

Металотионици су протеини релативно мале молекулске масе (6000 - 10000 Da) изоловани из сисара, зглавцара, плесни, квасца. Једна трећина аминокиселинских остатака ових полипептида су цистеински остаци, па металотионици имају велики капацитет реверзибилног везивања метала који имају афинитет као тиолатним лигандима (Zn, Cu, Cd, Pb, Hg). Ова особина омогућава транспорт и одржавање интрацелуларне концентрације цинка. [3] Металотионици налазе употребу у детоксикацији, особито код тровања кадмијумом. [11]

ТОКСИЧНОСТ И ЛЕКОВИ

Цинк је неопходан при расту и развоју, а има и терапеутске и превентивне ефекте на неке заразне болести. Смањује време трајања прехладе код људи. Овај биометал учествује у регулацији хормонске (тестостерон, T_4 , ендокрини панкреас) и активности имуног система. [12] Недостатак цинка неповољно утиче на регулацију аутономног нервног система, као и на развиће хипокампуса и церебелума. Даље, недостатак овог метала у организму може довести до епилептичних напада, смањене могућности адаптације на стрес, анксиозности, промена на кожи, дијареје, депресије, респираторних инфекција, алопеције. [3]

Дуготрајни унос цинка у количинама већим од препоручене дневне дозе може изазвати негативне ефекте на организам. Доводи до неуролошких и поремећаја у метаболизму гвожђа, скраћује животни век еритроцита, узрокује појаву анемије, изазива значајно повећање амилазе и липазе у серуму и глукозе у крви. [9] Количине веће од 60 mg дневно изазивају блокаду интестинале апсорпције бакра и недостатак овог биометала. [3] Нагомилавање цинка и бакра у облику можданог плака је један од главних узрочника појаве Алцхајмерове болести. [13]

Дневне потребе за цинком задовољавају се нормалним режимом исхране. Користе се и бројни дијететски суплементи цинка, у облику таблета, капсула или пастила. Ови препарати садрже цинк у облику соли, најчешће ацетата, глуконата или сулфата. У широкој употреби су и пасте на бази ZnO, које се користе за спољашњу употребу при третману алопеције, херпеса и дерматитиса. За лечење и превенцију прехлада употребљавају се хомеопатски препарати који садрже цинк-сулфат. [12]

Новија истраживања су показала да се цинк релативно успешно може користити у терапијама против малигних обољења и ХИВ-а. Овакву активност по-

казује Zn^{2+} јон хелатиран адекватним агенсима. Најбоље резултате показао је комплекс $[\text{Zn}_2(\text{AMD}3100)]^{4+}$, где је AMD3100 ознака лиганда који је бицикламског типа у коме су подјединице повезане преко бензенског прстена. [13]

МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ β -ЛАКТАМАЗА

β -лактами представљају најважнију класу антибиотика, иако је примећена повећана отпорност бактерија на исте. У највећем броју случајева, ова резистентност бактерија је последица продукције β -лактамаза, ензима који раскидају четворочлани β -лактамски прстен пеницилина, цефалоспорина и карбопенема. Познате су четири класе β -лактамаза, од којих је најскорије откривена метало- β -лактамаза (садржи динуклеарни центар Zn^{2+}). Један од цинкових јона је тетракоординисан, са сфером $[(\text{His})_3\text{Zn}(\mu\text{-OH})]$ у којој хидроксилни јон представља мост лиганд до другог јона цинка, који пак има тригонално бипирамидалну геометрију са делом $[(\text{His})(\text{Asp})(\text{X})\text{Zn}(\text{OH}_2)(\mu\text{-OH})]$, где X може бити His или Cys. [4]

ДЕЛОВИ ДНК И РНК СА ЦИНКОМ

Јон цинка је присутан у наследном материјалу. Одговоран је за појаву карактеристичних „прстастих“ сегмената у бројним протеинима за регулацију транскрипције са ДНК на РНК. Молекул TFIIIA обавља улогу транскрипционог фактора једног гена рибозомалне РНК. Овај молекул везује друга два транскрипционог фактора и РНК полимеразу III, што доводи до почетка транскрипције 5S rRNA гена. TFIIIA садржи 9 сличних низова са око 30 аминокиселинских остатака, који се понављају тандемски. $\text{Cys}_2\text{His}_2\text{Zn}$ фрагменти се јављају од 2 до 37 пута међу еукариотским факторима транскрипције, па око 1% свих протеина сисара има овај фрагмент. На овај начин се формирају петље налик на прсте, па су и добили такав назив („Fingers“). У неким „прстастим“ творевинама цинка остаци His могу бити замењени Cys ($\text{Cys}_2\text{Cys}_2\text{Zn}$), а јавља се и октаедарски распоред око централног јона (Cys_6Zn). Као и код раније поменутих ензима, структурна разноликост је заштитни знак протеина цинка. [4]

ABSTRACT

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF ZINC

Marko S. PEŠIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ, Nenad S. KRSTIĆ, Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Nis

Zinc is a biometal which has an essential role in the growth and development in all forms of life. It belongs to a group of bioelements, which has been found in trace amounts in human body. It is a biologically important metal, with stabilizing and catalytic role in a large number of enzymes.

Chemistry of Zn^{2+} ion is a consequence of the coordinative bond, in which the ion acts as a Lewis acid. It is characterized by stability, provided by the electronic configuration Zn^{2+} : $[\text{Ar}] 3d^{10}$.

Zinc is widely involved in the regulation of transcription and translation of the genetic code. This metal is found in more than 300 metalloenzymes from different classes, wherein it plays the structural and catalytic role.

Zinc is inactive in redox processes, with high-speed changes of ligands and flexible coordination geometry.

In mammals, this bioelement regulates the activity and development of the nervous system and the immune system, prevents the contagious diseases and participates in the regulation of hormonal activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kabata-Pendias A., Mukherjee A.B. (2007): Trace Elements from Soil to Human, Springer-Verlag Heidelberg, Berlin
2. Kabata-Pendias A., Pendias H. (2000): Trace Elements in Soil and Plants, CRC Press
3. Burtis C., Ashwood E., Bruns D., Sawyer B. (2008): Fundamentals of Clinical Chemistry (Tietz) - 6th edition, Saunders
4. Crichton R. (2008): Biological Inorganic Chemistry An Introduction, Elsevier
5. Радосављевић-Стевановић Н. (2014): Нови форензички аспекти примене резултата анализе система: земљиште-биометали-биоматеријали, Докторска дисертација, ПМФ Ниш
6. Јаковљевић М., Пантовић М. (1991): Хемија земљишта и вода, Научна књига Београд
7. Vallee B. L., Auld D. S. (1990): Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins, Biochemistry, 29, 5647-5659
8. Filipović I., Lipanović S. (1982): Опса и anorganska kemija, Školska kniga Zagreb
9. Крстић Н. (2013): Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима, Докторска дисертација, ПМФ Ниш
10. Voet D. and Voet J. G. (2004): Biochemistry, 3rd edition, Wiley, New York
11. Cotton, G. Wilkinson (1972): Advanced Inorganic Chemistry, John Wiley and sons
12. Walsh C. T., Sandstead H. H., Prasad A. S., Newberne P. M., Fraker P. J. (1994): Zinc: Health Effects and Research Priorities for the 1990s, Environmental Health Perspectives, vol. 102, 5-46
13. Dabrowiak J. (2009): Metals in medicine, Wiley, New York



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ



Наташа БУКУМИРИЋ (e-mail: natasa.bukumiric@gmail.com),
Весна М. АЛИВОЈВОДИЋ (e-mail: valivovodic@politehnika.edu.rs),
Шимон А. ЂАРМАТИ (e-mail: simondjar@politehnika.edu.rs)
Висока школа струковних студија, Београдска политехника

СТАВОВИ УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА О ЕЕ-ОТПАДУ И ЊЕГОВОМ ЗБРИЊАВАЊУ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

САЖЕТАК

Стилни најредак друштва условљава убрзан развој савремених технологија и намеће потребу за новијим и савременијим техничким системима што за последицу има генерисање велике количине неутиребљивих електричних и електронских компоненти. С друге стране, иновације у овој области, ајресивне маркетиншке кампање произвођача електронске опреме утичу на то да се чак и поједино исправна техника учини превазиђеном након уједињене од свега јодину или две. Како се наведено посебно везује за младе, вршено је истраживање у средњим школама у циљу добијања увида о упућености ученика у опасност и штељивости електричној и електронској отпаду (ЕЕ-отпаду), о степену збрињавања ЕЕ-отпада у Србији, зајим степену досадињег, али и спремности ученика за будуће ангажовање у циљу решавања овој проблеме.

УВОД

ЕЕ-отпад је упрошћен термин за све електричне и електронске уређаје и опрему који из било ког разлога

након одређеног времена постају неупотребљиви и одбачени. Велики проблем данашњице, условљен актуелним трендовима сталног информатичког развоја, јесте суочавање са константним порастом овог отпада [1]. ЕЕ-отпад садржи ретке и драгоцене метале, те се уз адекватне процесе рециклаже, може сматрати њиховим значајним извором. Вредне компоненте које се могу наћи у ЕЕ-отпаду су: гвожђе, алуминијум, бакар, олово, никл, калај, злато, сребро, платина и паладијум. Неке од наведених супстанци се налазе у матичним плочама које служе за остваривање веза између електронских компоненти које су на њој монтиране, али могу бити саставни део и других електричних компоненти, на пример бакар у жицама и гвожђе и алуминијум у кућиштима [2].

Многи материјали, неопходни у производњи ЕЕ-опреме и уређаја попут тантала, неопходног за производњу компактних електронских уређаја, микро кондензатора, затим иридијума који се данас користи за производњу LCD "flat-screen" телевизора, а који се такође заједно са хафнијумом и волфрамом масовно употребљава и у производњи компјутерских чипова и

сл., представљају изузетно ретке, тешко доступне, а самим тим и изразито скупе елементе, који пак због масовне примене без процеса рециклаже нашој тренутној глобалној потрошњи дају лошу перспективу [3,4].

Постоји и једна врло специфична група елемената (ретке земље) која се такође среће у електричним и електронским уређајима и опреми. Ретке земље су група од 17 елемената коју чине лантаноиди и два њима сродна елемента скандијум и итријум. Особине ових елемената су међусобно сличне, али и различите од особина других метала. Због својих пре свега магнетних особина ретке земље данас су изузетно тражене и заузимају важно место у изради делова електричне и електронске опреме и уређаја (пре свега мобилних телефона и таблет рачунара). На пример, неодимијум-гвожђе-бор (NdFeB) магнети најјачи су познати стални (перманентни) магнетни материјали и широко се користе. Како су количине елемената ретке земље у природи ограничене, а потражња за њима сваким даном расте, интерес за њихову рециклажу је све присутнији у свету [5].

Иако рачунари, мобилни телефони, телевизори и слични уређаји потрошачке електронике на први поглед не делују као претерано опасан отпад, према Закону о управљању отпадом (члан 50.) ЕЕ-отпад има карактер опасног отпада и не може се мешати са другим врстама отпада [6]. Главни разлог томе је што у састав електричних и електронских уређаја и опреме улази и преко хиљаду различитих материја од којих се многе карактеришу изузетном штетношћу по животну средину и здравље људи [7,8]. При томе треба нагласити да се нежељени ефекти могу очекивати тек по губитку употребне вредности уређаја који се свакодневно користе, када неконтролисано доспеју у животну средину где подлежу атмосферским утицајима односно процесима разлагања и трансформација у природи.

Неке од компонената ЕЕ-отпада које се одликују штетним утицајем на животну средину и здравље људи су:

- **Пластика** може бити штетна због садржаја фталата и органобромних једињења као успоривача горења (Brominated Flame Retardants, BFRs) чијим спаљивањем на одређеним температурним интервалима настају диоксини и фурани. Истраживања су указала и на биоаккумулативност и потенцијалну еко-токсичност органобромних једињења [9].
- **Кадмијум** који се може наћи у CRT мониторима, пуњивим батеријама, тонерима, чиповима, а однедавно се користе и као стабилизатор пластике. Као отров таложи се у телу оштећујући бубреге и кости утичући на њихову густину;
- **Жива** се може наћи у сензорима, мобилним уређајима, батеријама и LCD екранима, али је и неизбежан састојак компакт-флуоресцентних (штедљивих) сијалица, чија рециклажа захтева велика финансијска средства, те се у Србији, али и у многим другим земљама широм света, не може очекивати у скоројјој бу-

дућности. Као резултат наведеног, огромна количина “еколошких” сијалица завршава на уређеним и „дивљим“ депонијама, где се ослобођена жива метилацијом помоћу микроорганизама у метанској средини трансформише у метил-живу, далеко токсичнију од елементарне живе. Монометил-жива са депонија, претежно путем подземних вода, доспева у екосистеме и потом у људски ланац исхране и може узроковати тешка оштећења разних органа укључујући мозак и бубреге, као и фетус;

- **Берилијум** се је саставни део матичних плоча. Одликује се изразитом канцерогеношћу;
- **Баријум** се користи у CRT мониторима у циљу заштите корисника од зрачења. Врло кратка изложеност баријуму може узроковати слабење мишића, оштећење срца, јетре и слезине;
- **Олово** се такође користи у CRT мониторима и матичним плочама. Узрокује оштећење централног и периферног нервног система, кардио-васкуларног система, бубрега и репродуктивних органа;
- **Шестовалентни хром** користи се у заштити од корозије. Лако се апсорбује и може узроковати оштећења ДНК и асматици бронхитис;
- **Фосфор** користи се као премаз са унутрашње стране монитора ради постизања боље резолуције слике. Неадекватним збрињавањем катодних цеви у већини случајева долази до пуцања и емисије фосфорног премаза у животну средину који је отрован за живи свет; др.[10,11].

И поред наведене штетности и јасно дефинисане законске регулативе управљања отпадом у циљу заштите и очувања животне средине и побољшања њеног квалитета; заштите човековог здравља; опрезне и рационалне употребе природних ресурса и сл., није реткост и дан данас, покрај пута, на обалама река, у шумама наићи на гомилу отпада најразличитијег састава. Покварени и застарели уређаји могу се наћи готово у сваком домаћинству. Разлог томе је још увек недовољна свест грађана о управљању отпадом, али и недостатак система за одвојено прикупљање ЕЕ-отпада на целом подручју Републике Србије, како би се на адекватан и организован начин прикупљао и збрињавао отпад у складу са законским прописима.

МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је реализовано у априлу 2014. године анкетирањем, које је извршено на узорку од 876 ученика оба пола (43,2 % ученици и 56,8 ученице), сва четири разреда средње школе. Анкетирање је обављено у средњим школама за које је претходно добијена сагласност надлежних у 11 градова Србије и то: Београду, Барајеву, Лазаревцу, Мајданпеку, Бабушници, Краљеву, Панчеву, Кикинди, Ваљеву, Врању и Смедеревској Паланци.

За потребе истраживања коришћен је упитник од 38 питања која су представљала комбинацију алтернативних (дихотомних) и затворених питања. Испита-

ницима који су обухваћени истраживањем гарантована је анонимност, што је допринело добијању искрених података.

Унос и статистичка обрада прикупљених података, као и графичка интерпретација добијених налаза урађена је у Microsoft Excel компјутерском програму.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Анкетом су обухваћена питања којима је требало испитати на који начин ученици долазе до информација о рециклажи и ЕЕ-отпаду, у којој мери су упућени у процес рециклаже и проблем ЕЕ-отпада, као и ставове ученика о заступљености рециклаже у Републици Србији, степен досадашњег, али и спремност за будуће ангажовање на том пољу.

Приказ добијених резултата и њихова дискусија вршени су у односу на постављене циљеве истраживања.

Податке о начину на који ученици долазе до информација о рециклажи и ЕЕ-отпаду, али и њихов став о заступљености истих у настави и медијима даје расподела резултата приказаних на слици 1.



Слика 1. Извори информисања о рециклажи и ЕЕ-отпаду

Више од половине испитаника (56,7 %) наводи да највише информација о рециклажи могу наћи на интернету (Слика 1).

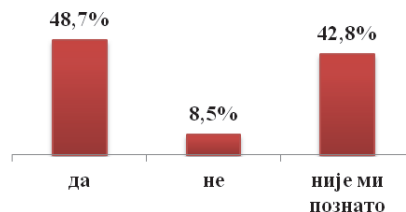
Не тако мали број ученика (26,6 %) сматра да нема адекватног извора информација о рециклажи што указује на то да су у Републици Србији питања која се тичу збрињавања отпада, нажалост још увек маргинализована. Изузетно мали проценат ученика 7,0 % наводи школу као место где могу добити највише информација о рециклажи, која и ако би требало да има примарну улогу да младима обезбеди како теоријска тако и практична знања о поступању са отпадом, очигледно овој области не посвећује пажњу у задовољавајућој мери.

Разлог за овако слабу оцену школе као извора информација о рециклажи и поступању са ЕЕ-отпадом може се пронаћи у степену заступљености информација о овој проблематици у настави. Да је заступљеност информација из ове области недовољна наводи чак 72,7 % испитаних ученика, 23,0 % наводи да је добра, док је само 4,3 % испитаних ученика задовољна количином информација.

Да информације о овој области нису доступне у потребној мери потврђује и то да чак 89,6 % ученика

сматра да ни медији не посвећују довољно пажње све растућем проблему данашњице, проблему одлагања електричног и електронског отпада са стопом раста од 3-5% годишње, што је три пута брже него отпад из домаћинства [7,12].

Да је ЕЕ-отпад опасан отпад знало је 48,7 % испитаних ученика (Слика 2).



Слика 2. Упућеност ученика у штетност ЕЕ-отпада

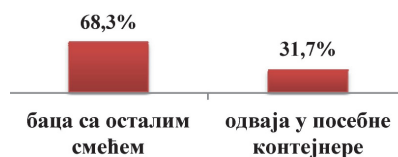
Више од половине испитаника (63,7 %) знало је и да та је опасност искључиво везана за садржај тешких метала који улазе у састав ЕЕ-отпада (Слика 3), али то не значи да није забрињавајуће да 42,8 % испитаних ученика није упознато са опасношћу ове врсте отпада (Слика 2), као и да трећина испитаних ученика не зна на који начин ЕЕ-отпад нарушава животну средину и здравље људи.

Поред тога што су теоријска знања о ЕЕ-отпаду ученика делимично присутна, на основу следећих резултата приказаних на слици 3 може се констатовати да су практична знања о рециклажи такође на ниском нивоу.



Слика 3. Упућеност ученика у опасност ЕЕ-отпада

Класификацију обичног, свакодневног, отпада не врши 68,3 % ученика, већ папир, пластику, стаклену и лимену амбалажу баца с осталим отпадом (Слика 4).



Слика 4. Степен разврставања папира, пластике, стаклене и лимене амбалаже од стране ученика

Поред знања да се ЕЕ-отпад може успешно рециклирати, чак 76 % испитаника нису никада до сад предали неки електрични уређај на рециклажу.

Више од половине испитаника (60,5 %) свесно је да поседује неисправне уређаје у домаћинству. Разлог за њихово чување је нада у евентуалну могућност поправке и поновне употребе, иако у већини случајева такви уређаји, како због незадовољавања тренутних потреба, тако и због заборављања места на која су од-

ложена, често бивају замењена новим уређајима, тако да стари, неисправни, представљају додатни отпад.

Пример за наведено је однос ученика према старим мобилним телефонима. У последњих пет година, 27,3 % испитаних ученика је променило два мобилна телефона, 29,8 % три мобилна телефона, а 31,6 % више од три мобилна телефона (Слика 5).



Слика 5. Број мобилних телефона које су ученици променили у претходних пет година

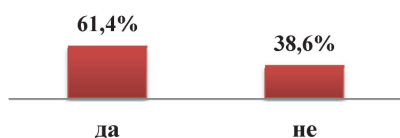
Одговором на питање шта су урадили са претходним мобилним телефонима сазнало се да више од половине испитаника (60,8 %) старе телефоне и даље држи међу стварима у стану, што ако упоредимо са малопређашњим резултатима који указују да велики проценат ученика поседује бар један стари телефон, указује на нерешено збрињавање велике количине ЕЕ-отпада. Захваљујући акцијама појединих мобилних компанија одређени број ученика (29,6%) проблем старог телефона решава заменом за нови уз доплату, што представља мали, али значајан корак у решавању проблема ЕЕ-отпада и добар подстрек младих за активно учешће у процесима рециклаже (Слика 6).



Слика 6. Постапање са старим мобилним телефоном

Школским оценама од 1-5 ученици су оцењивали информисаност становника о рециклажи на нивоу Републике Србије. Да су ученици свесни да су теме рециклаже и збрињавање ЕЕ-отпада слабо заступљене, указује податак да 46,3 % ученика информисаност становника у Републици Србији оцењује недовољном оценом, двојком.

Анкетом су обухваћена питања којима је требало испитати спремност ученика да се у будућности ангажују на пољу збрињавања отпада у Републици Србији. Више од половине испитаника (61,4 %) истиче да би се одазвало акцијама организованог сакупљања ЕЕ-отпада (Слика 7).



Слика 7. Спремност ученика да се одазове акцијама прикупљања ЕЕ-отпада

На основу резултата приказаних на слици 4. могло се закључити да велики број ученика не врши класификацију отпада, а као главни разлог томе наводи непостојање адекватне опреме. На питање, да ли би учествовали у разврставању отпада, уколико би у школи постојали контејнери за разврставање, 39% ученика би вероватно учествовало у разврставању, 31,5 % би врло вероватно учествовали у разврставању, али треба навести готово трећину испитаника који показују незаинтересованост за то (Слика 8). Ови подаци указују да је поред набавке адекватне опреме и средстава за класификацију отпада, од изузетне важности и подизање свести младих о значају решавања питања везаних за проблематику отпада, као и о бризи за животну средину уопште.



Слика 8. Вероватноћа учешћа ученика у разврставању отпада у школи

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата може се констатовати да знања ученика о ЕЕ-отпаду, како теоријско, а нарочито практично, нису на задовољавајућем нивоу. Остаје недоумица да ли суштина проблема лежи у непостојању адекватне опреме, недовољној информисаности ученика, која је условљена слабом доступношћу информација у овој области, или је по среди незаинтересованост младих, што се опет може приписати недовољно развијеној еколошкој свести на нивоу целе Републике Србије. Оно што је сасвим очигледно је да проблем отпада постоји и он захтева решење. На то да је само новчаним стимулацијама могуће младе упутити на правилно одлагање и поступање с отпадом указује податак да би више од половине ученика (60,5 %) учествовало у процесима рециклаже само уз одређену материјалну добит, док би свега 23,8% учествовало добровољно. Позитивни помаци на овом пољу могли би се очекивати кроз квалитетнији рад с младима у смислу обука, радионица, акција које би подстакле активније и лакше приступање решавању ових проблема, али и кроз стимулисање ангажовања свих генерација на пољу збрињавања и рециклаже ЕЕ-отпада. У свему наведеном, иновирање наставних програма и увођење предмета Заштита животне средине, могло би да буде од одлучујућег значаја, тим пре што искуства, као и наша истраживања показују да парцијални приступ проучавању проблематике животне средине кроз различите предмете не даје очекиване резултате.

Abstract

HIGH SCHOOL STUDENT' ATTITUDES TOWARDS WEEE AND ITS DISPOSAL IN THE REPUBLIC OF SERBIA

Nataša BUKUMIRIĆ, Vesna M. ALIVOJVODIĆ, Šimon A. ĐARMATI,

College of Professional Studies, Belgrade Polytechnics

Life of a modern man can not be imagined without the use of a wide variety of electrical equipment and appliances, which consequently leads to generation of electrical and electronic waste that can have harmful effects on the environment and human health. Innovations in this field, aggressive marketing campaigns of electronic equipment manufacturers affect fast obsolescence of properly functioning appliances and equipment after only one or two years of usage. As the mentioned specifically refers to the youth, this paper presents the research results indicate awareness of the high school students of the potential negative impacts of waste of electrical and electronic equipment (WEEE) and the rate of its disposal in the Republic of Serbia, as well as the readiness of the students for future problem solving in this field.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марјановић В, Ивановић А, Рајковић Б, Стаменковић В.Ц. Електронски отпад. Иновације и развој.

2. UNEP: WEEE / e-waste "Take back system", E-waste, Volume III, 2012.
3. Wäger P., Scarce metals - Applications, supply risks and need for action, notizie di POLITEIA, XXVII, 104 (2011) pp. 57-66
4. Драговић Д. Здравствени билтен Земље, 2008. (<http://static.astronomija.co.rs>)
5. Lysgaard Bristol L.M.: Characterization and recovery of rare earth elements from electronic scrap, NTNU-Trondheim, Norwegian University of Science and Technology, 2012.
6. Закон о управљању отпадом, Сл. гласник РС", бр. 36/2009 и 88/2010
7. Ђармати А.Ш, Аливојводић М. В., Чврст и опасан отпад, Висока школа струковних студија Београдска политехника, Београд, 2007.
8. Sushant B. Wath, P. S. Dutt, T. Chakrabarti, E-waste scenario in India, its management and implications, Environ Monit Assess, 2010.
9. UNEP (2009). Converting Waste Plastics into A Resource
10. Balakrishnan R. B., Anand K. P. Chiya A. B., Electrical and electronic waste: a global environmental problem, Waste Management & Research, 2007.
11. Gospodarenje EE otpadom u Hrvatskoj, Spectra media, Zagreb, 2014.
12. UNEP (2007). E-waste Assessment Manual Vol.I



ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА У 2014.ГОДИНИ

УСТРОЈСТВО

Делатност Српског хемијског друштва организована је кроз подружнице (Бор, Чачак, Димитровград, Лесковац, Ниш, Параћин, Шабац, Ужице, Врање, Горњи Милановац, Крагујевац, Краљево, Крушевац, Трстеник, Косовска Митровица, Смедерево), СХД-Хемијско друштво Војводине (подружнице Зрењанин, Вршац, Суботица, Сремска Митровица и Кикинда) и секције (наставна, биохемијска, металуршка, електрохемијска, електрохемијска, за аналитичку хемију, за хемијско инжењерство, за хемију и технологију коже, за хемију и технологију макромолекула, за хемију и технологију влакана и текстила, за хемију и технологију хране, за хемију и заштиту животне средине, за керамику, за органску хемију, за теоријску хемију, за угаљ и угљоводонике, за медицинску хемију, за молекуларну науку о храни).

НАУЧНЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ И ДРУГЕ АКТИВНОСТИ

Активности Друштва у 2014.години, су почеле 27. фебруара када је председник Друштва уручио признање Почасног члана Српског хемијског друштва професору Јиржи Бареку, који је тим поводом дошао у Београд, при чему је на Годишњем састанку Секције за аналитичку хемију одржао предавање. Професор Барек је био спречен да ово признање прими на Свечаној скупштини Друштва крајем 2013. године.

Годишња скупштина Друштва је одржана 27. марта 2014. године у Београду, у Великом хемијском амфитеатру Хемијског факултета. Извештај о раду СХД у 2013.години поднела је А.Перић-Грујић, секретар СХД. Финансијски извештај за 2013.годину поднео је Б.Шолаја истакавши да је Друштво позитивно пословао уз велике тешкоће у обезбеђивању средстава. У име Надзорног

одбора, извештај је поднела Д.Милић. Прегледом финансијске документације Надзорни одбор је једногласно констатовао да је финансијско-материјално пословање у Друштву вођено у складу са важећим законским прописима. Сви поднети извештаји су једногласно прихваћени. Усвојен је план рада Друштва за 2014. годину, као и предлог финансијског плана за 2014. годину. На годишњој скупштини су изабрани потпредседници, секретари, чланови Председништва, чланови Управног одбора, Комисије за јавна признања, као и чланови Надзорног одбора и Жирија Друштва.

У просторијама Хемијског факултета у Београду одржан је 25. семинар Априлски дани за наставнике хемије 22. и 23. априла 2014. године. Семинар је похађало 220 наставника и професора хемије са територије Србије, као и два наставника из региона. На семинару је одржано осам популарних предавања: Душанка Милојековић-Опсеница, *Форензика хране*; Тамара Тодоровић, *Кристалографија-мноо више од науке о кристалима*; Нико Радуловић, *Органски молекули под „микроскопом“*; Милош Бајчетић, *Како ујорастити наставу хемије помоћу рачунара*; Петар Ускоковић, *Хемија и савремени материјали*; Душан Поповић, *Заједнички садржаји физике и хемије у школској пракси*; Иван Ивић, *Васијина улога предмедичких наставника*; Милан Николић, *(Био)хемија људави*. Посебно важан део програма био је наступ ученика Фармацеутско-физиотерапеутске школе, разред 2/2, чији је професор хемије Александра Ракићевић-Ковачевић. Представили су њихово виђење теме Љубав и хемија, али и како драмске методе могу да се примене у настави хемије. У организацији ове манифестације учествовали су: Драгица Тривић, Биљана Томашевић, Катарина Путица, Игор Матијашевић, Верица Стуљанин, Владимир Вукотић, Александар Ђорђевић, Весна

Милановић, Милош Козић, Предраг Букара, Никола Буразер, Оливера Ерчић, Катарина Митић, Јелена Радивојевић, Катарина Радуловић, Гордана Стевановић, Маја Томановић, Тања Бијелић, Тамара Узелац, Наташа Јакшић, Александра Станкић, Наташа Павловић, Весна Маринковић и Јована Шиђанин.

Републичка такмичења из хемије су у 2014. години прославила јубилеј. Одржана су 50-та такмичења по реду.

Републичко такмичење из хемије за ученике средњих школа одржано је на Хемијском факултету у Београду од 9. до 11. маја 2014. године. Учествовали су ученици из 66 школа. У категорији Тест и практични део учествовало је 46 ученика 1. разреда, 43 ученика 2. разреда и 48 ученика 3. и 4. разреда. У категорији Тест и самостални истраживачки рад је учествовало 5 ученика 1. и 2. разреда и 12 ученика 3. и 4. разреда. На такмичењу је одабрана и група такмичара за Српску хемијску олимпијаду. У припреми и у жирију такмичења били су ангажовани: Душан Сладић, Нико Радуловић, Ирена Новаковић, Ђенђи Ваштаг, Александра Маргетић, Полина Благојевић, Тајана Вербић, Маја Шумар-Ристовић, Тајана Божић, Срђан Туфегчић, Милица Миленковић, Марко Јеремић, Лука Новковић, Милош Трајковић, Милош Пешић и Видак Раичевић.

Прва Српска хемијска олимпијада за ученике средњих школа је одржана 30. и 31. маја 2014. године у организацији Српског хемијског друштва, Нафтне индустрије Србије, Министарства просвете, науке и технолошког развоја и Хемијског факултета Универзитета у Београду. Практични део је одржан 30 маја на Хемијском факултету, а теоријски део у гимназији „Јован Јовановић Змај“ у Новом Саду 31 маја. Свечано проглашење је било у просторијама НИС-а. Учествовало је 12 такмичара. Ово такмичење је било и изборно такмичење за 46. Међународну хемијску олимпијаду. Комисија је радила у саставу: Душан Сладић, Нико Радуловић, Ирена Новаковић, Александра Миловановић, Полина Благојевић, Маја Шумар-Ристовић, Видак Раичевић, Срђан Туфегчић, Милица Миленковић, Марко Јеремић и Марија Денић.

Републичко такмичење из хемије за ученике основних школа, је одржано у ОШ „Јосиф Костић“ у Лесковцу 31. маја и 1. јуна 2014. године. У категорији Тест и експериментална вежба такмичило се 73 ученика 7. разреда и 54 ученика 8. разреда, док се у категорији Тест и истраживачки рад такмичило 16 ученика 7. и 8. разреда. Републичку комисију су чинили: Драгица Тривић, Милан Николић, Милош Милчић, Биљана Томашевић, Игор Магијашевић, Снежана Николић-Мандић, Наталија Половић, Александар Полић, Никола Стевановић, Радојка Ђурђевић, Александар Ђорђевић, Весна Милановић и Милена Тошић.

Прва Српска хемијска олимпијада за ученике основних школа је одржана 4. и 5. јуна 2014. године у организацији Српског хемијског друштва, Нафтне индустрије Србије, Министарства просвете, науке и технолошког развоја и Хемијског факултета Универзитета у Београду. Такмичило се 10 ученика 8. разреда са најбољим резултатима постигнутим на Републичком такмичењу из хемије. Првог дана су ученици имали практичну вежбу на Хемијском факултету, док су другог дана у Новом Саду решавали тест у Транзиционом центру зграде Пословног центра НИС-а. Комисију су чинили: Драгица Тривић, Милош Милчић, Биљана Томашевић, Игор Магијашевић, Весна Милановић и Рада Баошпић.

51. саветовање СХД је одржано од 5. до 7. јуна 2014. године у Нишу у Ректорату Универзитета у Нишу. По доброј традицији, на скупу су изложени оригинални научни радови из практично свих области хемије, хемијске технологије и металургије. На Саветовању је изложено 114 радова саопштених кроз одговарајуће секције и то: три предавања по позиву, 15 усмених саопштења и 93 постерских саопштења. Радови као и постерска саопштења публикована су на компакт диску који чини саставни део материјала 51. Саветовања СХД.

2. конференција младих хемичара одржана је 7. јуна 2014. године у Ректорату Универзитета у Нишу, у организацији СХД и Клуба младих хемичара Србије. Млади хемичари су имали прилику да презентују резултате које су остварили у оквиру завршних, дипломских и мастер радова, као и током боравка на летњим праксама или сличним истраживањима. Научни програм био је посвећен темама Зелена хемија и Биотехнологија. Презентовано је 28 радова који су сврстани у шест тематских области: хемијска анализа, хемијска синтеза, биохемија и биотехно-

логија, наука о материјалима, теоријска хемија и хемија у наста-ви.

46. Међународна хемијска олимпијада је одржана у Вијетнаму, у Ханоју, од 20. до 29. јула 2014. године. Учествовао је 291 такмичар из 75 земаља. Екипи из Србије је ово било треће учешће на овом такмичењу. Сви наши ученици су освојили медаљу. Сребрну медаљу је освојио Алекса Милосављевић, ученик 3. разреда средње школе „Свилајнац“, док су три бронзане медаље освојили: Марко Нешпић, ученик 4. разреда средње школе из Крупња, Давид Копривица, ученик 4. разреда Ваљевске гимназије и Милош Селаковић, ученик 3. разреда Ужичке гимназије, што је одличан успех. Припреме, под руководством ментора Душана Сладића и Ника Радуловића, су одржане на Хемијском факултету у Београду, а учешће екипе је финансирано од стране Нафтне индустрије Србије, Министарства просвете, науке и технолошког развоја и Српског хемијског друштва.

Свечана скупштина Српског хемијског друштва одржана је 3. децембра 2014. године у Свечаној сали Српске академије наука и уметности у Београду.

Добитник Медаље за трајан и изванредан допринос науци за 2013. годину, Миљенко Перић, одржао је предавање: *„Теоријска молекулска σ-еквирскопија“*.

Добитник Медаље за прегалаштво и успех у науци за 2013. годину, Јована Богоевски одржала је предавање: *„Синтеза и карактеризација bis (imidazolin-2-imin) карденских комплексе Pd(II) и Pt(II)“*.

Председник Комисије за јавна признања, Р.Баошпић, известила је о годишњим наградама и признањима. Награђени студенти су добили, уз диплому, бесплатно двогодишње чланство у Друштву и двогодишњу претплату на *Journal of the Serbian Chemical Society*.

Добитници **Специјалног признања СХД**, признања за изванредан успех у студирању су:

Јована Јованов, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,53
Бојан Тодоровић, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,55
Милица Ђуџић, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,62
Биљана Гвоздић, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,70
Јована Ђуран, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,79
Моника Варга, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,85
Ивана Пајчић, Технолошки факултет, Нови Сад – 9,94
Александар Салим, Хемијски факултет, Београд – 9,74
Александра Ванчевска, Хемијски факултет, Београд – 9,77
Стефан Илић, Хемијски факултет, Београд – 9,90
Марија Зорић, Хемијски факултет, Београд – 9,97
Ана Доброта, Факултет за физичку хемију, Београд – 9,89
Ана Станојевић, Факултет за физичку хемију, Београд – 9,97
Данка Ђоровић, Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,61
Биљана Живанић, Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,76
Филип Спасојевић, Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,88
Данијел Мијаиловић, Технолошко-металуршки факултет, Београд – 9,92
Дарија Жилић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,53
Ана Латковић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,53
Стефан Ђорђевић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,55
Тајана Ђуркић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,58
Емилија Бркљач, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,61
Алма Зуљи, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,64
Татјана Мајкић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,64
Марко Павловић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,66
Кристина Соса, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,69
Кристина Тот, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,71
Маја Вукић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,79

Јадранка Тот, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,79
Дијандра Пингаћ, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,82

Софија Беквић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,85

Тамара Томин, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,88

Ангела Карловић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,91

Бојана Благојевић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,94

Марко Шолић, Природно-математички факултет, Нови Сад – 9,97

Јелена Тошовић, Природно-математички факултет, Крагујевац – 9,89

Добитници Годишње награде СХД, признања које носи и новчану награду, су шесторо најбољих студената који су дипломирали са просечном оценом 10,00:

Марко Пешкић, Природно-математички факултет, Ниш – 10,00

Иван Терзић, Технолошко-металуршки факултет, Београд – 10,00

Душан Димић, Факултет за физичку хемију, Београд – 10,00

Тамара Апостоловић, Природно-математ факултет, Нови Сад – 10,00

Ђорђе Трипковић, Технолошки факултет, Нови Сад – 10,00

Стефан Вучковић, Хемијски факултет, Београд – 10,00

Финансијски део награда, за ову годину, за петоро студената обезбедили су Природно-математички факултет и Технолошки факултет Универзитета у Новом Саду, на чему СХД захваљује, док је за једног студента награду обезбедило Српско хемијско друштво.

На Свечаној скупштини су за **почасне чланове** изабрани Иванка Поповић и Слободан Миловић, а за **заслужне чланове** Милош Туран и Дарко Стеванов-Павловић.

У 2014. години СХД је доделило **Захвалнице** домаћинима Републичког такмичења из хемије и то Основној школи „**Јосиф Костић**“ из Лесковца, као знак признања за подршку организацији Републичког такмичења из хемије за ученике основних школа и **Хемијском факултету Универзитета у Београду**, као знак признања за подршку организацији Републичког такмичења из хемије за ученике средњих школа.

У 2014. години СХД је доделило **Похвалнице** за постигнут успех на Међународној хемијској олимпијади за освојену сребрну медаљу **Алекси Милосављевићу**, а за освојене бронзане медаље **Марку Нешићу, Давиду Копривици и Милошу Селаковићу**.

Медаља за изванредне резултате у настави додељена је **Миломиру Ранђеловићу** као израз признања за унапређење наставе хемије у основној школи.

Медаља за прегалаштво и успех у науци додељена је **Полни Благојевић** као израз признања за резултате у области хемије природних производа.

Медаља за трајан и изванредан допринос науци додељена је **Велимиру Попсавину** као израз признања за допринос у развоју органске и медицинске хемије.

У оквиру предавања из историје хемије, Снежана Бојовић је подсетила на активности Александра Деспића, које је одабрала из његове богате биографије.

РАД ПРЕДСЕДНИШТВА И УПРАВНОГ ОДБОРА СХД

У току 2014.године Председништво је одржало два састанка (18. марта и 7. октобра), а Управни одбор један састанак (19. новембра) где се расправљало о текућим активностима Друштва, разматрани су извештаји о одржаним манифестацијама, као и организације предстојећих манифестација, извештавано је о сарадњи Друштва са Европском асоцијацијом за хемију (EuChemS) и другим асоцијацијама хемичара, расправљало се о публикацијама Друштва, финансирању и раду секција и подружница.

ЧЛАНАРИНА И ПРЕТПЛАТА НА ПУБЛИКАЦИЈЕ

Висина чланарина и претплате на публикације за 2014. годину била је следећа:

Годишња чланарина

за запослене.....	1.800,00
за наставнике основних и средњих школа	1.000,00
за пензионере и студенте.....	800,00
за чланове из иностранства.....	50 €

JSCS

за запослене чланове Друштва.....	2.500,00
за пензионере и студенте.....	1.000,00
за институције.....	16.000,00

	0
за чланове из иностранства.....	50 €
за институције из иностранства.....	150 €

Хемијски преглед

за школе и остале институције.....	3.500,00
за иностранство.....	50 €

РАД ПОДРУЖНИЦА ДРУШТВА

Подружница у Трстенику. Председник подружнице је Василије Планић. Одржана су три састанка. За председника је поново изабран Василије Планић, док је за заменика изабран Војкан Добричић. Састанцима су присуствовали и чланови Подружнице из Трстеника, Краљева и Врњачке Бање. Наставници су дискутовали о припремама ученика осмог разреда за завршни испит. На састанцима је резимиран дотадашњи рад подружнице и направљен план даљих активности. Наставници су размењивали утиске о актуелној примени образовних стандарда у настави, давани су предлози за редефинисање образовних стандарда, разматрани су структура глобалних и оперативних планова, припрема и интегрисање образовних исхода и образовних стандарда за наступајућу школску годину, као и корелација између сродних предмета.

Подружница у Крушевцу. Председник подружнице је Дејан Радмановац, секретар је Слађана Дубовац, док је председник наставне секције Данијела Њежић. Анализирани су резултати са регионалног такмичења за ученике основних школа при чему је закључено да су ученици из Крушевца заузели 11 од укупно 12 места на експерименталном делу такмичења.

Подружница у Краљеву. Председник подружнице је Весна Антонијевић, секретар Љиљана Божовић, чланови председништва Марија Богдановић, Весна Лазић и Снежана Вујовић. Одржано је неколико састанака на којима су размењивана искуства и утисци о образовним стандардима. Дискутовало се о задацима и организацији школског, општинског и окружног такмичења из хемије за ученике основних и средњих школа, о иницијалном тестирању ученика на почетку школске године, о новом правилнику о сталном стручном усавршавању наставника. У циљу популаризације хемије, неколико наставника са ученицима посетило је Фестивал науке у Београду, Хемијски факултет у Београду „Отворене лабораторије”. Професор хемије Светлана Керчек је одржала предавање *Шта знаш о Менделееву*. Наставници су присуствовали презентацијама учбеника и стручним семинарима.

РАД СЕКЦИЈА ДРУШТВА

Наставна секција. Председник секције је Милка Костић, док је секретар Милана Стеванов Павловић. Одржано је десет састанака, сваког првог радног уторка у месецу. До јуна месеца је састанцима присуствовало око 20 наставника хемије, док је у периоду од септембра до децембра просек био 7 наставника по састанку. На јунском састанку је 24 наставника хемије добило уверење о савладаном програму стручног усавршавања у оквиру акредитованог семинара (каталошки број 666 компетенције К₁) под називом „Наставна секција хемије“ за период октобар 2013-јун 2014. године у трајању од 14 сати. На састанцима су приказани угледни, мултидисциплинарни часови: *Кацетлејови вриови*, реализатори су ученици Фармацеутско-физиотерапеутске школе из Београда са менторима Александром Ковачевић, наставником

хемије, Јеленом Стоилковић, наставником српског језика и књижевности и Јасном Савић, наставником фармакогнозије; Хемичари у Првом светском рату, реализатори су Исаки Ема и Никола Николић, ученици другог разреда Геолошко-хидрометеоролошке школе „Милутин Миланковић“ из Београда, а ментори Катарина Стевановић, наставник хемије и Марија Маљковић, наставник историје. Такође су одржана и следећа предавања: Маја Танасић, *Развој хемије кроз фармацију*; Милан Николић, *Примена хемијских закона на биолошке системе*; Филип Њубинковић, *Графенски филтери*; Марина Дрндарски и Зорица Лазић, *Климатске промене*; Милка Костић, *Посматрање и вредновање школске часа*; Горан Милићев, *Скица новој модела гимназија*. На састанцима је планирано и дискутовано о организацији такмичења, о закону о избору уџбеника хемије, о разликама између циља и исхода часа, покренута је иницијатива за учешће СХД на конкурс ЗУОВ за акредитацију састанака Наставне секције и за издавање потврда наставницима за њихово присуствовање састанцима Наставне секције.

Секција за аналитичку хемију. Председник секције је Славица Ражић. Одржана су два састанка. Председник секције је редовно обавештавала чланове о актуелним дешавањима у DAC EuCheMS. Професор Jiri Varek (Карлов универзитет, Факултет природних наука, Праг) одржао је предавање *Beauty and Usefulness of Nontraditional Electrode Materials in Electroanalytical Chemistry*. На састанку је професор Varek добио признање почасног члана СХД које је уручио председник СХД професор Живољав Тешћ. У оквиру 51. саветовања професор George Horvai (Катедра за неорганску и аналитичку хемију Универзитета за технологију и економију у Будимпешти) је одржао предавање *Structure and composition of soft interfaces*. Наташа Радосављевић-Стевановић (Криминалистичко-технички центар МУП РС) одржала је предавање *Аналитика у форензици-нови форензички аспекти примене резултата анализе узорака земљишта, зуба и биљне врсте Cannabis Sativa L.* Професор Anton Friedl (Институт за хемијско инжењерство Техничког Универзитета у Бечу) одржао је предавање под насловом *Технологија за најшире кругове-хемијско инжењерство на Техничком универзитету у Бечу.*

Секција за керамику. Нови председник секције је Татјана Волков Хусовић, док је секретар Милица Влаховић. На четири састанка секције су одржана четири предавања: Бојана Мојић, *Синтеза нанопорова и добијање композиционе керамике са мењем и деалкиричним фазом*; Душан Бучевац, *Порозна мултифазна керамика за филтрацију издувних гасова дизел мотора*; Срђан Миленковић, *Growth and properties of self-organized metallic nanowires and nanowire arrays* и Маја Гајић Квашчев, *Студија покрета археолошке керамике.*

Електрохемијска секција. Председник секције је Јелена Бајат. У току 2014. године одржана су три састанка секције. У оквиру рада секције одржана су два предавања: Владимир Јовић, *Електрохемијски исталожени преваке на бази Ni и никелених мейала као катодe за издвајање водоника у хлор-алкалној електролизис*; Милица Вујковић, *Лиганди интеркалатини материјали у односу на напуну интеркалатини материјали*. Чланови секције су дискутовали и о предстојећем 5. RSE SEE скупу, у чијој организацији учествује и Електрохемијска секција.

Секција за хемију и заштиту животне средине. Председник секције је Бојан Радак. Секција је предложила организовање и одржавање 7. Симпозијума Хемија и заштита животне средине, као домаћег научног скупа са међународним учешћем. Предложени термин одржавања је почетак јуна 2015. године. Све активности секције су биле усмерене на организацију овог симпозијума.

Секција за хемију и технологију влакана и текстила. Председник секције је Маја Радетић. У оквиру рада секције одржана су популарна предавања. Carla Hertleer са Универзитета у Генту је одржала предавање *Communicating through textiles*. Такође, одржала је три сета предавања, за студенте основних и мастер академских студија, о интелигентним текстилним материјалима.

Секција за хемију и технологију макромолекула. Председник секције је Бранко Дуњић, док је секретар Марија Николић. На састанцима секције су разматрани начини финансирања учешћа на међународним скуповима, предстојећи позиви за пројекте, као и планови појединачних чланова Секције и одржана су популарна предавања: Марија Јовић, *Алирирајућа коио-*

лимеризација норборнена и циклооктена рујенијумовим каталитизатором; Јасмина Никодиновић-Рунић, *Биоразградиви природни полиестери – поли(хидроксиалкананоити): Од конверзије отпада до примене у диомедицини*. Чланови секције су учествовали на великом броју међународних конференција. Facebook страница Секције: <http://www.facebook.com/Makromolekuli>, тренутно има 103 члана.

Секција за молекуларну науку о храни. Председник секције је Драгана Станић-Бучинић, док је секретар Јелена Трифковић. Један део активности већег броја чланова Секције био је усмерен на акредитацију Центра за молекуларне науке о храни Хемијског факултета Универзитета у Београду у циљу добијања статуса Центра изузетних вредности. Одлуком Одбора за акредитацију научноистраживачких организација Министарства просвете, науке и технолошког развоја од 11.4.2014. године, Центру за молекуларне науке о храни Хемијског факултета Универзитета у Београду је додељен статус Центра изузетних вредности у области природно-математичких наука. Током 2014. године више чланова секције је отишло на усавршавање у реорганизоване међународне институције, како у Европи, тако и у САД. На годишњем састанку коме је присуствовало 17 чланова, Милан Николић је одржао предавање *Високо вредне диоактивне комјоненте цијанобактерије Spirulina platensis*. На састанку Euro Food Chem, одржаном у Будимпешти, Београд је изабран за домаћина, а Српско хемијско друштво за организатора Euro Food Chem конференције која ће се одржати 2021. године. Отворен је позив за прикључивање Секцији млађих колега који се баве истраживањима везаним за молекуларну науку о храни. Присутни чланови су позвани да, уколико желе они сами, или неко од колега са којима сарађују а нису чланови Секције, у оквиру Секције одрже предавања везана за молекуларну науку о храни. Поред тога, у плану је да Секција прати активности везане за Стратегију научно-истраживачке делатности.

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СХД-ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА ВОЈВОДИНЕ

Рад СХД-ХДВ се одвијао кроз рад подружница и секција Друштва. Активности Српског хемијског друштва-Хемијског друштва Војводине у 2014. години су остварене кроз уобичајене организационе и стручне садржаје. У оквиру организационих активности Друштво је добило значајан број нових чланова, нарочито из редова младих истраживача. Истовремено, Друштво је задржало оквирни број чланова на претходном нивоу, око 150. Интернет презентација Друштва на адреси <http://hdv.org.rs/> је редовно ажурирана кроз обавештења о актуелним дешавањима у раду Секција друштва, као и другим активностима чланова Друштва. Сајт је инован у циљу могућности приступа нових чланова Друштву електронским путем.

РАД ПОДРУЖНИЦА СХД-ХДВ

Чланови подружнице СХД-ХДВ у Суботици у априлу месецу као и ранијих година учествовали су у организацији и реализацији Регионалног такмичења из хемије на коме су учествовали ученици заједно са менторима из Сомбора, Бачке Тополе, Оџака, Апатина и Суботице. Том приликом је Славо Кевршан, одржао интересантно предавање под насловом *Дојринос хемије развоју људској друштва*. Поред тога, чланови подружнице су наставили сарадњу са Регионалним Архус центром Суботица кроз учешће на семинару који су организовали да би младе упознали са Архуском конвенцијом чији је основни циљ заштита права сваког појединца на живот у здравој животnoj средини, што гарантује и устав Републике Србије и подразумева право на информисаност о животnoj средини, као и учешће јавности у доношењу одлука везаних за животну средину. Предавачи су били С. Јањић испред Министарства за пољопривреду и заштиту животне средине и Мишел Рошман, хидролог из Немачке ангажован на санацији језера Палић.

Рад Подружнице СХД-ХДВ у Зрењанину обухватио је следеће активности: а) предавања за чланове Друштва, студенте и ученике средњих и основних школа: Шимон Ђармати, *Шекспирови оштрови*; б) организовање Инфо дана Европске групе за хи-

гијенски инжењеринг и дизајн; в) учешће у организацији семинара "Управљање отпадом", у оквиру пројекта "Capacity building of LSG in the process of EU integration"; г) организовање и подршка еколошким акцијама у основним школама у Зрењанину; д) анимирање студената за учешће у акцијама Друштва (Ноћ истраживача, Квизови, учешће у пројектима уређења и опремања простора школа и предшколских установа, припрема радионица и сл.); њ) састанци Председништва; е) Припрема Годишње скупштине; ж) активирање чланова Друштва и популаризација циљева и активности Друштва; з) сарадња са СХД-ХДВ и СХД.

РАД СЕКЦИЈА СХД-ХДВ

Секција за аналитичку хемију. У оквиру састанака секције одржана су следећа предавања: Сања Дожих, *Термохромизам и стабилност комплекса кобалта (III)*; Немања Банић, *Фотокаталитичка деградација пероксида уреаза у присуству Fe/TiO₂ као хетерогеног фотокатализатора*; Стефано Ридолфи, Даниела Коро-

лија, Маја Гајић Квашчев, *Анализа структуре и хемијске сајтва према културне баштине савременим физичко-хемијским методама.*

Секција за органску хемију. За новог председника Секције изабран је Јанош Чанади. У оквиру састанка, на коме је присуствовало 18 чланова Секције за органску хемију, Милош Матковић, је одржао предавање *Биоинформатички приступи изучавању механизма активације Г протеина-кујлованих рецептора у сеси дизајнирања нових лекова.*

JOURNAL OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY

Током 2014. године JSCS су уређивали главни и одговорни уредник Бранислав Николић и заменик уредника Душан Сладић. Издато је 12 свезака. На Интернет презентацији JSCS (у прозору „Accepted Manuscripts“, односно „OnLine First“) постављају се прихваћени и прелиминарно технички обрађени, односно лектурирани рукописи радова са DOI бројевима.

Одштампано	2012.	2013.		2014.	
		број	% према 2012.	број	% према 2013.
Свезака	12	12	100	12	100
Радова	158	168	106	131	78
Страна	1825	2236	122	1597	71
Аутора	574	626	103	556	89
Иностранних аутора	252	343*	136	260**	76
Impact factor	0,879	0,912	104	0,889*	97
Пристигли радови	318	332	104	291	88
Штампано	40	57	47	34	36
Прихваћено (у припреми или у штампи)	124	125	38	96	33
На рецензији и доради	30	57	17	58	20
Одбијено	124	150	45	137	47

*Иностранни аутори учествују са око 55% у укупном броју.

** Иностранни аутори учествују са око 47% у укупном броју.

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

У оквиру 55. годишта (које је издано током 2014. године) Редакција *Хемијског прегледа* је задржала досадашњу уредничку праксу публиковања прегледних и информативно-стручних радова, у оквиру шест предвидених појединачних бројева. Годиште 55. *Хемијског прегледа* изашло је на укупно 168 страница, при чему је ове године сваки број *Хемијског прегледа* излазио на предвидених 28 страница. Током целе године, у оквиру издатих бројева, публиковано је 20 ауторских чланака домаћих аутора из разних области хемије. Објављено је 5 чланака везаних за наставу хемије. Преглед садржаја 55. годишта је одштампан на унутрашњим (трећим) корицама броја 6.

У оквиру 55. годишта, у рубрици Прича са корица, која се појављује само једном годишње (и то само у првом броју годишта), објављен је кратак текст о Панци С. Тутунџићу (1900-1964), утемељивачу електрохемије у Србији, поводом 50 година од његове смрти.

Рубрика Уводник, као и прошлих година, је давала сажет приказ сваког појединачног броја и садржајно је покрила кратке коментаре и опаске уредника.

Рубрика Хемија у школи је и ове године доносила чланке везане за наставу, тако да је ту публиковано 6 нових ауторских чланака, од којих су 5 обрађивали реализацију одређених наставних садржаја на часовима хемије. У оквиру исте рубрике су објављени резултати 50. републичког такмичења ученика основних, као и такмичења ученика средњих школа из хемије. Поред тога објављен је и програм семинара за професоре хемије "Априлски дани".

У 55. годишту у различитим бројевима *Хемијског прегледа*, и то у рубрици Вести из СХД штампани су и извештаји са свих манифестација у којима је Српско хемијско друштво учествовало током 2014. године: Извештај са свечане скупштине СХД, Извештај о раду СХД у 2013. години, извештај о одржаном Програму Априлски дани просветних радника Србије итд.

О људима који сарађују: Током 2014. године у редакцији Хемијског прегледа радило је 4 члана, односно Редакција је радила у саставу: Ратко М. Јанков, као главни и одговорни уредник, Драгица Тривић (заменик уредника), Бранко Ј. Дракулић и Владимир Вукотић (чланови редакције). Данило Вукотић радио је на одржавању електронске презентације часописа. Сарадња чланова Редакције је била изузетно добра и конструктивна. Као волонтери радили су и Јелена Радосављевић и Воин Петровић.

О осталим добрим и slabим странама и сугестијама поводом њих:

Од активности које се нису виделе кроз штампане странице *Хемијског прегледа*, а на којима је рађено током прошле године, наводимо следеће:

- негативни аспекти и сугестије

Из техничких разлога није радио сервер на коме је била постављена електронска верзија часописа; Прилив радова за публиковање се из године у годину смањује, а незаинтересованост колега за публиковање повећава; Рубрика Вести из СХД није до потребне мере покривала дешавања и активности Друштва; ефекти комуникације путем e-mail адресе Редакције, су и ове године врло мали.

- позитивни аспекти и сугестије

Остварена је редовност излагања. Свих 6 бројева је у папирној и електронској форми смештено у фондус НБС; Сарадња са штампаријом на ТМФ (Нада Борна) је као и током свих претходних година била јако добра; Просечни тираж сваког броја био је 1.100 примерака.

БИБЛИОТЕКА СХД

Библиотека СХД има 24.619 свезака часописа, 1.858 инвентарисаних часописа чија је вредност 2.918.720 динара и 781 инвентарисана књига. Од тога је у 2014. години приновљено у вредности од 318.200 динара и инвентарисано је 17 годишта часописа. Приновљени часописи по земљама су: из Бугарске (2 наслова), Босне и Херцеговине (2), Хрватске (4), Индије(1), Јапана(2), Казахстана

(1), Македоније (1), Мађарске (1), Пољске (1), Румуније (1), Русије (2), САД (2), Словеније (1). Укупно 26 наслова часописа (21 страних и 5 домаћих). Извештаји су послати Универзитетској библи-

отеци „Светозар Марковић“ и Заводу за информатику и статистику. Часописи су дати на коришћење свим заинтересованим лицима.

ПРЕГЛЕД ПРИХОДА И РАСХОДА у 2014. години

ПРИХОДИ	
Приходи од претплата на JSCS и ХП	262,500.00
Приходи од котизација	1,054,674.97
Приходи од чланарина	968,014.60
Приходи од услуга на тржишту	50,957.10
Приходи од спонзорства	60,000.00
Приходи од донаторства (НИС)	2,023,991.50
Приходи од факултета и института суфинансирање часописа	2,429,500.00
Приходи од Министарства просвете, науке и технолошког развоја	2,429,438.00
Приходи од Министарства просвете, науке и технолошког развоја-такмичење	634,000.00
Приходи од камата	102,652.00
Позитивне курсне разлике	88,993.14
Остали приходи	16,624.77
Нераспоређена добит ранијег периода	357,446.82
Укупни приходи	10,478,792.90
РАСХОДИ	
Трошкови материјала	64,645.84
Бруто зараде	2,285,709.70
Доприноси на зараде на терет послодавца	409,141.70
Трошкови превоза запослених на рад и са рада	50,707.50
Отпремнина за одлазак у пензију	123,926.00
Трошкови поштарине	501,578.00
Трошкови телефона	75,000.14
Такси и други трошкови превоза	12,970.00
Трошкови закупа	25,040.00
Бруто ауторски хонорари	1,664,224.93
Трошкови штампања часописа	1,702,959.55
Трошкови штампања диплома за Републичко такмичење	27,600.00
Трошкови штампања постера, захвалница	5,760.00
Амортизација за текућу годину	109,351.01
Трошкови књиговодствених услуга	168,000.00
Рад преко омладинских задруга	509,000.00
Трошкови репрезентације	390,003.42
Награде најбољим студентима	90,000.00
Награде за Републичко такмичење	52,474.00
Таксе	12,530.00
Банкарске услуге	32,637.47
Чланарине	291,440.30
Трошкови огласа	1,500.00
Остали непоменути расходи (коричење, копирање, снимање год. скупштине)	83,828.00
Трошкови службених путовања у земљи	807,533.10
Трошкови службених путовања у иностранство	980,114.69
Расходи камата	872.24
Негативне курсне разлике	245.31
Укупно	10,478,792.90
Остварена добит	0.00

Рада Баошић, секретар Друштва