



'24

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 65

бр. 4 (септембар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



Век од рођења

оснивача модерне хемије
на Универзитету у Београду

CONFIGURATION AND REACTIVITY OF TEN-
MEMBERED 5,10-SECO-COMPOUNDS OBTAINED BY
FRAGMENTATION OF 5-HYDROXY-STERIODS

M. LJ. MIHANOVIC,¹ L. LORENC, M. GASIC, M. ROGIC,²

A. MITER,³ and M. STEFANOVIC,⁴
Department of Chemistry, Faculty of Sciences,¹ and Institute of Chemistry, Technology and
Metallurgy, Belgrade, Yugoslavia

(Received 2 December 1965)

OPENING OF STEROID RING A BY MEANS
OF LEAD TETRAACETATE¹

M. STEFANOVIC,¹ M. GASIC, L. LORENC and M. LJ. MIHANOVIC,²

Department of Chemistry, Faculty of Sciences,
and
Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy,
Belgrade, Yugoslavia

(Received 22 June 1964)

Милутин Стефановић
(1924 - 2009)

Михаило Михаиловић
(1924 - 1998)

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

српско хемијско друштво

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



Editor-in-Chief
DRAGICA D. TRIVIĆ
Deputy Editor-in-Chief
VESNA D. MILANOVIĆ
MAŠTRAPOVIĆ
Honorary editor
RATKO M. JANKOV

Volume 65
NUMBER 4
(September)

Годиште 65

број 4
септембар

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

Издаје
СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО

Телефон 3370-467

Карнегијева 4

излази двомесечно

ОДГОВОРНИ И ГЛАВНИ УРЕДНИК
Драгица Д. Тривић

ПОМОЋНИК ОДГОВОРНОГ И ГЛАВНОГ УРЕДНИКА
Весна Д. Милановић Маштраповић

ПОЧАСНИ УРЕДНИК
Ратко М. Јанков

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

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

Web site: <https://www.shd-pub.org.rs/index.php/HP>

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

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

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

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

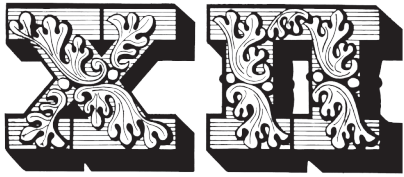
Игор ПАШТИ, Иван ГУТМАН
Igor Pašti, Ivan Gutman
ЗАШТО ЛИТИЈУМ
WHY LITHIUM? 74

Бранислав КОКИЋ
Branislav Kokić
ОДАБРАНИ НАПРЕЦИ У ОРГАНСКОЈ ХЕМИЈИ У ДРУТОМ
КВАРТАЛУ 2024. ГОДИНЕ
SELECTED ADVANCEMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY
PUBLISHED IN THE SECOND QUARTER OF 2024 78

Јелена КИЈАЦ, Катарина МИРЈАЧИЋ МАРТИНОВИЋ,
Милена ЧАВИЋ
Jelena Kijac, Katarina Mirjačić Martinović, Milena Čavić
ЗНАЧАЈ ЦИРКУЛИШУЋИХ ЦИТОКИНА У РАЗВОЈУ
КАРЦИНОМА, ПРОГНОЗИ И ОДГОВОРУ
НА АНТИКАНЦЕРСКУ ТЕРАПИЈУ
THE SIGNIFICANCE OF CIRCULATING CYTOKINES IN CANCER
DEVELOPMENT, PROGNOSIS AND RESPONSE TO
ANTICANCER THERAPY 81

Петар КУКИЋ
Petar Kukić
„ЖЕЛЕ СЛАНИНИЦА - СЛАТКА МЛЕЧНА ПОСЛАСТИЦА“
JELLY BACON - A SWEET MILK DELICACY 91

Сузана ЈОВАНОВИЋ ШАНТА
Suzana JOVANOVIĆ ŠANTA
РАДНА ГРУПА СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА ЗА РЕФОРМУ
НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ: ФОРМИРАЊЕ И АКТИВНОСТИ ОД ЈУНА
2022. ДО ЈУЛА 2024. ГОДИНЕ
WORKING GROUP OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY FOR
THE REFORM OF CHEMISTRY TEACHING - FOUNDATION AND
ACTIVITIES FROM JUNE 2022 TO JULY 2024 98



УВОДНИК

Драги читаоци *Хемијској прегледа*,

Пред вама је четврти број овог часописа у 2024. години. На почетку бих поделила с вама да је, упркос свим тешкоћама које нас притискају и изазовима с којима се суочавамо, у редакцију почело да пристиже више радова. Посебно се овом приликом захваљујем младим колегиницама и колегама који нам у својим чланцима показују колико је изазован и узбудљив свет науке у којем они раде и који својим радом богате. Захваљујем се и свим осталим ауторима, а посебно академику Ивану Гутману који на страницама нашег часописа деценијама несебично дели знање, увиде, занимљивости, показујући колико је хемија важна наука да боље разумемо свет у коме живимо, колико је занимљива и колико је практично применљива.

Новост је да је Српско хемијско друштво омогућило да имамо нову интернет страну часописа. То ће обезбедити бољу видљивост часописа, бољу комуникацију и очекујемо већи утицај Хемијског прегледа на ниво хемијске писмености како младих, тако и свих грађана који се придруже нашим странама.

Пишите нам и поделите вести о хемији у вашој средини. А у овом броју прочитајте...

Чланак *Зашто литијум*, аутора **Игора Паштија**, Факултет за физичку хемију Универзитета у Београду и **Ивана Гутмана**, Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу, приказује зашто је овај метал постао толико важан у савременом свету (да не помињемо бурне расправе у Србији). Од осврта на историју електрохемијских извора струје до објашњења кључних физичко-хемијских својстава, аутори разматрају зашто је литијум постао незаменљив у производњи батерија. Чланак такође даје преглед употребе литијума од индустрије до медицине, и пружа увид у технолошке предности и изазове који прате развој и примену литијум-јонских батерија.

Бранислав Коклић, Иновациони центар Хемијског факултета у Београду, у чланку под називом *Одабрани најреци у органој хемији у другом кварталу 2024. године*, представља најновија објављена истраживања у органској хемији. Издвојено је пет радова. Три рада описују синтезу и карактеризацију малих молекула неочекиване стабилности, а један описује нову варијанту органске реакције за синтезу комплексних естара. Пети чланак наглашава које су инструменталне методе важне у различитим

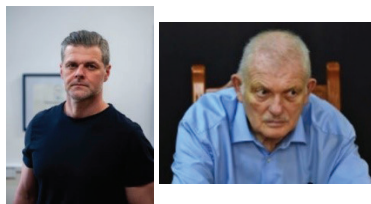
грананама хемијске индустрије, пружајући важан увид факултетима који образују будуће хемичаре шта је потребно да укључе у курикулум.

Јелена Кијац, **Катарина Мирјачић Мартиновић** и **Милена Чавић**, Институт за онкологију и радиологију Србије, упућују нас какав је *Значај циркулишућих цитокина у развоју карцинома, њихови улоге и одговору на антиканцерску терапију*. У чланку ћете сазнати о улози цитокина у развоју карцинома, али и у дијагностици, прогнози и одговору на терапију онколошких пацијената. Сазнаћете зашто су важна истраживања цитокина у откривању механизма на молекулском нивоу који доводе до настанка, развоја и ширења тумора, као и за идентификацију нових терапијских принципа.

Откријте креативни свет гастрономске науке у чланку **Петра Кукића**, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, под називом *Желе сланиница – слајка млечна њосласница*. Овај иновативни десерт колега Кукић је осмислио инспирисан изгледом традиционалне српске сланине, али уместо меса, његова посланица нуди спој млечних и воћних арома. Чланак пружа увид у технике и принципе који стоје иза стварања овог неубичајног десерта и објашњава улогу желатина у формирању текстуре. Кроз занимљив спој хемије и кулинарства, сазнајте о процесима који науку чине приступачном и применљивом у свакодневном животу.

У овом броју сазнајте кроз које је активности **Сузана Јовановић Шанта**, Природно-математички факултет у Новом Саду, две године водила чланове Радне групе Српског хемијског друштва у намери да се заједничким снагама нађу решења за изазове с којима се суочавају наставници хемије на различитим нивоима образовања и млади који уче хемију. Прочитајте и којим институцијама су понуђени предлози за унапређивање образовања у области хемије и како се реаговало на те предлоге. О свему томе можете сазнати у чланку под називом *Радна група Српској хемијској друштва за реформу настава хемије: формирање и активности од јуна 2022. до јула 2024. године*.

Драгица Д. Тривић



Игор ПАШТИ, Универзитет у Београду, Факултет за физичку хемију
Е-пошта: igor@ffh.bg.ac.rs

Иван ГУТМАН, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички
факултет
Е-пошта: gutman@kg.ac.rs

ЗАШТО ЛИТИЈУМ ?

У време када пишемо овај чланак, јавности у Србији је веома узнемирена ваводом моућности да се код нас отвори рудник литијума. О томе говоре и суде и они који знају и они који не знају, нарочито ови други. У овом чланку, ми се, као недовољно стручни, о тој проблематици нећемо изјашњавати. Уместо тога, покушаћемо да објаснимо зашто је од свих метала у природи (од којих се већина производе прерадом руда, и не малој броја таквих рудника у Србији), за наш народ управо литијум постао толико важан.

О БАТЕРИЈАМА

Данас је свима познато да је литијум важан јер се од њега праве литијумске батерије. Зато чланак почињемо краћим подсећањем на историју електрохемијских извора струје, које у свакодневном животу обично називамо батерије. Ипак, потребно је поменути основну поделу хемијских извора струје – на примарне и секундарне. Примарни извори су они који, колоквијално речено, не могу да се напуне. Секундарни извори, или акумулатори, су они извори струје које можемо напунити.

Први електрохемијски извор струје направио је италијански научник Алесандро Волта, године 1800. Његов уређај, који се данас назива *Волтин стуб*, састоји се од наизменично поређаних плочица цинка и бакра. Плочице имају отвор у средини, кроз који је провучена тканина натопљена сумпорном киселином која служи као електролит (Brett & Brett, 1993; Despić, 2000).

Касније су конструисани многи други електрохемијски извори струје. Поменућемо овде *Лекланшеов (суви)* елемент, који струју добија из цинка у комбинацији са угљеном електродом помешаном са манган-диоксидом (MnO_2) и гелираним амонијум-хлоридом као електролитом (стога назив суви). На том принципу функционишу обичне батерије које су и данас у масовној употреби. Сличну хемију имају и алкалне батерије које уместо амонијум-хлорида имају за електролит калијум-хидроксид. У комерцијалној употреби су и никал-кадмијумове као и никал-гвожђе батерије. Акумулатори у аутомобилима имају електроде од олова, односно Pb и PbO_2 , и сумпорну киселину као електролит.

Као што видимо, за конструкцију батерија, осим литијума могу се употребити и различити други метали (цинк, бакар, манган, никал, гвожђе, кадмијум, олово, и други). По чему се онда литијум издваја изнад ових других метала?

УКРАТКО О ХЕМИЈСКОМ ЕЛЕМЕНТУ ЛИТИЈУМУ

Литијум је трећи елемент у Периодном систему и први у групи алкалних метала. Његова електронска конфигурација ($1s^2 2s^1$) омогућује да се лако ослобађа свог валентног електрона и представља снажно редукционо средство. Литијум је први елемент Периодног система који је у стандардном стању чврст. Због релативно мале масе језгра и запремински центриране кубне решетке у основном стању, има веома малу густину ($0,534 \text{ g cm}^{-3}$), што га чини не само најлакшим металом Периодног система, него и чврстом супстанцом са најмањом специфичном тежином (Arblaster, 2018; Prohaska et al., 2022; Kundu et al., 2023). Чињеница да је метал, омогућава његове техничке примене где је битна електрична проводљивост, укључујући примене у савременим батеријама. Због своје мале масе, литијум и његове легуре налазе примену у авио-индустрији, где је важна свака уштеда на тежини. Поред тога, примене литијума у металургији односе се на производњу легура са алуминијумом и магнезијумом ради побољшања механичких својстава тих метала, као што су чврстоћа и отпорност на корозију. Литијум-оксид (Li_2O) се додаје у стакло и керамику ради повећања отпорности на термичке ударе. Ова врста стакла се користи за пећнице и кухињско посуђе. Литијум се користи у медицини за лечење биполарног и других менталних поремећаја. Литијум-карбонат (Li_2CO_3) је један од најчешће коришћених лекова за стабилизацију расположења. Литијум-хидроксид (LiOH) се користи у производњи литијумских мазива која се примењују у аутомобилској и авио-индустрији због своје отпорности на високе температуре и оксидацију (Balaram et al., 2024).

Ипак, у данашње време, најважнија примена литијума је у области хемијских извора струје, односно за производњу литијум-јонских батерија. Стога, уколико тражимо одговор на питање „Зашто литијум?“, потребно је разумети због чега је литијум, тренутно, незамењив у складиштењу енергије, односно у производњи батерија.

О ЕЛЕКТРОХЕМИЈСКИМ ИЗВОРИМА СТРУЈЕ

Да би се разумело зашто је технологија литијум-јонских батерија толико привлачна, најпре је неопходно сагледати опште карактеристике електрохемијских извора струје који квалификују неки галвански елемент као комерцијално примењив (што не значи да сваки

извор који испуњава наведене услове заиста налази комерцијалну примену).

Неколико главних услова које хемијски извори струје треба да испуне су висок радни напон, одговарајућа снага извора (за дату примену), мала густина (посебно значајно за изворе који се користе у мобилним применама), велики капацитет (количина енергије која може да се складишти у извору), ниска цена, као и низ других карактеристика, као што су низак степен самопражњења и мали утицај на животну средину (Mentus, 2008). Напон извора повезан је са термодинамиком посматраног галванског елемента и у условима отвореног кола дат је електромоторном силом (ЕМС, ϵ). ЕМС се може повезати са променом Гибсове слободне енергије реакције која се одвија у галванском елементу (ΔG) као:

$$\epsilon = -\Delta G/nF$$

где је n број измењених електрона у реакцији, а F Фарадејева константа (наелектрисање једног мола електрона, износи приближно 96458 C mol^{-1}). С обзиром на то да су промене слободне енергије већине хемијских реакција реда величине неколико стотина kJ mol^{-1} , можемо закључити да су електрохемијски извори струје „осуђени“ на ЕМС од свега неколико волта (док је напон наизменичне струје у електричним мрежама у нашим домовима 220 V). Поред тога, ЕМС се може изразити као разлика потенцијала (E) две електроде, катоде (на којој се одвија редукција) и аноде (на којој се одиграва оксидација) као:

$$\epsilon = E_{\text{к}} - E_{\text{А}}$$

Апсолутне вредности потенцијала катоде и аноде није могуће мерити појединачно, па се у електрохемији уводи водонична скала стандардних електродних потенцијала, где је за нулту вредност потенцијала дефинисан стандардни електродни потенцијал водоничне електроде. Комбинујући различите редокс парове са таблице електродних потенцијала можемо одредити вредност електромоторне силе под стандардним условима или, коришћењем Нернстове једначине електродног потенцијала, при задатим условима концентрације реактанта и температуре. Уколико погледамо таблицу стандардних електродних потенцијала (Слика 1), видимо да Li^+/Li пар има најнегативнији електродни потенцијал.

ЛИТИЈУМ-ЈОНСКЕ БАТЕРИЈЕ

Литијум-јонске батерије се користе у електронским уређајима попут паметних телефона, лаптопова, камера, као и у електричним возилима где је потребан дуг дomet и висока ефикасност. Поред примене литијум-јонских батерија у електричним возилима, флексибилност технологије омогућава производњу батерија различитих величина и карактеристика, па је примена литијумских батерија веома широка, од малих мобилних уређаја, до стационарних система за складиштење енергије. Многе савремене технологије тешко би могле постојати без литијум-јонских батерија.

	Полуреакција	Стандардни потенцијал (V)	
↑ Јача оксидациона средства	$\text{F}_2 + 2\text{e}^- \leftrightarrow 2\text{F}^-$	+2,87	
	$\text{Pb}^{4+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Pb}^{2+}$	+1,67	
	$\text{Cl}_2 + 2\text{e}^- \leftrightarrow 2\text{Cl}^-$	+1,36	
	$\text{Ag}^+ + \text{e}^- \leftrightarrow \text{Ag}$	+0,80	
	$\text{Fe}^{3+} + \text{e}^- \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$	+0,77	
	$\text{Cu}^{2+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Cu}$	+0,34	
	$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{H}_2$	0,00	
	$\text{Pb}^{2+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Pb}$	-0,13	
	$\text{Fe}^{2+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Fe}$	-0,44	
	$\text{Zn}^{2+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Zn}$	-0,76	
	$\text{Al}^{3+} + 3\text{e}^- \leftrightarrow \text{Al}$	-1,66	
	$\text{Mg}^{2+} + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{Mg}$	-2,36	
	$\text{Na}^+ + \text{e}^- \leftrightarrow \text{Na}$	-2,73	
	$\text{K}^+ + \text{e}^- \leftrightarrow \text{K}$	-2,92	
	$\text{Li}^+ + \text{e}^- \leftrightarrow \text{Li}$	-3,05	
	↓ Јача редукциона средства		

Слика 1. Скала стандардних електродних потенцијала са одраним редокс паровима

Уколико погледамо Слика 1, видимо да највећи напон који можемо добити из једног галванског елемента износи $5,92 \text{ V}$, и то у случају да имамо негативну электроду од литијума и позитивну электроду на којој се одиграва реакција флуорне гасне електроде. Стога следи да је литијум одличан кандидат за негативну электроду у хемијским изворима струје, с обзиром да има изразито негативну вредност стандардног електродног потенцијала. Међутим, електролит који се користи у хемијском извору струје такође утиче на електромоторну силу. Ако је напон разлагања електролита мањи од ЕМС извора, доћи ће до реакције самог електролита, а не жељених реакција на електродама извора струје.

Снага хемијског извора струје (P) дата је једноставном једначином која повезује напон (U) и јачину струје (I):

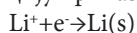
$$P = U \times I$$

Док је постизање високог напона у хемијском извору струје већ образложено, постизање што веће струје је у пракси најчешће повезано са великом површином електроде и брзином реакција преноса електрона. То се постиже коришћењем прашкастих материјала (често нанометарских димензија) који имају висок однос површине и запремине. Поред тога, реакције металних електрода су веома брзе, док је сам литијумов јон веома мали и мобилан, што такође доприноси привлачности литијума у технологијама батерија.

Мала густина извора односи се првенствено на мобилне примене, с обзиром да је у овом случају битно не трошити додатну енергију (која долази из извора) за само преношење извора (с друге стране, свако ко носи мобилни телефон у џепу не жели да исти буде претерано тежак). Мала густина извора подразумева коришћење материјала мале специфичне тежине, где је литијум такође један од савршених кандидата.

Велики капацитет извора односи се на могућност складиштења велике количине енергије у самом извору. Уколико се израчуна теоријски капацитет металног литијума, вредност која се добија је 3861 mA h g^{-1} , што је делимично и последица мале густине литијума. До ове

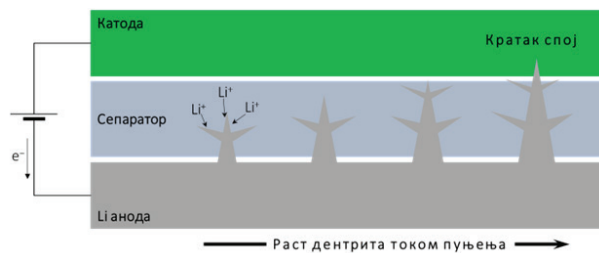
вредности долазимо коришћењем Фарадејевих закона. Ако посматрамо реакцију приказану једначином:



за реакцију једног грама литијума (0,144 mol) потребно је 13900 C, односно ако се ова количина наелектрисања конвертује у [mA h] добија се вредност од 3861 mA h g⁻¹. Дакле, ако бисмо искомбиновали један грам литијума са једним грамом материјала за позитивну электроду који би имао исти теоријски капацитет, укупно два грама материјала би могла да складиште количину наелектрисања еквивалентну батерији савремених мобилних телефона. Ипак, у пракси, на масу активних материјала додаје се и маса струјних колектора, сепаратора, електролита, кућишта извора и друго, па би реални извор струје имао знатно већу масу (Eftekhari, 2019).

Дакле, коришћење литијума као негативне електроде у хемијским изворима струје мотивисано је самим својствима литијума, првенствено великом негативном вредношћу стандардног електродног потенцијала и малом густином.

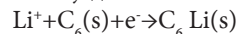
Први кораци ка литијум-јонским батеријама датирају из 1912. године, када је амерички хемичар Гилберт Луис предложио употребу литијума као аноде у батеријама. Међутим, литијумове батерије су почеле да се озбиљније развијају тек седамдесетих година XX века (Scrosati & Jurgен, 2010). Током ове деценије, истраживана је употреба литијума првенствено због постизања високих капацитета за складиштење енергије. Током 1970-их, Стенли Витингем, научник компаније *Exxon*, направио је значајан пробој користећи метални литијум као аноду. Његова батерија се заснивала на титан-дисулфиду (TiS₂) као катода. Иако је ово био значајан корак, проблеми са безбедношћу због реактивности литијума и ризик од експлозија спречили су широку примену. Прва генерација литијумових батерија имала је низ недостатака, првенствено изазваних коришћењем металног литијума као аноде. Метални литијум је веома реактиван и лако реагује са водом и ваздухом, што може довести до пожара или експлозије. Ово за резултат има и чињеницу да се у батеријама које имају металну Li аноду не могу користити водени електролити, него обавезно електролити са апротичним поларним растварачима као што су, на пример, етилен-карбонат и пропилен-карбонат (Kainat et al., 2024). Додатни проблем код овог типа батерија представљало је формирање дендрита током процеса пуњења. Дендрити су мале игличасте структуре на површини аноде које могу да прођу кроз електролит и сепаратор и дођу у контакт са катодом (Слика 2), што резултује кратким спојем, прегревањем и често експлозијом батерије. Оне настају током електродепоновања литијума при нестационарним условима, типично високим струјама депозиције, и на ниским температурама (Huang et al., 2024). Осим самог проблема формирања дендрита, прве литијум-јонске батерије нису биле стабилне током вишекратног пуњења и пражњења, па нису биле привлачне као пуњиви (секундарни) извори струје.



Слика 2. Формирање дендрита литијума приликом пуњења литијумске батерије са металном анодом

Почетком 1980-их, Џон Гудинаф направио је још један важан корак, откривши да литијум-кобалт-оксид (LiCoO₂) може бити стабилнија и ефикаснија катода. Његово откриће омогућило је батеријама да имају већи напон и већу густину енергије, чиме је постављен темељ за данашње литијум-јонске батерије.

Следећи велики, и, могло би се рећи круцијални, допринос дао је јапански хемичар Акира Јошино. Средином 1980-их, он је успео да направи прву комерцијално исплативу литијум-јонску батерију користећи графит као аноду уместо металног литијума. Ово откриће значајно је повећало безбедност и стабилност батерије. У то време Јошино је радио за компанију *Asahi Kasei* и истраживао како да реши проблеме претходних генерација литијумских батерија, нарочито оне са металним литијумом као анодом, које су биле нестабилне и небезбедне. Јошино је направио револуционарн корак заменивши чист литијум са литираним графитом као анодним материјалом с обзиром на то да је показао да се литијумови јони могу интеркалирати између графенских слојева у графиту (Asenbauer et al., 2020). Због малих димензија, литијумови јони се лако смештају у слојеве графита, што омогућава стабилно складиштење енергије без формирања реактивних дендрита који су представљали проблем у претходним генерацијама литијумских батерија. Јошиново откриће омогућило је реверзибилан процес где се литијумови јони могу лако уклонити из графита током пражњења батерије, а затим вратити током пуњења, што је кључно за дуг животни век батерије. Употреба литираног графита уместо чистог литијума драматично је повећала сигурност батерије, па је ова генерација батерија била много мање подложна експлозијама или паљењу. С друге стране, замена металног литијума графитом резултовала је и смањењем капацитета анодног материјала. Графит се литира до стехиометрије C₆Li, па је анодни материјал моларне масе 6,94 g mol⁻¹, замењен материјалом моларне масе 78,94 g mol⁻¹. Стога, на основу реакције приказане једначином:

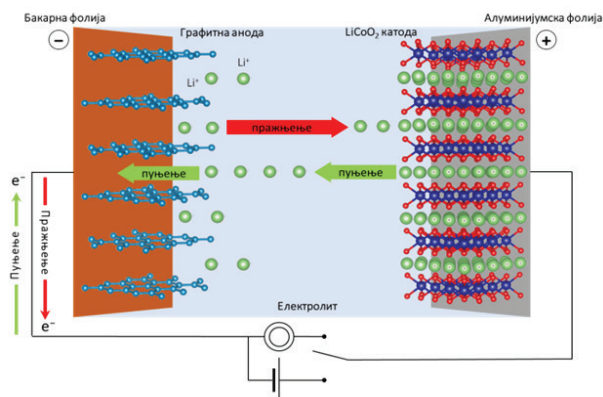


теоријски капацитет је 340 mA h g⁻¹, за ред величине мањи него за метални литијум. Поред смањења капацитета, замена металног литијума са литираним графитом као анодом смањује и ЕМС ћелије с обзиром да је стандардни редокс потенцијал за горе дату реакцију за око 0,2 V позитивнији од стандардног потенцијала Li⁺/Li пара.

Компанија *Sony* је 1991. године комерцијализовала прву литијум-јонску батерију, чиме је почела нова ера у складиштењу енергије. Године 2019, Џон Гудинаф,

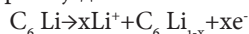
Стенли Витингем и Акира Јошино добили су Нобелову награду за хемију за своје револуционарне радове на развоју литијум-јонских батерија (Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2019). Њихово откриће не само да је утицало на технологију XX и XXI века, већ је такође значајно допринело борби против климатских промена омогућавајући чистије изворе енергије, што се првенствено односи на ефикасно складиштење и интеграцију са обновљивим изворима енергије.

Сам принцип рада литијум-јонске батерије може се приказати на примеру ћелије са графитном негативном електродом и LiCoO₂ позитивном електродом (Слика 3).

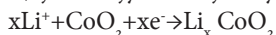


Слика 3. Литијум-јонска батерија са графитном и литијум-кобалт-оксидном електродом

У току прањњења, литијумови јони излазе из литираног графита према једначини:



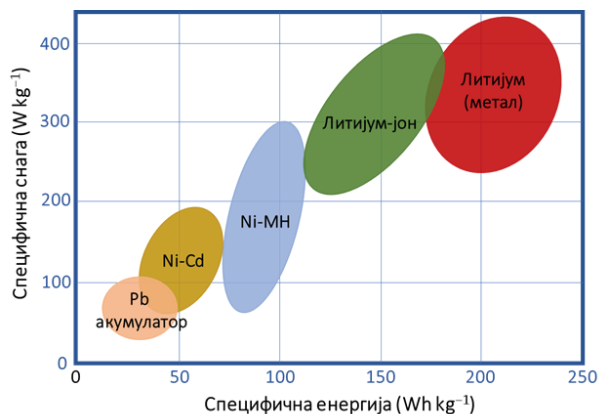
На негативној електроди се дешава оксидација, односно анодна реакција. На позитивној електроди долази до интеркалације литијумових јона у CoO₂:



На позитивној електроди се у току пуњења одиграва редукција, односно катодна реакција. Уколико се батерија пуни, литијумови јони улазе у графит (интеркалирају) на негативној електроди, у реакцији која је по смеру супротна реакцији у току прањњења. Ове реакције могуће су управо због малог радијуса литијумових јона који лако улазе у структуру анодног и катодног материјала.

Логично је питање да ли би натријумови или калијумови јони на исти начин могли да уђу у структуру истих материјала, али је то отежано због њихове величине. Поред тога, натријум и калијум имају већу масу од литијума, док између њихових јона имају исти број електрона, па би и капацитет материјала по јединици масе био мањи. Додатно, натријум и калијум имају позитивнију вредност стандардног електродног потенцијала, те би ЕМС такве ћелије, а стога и количина складиштене енергије, била мања него у случају литијума.

Упркос томе што је капацитет анодног материјала умањен заменом металног литијума са литираним графитом, литијум-јонске батерије и даље доминирају по густини енергије, густини снаге и специфичном капацитету у односу на друге типове комерцијално доступних батерија (Слика 4) (Њеџа et al., 2024).



Слика 4. Рагонов дијаграм за различите типове батерија

Као што је већ поменуто, на карактеристике батерије утиче и избор електролита, а савремене литијум-јонске батерије као раствараче у електролиту користе апротичне раствараче који су запаљиви, токсични, осетљиви на присуство влаге и кисеоника, што компликује њихову производњу. Ипак, цена која се плаћа због избора електролита (а плаћа је произвођач и посредно корисници због утицаја на животну средину), је мала у односу на значајне предности овог типа батерија у односу на остале комерцијалне батерије. Стога, технологија литијум-јонских батерија, која је до сада доживела низ модификација и развој великог броја типова и генерација батерија, и даље доминира на тржишту. Искуства показују да се технологија која „ради“ (а ради у смислу доброг производа који генерише добит) веома тешко мења (Lithium-ion Battery Market Size, Share and Growth). Даљу доминацију литијум-јонских батерија на тржишту може потенцијално да спречи само нова легислатива која би могла да буде базирана на два правца – безбедности и социјално-еколошким аспектима. Наиме, упркос значајним унапређењима у технологији литијум-јонских батерија, акциденти нису ретки и документовани су на различитим нивоима, од сензација на друштвеним мрежама до озбиљних научно-заснованих извештаја који наглашавају потенцијалне хазарде у коришћењу литијум-јонских батерија. Безбедносни ризици су првенствено резултат високе густине енергије овог типа батерија комбиноване са лако запаљивим електролитима. Социјално-еколошки аспекти повезани су са рударењем, сада већ критичних, материјала за производњу литијум-јонских батерија, првенствено кобалта (који највећим делом долази из ДР Конго) и литијума (који највећим делом долази из Чилеа).

ЗАКЉУЧАК

Одговор на питање „Зашто литијум?“ у основи лежи у самим својствима литијума, његовој реактивности и малој маси, која омогућавају описане процесе складиштења енергије на ефикасан начин и резултују у хемијским изворима струје чије су карактеристике супериорне у односу на друге постојеће (комерцијалне) хемијске изворе струје. Међутим, други аспект се

односи на зрелост технологије литијум-јонских батерија која са комерцијалне стране оправдава ригидност индустрије у потрази за бољим и ефикаснијим хемијским изворима струје, генеришући добит која спречава потрагу за алтернативним решењима у области складиштења енергије.

Abstract

WHY LITHIUM ?

Igor PAŠTI, University of Belgrade, Faculty of Physical Chemistry

Ivan GUTMAN, University of Kragujevac, Faculty of Science

In present-day Serbia, there is a great controversy concerning mining of lithium, which is related to the fact that there is a world-wide demand for lithium-ion batteries. In the present article we analyze why lithium-based electric batteries are preferred over batteries based on other metals (zinc, copper, nickel, iron, cadmium, lead, and others). The main data on lithium-ion batteries are provided.

ЛИТЕРАТУРА

- Arblaster, J. W. (2018). *Selected Values of the Crystallographic Properties of Elements*. Materials Park, Ohio: ASM International.
- Asenbauer, J., Eisenmann, T., Kuenzel, M., Kazzazi, A., Chen, Z., & Bresser, D. (2020). The success story of graphite as a lithium-ion anode material – fundamentals, remaining challenges, and recent developments including silicon (oxide) composites. *Sustainable Energy & Fuels*, 4:5387-5416.
- Balaram, V., Santosh, M., Satyanarayanan, M., Srinivas, N., & Gupta, H. (2024). Lithium: A review of applications, occurrence, exploration, extraction, recycling, analysis, and environmental impact. *Geoscience Frontiers*, 15(5):101868.
- Brett, C. M. A., & Brett, A. M. O. (1993). *Electrochemistry: Principles, Methods, and Applications*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Despić, A. (2000). *Osnovi elektrohemije*. Beograd: Zavod za udžbenike.

Eftekhari, A. (2019). On the Theoretical Capacity/Energy of Lithium Batteries and Their Counterparts. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(4):3684–3687.

Huang, Y., Yang, H., Gao, Y., Chen, G., Li, Y., Shi, L., & Zhang, D. (2024) Mechanism and solutions of lithium dendrite growth in lithium metal batteries. *Materials Chemistry Frontiers*, 8:1282-1299.

Kainat, S., Anwer, J., Hamid, A., Gull, N., & Maqsood Khan, S. (2024) Electrolytes in Lithium-Ion Batteries: Advancements in the Era of Twenties (2020's). *Materials Chemistry and Physics*, 313:128796

Kundu, T., Rath, S. S., Kanta Das, S., Parhi, P. K., & Angadi, S. I. (2023). Recovery of lithium from spodumene-bearing pegmatites: A comprehensive review on geological reserves, beneficiation, and extraction. *Powder Technology*, 415:118142.

Lithium-ion Battery Market Size, Share and Growth. Retrieved from <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/lithium-ion-battery-market-49714593.html>

Mentus, S. (2008). *Elektrohemiја*. Beograd: Univerzitet u Beogradu, Fakultet za fizičku hemiju.

Njema, G. G., Ouma, R. B. O., & Kibet, J. K. (2024). A Review on the Recent Advances in Battery Development and Energy Storage Technologies. *Journal of Renewable Energy*, 2329261, <https://doi.org/10.1155/2024/2329261>

Prohaska, T., Irrgeher, J., Benefield, J., Böhlke, J. K., Chesson, L. A., Coplen, T. B., Ding, T., Dunn, P. J. H., Gröning, M., Holden, N. E., Meijer, H. A. J., Moossen, H., Possolo, A., Takahashi, Y., Vogl, J., Walczyk, T., Wang, J., Wieser, M. E., Yoneda, S., Kun Zhu, X., & Meija, J. (2022). Standard atomic weights of the elements 2021 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 94(5):573–600.

Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2019. Retrieved from: <https://www.nobelprize.org/uploads/2019/10/popular-chemistryprize2019.pdf>

Scrosati B., & Jurgen G. (2010). Lithium Batteries: Status, Prospects and Future. *Journal of Power Sources*, 195:2419.



Бранислав КОКИЋ

Иновациони центар Хемијског факултета у Београду, д.о.о.

Е-пошта: kokicb@chem.bg.ac.rs

ОДАБРАНИ НАПРЕЦИ У ОРГАНСКОЈ ХЕМИЈИ У ДРУГОМ КВАРТАЛУ 2024. ГОДИНЕ

ИЗВОД

Одабрано је и укратко описано пет радова из савремене литературе органске хемије, који су публиковани у другом кварталу 2024. године. Три рада описују синтезу и карактеризацију малих молекула неочекиване стабилности, један описује нову варијанту класичне органске реакције и један анализира потребе хемијске индустрије.

Кључне речи: анијон, радикал, халоформска реакција, хемијска индустрија, инструменталне методе

СИНТЕЗА НОВОГ СТАБИЛНОГ МАЛОГ МОЛЕКУЛА: ЦИЈАНОКЕТЕНИЛ-АНЈОНА

Две групе научника (Krischer et al., 2024; Wang et al.,

2024) су успеле да, независно једна од друге, на сличан начин синтетичу су цијанокетенил-анјона, која је стабилна неколико месеци на собној температури (Схема 1). Ради се о једноставном анјону високог степена незазићења, који се састоји само од три атома угљеника и по једног атома азота и кисеоника. Овај анјон је познат, али је до сада био синтетисан само у гасној фази и детектован масеном спектрометријом. Овим открићем, научници су омогућили испитивања његове структуре и реактивности.

С обзиром на висок степен незазићења, овај анјон може бити користан градивни елемент за комплексније молекуле. Две интересантне трансформације цијанокетенил-анјона су приказане на Схеми 2.

СИНТЕЗА СТАБИЛНОГ УГЉЕНИЧНОГ РАДИКАЛА СА СЕКУНДАРНИМ УГЉЕНИКОМ КАО ГЛАВНИМ НОСИОЦЕМ НЕСПАРЕНОГ ЕЛЕКТРОНА

Угљенични слободни радикали (радикали код којих се неспарен електрон налази на угљениковом атому) су хемијске врсте које учествују у мноштву стандардних синтетичких метода и биолошких процеса, али се због своје високе реактивности не могу изоловати, већ се јављају као краткоживећи реакциони интермедијери. Изузетак су резонанцијоно и стерно стабилизовани терцијарни угљенични слободни радикали, чија је стабилност под нормалним условима позната још од Гомберговог пионирског открића стабилног трифенилметил-радикала 1900. године (Gomberg, 1900). Међутим, секундарни и примарни угљенични слободни радикали су реактивнији од терцијарних и до сада су само уочени спектроскопски (нису никада изоловани у чистом облику). Ло и сарадници (Loh et al., 2024) су успешно синтетисали резонанцијоно и стерно стабилизован слободни радикал код кога се неспарени електрон доминантно налази на секундарном угљениковом атому, што до сада никоме није пошло за руком.

Добијен је једноелектронском редукцијом коњуговане киселине једног *bis*(имино)карбена (Схема 3) и у чврстом стању је стабилан под инертном атмосфером неколико недеља.

Структура је потврђена на више начина и описана из више аспеката. Између осталог, хемијске реакције су такође упућивале на предложену структуру (Схема 4), тј. радикал се понашао очекивано у њима.

СИНТЕЗА ЕСТАРА ХАЛОФОРМСКОМ РЕАКЦИЈОМ

Халоформска реакција је једна од најстаријих познатих синтетичких процедура у органској хемији. Уз помоћ ње се метил-кетони трансформишу у карбоксилне киселине. Позната је и њена варијанта по којој се добијају естри као крајњи производи, уколико се алкохол употреби као растварач. Међутим, за овакво добијање естара је неопходан велики вишак одговарајућег алкохола, што је ограничило практичну применљивост методе на добијање естара једноставних алкохола, а такође су скоро искључиво коришћени само примарни алкохоли. Ово ограничење су превазишли Ровет и сарадници (Rowett et al., 2024), који су развили методу за добијање естара у реакцији метил-кетона са једним еквивалентом алкохола. Различити услови су развијени за примарне и секундарне алкоhole, и највећи број успешних примера који су пријављени је на електрон-сиромашним ароматичним метил-кетонима (Схема 5).

Једноставност услова и одсуство метала чини ову нову методу атрактивном за синтезу комплексних естара. Аутори су такође успели да одгонетну реакциони механизам и да објасне утицај промене појединачних реакционих параметара на принос реакције.

ЗНАЊА ПОЖЕЉНА ЗА ПОСАО У ХЕМИЈСКОЈ ИНДУСТРИЈИ

Хамилтон и сарадници (Hamilton et al., 2024) су анкетирали 80 хемичара запослених у различитим гра-

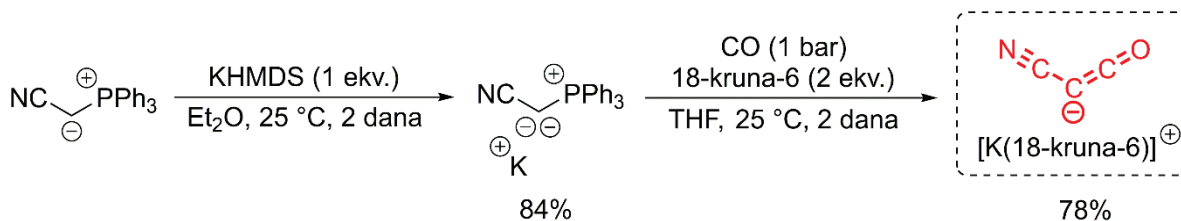


Схема 1. Синтеза цијанокетенил-анјона

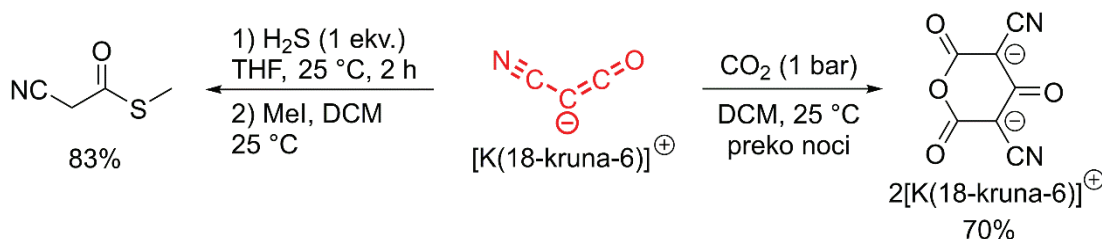


Схема 2. Две трансформације цијанокетенил-анјона

нама хемијске индустрије (аналитика; фармација; материјали и хемикалије; развој и одржавање хемијских инструмената; полупроводници) са циљем да установе за које инструменталне технике се најчешће очекује предзнање код хемичара који се након основних студија пријаве за посао у њиховој компанији. При томе је вођено рачуна да сви учесници анкете буду из различитих фирми. У Табели 1 је приказано пет инструменталних техника које су се издвојиле по заступљености, а поред сваке је написан проценат анкетираних хемичара који је ту методу заокружио.

Табела 1. Пет инструменталних техника за које се најчешће очекује предзнање у послу у хемијској индустрији

Инструментална метода	Процент
Течна хроматографија	61 %
Масена спектрометрија	60 %
UV/Vis спектроскопија	50 %
Гасна хроматографија	48 %
Инфрацрвена спектроскопија	46 %

Аутори су сугерисали да ови подаци упућују на део градива на основним студијама хемије и сродних факултета који је потребно обрадити са посебном пажњом.

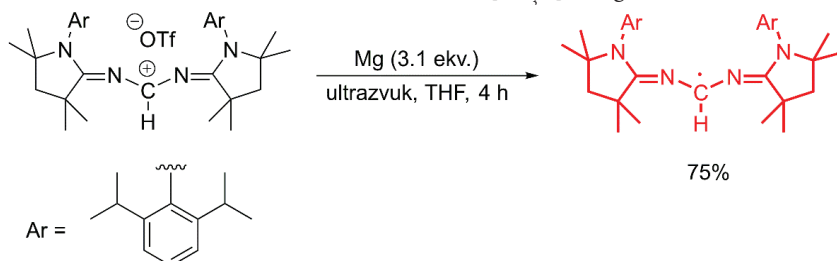


Схема 3. Синтеза угљеничног радикала са секундарним угљеником као главним носиоцем неспареног електрона

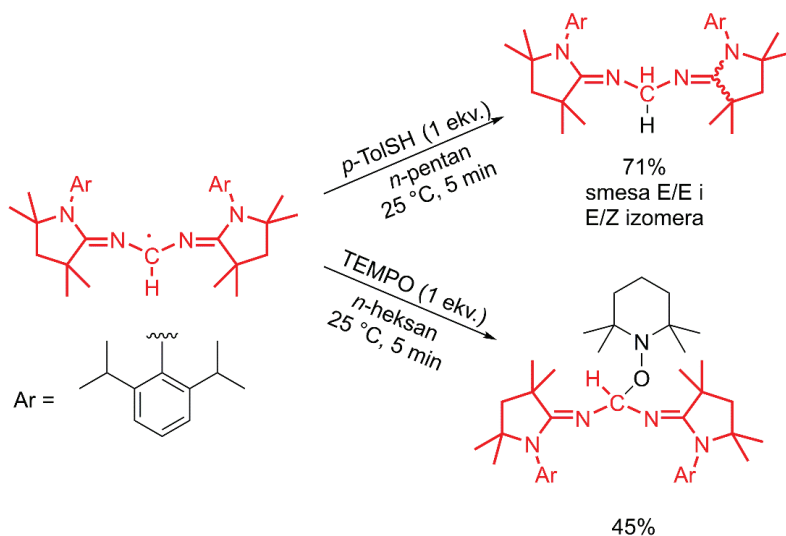


Схема 4. Приказ реакција радикала са извором H и TEMPO-ом (радикал-радикал кушловање)

Abstract

SELECTED ADVANCEMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY PUBLISHED IN THE SECOND QUARTER OF 2024

Branislav KOKIĆ, Innovative centre, Faculty of Chemistry, Belgrade, Ltd.

Five papers from the current organic chemistry literature, published in the second quarter of 2024, are selected and briefly described. Three papers describe the synthesis and characterization of unexpectedly stable small molecules, one paper describes a new version of the classic organic reaction and one analyzes knowledge requirements for the chemical industry.

Keywords: anion, radical, haloform reaction, chemical industry, instrumentation

ЛИТЕРАТУРА

- Gomberg, M. (1900). An instance of trivalent carbon: triphenylmethyl. *Journal of the American Chemical Society*, 22 (11), 757-771. <https://doi.org/10.1021/jao2049a006>
- Hamilton, D., Castillo, A., & Atkinson, M. B. (2024). Survey of Instrumentation Use in Industry: What Does Industry Want New Chemists to Know? *Journal of Chemical Education*, 101 (5), 1883-1890. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.3c00990>
- Krischer, F., Swamy, V. S. V. S. N., Feichtner, K-S., Ward, R. J., & Gessner, V. H. (2024). The Cyanoketenyl Anion $[NC_3O]^-$. *Angewandte Chemie International Edition*, 63

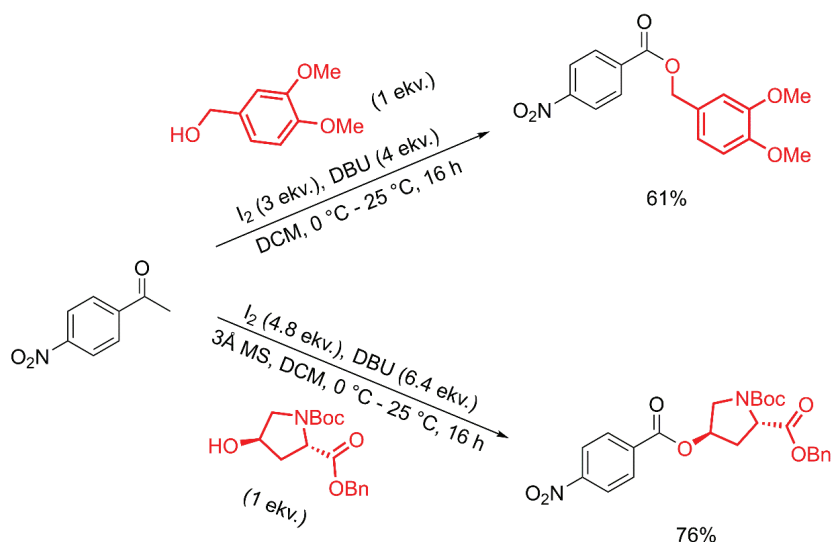


Схема 5. Добијање естара реакцијом метил-кетона са стехиометријском количином примарних и секундарних алкохола

(20), e202403766. <https://doi.org/10.1002/anie.202403766>
 Loh, Y. K., Gojiashvili, L., Melaimi, M., Gembicky, M., Munz, D., & Bertrand, G. (2024). Isolation of a pentadienyl-type radical featuring a central secondary carbon. *Nature Synthesis*, 3, 727-731. <https://doi.org/10.1038/s44160-024-00516-6>
 Rowett, A. C., Sweeting, S. G., Heard, D. M., & Lennox, A. J. J. (2024). A Stoichiometric Haloform Coupling for Ester

Synthesis with Secondary Alcohols. *Angewandte Chemie International Edition*, 63 (21), e202400570. <https://doi.org/10.1002/anie.202400570>
 Wang, T.; Guo, Z.; English, L. E.; Stephan, D. W.; Jupp, A. R.; Xu, M. (2024). Synthesis and Reactivity of the [NCCCO]⁻ Cyanoketenate Anion. *Angewandte Chemie International Edition* 2024, 63 (20), e202402728. <https://doi.org/10.1002/anie.202402728>



Јелена КИЈАЦ, Катарина МИРЈАЧИЋ МАРТИНОВИЋ,
 Милена ЧАВИЋ
 Институт за онкологију и радиологију Србије

Е-пошта: jelena.kijac@ncrc.ac.rs
katarina.mirjacic@ncrc.ac.rs
milena.cavic@ncrc.ac.rs

ЗНАЧАЈ ЦИРКУЛИШУЋИХ ЦИТОКИНА У РАЗВОЈУ КАРЦИНОМА, ПРОГНОЗИ И ОДГОВОРУ НА АНТИКАНЦЕРСКУ ТЕРАПИЈУ

ИЗВОД

Цитокини представљају растворне протеине који поспешују или смањују запаљенске процесе у организму, а њихова функција може да варира у зависности од њихове концентрације, природе сигнала који их активира, као и присуства других цитокина. Установљено је да је запаљенска микросредина саставна компонента свих малигнух тумора, те сходно томе цитокини могу играти улогу у про- или антитуморском имунитету. Цитокини своје биолошке функције могу вршити удаљено, преко циркулације, те су пронађене повишене концентрације циркулишућих цитокина код пацијен-

тата који болују од различитих типова малигнух тумора. Увођење течне биопсије омогућило је детекцију циркулишућих цитокина из узорак крви пацијената, чиме се добија релевантнија информација о тумору, на молекулском нивоу. Један од методолошких приступа, који се све више развијају у циљу квантификације цитокина из течних биопсија, представљају тзв. мултиплекс есеји, засновани на микроуглицима, који имају бројне предности у поређењу са стандардним тзв. униплекс методама и огроман потенцијал.

Кључне речи: *циитокини, туморска микросредина, течне биопсије, мултиплекс есеји*

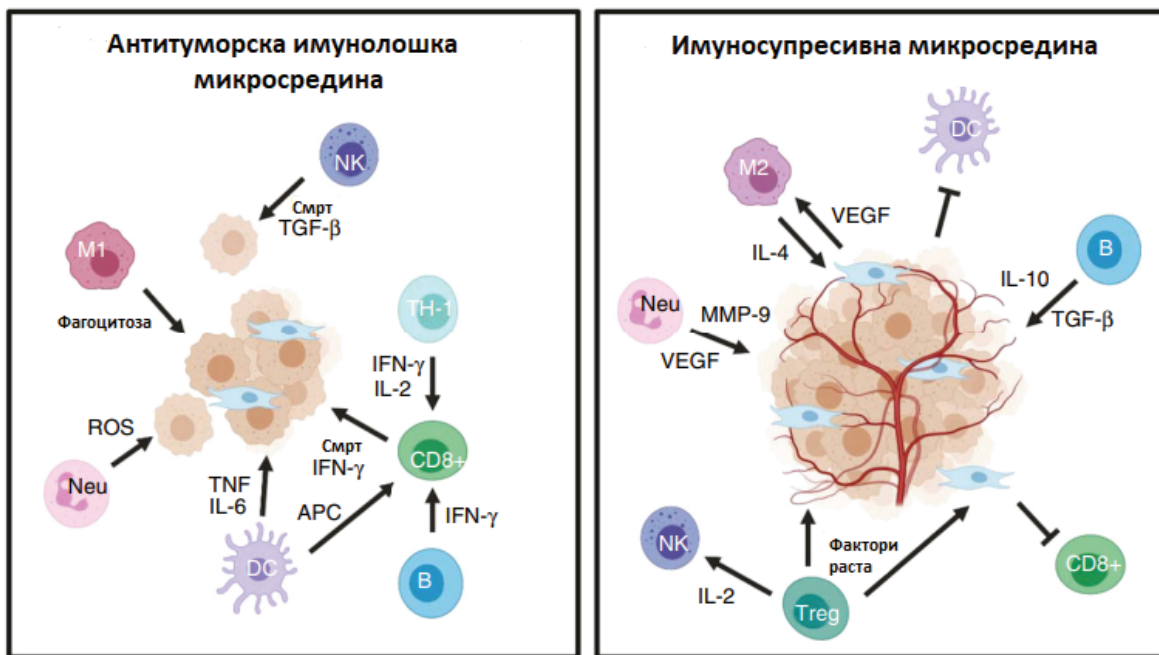
УВОД

Цитокини су мали растворни протеини које продукује велики број ћелија и важни су медијатори комуникације међу ћелијама (Griffin, 2008). Учествују у процесима важним за регулацију имунских и запаљенских реакција, те се могу сматрати хормонима имунског система. Своју функцију остварују аутокриним, паракриним или ендокриним дејством, чиме контролишу пролиферацију, диференцијацију, активност и миграцију ћелија имунског система (Elenkov, 2008; Borish & Steinke, 2023). На основу структуре и функције цитокини се класификују у суперфамилије: интерферони (енг. interferons - IFNs), интерлеукини (енг. interleukins - ILs), фактори некрозе тумора (енг. tumor necrosis factors - TNFs), фактори трансформације раста (енг. tumor growth factors - TGFs), хемотактички цитокини (хемокини) и фактори стимулације колонија (енг. colony stimulating factors - CSFs) (Miller & Krangel, 1992). Одређени цитокини или поспешују или смањују запаљенске процесе, међутим, ефекти које остварују зависе и од њихове концентрације, природе циљне ћелије, природе сигнала који их активира и од присуства других цитокина (Cavaillon, 2001). На пример, иако цитокини обавештавају ћелије имунског система о присуству инфекције и оштећењу ткива, константна продукција цитокина у одређеном делу организма може стимулирати имунске ћелије да производе још више

цитокина, који доводе до стања хроничног запаљења, које заузврат промовише развој тумора (Greten & Grivnenkov, 2019). Установљено је да и ћелије тумора могу да продукују цитокине, који аутокриним дејством, позитивном повратном спрегом, могу да стимулишу сопствену пролиферацију, ширење и резистенцију на лекове, а паракриним дејством доводе до активације и диференцијације различитих ћелија у микросредини тумора (МСТ) (Kartikasari et al., 2021).

УЛОГА ЦИТОКИНА У РАЗВОЈУ КАРЦИНОМА

Док се мали број малигних тумора јавља као последица мутација у ћелијама зајетне линије (јајним ћелијама и сперматозоидима), већина карцинома повезана је са соматским мутацијама и факторима средине (Aggarwal et al., 2009). Многи фактори средине у вези су са неким обликом хроничног запаљења, попут хроничне инфекције, пушења, удисања штетних супстанци и лоших навика у исхрани које воде ка гојазности (Aggarwal et al., 2009). Улога запаљења у туморигенези је данас опште прихваћена, и постало је сасвим јасно да је запаљенска микросредина повезана са настанком и развојем тумора (Mantovani et al., 2008). Реактивне кисеоничне и азотне врсте настале у запаљенском процесу не само да оштећују молекуле ДНК, већ и друге



Слика 1. Утицај цитокина и ћелија имунског система на микросредину тумора. Улога ћелија имунитета у микросредини тумора може бити у спречавању настанка и раста тумора (антитуморска микросредина) или поспешивању настанка тумора (имуносупресивна микросредина), у зависности од типа и концентрације цитокина и врсте тумора (адаптирано из Anderson & Simon, 2020). APC, антиген-презентујућа ћелија; B, B лимфоцит; VEGF, васкуларни ендотелни фактор раста; DC, дендритска ћелија; IL-2, интерлеукин-2; IL-4, интерлеукин-4; IL-6, интерлеукин-6; IL-10, интерлеукин-10; IFN- γ , интерферон-гама; M1, макрофаг популације M1; M2, макрофаг популације M2; MMP-9, металопротеиназа матрикса-9; Neu, неутрофил; NK, урођеноубилачка ћелија; ROS, реактивна кисеонична једињења; TGF- β , фактор трансформације раста-бета; TNF- α , фактор некрозе тумора-алфа; TH-1, помоћнички T лимфоцит-1; Treg, регулаторни T лимфоцит; CD8+, цитотоксични T лимфоцит.

молекуле попут липида и протеина, што мења њихову функцију и води до активирања онкогенних сигналних путева и ефеката који стимулишу раст малигнух тумора (Murata, 2018). Као резултат различитих облика запаљења, микросредина тумора, поред самих туморских ћелија и њихове строме, садржи и ћелије урођеног имунитета (макрофаги, неутрофили, мастоцити, дендритске ћелије, урођеноубилачке ћелије – енг. natural killer cells, NK ћелије) и ћелије адаптивног имунитета (Т и Б лимфоцити) (de Visser et al., 2006). Ове различите ћелије комуницирају међусобно директним контактом и продукцијом цитокина, те тако контролишу и утичу на развој тумора (Grivennikov et al., 2010). С обзиром на то да цитокини могу имати различито дејство на запаљенске процесе, њихова експресија као и присуство и активација одређених типова ћелија у МСТ је та која диктира у ком правцу ће бити „нагнута“ равнотежа, и да ли ће се развити запаљенски процес који стимулише или спречава раст тумора (Слика 1) (Grivennikov et al., 2010).

Током урођеног имунског одговора међу најважнијим типовима ћелија које се активирају јесу макрофаги, који се могу класификовати у М1 и М2 макрофаге. Ове две групе се разликују по томе што продукују различите цитокине и рецепторе за цитокине. М1 макрофаги, активирани од стране IFN- γ и микроорганизама, продукују цитокине запаљења као што су: IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и TNF- α (Seruga et al., 2008; Grivennikov et al., 2010). С друге стране, М2 макрофаги, који се *in vitro* активирају помоћу IL-4, IL-10, и IL-13, продукују цитокине који инхибирају имунски одговор, попут IL-10, TGF- β , као и високе нивое молекула који инхибирају IL-1 и његове рецепторе (Seruga et al., 2008; Grivennikov et al., 2010). Већина цитокина који стимулишу раст и ширење тумора припадају М2 цитокинима – цитокинима које продукују М2 макрофаги (Grivennikov et al., 2010). Ћелије које се активирају током адаптивног имунског одговора су ћелије које изазивају дужи и специфичан имунски одговор, а оне које се налазе најчешће у микросредини тумора су Т лимфоцити. Зреле Т ћелије се деле у две велике групе, у зависности од типа рецептора (енг. T-cell receptors - TCRs) које експресују на својој површини – $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ рецепторе. $\alpha\beta$ Т лимфоцити се даље деле у зависности од њихове ефекторне функције на CD8⁺ цитотоксичне Т лимфоците (енг. cytotoxic T cells - CTLs), који се класификују у Тс1 и Тс2 ћелије, и CD4⁺ помоћничке Т лимфоците (енг. T helper - Th), који могу бити Th1, Th2, Th17, и Tfh подтипови (Mosmann & Li, 1997; Grivennikov et al., 2010; Dong, 2021). Тс1 лимфоцити секретују IFN- γ , док Тс2 група секретује IL-4 и IL-5 (Mosmann & Li, 1997). Th1 ћелије продукују IFN- γ у циљу појачања презентације антигена и убрзавају бактерицидну улогу макрофага, што значи да су важни чиниоци у ћелијском имунитету. Th2 ћелије секретују IL-4, IL-5 и IL-13. IL-4 стимулише пролиферацију Б лимфоцита и продукцију IgE, односно посредује у хуморалном имунитету (Dong, 2021).

Комуникација цитокинима се не одвија само локално, већ цитокини из МСТ могу вршити своје биолошке функције удаљено, преко циркулације, што значи да ако стимулишу хронично запаљење могу промовисати метастазу (Binnewies et al., 2018). Наиме, у мноштву студија пронађене су повишене концентрације циркулишућих цитокина и њихових растворних рецептора у узорцима крви пацијената са различитим типовима карцинома, како код пацијената са примарним туморима, тако и код оних са метастазама, у поређењу са узорцима узетим од здравих особа (Seruga et al., 2008). Повишене концентрације се могу објаснити чињеницом да се цитокини и њихови рецептори у туморским ћелијама често прекомерно продукују, не само захваљујући директном порасту интензитета транскрипције, већ и појачаном стабилизацијом броја и структуре молекула рибонуклеинске киселине (РНК) у ћелији, што изазива прекомерну синтезу протеина цитокина, а што даље појачава развој хроничног запаљења и туморигенезе (Kartikasari et al., 2021). Сет цитокина укључен у процес запаљења у МСТ у одређеном тренутку може бити врло специфичан, што се може приписати чињеници да различите ћелије могу отпуштати различите цитокине који поспешују патолошки процес у специфичном тренутку прогресије болести (Kartikasari et al., 2021). Стога, детекција и мерење концентрације циркулишућих цитокина, могу да помогну у поузданој дијагностици тумора, процењивању фазе болести, одређивању терапије и праћењу развоја болести.

УЛОГА ЦИТОКИНА У ДИЈАГНОСТИЦИ, ПРОГНОЗИ И ОДГОВОРУ НА ТЕРАПИЈУ КОД ОНКОЛОШКИХ ПАЦИЈЕНАТА

Дијагностички значај циркулишућих цитокина

Туморски биомаркери могу водити порекло од туморских ћелија, али и здравих, околних ћелија које реагују на развој тумора у својој околини (Chechlińska et al., 2008). У пракси се за одређене карциноме користе већ познати биомаркери, али до сада се ниједан није показао идеалним (Pavlou et al., 2013). Последњих година, како је разумевање биологије канцера значајно напредовало, велики број доказа указује на то да цитокини играју важну улогу у свим фазама туморигенезе, те потенцијално могу служити као додатни маркери и значајно унапредити дијагностику (Chechlińska et al., 2008). Неки цитокини стимулишу све фазе развоја тумора од настанка до инвазије и метастазирања, док се за неке друге сматра да су специфични за стадијум болести (Long & Raufman, 2011). На пример, повећани нивои TNF α , IL-17, IL-23, IFN- γ и IL-6 укључени су у туморигенезу, док повећане концентрације TNF α , IL-1, IL-6, IL-11, IL-22 и IL-23 посредују у промовисању развоја тумора (Long & Raufman, 2011). Постоје индикације да је TGF- β , иако спада у цитокине који инхибирају запаљенске процесе, због своје улоге у епителијално-мезенхи-

малној транзицији (EMT) активан у промоцији развоја и инвазији тумора (Long & Raufman, 2011). Показано је да су код пацијената са метастатским меланомом пре системске терапије измерене повишене вредности TGF- β у односу на здраве особе (Mirjačić Martinović et al., 2022). Сматра се да IL-1, IL-6 и TNF α учествују у инвазији и метастази тумора (Long & Raufman, 2011). Биолошка улога цитокина повезана је са стадијумом развоја тумора у којој ће дати цитокин учествовати (Long & Raufman, 2011). Неки цитокини највише учествују у одговору на запаљенски процес, док су други укључени у преживљавање и диференцијацију ћелија (Long & Raufman, 2011). Ове разлике у функцији одређују да ли ће одређени цитокин више учествовати у туморигенези или метастази (Long & Raufman, 2011). Ипак, плејотропна карактеристика неких цитокина, тј. способност једног цитокина да испољава различите активности (често и контрадикторне) у зависности од свог порекла, типа и стадијума диференцијације циљне ћелије, некимом омогућава да буду укључени у више фаза или све фазе развоја тумора (Chechlińska et al., 2008).

Код здравих људи установљена је релативно ниска концентрација цитокина у крви (Kleiner et al., 2013). Повишене концентрације цитокина и њихових растворних рецептора нађене су у крви особа са различитим патолошким стањима, попут инфекција, аутоимунских болести, повреда ткива и тумора (Ruka, 2001; Chechlińska et al., 2008). Међутим, код већине болести примећена је пролазна прекомерна експресија цитокина, док код тумора продукција цитокина расте са напретком болести и чак доприноси његовој прогресији (Chechlińska et al., 2008). Опсервационе студије су показале да су у крви пацијената који болују од различитих типова карцинома нађене повишене концентрације циркулишућих цитокина (најчешће проинфламаторног цитокина IL-6) приликом дијагнозе примарног тумора и метастазе, у поређењу са узорцима крви здравих људи и бенигну контрола (Seruga et al., 2008). На пример, Кампан и сарадници (Kamran et al., 2020) су у својој студији показали да IL-6 може самостално и у комбинацији са СА-125 служити као добар дијагностички и прогностички маркер за разликовање малигну и бенигну тумора јајника. У студији Пенгјуна и сар. (Pengjun et al., 2013) показано је да IL-8 потенцијално може служити као маркер за постављање дијагнозе колоректалног карцинома, услед значајно повишених вредности концентрација у крви оболелих пацијената и да од свих анализираних цитокина може имати највећи дијагностички значај. Ли и сар. (Li et al., 2018) осмислили су дијагностички модел, који поред традиционалних туморских маркера СЕА и СА-724 користи цитокине IL-6, IL-8 и TNF- α за ефикаснији скрининг и детекцију карцинома желуца.

Прогностички значај циркулишућих цитокина

Постоји велики број студија које указују на то да је тип и ниво продуктованих цитокина у корелацији са прогнозом малигну тумора. IL-6 је један од најчешће испитиваних цитокина код онколошких пацијената, а његове високе концентрације у узорцима

крви оболелих пацијената углавном су повезане са лошом прогнозом (Rutkowski et al., 2002; Ebrahimi et al., 2004; Gudbrandsdottir et al., 2021). Показано је да после операције пацијената са саркомом меких ткива високе концентрације IL-6 имају негативан прогностички значај на целокупно преживљавање (Rutkowski et al., 2002). У истој студији је доказано да и IL-8 самостално може служити као прогностички маркер, такође негативан. Приликом анализе нивоа цитокина код пацијената који болују од карцинома бубрега, установљено је да високе концентрације IL-6 и IL-27 у серуму указују на лош исход и враћање болести након лечења (Gudbrandsdottir et al., 2021). Ебрахими и сар. (Ebrahimi et al., 2004) су показали да неколико цитокина – IL-6, IL-10 и IL-1RA – у високим концентрацијама у крви указују на лошу прогнозу карцинома панкреаса. У једној од студија показано је да се у узорцима крви пацијената са метастатским меланомом чија је болест узнапредовала налази статистички значајно виша концентрација IL-6 пре терапије, у односу на пацијенте код којих болест није узнапредовала (Mirjačić Martinović et al., 2024). С друге стране, када су у питању нивои цитокина који указују на добру прогнозу, Ордитур и сар. (Orditura et al., 2000) показали су да пацијенти који болују од неситноћелијског тумора плућа, који имају повишене концентрације IL-2, показују бољи одговор на хемиотерапију. Ши и сар. (Shi et al., 2022) открили су да повишене вредности IL-1 β и IFN- γ у узорцима крви пацијената који болују од неситноћелијског тумора плућа, током терапије, могу служити као позитиван индикатор успешности хемиоимунотерапије, док повишене вредности IL-6 у крви пацијената указују на мању ефикасност и лош клинички исход. Свакако, фаза развоја тумора је важан прогностички фактор у свим типовима карцинома, а студије указују да постоји конзистентан тренд виших нивоа цитокина у узнапредовалим фазама болести него у ранијим фазама (Seruga et al., 2008).

Значај циркулишућих цитокина у одговору на антиканцерску терапију

На продукцију и секрецију цитокина поред самог тумора могу утицати и различите анти туморске терапије, као што су терапија зрачењем, хемиотерапија и имунотерапија. Терапија зрачењем доводи до повишене секреције цитокина, која се може одржати месецима и годинама након примања терапије (Shan et al., 2007). Та повишена експресија последично води до појаве радијационог оштећења здравог ткива, нпр. оштећења у виду стварања фиброзе (Rubin et al., 1994; Müller & Meineke, 2007). Сматра се да цитокини који су највише укључени у стварање фиброзе различитих ткива у одговору на терапију јесу: IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β (Rubin et al., 1994; Müller & Meineke, 2007). Међутим, у студији Демарија и сар. (Demaria et al., 2004) закључено је да цитокини које продукују активирани Т лимфоцити могу учествовати у регресији неозраченог тумора који је удаљен и ван домета зрачења примарног тумора и тако значајно повољно утицати на здравствено стање пацијента (енг. abscopal effect).

У организмима пацијената који примају хемиотерапију често се развију различити симптоми као последица примене терапије, при чему у тим процесима цитокини представљају значајне посреднике. На пример, установљено је да бројни пацијенти након хемиотерапије развију гастроинтестинални мукозитис, у ком су IL-1 β , IL-6 и TNF- α од кључног значаја, услед чињенице да иницирају процес запаљења који води до оштећења ткива (Keefe, 2004; Sultani et al., 2012). Као последица хемиотерапије неретко се могу јавити и различити поремећаји когнитивних функција (Minisini et al., 2004). У студији која је спроведена на пацијентима који болују од карцинома дојке, установљено је да су повишене концентрације IL-1 β и IL-6 повезане са лошијим одговором пацијената на когнитивном тесту брзине обраде података и брзине одговора на стимулус, као и са проблемима у когнитивним функцијама попут памћења и концентрације (Cheung et al., 2015). Иста студија сугерише да повишене концентрације IL-4 имају улогу у борби против когнитивних поремећаја узрокованих хемиотерапијом.

Када је реч о имунотерапији, циркулишући цитокини могу служити као биомаркери који могу предвидети ризик од имунски посредованих нежељених ефеката изазваних овом терапијом. Ако се ови нежељени ефекти на време открију мерењем нивоа цитокина, омогућава се правовремени прекид терапије и третман имunosупресивним лековима (Stassi et al., 2003).

Добро је познато да секреција одређених цитокина из туморских ћелија може узроковати резистентност на антитуморску терапију. На пример, аутокрино деловање IL-4 и IL-10 ћелија тиреоидног тумора узрокује прогресију тумора и отпорност на хемиотерапију, позитивном регулацијом антиапоптотичких протеина (Yang et al., 2015). Такође, постоје индикације да је IL-10 медијатор који узрокује резистенцију на хемиотерапију леком паклитаксел код пацијенткиња са карциномом дојке, повећањем експресије *BCL2* гена, тј. промовисањем инхибирања апоптозе (Lim et al., 2019).

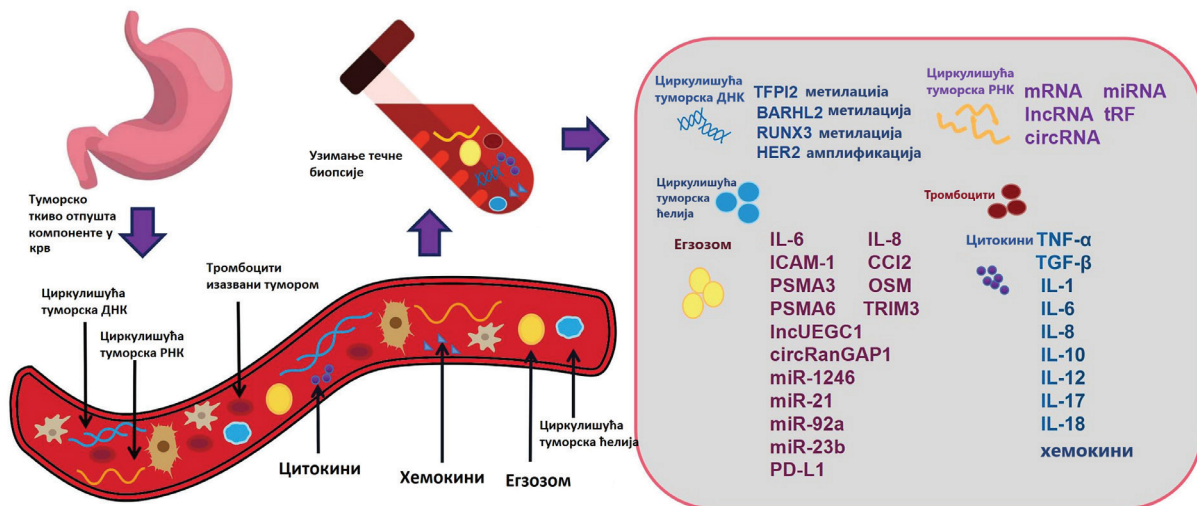
Циркулишући цитокини показују велики потенцијал у развоју дијагностичких и прогностичких алата код различитих типова карцинома. Међутим, проблем представља неконзистентност података у различитим студијама, мали број њихових понављања и/или недовољан број пацијената на којима су вршена истраживања. Да би цитокини ушли у рутинску клиничку праксу потребно је детаљније профилисање сета цитокина, оптимизација потенцијалних панела и њихова валидација. Дефинисање серумских цитокинских профила помоћу течних биопсија, у комбинацији са мерењем концентрације протеина специфичних на тумор у узорцима крви, може значајно смањити морталитет побољшањем дијагностике болести у раним фазама, одређивањем тачног стадијума болести и указивањем на прогресију тумора.

ЦИРКУЛИШУЋИ ЦИТОКИНИ И ТЕЧНЕ БИОПСИЈЕ

Традиционални приступ одређивања молекуларног профила различитих тумора подразумева детекцију мутација на молекулима деоксирибонуклеинске киселине (ДНК) и/или РНК, изолованих из узорака примарних малигних тумора или метастаза (Siravegna et al., 2017). Из добијеног молекуларног профила датог ткива на основу анализираних ДНК/РНК, одређује се даљи ток дијагностике и терапија. Међутим, молекуларни профил тумора се динамично мења током времена, услед брзе еволуције туморских ћелија које успевају да одолевају утицају бројних спољашњих и унутрашњих фактора (Siravegna et al., 2017). Узорци ткива узети из различитих делова примарног тумора, као и из метастатског ткива, могу показивати значајну хетерогеност (Gerlinger et al., 2012). Управо та хетерогеност може изазвати потешкоће приликом одабира одговарајуће терапије за пацијента, зато што узорак из једне биопсије ткива може да не пружи праву геномску слику тумора (Crowley et al., 2013). С обзиром на то да је процедура узорковања ткивне биопсије инвазивна и болна за пацијента, да постоје потенцијалне хируршке компликације, да неки тумори нису приступачни за узорковање, да сама процедура повећава ризик од метастазирања тумора – узорковање више серијских биопсија није практично, ни препоручљиво (Crowley et al., 2013). Да би се превазишли ови кључни проблеми, дизајниране су течне биопсије, које су се показале као приступ са огромним потенцијалом у онкологији (Finotti et al., 2018).

Течне биопсије се користе за детекцију потенцијалних биомаркера везаних за настанак, раст, ширење тумора из различитих телесних течности, најчешће из крви (Bossmann, 2020). Наиме, људска крв садржи компоненте – фрагменте нуклеинских киселина, протеине, везикуле (нпр. егзозоме), који воде порекло од различитих ћелија у организму, укључујући и ћелије тумора (Слика 2) (Alix-Panabieres et al., 2012; Siravegna et al., 2017; Finotti et al., 2018). Ове компоненте садрже молекуларну информацију о тумору, а њихова концентрација је често пропорционална величини и развоју карцинома (Ma et al., 2022). Код онколошких пацијената се неретко у периферној крви налазе и саме вијабилне туморске ћелије које су се одвојиле од своје туморске масе (Alix-Panabieres et al., 2012; Siravegna et al., 2017). Поред периферне крви, друге телесне течности, као што су урин, пљувачка, плеурална течност, церебрална течност, и столица, могу се користити за детекцију биомаркера (Siravegna et al., 2017; Hofman et al., 2019).

Течне биопсије представљају приступ који је минимално инвазиван, економичан, и који веома брзо даје информације клиничару о току болести и ефекту терапије (Hofman et al., 2019). Могу се учесталије понављати да би се пацијент пратио током терапије, па се сматра да течне биопсије представљају анализу туморских ћелија и њихових продуката у реалном време-



Слика 2. Принцип течне биопсије. Туморско ткиво отпушта ДНК, РНК, цитокине, егзозоме, тромбоците и вијабилне туморске ћелије у крвоток. Течна биопсија узета из крви садржи дате компоненте које потом могу да се детектују и квантификују (адаптирано из Ma et al., 2022).

ну (Pantel & Alix-Panabieres, 2019; Heidrich et al., 2021). Константно се развијају и унапређују у корист ране дијагностике тумора, одређивања тачне фазе болести, давања прогнозе, предикције одговора на терапију, као и детекције поновне појаве болести након првобитно успешног лечења (Castro-Giner et al., 2018). Такође, традиционална биопсија туморског ткива се не може узети сем ако већ не знамо да тумор постоји и на којој локацији у телу, док се течне биопсије могу користити за откривање непознатих лезија и за скрининг постојања малигних тумора у здравој популацији (адаптирано из Ma et al., 2022).

Циркулишући цитокини су погодни за детекцију и квантификацију у овако добијеним биопатима услед њихове релативно лаке изолације, а методе које се користе за њихово мерење су високо сензитивне и могу се поуздано стандардизовати (Hofman et al., 2019). Доказано је да тип цитокина и његова концентрација у циркулацији могу бити повезани са присуством одређеног типа карцинома, озбиљношћу болести и ефикасношћу терапије. Цитокини могу служити као квалитетни биомаркери, који би помогли да се прати ток болести и терапија персонализује и прилагоди еволуцији тумора (Kartikasari et al., 2021). Како цитокини у зависности од своје концентрације могу имати улогу и у супресији тумора и у његовој прогресији/метастази, профилисање цитокина и њихових солубилних рецептора помоћу течних биопсија (као и класичних) може бити кључно у детекцији болести, праћењу тока болести и одабиру терапије (Bossmann, 2020; Kartikasari et al., 2021).

МЕТОДОЛОШКИ ПРИСТУПИ ЗА АНАЛИЗУ ЦИТОКИНА ИЗ ТЕЧНИХ БИОПСИЈА

Прецизна квантификација цитокина је кључна у праћењу имунског статуса пацијената, у одређивању и прилагођавању њихове терапије, поготово у болестима попут карцинома (Liu et al., 2021). Међутим, у пракси

је прецизна детекција цитокина отежана, због њихове изузетно ниске концентрације у организму, динамичног облика секреције и кратког полуживота (Liu et al., 2021). Фактори попут присуства цитокин-везујућих протеина, инхибитора и солубилних цитокинских рецептора такође утичу на резултате мерења (Heney и Whicher, 1995). Веома је важан и начин на који се скупљају, процесују и чувају узорци течних биопсија, као и понашање пацијената пре давања узорка – изложеност стресу, ниво физичке активности, квалитет сна, исхрана и време узимања последњег оброка пре узорковања и те како утичу на измерене концентрације (Zhou et al., 2010).

Постоји више метода за мерење цитокина *in vitro*, а једна од најчешће коришћених је ензимски имуносорбентски есеј (енг. enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). Традиционално, ELISA се смара златним стандардом за анализу серумских цитокина, нарочито њена варијација позната као „сендвич“ ELISA (Ungaro et al., 2020). „Сендвич“ есеј подразумева имобилисано антитело (везујуће антитело) специфично за одређени антиген тј. цитокин, за које се везује дати цитокин из узорка. Потом се додаје детекционо антитело које се такође везује за антиген, па се тако формира везујуће антитело-циљни антиген-детекционо антитело „сендвич“. Циљни антиген тј. цитокин се детектује и квантификује индиректно мерењем интензитета сигнала који потиче од ензима тј. репортера кођугованог за детекционо антитело (Слика 3) (Li et al., 2003). Имобилисано антитело које хвата тј. везује протеин обезбеђује везивање и специфичност, док детекционо антитело омогућава детекцију и амплификацију сигнала (Ungaro et al., 2020). Иако представља златни стандард, ова метода има своја ограничења. Само један цитокин се може анализирати у датом испитивању, што значајно успорава процес анализе (Ungaro et al., 2020). Услед чињенице да је често само одређена количина узорка доступна истраживачима, некад се не могу анализирати сви жељени цитокини – нема довољне количи-

не појединачног узорка за манипулисање (Zhou et al., 2010). Резултати теста значајно зависе од квалитета антитела, произвођача комплета за анализу и вештине и искуства истраживача који изводи есеј (Aziz et al., 1999). Додатно, с обзиром на то да код ове методе постоји линеарна зависност између концентрације цитокина и очитане апсорбанце ензима, узорци који прелазе распон могућих очитаних апсорбанци се морају разблажити и поново анализирати. То захтева додатан физички рад, узимање додатног волумена узорка, и изискује додатне трошкове.

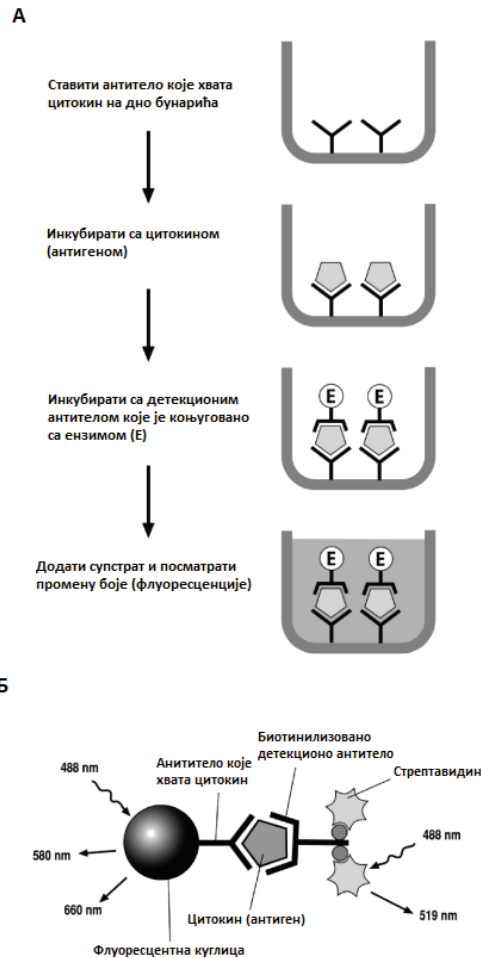
С обзиром на то да цитокини свој ефекат не испољавају самостално већ у оквиру мреже, методе које дозвољавају истовремену паралелну анализу већег броја цитокина су све популарније. Мултиплекс методе су развијене од традиционалних ELISA метода у сврху мерења већег броја цитокина у истом узорку у исто време (Leng et al., 2008). Доступне су у неколико различитих формата, у зависности од тога да ли се заснивају на проточној цитометрији, хемилуминисценцији или електрохемилуминисценцији (Leng et al., 2008). Мултиплекс есеји засновани на проточној цитометрији, односно есеји засновани на микрокуглицама, представљају једну од најчешће коришћених метода. Есеји са микрокуглицама од произвођача BD Biosciences и Luminex технологија за мултианалитно профилисање (xMAP) користе микрокуглице које се могу детектовати и разликовати у проточном цитометру (Слика 3) (Leng et al., 2008). Куглице имају различите светлосне ознаке, односно пре коришћења су обележене различитим флуоресцентним бојама (Luminex, 2021). Затим се облажу антителима која су специфична за одређен аналит. Свако специфично антитело које везује одређен, различит аналит, односно цитокин, ковалентно је везано за куглицу која има својствене светлосне ознаке што омогућава разликовање аналита касније током анализе. Као што је речено, специфична антитела везују задати аналит из узорка течне биопсије, потом се додају биотинилизована детекциона антитела специфична за исти аналит од интереса и формира се антитело-антиген-антитело сендвич. Затим се додаје стрептавидин-фикоеритрин репортер, који се везује за детекционо антитело. Коришћењем дуалног ласерског система, светлосна ознака сваке куглице се идентификује, као и присуство и интензитет репортера повезаних са куглицама. Овим мерењима добијају се информације и о идентитету и о концентрацији циљних аналита у узорку (Luminex, 2021).

У поређењу са ELISA есејем, мултиплекс методе нуде многобројне предности: 1) истовремену анализу више цитокина 2) потребна је мања количина појединачног узорка, 3) потребно је мање времена и новца за спровођење анализе, 4) могућност да се евалуира ниво једног инфламаторног молекула у контексту са више других инфламаторних молекула у узорку, 5) могућност понављања анализе истог цитокинског панела на истим узорцима под истим експерименталним условима, 6) могућност да се поуздано детектују различити протеини у широком распону концентрација (Zhou et al., 2010).

Ипак, неходан је опрез приликом коришћења мултиплекс есеја у истраживањима. Мултиплекс есеји се базирају на интеракцијама између више различитих антитела и цитокина (антигена) у узорку/раствору (појава која се често назива „ефекат матрикса“) (Elshal & Mccoу, 2006; Zhou et al., 2010). Пре коришћења комплета за мултиплекс есеј мора се утврдити да појединачни цитокини не реагују са осталим антителима која су неспецифична за њих, а препоручује се коришћење најмање могуће запремине узорка и реагенаса да би се што више смањиле међусобне реакције више антигена са више антитела (енг. cross-reactions) (Elshal & Mccoу, 2006; Zhou et al., 2010). Такође, не-citoкински циркулишући протеини у плазми или серуму могу утицати на резултате мултиплекс анализе. У мултиплекс есеју заснованом на микрокуглицама све реакције се одвијају међу молекулима и антигенима који се слободно крећу у раствору, док ELISA есеј подразумева имобилизацију антитело-антиген-антитело комплекса на дну бунарића микротитар плоче (Leng et al., 2008). Зато није изненађујућа чињеница да се мултиплекс есеји показују као много сензитивнији на различите нивое циркулишућих протеина и инхибитора, за разлику од ELISA есеја. Оно што је такође веома важно, јесте да се нивои анализираних цитокина могу разликовати у узорку плазме и узорку серума истог пацијента, услед присуства различитих компоненти плазме/серума (Leng et al., 2008).

С обзиром на то да су ELISA есеји опште прихваћени као методе квантификације цитокина, прихватање мултиплекс есеја заснованих на микрокуглицама у рутинској клиничкој пракси зависи од постизања сличних резултата као оних добијених ELISA тестовима (Elshal & Mccoу, 2006). Већина објављених студија је показала добру корелацију између ELISA и мултиплекс есеја за тестиране цитокине, али нема подударности између квантитативних вредности две врсте теста, нити су степени корелације међу студијама истоветни. Међутим, компаративне студије које су користиле идентичне парове везујућих и детекционих антитела, сличне реагенсе и блокирајуће агенсе у својим униплекс ELISA и мултиплекс есејима са микрокуглицама, показале су да ове детерминанте играју значајну улогу у постизању сличних апсолутних вредности концентрација и високих нивоа корелације међу есејима (Elshal & Mccoу, 2006).

Студија Кан и сар. (Khan et al., 2004) је утврдила, поредећи податке добијене коришћењем мултиплекс есеја различитих произвођача, да се измерене концентрације циркулишућих цитокина разликују у својим апсолутним вредностима, али да показују сличан квалитативни тренд. Осим различитих антитела која се користе у комплетима различитих произвођача, оно што вероватно утиче на квантитативне разлике јесте и различит препоручени период инкубације узорка. Стога није препоручљиво поредити резултате мерења добијене коришћењем различитих комплета за анализу, већ је боље користити комплет једног произвођача током спровођења студије.



Слика 3. Шематска илустрација експерименталног принципа ELISA есеја и мултиплекс есеја заснованог на куглицама. Обе методе подразумевају коришћење две врсте антитела специфичне за одређене цитокин(е). Детекција се заснива на мерењу сигнала који потиче од детекционог антитела обележеног ензимом или флуорофором. А – протокол за традиционалну сендвич ELISA методу. Б – Микрокуглице пружају додатну диференцијалну детекциону моћ код мултиплекс есеја заснованих на микрокуглицама (адаптирано из Leng et al., 2008).

Иако мултиплекс есеји показују велики потенцијал када је реч о квантификацији циркулишућих цитокина, интерпретација резултата добијених овим путем може бити захтевна и изазовна, те захтева детаљно познавање молекуларних сигналних путева регулације цитокинима. Пажљиво планирање студије и анализа података су неопходни приликом коришћења овог метода и доношења закључака, а још истраживања је потребно да би квантификација цитокина мултиплекс технологијом ушла у рутинску дијагностику.

ЗАКЉУЧАК И БУДУЋИ ПРАВЦИ ИСТРАЖИВАЊА

Цитокини су у великој мери укључени у регулационе сложене процесе развоја и напредовања тумора. Они имају значајне ефекте како на туморске, тако и на ћелије имунског система и могу довести до про- или антитуморске активности, у зависности од услова околине и присуства других цитокина. Велики број студија је показао да су цитокини мали гласници, који представљају важан фактор у МСТ. Утицај и терапијски потен-

цијал цитокина почињу да се откривају кроз постојеће терапијске принципе, али и велики број лекова који су у фази испитивања. Нова истраживања која се фокусирају на сложен однос између ћелија тумора, имунитета и цитокина и даље су преко потребна да би се повећало разумевање регулације имунских процеса код онколошких пацијената. Истраживања везана за цитокине и даље играју кључну улогу у откривању молекуларних механизма везаних за настанак, развој и ширење тумора и идентификацију нових терапијских принципа.

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је проистекао из истраживања у оквиру пројекта Twinning for a European Consortium of Rectal Cancer Research Institutions through Stepping Up Scientific, Technological and Innovation Excellence of IORS, Horizon Europe Framework Programme (HORIZON-WIDERA-2021-ACCESS-03, STEPUP-IORS - 101079217) уз подршку Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (бр. уговора 51-03-66/2024-03/200043).

Abstract

THE SIGNIFICANCE OF CIRCULATING CYTOKINES IN CANCER DEVELOPMENT, PROGNOSIS AND RESPONSE TO ANTICANCER THERAPY

Jelena KIJAC, Katarina MIRJAČIĆ MARTINOVIĆ, Milena ČAVIĆ, Institute of Oncology and Radiology of Serbia

Cytokines are soluble proteins that can either enhance or suppress inflammatory processes in the human body. Their function varies depending on their concentration, the activating signal's nature, and the presence of other cytokines. It was demonstrated that an inflammatory microenvironment is a fundamental component of every tumor. Consequently, cytokines can influence both pro- and anti-inflammatory immune responses. Cytokines can exert their biological effects systemically *via* circulation. Therefore, higher concentrations of circulating cytokines have been observed in patients diagnosed with various types of cancer. The advent of liquid biopsies has enabled the detection of circulating cytokines in patients' blood samples, providing more relevant molecular information about tumors. One evolving methodological approach for cytokine quantification from liquid biopsies is bead-based multiplex assays. These assays offer numerous advantages over standard singleplex assays and show enormous potential in this regard.

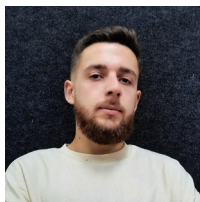
Key words: *cytokines, tumor microenvironment, liquid biopsies, multiplex assays*

ЛИТЕРАТУРА

- Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V., & Sung, B. (2009). Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe. *Clinical Cancer Research*, 15(2), 425-430.
- Alix-Panabières, C., Schwarzenbach, H., & Pantel, K. (2012). Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annual Review of Medicine*, 63, 199-215.
- Aziz, N., et al. (1999). Variables that affect assays for plasma cytokines and soluble activation markers. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 6(1), 89-95.
- Binnewies, M., et al. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), 541-550.
- Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003). Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), S460-S475.
- Bossmann, S. H. (2020). Liquid biopsies for early cancer detection. In *Biomaterials for Cancer Therapeutics* (pp. 233-259). Woodhead Publishing.
- Castro-Giner, F., et al. (2018). Cancer diagnosis using a liquid biopsy: Challenges and expectations. *Diagnostics*, 8(2), 31.
- Cavaillon, J. M. (2001). Pro-versus anti-inflammatory cytokines: Myth or reality. *Cellular and Molecular Biology*, 47(4), 695-702.
- Chechłinska, M., Kowalska, M., & Kaminska, J. (2008). Cytokines as potential tumour markers. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 2(6), 691-711.
- Cheung, Y. T., et al. (2015). Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: A multi-centered, prospective, cohort study. *Annals of Oncology*, 26(7), 1446-1451.
- Crowley, E., et al. (2013). Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(8), 472-484.
- De Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 6(1), 24-37.
- Demaria, S., et al. (2004). Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology*, 58(3), 862-870.
- Dong, C. (2021). Cytokine regulation and function in T cells. *Annual Review of Immunology*, 39, 51-76.
- Ebrahim, B., et al. (2004). Cytokines in pancreatic carcinoma: Correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(12), 2727-2736.
- Elenkov, I. J. (2008). Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry International*, 52(1-2), 40-51.
- Elshal, M. F., & McCoy, J. P. (2006). Multiplex bead array assays: Performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods*, 38(4), 317-323.
- Finotti, A., et al. (2018). Liquid biopsy and PCR-free ultrasensitive detection systems in oncology. *International Journal of Oncology*, 53(4), 1395-1434.
- Gerlinger, M., et al. (2012). Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 883-892.
- Greten, F. R., & Grivennikov, S. I. (2019). Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 51(1), 27-41.
- Griffin, D. E. (2008). *Cytokines and chemokines*. Academic Press.
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
- Gudbrandsdottir, G., et al. (2021). Serum levels of the IL-6 family of cytokines predict prognosis in renal cell carcinoma (RCC). *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70, 19-30.
- Heidrich, I., et al. (2021). Liquid biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*, 148(3), 528-545.
- Heney, D., & Whicher, J. T. (1995). Factors affecting the measurement of cytokines in biological fluids: Implications for their clinical measurement. *Annals of Clinical Biochemistry*, 32(4), 358-368.
- Hofman, P., et al. (2019). Liquid biopsy in the era of immunoncology: Is it ready for prime-time use for cancer patients? *Annals of Oncology*, 30(9), 1448-1459.
- Kampan, N. C., et al. (2020). Pre-operative sera interleukin-6 in the diagnosis of high-grade serous ovarian cancer. *Scientific Reports*, 10(1), 2213.
- Kartikasari, A. E. R., et al. (2021). Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Frontiers in Oncology*, 11, 692142.
- Khan, S. S., et al. (2004). Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: Comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 61(1), 35-39.

- Kleiner, G., et al. (2013). Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators of Inflammation*, 2013, Article 685647.
- Leng, S. X., et al. (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(8), 879-884.
- Li, J., et al. (2018). Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 24(21), 2269-2278.
- Li, Y., Nath, N., & Reichert, W. M. (2003). Parallel comparison of sandwich and direct label assay protocols on cytokine detection protein arrays. *Analytical Chemistry*, 75(19), 5274-5281.
- Liu, C., et al. (2021). Cytokines: From clinical significance to quantification. *Advanced Science*, 8(15), 2004433.
- Long, T. M., & Raufman, J. P. (2011). The diagnostic and prognostic role of cytokines in colon cancer. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*, 1, 27-39.
- Luminex Corporation. (2015, May 14). *Luminex MAGPIX SYSTEM* [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=uZ3ZPWn9gp4>
- Mantovani, A., et al. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436-444.
- Martinović, K. M., et al. (2022). Increased circulating TGF- β 1 is associated with impairment in NK cell effector functions in metastatic melanoma patients. *Growth Factors*, 40(5-6), 231-239.
- Martinović, K. M., et al. (2024). Circulating IL-6 is associated with disease progression in BRAFwt metastatic melanoma patients receiving anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Pathology*, 77(5), 343-351.
- Miller, M. D., & Krangel, M. S. (1992). Biology and biochemistry of the chemokines: A family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Critical Reviews in Immunology*, 12(1-2), 17-46.
- Minisini, A., et al. (2004). What is the effect of systemic anticancer treatment on cognitive function? *The Lancet Oncology*, 5(5), 273-282.
- Mirjačić Martinović, K., et al. (2024). Circulating IL-6 is associated with disease progression in BRAFwt metastatic melanoma patients receiving anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Pathology*, 77(5), 343-351.
- Mroczo, B., et al. (2007). Diagnostic usefulness of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in esophageal cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(3), 515-519.
- Nuzzo, P. V., et al. (2020). Prognostic and predictive blood-based biomarkers in prostate cancer: Current and emerging players. *Current Opinion in Oncology*, 32(3), 242-247.
- Pantel, K., & Alix-Panabières, C. (2019). Liquid biopsy and minimal residual disease—Latest advances and implications for cure. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(7), 409-424.
- Ray, C. A., et al. (2005). Multiplexed bead-based immunoassays: Performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods*, 38(4), 317-323.
- Rincon, M. (2012). Interleukin-6: From an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends in Immunology*, 33(11), 571-577.
- Robert, C. (2020). Precision oncology in metastatic melanoma. *The Lancet Oncology*, 21(1), e8.
- Schenk, B., et al. (2021). Liquid biopsy in clinical management of breast, lung, and colorectal cancer. *Frontiers in Medicine*, 8, 657033.
- Schwarzenbach, H., Hoon, D. S. B., & Pantel, K. (2011). Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature Reviews Cancer*, 11(6), 426-437.
- Seneviratne, D. M., & Huynh, K. T. (2021). The role of cytokine and chemokine signaling in cancer. *Cancer Research*, 81(10), 2338-2345.
- Singh, S. K., et al. (2017). Role of cytokines in the pathophysiology of cancer. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 9(1), 197-212.
- Sun, L., et al. (2012). The role of IL-6/STAT3 signaling in the regulation of inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1209, 14-23.
- Tan, E. M., et al. (2009). Autoantibodies in cancer: From serological biomarkers to therapeutic targets. *Cancer Letters*, 281(1), 8-21.
- Toh, H. C. (2020). Staging metastatic cancer: Revisiting its definition and potential. *JAMA Oncology*, 6(4), 565.
- Topalian, S. L., et al. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454.
- Wang, J., et al. (2020). Circulating tumor DNA correlates with recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing surgery. *Frontiers in Oncology*, 10, 764.
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191), 309-314.
- Whiteside, T. L. (2016). Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. *Advances in Clinical Chemistry*, 74, 103-141.
- Woolston, A., et al. (2021). Liquid biopsy for advanced melanoma: A review of circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Current Oncology Reports*, 23(7), 77.
- Zhang, X., et al. (2020). Circulating tumor cells in cancer: Detection methods and clinical applications. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 130.
- Zhang, Y., et al. (2007). IL-6 promotes tumor progression through JAK/STAT3 signaling. *Cancer Research*, 67(7), 2793-2799.
- Zhao, H., et al. (2020). Circulating tumor DNA as a marker for minimal residual disease in gastric cancer. *American Journal of Cancer Research*, 10(10), 3348-3361.
- Zheng, H., et al. (2019). Progress and prospects of prognostic biomarkers for esophageal cancer: A review of the literature. *Frontiers in Oncology*, 9, 998.





Петар КУКИЋ

Универзитет у Београду - Хемијски факултет, Катедра за биохемију

Е-пошта: petarkukic.01@gmail.com

„ЖЕЛЕ СЛАНИНИЦА – СЛАТКА МЛЕЧНА ПОСЛАСТИЦА“

УВОД

Желе сланина представља иновативни десерт од желеа, чији је основни концепт замишљен тако да споји карактеристике традиционалне српске кухиње са знањима о протеинима која се стичу током основних студија биохемије. Главна идеја овог десерта јесте да по свом изгледу (облику и боји) имитира изглед сланине, традиционалног српског сувомеснатог производа, а текстуру и укус класичних десерата који се праве од желеа.

Како је сланина у основи нетранспарентна намирница са прошараним белим и розе слојевима који редом потичу од масти и мишића, бели слојеви десерта су имитирани помоћу млека, док су розе слојеви имитирани помоћу млека у које је додата арома од јагоде или малине, која, поред укуса, даје и карактеристичну ружичасту боју.

Да би било могуће да се направи посланица тако да се бели и ружичасти слојеви не мешају, и да производ одржи карактеристичан облик и текстуру, било је потребно да се одабере одговарајуће гелирајуће средство. Желатин се за ову сврху брзо издвојио као најбоље решење, јер је јефтин, лако доступан, јестив и здрав.

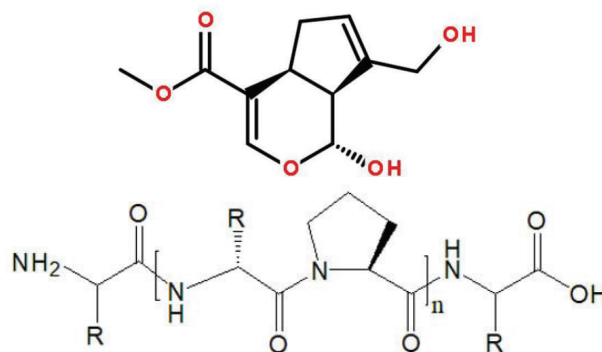
ШТА ЈЕ ЖЕЛАТИН?

Желатин је производ који се добија кувањем колагена. Колаген је најзаступљенији протеин (до 25 %) код људи и животиња. Налази се готово свуда у телу, али је најзаступљенији у кожи, костима, тетивама и лигаментима. Колаген пружа снагу/потпору и структуру ткивима. Он повећава флексибилност коже и снагу тетива [1, 2].

Желатин је скоро потпуно састављен од протеина, али је нутритивно непотпун протеин, пошто не садржи све есенцијалне аминокиселине. Најзаступљеније аминокиселине у желатину су остаци глицина и пролина (Слика 1) [3].

Као природни биополимер, желатин је биокомпатибилан и биоразградив, има ниску имуногеност и класификован је као сигуран (енгл. Generally Recognized as Safe - GRAS) за употребу од стране Америчке агенције за храну и лекове (енгл. Food and Drug Administration - FDA) [4].

Производња желатина је сложен процес који укључује низ корака, од избора и припреме полазних сировина, до кувања, испаравања и млевења. Крајњи производ, комерцијални желатин, има широку примену у прехранбеној индустрији, фармацеутској индустрији, фотографији и производњи папира [5].



Слика 1. Хемијска структура понављајућих јединица колагена (горе) и желатина (доле)

ПРОИЗВОДЊА ЖЕЛАТИНА

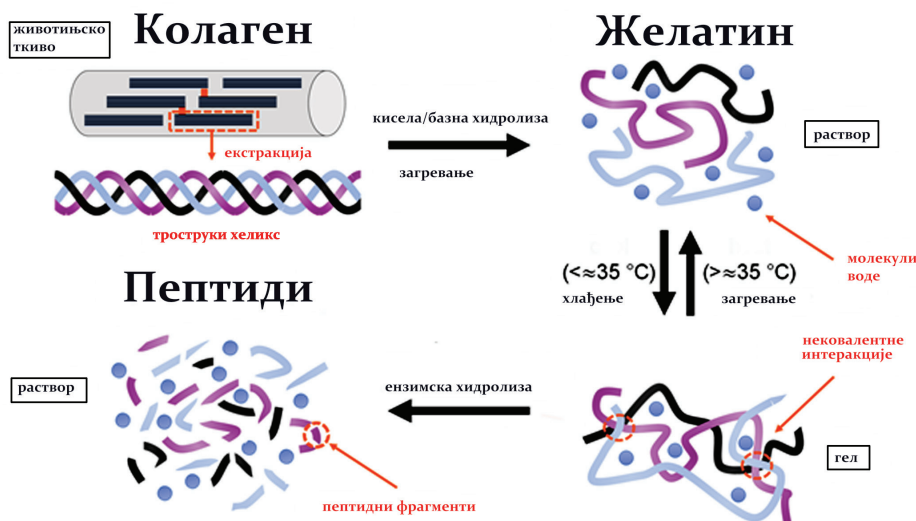
Желатин је производ хидролизе колагена, структурног протеина у кожи, костима и тетивама. Сложена структура колагенских влакана, пептидне (амидне) и водоничне везе, нарушава се након третмана киселинама, базама или ензимима. Разградња троструке спирале чини водонепропусни колаген растворљивим у врућој води (Слика 2) [6].

Постоје четири главна начина за индустријску производњу желатина: киселински поступак, поступак са кречом, ензимски поступак и поступак под високим притиском. Избор методе за добијање желатина зависи од врсте полазне сировине и жељених својстава коначног производа [5].

Иако се већина желатина на тржишту добија из ткива свиња или говеда, постоје и алтернативни извори, као што су рибља кожа, рибље љуске и пилећа кожа. Међутим, ови извори имају мали удео на тржишту због недостатка сировина и високе цена готовог производа [5].

Производња желатина у основи обухвата неколико кључних корака:

- Инспекција и сечење:** Први корак у производњи желатина је инспекција (избор) и сечење сировина, обично животињске коже, костију и хрскавице [5, 6].
- Одмашћивање:** Сировине се одмашћују ради уклањања липида [6].
- Печење:** Сировине се пеку на високим температурама [6].
- Кисела или базна обрада:** Сировине се потапају у киселину или базу како би се раскинуле везе унутар и између молекула колагена [5, 6].
- Кување:** Сировине се кувају ради екстракције (преласка) желатина у водену фазу [5, 6].



Слика 2. Поједностављен схематски приказ добијања желатина и његовог прелаза из раствора („сол“) у гел стање

6. **Испаривање воде:** Из производа испарава вода до добијања суве масе [6].
7. **Млевење:** Производ се меље и добија се желатинска прашина [6].
8. **Додавање суйџанци које њроизводу дају укус и боју:** На крају поступка, уколико је то потребно, у готов производ се додају супстанце које му дају укус и боју [6].

6. **Биомедицинске апликације:** Желатин се употребљава у биомедицини у ткивном инжењерингу, у производњи лекова, вакцина, вештачких органа и других медицинских производа [7].

ПРИМЕНА ЖЕЛАТИНА У ИНДУСТРИЈИ

Желатин има широку примену у различитим индустријама, најпре у прехранбеној и фармацеутској индустрији. Ове примене су могуће захваљујући јединственим својствима желатина, укључујући његову способност да везује воду, формира гел, да је баријера за воду/водену пару, да формира филм и пену, као и да је емулгатор [8].

Неке од индустријских примена желатина:

1. **Прехранбена индустрија:** Желатин се користи као згушњивач, стабилизатор текстуре намирница и средство за желирање у производњи хране [7]. Производи у које се он додаје јесу и: желатински десерти, јогурт са ниским садржајем масти, желе бомбоне, млеко у праху, воћно млеко, кобасице, салате, пудинзи, шунке, резанци од пасуља, сладоледи, колачи, бистра (без)алкохолна пића, инстант нудле, сок од жуманца, сир, млечни производи, витамински препарати [8].
2. **Фармацеутска индустрија:** Желатин се у фармацеутској индустрији употребљава за производњу капсула, таблета, облога за таблете, као емулгатор и везивно средство [7].
3. **Козметичка индустрија:** Желатин се у козметичкој индустрији користи у производњи крема, лосиона, шампона и других производа за негу коже [7].
4. **Паковање хране:** Желатин се користи за добијање јестивих филмова и премаза за паковање хране [7].
- 5.

ФОРМИРАЊЕ ГЕЛА ЖЕЛАТИНА

Образовање гела од желатина је сложен (био)хемијски процес. Желатин лако формира термо-реверзибилне гелове (видети даље), што је кључно за његову широку примену. Својства желатина, као што је „снага“ гела који формира, температура формирања и топљења, уз изоелектричну тачку овог протеина, пре свега одређују функционалност добијених производа [9, 10].

За формирање протеинских гелова неопходно је разрушити природну нативну структуру протеина. То је праћено процесом агрегације (асосовања) појединачних полипептидних ланаца, што даје карактеристичну тродимензионалну организовану мрежу нити молекула који су повезани нековалентним везама, ређе и ковалентним везама [9]. У случају желатина, формирање мреже (гела) постиже се конформационом транзицијом (прелазима) између једноструких (појединачних) ланаца желатина, с једне, и високо уређених троструких завојница ланаца желатина, с друге стране, који су углавном повезани многобројним водоничним везама [10].

Формирање желатинозних гелова је сложен процес из неколико фаза:

1. **Хидратација:** Први корак у стварању гела је хидратација желатина. Овај процес подразумева натапање протеина у води, током којег молекули воде полако формирају међумолекулске интеракције са молекулима желатина [9].
2. **Загревање и расиварање:** Након што је желатин хидратисан, следећи корак је загревање, што доводи до међусобног одвајања појединачних ланаца молекула желатина и омогућавања растварање протеина у топлој води [9].

3. **Хлађење и њелирање:** Када се раствор желатина охлади, молекули желатина почињу да се поново међусобно повезују. Током хлађења, молекули воде бивају „заробљени“ између молекула желатина, чиме се формира тродимензионална мрежа која држи молекуле воде на месту где су заробљени. Овај процес резултира формирањем основне структуре гела [9, 10].

4. **Стврђивање:** Када се желатин потпуно охлади, гел се стврђава. Интеракције између молекула желатина су тада јаке, а молекули воде заробљени унутар мреже желатина, што резултира формирањем чврстог, али еластичног гела [9, 10].

Треба напоменути да је овај процес реверзибилан (повратан). Наиме, ако се гел од желатина поново загреје, молекули желатина ће се раздвојити, а гел ће се вратити у течну („сол“) стање. Накнадним хлађењем, молекули желатина ће поново формирати мрежу (гел). Ово својство чини желатин изузетно корисним у различитим кулинарским и индустријским применама [9].

Важно својство желатинозних гелова је и њихова добра вискозност. Настајање и стабилизација пена и емулзија у присуству желатина су такође важни за његову комерцијалну примену [11].

НУТРИТИВНА ВРЕДНОСТ ЖЕЛЕ СЛАНИНЕ

Како је желе сланина нови некомерцијални производ (видети њено припремање у опису експеримента 1), није могуће прецизно одредити нутритивну вредност ове млечне посланице. Међутим, могуће је дати оквирну нутритивну вредност (Табела 1), добијену сабирањем нутритивних вредности свих састојака који улазе у састав овог производа [12, 13].

Табела 1. Процент нутритивне вредности желе сланине, добијене сабирањем нутритивних вредности млека, додатог желатина и шећера [12, 13]

100 g производа у просеку садржи	
Енергија	1075 kJ (257 kcal)
Маси	2,8 g
од којих засићене масне киселине	2,0 g
Угљени хидрати	45 g
од којих шећери	45 g
Протеини	13 g
Со	0,15 g

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Описани експерименти су конципирани тако да се њима провери да ли је могуће направити слојевиту и шарену посланицу (експеримент 1), као и да се на једноставан и занимљив начин провере физичка и хемијска својства добијеног желеа, односно желе сланине

(експерименти 2-4). Сви експерименти су прилагођени тако да их може да изведе и разуме и млађа публика, тј. ученици основне школе. Сав потребан материјал може да се купи у свакој (боље снабдевеној) продавници.

Експеримент 1: Припрема желе сланине

Циљ овог експеримента је да се утврди да ли је могуће добити стратификовани изглед производа (желе сланине) који визуелно подсећа на праву (животињску) сланину, као и које количине састојака су оптималне за најбољи визуелни изглед наше посланице. Желе сланина се припрема у количини од отприлике 600 грама. Принцип рада и потребне количине намирница за прављење желе сланине у основи одговарају рецепту за прављење слоја желеа за „чиз кејк“ [14].

Материјал:

- Млеко (2,8 % млечне масти)
- Шећер
- Желатин
- Арома од јагоде или малине
- Посуда за замрзивач (500 cm³)
- Супена кашика
- Алуминијумска фолија
- Решо
- 4 лабораторијске чаше

Поступак:

Измери се 400 cm³ дуготрајног млека и сипа у добро опрану и суву лабораторијску чашу. Уз мешање, у млеко се додаје око 150 g шећера, а затим 40 g желатина. Садржај у чаши се остави на собној температури да желатин набубри (око 20 минута). Затим се добијена смеша загрева на средње високој температури 30 минута уз повремено мешање, до потпуног растварања желатина. Добијена смеша се остави да се охлади на собној температури (око 15 минута).

Охлађена смеша се подели у четири чаше: запремина смеше у једној да буде око 200 cm³, а у остале три око 70 cm³. У три чаше са 70 cm³ смеше додаје се различита количина ароме јагоде или малине, тако да се добије различити валер розе боје, који треба да представља месни, розикасти део желе сланине (Слика 3). Запремине додате ароме могу да варирају између 1 и 12 cm³ у наведеним порцијама смеше. У запремину од 200 cm³ не додаје се воћна арома јагоде или малине јер она представља бели, тј. „масни“ слој сланине (Слика 3, лево).

Посуда за замрзивач се пре наливања млечних смеша обложи са унутрашње стране алуминијумском фолијом. У посуду се наизменично сипа бели и ружичасти слој, при чему се након сипања сваког слоја посуда стави кратко у замрзивач како би се последњи наливен слој што пре стегао. Најпре се сипа око 70 cm³ смеше беле боје, затим најсветлије розе боје, затим беле боје, све до последњег слоја - смеше најинтезивније розе боје. Овај корак је најкритичнији за успех огледа (погледати текст дискусије).



Слика 3. Изглед смеша за прављења желе сланине

Добијени производ се остави преко ноћи у замрзивачу, а сутрадан користи за друге огледе. Желе сланина може да се сервира на порцеланском тањиру са мотивима који одсликавају традиционалну српску културу. Служи се хладна, као прави десерт, а конзумира „на чачкалицу” као права сланина.

Експеримент 2: Термална деградација желе сланине

У овом експерименту испитују се својства желе сланине након излагања води на различитим температурама. Циљ експеримента је да се испита реверзибилност стварања желатинског гела. Наиме, познато је да се фазни прелаз желатина из гела у течно стање дешава на температурама од 28 до 35 °С, тако да би топла/врућа вода требало да наруши структуру желеа, тј. да доведе до преласка желатина у течно стање. У овом процесу долази и до ослобађања протеина млека који су заробљени у геластој структури желе сланине [9].

Материјал:

- Желе сланина (експеримент 1)
- Вода загрејана до различитих температура
- Петри шоље
- Пастерове пипете
- Епрувете
- Грејно тело
- Биуретски реагенс

Поступак:

У три Петри шоље стави се по један комадић желе сланине. Сваки комадић желе сланине се прелије водом различите температуре (око 20, 50 и 80 °С). Садржај протеина се проверава у сваком од водених раствора помоћу Биуретског реагенса. За припремање Биуретског реагенса и извођење огледа за доказивање протеина видети: <https://www.chem.bg.ac.rs/~vniketic/pnk/vezbe.pdf> (страница 48).

Експеримент 3: Ензимска деградација желе сланине

Како је желатин полипептидне структуре, очекује се да протеазе, као што је бромелаин у ананасу, ефикасно хидролизују пептидне везе унутар дугачких полимера желатина и тако изазову разлагање гела желе сланине [15].

Идеја и циљ овог експеримента су да се утврди да ли бромелаин из цеђеног сока ананаса мења физичка и хемијска својства желе сланине. Додатни циљеви су упоређивање добијених резултата уколико се користи и комерцијални (куповни) сок од ананаса, као и упо-

ређивање са налазима добијеним у експерименту 2.

Материјал:

- Желе сланина (експеримент 1)
- Цеђени сок од ананаса
- Комерцијални сок од ананаса
- Лабораторијске чаше

Поступак:

У две лабораторијске чаше стави се по једно парче желе сланине. Узорци се прелију одговарајућим соком од ананаса и оставе на собној температури два сата.

Експеримент 4: „Шарени хаос”

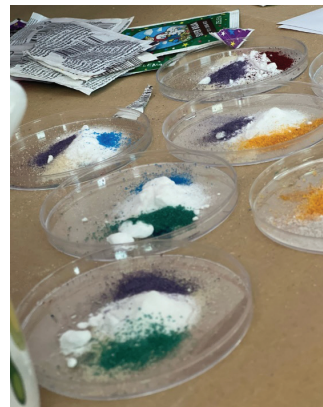
Циљ овог експеримента је да се уочи како желатин утиче на реакцију између соде бикарбоне и сирћета која визуелно испољава ефекат „хемијског вулкана” [16]. Конкретно, задатак је да се упореде резултати експеримента прављења хемијског вулкана са и без додатка желатина.

Материјал:

- Желатин
- Сода бикарбона
- Сирће
- Петри шоље
- Шерпа

Поступак:

У Петри шоље сипа се по 2 g желатина и соде бикарбоне, а потом се додају различите боје за јаја (Слика 4). Петри шоље се ставе у погодну посуду, на пример, стару шерпу, а садржај у њима прелије се с малом количином сирћета. Петри шоље се оставе у посуду 10 минута. Поступак се понови са истим узорцима, али без додатка желатина.



Слика 4. Припрема узорака за експеримент „Шарени хаос”. У Петријевим шољама се налази сода бикарбона, желатин и прехранбена боја за јаја.

РЕЗУЛТАТИ

Описани експерименти су изведени, а у наставку ће укратко бити коментарисани резултати. Резултати првог експеримента су показали да је могуће добити стратификовани (у слојевима) производ, желе сланину, као и да количина додатог желатина по запремини млека даје задовољавајуће резултате у смислу изгледа добијеног производа.

Резултати другог експеримента упућују на то да топла/врућа вода доводи до промене желе сланине као последице нарушавања међумолекулских интеракција између низова полипептидних ланаца у влакнастој структури желатина. Као доказ да долази до нарушавања структуре гела искоришћена је промена боје воде, која настаје услед „цурења” протеина млека из дела гела који је променио структуру. Присуство протеина у раствору доказано је Биуретском пробом. Друга уочљива промена у овом процесу била је промена текстуре на деловима желе сланине, такође као последица локалног деловања топле воде. Хладна вода својим дејством није довела ни до једне од две наведене промене.

Због споре кинетике деловања бромелаина, трећи експеримент наизглед указује да нити један сок од ананаса неће довести до било какве промене. Међутим, након сат времена на желе сланини која је потопљена у (свеже) цеђени сок од ананаса дошло је до благе промене у изгледу производа: он је изгубио своје оштре ивице. Насупрот томе, желе сланина у комерцијалном соку је сачувала своје оштре ивице. Након пуна два сата било је могуће приметити да се желе сланина потпуно „разложила” у цеђеном соку, и да је овај сок добио беличасту боју услед „цурења” протеина млека из нашег производа.

Коначно, четврти експеримент је показао да желатин не утиче на процес издвајања угљен-диоксида, али да је пена која настаје у овој хемијској реакцији постојанија у односу на пену у реакцији „хемијског вулкана” у којој се не користи желатин.

ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА

У процесу прављења желе сланинице дошли смо до закључка да дуже бубрење желатина скраћује процес његовог растварања у млеку приликом загревања. Накнадно додавање ароме није утицало на даљи рад са млечном смешом, с обзиром на то да је и даље било потребно нешто више од сат времена да се стегне на собној температури. Хлађење наливених слојева у замрзивачу био је кључан корак у припремању желе сланине, пошто се овим поступком спречава мешање слојева, а омогућено је добијање визуелно ефектног десерта (Слика 5).

Коришћење алуминијумске фолије је значајно олакшало физичку обраду производа, јер је омогућило неометано вађење желе сланине из калуца без нарушавања структуре гела. Фолија треба да буде цела, без рупа, да не би дошло до цурења млечне смеше у међупростор што може да отежа одвајање сланине од алуминијумске фолије и направи непотребан отпад.

Препорука је да се желе сланина након вађења из замрзивача најпре остави да се „открави” на собној температури, што олакшава њено одвајање од алуминијумске фолије и сечење ножем.

Ако говоримо о естетици, препорука је да сви изливени слојеви буду приближно исте дебљине, имитирајући изглед сланине. Такође, важно је да се желе сланина чува у замрзивачу, да не би дошло до пасивне дифузије између слојева, што нарушава жељену естетику. Примећено је и да веће количине обојене ароме и шећера позитивно утичу на визуелно и густаторско искуство. Већа концентрација ароме даје бољи контраст између белих и розе слојева, као и интензивнији укус приликом конзумирања производа.



Слика 5. Финални производ – желе сланина. Прва верзија желе сланине (горе) је са мањим уделом белих слојева, а друга (доле) са већим, сервирана на порцеланском тањиру украшеним традиционалним српским мотивима

Други експеримент (Слика 6) дао је очекивани резултат, а то је да вода највише температуре најефикасније нарушава структуру желе сланине. Трећи експеримент (Слика 7) такође је очекивано довео до разградње желе сланине у цеђеном соку од плода ананаса.

Међутим, коришћење комерцијалног сока од ананаса није довело до видљиве промене на желе сланини. Очигледно је да ензим бромелаин није активан у куповном соку од ананаса, али није нам познато да ли је његова денатурација случајна, или је можда намерна у циљу очувања квалитета сока.



Слика 6. Експеримент 2: последице термалне разградње желатина. У првој Петри шољи (слева надесно) желе сланина је третирана хладном водом и добијени раствор је дао негативну Биуретску реакцију (светлоплава боја у епрувети лево). У другој Петри шољи желе сланина је третирана топлом/врелом водом: примећује се да је ова вода побелела услед мешања са протеинима из желе сланине, а могу се уочити и неравнине које су последица ерозије желеа. Овај узорак дао је позитивну Биуретску пробу (љубичаста боја у епрувети десно).



Слика 7. Експеримент 3: последице ензимске разградње желатина. Посуда лево, на желе сланини третираној комерцијалним соком од ананаса не уочавају се промене. Посуда десно, желе сланина у цеђеном соку од ананаса је потпуно хидролизовала и више није визуелно уочљива, а сок је добио беличасту нијансу од протеина млека.

Последњи експеримент, иако нема директне везе са желе сланином, био би велика атракција за најмлађу публику због пенушаве и шарене реакције коју даје. Примећено је да је пена која настаје у реакцији „хемијског вуклана“ далеко постојанија и интензивнија када се у смеси налази желатин, него када желатина нема. Ово може да се објасни тиме да желатин својим хидрофобним (неполарним) и хидрофилним регионима имитира својства детергента и тако прави већу пену. Постојаност пене се може објаснити способношћу желатина да гелира док се налази у овом дисперзном систему.

ЗАКЉУЧАК И БУДУЋЕ ПЕРСПЕКТИВЕ

Желе сланиница је десерт који комбинује карактеристике традиционалне српске кухиње са знањем о структури и својствима (структурних) протеина. Стратификована структура овог производа, која се постиже коришћењем желатина, млека, шећера и воћних арома, омогућава прављење посланице која је визуелно привлачна и укусна.

Примена желатина као гелирајућег средства омогућава формирање стабилне структуре производа која може да одржи свој облик, чиме се постиже имитација аутентичног изгледа сланине. Осим тога, желатин је јефтин, лако доступан, јестив и здрав, што га чини идеалним избором за експериментални рад у школи.

Желе сланиница се може користити у угостиољству као десерт који комбинује традиционално и модерно. Њена јединствена структура и укус могу да допуне понуду ресторана, али и домаће кухиње, док њена визуелна привлачност доприноси укупном естетском дојму obroка.

Желе сланиница може да буде занимљива у гастрономији из више разлога:

1. *Јединствени укус и текстура:* Желе сланина пружа јединствени укус и текстуру који могу обогатити многе оброке. Њена богата, слатка, воћна арома може допунити укус многих традиционалних трпеза.
2. *Културни значај:* У неким културама, у време поста, желе сланина би могла да има посебан значај. Могла би да буде додаток традиционалним јелима током празника или посебних догађаја.
3. *Нутритивна вредност:* Желе сланина није богата липидима, а добар је извор протеина желатина, који као производ од колагена добро утичу на здравствено стање. Међутим, треба је конзумирати умерено, због високог садржаја шећера.
4. *Кулинарска свестраност:* Желе сланина може да се искористи за различите кулинарске сврхе, укључујући десертна јела, предјела и/или главна јела.
5. *Иновације у кухињи:* Као неконвенционални састојак, желе сланина може да инспирише креативност и иновације у кухињи, омогућавајући куварима да експериментишу и стварају нова и узбудљива јела.

Желе сланина, иако иновативна идеја, мора даље да се унапређује како би имала све најзначајније карактеристике квалитетног десерта од желеа: шареноликост и атрактивност, мекоћу и текстуру гела [17]. Осим добре желатинозне структуре и визуелне привлачности, наша желе сланина може да побољша своје квалитете на пољу густаторног искуства које пружа. Томе може да допринесе интензивнија и/или другачија конфигурација арома воћа које се могу додати у производ.

Унапређење желе сланине може да се постигне експериментисањем са различитим количинама арома и боја, као и прилагођавањем текстуре и конзистенције производа. Такође, било би од користи истражити и употребу других гелирајућих средстава, или додавање

састојака за побољшање нутритивне вредности производа. Кроз развој и иновације, желе сланина има потенцијал да постане популаран десерт у угоститељству.

Напомене: Овај чланак резултат је активности на изборном предмету *Оілеги у настави биохемије* (<https://www.chem.bg.ac.rs/predmeti/435B2.html>). Сlike са јавних часова, из маја 2024. године, на коме је представљен и овај пројекат, налазе се на инстаграм страници: @mnikolic1971.

Abstract

JELLY BACON - A SWEET MILK DELICACY

Petar KUKIĆ, University of Belgrade - Faculty of Chemistry

“Jelly Bacon” represents an innovative dessert made from jelly, with the concept designed to combine the characteristics of traditional Serbian cuisine with knowledge of proteins acquired during biochemistry studies. The main idea of the dessert is to visually imitate the appearance (shape and color) of a traditional Serbian meat product, bacon while maintaining the texture and taste of classic desserts made from jelly. To authentically mimic the appearance of bacon as faithfully as possible, we created a layered jelly confection using gelatin, milk, sugar, and fruit flavoring. Since original bacon is a non-transparent food item with marbled white and pink layers originating from fat and muscle, we agreed to imitate the white layers with milk, while the pink layers would be made with milk infused with strawberry or raspberry flavoring, providing both taste and the characteristic pink hue. We carefully selected gelatin as the gelling agent to ensure that the white and pink layers remain distinct and that the dessert maintains its characteristic shape. Gelatin is an ideal choice due to its affordability, accessibility, ease of use, and health benefits.

ЛИТЕРАТУРА

1. Broth of Life. (2018). Collagen Vs. Gelatin – What’s the Difference? <https://www.brothoflife.com.au/blogs/blog/collagen-vs-gelatin-what-s-the-difference>
2. Healthline. (2020). What Is Gelatin Good For? Benefits, Uses and More. <https://www.healthline.com/nutrition/gelatin-benefits>
3. Medical News Today. Gelatin: What it is made of, health benefits, nutrition, and more <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319124>
4. Encyclopedia MDPI. (2023). Structure and Properties of Gelatin. <https://encyclopedia.pub/entry/44735>
5. Made How. How gelatin is made - production process, manufacture, making, used, processing, parts, structure. <https://www.madehow.com/Volume-5/Gelatin.html>
6. ANEC What is Gelatin: Composition & Physical Property, Thermal History. <https://www.anec.org/en/knowledge/biology/what-is-gelatin-35-271.htm>
7. Lu, Y., Luo, Q., Chu, Y., Tao, N., Deng, S., Wang, L., & Li, L. (2022). Application of Gelatin in Food Packaging: A Review. *Polymers*, 14(3), 436. <https://www.mdpi.com/2073-4360/14/3/436>
8. Newseed Chemical Co., Limited. (2015). Applications and Uses of Gelatin. <https://www.foodsweeteners.com/applications-and-uses-of-gelatin/>
9. Nath, P. C., Debnath, S., Sridhar, K., Inbaraj, B. S., Nayak, P. K., & Sharma, M. (2023). A Comprehensive Review of Food Hydrogels: Principles, Formation Mechanisms, Microstructure, and Its Applications. *Gels*, 9(1), 1. <https://www.mdpi.com/2310-2861/9/1/1>
10. Soft Matter. (2024). Competition among physical, chemical, and hybrid gelation mechanisms in biopolymers. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/sm/d3sm01682j>
11. Gelita. Properties of Gelatine. <https://www.gelita.com/en/knowledge/gelatine/properties-of-gelatine>
12. National Agricultural Library. Programs. <https://www.nal.usda.gov/programs/fnic>
13. FatSecret. BSC Jelly Protein. <https://www.fatsecret.com.au/calories-nutrition/bsc/jelly-protein/2-scoops>
14. Imlek. Recepti za cheesecake neodoljivog ukusa. <https://www.imlek.rs/recept/cizkejk-recepti-za-cheesecake-neodoljivog-ukusa/>
15. Dickson, S. R., & Bickerstaff, G. F. (1991). Pineapple bromelain and protein hydrolysis. *Journal of Biological Education*, 25(3), 164–166. <https://doi.org/10.1080/00219266.1991.9655199>
16. Fun A Day. Jell-O Vinegar: A Multisensory Science Experiment. <https://fun-a-day.com/jell-o-vinegar-a-multisensory-science-experiment/>
17. Prezi. Types of Dessert and Their Characteristics. <https://prezi.com/p/i5qfghibwc6z/types-of-dessert-and-their-characteristics/>





Сузана ЈОВАНОВИЋ ШАНТА

Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Трг Д. Обрадовића 3, Нови Сад

Е-пошта: suzana.jovanovic-santa@dh.uns.ac.rs

РАДНА ГРУПА СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА ЗА РЕФОРМУ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ: ФОРМИРАЊЕ И АКТИВНОСТИ ОД ЈУНА 2022. ДО ЈУЛА 2024. ГОДИНЕ

ИЗВОД

Радна група Српског хемијског друштва за реформу наставе хемије бави се сагледавањем проблема с којима се суочавају ученици и наставници хемије у школама, али и студенти и професори на факултетима, као и проблема који се заснивају на томе да јавност и надлежне институције не препознају значај знања хемије. Међутим, одавно је позната потреба сваког појединца да познаје, разуме и користи хемијско знање, стога подсећамо на речи великог српског научника Симе Лозанића из периода од пре више од једног века:

Знање хемијско нужно је сваком човеку, јер свакога њренућка у живоју нашем на хемијске њојаве наилазимо, ња ће нам без знања хемијској осџајти мисџериозне; и сам живој наш друџо није до њродукџи неких физичких и хемијских њојавџа, ња и њоџа ради, да бисмо свеснији били своџа живојџа, нужно нам је знање хемијско.

Кључне речи: СХД, радна џруџа, џроблеми и изазови у наџстави хемије, инициџајџивџа

Радна група Српског хемијског друштва (РГ СХД) за реформу наставе хемије је формирана у оквиру СХД на иницијативу проф. др Сузана Јовановић Шанта, потпредседника СХД, а на основу потребе да се подробније сагледају проблеми и изазови с којима се у основним и средњим школама суочавају ученици и наставници хемије, те да се они превазиђу или реше уз активније учешће чланова СХД и друштва у целини.

У ову активност су, уз пуну подршку декана Хемијског факултета (ХФ) Универзитета у Београду и Природно-математичких факултета (ПМФ) из Ниша, Крагујевца и Новог Сада, и директора Департмана за хемију тих факултета, укључене колеге са сва четири факултета која на студијама хемије школују студенте на наставном смеру. *Teams* платформу за одржавање састанака чланова РГ формирали су и воде запослени на ХФ. После припремних активности, наставници хемије запослени у основним и средњим школама у Србији су позвани да се укључе у рад ове радне групе. Интересовање је било велико, мада са доста уздржаности код великог броја колега.

РГ има око 200 чланова, којима се електронском поштом шаљу позиви и обавештења, укључујући и чланове руководства СХД, декане и директоре

Департмана за хемију сва четири факултета. Активних чланова има око 50. Најужи круг чини десетак колега, најактивнијих чланова. У оквиру РГ постоји једанаест тимова који се највише баве анализом програма општеобразовног предмета Хемија за ученике средњих школа (СШ) и стручних предмета у тим стручним школама, базираних на хемији, и један тим за програме општеобразовног предмета Хемија и слободних наставних активности (СНА) за основне школе (ОШ). У већини активности учествују све заинтересоване колеге, а неке активности/задачи су специфични за поједине тимове. Такође, формирани су и мањи тимови за поједине активности, нпр. за ревизију документа Стандарди ученичких постигнућа, писање програма предмета и предлога дописа, и друго. До сада су одржана двадесет и два онлајн састанака РГ, док су чланови РГ у сталној комуникацији и договорима.

Активности тимова за средње школе од оснивања радне групе до данас су следеће:

- Тимови учествују у припреми свих предлога дописа за побољшање наставе у СШ.

- Током августа 2022. тимови за различите области рада, формирани према томе у којим средњим школама чланови РГ раде, су прегледали и анализирали програме предмета Хемија у областима рада којима припадају, на основу чега је написан и образложен допис – Иницијатива за реформу наставе хемије у средњим школама, који је затим упућен Министарству просвете (МП), Националном просветном савету (НПС) и Заводу за унапређење образовања и васпитања (ЗУОВ).

- Током 2023. и 2024. године анализирани су програми предмета које, према важећим Правилницима о степену и врсти образовања наставника, стручних сарадника и помоћних наставника (за сваку област рада) хемичари (дипл. хем. и проф. хем., мастер) не могу да предају. На основу тога надлежнима ће бити послат захтев да се хемичари додају на листу наставника који су компетентни да предају те стручне предмете.

Тим за основне школе је у претходном периоду:

- Разматрао и припремао предлог расподеле градива и програма за опције општеобразовног предмета Хемија у 7. и 8. разреду, или у 6., 7. и 8. разреду.

- Након посете Министарству просвете и одговора да се предмет Основи хемије не може увести у 6. разред, тим се преусмерио на припрему предлога програма слободних наставних активности (СНА) из области хемије за 5. и 6. разред.

- Припремио је предлог програма СНА за 5. и 6. разред.

- Учествовао је у припреми предлога дописа за побољшање наставе хемије у ОШ.

АКТИВНОСТИ РАДНЕ ГРУПЕ ЗА РЕФОРМУ НАСТАВЕ ХЕМИЈЕ, ДОПИСИ И ИНИЦИЈАТИВЕ ПОСЛАТЕ ИЗ СХД НА ОСНОВУ ПРЕДЛОГА РАДНЕ ГРУПЕ

1. Иницијатива Српског хемијског друштва за реформу планова и програма наставе хемије на образовном профилу Физиотерапеутски техничар и другим профилима у средњим школама за образовне профиле медицинске струке - крај јуна 2022.

- Допис је упућен НПС-у, Министарству просвете и ЗУОВ-у; одговор није стигао.

2. Иницијатива за реформу наставе хемије у средњим школама - 24.08.2022.

- Допис са предлогом да се повећа фонд часова општеобразовног предмета Хемија у средњим стручним школама и Општем смеру гимназије или врати на онај од пре реформи започетих пре десетак година, је упућен за тематску седницу НПС-а августа, а допуњен октобра 2022. године, те послат НПС-у и МП.

- Иницијатива СХД представљена је на тематској седници НПС, одржаној 28.10.2023.

- НПС начелно подржао иницијативу.

- Подршку Иницијативи СХД-а упутили су НПС-у у виду писама подршке Одбор за образовање САНУ и Школа за машинство и уметничке занате.

- Начелан и неодређен одговор је добијен од МП и ЗУОВ-а 27.02.2023.

3. Посета Министарству просвете – Професори Д. Сладић, Д. Тривић и С. Јовановић Шанта разговарали су са помоћницима министра за ОШ и СШ, и специјалним саветником министра, г. Костићем, 19.01.2023. године.

- Предлози СХД-а су начелно подржани, сем увођења предмета Основи хемије у 6. разред. Наглашено је да „што једном изађе из система, тешко се у њега враћа”.

4. Препоруке Српског хемијског друштва за превазилажење проблема недостатка наставника - 13.03.2023.

- Препоруке су прихваћене у НПС и чиниле су већи део дописа НПС-а Министарству просвете.

- Препоруке СХД-а МП није усвојило, што се види када се прочитају препоруке школама пред почетак школске 2023/24. године.

5. Иницијатива за побољшање наставе хемије у основном образовању - 20.03.2023.

- Упућена НПС-у, Министарству просвете и ЗУОВ-у.

- Иницијатива садржи предлог да се одељења деле у групе током експерименталне наставе и да се припрема за те часове уврсти у норму наставника.

- Одговор Министарства просвете садржао је позив да СХД упути предлог за реализацију наставе у једном кабинету са једним наставником хемије. 28.08.2023.

6. Учествовање и активно укључивање представника РГ СХД у дискусију и побољшавање документа Стандарди постигнућа ученика (даље: Стандарди) на седници НПС, на којој су разматрани приговори Хемијског факултета и представника СХД, Друштва математичара и Друштва информатичара, са чијим приговорима се приговори СХД-а у потпуности слажу - 30.03.2023.

- НПС је пружио подршку предлозима СХД-а за измене документа Стандарди.

- На основу тога формиран је тим који су чинили чланови радне групе пројекта за писање документа Стандарди и професори свих Хемијских факултета у Србији, који је под руководством проф. Д. Тривић изменио постојећи, неодговарајући, документ, тако да корисницима буде разумљив и употребљив.

7. Панел дискусија Проблеми наставе хемије у доуниверзитетском и универзитетском образовању и како их превазићи, одржана је 01.06.2023. године на 59. Саветовању СХД на ПМФ Универзитета у Новом Саду.

- На панел дискусији учествовало је више професора са различитих факултета: са Медицинског факултета Универзитета у Београду и Новом Саду, са Хемијског, Пољопривредног и Шумарског факултета Универзитета у Београду, са Пољопривредног и ПМФ Универзитета у Новом Саду, а такође и наставници хемије у средњим школама. Проблеми у настави и учењу хемије у школама и на факултетима су бројни и разноврсни, а најчешће повезани са смањеним могућностима за извођење експерименталног дела наставе хемије.

8. Допис Заједницама и Удружењима средњих школа са предлогом за сарадњу на тему припреме предлога програма предмета Хемија струке, специфичних за поједине области рада или образовне профиле – 20.06.2023.

- Допис је упућен свим председницима Заједница. Ниједна заједница није одговорила.

- Професорке Хемије и стручних предмета из Школе за негу лепоте из Београда су предложиле да напишу програме радног назива Хемије струке за образовне профиле којима предају.

9. Медијска промоција хемије и СХД – повремено, на основу објава послатим медијима

- До сада је било укупно десетак појављивања чланова РГ на телевизијама, националним и

локалним, три на радију, више текстова у новинама и е-новинама.

- Информације о појављивању у медијима постављене су на сајту СХД.

10. На сајту СХД постављен је банер у вези наставе хемије, са информацијама у неколико категорија: Настава хемије, Такмичења, Реформа наставе и Промоција хемије.

- У ажурирању ових информација могу да учествују све заинтересоване колеге тако што ће послати информације за које сматрају да би могле да буду корисне члановима СХД.

11. Анализа усаглашености градива предмета Хемија и Биологија у сва четири разреда гимназије природно-математичког смера и у оквиру смера за ученике надарене за биологију и хемију, и анкетирање ученика специјалног одељења Биологија-Хемија у пет гимназија у Србији у којима постоји овај смер.

12. Подршка Хемијско-прехрамбеној и текстилној школи „Урош Предић“ из Зрењанина. 19.03.2024. године

- На предлог градских власти да се у школу више не уписују ученици на постојеће смерове, одлуку о затварању школе би требало да донесу Покрајински секретаријат за образовање и/или Министарство просвете. Запослени у школи су се обратили РГ СХД за реформу наставе хемије. Прикупљене су званичне и релевантне информације, написан допис, те је СХД у своје и име свих хемијских факултета у Србији послао писмо подршке школи, тј. обратио се заједничким аргументованим дописом Министарству просвете и Покрајинском секретаријату за образовање, у којем је изнето стручно мишљење да се такви профили могу образовати само у адекватно опремљеним школама, што је ХПТШ „Урош Предић“ у потпуности, те да школу не треба затварати.

13. Панел дискусија Сарањом до бољих решења у настави хемије, одржана је 09.06.2024. године на 60. Саветовању СХД на ПМФ Универзитета у Нишу.

- На панел дискусији учествовало је више професора са Хемијског факултета Универзитета у Београду и са ПМФ Универзитета у Новом Саду и Нишу, као и једна наставница која предаје хемију у основној и средњој школи.

- Најважнији закључак дискусије је да је неопходно повезивање и удруживање колега на различитим нивоима и на различите начине, све у циљу побољшања статуса хемије и хемичара.

У овом тексту наведене су највеће и/или најважније активности чланова Радне групе СХД за реформу наставе хемије, али их је било још много. За сваку активност и припрему одговарајућег дописа и прилога било је потребно контактирати велики број особа, представити иницијативу, прикупити и обрадити информације... У сваком случају, размена информација међу колегама је од пресудне важности за веће препознавање значаја хемије за свакодневни живот и струку, како у животу сваког појединца, тако и друштва у целини.

Abstract

WORKING GROUP OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY FOR THE REFORM OF CHEMISTRY TEACHING - FOUNDATION AND ACTIVITIES FROM JUNE 2022 TO JULY 2024

Suzana JOVANOVIĆ ŠANTA, University of Novi Sad Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection

The working group of the Serbian Chemical Society for the reform of chemistry teaching deals with the problems faced by students and teachers of chemistry in schools, also by students and professors at faculties, as well as problems based on the fact that the public and responsible institutions do not recognize the importance of chemical knowledge. However, the need for each individual to know, understand and use chemical knowledge has long been known, so we remind you of the words of the great Serbian scientist Sima Lozanić from the period more than one century:

Chemical knowledge is necessary for every person, because every moment in our life we come across chemical phenomena, so without chemical knowledge they will remain mysterious; our life itself is nothing more than a product of some physical and chemical phenomena, and for that reason, in order to be more aware of our life, we need chemical knowledge.

Keywords: SCS, working group, problems and challenges in chemistry teaching, initiative



СРПСКО ХЕМИЈСКО ДРУШТВО
Карнегијева 4/III, Поштански фах 36
11 120 БЕОГРАД 35
СРБИЈА

ПОШТАРИНА ПЛАЋЕНА КОД ПОШТЕ
11200 БЕОГРАД 2

ПРИМАЛАЦ:

ШТАМПАНА СТВАР