

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 60

бр. 6 (децембар)

YU ISSN04406826

UDC 54.011.93

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Годиште 60

број 6
децембар

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

Volume 60
NUMBER 6
(December)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ
УРЕДНИКА
Драгица Тривић

ЧЛАНОВИ РЕДАКЦИЈЕ
Јелена Радосављевић, Наталија Половић и Воин Петровић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Годишња чланарина, укључује часопис „Хемијски преглед”,
за 2018. годину износи:

- за све запослене и студенте докторских студија 1.800,00
- за професоре у основним и средњим школама..... 1.000,00
- за пензионере, студенте основних и мастер студија,
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

- Иван ГУТМАН
Ivan GUTMAN
СЕОЦЕ СА ЧЕТИРИ ХЕМИЈСКА ЕЛЕМЕНТА
A HAMLET WITH FOUR CHEMICAL ELEMENTS 130
- Невена Љ. СТЕВАНОВИЋ, Јована ПАВЛОВИЋ, Биљана Ђ.
ГЛИШИЋ, Милош И. ЂУРАН
*Nevena Lj. STEVANOVIĆ, Jovana PAVLOVIĆ, Biljana Đ. GLIŠIĆ,
Miloš I. DJURAN*
КОМПЛЕКСИ ЗЛАТА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ АГЕНСИ У
ЛЕЧЕЊУ МАЛАРИЈЕ
*GOLD COMPLEXES AS POTENTIAL ANTIMALARIAL
AGENTS* 133
- Милица МЕЂЕДОВИЋ, Биљана ПЕТРОВИЋ
Milica MEĐEDOVIĆ, Biljana PETROVIĆ
ЛИТИЈУМ - ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ПРИМЕНА У
ИНДУСТРИЈИ, МЕДИЦИНИ И ФАРМАЦИЈИ
*LITHIUM – GENERAL CHARACTERISTICS AND APPLICATION
IN INDUSTRY, MEDICINE AND PHARMACY* 139
- Јелена С. ЧОВИЋ, Јована Љ. ПАВЛОВИЋ, Ненад С. КРСТИЋ
Jelena S. ČOVIĆ, Jovana Lj. PAVLOVIĆ, Nenad S. KRSTIĆ
БИОМЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ КОБАЛТА
BIOMEDICAL IMPORTANCE OF COBALT 145
- ВЕСТИ ИЗ ШКОЛА / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ
- Јелена Муџић
ЧАЈАНКА У ЧАСТ МЕНДЕЉЕЈЕВА 151
- ВЕСТИ ИЗ СХД
- КРАТАК ИЗВЕШТАЈ - ICOSECS9 154
- ГОДИШЊИ САСТАНАК ГЕНЕРАЛНЕ СКУПШТИНЕ
ЕВРОПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТАВА (EUCHEMS GENERAL
ASSEMBLY MEETING), 3 - 4. ОКТОБАР 2019, БУКУРЕШТ,
РУМУНИЈА 155
- ИЗВЕШТАЈ О СЕДМОЈ КОНФЕРЕНЦИЈИ МЛАДИХ
ХЕМИЧАРА СРБИЈЕ 156



УВОДНИК

Број 6 овогодишњег Хемијског прегледа отвара **Иван ГУТМАН** (Природно-математички факултет Крагујевац) чланком "Сеое са четири хемијска елемента" у коме нам прича интересантну причу о томе како су именовани неки елементи Периодног система из групе лантаноида. Већи број хемијских елемената назван је по неком граду. Међутим, четири хемијска елемента (итријум, итербијум, тербијум и ербијум) названа су по једном истом малом шведском селу Итерби. У чланку су наведени основни подаци о Итербију, кратак историјат открића поменутих елемената и неке чињенице о лантаноидима.

Маларија је инфективна болест коју узрокује паразит из рода *Plasmodium* и један је од најчешћих узрока смрти у земљама са тропском климом. Неколико органских једињења су се успешно користила за лечење маларије, али је, у данашње време, њихова примена ограничена због токсичности или појаве резистенције. У циљу превазилажења резистенције синтетисани су комплекси различитих метала и испитивани као потенцијални антималаријски агенси. У прегледном раду "Комплекси злата као пошеницијални агенси у лечењу маларије", чији су аутори **Невена Љ. Стевановић, Јована Павловић, Биљана Ђ. Глишић и Милош И. Ђуран** (Универзитет у Крагујевцу, Природноматематички факултет, Институт за хемију) дат је приказ комплексних једињења злата(I) и злата(III) који показују значајну активност према *Plasmodium* паразиту, али се још увек клинички не примењују у лечењу маларије.

Литијум је откривен почетком 19. века од стране шведског научника Јохана Арфведсона, који је приметио присуство непознатог елемента у минералима петалиту ($\text{LiAl}[\text{Si}_4\text{O}_{10}]$), сподумену ($\text{LiAl}[\text{Si}_2\text{O}_6]$) и лепидолиту ($\text{K}(\text{Li},\text{Al})_3\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{F},\text{OH})_2$). Назив је добио од грчке речи *lithos*, што значи камен. У елементарном стању први пут је добијен електролизом литијум-оксида (Li_2O). Комерцијална производња литијума отпочела је почетком 20. века у Немачкој, где је добијан електролизом растопе смеше литијум-хлорида (LiCl) и калијум-хлорид (KCl). До краја Другог светског рата, осим као средство за подмазивање и као адитив у индустрији стакла, литијум готово да није имао примену. Међутим, након открића да се литијум може користити за производњу трицијума, производња литијума добија на значају. Последњих деценија нагло је повећана примена литијума у различитим областима индустрије, медицине и фармације. То потврђују и подаци да је у последњих двадесет година производња литијума порасла од око 7000 t годишње до неких 35000 - 40000 t годишње. Поред рударских извора, мале количине литијума се могу добити и из природних сланих извора и језера.

На почетку чланка "Литијум - оштите карактеристике и примена у индустрији, медицини и фармацији", ауторке **Милица Међедовић и Биљана Петровић** (Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу) навеле су опште карактеристике литијума, а потом описале примену литијума у металургији (за израду легура), у производњи стакла и различитих керамичких производа са изузетно ниским коефицијентом топлотног ширења, у нуклеарној индустрији за хлађење реактора

или за синтезу трицијума, примену литијума за израду тзв. литијумских батерија („rechargeable“ и „non-rechargeable“), примену у органским синтезама, као и у медицини и фармацији, пре свега за лечење биполарног (манично-депресивног) поремећаја. У људском организму литијум је заступљен у веома малим количинама, а с обзиром на то да нема познате биолошке функције, не сматра се неопходним за живот.

Кобалт је есенцијални елемент за живи свет. Улази у састав витамина B_{12} и као такав је је од изузетног значаја за стварање црвених крвних ћелија, као и одржавање нервних ћелија. Недостатак овог елемента, као и његов вишак, има негативне последице за људе. Недостатак кобалта може довести до пернициозне анемије, трајних неуролошких оштећења, губитка памћења и психозе, док претеран унос може изазвати срчане проблеме, полицитемију. Редовном и правилном исхраном могу се обезбедити потребне количине кобалта (месо, дагње, млеко, ферментисани производи од соје). Овај метал је значајан и за биљни свет, пре свега због његове улоге у симбиотској фиксацији атмосферског азота. Животињама је потребна мала количина кобалта и за сада не постоје извештаји о токсичним ефектима кобалта за њих. Ове податке, али и низ других и интересантних детаља о значају кобалта откриће вам у чланку "Биомедицински значај кобалта" **Јелена С. ЧОВИЋ, Јована Љ. ПАВЛОВИЋ и Ненад С. КРСТИЋ** (Департман за хемију, Природноматематички факултет, Универзитет у Нишу)

Дана 3.10.2019. године у ОШ „Младост“ у Београду одржана је манифестација "Чајанка у часни Менделеев", коју је осмислило и организовало преко 200 ученика седмог и осмог разреда уз помоћ наставница хемије Вериде Живић и Јелене Муцић и уз наставак сарадње са ученицима и наставницима из неколико основних и средњих школа из Београда, Ниша и Ђуприје, као и колегама из Шведске. Цела генерација осмака учествовала је у пројекту „Највећи живи периодни систем звани - Младост“. Сваки од 118 ученика је за свој елемент на хамеру правилно исписао редни број и симбол елемента и на трибинама у школском дворишту је пронашао своје место у ПСЕ. Кратак извештај о овој манифестацији налази се у овом броју, у рубрици *Хемија из/за школе*.

Рубрика *Вести из СХД* у овом броју садржи три извештаја. Први је кратки извештај о одржаној Деветој интернационалној конференцији хемијских друштава југоисточне Европе (9th International Conference of Chemistry Societies of the Southeast European Countries, ICOSECS9), одржаној на Универзитету Валахија у Трговишту, Румунија, у периоду 9 - 11. маја 2019. Други извештај је са годишњег састанка Генералне скупштине европског хемијског друштва (EUCHEMS General Assembly Meeting), 3 - 4. октобар 2019, Букурешт, Румунија. Трећи је Извештај о седмој конференцији младих хемичара Србије одржаној 2. новембра 2019. године на Хемијском факултету Универзитета у Београду, у организацији Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара

Ратко М. Јанков



ЧЛАНЦИ



Иван ГУТМАН, Природно-математички факултет Крагујевац (e-mail: gutman@kg.ac.rs)

СЕОЦЕ СА ЧЕТИРИ ХЕМИЈСКА ЕЛЕМЕНТА

Четири хемијска елемента (итеријум, итербијум, итердијум и ердијум) названа су по малом шведском селу Итерби. У чланку наводимо основне податке о Итербију, као и крајњак историјат открића наречених елемената. Сјомнуће су и неке основне чињенице о лантаноидима.

ЕЛЕМЕНТИ НАЗВАНИ ПО ГРАДОВИМА

Већи број хемијских елемената назван је по неком граду. Конкретно, то су елементи наведени у следећој табели; овде и касније Z означава атомски број, односно редни број у периодном систему.

ЕЛЕМЕНТ	Z	ГРАД
берклијум	97	Беркли (Калифорнија, САД)
дармштатијум	110	Дармштат (Немачка)
дубнијум	105	Дубна (Русија)
ливерморијум	116	Ливермор (Калифорнија, САД)
лутецијум	71	Париз, античко име: Лутеција (Француска)
московијум	115	Москва (Русија)
хафнијум	72	Копенхаген, античко име: Хафнија (Данска)
холмијум	67	Стокхолм, античко име: Холмија (Шведска)

Градови по којима су названи ови елементи су или престонице појединих држава или места где се налазе нуклеарни истраживачки институти у којима су неки од ових елемената вештачки произведени. Осим њих, привилегију да је дало име хемијском елементу има и заселак Итерби у Шведској. У ствари, чак четири хемијска елемента су названа по њему.

ЕЛЕМЕНТ	Z	НАСЕЉЕ
ербијум	68	Итерби (Шведска)
итербијум	70	Итерби (Шведска)
итријум	39	Итерби (Шведска)
тербијум	65	Итерби (Шведска)

У овом чланку говоримо о Итербију и његовим хемијским елементима.

ИТЕРБИ

Итерби (Ytterby) је мало рударско насеље на острву Ресаре (Resarö) у Шведској, на Балтичком мору, не-

далеко од Стокхолма. Ресаре је једно од бројних острва које образују такозвани Стокхолмски Архипелаг. На целом острву живи око 3000 становника, а у самом Итербију једва стотинак.

Код Итербија постоје налазишта кварца и фелдспата, и она се вековима искориштавају. Кварц се производи за потребе једне оближње железаре, а фелдспат служи за производњу порцелана.

Руде из Итербијских рудника испитивали су тамошњи школовани људи већ у осамнаестом веку. Њихову пажњу је привукло камење црне боје, за коју је фински хемичар Јохан Гадолин (Johan Gadolin, 1760-1852) установио да садржи нови минерал. Овај минерал је назван *гадолиниј*.

Каснија истраживања показала су да се у гадолиниту налазе бројни, тада још непознати, хемијски елементи. Осим четири горе поменути елемента названа по Итербију, у гадолиниту су нађени још и скандијум ($Z=21$), холмијум ($Z=67$), тулијум ($Z=69$) и гадолинијум ($Z=64$). Анализом оксида итријума накнадно је изолован и лутецијум ($Z=71$).

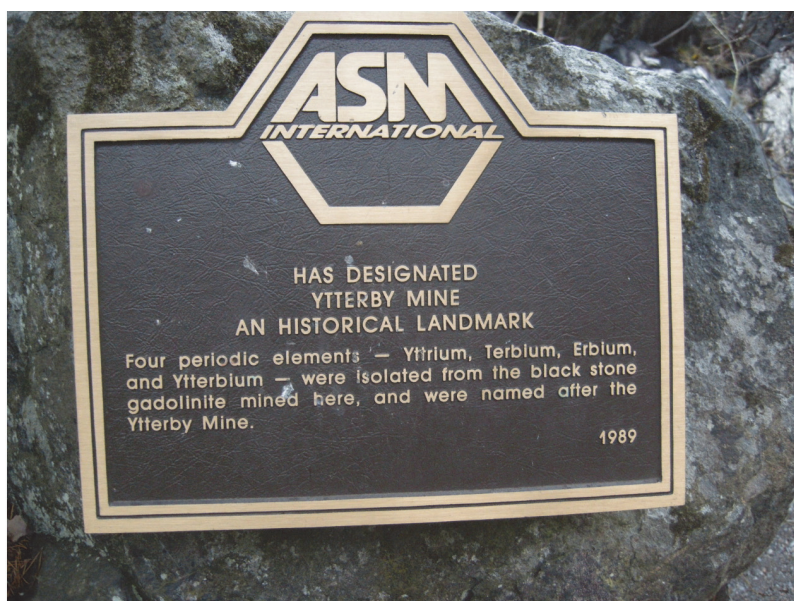
Данас је Итерби познат једино по својим елементима, видети слику 1.

ЛАНТАНОИДНА МИСТЕРИЈА

Почетком двадесетог века, 1911. године, британски физичар Ернст Радерфорд (Ernest Rutherford, 1871-1937) открио је да се атоми састоје од позитивно наелектрисаног језгра око којег се налазе електрони. Само две године касније, млади британски научник Хенри Мозли (Henry Moseley, 1887-1915) пронашао је експерименталну методу помоћу које је могао одредити наелектрисање атомског језгра. Показало се да је оно идентично редном броју који хемијски елемент има у периодном систему, такозваном атомском броју. Тај број означавамо са Z .

Помоћу Мозлијевог закона пребројани су хемијски елементи. На пример, из (експерименталне) чињенице да је атомски број уранијума једнак $Z=92$, закључујемо да у периодном систему пре уранијума постоји тачно 91 хемијски елемент. За наша разматрања важно је да је атомски број лантана $Z=57$ а хафнијума $Z=72$, из чега следи да се између лантана и хафнијума налази тачно 14 хемијских елемената.

То знамо данас.



Слика 1. Спомен плоча у Итербијском руднику, која говори о четири хемијска елемента откривена у тамошњем “црном камену” гадолиниту.

Данас знамо и то да хемијски елементи од атомског броја $Z=57$ (лантан) до атомског броја $Z=71$ (лутецијум) имају фрапантно сличне хемијске особине и да образују петнаесточлану фамилију такозваних *лантаноида*. То је последица тога што је спољашња електронска љуска код свих лантаноида иста (то јест, попуњена је са по два електрона), и да се тек унутрашње електронске љуске по броју електрона разликују од елемента до елемента.

Међутим, у деветнаестом веку све то није било познато. Истина, на основу периодног система могло се у неким случајевима закључити колико треба да буде елемената, без обзира да ли су познати или још не откривени, али то код лантаноида није функционисало.

Велику забуну тадашњих хемичара изазивала је чињеница да су – један за другим – откривани хемијски елементи веома слични лантану, за које није било места у (тадашњем) периодном систему. Конкретно, после 1869, када је Менделејев поставио свој периодни систем, откривени су холмијум (1878), итербијум (1878), самаријум (1879), еуропијум (1879), тулијум (1879), гадолинијум (1880), празеодим (1885), неодим (1885), диспрозијум (1886), а нешто касније и лутецијум (1907). Нико није знао да ли ће, и ако хоће колико ће, бити још таквих елемената.

Решење ове загонетке дао је Мозлијев закон. Његовом применом се сазнало, да су 1913. године већ били откривени сви лантаноиди осим оног са атомским бројем $Z=61$, а такође је недостајао и елемент са $Z=72$.

За елемент $Z=72$ је применом Борове теорије о електронским љускама закључено да не спада у лантаноиде, него да треба да је хемијски сличан титану и цирконијуму. На основу тога су га и пронашли 1923. године. Назвали су га хафнијум.

Mosander, 1797-1858). Узгред буди речено: Мосандер је

Потрага за јединим недостајућим лантаноидом, оним са атомским бројем $Z=61$, била је дуга и неуспешна. Показало се да тај елемент не постоји у природи и да су сви његови изотопи нестабилни и спонтано се распадају. (Време полуживота најстабилнијег изотопа је око 18 година.)

Елемент је вештачки произведен 1945. године. Назвали су га прометијум.

ИТРИЈУМ

Итријум је хемијски елемент атомског броја $Z=39$. Символ му је Y.

Године 1787. у Итербијском руднику нађен је минерал који су назвали *иттербијит*. Раније поменути фински хемичар Гадолин је 1789. из њега изоловао оксид једног новог елемента (који су у то време називали „земља”), назвавши га „*итрија*”. Данас знамо да је то једињење Y_2O_3 . Из итрије је метални итријум први добио немачки хемичар Фридрих Велер (Friedrich Wöhler, 1800-1882).

Итријум је метал беле боје. Не спада у лантаноиде. У периодном систему смештен је између лантана и скандијума. У ствари, на основу његовог положаја у периодном систему, Менделејев је могао предвидети постојање непознатог елемента, који је 1879. године заиста и откривен и назван скандијум.

ТЕРБИЈУМ И ЕРБИЈУМ

Тербијум је лантаноид атомског броја $Z=65$. Символ му је Tb.

Ербијум је лантаноид атомског броја $Z=68$. Символ му је Er.

Оба ова елемента изолована су 1843. године као примесе из „итрије“ (итријум оксида, Y_2O_3). Учинио је то шведски хемичар Карл Мосандер (Carl Gustaf Mosander, 1797-1858). Узгред буди речено: Мосандер је



Слика 2. Хенри Мозли у својој лабораторији. У руци држи рендгенску цев помоћу које је 1913. године открио закон који данас носи његово име. Мозлијев закон омогућава да се експериментално одреди атомски број Z појединих хемијских елемената. Две године касније, Мозли је погинуо у Првом светском рату.

Мосандер је итрију разложио на три компоненте, на три „земље“. Једна је била чиста итрија, друга је растворена имала ружичасту боју, а трећа је давала безбојни раствор. Ове две „земље“ Мосандер је назвао „тербија“ и „ербија“. Данас знамо да су то једињења Tb_2O_3 и Er_2O_3 , а да је ружичасти раствор садржао јоне Er^{3+} док је у безбојном раствору било јоне Tb^{3+} (да је раствор био концентрованији, био би жут).

Елементарни тербијум и ербијум добивени су тек половином прошлог века.

ИТЕРБИЈУМ

Итербијум је лантаноид атомског броја $Z=70$. Символ му је Yb.

Овај елемент је 1878. године из узорка „ербије“ изоловао швајцарски хемичар Жан де Марињак (Jean Charles de Marignac, 1817-1894). У ствари, он је из ербије одвојио нови оксид („земљу“) који је назвао „итербија“. Сматрало се да је то оксид новог елемента који је назван „итербијум“. Касније се показало да је Ма-

рињакова „итербија“ смеша оксида двају елемената. Један од њих је добио име „лутецијум“, а други је данас задржао старо име „итербијум“.

Најважније физичке и хемијске особине итербијума одређене су тек половином прошлог века.

Abstract

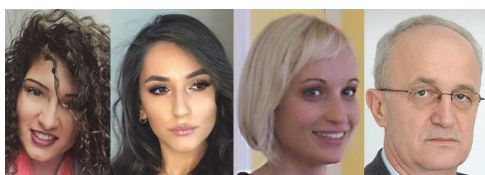
A HAMLET WITH FOUR CHEMICAL ELEMENTS

Ivan Gutman, University of Kragujevac, Faculty of Science

Four chemical elements (yttrium, ytterbium, terbium, and erbium) are named after the small Swedish village Ytterby. In the article we give basic facts on Ytterby as well as on the history of the discovery of the mentioned elements. Some details on lanthanides are also mentioned.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Neufeldt, *Cronologie Chemie 1800-1970*, Verlag Chemie, Weinheim, 1977.
2. Д. Грденић, *Повијест кимије*, Нови Либер, Загреб, 2001.
3. E. Pilgrim, *Entdeckung der Elemente*, Mundus-Verlag, Stuttgart, 1950.



Невена Љ. СТЕВАНОВИЋ,¹ Јована ПАВЛОВИЋ,¹ Биљана Ђ. ГЛИШИЋ¹ и Милош И. ЂУРАН²

¹Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, Институт за хемију, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, e-mail: nevena.stevanovic@pmf.kg.ac.rs, jovanapavlovic307@gmail.com, biljana.glicic@pmf.kg.ac.rs

²Српска академија наука и уметности, Кнез Михаилова 35, 11000 Београд, milos.djuran@pmf.kg.ac.rs

КОМПЛЕКСИ ЗЛАТА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ АГЕНСИ У ЛЕЧЕЊУ МАЛАРИЈЕ

АПСТРАКТ

Маларија је инфективна болест коју узрокује паразит из рода *Plasmodium* и један је од најчешћих узрока смрти у земљама са тропском климом. Неколико органских једињења су се успешно користила за лечење маларије, али је, у данашње време, њихова примена ограничена због токсичности или појаве резистенције. У циљу превазилажења резистенције, синтетисани су комплекси различитих метала и испитивани као потенцијални антималаријски агенси. У овом прелиминарном раду, даје се приказ комплексних једињења злата(I) и злата(III) који показују значајну активност према *Plasmodium* паразиту, али се још увек клинички не примењују у лечењу маларије.

УВОД

Поред примене у стоматологији, монетарним системима, изради накита и електроници, злато и његови комплекси се користе и у медицини за лечење различитих болести. Средином XX века, злато(I) комплекси почињу да се примењују за лечење реуматидног артритиса, јувенилног артритиса, палиндромског реуматизма и еритемског лупуса [1]. Поред тога, различити злато(I) и злато(III) комплекси су испитивани као потенцијални агенси за лечење канцера, астме и инфективних болести [2]. У овом раду, дат је преглед комплекса злата који показују активност према паразиту који је узрочник тропске болести, маларије.

Маларија је инфективна болест коју узрокује паразит из рода *Plasmodium* и једна је од најчешћих болести и узрока смрти у земљама са тропском климом [3]. Од пет врста *Plasmodium* паразита (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi*), најозбиљнији облик болести узрокује *P. falciparum*. Паразит се преноси уједом инфициране женке комарца из рода *Anopheles*. Светска здравствена организација (WHO) је проценила да је, 2017. године, 219 милиона људи оболело од ове болести, при чему је регистровано 435000 смртних случајева [4].

Неколико органских једињења су се успешно користила за лечење маларије, као што су кинин, хлорокин, примакин, амодиакин, мефлокин и артемизинин [5]. Од свих ових једињења, највише се примењивао хлорокин (CQ) [6]. Међутим, овај агенс је постао мање ефикасан услед настајања и ширења CQ-резистентних *Plasmodium* паразита [7]. У циљу превазилажења резистенције, примењена је метода синтезе комплекса ме-

тала са органским једињењима која показују антималаријску активност [7]. Између осталих, комплекси злата(I) и злата(III) су привукли велику пажњу као потенцијални агенси против *Plasmodium* паразита (Табела 1).

АНТИМАЛАРИЈСКИ ЗЛАТО(I) КОМПЛЕКСИ

Злато(I) комплекси са хлорокином и његовим дериватима

Синтетисано је неколико злато(I) комплекса са хлорокином као лигандом, који су окарактерисани масеном спектрометријом, IR и NMR спектроскопијом и испитивани према *P. falciparum* паразиту (Табела 1) [8,9]. Комплекс $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (**1**, CQ је координан преко азота из хинолинског прстена; Слика 1а), показује значајну *in vitro* активност према два соја *P. falciparum* паразита (FcB1 и FcB2) који су резистентни на хлорокин, као и *in vivo* активност према паразиту *P. berghei* који је узрочник маларије код глодара [8]. Овај комплекс је знатно активнији у односу на CQ-дифосфат, што је последица координације хлорокина за Au(I) јон. *In vivo* експерименти су показали да паразитемија код инфицираног миша може бити сузбијена за 84% после третмана са комплексом **1**, при чему нису уочени токсични ефекти [8]. Механизам деловања комплекса **1** према CQ-резистентним сојевима *P. falciparum* односи се на инхибицију β -хематина [10]. Наиме, овај комплекс спречава настанак хематина у већој мери у односу на CQ-дифосфат у воденим растворима и у додиру са водом/*n*-октанолом због већег степена липофилности, што је последица увођења трифенилфосфинзлато(I) фрагмента.

У циљу дефинисања утицаја контра-анјона и природе фосфинског лиганда на антималаријску активност, синтетисани су злато(I) комплекси $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{NO}_3$ (**2**), $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PMe}_3)]\text{PF}_6$ (**3**) и $[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PEt}_3)]\text{PF}_6$ (**4**) (Слика 1а) [9]. Њихова антималаријска активност је испитивана *in vitro* према CQ-сензитивним и CQ-резистентним сојевима *P. falciparum* паразита (FcB1, K1 и W1; Табела 1) [9]. Добијени резултати су показали да је комплекс **2** који садржи нитрат као контра-анјон значајно активнији од комплекса **1** према сојевима W1 и K1 [9]. С друге стране, активност комплекса **1** и **2** према FcB1 соју се значајно не разликује. Промена супституената на атому фосфора у фосфинском лиганду нема значајног утицаја на ан-

тималаријску активност, изузев у случају комплекса **4**, који је 5 – 6 пута активнији у односу на комплекс **1** и CQ-дифосфат према FcB1 соју (Табела 1) [9]. Поред на-

ведених комплекса, $[^{198}\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ је испитиван као потенцијални агенс против маларије [11].

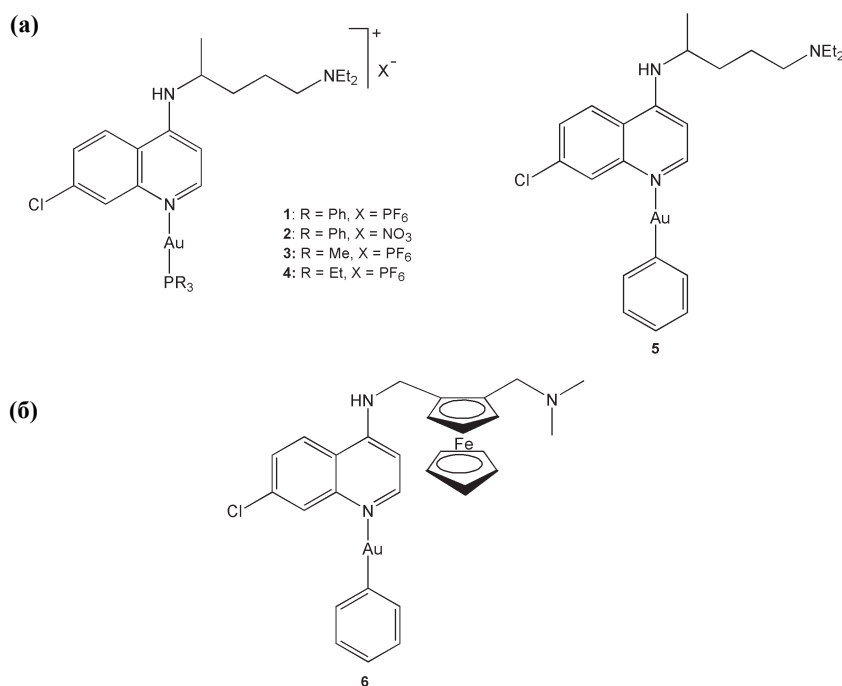
Табела 1. *In vitro* антимальаријска активност (IC_{50} , μM) злато(I) и злато(III) комплекса према различитим сојевима *P. falciparum* паразита

Лиганд/Злато комплекс	$\text{IC}_{50} \times 10^{-2}$ (μM)					Реф.
	Сојеви <i>P. falciparum</i>					
	FcB1	K1	F32	D10	3D7	
Злато(I) комплекси						
CQ дифосфат	5,0	9,1	1,0	2,3	1,0	[9,13,16]
$[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ 1	4,0	9,9	1,8			[9]
$[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)]\text{NO}_3$ 2	4,0	5,8	1,0	2,1		[9,13]
$[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PMe}_3)]\text{PF}_6$ 3	4,0	9,3	1,7			[9]
$[\text{Au}(\text{CQ})(\text{PEt}_3)]\text{PF}_6$ 4	1,0	9,9	1,3			[9]
$[\text{Au}(\text{Ph})(\text{CQ})]$ 5		6,1		1,8		[13]
FQ		0,5		1,6		[13]
$[\text{Au}(\text{Ph})(\text{FQ})]$ 6		0,4		1,0		[13]
ART					1,6	[19]
ауранофин 11					14,2	[19]
ART/0,05 μM ауранофин					1,2	[19]
ART/0,10 μM ауранофин					0,9	[19]
натријум-ауритиомалат 12					16800	[19]
$[\text{AuCl}(\text{PEt}_3)]$ 13					210	[19]
$\text{K}[\text{Au}(\text{sac})_2]$ 14					482	[20]
$[\text{Au}(\text{sac})(\text{tpa})]$ 15					516	[20]
Злато(III) комплекси						
$[\text{AuCl}_2(\text{CQ})_2]\text{Cl}$ 16		4,3	1,3			[9]
$[\text{AuCl}(\text{SR})(\text{CQ})(\text{Et}_2\text{O})]\text{Cl}$ 17		5,4	1,8			[9]
$[\text{Au}(\text{bipy})(\text{OH})_2]\text{PF}_6$ 27					1220	[23]
$[\text{Au}_2(\mu\text{-O})_2(6\text{-CH}_2\text{CMe}_3\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$ 28					770	[23]
$[\text{Au}_2(\mu\text{-O})_2(6\text{-}(2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)\text{bipy})_2](\text{PF}_6)_2$ 29					420	[23]
$[\text{Au}_2(\mu\text{-O})_2(6,6'\text{-diMebipy})_2](\text{PF}_6)_2$ 30					230	[23]
$[\text{Au}(\text{cyclam})](\text{ClO}_4)_2\text{Cl}$ 31					43900	[19]
$[\text{Au}(\text{pyoxaz}^{\text{iPr}})\text{Cl}_2]\text{PF}_6$ 32					511	[20]
$[\text{Au}(\text{pyoxaz}^{\text{Bn}})\text{Cl}_2]\text{PF}_6$ 33					451	[20]
$[\text{Au}(\text{L-N,N,O})\text{Cl}]$ 34					133	[20]

CQ = хлорокин; F = ферокин; ART = артемизинин; sac = сахаринат; tpa = 1,3,5-триаза-7-фосфаадаммантан; cyclam = 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан; bipy = 2,2'-бипиридин; pyoxaz^{iPr} = 4-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-4,5-дихидрооксазол; pyoxaz^{Bn} = 4-бензил-2-(пиридин-2-ил)-4,5-дихидрооксазол; L = N-(1-хидрокси-3-изопропил-2-ил)пиридин-2-карбоксамид

Ферокин (FQ) је добијен увођењем фероценског прстена у аминоксил бочни низ хлорокина [12]. FQ је показао *in vitro* активност према CQ-сензитивним сојевима *P. falciparum* паразита сличну активности CQ-дифосфата. Међутим, ово једињење је показало

добру активност према CQ-резистентним сојевима, када су испитивања вршена *in vitro* и *in vivo*. Научник Мос (John R. Moss, Јужноафричка Република) и сарадници су синтетисали злато(I) комплексе опште формуле $[\text{Au}(\text{L})(\text{PPh}_3)]\text{NO}_3$ и $[\text{Au}(\text{Ph})(\text{L})]$ (L представља хлорокин, ферокин, N-(7-хлоро-хинолин-4-ил)-N'-[2-(N'',N''-диметиламинометил)фероценилметил]-етан-1,2-диамин и 3-бензил-1-[2-(7-хлоро-хинолин-4-иламино)-етил]-1-[2-(N'',N''-диметиламинометил)фероценилметил]уреа) и испитивали њихову *in vitro* антимальаријску активност према CQ-сензитивном D10 и CQ-резистентном K1 соју *P. falciparum* па-



Слика 1. Антималаријски злато(I) комплекси са хлорокином (а) и ферокином (б) као лигандима [9,13]

разита [13]. Нађено је да [Au(Ph)(CQ)] комплекс (5; Слика 1а) показује већу активност према К1 соју у односу на CQ, док је његова активност према D10 соју слична активности хлорокина (Табела 1). Од свих комплекса злата(I) који садрже фероценску групу, [Au(Ph)(FQ)] комплекс (6) је показао најбољу активност (Слика 1б, Табела 1). С друге стране, злато(I) комплекси добијени у реакцијама рутеноцил- и фероцен-нил-фосфинских лиганата са хлоридо(тетрахидро-тиофен)злато(I) комплексом нису показали добру активност према CQ-резистентним паразитима који узрокују маларију, услед чињенице да је њихова IC₅₀^{A)} вредност много већа у односу на хлорокин [14].

Злато(I) комплекси са N-хејтероцикличним карбенима (ННС)

Од свих до сада испитиваних динуклеарних злато(I) комплекса који садрже ННС лиганде, једино комплекс 7 (Слика 2) има умерену антималаријску активност (IC₅₀ = 15 μM) према CQ-резистентном *P. falciparum* соју FcM29-Cameroon, али знатно мању у односу на CQ (IC₅₀ = 0,445 μM) [15]. Остали злато(I) комплекси са координованим ННС лигандима нису показали активност, при чему су њихове IC₅₀ > 39 μM. Супротно томе, мононуклеарни злато(I) комплекси са азот-донорским лигандима, хинолином (8) и 2,2'-бипиридином (9, Слика 2) су показали значајнију антималаријску активност, што се може закључити на основу добијених IC₅₀ вредности (IC₅₀ = 1,1 μM за комплекс 8 и 0,33 μM за комплекс 9) [15].

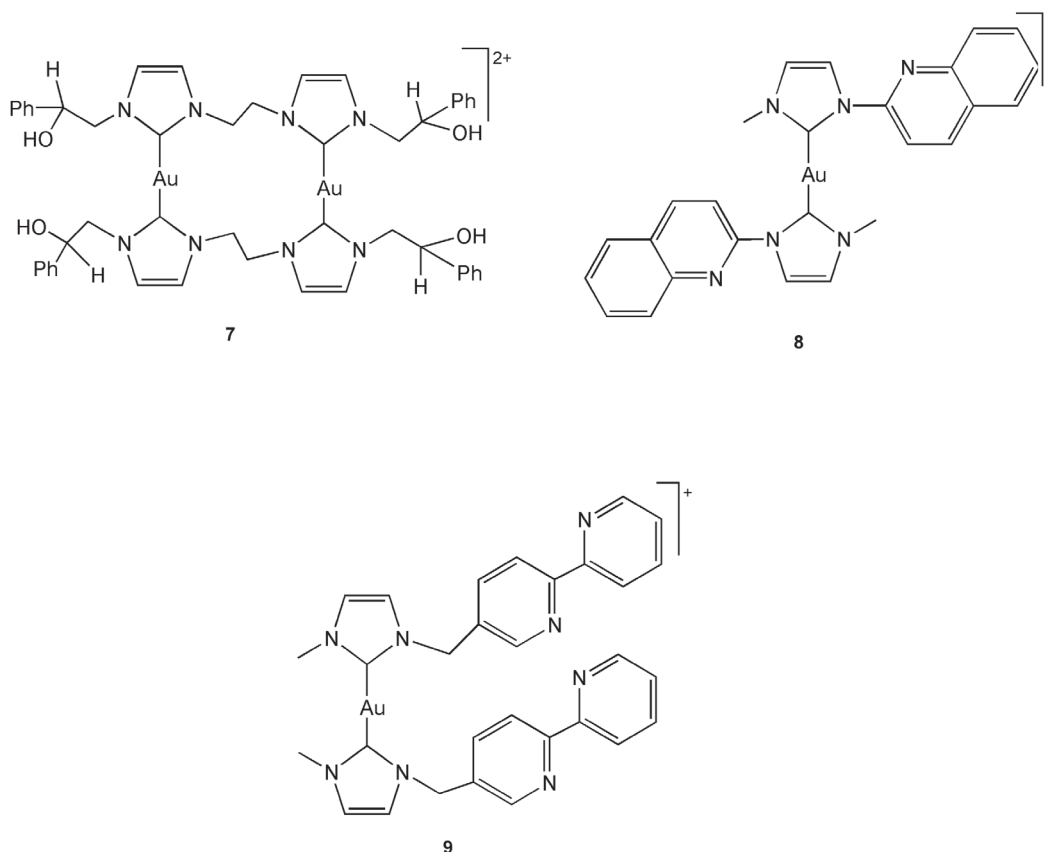
^{A)} IC₅₀ вредности је половина максималне концентрације инхибитора (50% IC или IC₅₀).

Злато(I) комплекси са функционализованим алкинима

Незнатна активност према 3D7 CQ-сензитивном и К1 CQ-резистентном соју *P. falciparum* паразита је утврђена за злато(I) комплексе добијене у реакцијама [AuCl(PPh₃)] са пропаргил етрима, 7-хлоро-(4-пропаргилокси)хинолином, 1-пропаргилокси нафталином и 2-пропаргилоксибензофеноном у присуству калијум-хидроксида [16]. IC₅₀ вредности испитиваних комплекса су у опсегу 7,2 – 14,8 μM према 3D7 и 14,8 – 23,6 μM према К1 соју. Поређења ради, IC₅₀ вредности хлорокина према овим сојевима су 0,001 и 0,003 μM. Незнатна активност ових комплекса је приписана присуству јаке Au–C везе, која не подлеже хидролизи при физиолошким условима.

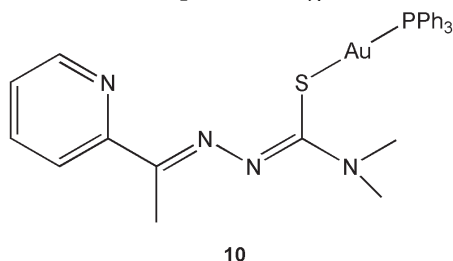
Злато(I) комплекси са тиосемикарбазонатио лигандима

Нађено је да координација тиосемикарбазона за Au(I) јон повећава њихову активност према паразитима који узрокују маларију [17,18]. Међутим, активност ових злато(I) комплекса је мања или слична активности хлорокина. Једино злато(I) комплекс 10 (Слика 3), који садржи тиосемикарбазон и трифенилфосфин као лиганде показује нешто већу активност према 3D7 CQ-сензитивном соју *P. falciparum* паразита у односу на CQ [18]. Испитивања су показала да супституција тиосемикарбазонато са селеносемикарбазонато ли-



Слика 2. Антималаријски злато(I) комплекси са *N*-хетероцикличним карбенима [15]

гандима доводи до умерене активности одговарајућих злато(I) комплекса према 3D7 соју [18].



Слика 3. Антималаријски злато(I) комплекс са тиосемикарбонатом лигандом [18]

Остали злато(I) комплекси

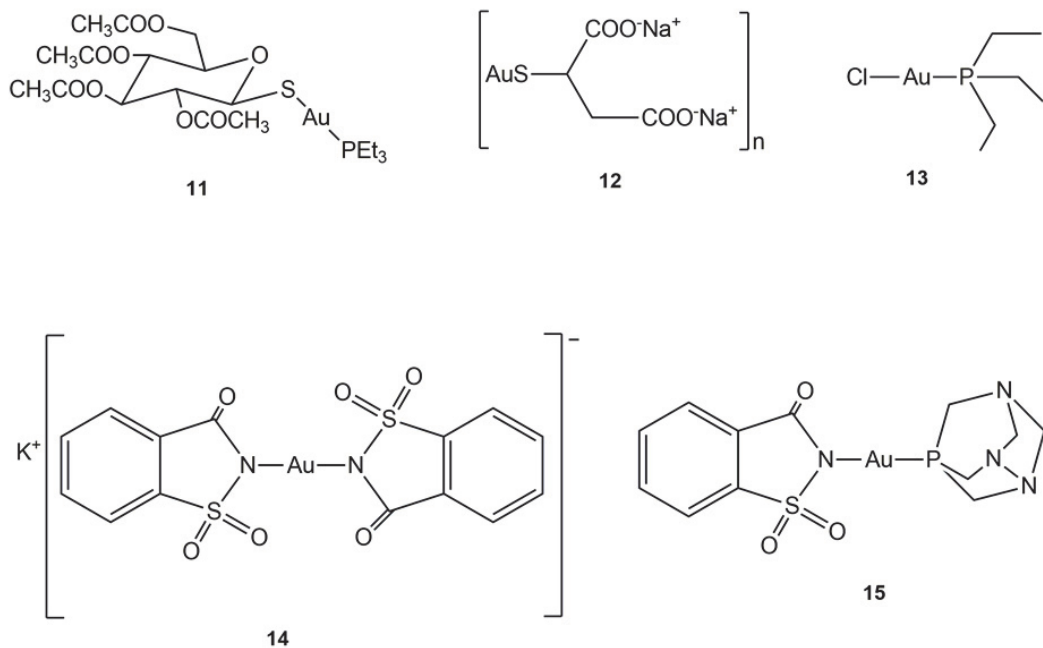
Антималаријска активности ауранофина (**11**), нитријум-ауротиомалата (**12**), $[\text{AuCl}(\text{PET}_3)]$ (**13**), $\text{K}[\text{Au}(\text{sac})_2]$ (**14**; sac је сахаринат) и $[\text{Au}(\text{sac})(\text{tpa})]$ (**15**, tpa је 1,3,5-триаза-7-фосфаадамтан) је испитивана *in vitro* према CQ-сензитивном 3D7 соју *P. falciparum* паразита (Слика 4 и Табела 1) [19,20]. Као што се може видети у табели 1, ауранофин, комплекс злато(I) који се користи за лечење реуматоидног артритиса, скоро потпуно инхибира раст овог соја *P. falciparum* са IC_{50} вредности $0,142 \mu\text{M}$ [19]. Комплекс **13** је приближно 15 пута мање активан у односу на ауранофин ($\text{IC}_{50} = 2,1 \mu\text{M}$), док комплекс **12** показује изузетно малу антима-

ларијску активност ($\text{IC}_{50} = 168 \mu\text{M}$; Табела 1) [19]. Такође, ауранофин показује антималаријски ефекат према 3D7 соју, када се примењује у комбинацији са артемизинином. Механизам деловања ауранофина се односи на директну инхибицију тиоредоксин редуктазе *P. falciparum* паразита [20]. Поред тога, утврђено је да ауранофин, као и комплекси **14** и **15**, изазивају значајну али реверзибилну инхибицију Falcipain 2 ензима (Fp2, цистеин протеаза из *P. falciparum*), реагујући са тиолном групом у активном центру ензима [20].

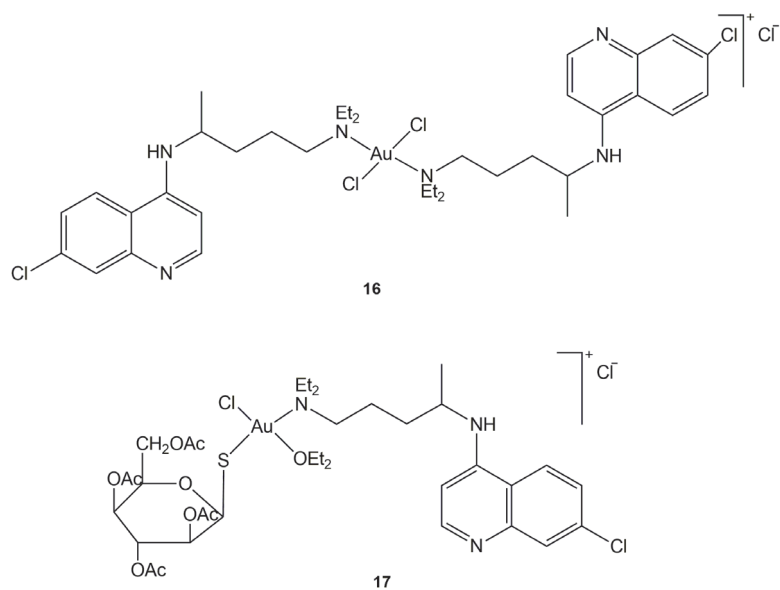
АНТИМАЛАРИЈСКИ ЗЛАТО(III) КОМПЛЕКСИ

Злато(III) комплекси са хлорокином

Злато(III) комплекси са амодијакином и примакиним, $[\text{AuCl}_3(\text{амодиакин})]$ и $[\text{AuCl}_3(\text{примакин})]$, синтетисани су и испитивани као потенцијални антималаријски агенси [21]. Добијени резултати су показали да не долази до значајног повећања активности амодијакина и примакина након њихове координације за $\text{Au}(\text{III})$ јон. С друге стране, злато(III) комплекси са хлорокином, $[\text{AuCl}_2(\text{CQ})_2]\text{Cl}$ (**16**) и $[\text{AuCl}(\text{SR})(\text{CQ})(\text{Et}_2\text{O})]\text{Cl}$ (**17**; RS^- је 1-тио- β -D-глукоза-2,3,4,6-тетраацетат), показали су већу активност према резистентном K1 соју у односу на CQ-дифосфат (Слика 5 и Табела 1) [9].



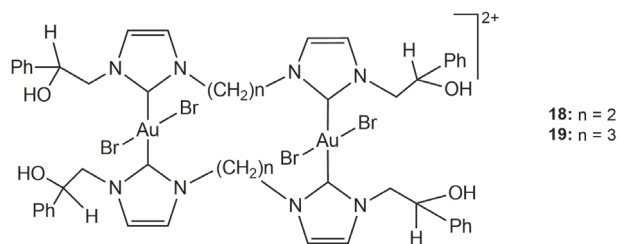
Слика 4. Структурне формуле неких злато(I) комплекса који показују антималяријску активност [19,20]



Слика 5. Антималяријски злато(III) комплекси са хлорокином [9]

Злато(III) комплекси са *N*-хетероцикличним карбенима

Два комплекса злата(III), **18** и **19**, који садрже *N*-хетероцикличне карбене (Слика 6) показују незнатну активност према соју FcM29 *P. falciparum* паразита, при чему су њихове IC₅₀ вредности (9 и 13 μM) знатно ниже од одговарајуће вредности за хлорокин према истом соју (IC₅₀ = 0,445 μM) [15].

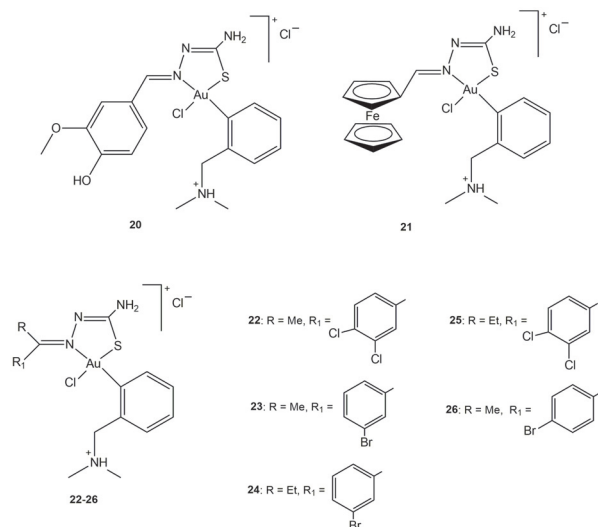


18: n = 2
19: n = 3

Слика 6. Антималяријски злато(III) комплекси са *N*-хетероцикличним карбенима [15]

Злато(III) комплекси са тиосемикарбазонатно лигандима

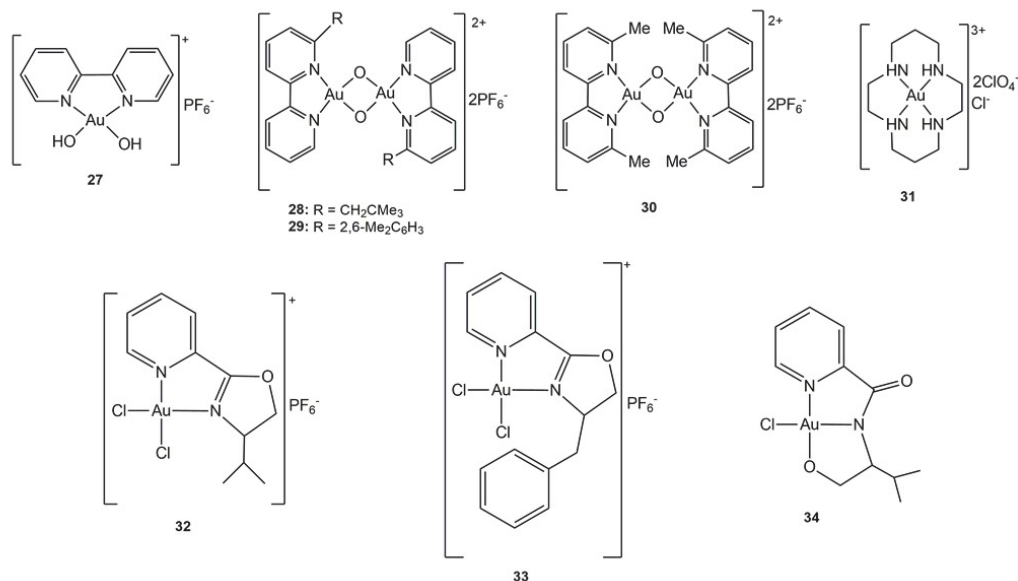
Координација тиосемикарбазонато лиганада за Au(III) јон води формирању комплекса **20** – **26** (Слика 7) који су показали мању активности према W2 соју у односу на активност хлорокина [22]. Ипак, већина ових комплекса показује већу антималаријску активност у односу на одговарајуће лиганде. Поред тога, закључено је да супституција хлора са бромом у ароматичном прстену води већој антималаријској активности, док замена метил- са етил-групом на иминском атому угљеника нема значајан утицај на активност одговарајућег комплекса злата(III).



Слика 7. Антималаријски злато(III) комплекси са тиосемикарбазонатно лигандима [22].

Остали злато(III) комплекси

Мононуклеарни и динуклеарни комплекси злата(III) са координованим 2,2'-бипиридином (bipy), [Au(bipy)(OH)₂](PF₆)₂ (**27**), [Au₂(μ-O)₂(6-CH₂Me₃bi-



Слика 8. Структурне формуле неких злато(III) комплекса који показују антималаријску активност [19,20,23]

py)₂](PF₆)₂ (**28**), [Au₂(μ-O)₂(6-(2,6-Me₂C₆H₃)bipy)₂](PF₆)₂ (**29**) и [Au₂(μ-O)₂(6,6'-diMebipy)₂](PF₆)₂ (**30**) инхибирају раст 3D7 соја *P. falciparum* паразита, при чему су IC₅₀ вредностима у опсегу 2,3 – 12,2 μM [23], док [Au(cyclam)](ClO₄)₂Cl комплекс (**31**; cyclam је 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан) показује само незначитну антималаријску активност према истом соју (IC₅₀ = 439 μM; Слика 8 и Табела 1) [19]. Поред тога, комплекс **30**, [Au(руохаз^{iPr})Cl₂](PF₆)₂ (**32**; руохаз^{iPr} је 4-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-4,5-дихидрооксазол), [Au(руохаз^{Bn})Cl₂](PF₆)₂ (**33**; руохаз^{Bn} је 4-бензил-2-(пиридин-2-ил)-4,5-дихидрооксазол) и [Au(L-N,N,O)Cl] (**34**; L је *N*-(1-хидрокси-3-изопропил-2-ил)пиридин-2-карбоксамид) (Слика 8) су испитивани као потенцијални инхибитори Falcipain 2 ензима [20]. Нађено је да сви испитивани комплекси злата(III) значајно и реверзibilно инхибирају Fp2 ензим. Инхибиција ензима је последица редукције Au(III) у Au(I) јон, који се затим координује за цистеински остатак из активног центра ензима.

ЗАКЉУЧАК

У овом раду приказан је преглед резултата испитивања антималаријске активности комплекса злата(I) и злата(III). На основу приказаних резултата, може се закључити да је до сада синтетисан велики број комплекса злата(I) и злата(III) који су испитивани према паразитима који узрокују маларију, при чему су комплекси у којима злато има оксидационо стање +1 показали значајнију антималаријску активност. Поред тога, комплекси злата(I), који садрже хлорокин и његов аналог ферокин као лиганде, су показали већу активност у односу на агенсе који се у медицини користе за лечење маларије и ови комплекси представљају предмет интензивних истраживања са потенцијалном применом у медицини. Имајући у виду распрострањеност маларијске болести у свету, као и појаву све већег броја паразитских сојева који су резистентни на ор-

ганске агенсе који се данас користе у медицини, испитивања антималяријских својстава комплекса злата(I) и злата(III) представљају предмет све већег интересовања хемичара.

Abstract

GOLD COMPLEXES AS POTENTIAL ANTIMALARIAL AGENTS

Nevena Lj. STEVANOVIĆ,¹ Jovana PAVLOVIĆ,¹ Biljana Đ. GLIŠIĆ¹ and Miloš I. DJURAN²

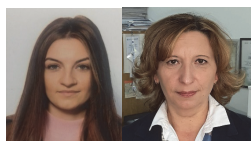
¹University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac

²Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35, 11000 Belgrade

Malaria is an infectious disease caused by protozoan parasites of the genus *Plasmodium* and is still a major cause of death in tropical countries. Several organic compounds have been successfully used in the treatment of malaria, but, nowadays, their use is limited due to the toxic-side effects and resistance development. In order to overcome the resistance and to obtain improved antimalarial agents, a various metal complexes have been synthesized and evaluated as potential antimalarial agents. In this review article, the overview of gold(I) and gold(III) complexes which have shown significant activity against *Plasmodium* parasite is presented. Nevertheless, these complexes are still not in clinical use in the treatment of malaria.

ЛИТЕРАТУРА

1. S.P. Fricker, Gold Bull., **29** (1996) 53.
2. E.R.T. Tiekink, Gold Bull., **36** (2003) 117.
3. C. Biot, W. Castro, C.Y. Botté, M. Navarro, Dalton Trans., **41** (2012) 6335.
4. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>
5. M. Navarro, C. Gabbiani, L. Messori, D. Gambino, Drug Discov. Today, **15** (2010) 1070.
6. R.A. Sánchez-Delgado, A. Anzellotti, Mini-Rev. Med. Chem., **4** (2004) 23.
7. M. Navarro, Coord. Chem. Rev., **253** (2009) 1619.
8. M. Navarro, H. Pérez, R.A. Sánchez-Delgado, J. Med. Chem., **40** (1997) 1937.
9. M. Navarro, F. Vásquez, R.A. Sánchez-Delgado, H. Pérez, V. Sinou, J. Schrével, J. Med. Chem., **47** (2004) 5204.
10. M. Navarro, W. Castro, A. Martínez, R.A. Sánchez-Delgado, J. Inorg. Biochem., **105** (2011) 276.
11. E. Dadachova, J. Labelled Compd. Rad., **42** (1999) 287.
12. C. Biot, G. Glorian, L.A. Maciejewski, J.S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A.J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebib, J. Med. Chem., **40** (1997) 3715.
13. M.A.L. Blackie, P. Beagley, K. Chibale, C. Clarkson, J.R. Moss, P.J. Smith, J. Organomet. Chem., **688** (2003) 144.
14. H. Bjelosevic, I.A. Guzei, L.C. Spencer, T. Persson, F.H. Kriel, R. Hewer, M.J. Nell, J. Gut, C.E.J. van Rensburg, P.J. Rosenthal, J. Coates, J. Darkwa, S.K.C. Elmroth, J. Organomet. Chem., **720** (2012) 52.
15. C. Hemmert, A. Fabié, A. Fabre, F. Benoit-Vical, H. Gornitzka, Eur. J. Med. Chem., **60** (2013) 64.
16. E. Schuh, S.M. Valiahdi, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, P. Chiba, F. Mohr, Dalton Trans., (2009) 10841.
17. S.D. Khanye, G.S. Smith, C. Lategan, P.J. Smith, J. Gut, P.J. Rosenthal, K. Chibale, J. Inorg. Biochem., **104** (2010) 1079.
18. A. Molter, J. Rust, C.W. Lehmann, G. Deepa, P. Chiba, F. Mohr, Dalton Trans., **40** (2011) 9810.
19. A.R. Sannella, A. Casini, C. Gabbiani, L. Messori, A.R. Bilia, F.F. Vincieri, G. Majori, C. Severini, FEBS Lett., **582** (2008) 844.
20. N. Micale, M.A. Cinellu, L. Maiore, A.R. Sannella, C. Severini, T. Schirmeister, C. Gabbiani, L. Messori, J. Inorg. Biochem., **105** (2011) 1576.
21. N. Wasi, H.B. Singh, A. Gajanana, A.N. Raichowdhary, Inorg. Chim. Acta, **135** (1987) 133.
22. S.D. Khanye, B. Wan, S.G. Franzblau, J. Gut, P.J. Rosenthal, G. S. Smith, K. Chibale, J. Organomet. Chem., **696** (2011) 3392.
23. C. Gabbiani, L. Messori, M.A. Cinellu, A. Casini, P. Mura, A.R. Sannella, C. Severini, G. Majori, A.R. Bilia, F.F. Vincieri, J. Inorg. Biochem., **103** (2009) 310.



Милица МЕЂЕДОВИЋ, Биљана ПЕТРОВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, Р.О. Вох 60, 34000 Крагујевац, Србија (e-mail: milica.medjedovic@pmf.kg.ac.rs, biljana.petrovic@pmf.kg.ac.rs)

ЛИТИЈУМ - ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ПРИМЕНА У ИНДУСТРИЈИ, МЕДИЦИНИ И ФАРМАЦИЈИ

Литијум сада у елементије чија је примена у различитим областима индустрије, медицине и фармације последњих деценија најло повећана. То ипшврђују и подаци да је у последњих двадесет година производња литијума порасла од око 7000 t/god до неких 35000 - 40000 t/god. Из тог разлога су у оквиру овог рада на почетку даће опшће карактеристике литијума, а ипшом је описана примена литијума у металургији за израду леђура, примена литијума у производњи стакла и различитих керамичких производа са изузетно ниским коефицијентом топлотне ширења, ипшом

примена у нуклеарној индустрији за хлађење реактора или за синтезу литијума, примена литијума за израду изв. литијумских батерија („rechargeable“ и „non-rechargeable“), примена у органским синтезама, као и примена у медицини и фармацији, пре свега за лечење биполарне (манично-депресивне) поремећаја.

УВОД

Литијум је елемент прве групе периодног система елемената. Његова електронска конфигурација је

$1s^2 2s^1$. У поређењу са осталим металима литијум има најмању густину (0.53 g/cm^3) [1].

Чист литијум је у свом кристалном облику сребрно беле боје. На собној температури у вакууму не поседује велику реактивност, а почиње да испарава изнад 600°C . Растопљени литијум је изузетно реактиван. Комерцијално, литијум садржи значајне количине угљеника, кисеоника и азота. Остале примесе су обично растворене у литијуму или механички дисперговане, попут једињења хлора, водоника, калцијума, алуминијума, гвожђа, силицијума и натријума. Соли литијума у пламену дају интензивну црвену боју.

Због велике реактивности у природи се не налази у елементарном стању [2]. На собној температури и потпуно сувом ваздуху постојан је дуже време, при чему врло споро гради литијум-нитрид. У атмосфери влажног ваздуха на његовој површини долази до формирања мат сивог слоја литијум-хидроксида. Као и остали елементи прве групе периодног система, елементарни литијум у контакту са влагом на кожи може проузроковати озбиљне опекотине и повреде.

Као микроелемент, литијум је у облику соли присутан у минералним водама. У људском организму заступљен је у веома малим количинама, а с обзиром да нема познате биолошке функције не сматра се походним за живот.

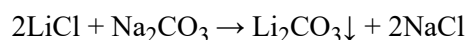
ИСТОРИЈА

Литијум је откривен почетком 19. века од стране шведског научника Јохана Арфведсона, који је приметио присуство непознатог елемента у минералима пегалиту ($\text{LiAl}[\text{Si}_4\text{O}_{10}]$), сподумену ($\text{LiAl}[\text{Si}_2\text{O}_6]$) и лепидолиту ($\text{K}(\text{Li},\text{Al})_3[\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_{10}](\text{F},\text{OH})_2$) [3]. Назив је добио од грчке речи *lithos*, што значи камен. У елементарном стању први пут добијен је електролизом литијум-оксида (Li_2O). Комерцијална производња литијума отпочела је почетком 20. века у Немачкој, где је добијан електролизом растопа смесе литијум-хлорида (LiCl) и калијум-хлорид (KCl). До краја Другог светског рата, осим као средство за подмазивање и као адитив у индустрији стакла, литијум готово да није имао примену. Међутим, након открића да се литијум може користити за производњу трицијума, производња литијума добија на значају. Поред рударских извора, мале количине литијума се могу добити и из природних сланих извора и језера.

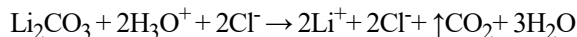
ДОБИЈАЊЕ И КАРАКТЕРИСТИКЕ

Поступци за изоловање литијума из минерала заснивају се на слабој растворљивости литијум-карбоната у односу на карбонате других елемената прве групе периодног система или на доброј растворљивости литијум-хлорида у алкохолу. Наиме, литијум-хлорид настаје загревањем минерала у присуству CaO , када се прво гради хидроксид, који се потом конвертује у хлорид [4].

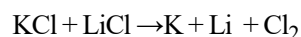
Из сланих раствора литијум се изолује додатком соде када настаје тешко растворан литијум-карбонат по реакцији:



За добијање металног литијума из литијум-карбоната, со се прво третира хлороводничном киселином до формирања кристала литијум-хлорида:



Електролизом растопа који садржи 50% литијум-хлорида и 48% калијум-хлорида на 352°C добија се елементарни литијум. Сумарну реакцију можемо приказати следећом једначином:



Калијум се не издваја у поступку електролизе због мањег електродног потенцијала који има у истољеном хлориду, док се на површини електролита сакупља течни литијум. У лабораторијским условима литијум се може добити електролизом из пиридина.

У Табели 1 приказане су најзначајније карактеристике литијума.

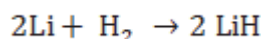
Табела 1. Карактеристике литијума

Атомски број	3
Електронска конфигурација основног стања	$[\text{He}] 2s^1$
Енталпија атомизације, $\Delta_a H^\circ(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1}$	161
Тачка топљења, К	453,5
Тачка кључања, К	1615
Стандардна енталпија стапања, $\Delta_{\text{fus}} H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	3.0
Прва енергија јонизације, $E_{i1}/\text{kJ mol}^{-1}$	520.2
Друга енергија јонизације, $E_{i2}/\text{kJ mol}^{-1}$	7298
Метални радијус, $r_{\text{metal}}/\text{pm}$	152
Јонски радијус, r_{ion}/pm	76
Стандардна енталпија хидратације за M^+ , $\Delta_{\text{hyd}} H^\circ(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1}$	-519
Стандардна ентропија хидратације за M^+ , $\Delta_{\text{hyd}} S^\circ(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1}$	-140
Стандардна слободна енергија хидратације M^+ , $\Delta_{\text{hyd}} G^\circ(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1}$	-477
Стандардни редокс потенцијал, $E^\circ_{\text{M}^+/\text{M}}/V$	-3,04
NMR активна језгра (% заступљеност, спин)	${}^6\text{Li}$ (7.5, I= 1) ${}^7\text{Li}$ (92.5, I= $\frac{3}{2}$)

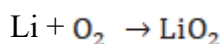
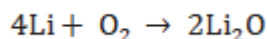
Једињења литијума

Литијум, као и остали елементи прве групе периодног система, гради карактеристична једињења, од којих су најзначајнија LiH , Li_2O , LiOH , Li_3N , LiCl , Li_2CO_3 , LiAlH_4 и $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{LiO}_2$ (литијум-стеарат) [1-4].

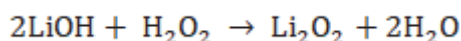
Литијум-хидрид настаје у реакцији литијума и водоника на температури изнад 600 °C:



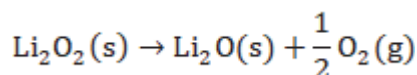
Када се литијум загрева у присуству ваздуха или кисеоника добијају се оксид и супероксид:



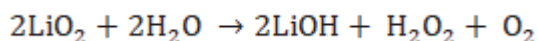
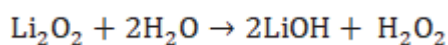
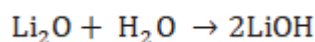
Пероксид литијума може се добити дејством H_2O_2 на етанолни раствор LiOH:



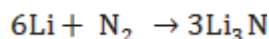
а загревањем пероксида изнад 195 °C долази до његовог разлагања, јер представља најмање стабилан пероксид елемената прве групе.



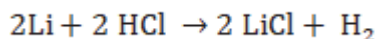
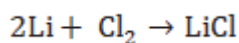
Награђени оксид, пероксид и супероксид реагују са водом према следећим реакцијама:



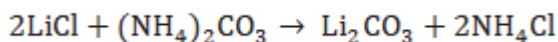
За разлику од осталих алкалних метала литијум директно у реакцији са азотом гради нитрид по реакцији:



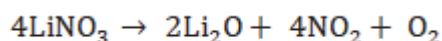
а у реакцији са хлором или хлороводоничном киселином гради литијум-хлорид:



Литијум-карбонат се добија на следећи начин:



Интересантно је да су једињења литијума по многим карактеристикама сличнија једињењима магнезијума, него аналозима осталих алкалних метала [2]. Ова појава је последица врло блиских радијуса атома литијума и атома магнезијума. На пример, литијум има способност да гради нитриде, док са кисеоником радије формира оксид. Литијум-карбонат се разлаже загревањем, док су карбонати осталих елемената прве групе изузетно стабилни. Литијум-нитрат се као и магнезијум-нитрат разлаже по једначини:

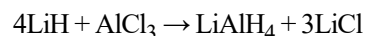


док се нитрати алкалних метала разлажу до одговарајућих нитрита.

Тетрахидроалуминат литијума, LiAlH_4 , је двогуба неорганска со која бурно реагује са водом на следећи начин:



Добија се дејством литијум-хидрида на етарски раствор алуминијум-хлорида:



Користи се као редукционо средство у органским синтезама, на пример за процесе редукције карбонских киселина до алокохола и нитрита до амина.

Литијум поседује способност да гради комплексна једињења различите стабилности и различите геометрије. Рендгенском структурном анализом потврђена је структура преко 20 комплексних једињења литијума са коордионационим бројем од 1-12. У Табели 2 су дати примери неких од њих.

Табела 2. Комплексна једињења литијума

КБ	Геометријска структура	Пример
1	Линеарна	$[\text{LiCH}(\text{SiMe}_3)_2]$
2	Савијена	Li_3N
4	Тетраедарска	$[\text{Li}(\text{MeOH})_4]\text{I}$
5	Тетрагонална-бипирамида	$[\text{LiAl}(\mu\text{-C}_2\text{H}_5)_4]_?$
6	Октаедарска	LiX
8	Кубна	LiHg , LiTl
12	Хексагонална призма	$[\text{Li}_2(\mu\text{-C}_{19}\text{H}_{12})_2]$

ПРИМЕНА ЛИТИЈУМА И ЊЕГОВИХ ЈЕДИЊЕЊА

Последњих деценија у свету је производња литијума нагло повећана, а разлог томе је управо значајно повећање примене литијума и његових једињења у различитим сферама индустрије, медицине и фармације [5,6].

Литијум као саспхојак леџура

Литијум се додаје, најчешће у веома малим концентрацијама, другим металима приликом њиховог легирања. Додатком литијума побољшава се отпорност на извлачење, механичка отпорност и еластичност. Пример једне легуре је тзв. железнички метал, легура која садржи олово са око 0,04% литијума, а користи се за израду легајева на пругама. Литијум је присутан и у легурама алуминијума и магнезијума [7,8]. Ове легуре спадају у групу лаких, ултра-лаких и легура отпорних на хабање. На пример, легура магнезијума са малом количином литијума има добру топлотну проводљивост, отпорност на корозију, абразију и ударце, а нашла је широку примену и у ваздухопловству. Додавањем литијума берилијуму, цинку, баку, сребру, кадмијуму и бору добијају се легуре које такође карактерише изузетна чврстоћа, али и еластичност.

Поред наведеног, литијум се користи и за дегазификацију легура. Због изузетне хемијске реактивности, литијум може да реагује са водоником, кисеоником, сумпором, азотом и другим гасовима елиминишући мехуриће, чиме се побољшавају механичка својства легуре.

Литијум у керамици и производњи стакла

Керамички материјали као што су порцелан, глиница и слични нашли су примену као изузетно добри електрични изолациони материјали код којих је пожељна висока чврстоћа. Састав једног литијум-алуминијум-силикатног керамичког материјала у процентима дат је у Табели 3.

Табела 3. Састав литијум-алуминијум-силикатног керамичког материјала

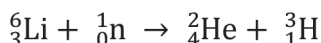
Li ₂ O	4-30 %
SiO ₂	50-80 %
Al ₂ O ₃	3-25 %

Наиме, додатком мале количине литијумових соли у току производње керамичких материјала може се смањити температура синтеровања и скратити време синтеровања, побољшати флуидност, вискозност, чврстоћа и брзина лома керамике, ојачати топлотна отпорност, отпорност на киселине и базе, отпорност на хабање и отпорност на термички удар [9]. Присуство литијумових једињења и у глазури значајно утиче на карактеристике керамичких производа. На пример, производи оваквог састава су тацне микроталасне пећнице, плоче у електричним пећима, сечива турбина итд.

У току производње стакла присуство соли литијума утиче на смањење температуре топљења и повећање вискозитета стакласте масе. Готови производи који садрже соли литијума поседују мали коефицијент топлотног ширења, већу густину и чврстину, отпорнији су на корозију и термички удар, тако да се примењују у различитим областима хемије, електронике, оптике, савремене науке и технологије.

Литијум у нуклеарној индустрији

Литијум се у природи налази у облику два изотопа, литијум-7 који је заступљен са око 92,5 %, и литијум-6 са око 7,5 %, Табела 1. У нуклеарним електранама литијум-7 се користи само у системима за хлађење реактора, док је значај изотопа литијум-6 много већи [2,4,6]. Наиме, литијум-6 се користи као штит против ефеката радијације, јер има способност да апсорбује неутроне без емитовања гама-зрака. Када се овај изотоп изложи дејству неутрона настаје трицијум, који се у смеси са деутеријумом користи као гориво у нуклеарним реакторима.



Као извор литијума за поменуте реакције обично се користе LiAlO₂, Li₂TiO₃ и Li₂ZrO₃. Такође, ова једињења у комбинацији са Li₂O и Li₄SiO₄ се користе и за израду керамичких облога за нуклеарне реакторе.

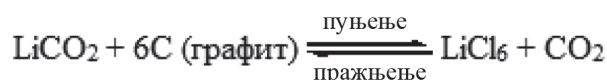
Због свега наведеног потребе за изотопом литијум-6 расту. За одвајање изотопа данас се користе методе хемијске равнотеже у двофазним системима, најчешће течно-течно или течно-чврсто. Генерално, примена литијума у нуклеарним електранама последњих година постаје конкурентна и добија на значају, због ослобађања мале количине угљен-диоксида.

Примена литијума за израду батерија

Једна од основних особина литијума је висок редокс потенцијал на чему се и заснива његова примена за израду батерија. Постоје примарне и секундарне литијумске батерије [10-13], односно, батерије за једнократну употребу и тзв. пуњиве („rechargeable“) батерије.

Код примарних литијумских батерија анода је израђена од литијума, а разликују се од осталих батерија по високој густини наелектрисања (дуговечности) и високој цени по јединици. У зависности од дизајна и коришћених хемијских једињења, литијумске ћелије могу да произведу напон од 1,5 V до око 3,7 V. На пример, Li/FeS₂ батерије, које се користе у камерама, садрже литијумску аноду и катоду од FeS₂ и производе напон од 1,5 V.

Последњих деценија веома су актуелне секундарне батерије, тј. батерије које имају способност пуњења. Литијум-јонске секундарне батерије заснивају се на способности појединих једињења да на собној температури интеркалирају јоне литијума. Интеркалација је, у овом сличају, електрохемијска реакција која подразумева реверзибилно уметање јона литијума (праћених еквивалентним бројем електрона) у кристалну решетку аноде или катоде, без нарушавања њихових структура. Приликом пуњења, јони литијума напуштају катоду и интеркалирају се решетку аноде, док током пражњења спонтано тече супротан процес. Овакав систем назван је „столица за љуљање“ како би се описало кретање (љуљање) између два домаћина (материјала) за време пуњења и пражњења. Пример такве батерије је систем који се састоји од позитивне LiCoO₂ и графитне електроде одвојене раствором електролита кроз који јони литијума мигрирају. Реакција у ћелији може се представити на следећи начин:



Неколико примера примарних и секундарних батерија на бази литијума, као и напон који производе, дати су у Табели 4.

Табела 4. Примарне и секундарне литијумске батерије

Систем	Електролит	Напон (V)
Примарне литијумске батерије		
Li/MnO ₂	LiClO ₄ у пропилен-карбонату или диметоксиетану	3
Li/FeS ₂	пропилен-карбонат или диметоксиетан	1,4-1,6
Li/SOCl ₂	LiAlH ₄ у тионил-хлориду	3,5
Li/CuO	LiClO ₄ у диоксалону,	1,5
Li/FeS	пропилен-карбонату или диметоксиетану	1,2-1,54
Секундарне литијумске батерије		
Li/CuCl ₂	LiAlCl ₄ , неводени електролит	2,5-3,3
Li/Al – MnO ₂	неводени електролит	3
Li/Al – V ₂ O ₅	неводени електролит	3

Литијумске батерије се широко користе у преносивим потрошачким електронским уређајима, а последњих година најзначајнија примена је у аутомобилима на електрични погон.

Улога литијума у медицини и фармацији [14]

Још у деветнаестом веку била је позната примена литијума у медицини, пре свега његова повезаност са мокраћном киселином и уратима. Тачније, било је познато да литијум гради литијум-урат, један од најрастворљивијих урата мокраћне киселине, те се на тај начин повећава екскреција из организма. Међутим, примена литијума у лечењу гихта, реуматизма и сличних болести никада није наишла на одобрење од стране медицине ни до данас. Литијум је, затим, коришћен код пацијената који болују од дијабетеса и код пацијената са кардиоваскуларним болестима ради смањења хипертензије као замена за NaCl. Након пар смртних случајева примена је заустављена.

Најзначајнија улога литијума у медицини заснива се његовој примени у психијатрији за лечење поремећаја у расположењу. Добро је познато да природни извори вода у бањама које лече лоше расположење садрже доста литијума, док се последњих година садржај литијума у води за пиће повезује са менталним здрављем становништва [15].

Под термином „манично-депресивне болести“ подразумева се биполарни поремећај расположења који укључује маније и депресије, док постоји и униполарни поремећај са депресијама без манија. Потпуни симптоми јављају се најчешће при крају адолесценције или код младих одраслих особа. Епизоде депресије повезане су са повећаним ризиком од самоубиства, док се са периодом доброг расположења повезује невероватна креативност и жеља за великим достигнућима [16].

Антиманичне особине литијума открио је Каде (J.F.J. Cade) у току 1948-1949.год., док је вршио лабора-

торијска испитивања у болници за ментално оболеле пацијенте [14]. У то време сматрало се да до маније долази присуством одговарајућег метаболита, док би код депресије био у питању изостанак тог истог метаболита. Очекивало се да се код оболелих особа један такав продукт или бар неки његов дериват налази у урину. Због тога су вршене детаљне анализе урина код оболелих и упоређивани са налазима здравих људи. Тестови су били јако ефикасни. Након тога, литијум је сматран одличним леком за лечење манично-депресивних поремећаја, а истраживање у овој области су почела до добијају на значају. У периоду од 1949-1953. год. неколико радова је потврдило ефикасност код већине пацијената. Међутим, литијум и даље није био опште прихваћен у неуропсихијатрији. Неки од разлога су токсичност, као и цена, јер су се у међувремену појавиле и друге супстанце са јако добрим карактеристикама, попут хлорпромазина, бутирофенона и бензодиазепинима [17].

У својим клиничким испитивањима Каде је показао да је литијум ефикасан само код дуготрајне постојеће, а да није ефикасан у лечењу тренутне депресије, нити се може користити као превенција за појаву исте. Међутим, касније (1951. год.) је установљено да се литијум ипак може користити у спречавању маничне фазе. Два научника Баструп (P.C. Vaastup) и Хартиган (G.P. Hartigan) су, потпуно независно, у истом периоду приметили профилактичку активност литијума [18]. Пацијенти коју су имали периодичне нападе депресије годинама, након употребе литијума током две године били су ослобођени исте.

Управа за храну и лекове (Food and Drug Administration, FDA) објавила је 1970. год. примену лекова који садрже литијум-карбонат. Након тога испитивања о примени литијума су добила на значају у циљу одређивања терапијске вредности [19].

Упркос нежељеним ефектима и суженој терапутској примени, литијум остаје један од основних лекова за лечење биполарног поремећаја. Чињеница је да је механизам деловања недовољно испитан и да није познато како доводи до промене у расположењу од маније до депресије. Са биохемијске тачке гледишта литијум је способан да утиче на дисфункцију различитих неуротрансмитерских система одговорних за депресију и манију, што указује на то да своју активност манифестује и кроз пост-рецепторски механизам.

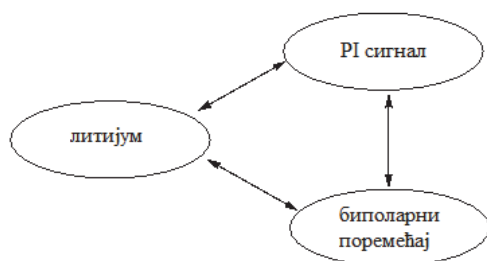
Литијум учествује у процесима на ћелијској мембрани и у самој ћелији [20]. Може бити конкурентан јонима натријума, калијума, магнезијума и калцијума. На пример, може се транспортовати кроз ћелијску мембрану каналима за натријум. Такође, у конкуренцији са калцијумом може деловати на ослобађање неуротрансмитера и може утицати на настајање цикличног AMP (аденозин-5'-монофосфата). Многобројни протеини, чија функција зависи од концентрације поменутих катјона, могу бити инхибирани присуством јона литијума.

Као последица примене литијума у терапији долази до промене у синтези, депоновању, метаболизму и ослобађању серотонина, тако да у комбинацији са антидепресивима показује позитиван ефекат. Литијум

утиче на метаболизам норадреналина и допамина, најпре на њихову екскрецију путем урина, и на тај начин зауставља или смањује интензитет процеса прелажења маније у депресију. Антиманично и антидепресивно дејство литијума остварује се и умереним повећањем ацетилхолина у току терапије у плазми и у еритроцитима, док се концентрација GABA (γ -аминобутерна киселина) смањује.

Литијум највероватније утиче и на функцију неких G протеина (гуанин нуклеотид везујући протеини), који су повезани са неуротрансмитерским системом или утичу на неуротрансмитерски систем као преносиоци сигнала, и на тај начин су одговорни за депресију или манију.

Веће интересовање је постојало за истраживања о утицају литијума на преносиоце сигнала, као што је инозитол-монофосфат (PI). Литијум је приказан као честица која врши измене у ланцу инозитол-монофосфата, како у *in vitro* тако и у *in vivo* условима [17].

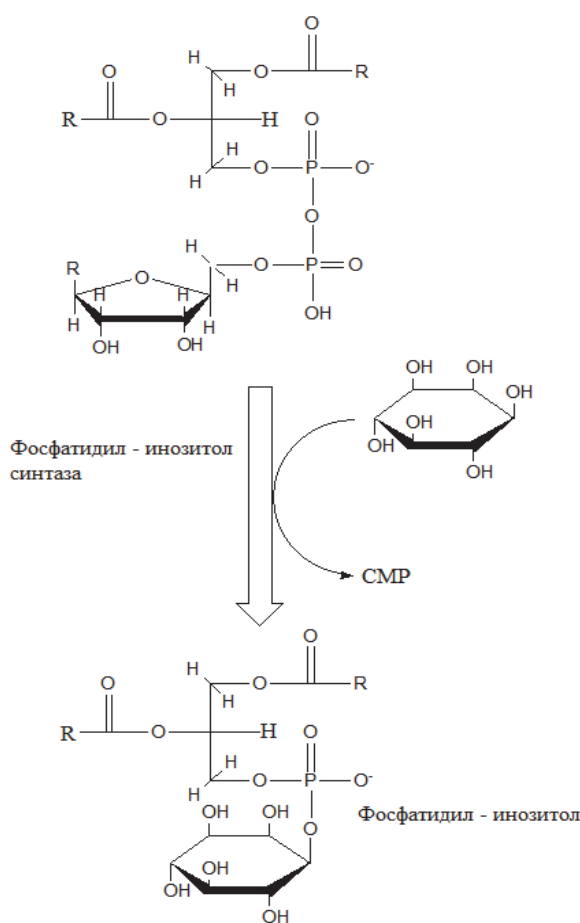


Претпостављено је да ефекат литијума потиче од смањења концентрације ћелијског иноzitола. То настаје као резултат инхибиције ензима инозитол-монофосфат синтетазе, који врши дефосфорилацију инозитол-фосфата до иноzitола, Слика 1. Овај ензим инхибира се терапеутском концентрацијом литијума (0.5 -1.0 mM). Смањење садржаја унутарћелијског иноzitола умањује одговор мозга на спољашње утицаје.

Претпоставља се да литијум, такође, мења функцију јона калијума, натријума, магнезијума и калцијума, за које је познато да утичу на пресинаптичку и постсинаптичку регулацију неуротрансмисије. Главно место дејства је унутрашњост ћелије. Како су калцијум и магнезијум битни за стабилизацију ћелијске мембране, замењивање ових јона литијумом повећава се пропустљивост ћелијске мембране [18].

У екстрацелуларној течности литијум се понаша слично калијуму и стимулише излазак натријума из ћелије, процесом размене катјона, и на тај начин стимулише и механизам Na-K пумпе.

Литијум се најчешће примењује као литијум-карбонат [19]. За оптималан терапијски ефекат потребно је да концентрација литијума у крви буде у опсегу од 0.5 - 1.5 mEq/L (милиеквивалената по литру). Да би се постигле ове концентрације неопходне су дневне дозе од 0.6 - 1.8 g литијум-карбоната. Литијум се из дигестивног тракта ресорбује брзо и комплетно после 6 - 8 сати. Након 30 минута до 2 часа од узимања лека постижу се максималне концентрације у плазми. Литијум се распорађује по свим телесним течностима, али спо-



Слика 1. Синтеза инозитол-монофосфата

ро улази у унутрашњост ћелије. Мала количина се депонује и у костима. Литијум се комплетно излучује кроз урин, а полувреме елиминације је око 20 сати.

Литијум-карбонат ублажава или смањује епизоде маније дуготрајном применом. Терапијски ефекат се јавља након 7-14 дана лечења. Најважније индикације за литијум-карбонат су следеће:

- Маничне фазе биполарног поремећаја.
- Шизоафективни поремећаји који се карактеришу мешавином симптома поремећаја афекта и симптома шизофреније.
- Алкоголизам, уколико се у њему смењују депресија и манија.

Интересантно је да диуретици смањују способност организма да излучује литијум, тако да уколико се комбинују терапијска количина литијума се мора умањити.

Литијум-карбонат проузрокује нежељене ефекте попут тремора, поремећаја функције штитне жлезде, полиурије, а у неким случајевима може развити и тзв. нефрогени дијабетес. Литијум веома лако прелази у млеко у коме може достићи концентрацију која је једнака половини концентрације у плазми, тако да се не препоручује трудницама и дојиљама, сем у посебним случајевима.

Неколико радова говори и о ефективном смањивању ризика од самоубиства приликом примене мале дозе литијума у пијаћој води [15]. Статистички подаци

су потврдили да подручја у којима је висок (70-160 µg/L), умерен (13-60 µg/L) и низак (0-12 µg/L) садржај литијума у пијаћој води за популацију од 10000 становника број самоубистава смањен од око 15 на око 8,7. Даља испитивања, од стране других научника, потврдила су сличну активност литијума.

ЗАКЉУЧАК

Иако је до недавно сматран једноставним и прилично незанимљивим елементом, литијум данас поседује широк спектар примене. На основу свих претходно наведених особина литијума може се закључити да је његова повећана производња и употреба последњих година у потпуности оправдана. Такође, детаљније истраживање у области интеракција овог јона са рецепторима даће одговоре на многобројна питања везана за механизам његовог дејства код примене, пре свега, у психијатрији.

Abstract

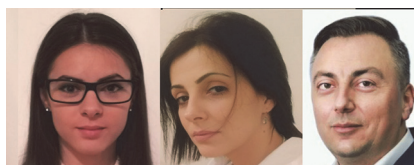
LITHIUM – GENERAL CHARACTERISTICS AND APPLICATION IN INDUSTRY, MEDICINE AND PHARMACY

Milica Mededović, Biljana Petrović, Faculty of Science, University of Kragujevac

Lithium is one of the elements whose application in various fields of industry, medicine and pharmacy has increased rapidly in recent decades. This is confirmed by data that over the last twenty years, lithium production has increased from about 7000 t/year to about 35000 - 40000 t/year. For this reason, this paper initially describes the general characteristics of lithium, followed by the use of lithium in metallurgy for alloys, in the production of glass and various ceramic products with extremely low coefficient of thermal expansion, application in nuclear industry for reactor cooling or for synthesis of tritium, the application of lithium for the production of so-called lithium batteries ("rechargeable" and "non-rechargeable"), in organic synthesis, as well as the application in medicine and pharmacy, primarily for the treatment of bipolar (manic-depressive) disorder.

ЛИТЕРАТУРА

1. N.N.Greenwood, A.Earnshaw, *Chemistry of the Elements*, Elsevier, 1997.
2. C.E.Housecroft, A.G.Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Pearson Prentice Hall, Harlow, 2012.
3. R.E. Krebs, *The History and Use of Our Earth's Chemical Elements: A Reference Guide*. Westport, Conn.: Greenwood Press. 2006.
4. C.W. Kamienski, D.P. McDonald, M.W. Stark, J.R. Papcun, *Lithium and Lithium Compounds*, Wiley, 2004.
5. J.E. Lloyd, R. Thompson, *Speciality Inorganic Chemicals*, Royal Society of Chemistry, 1989.
6. W.Buchner, R. Schliebes, G. Winter, K.H. Buchel, *Industrial Inorganic Chemistry*, (1989) 215.
7. N. E. Prasad, A. Gokhale, R.J.H Wanhill, *Aluminum-Lithium Alloys: Processing, Properties, and Applications*, Elsevier, 2014.
8. R. Wu, Y. Yan, G. Wang, L.E. Murr, W. Han, Z. Zhang, M. Zhang, *Intern. Mater. Rev.*, 60 (2015) 65.
9. J.F. Shackelford, R.H. Doremus, eds. *Ceramic and Glass Materials: Structure, Properties and Processing*, Springer, 2008.
10. B. Scrosati, J. Garche, *Journal of Power Sources*, 195 (2010) 2419.
11. J.M. Tarascon, M. Armand, *Materials for Sustainable Energy*, (2010) 171.
12. C.M. Park, J.H. Kim, H. Kim, H.J. Sohn, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 3115.
13. F.T. Wagner, B. Lakshmanan, M.F. Mathias, *J. Phys. Chem. Lett.* 1 (2010) 2204.
14. G.S. Malhi, M. Masson, F. Bellivier, *The Science and Practice of Lithium Therapy*, Springer, 2017
15. H. Ohgami, T. Terao, I. Shiotsuki, N. Ishii, N.Iwata, *The British Journal of Psychiatry*, 194 (2009) 464.
16. B. Geller, T.B. Cooper, K. Sun, B. Zimmerman, J. Frazier, M. Williams, J. Heath, *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 37 (1998) 171.
17. J.R. Atack, H.B. Broughton, S.J. Pollack, *TINS*, 18 (1995) 343.
18. A.J. Gelenberg, J.M. Kane, M.B. Keller, P. Lavori, J.F. Rosebaum, K. Cole, J. Lavelle, *N. Engl. J. Med.icine*, 321 (1989) 1489.
19. S. Janković, M. Prostran, Z. Todorović, *Farmakologija i toksikologija*, Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2007.
20. I. Timotijević, *Litijum i afektivni poremećaji*, Naša knjiga, 2007.



Јелена С. ЧОВИЋ, Јована Љ. ПАВЛОВИЋ, Ненад С. КРСТИЋ
Департаман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет
у Нишу (e-mail: covic.jelenag1@gmail.com)

БИОМЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ КОБАЛТА

Кобалт је есенцијални елемент за живи свет. Улази у састав витамина Б12 и као такав је од изузетног значаја за стварање црвених крвних ћелија, као и одржавање нервних ћелија. Недостатак овог елемента, као и његов вишак, има негативне последице за љу-

де. Недостатак кобалта може довести до пернициозне анемије, изражених неуролошких оштећења, губитка памћења и психозе, док прејеран унос може изазвати срчане проблеме, полицијтемију. Редовном и правилном исхраном могу се одбежити појединачне количине

кобалта (месо, дајње, млеко, ферментисани производи од соје). Овај мейал је значајан и за биљни свет, пре свега због његове улоге у симбиотској фиксацији атмосферске азота. Животињама је потребна мала количина кобалта и за сада не постоје извештаји о токсичним ефектима кобалта за њих.

КРАТКА ИСТОРИЈА КОБАЛТА И ЊЕГОВА ПРИМЕНА

Једињења кобалта вековима су се користила за бојење стакла, глазуре и керамике у плаво. У гробници фараона Тутанкамона (1332-1323 п.н.е.) нађен је стаклени предмет обојен кобалтом у тамноплаву боју. Кобалтно плава боја била је позната и у Кини, па су кобалтова једињења коришћена за бојење кинеског порцулана династије Танг (618-907 н.е.) и династије Минг (1368-1644 н.е.) [1]. Шведски хемичар Георг Бранд је заслужан за откривање кобалта, око 1735. године. Назвао га је полуметалом и доказао да су једињења кобалта извор плаве боје стакла а не бизмут, како се раније сматрало [2]. Шведски хемичар Торберн Бергман потврдио је 45 година касније да је кобалт метални елемент. Назив кобалт потиче од немачке речи „коболд“ што значи ђаволак, демон који су дали рудари из Саксоније [3].

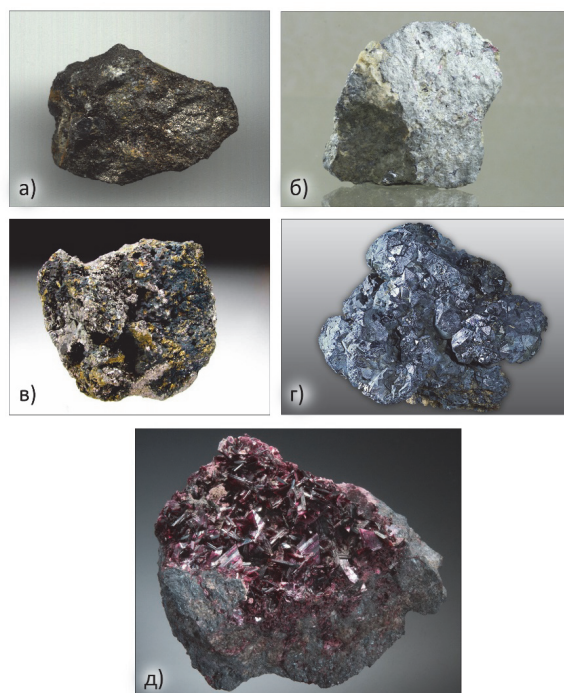
Осим бојења стакла, керамике и глазуре, кобалт има велику примену и у индустрији. Температурна стабилност суперлегура на бази кобалта чини их погодним за израду високотермоотпорних делова, за турбо компресоре авионских мотора и турбина. Отпорне су на хабање и корозију, због чега имају примену и у прављењу ортопедских импланата. Посебне легуре алуминијума, никла, кобалта и гвожђа и самаријума и кобалта, користе се у перманентним магнетима [4]. Литијум кобалт оксид (LiCoO_2) има широку примену у изради литијум јонских батерија, док се нека једињења кобалта користе као катализатори [5,6]. Такође, изотоп кобалта ^{60}Co је веома важан у радиотерапији [7].

НАЛАЖЕЊЕ, ФИЗИЧКЕ И ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ

Кобалт, иако је широко распрострањен, чини само 0,001% Земљине коре. У природи, кобалт се не налази у слободном облику, али се јавља у приближно 200 руда. Међу најзначајнијим рудама су кобалтит (CoAsS), скутерудит (CoAs_3), линеит (Co_3S_4), смалтит (CoAs_2), еритрит ($\text{Co}_3(\text{AsO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) [1]. Поменуте руде приказане су редом на Слици 1.

Кобалт је хемијски елемент VIII б групе Периодног система елемената и поседује феромагнетичне особине. Сребрно беле боје је, са благим плавичастим нијансама. Феромагнетичан је до 1121°C (2050°F , и то је највиша позната Киријева температура било ког метала или легуре) [1]. ^{59}Co је једини стабилни изотоп кобалта и једини изотоп који природно постоји на Земљи [7].

Најважнија оксидациона стања кобалта су +2 и +3, док су једињења са оксидационим стањима у рас-



Слика 1. Значајније руде кобалта: а) кобалтит (CoAsS), б) скутерудит (CoAs_3), в) линеит (Co_3S_4), г) смалтит (CoAs_2), д) еритрит ($\text{Co}_3(\text{AsO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$)

пону од -3 до +5 ретка. Познато је неколико оксида кобалта. Зелени кобалт (II) оксид (CoO) се лако оксидује са водом и кисеоником до браон (III) оксида (Co(OH)_3). Главни халкогениди кобалта јесу црни кобалт (II) сулфид (CoS_2) и кобалт (III) сулфид (CoS_3) [8]. Такође, позната су четири дихалида кобалта (II): кобалт (II) флуорид (CoF_2) који је ружичасте боје, кобалт (II) хлорид (CoCl_2) који је плаве боје, кобалт (II) бромид (CoBr_2) зелене боје и кобалт (II) јодид (CoI_2) плаво црне боје [9]. Co (II) јон гради велики број комплексних једињења са различитим координационим бројем, различитог стехиометријског састава са тетраедарском, квадратно-планарном и октаедарском структуром. Co (II) гради највећи број тетраедарских комплекса у поређењу са осталим јонима метала I прелазне серије. Co (III) комплекси су једни од највише проучаваних комплекса. Сви познати комплекси Co (III) јона имају октаедарску структуру [10].

ЗНАЧАЈ КОБАЛТА КОД БИЉАКА И СИСАРА

Кобалт је један од обавезних састојака биљних ћелија. Иако његова улога у животним процесима биљака није довољно позната, зна се његова улога у симбиотској фиксацији атмосферског азота, оксидационим процесима, саставни је део витамина B_{12} , а сматра се да има позитиван утицај на принос неких гајених биљака.

Симптоми недостака кобалта нису довољно познати, али је познато да се недостатак кобалта може манифестовати у облику визуалних симптома, од којих је значајнија хлороза (смањење количине хлоро-

фила у листовима, што има за последицу промену боје (хлороза се може јавити и у случају вишка кобалта. У случају дужег трајања недостатка или вишка кобалта, може доћи до појаве некрозе (одумирање ћелија листова или њихових делова) [11].

Животињама је потребна мала количина кобалта. Међутим, проблем недостатка кобалта код преживара постаје све већи. Према неким истраживањима, вероватно је да ће недостатак кобалта постати велики проблем у будућности, јер је природни садржај кобалта у земљишту низак, а полако се исцрпљује овај метал кроз пољопривредне праксе и природне процесе испирања земљишта. Не постоје извештаји о токсичним ефектима кобалта за животиње [12].

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ КОБАЛТА

Кобалти у људском организму

Кобалт представља есенцијални елемент за људски организам и јавља се у траговима. Просечно, људско тело садржи од 1 до 2 mg кобалта, а највеће концентрације овог елемента се налазе у срцу, слезини и бубрезима, а у знатно мањим концентрацијама у панкреасу, мозгу. Кобалт улази у састав витамина B₁₂ па је потребан за стварање црвених крвних ћелија, одржавање нервних ћелија и ћелија слузнице ждрела и желуца.

Људско тело одрасле особе садржи просечно 1,1 mg кобалта и од те количине 85% је у облику витамина B₁₂. Нормална концентрација и опсег кобалта у плазми износе <200 pg/ml и 200-900 pg/ml. Дневна потреба за витамином B₁₂ је око 1 µg, што одговара количини од 0,0434 µg Co/dan (4,34% масе витамина B₁₂). Обзиром на то да се само 50% витамина B₁₂ апсорбује у гастроинтестиналном тракту, препоручена дневна доза витамина B₁₂ је 2,4 µg [13].

У већим количинама кобалт се може наћи у намирницама као што су месо, остриге, дагње, рибе, млеко, ферментисани производи од соје.

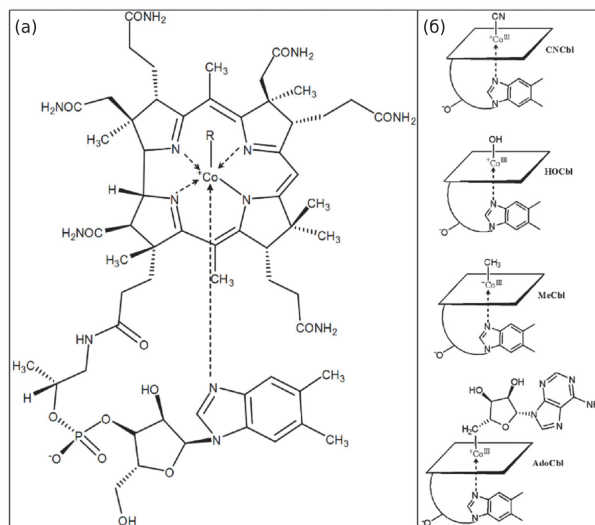
Недостатак кобалта у људском организму у највећем броју случајева повезан је са недостатком витамина B₁₂. Његов недостатак може довести до пернициозне анемије, а уколико се дефицит кобалта не реши на време може доћи до трајних неуролошких оштећења, оштећења на нервима, губитка памћења, честих промена расположења и психозе. У ретким случајевима хронична дефицијенца кобалта може имати фаталне последице.

С друге стране, и повећана количина кобалта може имати негативне последице за људе. Претеран унос кобалта у телу може изазвати срчане проблеме, и то најчешће конгестивну срчану инсуфицијенцију. Такође, може доћи до полицитемије (повећан број црвених крвних зрнаца), што повећава ризик од настанка крвних утрусика и можданог удара. Може доћи и до увећања штитне жлезде, као и повећања нивоа шећера у крви [14].

Витамин B₁₂

Када се испитује тип реакција које ензими кобалта катализују, као и расподела ових ензима током еволуције, долази се до закључка да је кобалт посебно важан за метаболизам хемијских једињења најзаступљенијих у прекисеоничној еволуционој ери, и то: метана, угљен монооксида и водоника. Ово се рефлектовало на висок ниво кобалта у бројним анаеробним бактеријама. Насупрот овоме, заступљеност кобалта код сисара је око 100 пута мања у односу на заступљеност цинка, гвожђа или бабра. И поред свега, кобалт се користи код виших организама, укључујући и сисаре, услед његове повезаности са многим B₁₂-зависним ензимима.

Године 1925. витамин B₁₂ је идентификован као антипернициозни фактор. То је тетрапиролски кофактор, код кога је централни атом кобалта координисан са 6 лиганата. Четири лиганда су екваторијални азотни лиганди који потичу од пирила из коринског прстена (Слика 2), пети лиганд је атом азота из 5,6-диметилбензимидазол нуклеотида који је ковалентно везан за корински прстен, а шести лиганд је -CN. Код коензима B₁₂ шести лиганд је 5'-деоксиаденозин, док код других биолошки активних алкил-кобаламина овај лиганд је метил група.



Слика 2. (а) Структурна формула кобаламина. (б) Символи одређених кобаламина: цијанокобаламин (CN-Cbl, витамин B₁₂), хидроксикобаламин (HO-Cbl), метилкобаламин (Me-Cbl), аденозилкобаламин (Ado-Cbl, коензим B₁₂)

CN-Cbl (цијанокобаламин) није биолошки активан код сисара, док је Me-Cbl (метилкобаламин) укључен у биосинтезу метионина, Ado-Cbl (аденозилкобаламин) је укључен у реверзибилну изомеризацију L-метилмалонил остатка у сукцинил остатка. Ово су уједно и једина три позната кофактора која садрже метал-угљеник везу укључену у ензимски процес.

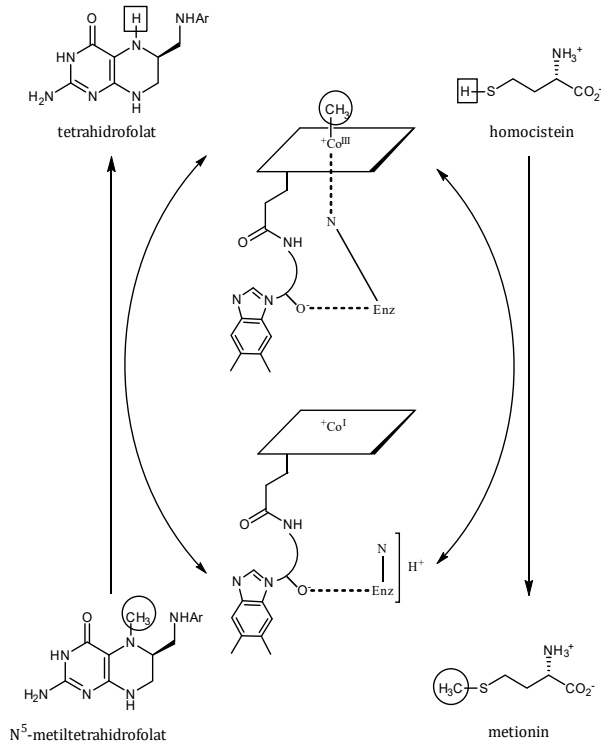
B₁₂-зависни ензими

Познате су три главне класе B₁₂-зависних ензима:

1. AdoCbl-зависни ензими,
2. метилтрансферазе,
3. кориноид дехалогеназе.

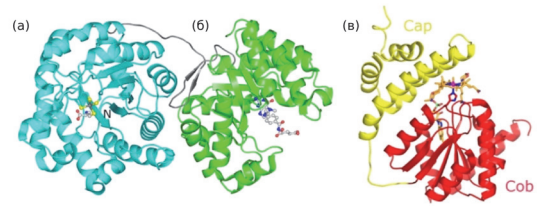
Б12-зависни ензими могу се даље класификовати као: мутазе, дехидратазе, деаминазе и рибонуклеотид редуктазе. Све класе ових ензима су битне за микро-организме, док код сисара само два Б12-зависна ензима имају улогу, и то: метионин синтаза (hMS) и метилмалонил КоА-мутазе (hMCM).

Метионин синтаза је једина метил трансфераза код сисара. Овај ензим користи MeCbl као кофактор и катализује рекацију метиловања хомоцистеина до метионина. Трансфером метил групе са N⁵-метилтетрахидрофолата на кобалт (I) амин настаје MeCbl. Метил група везана за кобалт у MeCbl преноси се до тиола хомоцистеина, када се формира метионин и кобалт (I) амин везан за ензим. Нуклеофилни ензимски везан кобалт (I) амин узима метил групу са N⁵ протонованог N⁵-метилтетрахидрофолата и регенерише се као метилкобалт (III)-кориноид (Слика 3).



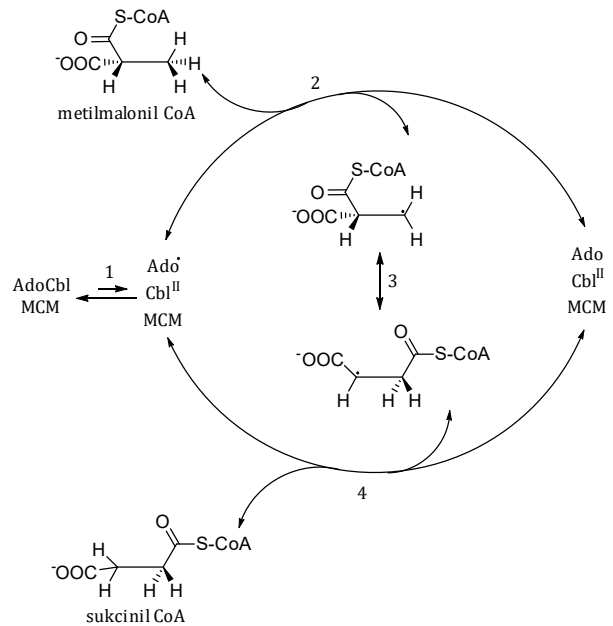
Слика 3. Реакциони механизам метионин синтазе

Метионин синтаза (hMS) је есенцијална за метаболизам аминокиселина. Структура комплетне hMS није доступна, али је модална структура појединих фрагмената добро позната. Два домена на N-терминалном фрагменту представљају домен за везивање хомоцистеина и домен за везивање фолата. Други фрагмент садржи Cap и Cob домен и представља место везивања кобаламина (Слика 4). Трећи фрагмент на C-терминалном крају је AdoMet домен.



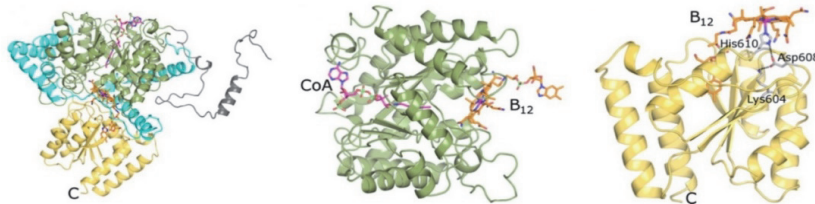
Слика 4. На слици су приказани: (а) Домен за везивање хомоцистеина са хомоцистеином као лигандом. (б) Домен за везивање фолата. (в) Cap-Cob домен за везивање кобаламина

Метилмалонил КоА-мутазе као активни кофактор користи AdoCbl, а катализује реакцију преуређења угљеничног скелета, приликом конверзије метилмалонил КоА у сукцинил КоА (Слика 5). Реакција почиње хомолитичким кидањем Co^{III}-С везе (AdoCbl служи као генератор слободних радикала), где настају 5'-деоксиаденозил радикал и кобалт (II) амин. 5'-деоксиаденозил радикал узима атом водоника са супстрата (метилмалонил КоА) и настају деоксиаденозин и метилмалонил КоА радикал, који се подлеже интрамолекуларном преуређењу у сукцинил КоА радикал. Овај радикал узима атом водоника са 5'-деоксиаденозина, када настаје сукцинил КоА. Настали аденозин радикал се рекомбинује са кобалт (II) амином и регенерише се AdoCbl.



Слика 5. Реакциони механизам метилмалонил КоА-мутазе. (1) Хомолитичко раскидање везе у AdoCbl. (2) Трансфер атома H са супстрата. (3) Преуређење угљениковог скелета и миграција радикала. (4) Трансфер атома H на продукт А са 5'-деоксиаденозина

Прва окарактерисана структура Ado-зависних ензима била је структура метилмалонил КоА-мутазе изолованог из *Propionibacterium shermanii*, у



к

Слика 6. Структура метилмалонил КоА-мутазе. На слици су приказани (с лева на десно) α субјединица са С-терминалним крајем (жута); увећани приказ домена за везивање десулфо КоА (магента) и кобаламина (наранџасто); С-терминални крај са His-остатком који се координира са Co

комплексу са AdoCbl и делом супстрата десулфо КоА (и један и други се везују само за α субјединицу) (Слика 6). Овај ензим је $\alpha\beta$ хетеродимер, за разлику од hMCM који је $\alpha 2$ хомодимер, где свака субјединица има једно место за везивање супстрата и један Cob домен [15].

Ајсорпција и транспорт витамина B12 код сисара

Сисари немају способност синтезе витамина B12, али зато имају комплексан пут за специфичан и ефикасан транспорт овог есенцијалног витамина из хране до жељених ћелија. Транспорт кобаламина од хране до ћелија организма одвија се посредством софистициране групе носача, рецептора и транспортних протеина. Селективни пут транспорта Cbl укључује:

- ослобађање Cbl из матрикса (храна),
- гастроинтестинални транспорт,
- апсорпцију да би дошао до крвотока,
- транспорт кроз крвоток,
- ћелијску апсорпцију.

Cbl је углавном везан за матрикс у коме се налази у храни, који утиче на биодоступност овог витамина. Апсорпција Cbl у устима је занемарљива или се уопште не дешава, док у желуцу уз помоћ киселине желуца и протеолитичке активности пепсина, долази до ослобађања Cbl из хране. Cbl се везује за хаптокорин (гликопротеин који је продукт секреције плувачних жлезда), који га штити од хемијске модификације или киселе хидролизе у желуцу. Паријеталне ћелије желудачне мукозе секретују унутрашњи фактор („intrinsic factor“ - ИФ) који служи као носач за Cbl. Иако се у желуцу налази у великом вишку, скоро да не долази до везивања између ИФ и Cbl услед осетљивости ИФ на рН средину. За разлику од хаптокорина, унутрашњи фактор је специфичан за Cbl и не везује његове аналоге.

У дванаестопалачном цреву се комплекс хаптокорин-Cbl распада дејством панкреасне протеазе, а ослобођени Cbl се везује за ИФ (мање је осетљив на дејство ензима у односу на хаптокорин). У завршном делу танког црева (дистални илеум) рецептор кубам, који се налази на плазма мембрани еритроцита, препознаје комплекс Cbl-ИФ, везује овај комплекс,

а он се затим преноси до еритроцита ендоцитозом.

Након ослобађања Cbl-ИФ од рецептора, комплекс се транспортује у лизозоме, где лизозомална протеаза деградира ИФ и ослобађа Cbl. Ослобођени Cbl из лизозома прелази у цитоплазму. Након преласка Cbl из еритроцита у крвоток, Cbl се углавном везује за транскобаламин (ТС), негликогени протеин који има есенцијалну улогу у транспорту Cbl кроз крвоток и до ћелија. Комплекс ТС-Cbl (holoТС) је у овом облику доступан за апсорпцију у ћелијама, а до ћелија долази посредованом ендоцитозом уз помоћ CD-320 рецептора (Слика 7) [13].

МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ КОБАЛТА

Као што је већ поменуто, кобалт улази у састав витамина B12 и самим тим је неопходан за успостављање и одржавање нормалне функције ћелија. Учествује у производњи еритроцита, као и у производњи антибактеријских и антивирусних једињења, чија је улога спречавање инфекција. Значајан је и за метаболизам масти и угљених хидрата, као и за синтезу протеина и претварање фолата у њихов активни облик.

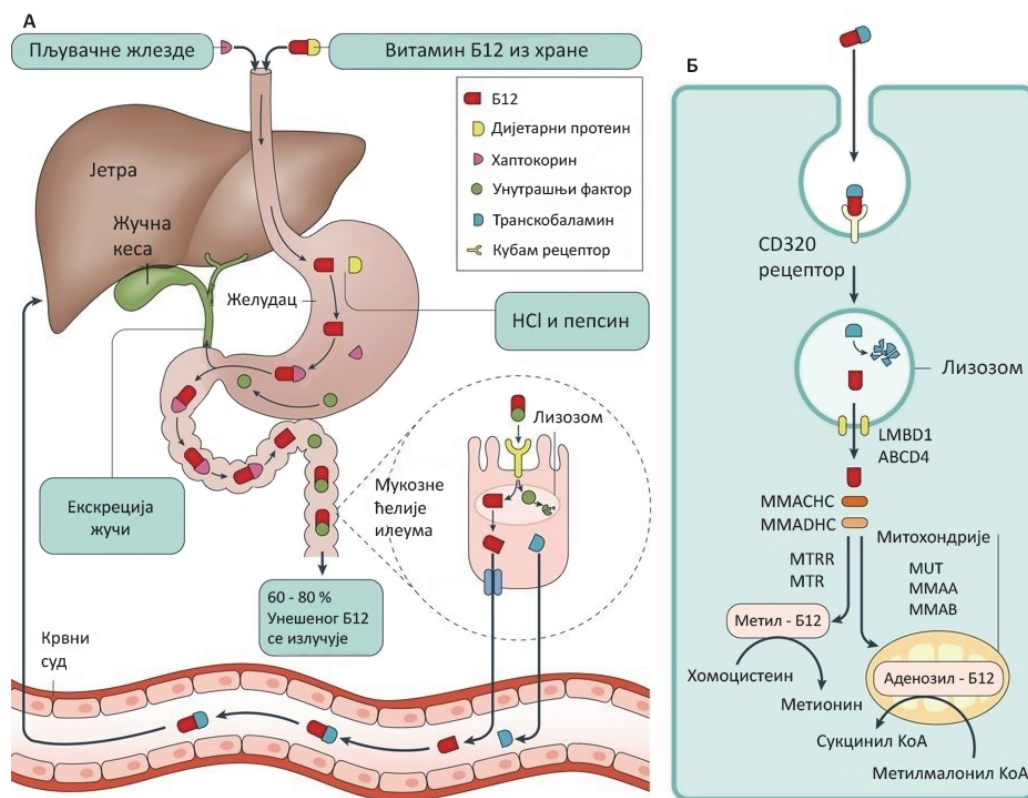
Такође, кобалт је значајан и за нервни систем. У нервном систему, одговоран је за спречавање демиелинације, стања које изазива оштећења на мембрани која обавија кичмену мождину и нервна влакна која се налазе у мозгу [14].

Примена изотопа кобалта ^{60}Co у радиотерапији је почела још 1950-их година. Медицинска употреба гама зрака који се емитују бета распадом радиоизотопа ^{60}Co у лечењу тумора, назива се терапија кобалтом. Ова терапија захтева коришћење уређаја, као што су кобалт-бомба и линеарни акцелератор [16].

„Кобалт бомба“ је уређај који користи природни извор зрачења, радиоизотоп ^{60}Co . Кобалтни извор је врло мали и представља капсулу величине око 1 до 2 cm^2 , која је смештена у посебном заштитном контејнеру. Постоји отвор чија величина и облик се могу регулисати, и кроз њега се емитује снап зрачења.

Линерани акцелератор је савремени уређај који је у данашње време, у већини институција заменио „кобалт бомбе“. Зрачење се производи у самом уређају, и то само док је уређај у погону. Произведено зрачење може бити фотонско или електронско зрачење, и енергије ових зрачења су високе. Електронско зрачење се користи за лечење површинских тумора, док се фотонско зрачење користи за лечење тумора у телу [17].

Треба поменути и употребу кобалта као легирајућег елемента и изради суперлегура. Суперлегура се користе за производњу импланата, јер чисти метали не могу да испуне све потребне захтеве. Одговарајући легирајући елементи се додају у циљу побољшања механичких карактеристика, повећања чврстоће, отпор-



Слика 7. Апсорпција, ентерохепатична циркулација и интрацелуларни метаболизам витамина Б12

А) Унос витамина Б12 путем хране и апсорпција кроз гастроинтестинални тракт,

Б) Интрацелуларни метаболизам витамина Б12: CD320-рецептор; лизозомални протеин: LMBD1 (лизозомални кобаламин транспортер) и ABCD4 (лизозомални мембрански транспортер); цитоплазматични протеини: MMACHC и MMADHC; митохондријални ензими: MUT (метилмалонил КоА-мутаза), MTRR (метионин синтаза-редуктаза), MTR (метионин-синтаза)

ности на корозију итд. Прва суперлегура на бази кобалта, чији је назив *Vitalium dentra*, је Co-Cr-Mo, и била је намењена за примену у стоматологији. Легура типа Co-Cr-Ni-Mo, због својих добрих механичких особина се користи у ортопедској хирургији, како за производњу феморалне компоненте ендопротезе зглоба кука и колена, тако и за елементе интерне фиксације (плочице, интермедулатни клинови итд.) [18].

Abstract

BIOMEDICAL IMPORTANCE OF COBALT

Jelena S. ČOVIĆ, Jovana Lj. PAVLOVIĆ, Nenad S. KRSTIĆ. Faculty of Science, University of Kragujevac

Cobalt is an essential element for the living world. It is component of vitamin B12 and significant for the formation of red blood cells, maintenance of nerve cells. Deficiency of this element, as well as its surplus, has negative consequence for people. Deficiency can lead to pernicious anemia, permanently neurological damage, loss of memory and psychosis, while surplus can cause heart problems, polycythaemia. Regular and varied diet can provide the required amount of cobalt in the body (meat, mussels, milk, fermented soy products). It is significant for the plant world, as well, primarily because of its role in the symbiotic fixation. Animals need a small amount of cobalt and for now, there are no reports of toxic effects of cobalt for them.

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије ТР34008

ЛИТЕРАТУРА

1. Cobalt, Encyclopædia Britannica Online.
2. S. Wang (2006) Cobalt—Its recovery, recycling, and application, *Journal of the Minerals, Metals and Materials Society* **58** (10): 47–50.
3. Global Fusion Materials Technology Co. Šangaj, Kina. 2017. Istorija studije kobalta. Available from: <http://srla.alloy-powder.com/info/study-history-of-cobalt-22529083.html>
4. F. C. Campbell (2008-06-30) Cobalt and Cobalt Alloys, *Elements of metallurgy and engineering alloys* pp. 557–558. ISBN 978-0-87170-867-0.
5. M. Hawkins (2001) Why we need cobalt, *Applied Earth Science: Transactions of the Institution of Mining & Metallurgy, Section B* **110** (2): 66–71. doi:10.1179/aed.2001.110.2.66.
6. F. Hebrard & P. Kalck (2009) Cobalt-Catalyzed Hydroformylation of Alkenes: Generation and Recycling of the Carbonyl Species, and Catalytic Cycle, *Chemical Reviews* **109** (9): 4272–4282. doi:10.1021/cr8002533.
7. G. Audi, O. Bersillon, J. Blachot, A. H. Wapstra (2003) The NUBASE Evaluation of Nuclear and Decay Properties, *Nuclear Physics A*. 729: 3–128.

8. S. C. Petitto, E. M. Marsh, G. A. Carson, M. Langell (2008) Cobalt oxide surface chemistry: The interaction of $\text{CoO}(1\ 0\ 0)$, $\text{Co}_3\text{O}_4(1\ 1\ 0)$ and $\text{Co}_3\text{O}_4(1\ 1\ 1)$ with oxygen and water, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **281**: 49-58. doi:10.1016/j.molcata.2007.08.023.
9. N. N. Greenwood, A. Earnshaw (1997) *Chemistry of the Elements* (2nd ed.). Butterworth-Heinemann. pp. 1117-1119. ISBN 978-0-08-037941-8.
10. P. С. Николић; Г. М. Николић; М. Ђорђевић; Н. С. Крстић (2010). Координациона хемија-Основи, Вежбе и Други облици наставе, ПМФ Ниш
11. Available from: <https://www.doccity.com/sr/ukratko-o-kobaltu-agrohemija/4184872/>
12. A. Kabata-Pendias, A. B. Mukherjee (2007) Trace elements from Soil to Human. ISBN 978-3-540-32713-4.
13. E. Mutti (2015) Vitamin B12: Chemical Aspects, Transport, Cause and Symptoms of Deficiency, Dietary Sources and Health Benefits, *Nova Science Publisher, Inc.*, New York.
14. <https://www.humanitas.net/sr/wiki/minerali/kobalt/>
15. B. Krautler (2006) Cobalt: B12 Enzymes & Coenzymes. U: R. B. King (ed.), *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.
16. https://en.wikipedia.org/wiki/Cobalt_therapy#Current_use
17. <http://www.onkologija.hr/radioterapija/kako-nastaje-zracenje-koje-se-koristi-u-lijecenju/>
18. B. Ristić, Z. Popović, D. Adamović, G. Devedžić. Izbor biomaterijala u ortopedskoj hirurgiji. UDC:615.477::617.3-089-77.



ВЕСТИ из ШКОЛЕ ВЕСТИ за ШКОЛЕ

ЧАЈАНКА У ЧАСТ МЕНДЕЉЕЈЕВА

Чајанка у част Мендељејева

Обележавање 150 година од појаве
Периодног система елемената

3. октобар 2019. 12⁰⁰
ОШ „Младост“
Нови Београд

- * Највећи живи ПСЕ звани Младост
- * Представа „Вештица завера из прикрајка вреба, науком се против ње борити треба“
- * Живот и дело Мендељејева
- * Едукативне игрице: мистериозни елемент, Хемилилијан, мете...
- * Квизови знања: милионер, ппт, кахут...
- * ПСЕ – сви заједно и други
- * ПСЕ из угла биологије, географије, ТИО, историје, домаћинства, чувара природе, енглеског и руског језика
- * Ликовна изложба
- * Музичке композиције
- * Експерименти
- * Препорука за читање

Ученицима помагале наставнице
хемије Верица Живић и Јелена Муџић

Учесници: ученици
ОШ „Младост“ и
пријатељи

Дођите да уз чај и колач
разменимо искуства
и успоставимо нову сарадњу

Дана 3.10.2019. године у ОШ „Младост“ у Београду одржана је манифестација „Чајанка у част Мендељејева“, коју је осмислило и организовало преко 200 ученика седмог и осмог разреда уз помоћ наставница хемије Верице Живић и Јелене Муџић и уз наставак сарадње са ученицима и наставницима из неколико ос-

новних и средњих школа из Београда, Ниша и Ђуприје, као и колегама из Шведске. Цела генерација осмака учествовала је у пројекту „Највећи живи периодни систем звани - Младост“. Сваки од 118 ученика је за свој елемент на хамеру правилно исписао редни



број и симбол елемента и на трибинама у школском дворшћу је пронашао своје место у ПСЕ.

Гости су уживали у представи „Вештичја завера из прикрајка вреба, науком се против ње борити треба“, која је настала као заједнички пројекат ученика ОШ „Младост“ и ОШ „Јован Дучић“. Кроз духовите дијалоге, вештице су приказивале своје чаробне моћи.

Након тога, њихове трикове су разоткривале хемци, радознали основци. Стављали су магију у епрувете и ерленмајере и изводили експерименте, исте оне којима су вештице хтеле да их обману. Показали су да је вештичја магија заснована на научним чињеницама и да ту исту магију може створити сваки ученик који познаје хемију. Представа је изузетно добро прихваћена,

деца и наставници су се забавили гледајући ефектне хемијске експерименте.

Уследило је уживање у правом хемијском фестивалу, на коме су представљени бројни пројекти ученика. Претражујући велики ПСЕ, посетиоци су се лако информисали о симболима и особинама елемената, из других ПСЕ сазнавали су године открића и друге занимљивости о њима, у једном од ПСЕ поља су била обележена заставама држава у којима су дати елементи откривени. На богато опремљеним паноима сликовито су представљени Менделејејев живот и рад.

Ученици и гости су обилазили штандове на којима су представљена различита едукативна наставна средства и игрице, које су осмислиле наставнице хе-





мије Верица Живић и Јелена Муџић, а које с успехом користе у редовној настави. Неке од игара које знатно доприносе бржем савладавању градива су: Атом као мета, Хемилилијан, Откриј мистериозни елемент, Коцке са Луисовим симболима. Осим у игрицама, посетиоци су уживали у ликовној изложби, могли су да се опробају и у онлајн квизовима, за госте из Шведске и Русије припремљене су игре на енглеском и руском језику, а вежбали су се хемијски појмови и на енглеском језику. На неколико штандова били су изложени

радови ученика који су ПСЕ сагледавали из угла других наука, тако да су се представили географи, историчари, техничари и информатичари и биологи.

У изузетно пријатној атмосфери, уз руски чај спремљен у руским самоварима, принцес крофнама, мафинима и медањацима, које су правили ученици на часовима домаћинства и сваки колач украсили симболима елемената, водио се жив разговор свих посетилаца, размењивала искуства, склапана нова пријатељства и планирани нови заједнички пројекти.



Јелена Муџић



ВЕСТИ ИЗ СХД

КРАТАК ИЗВЕШТАЈ - ICOSECS₉

У периоду од 9. до 11. маја 2019. године одржана је Девета интернационална конференција хемијских друштава југоисточне Европе (9th International Conference of Chemistry Societies of the Southeast European Countries, ICOSECS₉), на Универзитету Валахија у Трговишту, Румунија. Земље учеснице биле су Румунија, Бугарска, Северна Македонија, Грчка, Кипар, Црна Гора и Србија. Представник Српског хемијског друштва у Одбору конференције била је председница Српског хемијског друштва др Весна Мишковић-Станковић, редовни професор Универзитета у Београду - Технолошко-металуршког факултета. У међународном научном одбору, Српско хемијско друштво је представљао др Игор Опсеница, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета. Једно од пленарних предавања на конференцији држао је др Милош Милчић, ванредни професор Универзитета у Београду – Хемијског факултета, на тему "*Physocyanobilin, a bioactive compound of blue-green*

alga, binds with high affinity to serum albumin and lactoglobulin proteins". На конференцији укупно је представљено осам пленарних предавања, педесет усмених презентација и сто тридесет девет постерских презентација. Србија је представљена кроз двадесет три презентације, и тиме је према броју радова била друга најзаступљенија земља на конференцији, после Румуније. На церемонији затварања конференције ICOSECS₉ Румунско хемијско друштво је поводом 100 година од оснивања доделило почасну диплому „Diploma of Honor Petru Poni“ и медаљу „Петру Пони“ проф. др Весни Мишковић-Станковић, председници Српског хемијског друштва и члану Одбора конференције, и проф. др Милошу Милчићу, пленарном предавачу, за допринос развоју и промоцији науке и организацији конференције ICOSECS₉.

Андреа Николић





ГОДИШЊИ САСТАНАК ГЕНЕРАЛНЕ СКУПШТИНЕ ЕВРОПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТАВА (EUCHEMS GENERAL ASSEMBLY MEETING), 3 - 4. ОКТОБАР 2019, БУКУРЕШТ, РУМУНИЈА

Годишњи састанак Генералне скупштине Европског хемијског друштва (EuChemS) је одржан у Букурешту, Румунија, 3. и 4. октобра 2019. године. У раду овог скупа је учествовала председница Српског хемијског друштва Весна Мишковић-Станковић, заједно са председницима хемијских друштава из 36 земаља. У оквиру састанка Генералне скупштине у за-

твореном саставу, којом је председавала председница Европског хемијског друштва Пилар Гоца, гласањем су усвојени годишњи извештај о раду и финансијски извештај EuChemS-а у 2019, годишњи извештаји свих Дивизија EuChemS-а и Европске мреже младих хемичара (EYCN) у 2019. и план активности и финансијски план EuChemS-а за 2020. годину. Председница Пилар

Гоја се топлим речима захвалила претходном председнику David Cole-Hamilton-у на дугогодишњој активности у EuChemS-у. За наредни период 2020-2022. изабрани су нови председник EuChemS-a Floris Rutjes, Royal Netherlands Chemical Society (KNCV), два člana Executive Board-a Ioannis Katsoyiannis (Association of Greek Chemists) и Rinaldo Poli (French Chemical Society), а реизабран је благајник Eckart Rühl, German Bunsen Society for Physical Chemistry. Годишњем састанку Генералне скупштине Европског хемијског друштва је присуствовала и председница Америчког хемијског друштва (ACS) Bonnie Charpentier, која је упознала скуп са активностима ACS и сарадњи ACS и EuChemS-a. Српско хемијско друштво је похваљено за

највећи пораст броја чланова у прошлој години од 545 на 704.

Румунско хемијско друштво, домаћин овогodiшњег састанка, је доделило медаље и дипломе свим националним хемијским рурштвима EuChemS-a поводом 100. годишњице оснивања.

Осим председнице Српског хемијског друштва Весне Мишковић-Станковић, у раду Генералне скупштине у отвореном саставу учествовале су Славица Ражић, као председница Дивизије за аналитичку хемију (DAC) и Јелена Лазић, као делегат Европске мреже младих хемичара (EYCN).

Проф. Весна Мишковић-Станковић, председница Српског хемијског друштва

ИЗВЕШТАЈ О СЕДМОЈ КОНФЕРЕНЦИЈИ МЛАДИХ ХЕМИЧАРА СРБИЈЕ

Седма конференција одржана је 2. новембра 2019. године на Хемијском факултету Универзитета у Београду у организацији Српског хемијског друштва и Клуба младих хемичара Србије (у даљем тексту: Клуб).

У раду научног одбора Конференције учествовали су др Тамара Тодоровић и др Љубодраг Вујисић са Хемијског факултета Универзитета у Београду и др Јелена Радивојевић, чланица Управног одбора Клуба, са Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду.

У раду Организационог одбора учествовали су: др Живота Селаковић и Вук Филиповић, чланови Управног одбора Клуба младих хемичара Србије, и Јелена Лазић, чланица Клуба и чланица Управног одбора Европске мреже младих хемичара (EYCN - European Young Chemists' Network).

Гост Конференције био је др Antonio M. Rodríguez García, председник Европске мреже младих хемичара (EYCN).

Научном одбору Конференције на рецензију послат је 131 рад, од којих је 23 рада враћено ауторима на дораду. Сви радови су након исправке прихваћени, међутим два аутора су повукли своје пријаве: Александар Крстић са два постерска саопштења и Филип Влаховић са усменим саопштењем. На Конференцији је на крају представљено 108 радова у виду постерских саопштења и 20 усмених саопштења, сви на енглеском језику.

У оквиру научног програма одржано је једно пленарно предавање и два предавања по позиву. Пленарно предавање „The poly(ϵ -caprolactone) chemistry role in creating new polymer biomaterials” одржала је др Маријана Поњавић са Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду. Прво предавање по позиву „Novel diazachrysenes and naphthyridines in the fight against Ebola” одржао је др Живота Селаковић са

Хемијског факултета Универзитета у Београду. Друго предавање по позиву „Stacking interactions of aromatic ligands in transition metal complexes” одржао је др Душан Маленов, са Хемијског факултета Универзитета у Београду.

Гост конференције, председник EYCN др Antonio M. Rodríguez García, одржао је радионицу „Publishing in top journals: tips and common mistakes”.

Европска мрежа младих хемичара и њихова партнерска компанија EVONIK INDUSTRIES AG обезбедили су новчане награде за учеснике Конференције за најбоље усмено и најбоље постерско саопштење на енглеском језику у износу од по 75 ЕУР. Клуб младих хемичара и Српско хемијско друштво су традиционално обезбедили награде у виду промотивне шоље са логом Српског хемијског друштва и логом Клуба младих хемичара Србије, а први пут су за победнике обезбеђене и бесплатне чланарине у Српском хемијском друштву за 2020. годину.

За најбоље усмено саопштење награђена је Анђела Мркобрад са Универзитета у Новом Саду - Природно-математичког факултета, са радом: „Synthesis and characterization of new cadmium(II) complexes with 2-acethylpyridine-aminoguanidine”. Награду за најбоље постерско саопштење добила је Јована Тубак са Универзитета у Новом Саду - Природно-математичког факултета, са радом: „Influence of the ionic liquids based electrolytes on the tomato growth, development and oxidative stress”.

Научни одбор се захваљује Министарству просвете, науке и технолошког развоја на обезбеђеним средствима којима је помогло у суфинансирању одржавања Конференције.

Чланови Научног одбора:
Јелена Радивојевић
Тамара Тодоровић
Љубодраг Вујисић

САДРЖАЈ ЧАСОПИСА ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД ЗА 2019. ГОДИНУ

ЧЛАНЦИ

Александар ДЕКАНСКИ <i>Aleksandar DEKANSKI</i> 150 ГОДИНА ПЕРИОДНОГ СИСТЕМА ЕЛЕМЕНАТА 150 YEARS OF THE PERIODIC SYSTEM OF ELEMENTS	2
Снежана БОЈОВИЋ КАКО СЕ ДР МАРКО ЛЕКО (1853-1932) МОРАО КВАЛИФИКОВАТИ ДА БИ ПОСТАО ПРОФСОП ГИМНАЗИЈЕ	10
АЛЕКСАНДАР ЗДУЈИЋ <i>Aleksandar ZDUJIC</i> МИКРОРЕЗЕРВОАРИ КАО СИСТЕМИ ЗА КОНТОЛИСАНО ОТПУШТАЊЕ ЛЕКОВА MICRORESEVOIRS – SYSTEMS FOR PARTION -CONTROLLED DRUG DELIVERY	13
Никола ГЛИГОРИЈЕВИЋ <i>Nikola GLIGORIJEVIC</i> ПРОЦЕС КОАГУЛАЦИЈЕ КРВИ СА ОСВРТОМ НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЈУ ФИБРИНОГЕНА BLOOD COAGULATION PROCESS WITH SPECIAL EMPHASIS ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF FIBRINOGEN	26
Жико МИЛАНОВИЋ, Јелена ТОШОВИЋ, Светлана МАРКОВИЋ <i>Žiko MILANOVIĆ, Jelena TOŠOVIĆ, Svetlana MARKOVIĆ</i> ТЕСТ ЗА ПРОЦЕНУ УКУПНЕ АНТИОКСИДАТИВНЕ АКТИВНОСТИ ЗАСНОВАН НА КВАНТНО МЕХАНИЧКИМ ПРОРАЧУНИМА – QM- ORSA ПРОТОКОЛ QUANTUM MECHANICS-BASED TEST FOR OVERALL FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY – QM-ORSA PROTOCOL	32
Јелена ГИТАРИЋ, Биљана Ђ. ГЛИШИЋ <i>Jelena GITARIĆ, Biljana Đ. GLIŠIĆ</i> ХЕЛАТНА ТЕРАПИЈА – ПРИМЕНА МЕТАЛ-КОМПЛЕКСИРАЈУЋИХ ХЕЛАТНИХ АГЕНАСА У МЕДИЦИНИ CHELATION THERAPY – THE USE OF METAL CHELATING AGENTS IN MEDICINE	54
Драгана РОБАЈАЦ <i>Dragana ROBAJAC</i> ПОРЕКЛО ПРОТЕИНСКЕ РАЗНОВРСНОСТИ - ЗНАЧАЈ ПРОТЕИНСКИХ МОДИФИКАЦИЈА ORIGIN OF PROTEIN DIVERSITY - IMPORTANCE OF PROTEIN MODIFICATIONS	60
Ана СИМОВИЋ <i>Ana SIMOVIĆ</i> ПРВЕНЕ АЛГЕ И ЊИХОВЕ БИОАКТИВНЕ КОМПОНЕНТЕ RED ALGAE AND THEIR BIOACTIVE COMPONENTS	78
Мирјана ПЕТРОНИЈЕВИЋ, Јасмина АГБАБА, Јелена МОЛНАР- ЈАЗИЋ, Сања ПАНИЋ <i>Mirjana PETRONIJEVIĆ, Jasmina AGBABA, Jelena MOLNAR-JAZIĆ, Sanja PANIĆ</i> ПРИМЕНА ОДАБРАНИХ УНАПРЕЂЕНИХ ОКСИДАЦИОНИХ ПРОЦЕСА У ПРИПРЕМИ ВОДЕ ЗА ПИЋЕ ADVANCED OKSIDATION PROCESSES IN DRINKING WATER PRODUCTION	84
Светлана МАРКОВИЋ, Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Изудин РЕЦЕПОВИЋ, ЖИКО МИЛАНОВИЋ <i>Svetlana MARKOVIĆ, Slađana ĐORĐEVIĆ, Izudin REDŽEPOVIĆ, Žiko MILANOVIĆ</i> СИМУЛИРАЊЕ ХЕМИЈСКИХ СПЕКТРА ПОМОЋУ СОФТВЕРА ЗА МОЛЕКУЛСКО МОДЕЛИРАЊЕ SIMULATION OF CHEMICAL SPECTRA BY MEANS OF THE SOFTWARE FOR MOLECULAR MODELING	90
Иван ГУТМАН, Сања КОСТАЛИЋ <i>Ivan GUTMAN, Saša KOSTALIĆ</i> БУЛКА – ЛЕПОТИЦА МЕЂУ КОРОВИМА CORN POPPY – BEAUTY AMONG WEEDS	106
Милош ШУНДЕРИЋ <i>Miloš ŠUNDERIĆ</i> ВЕЖБАЊЕ ИЛИ ПИЛУЛА – ДА ЛИ ЈЕ ОВА ЗАМЕНА МОГУЋА? EXERCISE OR A PILL – IS THIS SUBSTITUTION POSSIBLE?	108
Јелена ДУМАНОВИЋ <i>Jelena DUMANOVIĆ</i> СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИОКСИДАТИВНОГ СИСТЕМА БИЉАКА SPECIFICITIES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN PLANT	112
Иван ГУТМАН <i>Ivan GUTMAN</i> СЕОЦЕ СА ЧЕТИРИ ХЕМИЈСКА ЕЛЕМЕНТА A HAMLET WITH FOUR CHEMICAL ELEMENTS	130
Невена Љ. СТЕВАНОВИЋ, Јована ПАВЛОВИЋ, Биљана Ђ. ГЛИШИЋ, Милош И. ЂУРАН <i>Nevena Lj. STEVANOVIĆ, Jovana PAVLOVIĆ, Biljana Đ. GLIŠIĆ, Miloš I. DJURAN</i> КОМПЛЕКСИ ЗЛАТА КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИ АГЕНСИ У ЛЕЧЕЊУ МАЛАРИЈЕ GOLD COMPLEXES AS POTENTIAL ANTIMALARIAL AGENTS	133

Милица МЕЂЕДОВИЋ, Биљана ПЕТРОВИЋ <i>Milica MEĐEDOVIĆ, Biljana PETROVIĆ</i> ЛИТИЈУМ - ОПШТЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И ПРИМЕНА У ИНДУСТРИЈИ, МЕДИЦИНИ И ФАРМАЦИЈИ LITHIUM – GENERAL CHARACTERISTICS AND APPLICATION IN INDUSTRY, MEDICINE AND PHARMACY	139
--	-----

Јелена С. ЧОВИЋ, Јована Љ. ПАВЛОВИЋ, Ненад С. КРСТИЋ <i>Jelena S. ČOVIĆ, Jovana Lj. PAVLOVIĆ, Nenad S. KRSTIĆ</i> БИОМЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ КОБАЛТА BIOMEDICAL IMPORTANCE OF COBALT	145
--	-----

ВЕСТИ ИЗ ШКОЛА / ВЕСТИ ЗА ШКОЛЕ

Јелена ЈОВИЋ, Кристина МИХАЈЛОВ и Лидија РАЛЕВИЋ <i>Jelena JOVIĆ, Kristina MIHAJLOV and Lidija RALEVIĆ</i> СЦЕНАРИО ЗА РАДИОНИЦУ: МАРГАРИН SCENARIO FOR THE WORKSHOP: MARGARINE	17
---	----

Марија СТЕПАНОВИЋ, Маринко ЗУБИЋ <i>Marija STEPANOVIĆ, Ana BUKAĆ and Marinko ZUBIĆ</i> СЦЕНАРИО РАДИОНИЦЕ: ЗАГАЂИВАЊЕ ВОДЕ, ВАЗДУХА И ЗЕМЉИШТА SCENARIO FOR THE WORKSHOP: POLLUTION OF THE AIR, WATERS IN NATURE AND SOIL	36
---	----

Душица ЛАЗАРЕВИЋ <i>Dušica LAZAREVIĆ</i> СЦЕНАРИО ЧАСА: ПРЕЛАЗНИ МЕТАЛИ SCENARIO FOR THE UNIT ABOUT TRANSITION METALS	70
---	----

Невена АНТИЋ <i>Nevena ANTIĆ</i> СЦЕНАРИО ЧАСА: ЗАКОН ОДРЖАЊА МАСЕ SCENARIO FOR THE UNIT ON LAW OF CONSERVATION OF MASS	122
--	-----

Јелена Мушић ЧАЈАНКА У ЧАСТ МЕНДЕЉЕЈЕВА	151
---	-----

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ СА СВЕЧАНЕ СКУПШТИНЕ Српског хемијског друштва МАНИФЕСТАЦИЈЕ СХД У 2019. ГОДИНИ	24
---	----

ПИСМО ПРЕДСЕДНИЦЕ....	44
-----------------------	----

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА У 2018. ГОДИНИ	44
---	----

Извештај о одржаним АПРИЛСКИМ ДАНИМА О НАСТАВИ ХЕМИЈЕ - 30. Стручно усавршавање наставника хемије и 3. Конференција методике наставе хемије	75
---	----

ИЗВЕШТАЈ О РЕЗУЛТАТИМА СА 55. РЕПУБЛИЧКОГ ТАКМИЧЕЊА ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА УЧЕНИКЕ ОСНОВНИХ ШКОЛА	95
--	----

ИЗВЕШТАЈ О РЕЗУЛТАТИМА СА 55. РЕПУБЛИЧКОГ ТАКМИЧЕЊА ИЗ ХЕМИЈЕ ЗА УЧЕНИКЕ СРЕДЊИХ ШКОЛА	99
---	----

КРАТКИ ИЗВЕШТАЈ СА 7. РЕГИОНАЛНОГ СИМПОЗИЈУМА ЕЛЕКТРОХЕМИЈЕ ЗЕМАЉА ЈУГОИСТОЧНЕ ЕВРОПЕ – RSE-SEE-7	104
--	-----

56. САВЕТОВАЊЕ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА РЕКТОРАТ УНИВЕРЗИТЕТА, НИШ, 7-8. ЈУНИ 2019. ГОДИНЕ	125
--	-----

ШЕСТА СРПСКА ХЕМИЈСКА ОЛИМПИЈАДА УЧЕНИКА СРЕДЊИХ ШКОЛА	126
---	-----

КРАТАК ИЗВЕШТАЈ - ICOSSECS9	154
-----------------------------	-----

ГОДИШЊИ САСТАНАК ГЕНЕРАЛНЕ СКУПШТИНЕ ЕВРОПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТАВА (EUCHEMS GENERAL ASSEMBLY MEETING), 3 - 4. ОКТОБАР 2019, БУКУРЕШТ, РУМУНИЈА	155
---	-----

ИЗВЕШТАЈ О СЕДМОЈ КОНФЕРЕНЦИЈИ МЛАДИХ ХЕМИЧАРА СРБИЈЕ	156
--	-----

ТРИБИНА

Живорад ЧЕКОВИЋ <i>Živorad ČEKOVIĆ</i> Милан Р. Ускоковић (1924-2015) Milan R. Uskoković (1924-2015)	66
--	----

IN MEMORIAM

Милан М. ДАБОВИЋ (1943-2019)	127
------------------------------	-----