



'25

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 66

бр. 5 (новембар)

YU ISSN 04406826
UDC 54.011.93



Век од рођења

академика
Пауле Путанов
(1925-2014)



оснивача и дугогодишњег руководиоца
Одељења за катализу ИХТМ у Београду

П. Путанов

Хемијски Преглед
hp.shd.org.rs

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД CHEMICAL REVIEW



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

Volume 66
NUMBER 5
(Novembar)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

број 5
новембар

Годиште 66

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. Милојевић 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://hp.shd.org.rs/>

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

Напомена о одговорности

Ставови, мишљења и закључци изнети у објављеним радовима представљају искључиво личне ставове аутора и не одражавају нужно ставове или политику Српског хемијског друштва. Као издавач часописа *Хемијски преглед*, Српско хемијско друштво не сноси одговорност за садржај објављених чланака.

САДРЖАЈ

ЧЛАНЦИ

Снежана КОНАТАР, Тина АНДРЕЈЕВИЋ, Биљана ГЛИШИЋ
Snežana KONATAR, Tina ANDREJEVIĆ, Biljana GLIŠIĆ
КОМПЛЕКСИ МЕТАЛА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ:
СТРАТЕГИЈА ПРОТИВ РАЗВОЈА РЕЗИСТЕНТНОСТИ
METAL COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AGENTS: STRATEGY
AGAINST THE RESISTANCE DEVELOPMENT _____ 110

Ђорђе ЈАНКОВИЋ, Јована АЈДУКОВИЋ
Đorđe D. JANKOVIĆ, Jovana A. AJDUKOVIĆ
КАКО СЕ РЕШИТИ ГЉИВИЦА?
HOW TO GET RID OF FUNGI? _____ 117

Владислав МАРКОВИЋ
Vladislav MARKOVIĆ
ХРОМ: МЕТАЛ СА ВИШЕ (ТОКСИ) ЛИЦА
CHROMIUM: A METAL WITH MANY (TOXIC) FACES _____ 126

ВЕСТИ из / за ШКОЛЕ

Даница РАШИЋ, Саша ХОРВАТ, Тамара РОНЧЕВИЋ,
Душица РОДИЋ
Danica RAŠIĆ, Saša HORVAT, Tamara RONČEVIĆ,
Dušica RODIĆ
ЗНАЧАЈ ХЕМИЈСКИХ САДРЖАЈА ЗА ОБРАЗОВНЕ ПРОФИЛЕ
СРЕДЊЕ МЕДИЦИНСКЕ СТРУКЕ
THE IMPORTANCE OF CHEMICAL CONTENT FOR
EDUCATIONAL PROFILES OF THE SECONDARY MEDICAL
SCHOOL _____ 133



УВОДНИК

Драги читаоци *Хемијској прелега*,

Пред вама је пети број часописа у 2025. години.

Како ћеку јесењи месеци образовања?

У тренутку припреме овог броја ученици Пете београдске гимназије су објавили прекид блокаде и враћање настави и учењу. Међутим, они нису могли да се врате у своју школу, већ су упућени да наставу похађају у две основне школе. Основне школе нису опремљене за реализацију наставе према наставним програмима за гимназију. Када је у питању хемија, то значи да ученици Пете београдске гимназије не могу да добију одговарајући експериментални део наставног процеса, да посматрају демонстрационе огледе и изводе лабораторијске вежбе, како је то предвиђено наставним програмима хемије. Може се претпоставити да проблем постоји и за реализацију наставе из других предмета. И то није једина гимназија која се суочава са проблемима због измештања наставе у основне школе.

Управни одбор Српског хемијског друштва усвојио је нови Правилник о такмичењу из хемије ученика основних школа и именовао нове комисије за такмичења основаца и средњошколаца.

Антимикробни лекови за лечење инфекција изазваних микроорганизмима, у зависности од врсте микроорганизма на који делују, могу се класификовати у антибактеријске, антигљивичне, антивирусне и антипротозоалне. Иако ови лекови могу да инхибирају размножавање микроорганизма или да изазову њихову смрт, учестала и неадекватна примена антимикробних лекова довела је до тога да су микроорганизми развили одбрамбене механизме. Комплекси метала показују антимикробно дејство, а више о томе можете да прочитате у чланку под називом *Комплекси метала као антимикробни агенси: степен ијекција против развоја резистентности*, који су написале **Снежана Конатар, Тина Андрејевић и Биљана Глишић** са Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Ђорђе Д. Јанковић и Јована Ј. Ајдуковић, Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, припремили су чланак под називом *Како се решити гљивица* о патогеним гљивичним организмима, одабраним представницима антимикотика и механизмима њиховог деловања. У чланку ћете сазнати који су ензими најчешћа мета антимикотика, као и о утицају антимикотика на синтезу протеина, ДНК или РНК патогена. Проблем развијања резистенције на антимикотике и потреба да се пронађу нови лекови према којима ће гљивице теже да развију одбрамбени механизам разматра се и у овом чланку. Проналажење нових антимикотичких агенаса је неопходно и због токсичности антимикотичких лекова, као и још неких разлога. А очекује се да ће гљивичне болести бити учесталије у будућности...

Владислав Марковић, Универзитет у Београду – Хемијски факултет, испричао је причу под насловом *Хром: метал са више (токсичних) лица*. Можете да прочитате у чланку о утицајима једињења хрома у којима је оксидационо стање овог елемента +3 и +6 на организам.

И рубрика *Вести из/за школе* посвећена је значају хемије за медицину, али у овом чланку из угла образовања. **Даница Рашић, Саша Хорват, Тамара Рончевић и Душица Родић**, Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, написали су чланак под називом *Значај хемијских садржаја за образовне профиле средње медицинске струке*. У чланку су дискутовали о повезаности хемије и стручних предмета образовног профила медицинска сестра-техничар.

Драгица Д. Тривић



ЧЛАНЦИ



Снежана КОНАТАР, Тина АНДРЕЈЕВИЋ, Биљана ГЛИШИЋ

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Е-пошта: snezanakonatar2003@gmail.com,
tina.andrejevic@pmf.kg.ac.rs, biljana.glisic@pmf.kg.ac.rs

КОМПЛЕКСИ МЕТАЛА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ: СТРАТЕГИЈА ПРОТИВ РАЗВОЈА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

ИЗВОД

Антимикробна резистентност (AMR, енгл. *antimicrobial resistance*) представља један од највећих и најзначајних изазова савремене медицине. Ефикасност терапије микробних инфекција је драстично угрожена све учесталијим појавама развоја отпорности микроорганизама на један или више клинички коришћених антимикробних лекова. У циљу да се овај глобални здравствени проблем успешно сузбије, интензивно се истражују и развијају иновативни приступи, укључујући нове методе за откривање и развој ефикаснијих антимикробних агенаса.

Кључне речи: микроорганизми, антимикробни лекови, антимикробна резистентност, комплекси метала

АНТИМИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Антимикробни лекови се примењују за лечење инфекција које су изазване микроорганизмима (бактерије, гљивице, вируси и протозое). У зависности од врсте микроорганизама на који делују, антимикробни лекови се могу поделити на антибактеријске, антигљивичне, антивирусне и антипротозоалне. Ови лекови могу да инхибирају размножавање микроорганизама или да узрокују њихову смрт, при чему ефикасност лека зависи од његове концентрације и трајања примене (Bennett et al., 2012). Међутим, учестала и неадекватна примена ових лекова током готово једног века довела је до тога да су микроорганизми развили механизме којима су у стању да се одупру њиховом деловању. Поред тога, инфекције изазване патогеним микроорганизмима представљају главни узрок компликација и смрти код онколошких пацијената (Stuciani et al., 1996). Ове чињенице указују на озбиљну опасност од развоја антимикробне резистентности (*antimicrobial resis-*

tance, AMR), која прети да угрози здравље људи широм света, што потврђује и Светска здравствена организација (*World Health Organization*, WHO) у свом извештају из 2022. године (WHO, 2022). Резултати истраживања представљени у овом извештају су показали да је у 2019. години смрт 4,95 милиона људи широм света била повезана са бактеријском AMR, од којих је 1,27 милиона смртних случајева било директна последица развоја резистентности микроорганизама на лекове који се примењују у лечењу инфекција које они изазивају (Murray, 2022). Поред тога, од 1,27 милиона забележених смртних случајева који су последица развоја AMR, код 929000 случајева уочена је појава резистентности шест бактеријских врста, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

Неке процене указују да би због резистентности микроорганизама на постојеће антимикробне агенсе, у случају непредузимања одговарајућих мера, до 2050. године број смртних случајева могао да достигне и до 10 милиона годишње на глобалном нивоу, што је сразмерно броју умрлих од туморских обољења у 2020. години (WHO, 2022). На основу истраживања броја умрлих као последица развоја AMR по континентима у 2019. години, Мареј (Murray, 2022) и његови сарадници су забележили највећу стопу смртности у Африци и Јужној Азији. Овај податак се доводи у везу са лошим хигијенским условима и ниским животним стандардом, који доприносе већем ризику од развоја резистентности микроорганизама на клинички коришћене лекове (Murray, 2022). Озбиљност проблема изазваних AMR додатно потврђују подаци који показују да су неке уобичајене инфекције постале изузетно тешке за лечење, а у појединим случајевима чак и неизлечиве. Карактеристичан пример ових инфекција је пнеумонија, која се некада успешно лечила

пеницилином, али се данас за лечење овог обољења све чешће примењују антибиотици друге или треће генерације (Chen et al., 2011).

Светска здравствена организација је током 2024. године спровела истраживање које је обухватило 24 врсте бактеријских патогена који су били резистентни на клинички коришћене антибиотике (WHO, 2024). Вируленција сваког патогена појединачно је процењивана на основу осам критеријума: морталитет, нефетално здравствено оптерећење (бол, инвалидитет или дугорочне последице које патоген изазива, чак и ако не доводи до смрти), инциденца (учесталост инфекција), тренд појаве резистентности у последњих 10 година, могућност превенције, преносивост, могућност лечења и стања у развоју нових антибиотика. На основу свеобухватне процене добијених резултата, патогене бактерије су класификоване у три групе: критична, високо ризична и средње ризична група (Sati et al., 2024). Неке од бактеријских врста, које су постале резистентне на клинички коришћене антибиотике су:

1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), Грам-позитивна бактерија која је обично присутна на слузокожи носа, представља један од најчешћих узročника болничких инфекција. Открићем пеницилина, 1928. године, значајно је побољшано лечење инфекција изазваних овом бактеријом, али су већ 1942. године идентификовани први сојеви *S. aureus* резистентни на овај лек. Након одређивања кристалне структуре пеницилина, 1945. године, омогућен је развој нових деривата овог антибиотика у циљу спречавања појаве резистентности код лечења бактеријских инфекција. Међутим, врло брзо након увођења првог синтетичког деривата пеницилина, метицилина, откривени су и први сојеви *S. aureus* отпорни на клинички коришћен метицилин код имунокомпромитованих пацијената, познати као MRSA (*Methicillin-resistant S. aureus*). Ови резистентни сојеви могу изазвати озбиљне инфекције, као што су сепса, пнеумонија и инфекције након хируршких интервенција. Због тога, *S. aureus* се сматра једним од највећих изазова у клиничкој пракси, али и због своје природне вируленције и изванредне способности да се прилагоди различитим условима животне средине (Lowy, 2003). Ово потврђује податак да су 2019. године забележене компликације услед развоја резистентности *S. aureus* на метицилин, које су довеле до смртог исхода више од 100 000 људи (Murray, 2022).

2. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), обично присутна бактерија у гастроинтестиналном тракту, али је, такође, врло чест патоген који узрокује различите инфекције (инфекције крвотока, уринарног и респираторног тракта), нарочито у болничким условима, код превремено рођених беба, старијих особа и пацијената са ослабљеним имуним системом. Први сојеви *K. pneumoniae* који производе карбапенемазу (ензим који хидролизује све

β -лактамске антибиотике, укључујући карбапенеме) идентификовани су 1996. године у Сједињеним Америчким Државама. Појава ових сојева је довела до значајних проблема у лечењу инфекција које узрокује *K. pneumoniae*, услед развоја резистентности на већи број антибиотика. Поред карбапенема, праћењем антибактеријске резистентности у периоду од 2005. до 2015. године, утврђена је и резистентност ове бактерије на тзв. трећу генерацију антибиотика (цефалоспорини), аминогликозиде и флуорохинолоне. Важно је нагласити да је стопа резистентности *K. pneumoniae* у континуираном порасту током времена (Navon-Venezia et al., 2017).

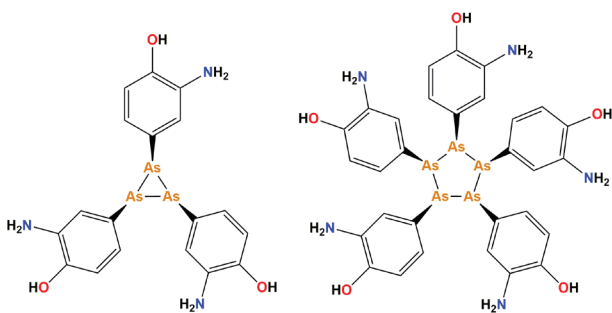
3. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) је бактерија позната по изузетној способности да се прилагоди различитим животним срединама, захваљујући бројним и разноврсним метаболичким механизмима. Фактори који повећавају ризик од инфекција овом Грам-негативном бактеријом укључују ослабљени имуни систем и оштећења настала услед опекотина. Ова патогена бактерија може да изазове акутне инфекције, које захватају уринарни тракт, кожу, очи, срце, уши, респираторни систем и плућа, и хроничне инфекције одговорне за око 5 % случајева хроничне опструктивне болести плућа. Смањена осетљивост *P. aeruginosa* на антибиотике у клиничкој пракси чини лечење веома неефикасним, нарочито код инвазивних инфекција узрокованих овим патогеном, као и код хоспитализованих пацијената (Subedi et al., 2017).

4. *Escherichia coli* (*E. coli*) је Грам-негативна бактерија која се обично налази у цревима људи, али су познати и патогени сојеви који узрокују озбиљне инфекције гастроинтестиналног тракта. Податак да број уринарних инфекција изазваних *E. coli* током година остаје практично непромењен, указује на њену озбиљну претњу за развој AMR. Такође, ова бактерија је један од патогена који најчешће узрокује менингитис код новорођенчади, за чије се лечење тренутно примењују ампицилин и гентамицин (Antonelli et al., 2021).

На основу клиничких испитивања спроведених у децембру 2020. године представљена су 43 нова једињења као потенцијални антибиотици (Boucher et al., 2013). Међутим, овај број нових једињења није охрабрујући ако се доведе у везу са чињеницом да је америчка фармацеутска индустрија две године раније развила преко 1100 потенцијалних лекова и вакцина за лечење тумора, од којих су сви у фази клиничких испитивања, при чему су неки од њих на листи за коначну процену Америчке управе за храну и лекове (*U.S. Food & Drug Administration*, FDA). Од укупно 43 претходно поменути клинички испитивана једињења, само 11 једињења припадају новим класама антибиотика, док су преостала 32 једињења деривати већ познатих антибиотика, због чега постоји објективан ризик да ће бактерије временом развити резистентност и на њих (Boucher et al., 2013).

КОМПЛЕКСИ МЕТАЛА КАО АНТИМИКРОБНИ АГЕНСИ

Све већа опасност од развоја AMR подстакла је интензивна истраживања у области синтезе и испитивања нових једињења као потенцијалних антимикробних агенаса, међу којима посебно место заузимају једињења у чијој се структури налази јон метала. Значај ових једињења препознат је још почетком 20. века, када је први пут примењено комплексно једињење на бази арсена као антибиотик. Ово једињење, познато под називом салварсан или арсфенамин (Слика 1), коришћено је за лечење сифилиса, али је због високе токсичности убрзо замењено антибиотиком из групе сулфонамида (Otten, 1986; Jaouen et al., 2010).

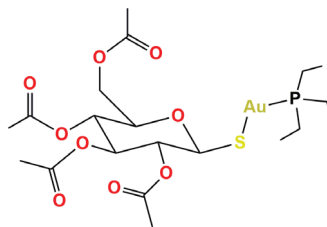


Слика 1. Структурна формула првог антибиотика на бази арсена, салварсана (смеша тримерне и пентамерне комплексне форме)

Значајан број прелазних метала, који улазе у састав различитих ензима, неопходан је за правилно одвијање многих процеса у живим системима (*есенцијални микроелементи*). На пример, бакар у ензимима, као што су цитохром *c* оксидаза, супероксид дисмутаза, катехол оксидаза и церулоплазмин, има важну улогу у процесима ћелијског дисања, оксидације гвожђа, синтези пигмената и механизмима антиоксидативне заштите (Holm et al., 1996). Поред тога, гвожђе је активни центар хемоглобина који учествује у преносу кисеоника, као и цитохрома који имају улогу у процесима преноса електрона (Holm et al., 1996).

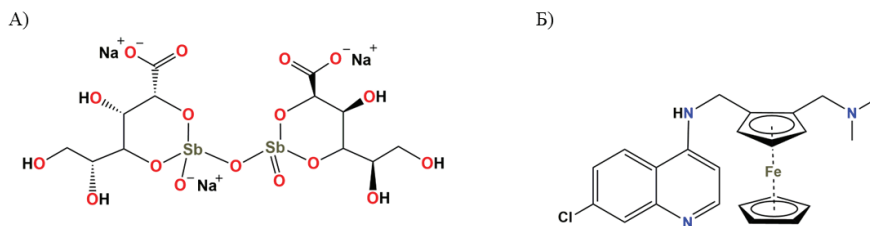
Супротно органским једињењима која су најчешће планарна или дводимензионална, комплекси метала имају тродимензионалну структуру, која им омогућава разноврсну биолошку активност (Lovering et al., 2009; Lovering, 2013). Управо та сложена структура даје предност комплексима метала са органским молекулима као лигандима у односу на клинички

коришћена органска једињења. Дизајн нових лекова на бази комплекса метала је област истраживања медицинске неорганске хемије, која се интензивно развија последњих педесетак година, захваљујући резултатима успешног лечења многих болести помоћу једињења у чији састав улазе метали (Gasser, 2015). Један од најзначајних доприноса развоју медицинске неорганске хемије представља Розенбергово (Rosenberg) откриће, 1965. године, антитуморске активности цисплатине, $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$, која интерагује са дезоксирибонуклеинском киселином (ДНК) блокирајући њену репликацију и доводећи до смрти туморске ћелије. Овај комплекс, као и други хемотерапеутици на бази платине(II), још увек се примењују у лечењу великог броја туморских обољења. Међутим, због њихових озбиљних нежељених ефеката, испитују се и комплекси других метала као потенцијални антитуморски агенси. Антитуморску активност на одређене туморске ћелије показали су комплекси рутенијума, осмијума, титана, иридијума, паладијума, галијума и други (Alessio, 2011). Поред тога, значајно место у испитивањима нових антитуморских агенаса имају комплекси злата(III), због чињенице да су изоструктурни са комплексима платине(II) (Puddephatt, 1978). Значај злата у медицини препознат је још крајем 19. века, када је Роберт Кох (Robert Koch) открио да калијум-дицијанидоаурат(I), $K[Au(CN)_2]$, инхибира раст бактерије *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), због чега је овај комплекс нашао примену у лечењу туберкулозе (Orvig et al., 1999). Дејство комплекса злата(I) на ублажавање бола код пацијената навело је француског лекара Форестиера (Forestier) да примени тиолатозлато(I) комплекс ($AuSR$) у терапији реуматоидног артритиса. Након више деценија, овај комплекс је замењен фосфинским комплексом злата(I), ауранофином (2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозато-*S*)(триетилфосфин)злато(I), који се показао ефикаснијим и мање токсичним у лечењу реуматоидног артритиса (Слика 2) (Gottlieb, 1982).



Слика 2. Структурна формула ауранофина, комплекса злата(I) који се примењује за лечење реуматоидног артритиса

Комплекси метала остварују антимикробно дејство на више различитих начина, као што су ослобађање или супституција лиганда, и продукција реактивних кисеоничних врста (*reactive oxygen species*, ROS), које изазивају оксидативни стрес и доводе до оштећења ћелија микроорганизама. Поред



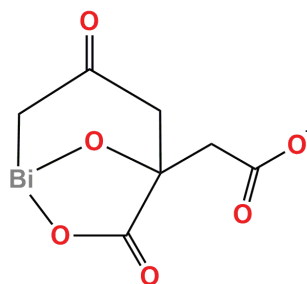
Слика 3. Структурне формуле комплексних једињења натријум-стибоглюконата (А) и ферокина (Б) која показују антипротозоалну активност

тога, јон метала у комплексу има кључну улогу у одређивању структуре и геометрије комплексног једињења, а може имати и улогу носача активног лиганда (Gasser et al., 2012). Међутим, број научних радова који се односе на испитивање антимикуробне активности комплекса метала значајно је мањи у односу на број публикованих радова у којима се испитује њихова антитуморска активност. Овај податак је изненађујући, с обзиром да је познато да су се једињења метала, попут бизмута и сребра, још пре 150 година користила за лечење бактеријских инфекција.

Једињења антимона са оксидационим стањем +5 су показала антипротозоалну активност и приближно десет пута мању токсичност у односу на једињења овог метала са оксидационим стањем +3. Први терапеутски агенс на бази антимона(V), натријум-стибоглюконат (пентостам; Слика 3А), уведен је у клиничку праксу средином 1930. године за лечење лајшманиозе¹. Механизам деловања овог једињења још увек није у потпуности разјашњен, али досадашња истраживања указују да је активност овог једињења условљена присуством антимон(III) јона, који настаје редукцијом антимон(V) јона у организму. Антимон(III) јон се затим координује за редокс-активни бочни низ цистеина, треонина и хистидина, у трипанотион редуктази и инхибира активност овог ензима, који има кључну улогу у метаболизму *Leishmania* протозое (Baïocco et al., 2009). Поред натријум-стибоглюконата, у терапији различитих облика лајшманиозе користе се и други лекови на бази антимона, у чији састав улазе угљени хидрати. Угљени хидрати повећавају растворљивост лека и омогућавају његов транспорт до макрофага, односно ћелија домаћина у којима се протозое размножавају током свог животног циклуса (Gielen et al., 2005). С друге стране, паразит из рода *Plasmodium* узрокује тропску болест маларију, због које годишње преко два милиона људи широм света изгуби живот (White, 2004). Најчешће коришћен лек у терапији ове болести је хлорокин, али је протозоа развила резистентност на ово органско једињење. Овај проблем је успешно решен увођењем фероцена у структуру хлорокина, при чему је добијен ферокин (Слика 3Б). Ово једињење се налази у другој фази клиничких испитивања, при

чему се претпоставља да се механизам његовог деловања заснива на продукцији ROS, које токсично делују на протозое резистентне на хлорокин (Dubar et al., 2012; Dubar et al., 2013).

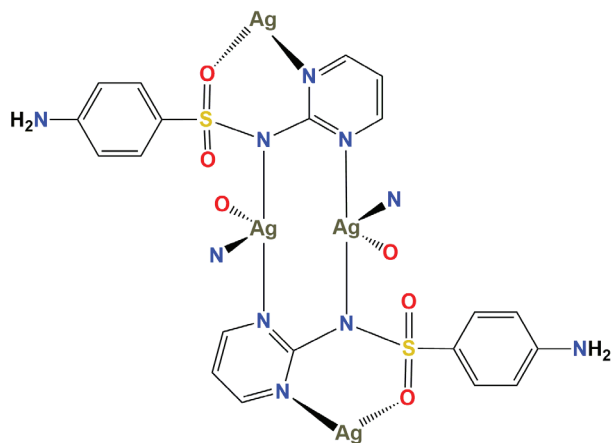
Једињења бизмута показују токсично дејство према бактеријама чак и при врло ниским концентрацијама (Sun, 2010). Још од 18. века позната је примена једињења бизмута(III) за лечење поремећаја гастроинтестиналног тракта, захваљујући њиховом ефикасном деловању према бактерији *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Инфекције изазване овом бактеријом могу узроковати озбиљне компликације, као што су гастритис типа Б, чир на желуцу или тумор желуца. Пре комплексних једињења бизмута(III) у терапији инфекција изазваних бактеријом *H. pylori* користио се антибиотик кларитромицин, на који је ова бактерија развила резистентност, што је делимично превазиђено комбинованом терапијом овог антибиотика са калијумовом соли бизмут(III)-субцитрата (Sun, 2010; Слика 4) или ранитидин-бизмут-цитратом (Janssen et al., 2006). Предложен је потенцијални механизам антибактеријског деловања поменутих једињења бизмута(III) коришћених у комбинацији са меропенемом, у чијој је основи чињеница да у организму бизмут(III) јон супституише цинк(II) јон у активном центру ензима метало- β -лактамазе, чиме долази до његове инхибиције (Sun, 2010). Локална примена трибромофенатбизмута(III) као замене за јодоформ у терапији рана први пут је описана крајем 19. века (Barillo et al., 2017). Поред тога, комерцијално је доступан препарат (ксероформ), који садржи газу натопљену 3 % раствором трибромофенатбизмут(III) комплекса.



Слика 4. Структурна формула мономерне јединице бизмут(III)-субцитрата као активне форме у лечењу чира желуца

¹ Лајшманиоза је болест коју преноси паразит из рода *Leishmania*, а највише је распрострањена у тропским пределима.

Досадашња истраживања истичу значај примене једињења сребра(I) као потенцијалних антимикробних агенаса, који могу допринети превазилажењу проблема развоја резистентности микроорганизама на клинички коришћене лекове. Ову тврдњу потврђују бројни литературни подаци о антимикробној активности сребра и његових једињења у третману рана и лечењу бактеријских инфекција (Medici et al., 2019). Познато је да су сребрне жице коришћене за ушивање рана приликом хируршких интервенција, у циљу смањења ризика од постоперативне сепсе (Alexander, 2009). Један од првих забележених примера клиничке примене једињења сребра(I) била је примена 1 % раствора сребро(I)-нитрата у 19. веку, који се укапавао у очи новорођенчади непосредно по рођењу, у циљу превенције неонаталног конјунктивитиса изазваног гонорејом (Fromm, 2011). Редак пример једињења сребра(I), које се још увек користи у лечењу бактеријских инфекција упркос развоју великог броја антибиотика, јесте сребро(I)-сулфадиазин (AgSD; Слика 5). Ово комплексно једињење се примењује у облику креме под називом силвадин, која садржи 1 % AgSD и 0,2 % хлорхексидин-диглуколат (Silver, 2003). Захваљујући свом добром антимикробном дејству крема се примењује у лечењу тешких опекотина, а започета је инкорпорација AgSD комплекса у завоје који се користе за лечење опекотина коже (Silver, 2003).



Слика 5. Структурна формула сребро(I)-сулфадиазина (AgSD)

Антимикробна активност једињења сребра се приписује сребро(I) јону, али је механизам његовог деловања веома сложен и још увек није у потпуности разјашњен. Могући начини антимикробног деловања сребро(I) јона су:

1. Инхибиција транспорта фосфата у ћелију, због чега услед њихове акумулације на ћелијској мембрани, долази до ослобађања јона калијума из ћелије, што за последицу има ћелијску смрт (Medici et al., 2019).
2. Везивање јона сребра(I) за нуклеинске киселине, што доводи до поремећаја процеса

њихове репликације (Medici et al., 2019).

3. Координација различитих функционалних група за сребро(I) јон и формирање комплекса, који даље могу интераговати са протеинима и ензимима, услед чега долази до денатурације протеина и инактивације ензима, као последица промене у њиховој структури (Banti et al., 2012; Pellei et al., 2012).

4. Оштећење ћелијске мембране услед интеракције сребро(I) јона са ћелијским зидом, што доводи до структурне модификације ћелијске мембране (Dibrov et al., 2002).

5. Јони сребра(I) ослобођени из комплексне соли или наночестица (AgNPs) могу допринети ткз. VBNC (*the viable but non-culturable state*) стању бактерија. У овом стању, бактерије су живе и метаболички активне, само даље не расту (Konigs et al., 2015).

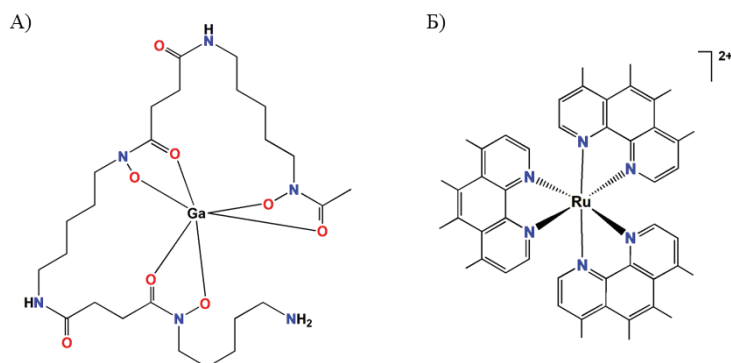
6. На крају, механизам антимикробног деловања сребро(I) јона може се приписати тзв. *зомби ефекту*, односно бактерије чија је смрт наступила услед дејства овог јона метала могу изазвати смрт живих бактерија (Wakshlak et al., 2015).

До сада је синтетисан велики број комплекса сребра(I) са различитим типовима лиганда (*N*-хетероциклични карбени, фосфински лиганди и ароматична хетероциклична једињења која садрже азот у прстену), који су показали веома добру антимикробну активност, што се приписује контролисаном ослобађању сребро(I) јона из комплекса (Medici et al., 2016). Истраживања су показала да карбенски комплекси сребра(I) показују активност према бактеријским ћелијама, као што су *E. coli*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, која се заснива на њиховој интеракцији са ДНК или на нарушавању структуре ћелијске мембране ових микроорганизама (Youngs et al., 2012).

Најновија истраживања указују на значајну антимикробну активност галијум(III) комплекса, што се приписује хемијској сличности галијум(III) јона са гвожђе(III) јоном (Bonchi et al., 2014). Због ове сличности галијум(III) јон може заменити гвожђе(III) јон у активном центру ензима, који учествује у метаболизму гвожђа код бактерија. Утицај галијум(III) јона на метаболизам гвожђа(III) је потврђен синтезом галијум(III)-дефероксамина (GaDFO; Слика 6А), који је показао активност на *P. aeruginosa*, као и синергистички ефекат са антибиотиком ванкомицином (Banin et al., 2005).

Поред комплекса галијума(III), испитивани су и комплекси рутенијума(II), познати по својој структурној разноврсности и стабилности. За разлику од мононуклеарног комплекса рутенијума(II) са 1,10-фенантролином (1,10-phen), $[Ru(1,10-phen)_3]^{2+}$, који није антибактеријски активан, комплекс $[Ru(Me_4-1,10-phen)_3]^{2+}$ ($Me_4-1,10-phen$ је 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин; Слика 6Б), показује знатно већу активност, нарочито према

Грам-позитивним бактеријама, услед увођења метил група у структуру 1,10-phen лиганда (Li et al., 2015). Повећана антимикробна активност овог комплекса се приписује његовој већој липофилности, што омогућава ефикаснију дифузију овог комплекса кроз ћелијску мембрану. Добијени резултати указују на значај структурне модификације лиганда у дизајну лекова на бази метала.



Слика 6. Структурна формула галијум(III)-дефероксамина, GaDFO (A) и рутенијум(II) комплекса са Me₄-1,10-phen лигандом, [Ru(Me₄-1,10-phen)₃]²⁺ (Б)

ЗАКЉУЧАК

С обзиром на то да је растућа резистентност микроорганизама на клинички коришћене антимикробне лекове, постоји све већа потреба за проналажењем нових једињења која ће бити ефикаснији антимикробни агенси. Комплекси метала, захваљујући својој структурној разноврсности, представљају нову класу једињења са потенцијалном применом у третману инвазивних бактеријских и гљивичних инфекција. Најновији резултати испитивања антимикробне активности комплекса метала иду у прилог чињеници да ова једињења могу представљати ефикасну замену за постојеће терапеутске агенсе, смањујући вероватноћу настанка резистентности микроорганизама и тиме допринети успешнијем лечењу инфекција.

Abstract

METAL COMPLEXES AS ANTIMICROBIAL AGENTS: STRATEGY AGAINST THE RESISTANCE DEVELOPMENT

Snežana KONATAR, Tina ANDREJEVIĆ, Biljana GLIŠIĆ, Faculty of Science, University of Kragujevac

Antimicrobial resistance (AMR) is considered as one of the most important challenges of modern medicine. The ability to effectively treat infections is increasingly at risk due to the development of resistance of microorganisms to one or more commonly used antimicrobial agents. To tackle this growing global health concern, scientists around the world are working on innovative strategies,

including new methods for discovery and development of antimicrobial agents that are more effective and less likely to lead to resistance.

Keywords: *microorganisms, antimicrobial drugs, antimicrobial resistance, metal complexes*

ЛИТЕРАТУРА

- Alessio, E. (2011). *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Alexander, J. W. (2009). History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 10, 289-292. DOI: 10.1089/sur.2008.9941
- Antonelli, G., Cappelli, L., Cinelli, P., Cuffaro, R., Manca, B., Nicchi, S., Tondi, S., Vezzani, G., Viviani, V., Delany, I., Scarselli, M., & Schiavetti, F. (2021). Strategies to Tackle Antimicrobial Resistance: The Example of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of molecular sciences*, 22, 4943. DOI: 10.3390/ijms22094943
- Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S., & Ilari, A. (2009). Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis. *Journal of medicinal chemistry*, 52, 2603-2612. DOI: 10.1021/jm900185q
- Banin, E., Vasil, M. L., & Greenberg, E. P. (2005). Iron and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 11076-11081. DOI: 10.1073/pnas.0504266102
- Banti, C. N., Giannoulis, A. D., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A. M., Poyraz, M., Kubicki, M., Charalabopoulos, K., & Hadjikakou, S. K. (2012). Mixed ligand-silver(I) complexes with anti-inflammatory agents which can bind to lipoxygenase and calf-thymus DNA, modulating their function and inducing apoptosis. *Metallomics* 4, 545-560. DOI: 10.1039/c2mt20039b
- Barillo, D. J., Barillo, A. R., Korn, S., Lam, K., & Attar, P. S. (2017). The antimicrobial spectrum of Xeroform®. *Burns*, 43, 1189-1194. DOI: 10.1016/j.burns.2016.10.023
- Bennett, P. N., Brown M. J., & Sharma, P. (2012). *Clinical Pharmacology*, 11th edition.
- Bonchi, C., Imperi, F., Minandri, F., Visca, P., & Frangipani, E. (2014). Repurposing of gallium-based drugs for antibacterial therapy. *Biofactors*, 40, 303-312. DOI: 10.1002/biof.1159
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., & Bradley, J. S. (2013).

- 10×'20 progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 56, 1685-1694. DOI: 10.1093/cid/cit152
- Chen, L. F., Chopra, T., & Kaye, K. S. (2011). Pathogens resistant to antibacterial agents. *Medical Clinics*, 95, 647-676. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.03.005
- Cruciani, M., Rampazzo, R., Malena, M., Lazzarini, L., Todeschini, G., Messori, A., & Concia, E. (1996). Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases*, 23, 795-805. DOI: 10.1093/clinids/23.4.795
- Dibrov, P., Dzioba, J., Gosink, K. K., & Hase, C. C. (2002). Chemiosmotic Mechanism of Antimicrobial Activity of Ag⁺ in *Vibrio cholerae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46, 2668-2670. DOI: 10.1128/aac.46.8.2668-2670.2002
- Dubar, F., Egan, T. J., Pradines, B., Kuter, D., Ncokazi, K. K., Forge, D., Paul, J.-F., Pierrot, C., Kalamou, H., Khalife, J., Buisine, E., Rogier, C., Vezin, H., Forfar, I., Slomianny, C., Trivelli, X., Kapishnikov, S., Leiserowitz, L., Dive, D., & Biot, C. (2012). The antimalarial ferroquine: role of the metal and intramolecular hydrogen bond in activity and resistance. *ACS chemical biology*, 6, 275-287. DOI: 10.1021/cb100322v
- Dubar, F., Slomianny, C., Khalife, J., Dive, D., Kalamou, H., Guérardel, Y., Grellier, P., & Biot, C. (2013). The ferroquine antimalarial conundrum: redox activation and reinvasion inhibition. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, 7690-7893.
- Fromm, K. M. (2011). Give silver a shine. *Nature chemistry*, 3, 178.
- Gasser, G., & Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 16, 84-91. DOI: 10.1016/j.cbpa.2012.01.013
- Gasser, G. (2015). Metal complexes and medicine: A successful combination. *Chimia*, 69, 442. DOI: 10.2533/chimia.2015.442
- Gielen, M., & Tiekink, E. R. T. (2005). *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, John Wiley & Sons, Ltd.
- Gottlieb, N. L. (1982). Comparative pharmacokinetics of parenteral and oral gold compounds. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 8, 99-109.
- Holm, R. H., Kennepohl, P., & Solomon, E. I. (1996). Structural and functional aspects of metal sites in biology. *Chemical reviews*, 96, 2239-2314. DOI: 10.1021/cr9500390
- Janssen, M. J. R., Hendrikse, L., Boer, S. Y. de, Bosboom, R. W., Boer, W. A. de, Laheij, R. J. F., & Jansen, J. B. M. J. (2006). *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *Netherlands Journal of Medicine*, 64, 191-195.
- Jaouen, G., & Metzler-Nolte, N. (2010). *Medicinal Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Konigs, A. M., Flemming, H. C., & Wingender, J. (2015). Nanosilver induces a non-culturable but metabolically active state in *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 6, 395. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00395
- Li, F., Collins, J. G., & Keene, F. R. (2015). Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chemical Society Reviews*, 44, 2529-2542. DOI: 10.1039/C4CS00343H
- Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of medicinal chemistry*, 52, 6752-6756. DOI: 10.1021/jm901241e
- Lovering, F. (2013). Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. *MedChemComm* 4, 515-519. DOI: 10.1039/C2MD20347B
- Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 111, 1265-1273. DOI: 10.1172/JCI18535
- Medici, S., Peana, M., Crisponi, G., Nurchi, V. M., Lachowicz, J. I., Remelli, M., & Zoroddu, M. A. (2016). Silver coordination compounds: A new horizon in medicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 327, 349-359. DOI: 10.1016/j.ccr.2016.05.015
- Medici, S., Peana, M., Nurchi, V. M., & Zoroddu, M. A. (2019). Medical uses of silver: history, myths, and scientific evidence. *Journal of medicinal chemistry*, 62, 5923-5943. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01439
- Murray, C. J. L. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399, 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS microbiology reviews*, 41, 252-275. DOI: 10.1093/femsre/fux013
- Orvig, C., & Abrams, M. J. (1999). Medicinal inorganic chemistry: introduction. *Chemical Reviews*, 99, 2201-2204. DOI: 10.1021/cr980419w
- Otten, H. (1986). Domagk and the development of the sulphonamides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 17, 689-690. DOI: 10.1093/jac/17.6.689
- Pellei, M., Gandin, V., Marinelli, M., Marzano, C., Yousufuddin, M., Dias, H. V., & Santini, C. (2012). Synthesis and biological activity of ester- and amide-functionalized imidazolium salts and related water-soluble coinage metal N-heterocyclic carbene complexes. *Inorganic Chemistry*, 51, 9873-9882. DOI: 10.1021/ic3013188
- Puddephatt, R. J. (1978). *The Chemistry of Gold*, Elsevier, Amsterdam.
- Silver, S. (2003). Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS microbiology reviews*, 27, 341-353. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0
- Subedi, D., Vijay, A. K., & Willcox, M. (2017). Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clinical and Experimental Optometry*, 101, 162-171. DOI: 10.1111/cxo.12621
- Sun, H. (2010). *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*, Wiley: Weinheim, Germany.
- Wakshlak, R. B. K., Pedahzur, R., & Avnir, D. (2015). Antibacterial activity of silver-killed bacteria: the "zombies" effect. *Sci. Rep.* 5, 9555.
- White, N. J. (2004). Antimalarial drug resistance. *The Journal of clinical investigation*, 113, 1084-1092. DOI: 10.1172/JCI21682
- Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022
- World Health Organization. (2024). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance, to guide research, development, and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. World Health Organization.
- Youngs, W. J., Knapp, A. R., Wagers, P. O., & Tessier, C. A. (2012). Nanoparticle encapsulated silver carbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: a perspective. *Dalton Transactions* 41, 327-336. DOI: 10.1039/C1DT11100K



Ђорђе Д. ЈАНКОВИЋ, Јована Ј. АЈДУКОВИЋ

Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет,
Депарتمان за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Нови Сад

Е-пошта: djordje.jankovic@dh.uns.ac.rs, jovana.ajdukovic@dh.uns.ac.rs

КАКО СЕ РЕШИТИ ГЉИВИЦА?

ИЗВОД

Антифунгални агенси представљају хемијска једињења која се користе као терапеутици за различите гљивичне инфективне болести. У овом раду представљени су патогени гљивични организми, као и одабрани представници антимицотика и њихови механизми деловања. Такође, дајемо одговор на питање да ли су изабрана антифунгална једињења идеални лекови или је неопходно даље истраживање нових једињења.

Кључне речи: антимицотици, азоли, биосинтеза ергостерола, врсте Candida, резистентност гљивица

УВОД

Царство гљива представља разнолику групу еукариотских хетеротрофних организама који не садрже хлорофил, у које спада и велики број хуманих патогена (Sheng & Zhang, 2011; Shafiei et al., 2020). Највећи број инфекција потиче од гљивица из родова *Aspergillus* и *Candida* и чак више од 90 % смртних случајева проузрокованих гљивичним инфекцијама приписује се овим патогенима (Kathiravan et al., 2012; Shafiei et al., 2020). Антимицотички агенси који се користе за лечење фунгалних инфекција могу се поделити на основу механизма деловања и на основу хемијске структуре, која је и повезана са механизмом њиховог деловања (Gupta et al., 1994; Kathiravan et al., 2012). Најчешћи ензими, који су мета антимицотика, су β -1,3-D-гlukan синтаза, 14 α -деметилаза, хитин синтаза, сквален еоксидаза. Могу утицати на синтезу протеина, ДНК или РНК патогена (Odds et al., 2003; Sheng & Zhang, 2011; Ngo et al., 2016; Shafiei et al., 2020). Тако нпр. антимицотици из класе азола делују тако што спречавају биосинтезу ергостерола, неопходне компоненте ћелијске мембране гљивица, инхибирајући ензим ланостерол-14 α -деметилазу. Флуцитозин инхибира синтезу нуклеинских киселина, а гризеофулвин утиче на агрегацију микротубула (Kathiravan et al., 2012). Данас се јако лако развија резистенција на неки антимицотик и гљивице постају отпорне на ове лекове. Зато је неопходно пронаћи нове лекове према којима ће гљивице теже развити одбрамбени механизам (Ngo et al., 2016).

Поред проблема резистентности, проналажење нових антимицотичких агенаса је неопходно и због токсичности антимицотичких лекова, неидеалне фармакокинетице и могућих интеракција са другим лековима (Ruge et al., 2005; Sheng & Zhang, 2011; Mani Chandrika et al., 2020).

Очекивано је да ће гљивичне болести бити још учесталије у будућности због глобалног загревања и појаве гљивица које су способне да преживе и да се умножавају на телесној температури сисара (Ngo et al., 2016).

МИКОТИЧКЕ БОЛЕСТИ

Око 600 врста гљивица представља хумане патогене (Shafiei et al., 2020). Гљивичне инфекције могу да буду јако лоше по здравље људи. Могу бити акутне, субакутне, хроничне, па чак и инфекције епизодног типа (De Backer et al., 2002; Kathiravan et al., 2012). Могу се класификовати у две групе: површинске, попут дерматофитозе и онихомикозе, и инвазивне, попут кандидијазе и аспергилозе (Georgoparakou, 1998; Shafiei et al., 2020). Манифестација ових болести може бити ограничена на телесне површине (уста, грло, кожа, гениталије, плућа, уринарни или гастроинтестинални тракт), а могу обухватити унутрашње органе (ендокардитис, артритис и менингитис) или захватити више органа истовремено (De Backer et al., 2002). Кожу и слузокожу често нападају површинске гљивичне инфекције, које се успешно лече антимицотиком. Међутим, опортунистички патогени изазивају многе гљивичне инфекције и могу бити ендогени (нпр. инфекције чији је узрочник из рода *Candida*), или се могу унети из околине (нпр. инфекције чији су узрочници из рода *Cryptococcus* или *Aspergillus*) (Kathiravan et al., 2012).

Инвазивне гљивичне инфекције производе гљивични организми код имунокомпромитованих пацијената, као што су пацијенти који примају хемотерапију у циљу лечења карцинома, имуносупресивну терапију приликом трансплантације органа или су заражени ХИВ вирусом (синдром стечене имунолошке инсуфицијенције) (Georgoparakou, 1998; Herbrecht, 2004; De Backer et al., 2005; Ruge et al., 2005; Sheng & Zhang, 2011; Kathiravan et al., 2012; Shafiei et al., 2020). Фактори ризика обухватају и

употребу глукокортикоида и антибиотика, дијабетес, лезије епидермиса и дермиса, парентералну исхрану, дијализу, хируршки захват, коришћење катетера у кућним условима итд (Georgorapadaku, 1998; Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2012). Ове врсте гљивичних инфекција се ређе јављају код људи, али су опасне по живот и имају већу стопу смртности од површинских инфекција (Shafiei et al., 2020).

Патогени гљивични организми, као што су *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus fumigatus* и *Histoplasma capsulatum*, значајно утичу на морбидитет и морталитет код имуносупримираних пацијената (Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2012).

ГЉИВИЦЕ ИЗ РОДА *ASPERGILLUS*

Aspergillus представља род филаментних гљива са око 180 врста. Неке врсте се користе у комерцијалне сврхе (*Aspergillus oryzae* и *Aspergillus niger*), а неке представљају патогене (*Aspergillus parasiticus* и *Aspergillus fumigatus*) и загађиваче хране, као и хране за животиње (*Aspergillus flavus*) (Kathiravan et al., 2012). Овај род патогена најчешће изазива гљивичну пнеумонију код имунокомпромитованих пацијената (Herbrecht, 2004). До инвазивне инфекције не долази код људи са потпуно функционалним имуним системом. У случају да су atopични, доћи ће до алергијске реакције изазване *Aspergillus* врстом (алергијска бронхопулмонална аспергилоза и еозинofilни гљивични синуситис) (Denning et al., 2002).

Аспергилоза углавном напада ухо, око, мозак и плућа са стопом смртности од 50 % до 90 % (Shafiei et al., 2020). Плућна аспергилоза се може поделити на: алергијску бронхопулмоналну аспергилозу (АБПА), плућни аспергилом (ПА) и инвазивну плућну аспергилозу (ИПА). Инвазивна плућна аспергилоза је најтежа и има висок морталитет – око 50 % (Herbrecht, 2004). Углавном, пацијенти са ИПА често имају хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП), дијабетес, цирозу јетре или малигну болест, али и пацијенти без ових болести могу имати ИПА. Бронхиектазије, као и ХОБП, чешће су код пацијената са ИПА него код пацијената без ИПА. Већа је вероватноћа да ће се ИПА појавити код неутропеничних пацијената (смањени број неутрофила у крви), али многе студије су показале да се ова болест може јавити и код не-неутропеничних пацијената. Ови пацијенти не морају имати специфичне клиничке карактеристике или резултате радиолошких испитивања. Рано дијагностиковање и лечење помоћу антимикотичких агенаса могу утицати на лечење и преживљавање пацијента (Wu et al., 2020).

Око 2,5 % одраслих астматичара пати од АБПА. Према центрима за контролу болести, око 4,8 милиона пацијената са АБПА има и хроничну плућну аспергилозу (Dumollard et al., 2016; Ngo et

al., 2016). Хронична плућна аспергилоза (ХПА) је гљивично обољење које се манифестује кашљем, хемоптизом (искашљавање крви) и губитком телесне масе. Узроковано је гљивицама из рода *Aspergillus*, посебно *Aspergillus fumigatus*, а јавља се код имунонекомпромитованих пацијената. Погађа пацијенте који имају микобактеријске инфекције, ХОБП, АБПА и емфизем. Углавном су пацијенти са ХПА позитивни на антитела везана за присуство гљивица из рода *Aspergillus* (*Aspf* IgG) (Dumollard et al., 2016; Wilopo et al., 2020). Пацијенти који болују од астме или цистичне фиброзе могу постати сензибилизовани за антигене *Aspf* IgG и као резултат се јављају АБПА, бронхитис повезан са дејством *Aspergillus-a* или тешка астма (Wu et al., 2020). Ова болест може изазвати тешку инвалидност и смрт, али се може ефикасно лечити постојећим лековима и операцијама (Page et al., 2016).

ГЉИВИЦЕ ИЗ РОДА *CANDIDA*

Гљивице из рода *Candida* припадају опортунистичким патогенима (De Backer et al., 2002). Врсте *Candida*, као што су *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida kursei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*, изазивају инвазивну кандидијазу. Инвазивна кандидијаза је повезана са високим морбидитетом и морталитетом, чија стопа смртности достиже и до 75 % (Choi et al., 2019; Shafiei et al., 2020; Huang et al., 2021). Ових пет врста обично нападају респираторни, гастроинтестинални, кожни и урогенитални тракт, док *C. glabrata* и *C. kursei* изазивају скоро половину инфекција крвотока (De Backer et al., 2002; Shafiei et al., 2020).

Candida albicans представља главни патоген одговоран за 50-70 % случајева од свих гљивичних инфекција широм света. Углавном напада усну шупљину и гастроинтестинални тракт (Kathiravan et al., 2012; Ngo et al., 2016). *C. albicans*, као и друге врсте *Candida*, представља саставни део телесног микробиома код здравих људи. Ова врста може изазвати хроничне површинске инфекције код здравих особа, као што је вагинална кандидијаза (Kathiravan et al., 2012).

У последњој деценији уочен је пораст инциденце инвазивних кандидијаза коју не изазивају уобичајене врсте. *Candida auris* је пример једне такве неуобичајене врсте која је отпорна на више антимикотичких лекова (Huang et al., 2021).

ГЉИВИЦЕ ИЗ РОДА *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

Cryptococcus neoformans је гљивица која изазива озбиљне инфекције код имунокомпромитованих и имунокомпетентних пацијената. До саме инфекције може доћи удисањем гљивица или ћелија квасца, а ширење се постиже на кожи, костима и централном нервном систему. Ова гљивица узрокује менингоенцефалитис и јавља се код 10 % пацијената

који болују од AIDS-а. *Cryptococcus neoformans* опстаје и умножава се на 37 °C. Има способност разграђивања полисахаридне капсуле и производње меланина, што јој омогућава да изазове хумане болести (Schein, 2002).

ИСТОРИЈСКИ ПРЕГЛЕД ОТКРИЋА АНТИМИКОТИКА

Први природни производ који показује антимикотичко дејство изоловали су Hazen-а и Brown-а из *Streptomyces noursei* 1950. године, а добио је назив нистатин (Hazen and Brown, 1951). Ово је представљало велико достигнуће из области медицинске микологије, али, због својих токсичних својстава, знало се да ово једињење неће бити идеалан лек за системске гљивичне инфекције, што је у то време представљало велики проблем. Због својих физичких и биолошких својстава није могао да се примењује орално или парентерално за системску микозу (инфекција гљивицама која захвата унутрашње органе). Из тих разлога, било је потребно пронаћи нове лекове за лечење системских микозних инфекција. Покренут је преглед култура стрептомицета на антимикотичку активност и, захваљујући томе, 1956. године откривен је антимикотички агенс који се могао користити за лечење системских микоза – амфотерицин Б (АмБ).

И нистатин и АмБ припадају групи полиенских антибиотика и имају исти механизам деловања – везују се за ергостерол и формирају трансмембрански канал који пропушта моновалентне јоне. АмБ, због својих недостатака (као што је нефротоксичност), углавном се користио за лечење инфекција опасних по живот (Gupta et al., 1994; Ruge et al., 2005; Ngo et al., 2016).

Флуцитозин је синтетисан 1957. године као једињење потенцијално цитостатичког деловања. Међутим, установљено је да овај молекул показује добра антимикотичка својства. Лек је лиценциран 1972. године у САД-у, а када се користио као монотерапија, развила се резистенција, па се његова примена наставила у комбинацији са АмБ.

Први значајни орални антимикотик, гризеофулвин, објављен је 1958. године. Овај молекул је прво антимикотичко средство коришћено против површинских микоза. Пре него што је откривен гризеофулвин, постојали су само локални антимикотици који су се користили за лечење површинских микоза, али нису били ефикасни против *tinea capitis* (дерматофитоза која захвата подручје косе и браде) и онихомикозе. Гризеофулвин је био активан против *tinea capitis*, али ни овај антимикотички агенс није био успешан против онихомикозе. Било је неопходно пронаћи мање токсичне лекове, па је даља потрага довела до открића азола.

Још 1944. године, откривено је да бензимидазол поседује антимикотичка својства. Осам година

касније утврђено је и да супституисани бензимидазоли показују антимикотичка својства. Тада је развијена формулација хлоримидазола као 5 % креме. Шездесетих година код антихелминтичких агенаса (лекови који се користе против црва и паразита) су установљена и антимикотичка својства. Такви агенси су тиабендазол и мебендазол.

Објављена су још три антимикотичка лека на бази имидазола: клотримазол, миконазол и еконазол. Кетоконазол је антимикотички агенс који је био најзаступљенији и највише се користио, а користи се и данас. Због појаве токсичности и рецидивних микозних инфекција развијена је друга група азола – триазоли (Heeres et al., 1979; Gupta et al., 1994; Maertens, 2004; Ruge et al., 2005; Crowley and Gallagher, 2014).

Најважнији представник триазола је први орални антимикотик, флуконазол (енг. fluconazole, FLC). Као и остали представници азола, своје антимикотичко дејство испољава инхибицијом 14 α -деметилазе (ERG11 код *Candida* врста или CYP51 код *Aspergillus* врста). FLC се показао као бољи лек у односу на АмБ јер има бољу оралну расположивост, предвидљиву фармакокинетiku, шири опсег захваћених ткива и мање нежељених ефеката. Мана овог лека је појава резистенције код *Candida kursei*, *Candida glabrata*, *Aspergillus* врста, *Fusarium* и *Mucorales*.

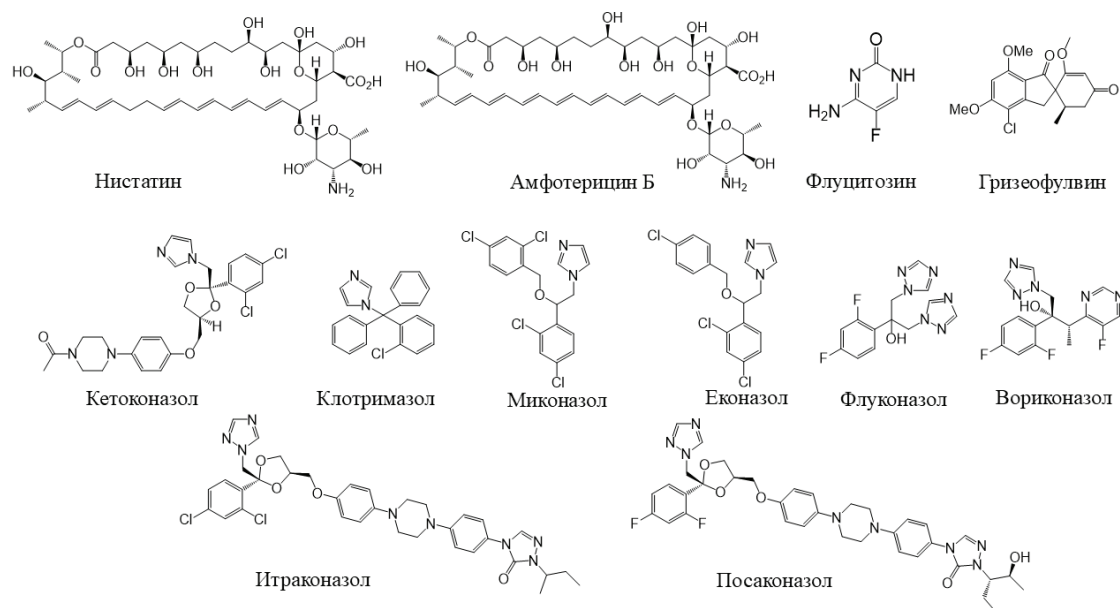
Да би се пронашао бољи лек из групе азола, објављени су аналози FLC-а ширег спектра деловања, као што су итраконазол (1992), вориконазол (2002) и посаконазол (2006). Итраконазол и посаконазол имају хидрофобан бочни ланац, продужен и модификован у односу на FLC, који омогућава додатне интеракције са ензимским метама на које делују. Структуре поменутих антимикотика представљене су на Слици 1.

Касније су развијене још две групе антимикотика – алиламини и морфолини. За алилаmine и морфолине се сматрало да ће имати значајан утицај на антимикотичку терапију површинских дерматомикоза (онихомикоза). Међутим, морфолини се данас углавном употребљавају у пољопривреди. Само се аморфолин користи за лечење локалне инфекције ноктију (Richardson et al., 1990; Gupta et al., 1994; Ruge et al., 2005; Ngo et al., 2016). Преглед открића најбитнијих антимикотика дат је на Слици 2.

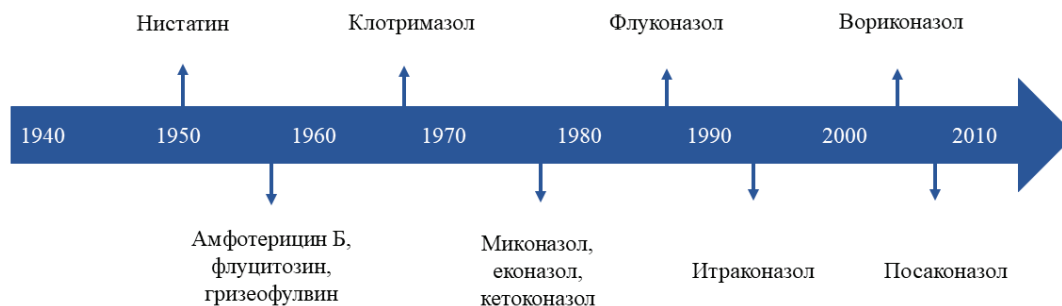
ПОДЕЛА АНТИМИКОТИКА И ЊИХОВЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Према хемијској структури антимикотички агенси се могу поделити на (Gupta et al., 1994):

1. полиене (амфотерицин Б, нистатин, натамицин)
2. азоле:
 - а) имидазоли (миконазол, кетоконазол, клотримазол, еконазол...)



Слика 1. Структури поменутих антимикотика



Слика 2. Шематски приказ открића антимикотика кроз историју

б) триазоли (итраконазол, флуконазол, терконазол)

3. алиламіне (тербинафин)

4. морфоліне (аморолфин)

5. остали (флуцитозин, гризеофулвін):

а) специфічні

б) неспецифічні.

На основу механізму дії, антигрибкові препарати діляться на (Kathiravan et al., 2012):

1. інгібітори синтезу мікозного ергостерола (азолі)

2. інгібітори сквален епоксидазі (морфоліни, аміламіни)

3. поліенські антибіотики (амфотерицин Б, нистатин)

4. інгібітори синтезу глікану (ехінокандини: капсофунгін, мікофунгін, анідулафунгін)

5. інгібітори синтезу хітину (нікоміцин, поліоксини)

6. інгібітори синтезу нуклеїнських кислот (флуцитозин)

7. інгібітори синтезу протеїну (сордини)

8. інгібітори синтезу мікротубула (гризеофулвін).

Ідеально антигрибковий препарат повинен бути

(Sheng and Zhang, 2011):

- високо селективно і сильно активно приликом дії на специфічний грибок,
- фунгіцидно або фунгістатично,
- з відповідними фармакокінетичними, фармакодинамічними та екскреторними (АДМЕ) характеристиками,
- зручно для застосування пероральною або внутрішньовенною дорогою.

Малий вибір антигрибкових препаратів сьогодні може використовуватися проти грибкових інфекцій, які є небезпечними для життя. До цих препаратів належать амфотерицин Б, 5-флуороцитозин, азолі (флуконазол, итраконазол та вориконазол) та ехінокандини (капсофунгін та мікофунгін). Клінічно доступні антигрибкові препарати мають певні недоліки, такі як: обмежена сила дії та спектр дії, токсичність, неоптимальна фармакокінетика та взаємодії з іншими препаратами.

Два основні фактори, що ускладнюють розробку нових антигрибкових препаратів. Перший фактор – еукаріотська природа грибкових клітин. Потрібно знайти антигрибковий препарат, який буде селективно діяти на грибок, а не на клітини людини. Другий фактор – обмежена доступність інформації про антигрибкові цільові структури.

деловања. Тродимензионалне структуре за већину мета гљивичних ћелија нису познате. Зато се рационални дизајн лекова, заснован на структури, не може користити за откривање антимикотичких лекова (Sheng & Zhang, 2011).

МЕХАНИЗМИ ДЕЛОВАЊА АНТИМИКОТИКА

Антимикотички лекови имају различите терапеутске мете, у зависности од њихове структуре, па и групе антимикотика којој припадају (Слика 3). Углавном се њихово дејство испољава деловањем на ћелијски омотач (плазма мембрану или ћелијски зид) и биосинтезу микозног ергостерола.

Најчешћи ензими који су мета деловања антимикотика су:

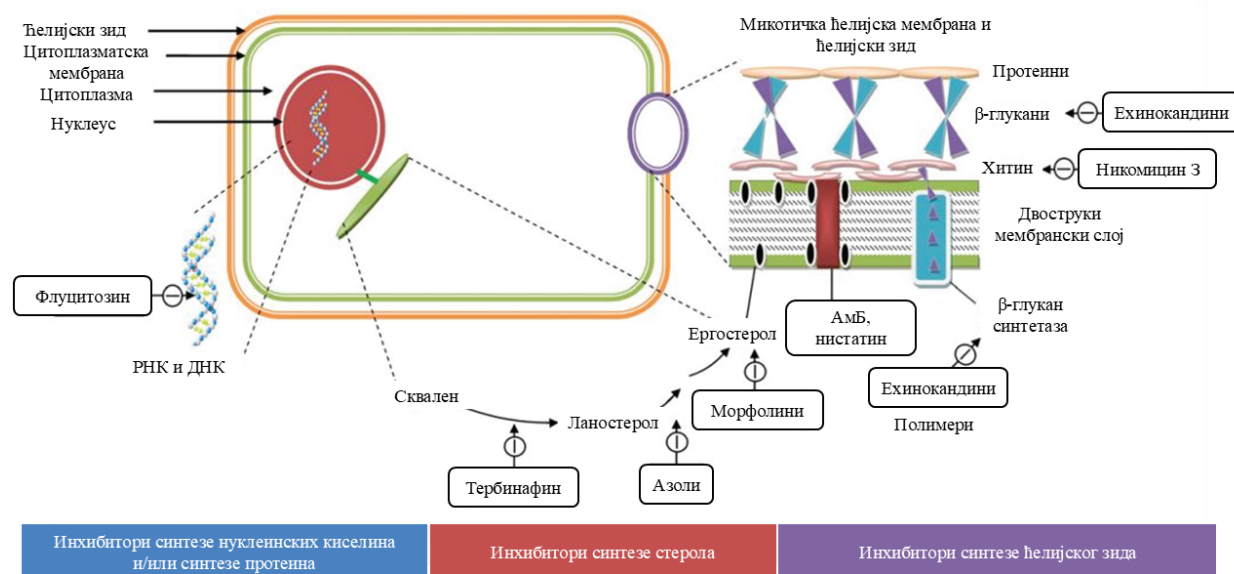
- $\beta(1,3)$ -D-гlukan синтаза,
- 14 α -деметилаза,
- хитин синтаза и
- сквален епоксидаза.

Антимикотици такође могу утицати на синтезу протеина, ДНК и РНК (Odds et al., 2003; Sheng & Zhang, 2011; Ngo et al., 2016; Shafiei et al., 2020).

којих је најзначајнији ензим CYP51. Овај ензим се другачије назива ланостерол-14 α -деметилаза (ERG-11) и припада породици цитохрома P450 (Shafiei et al., 2020). CYP51 катализује оксидативну елиминацију метилне групе ланостерола, што доводи до настанка 14-незасићеног интермедијера ланостерола. Овај интермедијер је биосинтетски прекурсор ергостерола (Podust et al., 2001; Mani Chandrika et al., 2020; Shafiei et al., 2020). Ензим CYP51 био је мета за дизајнирање антимикотичких лекова (Podust et al., 2001).

Азолни антимикотици селективно инхибирају микотички CYP51, што представља и њихов главни механизам деловања (Kelly et al., 1997; Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005). CYP51 у свом активном центру садржи остатке протопорфирина са јоном гвожђа, који везује атом кисеоника и омогућава кисеоник-зависну реакцију у биосинтези ергостерола. Антимикотици делују тако што се координују са јоном гвожђа из хем групе преко атома азота из хетероцикличних молекула (N-3 имидазола и N-4 тетразола) (Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005; Shafiei et al., 2020).

Афинитет антимикотика према CYP51 зависи од његове интеракције са апопротеинским делом ензима. Овај афинитет одређује активност и селективност



Слика 3. Механизми деловања антимикотика (Kathiravan et al., 2012)

ИНХИБИТОРИ СИНТЕЗЕ МИКОЗНОГ ЕРГОСТЕРОЛА

Главни стерол микозних ћелијских мембрана је ергостерол (Gupta et al., 1994; Kathiravan et al., 2012; Huang et al., 2021). Он има различите улоге у гљивама, од којих је најважнија у ћелијској пролиферацији. Такође, служи као биорегулатор мембранске флуидности, асиметрије и интегритета (Kathiravan et al., 2012; Shafiei et al., 2020). Током биосинтезе ергостерола активно је неколико важних ензима, од

антимикотика (Bossche et al., 1995; Odds et al., 2003).

После инхибиције CYP51 долази до:

- смањења биосинтезе ергостерола,
- нагомилавања 14-метилстерола,
- оштећења раста микотичних ћелија,
- промене пропустљивости и флуидности ћелијске мембране,
- деловања на мембранске ензиме (нпр. ензиме биосинтезе ћелијског зида) (Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2011).

Ова акумулација метилстерола изазива фунгистатички ефекат, док веће дозе азола (нпр. вориконазол и итраконазол) могу довести до фунгицидног ефекта (Shafiei et al., 2011).

Инхибитори CYP51, који се најчешће користе као лекови, представљају деривате имидазола и триазола са различитим супституцијама на N-1 атому (Bossche et al., 1995). Азоли испољавају афинитет да се везују за хем групу и других ензима из класе цитохрома P450, што их чини потенцијално токсичним за сисаре (Gupta et al., 1994; Ruge et al., 2005).

ИНХИБИТОРИ СКВАЛЕН ЕПОКСИДАЗЕ

Сквален епоксидаза (СЕ) је ензим који, заједно са оксидосквален циклазом, конвертује сквален у ланостерол. Везан је за мембрану и учествује у епоксидацији сквалена. Алиламински антимиотици испољавају своју биолошку активност инхибирањем овог ензима. Ови антифунгални агенси делују селективно и специфично на микотичку СЕ. Инхибирањем СЕ долази до престанка конверзије сквалена у ланостерол, чиме се супримира биосинтеза ергостерола (Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2011; Mani Chandrika et al., 2020).

ПОЛИЕНСКИ АНТИБИОТИЦИ

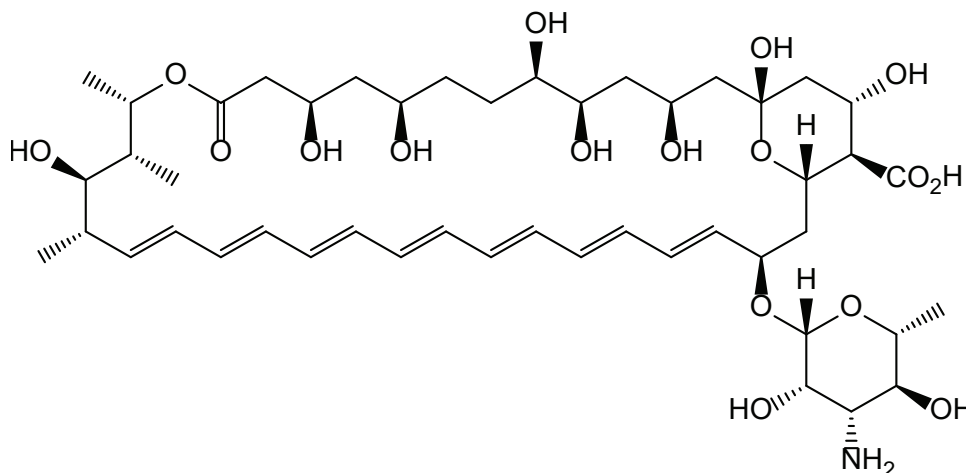
Полиенски антимиотички антибиотици делују на ћелијску мембрану гљивица. Комплексирају се са ергостеролом, изазивају повећану пропустљивост ћелијске мембране, цурење цитоплазматског садржаја и доводе до смрти микотичке ћелије. Ови антимиотици имају и фунгицидно дејство. Krujiff са својим сарадницима је предложио 1974. године механизам деловања једног представника полиенских антимиотика, амфотерицина Б (АмБ, Слика 4). Према његовом предлогу, АмБ се комплексира са стеролима микотичке ћелијске мембране и формира канал. Канал може бити двослојан или једнослојан, а састоји се од осам молекула АмБ и осам молекула стерола који су оријентисани хидрофилном страном ка унутрашњости, а хидрофобном ка спољашњости. Овај канал узрокује повећану пропустљивост

мембране за протоне и моновалентне катјоне, што доводи до смрти ћелије. АмБ има већи афинитет према микотичким мембранама, тачније према ергостеролу, него према мембранама које садрже холестерол (ћелије сисара). Због постојања одређеног афинитета АмБ према холестеролу, овај антимиотик испољава токсично дејство (Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2011).

ИНХИБИТОРИ СИНТЕЗЕ ГЛУКАНА

Микотички ћелијски зид служи као заштитни слој који даје облик ћелији и омогућава њену одрживост. Једињење које је неопходно за формирање ћелијског зида гљивица представља одличну мету за антимиотике, јер се та супстанца не налази у мембранама ћелија сисара. Глукани су компоненте ћелијског зида микотичких ћелија од којих потиче његова јачина. То су полимери састављени од молекула D-глукозе, који су међусобно повезани $\beta(1,3)$ - или $\beta(1,6)$ -гликозидним везама. Ланци $\beta(1,3)$ -D-глюкана чине чврсту тродимензионалну структуру која обезбеђује механичку чврстоћу ћелијском зиду, даје му облик и одржава интегритет ћелије у хипоосмотском окружењу (Letscher-Bru, 2003; Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2011).

Синтеза $\beta(1,3)$ -D-глюкана врши се уз учешће ензима $\beta(1,3)$ -D-глюкан синтазе (ГС). Инхибицијом ГС постиже се смањење инкорпорације молекула глукозе у полимер глюкан, што доводи до лизе микотичких ћелија. Овај ензим инхибирају ехинокандини. Капсофунгин, представник ехинокандина, инхибира ГС и испољава и фунгицидни и фунгистатични ефекат. Фунгистатични ефекат се постиже инхибирањем синтезе ћелијског зида, а фунгицидни променом интегритета ћелијског зида који губи механичку чврстоћу и способност одупирања спољашњем осмотском притиску (Letscher-Bru, 2003; Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2011).



Слика 4. Структура амфотерицина Б

ИНХИБИТОРИ СИНТЕЗЕ ХИТИНА

Хитин је полисахарид који се налази у ћелијском зиду у количини од око 1 %. Повезан је ковалентном везом са глуканом, чиме доприноси механичкој чврстоћи ћелијског зида. Представља полимер који се састоји од *N*-ацетилглюкозаминских јединица повезаних $\beta(1,4)$ -гликозидном везом. Нема га у људском организму, па је погодан за развој антимикотичких агенаса. Инхибирањем ензима хитин синтазе, који катализује полимеризацију мономерних јединица у полимер хитин, утиче се на пропустљивост, флуидност и синтезу ћелијске мембране (Gupta et al., 1994; Kathiravan et al., 2011).

ИНХИБИТОРИ СИНТЕЗЕ НУКЛЕИНСКИХ КИСЕЛИНА

Флуцитозин (5-флуороцитозин, 5-ФЦ) делује као антимикотик против гљива које садрже ензим цитозин пермеазу. Овај антимикотик се, уношењем у микотичку ћелију, конвертује у 5-флуороурацил (5-ФУ) деловањем ензима цитозин пермеазе. Затим се 5-ФУ преводи у нуклеотид, који се и уграђује у ланац РНК уместо молекула урацила. На тај начин синтетише се нефункционалан молекул РНК, тј. узрокује се погрешно кодирање. 5-ФУ се конвертује и у деоксирибонуклеозид, који инхибира тимидилат синтазу те, с обзиром на то да не може доћи до синтезе тимидина, инхибира биосинтезу молекула ДНК. Како се ензим цитозин деаминаза, која деаминује цитозин до урацила, као и 5-ФЦ до 5-ФУ, не налази у ћелијама сисара, већ само код бактерија и гљива, овај лек је релативно нетоксичан за људе (Diasio et al., 1978; Georgopapadakou, 1998; Gupta et al., 1994; Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005).

ИНХИБИТОРИ ФОРМИРАЊА МИКРОТУБУЛА

Гризеофулвин је антимикотички агенс за који се још увек не зна тачан механизам деловања. Биолошку активност као антимикотик испољава изобличењем хифалне морфологије гљивица. Доказано је, крајем 1970-их и почетком 1980-их година, да гризеофулвин омета формирање микротубула. Микротубуле формирају ћелијски скелет у еукариотским ћелијама и имају улогу у морфологији и расту ћелија. Овај антимикотик делује тако што инхибира агрегацију микротубула и нарушава морфологију ћелија (Ruge et al., 2005).

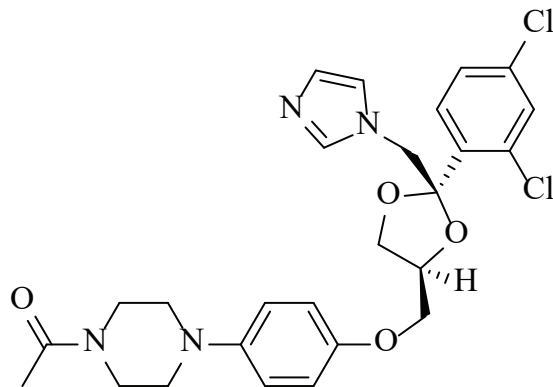
ПРЕДСТАВНИЦИ АНТИМИКОТИКА

АЗОЛИ

Антимикотичка средства која садрже имидазолов или триазолов прстен у својој структури припадају групи азолских антимикотика. Ова једињења су се најчешће користила за лечење системских

микотичких инфекција. На микозне патогене делују тако што обустављају биосинтезу ергостерола инхибирајући ензим ланостерол-14 α -деметилазу. Ови лекови су дизајнирани или на основу активног центра ензима на који делују (CYP51), или су дизајнирани конверзијом хидрофилних молекула у амфифилна једињења увођењем алкил-група. Постоје четири генерације азолских антимикотика (Sheng & Zhang, 2011; Kathiravan et al., 2012; Al-Wabli et al., 2018; Mani Chandrika et al., 2020; Shafiei et al., 2020).

Представник азола је један имидазолски антимикотик, кетоконазол (Слика 5). Молекул овог лека садржи хетероцикличну диоксоланску функцију поред имидазола. Ово је први орално биорасположиви антимикотик. Ефикасан је против инфекција које нису опасне по живот, као што су кандидијаза (орална, езофагеална и вагинална), кокцидиоидомикоза, паракокцидиоидомикоза, едемске микозе, дерматофитске инфекције. Поред тога што инхибира микозни цитохром P450, ланостерол-14-деметилазу, он делује и на хумани цитохром P450 у ћелијама надбубрежних жлезда, тестиса, јајника, јетре и бубрега. Ова инхибиција хуманог цитохрома изазива хепатотоксичност, док се остали нежељени ефекти углавном испољавају у гастроинтестиналном систему. Ова суспензија слабо продире кроз крвно-мождану баријеру и не препоручује се за лечење менингитиса код људи. Због проблема са биорасположивошћу и фармакокинетиком, 2013. године је избачен са листе одобрених лекова за лечење системске микозе (Food and Drug Administration, FDA) (Guptan et al., 1994; Kathiravan et al., 2012; Shafiei et al., 2020).



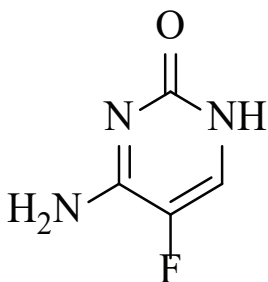
Слика 5. Структура кетоконазола

ФЛУЦИТОЗИН

Флуцитозин представља антимикотик који делује инхибиторно на синтезу нуклеинских киселина (Слика 6). Први пут је развијен као антиканцерски лек, али је доказано да има и антимикотичка својства, те се користио као антимикотички агенс. Доказано је да има фунгистатичку активност против гљивица рода *Candida*. Не користи се као монотерапија, јер се врло брзо развија резистенција на овај лек,

док већина филаментних гљива не садржи ензиме који служе за активацију овог једињења (цитозин пермеазу, тимидилат синтазу). Углавном се користи као помоћна терапија у комбинацији са АмБ. Комбинована терапија овог молекула коришћена је за лечење криптококног менингитиса, кандидијазе, хромикозе, аспергилозе и феохифомикозе централног нервног система.

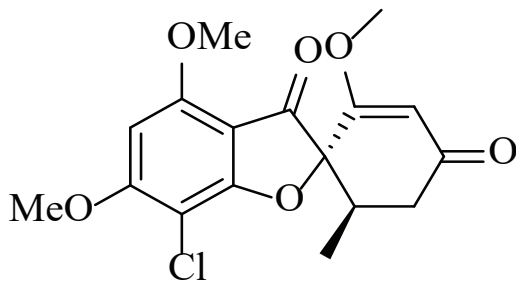
Нежељени ефекти које овај лек испољава су гастроинтестинални (мучнина, повраћање, дијареја), кожни (осип, еритем, пруритус), као и они који укључују нервни систем (главобоља, поспаност, вртоглавица) итд (Gupta et al., 1994; Pfaller et al., 2002; Odds et al., 2003; Kathiravan et al., 2012).



Слика 6. Структура флуцитозина

ГРИЗЕОФУЛВИН

Гризеофулвин (Слика 7) је изолован 1939. године из плесни *Penicillium griseofulvum*. Он је први антимикотик за који се сматрало да је селективан за микозне ћелије (Gupta et al., 1994; Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005; Kathiravan et al., 2012), на које делује на различите начине: супримира синтезу нуклеинских киселина и митозу ћелије, узрокује морфогенетске промене и спречава агрегацију микротубула. Има фунгистатичко и антиинфламаторно дејство, а најчешће се користи против дерматофитских гљивица због могућности да се у високој концентрацији нађе у кератинизованом слоју епидермиса, а испољава релативно ниску токсичност за човека (Gupta et al., 1994; Odds et al., 2003; Ruge et al., 2005).



Слика 7. Структура гризеофулвина

Користи се за лечење кожних инфекција, косе и ноктију, изазваних дерматофитима из родова *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, а није ефикасан против врста *Candida*, *Pityrosporum*, *Scopulariopsis* и *Scytalidium*. Нежељени ефекти обухватају главобољу

и гастроинтестиналне симптоме. Контраиндикације могу изазвати хепатоцелуларну инсуфицијенцију. Алергијске реакције на овај антимикотик јављају се у 5-7 % случајева. Гризеофулвин није канцероген за људе, а не препоручује се употреба овог лека током трудноће (Gupta et al., 1994).

РЕЗИСТЕНТНОСТ ГЉИВИЦА НА АНТИМИКОТИКЕ

Резистенција гљивичних микроорганизама може бити стечена и унутрашња. Стечена резистенција настаје када се микозне врсте третирају неким антимикотичким агенсима, на које постају резистентне, а јавља се код скоро свих главних микозних патогена. Што се тиче унутрашње резистенције, она представља генетску предиспозицију која искључује активност неког антимикотичког агенса. Посматрано на молекуларном нивоу, резистенција се може испољити на три начина:

- Смањењем ефективне концентрације лека,
- Променом мета на које лек делује,
- Метаболичким заобилазницама.

Смањење ефективне концентрације лека се постиже на неколико начина: активационим изласком честица лека из ћелије гљивица помоћу транспортних протеина који лек избацују из ћелија, биосинтезом веће количине ензима при чему лек не може сваки молекул ензима да блокира, и формирањем биофилма - заштитног полисахаридног слоја или слоја ћелија који отежава продор лека у унутрашње слојеве колонија ћелија гљивица. Протеини из ћелија гљивица, мете на које делују неки лекови, углавном се мењају мутирањем, тако да антимикотичко средство више не може да инхибира дати ензим (Ngo et al., 2016).

Огранак за микотичке болести при центрима за контролу и превенцију болести (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) спровео је испитивања о гљивицама рода *Candida* на подручју Балтимора и савезне државе Конектикат. Откривено је да је резистенција флуконазола за неке сојева врсте *Candida* (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) ниска, док за друге достиже и до 50 % (*Candida kursei*, *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*). *Candida kursei* показује унутрашњу резистенцију на флуконазол, а показује и смањену осетљивост на АмБ. Сличне резултате показао је и итраконазол (De Backer et al., 2002; Kathiravan et al., 2012). Налазимо се у ери у којој се брзо појављује резистенција на већ постојеће антимикотичке лекове, због чега је неопходно пронаћи нова, безбедна и ефикасна антимикотичка средства за борбу против микозних патогена (Ngo et al., 2016).

ЗАКЉУЧАК

Не постоји идеалан антимиотик. Код свих антимиотика постоје контраиндикације које су праћене дејством лекова и на хумане ћелије. С обзиром на то да антимиотичка средства углавном делују на молекуле који изграђују ћелијски зид микозних ћелија, а како и гљивице и људи представљају еукариоте, ови агенси делују и на хумане ћелије, јер поседују сличне или исте молекуле које имају и гљивице, а која су места деловања ових лекова. То значи да антимиотици у мањој или већој мери делују и на ћелије пацијента. Међутим, модификацијом већ постојећих лекова може се утицати на то да антимиотици делују у што мањој мери на хумане ћелије, тј. да буду селективни за микозне ћелије и на тај начин спрече контраиндикације. Поред контраиндикација, које представљају проблем, и даље није дизајниран молекул који би деловао на све врсте гљивичних инфекција. Појава резистенције је такође велики проблем који још увек није у потпуности решен.

Abstract

HOW TO GET RID OF FUNGI

Dorđe D. JANKOVIĆ, Jovana A. AJDUKOVIĆ,
Faculty of Science, Novi Sad

Antifungal agents represent chemical compounds which are used as therapeutics for various fungal infectious diseases. In this paper, we represent pathogenic fungal organisms as well as selected representatives of antimycotics and their mechanisms of action. We also answer the question, whether the selected antifungal compounds are ideal medicaments, or if research of new compounds is necessary.

Keywords: *antimycotics, ergosterol biosynthesis, Candida species, azoles, fungal resistance*

ЛИТЕРАТУРА

Al-Wabli, R. I., Al-Ghamdi, A. R., Primsa, I. P., Ghabbour, H. A., Al-Agamy, M. H., Joe, I. H., & Attia, M. I. (2018). (2 E)-2-[1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(1 H -imidazol-1-yl)propylidene]- N -(4-methoxyphenyl)hydrazinecarboxamide: Synthesis, crystal structure, vibrational analysis, DFT computations, molecular docking and antifungal activity. *Journal of Molecular Structure*, 1166, 121-130. doi:10.1016/j.molstruc.2018.04.017

Bossche, H. V., Koymans, L., & Moereels, H. (1995). P450 inhibitors of use in medical treatment: Focus on mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics*, 97 (1), 79-100. doi:10.1016/0163-7258(95)00011-5

Choi, H., Kim, J. H., Seong, H., Lee, W., Jeong, W., Ahn, J. Y., Jeong, S. J., Ku, N. S., Yeom, J. S., Kim, Y. K., Kim, H. Y., Song, Y. G., Kim, J. M., & Choi, J. Y. (2016). Changes in the utilization patterns of antifungal agents, medical

cost and clinical outcomes of candidemia from the health-care benefit expansion to include newer antifungal agents. *International Journal of Infectious Diseases*, 83, 49-55. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.039

Crowley, P. D., & Gallagher, H. C. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *Journal of Applied Microbiology*, 117, 611-617. doi:10.1111/jam.12554

De Backer, M. D., Van Dijck, P., & Luyten, W. H. M. L. (2002). Functional Genomics Approaches for the Identification and Validation of Antifungal Drug Targets. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2 (2), 113-127. doi:10.2165/00129785-200202020-00004

Denning, D. W., Anderson, M. J., Turner, G., Latgé, J.-P., & Bennett, J. W. (2002). Sequencing the *Aspergillus fumigatus* genome. *The Lancet Infectious Diseases*, 2 (4), 251-253. doi:10.1016/s1473-3099(02)00243-8

Diasio, R. B., Bennett, J. E., & Myers, C. E. (1978). Mode of Action of 5-fluorocytosine. *Biochemical Pharmacology*, 27, 703-707. doi:https://doi.org/10.1016/0006-2952(78)90507-5

Dumollard, C., Bailly, S., Perriot, S., Brenier-Pinchart, M. P., Saint-Raymond, C., Camara, B., Gangneux, J. P., Persat, F., Valot, S., Grenouillet, F., Pelloux, H., Pinel, C., & Cornet, M. (2016). Prospective Evaluation of a New *Aspergillus* IgG Enzyme Immunoassay Kit for Diagnosis of Chronic and Allergic Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54 (5), 1236-1242. doi:10.1128/jcm.03261-15

Georgopapadakou, N. H. (1998). Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Current Opinion in Microbiology*, 1 (5), 547-557. doi:10.1016/s1369-5274(98)80087-8

Gupta, A. K., Sauder, D. N., & Shear, N. H. (1994). Antifungal agents: An overview. Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30 (5), 677-698. doi:10.1016/s0190-9622(08)81495-8

Heeres, J., Backx, L. J. J., Mostmans, J. H., & Van Cutsem, J. (1979). Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (8), 1003-1005. doi:10.1051/jm00194a023

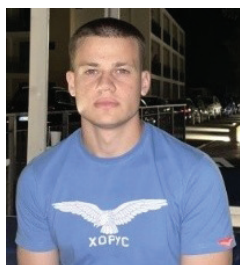
Herbrecht, R. (2004). Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *International Journal of Clinical Practice*, 58 (6), 612-624. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00167.x

Huang, Y.-S., Wang, F.-D., Chen, Y.-C., Huang, Y.-T., Hsieh, M.-H., Hii, I.-M., Lee, Y.-L., Ho, M.-W., Liu, C.-E., Chen, Y.-H., & Liu, W.-L. (2020). High rates of misidentification of uncommon *Candida* species causing bloodstream infections using conventional phenotypic methods. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120, 1179-1187. doi:10.1016/j.jfma.2020.11.002

Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., & Gadhwe, S. (2012). The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20 (19), 5678-5698. doi:10.1016/j.bmc.2012.04.045

Kelly, S. L., Lamb, D. C., Baldwin, B. C., Corran, A. J., & Kelly, D. E. (1997). Characterization of *Saccharomyces cerevisiae* CYP61, Sterol $\Delta 22$ -Desaturase, and Inhibition by Azole Antifungal Agents. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (15), 9986-9988. doi:10.1074/jbc.272.15.9986

- Letscher-Bru, V. (2003). Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 (3), 513-521. doi:10.1093/jac/dkg117
- Maertnes, J. A. (2004). History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*, 10, 1-10. doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x
- Mani Chandrika, K. V. S., & Sharma, S. (2020). Promising antifungal agents: a minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28, 115398. doi:10.1016/j.bmc.2020.115398
- Ngo, H. X., Garneau-Tsodikova, S., & Green, K. D. (2016). A complex game of hide and seek: the search for new antifungals. *MedChemComm*, 7 (7), 1285-1306. doi:10.1039/c6md00222f
- Odds, F. C., Brown, A. J. P., & Gow, N. A. R. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, 11 (6), 272-279. doi:10.1016/s0966-842x(03)00117-3
- Page, I. D., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2016). Comparison of six *Aspergillus*-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *Journal of Infection*, 72 (2), 240-249. doi:10.1016/j.jinf.2015.11.003
- Pfaller, M. A., Messer, S. A., Boyken, L., Huynh, H., Hollis, R. J., & Diekema, D. J. (2002). In Vitro Activities of 5-Fluorocytosine against 8,803 Clinical Isolates of *Candida* spp.: Global Assessment of Primary Resistance Using National Committee for Clinical Laboratory Standards Susceptibility Testing Methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46 (11), 3518-3521. doi:10.1128/aac.46.11.3518-3521.2002
- Podust, L. M., Poulos, T. L., & Waterman, M. R. (2001). Crystal structure of cytochrome P450 14 α -sterol demethylase (CYP51) from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with azole inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 (6), 3068-3073. doi:10.1073/pnas.061562898
- Richardson, K., Cooper, K., Marriott, M. S., Tarbit, M. H., Troke, P. F., & Whittle, P. J. (1990). Discovery of Fluconazole, a Novel Antifungal Agent. *Reviews of infectious diseases*, 12, S267-S271. doi:10.1093/clinids/12.Supplement_3.S267
- Ruge, E., Korting, H. C., & Borelli, C. (2005). Current state of three-dimensional characterisation of antifungal targets and its use for molecular modelling in drug design. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26 (6), 427-441. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.09.006
- Schein, J. E. (2002). Physical Maps for Genome Analysis of Serotype A and D Strains of the Fungal Pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Genome Research*, 12 (9), 1445-1453. doi:10.1101/gr.81002
- Shafei, M., Peyton, L., Hashemzadeh, M., & Foroumadi, A. (2020). History of the development of Antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104240. doi:10.1016/j.bioorg.2020.104240
- Sheng, C., & Zhang, W. (2011). New Lead Structures in Antifungal Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18 (5), 733-766. doi:10.2174/092986711794480113
- Wilopo, B. A. P., Hunter, E. S., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2020). Optimising the cut-off of the Bordier *Aspergillus* IgG ELISA for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of Microbiological Methods*, 176, 106021. doi:10.1016/j.mimet.2020.106021
- Wu, Z., Wang, L., Tan, L., Wu, J., Chen, Z., Hu, M. (2020). Diagnostic Value of Galactomannan in Serum and. *Journal Pre-proof*, 99, 115274. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115274



Владислав МАРКОВИЋ

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Е-пошта: vladislavmarkovic.bh@gmail.com

ХРОМ: МЕТАЛ СА ВИШЕ (ТОКСИ) ЛИЦА

ИЗВОД

Хром (Cr) је хемијски елемент из 6. групе периодног система. То је тврд метал сивкастоплаве боје и високог сјаја. У саставу легура повећава њихову чврстоћу и отпорност на корозију. Хром је открио 1797. године Луј Никола Воклен (фра. Louis-Nicolas Vauquelin) током експеримената са материјалом познатим као сибирска црвена оловна руда, односно минерал крокоит (PbCrO₄). Зелена боја смарагда, серпентина и фуксита, као и црвена боја рубина, потичу од малих количина јона хрома у овим минералима. Назив елемента хром потиче од грчке речи *chrōmos*, што значи боја, и указује на изражене различите боје једињења хрома. Фокус овог чланка је

на значају хрома за организам и свакодневни живот човека.

Кључне речи: метал, хром, оксиди хрома

УВОД

Хром је 17. елемент по заступљености у Земљиној кори. У природи се најчешће налази у стабилним облицима Cr(III) и Cr(VI), при чему је тровалентни хром знатно мање токсичан и представља есенцијални елемент за људски организам (Zhirkovich, 2011). У једињењима хром има више валентних стања: двовалентни [Cr(II)], тровалентни [Cr(III)], петовалентни [Cr(V)] и шестовалентни [Cr(VI)] хром. Cr(III) има важну улогу као кофак-

тор у функционисању инсулина и доприноси регулацији метаболизма глукозе и липида. Због тога се његове соли широко користе у медицини, исхрани и спортској суплементацији (Pereira, 2021). Насупрот томе, шестовалентни хром је изузетно токсичан и канцероген, заступљен у индустријским отпадним водама. Може да изазове тешка оштећења плућа, јетре, бубрега, као и поремећаје у пробавном систему човека. Cr(VI) се индустријски производи оксидацијом Cr(III) и користи се у процесима производње челика, хромирања (других) метала, заваривања, фарбања и обраде дрвета. Због тога су отпадне индустријске воде главни извор контаминације пијаће воде овим отровним обликом хрома, посебно из електрогалаванских, расхладних и металуршких постројења. У води Cr(VI) постоји у различитим хемијским облицима, као што су хромат (CrO_4^{2-}), дихромат ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$), хидрогенхромат (HCrO_4^-) и хромна киселина (H_2CrO_4), а присутни облик зависи од рН вредности раствора. Истраживања су показала да се током редукције Cr(VI) у хелијским процесима формирају комплекси Cr(V), који производе хидроксилне радикале ($\cdot\text{OH}$) и зато доводе до оштећења ДНК. То додатно потврђује канцерогени потенцијал овог метала. Такође, студије указују да индустријски загађивачи и загађујуће супстанце попут хрома, кадмијума и арсена, доприносе повећаној појави различитих врста карцинома, нарочито у областима са високим нивоима ових метала у животној средини (Prasad et al., 2021). Једињења хрома имају велику примену у хемијској индустрији, за штављење коже, у електрохемијским процесима, штампи и бојењу, али и као састојци лекова и катализатора.

ФИЗИЧКА И ХЕМИЈСКА СВОЈСТВА ХРОМА

Хром је сјајан метал, сивкастоплаве боје, високе температуре топљења (1907°C) и температуре кључања (2671°C). То указује на његову термичку отпорност и стабилност при високим температурама. Густина хрома је око $7,19\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, што га чини релативно „тешким“ металом. Хром је веома тврд и ломљив метал, што доприноси његовој употреби у легурама које захтевају отпорност на хабање и механичке напоре. Његова површина је сјајна и рефлектујућа (Слика 1), што га чини атрактивним за декоративну употребу и површинске премазе.

Хром у једињењима постоји у више оксидационих стања, најчешће +2, +3 и +6, мада су позната и стабилна једињења са оксидационим стањима хрома +1, +4 и +5. То омогућава разноврсне хемијске реакције хрома и једињења хрома, и примену у индустрији и лабораторији. На пример, хром лако реагује са флуором, стварајући хром(VI)-флуорид, док у присуству разблажене хлороводоничне киселине полако реагује ослобађајући хром(II) јоне и водоник.



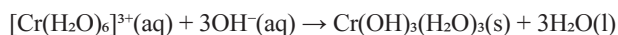
Слика 1. Кобалт-хром легура се користи и у стоматолошким ординацијама (https://www.beautyzir.com/blogs/news/advantages-of-cobalt-chromium-alloy-in-dental-applications?srltid=AfmBOoptIvrUv5Ts80w80SqvfX1yL4YG8thy_Mf7Kooq-z73N7igfc8)

Хром формира и различите халиде, као што су трихлорид (CrCl_3) и трифлуорид (CrF_3), као и оксиде, попут зеленог хром(III)-оксида (Cr_2O_3) и црвеног хром(VI)-оксида (CrO_3). Оксидационо стање +6 карактеришу хроматни (CrO_4^{2-}) и дихроматни ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) јони, који су, редом, жуте и наранџасте боје, и сматрају се врло токсичним и канцерогеним. С друге стране, једињења тривалентног хрома углавном су стабилна, зелене или љубичасте боје, и често формирају стабилне координационе комплексе, попут хексааквахром(III)-јона $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$.

Реакција таложења хром(III)-хидроксида (Слика 2) у воденом раствору описује се хемијском једначином:



Слика 2. Формирање хром(III)-хидроксида (<https://woelen.homescience.net/science/chem/solutions/crIIoh-1.jpg>)



Добијени талог је желатинозан и зелене боје, што је карактеристично за тровалентни хром.

Електронска конфигурација хрома одступа од Ауфбаовог принципа у 3d подљусци, у циљу постизања стабилније електронске конфигурације. Ова карактеристика хрома утиче на његову хемијску реактивност и способност формирања разноврсних једињења, укључујући и органометална једињења у оксидационим стањима +1, +2, +4 и +5.

УПОТРЕБА ХРОМА

Хром је кључни елемент у металургији, где се највише користи као састојак за производњу нерђајућег челика, алатног челика и суперлегура. Додавањем хрома постиже се повећана отпорност материјала на корозију, што омогућава њихову примену у захтевним индустријским условима (Callister & Rethwisch, 2018; Davis, 1994). Његова способност да формира танак, али чврст слој оксида на површини метала, спречава даљу оксидацију метала и продужава век трајања производа (Fontana, 2005). Због високе температурне отпорности, хром се користи и у производњи магнезијум-хром цигли (Слика 3), које се примењују као ватростални материјали у пећима за металургију (Callister & Rethwisch, 2018; Davis, 1994).



Слика 3. Изглед магнезијум-хром цигле
(<https://www.rsnewrefractory.com/product/magnesia-chrome-brick/>)

Хромитни песак (главна компонента је FeCr_2O_4) служи за израду калупа у ливницама, посебно за ливење неметала. Једињења хрома, нарочито оксиди хрома, познати су по свом интензивном зеленом, жутом, црвеном или наранџастом пигменту, који се користи у бојама, керамици и текстилној индустрији (Callister & Rethwisch, 2018; Davis, 1994).

Хром(III)-оксид (Слика 4) је познат по изузетној отпорности на хабање и корозију, због чега се широко користи у индустријским премазима и за заштиту алата и машина које раде у тешким условима (Greenwood & Earnshaw, 1997).

Једињења хрома налазе велику примену у хемијској индустрији, за штављење коже, у електро-

хемијским процесима, штампи и бојењу, али и као састојци лекова и катализатора (Fontana, 2005). Хромирање, односно наношење танког слоја хрома на металне површине, користи се да би се продужио век трајања металних делова, да би се смањило њихово трошење и спречила корозија, што је од значаја за машинску и аутомобилску индустријску производњу (Callister & Rethwisch, 2018; Davis, 1994).



Слика 4. Хром(III)-оксид (Cr_2O_3)

Хром је посебно значајан у индустрији магнетних медија, где се хром(IV)-оксид користи у њиховој производњи, због боље коерцитивности¹ и трајности у поређењу са гвожђе(III)-оксидним тракама. У аутомобилској индустрији, хром(III)-оксид се користи у кочионим облогама и плочицама, где његова отпорност на високе температуре и абразију доприноси сигурности возила. У ваздухопловној индустрији, хром у легури са алуминијумом и хром(III)-оксид у превлаци ефикасно штите критичне делове мотора и турбина од оксидације и корозије при екстремним температурама. У нафтној индустрији, хром(III)-оксид се примењује на цевима и другој опреми, како би се заштитила од хемијских утицаја и абразивног хабања током бушења и транспорта сировина. У керамици и стаклу, хром(III)-оксид даје постојане зелене нијансе производима, а његова отпорност на топлоту и хемијске агенсе омогућава производњу високо-квалитетних производа (Greenwood & Earnshaw, 1997). Различите примене хрома и његових једињења приказане су на Слици 5.

Хром(III)-оксид има примену у индустрији као каталитички носач. На пример, може се наћи у неким катализаторима за синтезу метанола или пречишћавање издувних гасова, где доприноси већој ефикасности и дуговечности катализатора. Његова механичка и хемијска својства чине га погодним и за заштитне превлаке у захтевним окружењима, попут нафтне индустрије. Користи се у катализаторима за пречишћавање ваздуха, где помаже у смањењу емисије штетних гасова попут оксида азота и сумпора. У пречишћавању воде, хром(III)-оксид учествује у катализовању реакција ради уклањања органских загађујућих супстанци и јона тешких метала у води, чинећи воду сигурнијом за употребу. Такође, хром(III)-оксид се користи и у производњи енергетски ефикасних грађевинских материјала, који помажу

¹ Интензитет спољног магнетног поља потребан да би се материјал потпуно демагнетисао.

у смањењу потрошње енергије и емисије гасова са ефектом стаклене баште (Callister & Rethwisch, 2018).

исхраном, али је важно да је не користе особе склоне ниском шећеру у крви (Emsley, 2011).



Слика 5. Примене хрома у металургији и аутомобилској индустрији

(<https://powder.samaterials.com/what-is-chromium-powder-used-for.html>; <https://coastalmetals.com/service/stainless-steel/>; <https://www.doublestonesteel.com/blog/metal-blog/the-origins-and-applications-of-chromium/>)

ХРОМ И МИ

Хром има значајну улогу у метаболизму глукозе и инсулина, због чега је проучаван као суплемент (додатак исхрани) у терапији поремећене хомеостазе глукозе и дијабетеса типа 2. Клиничке студије, укључујући насумична контролисана испитивања, показале су да дозе хром(III)-пиколината од 1000 μg дневно могу значајно смањити ниво глукозе у крви, као и ниво HbA_{1c} (глуконовани хемоглобин), што је маркер дугорочне контроле садржаја шећера у крви. Ипак, резултати оваквих студија су често контрадикторни, те се не може са сигурношћу препоручити суплементација хромом за дијабетичаре. Неки налази сугеришу да особе са тежим облицима инсулинске резистенције и лошијом гликемијском контролом имају бољи одговор на суплементацију хромом. Америчка асоцијација за дијабетес тренутно не препоручује хром као рутински додатак исхрани, јер нема довољно чврстих доказа о његовој ефикасности за регулисање хомеостазе глукозе у крви.

Хром у организму човека углавном постоји као тровалентни облик, есенцијалан минерал у траговима, потребан за правилну регулацију метаболизма угљених хидрата и липида. За разлику од токсичног шестовалентног облика, тровалентни хром се уноси у тело храном (Слика 6), где помаже хормону инсулину у његовој функцији. Наиме, хром побољшава дејство инсулина, тј. улазак глукозе у ћелије. На тај начин помаже одржавање нормалног нивоа шећера у крви. Повећава и ниво липопротеина велике густине, тј. ниво тзв. доброг холестерола, истовремено смањујући ниво укупног холестерола и ризик од кардиоваскуларних болести. Модерни стилови исхране, који укључују претежно прерађену (индустријску) храну, могу довести до мањка овог минерала у телу, што може повећати ризик од дијабетеса, гојазности и кардиоваскуларних болести. Осим поремећаја нивоа шећера у крви, недостатак хрома може се манифестовати и кроз умор, слабију отпорност костију, проблеме са кожом и смањеном концентрацијом. Суплементација хромом, нарочито у облику хром(III)-пиколината, користи се код дијабетичара, спортиста и особа са неадекватном

У погледу безбедности, тровалентни хром има ниску токсичност, са слабом апсорпцијом у гастроинтестиналном тракту, што га чини релативно безбедним за употребу као додатка исхрани. Тровање овим обликом је ретко, али код појаве првих симптома (иритација коже и дигестивне сметње) треба се обратити лекару (Klaassen, 2013). С друге стране, шестовалентни хром, који се углавном производи индустријски, има високу токсичност и представља здравствени ризик, нарочито за раднике у индустријским постројењима за производњу боја, галванизацију (скуп електрохемијских метода наношења металног слоја на површину предмета) и прераду коже. Излагање шестовалентном хромом може изазвати јаке иритације слузокоже носа, кожне алергије и респираторне проблеме. Шестовалентни хром је класификован као канцероген за плућа и желудац. У општој популацији, највећи ризик од изложености овом облику хрома долази од дуванског дима и контаминиране воде, као и земљишта у индустријским подручјима (Klaassen, 2013).



Слика 6. Неке од намирница богате Cr^{3+} (биоактивним) обликом хрома

(<https://proteinbox.rs/suplementacija/hrom-ka0-suplement-mocan-mineral-iz-senke/>)

Студије су показале да је оштећење молекула ДНК једна од главних токсичних последица изложености шестовалентном хромом, независно од начина излагања (кожа, плућа, гутање). Када се шестовалентни хром нађе у телу, производи слободне радикале који могу директно оштетити ДНК, што може довести до пре-

кида ћелијског циклуса и развоја тумора. Конкретно, плућна изложеност доводи до инфламације (запаљенски процеси), оштећења ткива, а дугорочно може изазвати и рак плућа. Унос једињења хрома путем контаминираних воде може формирати хром-ДНК адукте, што је повезано са оштећењем генетског материјала и повећаним ризиком од рака желуца. Алергијске реакције и дерматитис су карактеристични за излагање шестовалентном хрому преко коже (Слика 7). Промене у ћелијском циклусу повезане су са респираторним ефектима инхалације једињења, док су поремећаји у биосинтези рибозома и ћелијској адхезији у вези са карциногенезом. Код повећаног уноса шестовалентног хрома откривени су и поремећаји у биосинтези нуклеотида и функцији јетре (Shin et al., 2023).

Занимљиво је да се хром све чешће разматра и у контексту менталног здравља. Показано је да суплементација хром(III)-пикколином може допринети побољшању симптома депресије, нарочито код особа са атипичном депресијом и инсулинском резистенцијом (Davidson et al., 2003). Једна од теорија за објашњење ових ефеката је да хром утиче на серотонинске и допаминске путеве у мозгу, што може имати стабилизујући ефекат на расположење људи (Docherty et al., 2005). У појединим клиничким испитивањима показано је да хром може смањити симптоме емоционалног преједања (недостатак самоконтроле, негативне емоције, досада или осећање празнине) и помоћи код контроле телесне масе код особа са поремећајима расположења. Ово указује на потенцијалну вишеструку корист овог елемента, не само за метаболичко, већ и за ментално здравље човека (Brownley et al., 2015).

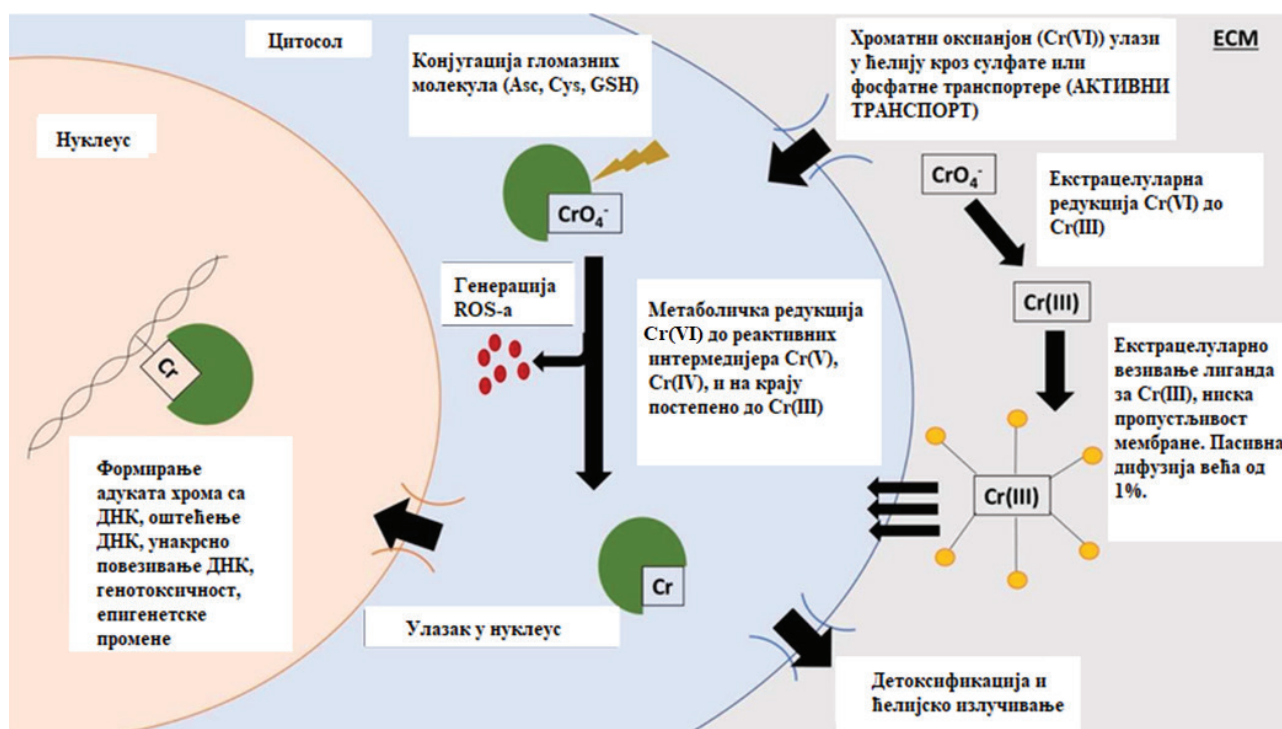


Слика 7. Дерматитис услед изложености коже шестовалентном хрому (https://www.researchgate.net/figure/Hexavalent-chromium-allergic-dermatitis_fig1_351230438)

ТОКСИКОКИНЕТИКА И ТОКСИКОДИНАМИКА ХРОМА

Токсикокинетика („кретање и судбина токсина”) и токсикодинамика („механизам дејства токсина”) хрома значајно зависе од његовог хемијског облика, најчешће тровалентног [Cr(III)] и шестовалентног [Cr(VI)] облика, као и од начина излагања организма једињењима хрома. Шестовалентни хром се лако апсорбује у организм путем респираторног тракта, гастроинтестиналног система и коже, због своје високе растворљивости у води и афинитета за ћелијске мембране. Тровалентни хром има знатно нижу стопу апсорпције, нарочито кроз дигестивни тракт, пошто је он слабије растворљив и везује се за протеине у цревима, што ограничава његов прелазак у крвоток (O’Flaherty 1995). Након уласка у ћелију (Слика 8), Cr(VI) се брзо редукује у цитосолу у Cr(III) облик, преко интермедијарних оксидационих стања, као што су Cr(V) и Cr(IV), уз стварање реактивних кисеоничних врста које могу изазвати оксидативни стрес, оштећење ДНК, протеина и липида, што све заједно води до испољавања токсичних и мутагених ефеката хрома (Minigaliyeva et al., 2014). Cr(III), мање токсични облик хрома, има склоност да се везује за нуклеинске киселине и ћелијске протеине, што може ометати процесе репликације и транскрипције молекула ДНК, изазивати формирање стабилних адуката ДНК и РНК, тако и оштећења генетског материјала (Zhang et al., 2022). Апсорпција и дистрибуција хрома у организму зависе од дужине и интензитета излагања, при чему се Cr(VI) облик брзо транспортује до циљних ткива (плућа, јетра и бубрези), где се врши његова редукација и детоксикација (Santos et al., 2022). Главни органи за метаболизам (биотрансформацију) и излучивање једињења хрома су јетра и бубрези, а елиминација се углавном обавља путем урина, при чему се овај метал претежно избацује из тела у облику тровалентног хрома (Reif & Murray, 2024).

Са биолошке стране, токсичност хрома се манифестује кроз механизме оксидативног стреса, оштећење ћелијских мембрана и дисфункције митохондрија, као и активацију путева унутар ћелије за апоптозу и инфламацију, што нарочито погађа респираторни систем, јетру, бубреге и имунолошки систем (Wilbur et al., 2012). Због сложених интеракција хрома са ћелијским компонентама, он може изазвати акутне и хроничне токсичне ефекте, укључујући мутације, карциногенезу и оштећења виталних органа, што је нарочито изражено код излагања организма шестовалентном облику хрома. С друге стране, тровалентни хром је у малим количинама неопходан за регулацију метаболизма глукозе и липида, али у већим може имати и токсичне ефекте, због чега је неопходно пратити и контролисати излагање овом елементу у индустријским и медицинским контекстима (Reif & Murray, 2024).



Слика 8. Општи механизми уноса хрома у ћелију и „судбина” хрома унутар ћелије (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6737927/figure/F1/>)

ЗАКЉУЧАК

Хром је елемент од изузетног значаја у индустрији и у биолошким системима (Callister & Rethwisch, 2018; Davis, 1994). У људском организму, тровалентни хром регулише метаболизам глукозе и липида, делујући као кофактор инсулина, хормона панкреаса. Хром налазимо у траговима у телу, а његов унос је могућ кроз храну попут интегралних житарица, пивског квасца, броколија или грожђа. Иако је дефицит хрома реткост, он може довести до умора, поремећаја нивоа шећера у крви и кардиоваскуларних проблема. Суплементација хром(III)-пиколиноматом, у дози од 1000 μg дневно, може побољшати гликемијску контролу код неких пацијената са дијабетесом типа 2, али она није званично препоручена (Emsley, 2011). Тровалентни хром има ниску токсичност и слабо се апсорбује, али се у већим количинама, или код дуготрајног уноса, могу јавити непожељни ефекти, најпре на кожи. Супротно томе, шестовалентни хром је високо токсичан и канцероген за тело човека, нарочито код инхалационог излагања у индустријском окружењу (Klaassen, 2013). Токсикокинетички, шестовалентни хром се лакше апсорбује преко плућа и дигестивног тракта него тровалентни хром, а у телу се редукује до Cr(III) облика, при чему настају слободни радикали (Santos et al., 2022). Што се тиче токсикодинамике, Cr(VI) облик интерагује са ћелијским компонентама, оштећује молекуле ДНК, ремети ћелијски циклус и може довести до мутација и карциногенезе са метастазама (Reif & Murray, 2024). Због тога је неопходно пажљиво контролисати излагање организма једињењима хрома, посебно у индустријским условима (Wilbur et al., 2012).

Напомена: Овај чланак проистекао је из семинарног рада на изборном предмету *Токсиколошка биохемија* (<https://www.chem.bg.ac.rs/predmeti/424B2.html>).

Abstract

CHROMIUM: A METAL WITH MANY (TOXIC) FACES

Vladislav MARKOVIĆ, University of Belgrade – Faculty of Chemistry

Chromium (Cr) is a chemical element from group 6 of the periodic table, a hard steel-grey metal with a high lustre, used in alloys to increase strength and corrosion resistance. Chromium was discovered by Louis-Nicolas Vauquelin in 1797 during experiments with a material known as Siberian red lead ore, specifically the mineral crocoite (PbCrO_4). Vauquelin obtained chromium(VI) oxide (CrO_3) by mixing crocoite with hydrochloric acid (HCl). The green colour of emeralds, serpentine, and chrome mica, as well as the red colour of rubies, originates from the presence of small amounts of chromium ions. The name of the element chromium derives from the Greek word *chrō-mos*, meaning „colour”, referring to the vivid and diverse colours exhibited by chromium compounds. The focus of this article is on the importance of chromium for the body and everyday life of humans.

Keywords: metal, chromium, chromium oxides

ЛИТЕРАТУРА

- Brownley, K. A., Boettiger, C. A., Young, L., & Cefalu, W. T. (2015). Dietary chromium supplementation for targeted treatment of diabetes patients with comorbid depression and binge eating. *Medical hypotheses*, 85 (1), 45–48. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.03.020>
- Callister, W. D., & Rethwisch, D. G. (2018). *Materials Science and Engineering: An Introduction*. Hoboken, NJ: Wiley.
- Davidson, J. R., Abraham, K., Connor, K. M., & McLeod, M. N. (2003). Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial. *Biological psychiatry*, 53 (3), 261–264. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01500-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01500-7)
- Docherty, J. P., Sack, D. A., Roffman, M., Finch, M., & Komorowski, J. R. (2005). A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *Journal of psychiatric practice*, 11 (5), 302–314. <https://doi.org/10.1097/00131746-200509000-00004>
- Emsley, J. (2011). *Nature's building blocks: An A–Z guide to the elements* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Fontana, M. G. (2005). *Corrosion engineering* (3rd ed.). McGraw-Hill.
- Greenwood, N. N., & Earnshaw, A. (1997). *Chemistry of the elements* (2nd ed.). Butterworth-Heinemann.
- Islam, M. M., Mohana, A. A., Rahman, M. A., Rahman, M., Naidu, R., & Rahman, M. M. (2023). A Comprehensive Review of the Current Progress of Chromium Removal Methods from Aqueous Solution. *Toxics*, 11(3), 1–32. <https://doi.org/10.3390/toxics11030252>
- Klaassen, C. D. (Ed.). (2013). *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (8th ed.).
- Minigaliyeva, I. A., Katsnelson, B. A., Privalova, L. I., Gurvich, V. B., Panov, V. G., Varaksin, A. N., Makeyev, O. H., Sutunkova, M. P., Loginova, N. V., Kireyeva, E. P., Grigoryeva, E. V., Slyshkina, T. V., Ganebnykh, E. V., & Grebenkina, S. V. (2014). Toxicodynamic and Toxicokinetic Descriptors of Combined Chromium (VI) and Nickel Toxicity. *International Journal of Toxicology*, 33 (6), 498–505. <https://doi.org/10.1177/1091581814555915>
- Mungall J. E. (2007). 3.21 - Magmatic Ore Deposits. In H. D. Holland and K. K. Turekian (Eds). *Treatise on Geochemistry* (pp. 1–33). Pergamon. ISBN 9780080437514, <https://doi.org/10.1016/B978-008043751-4/00232-7>
- O'Flaherty, E. J. (1995). Chromium Toxicokinetics. In R. A. Goyer and M. George Cherian (Eds). *Toxicology of Metals* (pp. 215–228). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79162-8_10
- Pereira, S.C., Oliveira, P.F., Oliveira, S.R., Pereira, M.d .L. & Alves, M.G. (2021). Impact of Environmental and Lifestyle Use of Chromium on Male Fertility: Focus on Antioxidant Activity and Oxidative Stress. *Antioxidants*, 10, 1365. <https://doi.org/10.3390/antiox10091365>
- Prasad, S., Kumar Yadav, K., Kumar, S., Gupta, N., Cabral-Pinto, M. M. S., Rezaia, S., Radwan, N., & Alam, J. (2021). Chromium contamination and effect on environmental health and its remediation: A sustainable approaches. *Journal of Environmental Management*, 285, 112174. <https://doi.org/10.1016>
- Reif, B. M., & Murray, B. P. (2024). *Chromium Toxicity*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Santos, F. C. F., Verweij, R. A., van Gestel, C. A. M., & Amorim, M. J. B. (2022). Toxicokinetics of Chromium in *Enchytraeus crypticus* (Oligochaeta). *Toxics*, 10 (2), 82. <https://doi.org/10.3390/toxics10020082>
- Shin, D. Y., Lee, S. M., Jang, Y., Lee, J., Lee, C. M., Cho, E. M., & Seo, Y. R. (2023). Adverse Human Health Effects of Chromium by Exposure Route: A Comprehensive Review Based on Toxicogenomic Approach. *International journal of molecular sciences*, 24 (4), 3410. <https://doi.org/10.3390/ijms24043410>
- Wilbur, S., Abadin, H., Fay, M., Yu, D., Tencza, B., Ingerman, L., Klotzbach, J., & James, S. (2012). *Toxicological Profile for Chromium*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US).
- Zhang, X., Li, Y., Wang, Z., Chen, J., & Liu, H. (2022). Toxicological effects, environmental biogeochemistry and remediation of hexavalent chromium in water and soils. *Science of the Total Environment*, 828, 159868. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159868>
- Zhitkovich, A. (2011). Chromium in Drinking Water: Sources, Metabolism, and Cancer Risks. *Chemical Research in Toxicology*, 24, 1617–1629. [dx.doi.org/10.1021/tx200251t](https://doi.org/10.1021/tx200251t)





ВЕСТИ *из* *за* ШКОЛЕ



Даница РАШИЋ, Саша ХОРВАТ, Тамара РОНЧЕВИЋ,
Душица РОДИЋ

Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет,
Нови Сад

Е-пошта: danica.veselinović@gmail.com, sasa.horvat@dh.uns.ac.rs,
tamara.hrin@dh.uns.ac.rs, dusica.milenkovic@dh.uns.ac.rs

ЗНАЧАЈ ХЕМИЈСКИХ САДРЖАЈА ЗА ОБРАЗОВНЕ ПРОФИЛЕ СРЕДЊЕ МЕДИЦИНСКЕ СТРУКЕ

ИЗВОД

Хемија, као и друге природне науке, има велики утицај на развој медицине. Међутим, у постојећем образовном систему средњих школа медицинске струке примени знања из хемије није дата велика пажња и садржај наставног програма хемије се не повезује са практичним делом струке. Хемија је предмет који чини основу за даље учење стручних предмета у области здравства, те сходно томе, медицински и други сродни факултети, као услов за упис захтевају адекватно знање управо из овог предмета. Улога професора у школама здравствене струке, поред основа науке јесте и повезивање садржаја хемије са клиничким садржајима. Сви наведени разлози за потребом разумевања хемијских појмова, указују на јасну корелацију са струком медицинска сестра-техничар, па се поставља питање да ли ће најновије реформе овог смера и смањивање фонда часова хемије овом профили помоћи у даљем школовању и разумевању струке.

Сврха овог истраживања јесте да утврди повезаност садржаја хемије са садржајем стручних предмета смера медицинска сестра-техничар, кроз анализу наставног плана за образовни профил медицинска сестра-техничар након најновије реформе. Такође, у раду је урађена и анализа заступљености хемијских садржаја у обавезно-стручним предметима овог профила. Планирано је да се у наставку ове студије истражи како је спроведена реформа утицала на квалитет знања и повезивања садржаја хемије са стручним предметима, и да ли је предзнање из хемије које су ученици имали пре реформе било успешније за изучавање наставних јединица стручних предмета у којима се прожимају хемијски садржаји.

Кључне речи: реформа хемијског образовања, наставни садржаји, план и програм

УВОД

У свакодневном животу сусрећемо се са потребама познавања и разумевања савременог доба, које са собом носи научно-технолошки напредак и почетак информатичке ере. Савремено доба створило је разноврсне прилике за ширење знања, а развој науке је свакако неопходан фактор када говоримо о напретку друштва.

Хемија, као и друге природне науке, имала је велики утицај на развој медицине. Корисници медицинских услуга, и шира јавност, па чак и професори, ученици, и родитељи, често нису свесни улоге и значаја хемије као научне дисциплине за здравствену струку, што доприноси томе да се не препознаје значај квалитетног образовања у области природних наука за медицинску струку. Забрињавајуће је недовољно разумевање функционисања људског организма, где се у сваком сегменту могу применити закони хемије и сагледати својства и улога једињења важних за раст, развој и функционисање организма. Унос квалитетних намирница важан је фактор физичког и менталног развоја, психичке уравнотежености, доброг здравља и радне способности људи, што указује на важност проучавања састава, структуре и својстава животних намирница, као и начина њихове разградње у организму. Преносиоци инфективних болести, узроци многих тровања, суплементи који се користе као додаци исхрани, алкохолна и безалкохолна пића, вода, со и многе друге супстанце које свакодневно користимо не могу заобићи улогу хемије. Познавање основа хемије потребно је како би се схватило функционисање лекова и витамина. Улога хемије огледа се и у синтези и испитивању нових медицинских препарата.

Добро разумевање хемије је веома важно за студије медицине, али и студије ветерине, стоматологije, биомедицинских наука, фармације и многе друге. Да би се створио добар основ за наведене студије, важан је приступ настави хемије у средњим стручним школама медицинске струке. Као последица наглог технолошког развоја, пре свега у медицини, неопходно је да се наставни планови, програми и начини из-

вођења наставе осавременују. Сходно томе, наставни план и програм треба реформисати тако да у ученицима пробуди истраживачки дух и омогући логичко самостално закључивање. На тај начин, ученици би били више заинтересовани за нова искуства и не би имали бојазан да користе и примене стечена знања у пракси. Такође, и професор је тај који мора бити спреман за стално усавршавање, проширивање знања, да прати савремене трендове у образовању, да познаје потребе ученика, да размењује искуства са другим колегама и да се прилагођава захтевима нових реформи. Наставни програми хемије треба да буду измењени са циљем да се подигне квалитет знања и вештина ученика, као и да се ученици активно укључе у наставни процес. Знања која ученици треба да добију из хемије свакако треба да буде у складу са потребама занимања за које се школују.

У постојећем образовном систему средњих школа медицинске струке примени знања из хемије није дата велика пажња, и наставни програм хемије се не повезује са практичним делом струке. Готово да нема међупредметних компетенција, нема повезивања садржаја хемије са садржајима других предмета, како општеобразовним тако и стручним, нити повезивања са струком за коју се ученици медицинских школа припремају. У најновијем процесу реформе хемије, готово у свим смеровима који постоје у школама медицинске струке, губи се позиција хемије, а то резултира тренутним стањем у школама: знање ученика је прилично лоше и несистематизовано, активност ученика је сведена на минимум, јавља се отпор према хемији као наставном предмету те ученици сматрају да им овај предмет није потребан за струку.

Имајући у виду све наведено, урађена је анализа наставног плана за све образовне профиле средње стручне школе у области Здравство и социјална заштита. Поред анализе наставног плана, урађена је и анализа заступљености хемијских садржаја у обавезно-стручним предметима свих профила у овој области рада.

АНАЛИЗА НАСТАВНОГ ПЛАНА ЗА ОБРАЗОВНИ ПРОФИЛ МЕДИЦИНСКА СЕСТРА-ТЕХНИЧАР

Правилником о наставном плану и програму за стицање образовања у стручној школи за подручје рада Здравство и социјална заштита, утврђује се план и програм наставе и учења општеобразовних и стручних предмета. Квалификација се стиче након успешно завршеног процеса средњег стручног образовања, у трајању од четири школске године. Достигнуће исхода програма се проверава на Матурском испиту, који спроводи средња школа (Службени гласник РС – број 7/2014).

Образовни систем Републике Србије уводи и нов пројекат „Пројекат Државне матуре”, који ће допринети унапређењу квалитета образовања као и већем учешћу у високом образовању ученика. Матура ће бити стандардизована на нивоу целе Србије, што ће омогућити објективну процену квалитета образовања. Ученици ће на овом виду завршног испита полагати испите из матерњег језика и књижевности, математике, предмета са листе општеобразовних предмета по избору за ученике гимназије, односно стручног предмета за ученике средњих стручних

Табела 1. Наставни план обавезних општеобразовних предмета за образовни профил Медицинска сестра-техничар

Обавезни општеобразовни предмети	Први разред		Други разред		Трећи разред		Четврти разред	
	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње
Српски језик и књижевност	3	105	3	105	3	105	3	90
Српски као нематерњи језик	2	68	2	70	2	70	2	60
Страни језик	2	68	2	70	2	70	2	60
Физичко васпитање	2	68	2	70	2	60	2	60
Математика	2	68	2	70	2	60	2	60
Рачунарство и информатика	2	68						
Историја	2	68						
Музичка култура	1	30						
Физика	2	68	2	70				
Географија	2	68						
Хемија	2	68						
Биологија	2	68	2	70				
Социологија					2	60		



Слика 1. Приказ годишњег фонда часова општеобразовних предмета за смер Медицинска сестра-техничар

школа и једног предмета са листе општеобразовних предмета по избору. Углавном, ученици за изборни предмет бирају предмет према условима факултета који желе да упишу након завршетка средњег образовања. Овако конципирану матуру полагаће и ученици средњих стручних школа у области Здравства и социјалне заштите, те се наставни план и програм свакако у будућности мора прилагођавати условима и захтевима овог пројекта (Пројекат Државна матура).

Наставни план и програм за образовни профил Медицинска сестра-техничар прошао је доста измена у односу на то како је некада изгледао. У Службеном гласнику, из 2014. године, дат је реформисан наставни план и програм, у коме се као сврха овог образовног профила наводи оспособљавање ученика за: спровођење поступка пријема и отпуста болесника и медикаментозно лечење болесника, спровођење дијагностичких и терапеутских поступака и спровођење примарне, секундарне и терцијарне здравствене заштите (Службени гласник РС – број 7/2014). Наставни план за овај образовни профил се састоји из листе обавезних општеобразовних предмета (Табела 1), и листе обавезних стручних предмета (Табела 2). У наставном плану је и листа изборних предмета за овај профил. Такође, дат је и недељни и годишњи фонд часова за све предмете. Велики акценат је на обавезним стручним предметима, који ће допринети усавршавању медицинских стручњака (Службени гласник РС – број 7/2015). Настава за смер Медицинска сестра-техничар се реализује кроз часове теорије, вежби и блок наставу.

Из Табеле 1 можемо видети да ученици имају највећи фонд часова, и на годишњем и на недељном нивоу, из наставног предмета српски језик и књижевност, као и да се овај предмет изучава све четири године школовања. Након овог предмета, следе страни језик, математика и физичко васпитање са по два часа недељно, у току четири школске године. Од природних наука, физика и биологија се изучавају две школске године, са фондом часова од по два часа недељно, док хемија има доста смањен фонд часова, у односу на наставни план и програм пре реформе,

те се изучава само једну годину, са недељним фондом од по два часа. Групи општеобразовних предмета припадају још рачунарство и информатика, историја, географија, социологија и музичка култура који се изучавају само у једном реду са фондом од два или једног часа недељно (Слика 1).

Из Наставног плана обавезних стручних предмета за образовни профил Медицинска сестра-техничар (Табела 2) стиче се утисак да су предмети распоређени по разредима у складу а узрастом ученика и степеном њиховог општег развоја. Предмет Здравствена нега изучава се све четири године школовања и тиме заузима водеће место по фонду часова, како на недељном тако и на годишњем нивоу.

Из упоредне анализе Табеле 1 и Табеле 2 можемо закључити да се општеобразовни предмети у школама здравствене струке проучавају у првој и другој години школовања, након чега се ученици преусмеравају на стручне предмете који ће им омогућити усвајање знања и вештина у даљем раду. Проучавањем теорије и практичним радом ученици би требало да стекну знање потребно за успешно обављање струке, али и да стекну основ за даље усавршавање и школовање на сродним факултетима.

АНАЛИЗА НАСТАВНОГ ПЛАНА ЗА НАСТАВНИ ПРЕДМЕТ ХЕМИЈА У ОБРАЗОВНИМ ПРОФИЛИМА СРЕДЊЕ МЕДИЦИНСКЕ СТРУКЕ

Хемија је општеобразовни предмет који треба ученицима да пружи знања која ће примењивати како у свакодневном животу, тако и у послу. Хемија је предмет који чини основу за даље учење стручних предмета у области здравства, те сходно томе, медицински и други сродни факултети, као услов за упис захтевају адекватно знање управо из овог предмета.

У нашем образовном систему фонд часова хемије у средњим стручним школама се континуирано смањује. Тако је изучавање хемије у средњим школама медицинске струке доста промењено након реформе. Овај предмет тренутно се изучава у првој или

Табела 2. Наставни план обавезних стручних предмета за образовни профил Медицинска сестра-техничар

Обавезни стручни предмети	Први разред		Други разред		Трећи разред		Четврти разред	
	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње	Недељно	Годишње
Анатомија и физиологија	4(т)	136(т)						
Прва помоћ		60(б)						
Латински језик	2(т)	68(т)						
Здравствена нега	2(т)+2(в)	68(т)+68(в)	2(т)+3(в)	70(т)+105(в)+60(б)	1(т)+8(в)	30(т)+240(в)+210(б)	1(т)+10(в)	30(т)+300(в)+120(б)
Патологија			2(т)	70(т)				
Микробиологија			2(т)	70(т)				
Хигијена			2(т)	70(т)				
Фармакологија			2(т)	70(т)				
Здравствена психологија			2(т)	70(т)				
Инфектологија					2(т)	60(т)		
Медицинска етика			1(т)	35(т)				
Медицинска биохемија			2(т)	70(т)				
Гинекологија и акушерство					2(т)	60(т)		
Интерна медицина					2(т)	60(т)	2(т)	60(т)
Хирургија					2(т)	60(т)	2(т)	60(т)
Неурологија					1(т)	30(т)		
Педијатрија							2(т)	60(т)
Психијатрија							1(т)	30(т)
Предузетништво							2(т)	60(т)

*(т-теорија, в-вежбе, б-блок настава)

другој години, у зависности од образовног профила. Ученици након завршетка средњег образовања, са овако скраћеним фондом часова, имају недовољно развијено знање и разумевање садржаја хемије, што им отежава даље школовање и усавршавање. Услед тога већина ученика који желе да наставе образовање на факултетима где се хемија полаже на пријемном испиту, додатно се припрема за то на часовима ван школе.

У образовном профилу Медицинска сестра-техничар, хемија као општеобразовни предмет, изучава се једну школску годину, са фондом часова од по два теоријска часа недељно. Фонд часова хемије је доста смањен након реформе 2014. године, што смо приказали у Табели 3.

Пре реформе из 2014. године хемија се изучавала у првом, другом и трећем разреду (општа, неорганска и органска хемија), са по два часа недељно, а у четвртном разреду су ученици похађали предмет Медицинска биохемија чији је садржај повезан са наставним садржајем хемије (Службени гласник РС-број 002/1993).

У реформисаном наставном плану и програму настава хемије изгледа овако: хемија се изучава једну годину, у првом разреду, са фондом часова од по два часа недељно (Слика 2). Дакле, у једној години треба обрадити, утврдити и проверити знање из области опште, неорганске и органске хемије. Планирани број

часова је мали да би наставници ученицима пренели квалитетно знање. Ученици не могу да приме велики број података за тако кратко предвиђено време, посебно узимајући у обзир колико је хемија захтеван и апстрактан предмет. То резултује лошијем знањем ученика и незаинтересованошћу ученика за активно учење овог предмета.

Садржај наставних тема је доста непрецизан и нема повезивања садржаја са другим предметима, како општеобразовним тако и стручним, чиме би ученицима било олакшано даље учење и повезивање хемије са струком. У наставном плану, за смер Медицинска сестра-техничар, од укупног броја часова (68 теоријских часова), број часова одређених за садржаје опште хемије је 37, за садржаје неорганске и органске хемије 29 часова, док је за садржаје наставне теме Хемијски аспекти загађивања животне средине одређено 2 часа.

На самом почетку изучавања садржаја хемије, јако је битно функционално повезивање наставних садржаја као и корелација са садржајима осталих наставних предмета, а највише са самом струком. Тиме се обезбеђује допуњавање садржаја и повезивање у смислену целину, што значајно утиче на квалитет саме наставе, јер води развоју когнитивних способности ученика (Rodić i sar., 2020).

Табела 3. Фонд часова за образовни профил Медицинска сестра-техничар пре и након реформе смера

Образовни профил: Медицинска сестра-техничар		
Наставни предмет	Хемија - општеобразовни предмет	Хемија - изборни општеобразовни предмет Хемија биомолекула - изборни општеобразовни предмет
Тренутни фонд часова и разред	2 часа недељно (68 теоријских часова годишње), први разред Службени гласник РС-број 7/2014	2 часа недељно (60 теоријских часова годишње), трећи или четврти разред Службени гласник РС-број 7/2014
Фонд часова пре реформе и разред	2 часа недељно (70 теоријских часова годишње), први разред 2 часа недељно (70 теоријских часова годишње), други разред 2 часа недељно (70 теоријских часова годишње), трећи разред Службени гласник РС-број 002/1993	*Није било изборних предмета

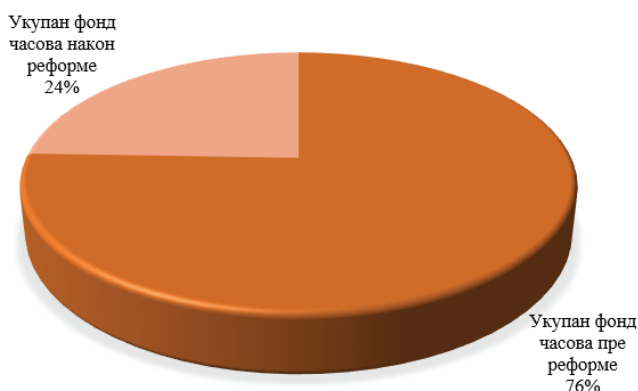
Ученици имају могућност да у трећем или четвртм разреду бирају хемију као изборни предмет. Из праксе можемо донети закључак да се доста ученика овог смера опредељује за овај предмет, јер увиђају значај хемије за даље школовање. Међутим, наставни план и програм за хемију као изборни предмет се доста разликује у односу на то како изгледа за обавезан предмет, те се неретко дешава да ученици не схвате озбиљност предмета и већу пажњу усмеравају на стручне предмете који захтевају већу ангажованост.

Природно-математичког смера гимназије (Службени гласник РС-број 004/2020).

АНАЛИЗА ЗАСТУПЉЕНОСТИ ХЕМИЈСКИХ САДРЖАЈА У ОБАВЕЗНО-СТРУЧНИМ ПРЕДМЕТИМА

У оквиру смера Медицинска сестра-техничар један од стручних предмета који се изучава све четири године школовања јесте Здравствена нега

ОДНОС УКУПНОГ ФОНДА ЧАСОВА ХЕМИЈЕ ПРЕ И НАКОН ИЗМЕНЕ НАСТАВНОГ ПЛАНА И ПРОГРАМА



Слика 2. Однос укупног фонда часова хемије пре и након реформе образовног профила Медицинска сестра-техничар (у анализи је узет фонд часова хемије као обавезног општеобразовног предмета)

Ако се осврнемо на пројекат Државне матуре, ученици који изаберу хемију као изборни општеобразовни предмет, у току школовања у стручним школама, ускраћени су за велики број часова квалитетне наставе/учења. У Табели 4 дат је преглед броја часова хемије овог образовног профила, након чега смо направили поређење са бројем часова хемије

(Baljžović i sar., 1991). У поменутом уџбенику, који се тиче здравствене неге деце и одраслих, у првом делу говори се о деловању бројних фактора на здравље људи, а као незаобилазни фактор аутори наводе и деловање животне и радне средине, утицај хране и воде („постоји јасан однос стања здравља и начина уноса и разградње хране и уношења довољне

Табела 4. Фонд часова хемије смера Медицинска сестра-техничар и Природно-математичког смера гимназије

Смер	Прва година	Друга година	Трећа година	Четврта година
Медицинска сестра-техничар (Медицинска школа)	68 теоријских часова годишње	Нема часова хемије	*60 часова годишње (изборни предмет)	*60 часова годишње (изборни предмет)
Природно-математички смер (Гимназија)	74 теоријска часа годишње	74 теоријска часа, 37 часова вежби	74 теоријска часа, 37 часова вежби	66 теоријских часова

количине воде у организам”), као и друге чиниоце који се могу повезати са хемијом као наставним предметом. Деловање лекова и других медицинских препарата, као примарна здравствена заштита, свакако се не може разумети без предзнања из хемије.

У трећем делу истог уџбеника (Baljžović i sar., 1991), који се бави хигијенско-техничком и противепидемијском заштитом у здравственим организацијама, аутори посебну пажњу посвећују заштити радника, па се говори о штетним утицајима запаљивих, отровних, корозивних супстанци. Такође, говори се о хемијским методама дезинфекције где се наводи дејство алкохола, јода, калијум-перманганата, халогених елемената, органских једињења живе и других. Стерилизација се може вршити кувањем, у аутоклаву, сувом топлотом, хемијским средствима, стерилизација етилен-оксидом. Контрола стерилизације се обавља физичко-хемијским методама. У вежби 4 у оквиру предмета Здравствена нега, наводе се технике стерилизације, где ученици примењују антисептична средства (једињења бора, сребро-нитрат, алкохол, риванол, сапуне, јод), а предзнање из хемије свакако је потребно како би разумели на који начин ће ова средства деловати.

У четвртм делу овог уџбеника, у поглављу *Болничка соба*, ученици проучавају деловање кисеоника и угљен-диоксида на стање болесника, уче о размени гасова, влажности ваздуха и дејству загађеног ваздуха на физичко и психичко стање болесника.

У другом разреду смера Медицинска сестра-техничар користи се уџбеник *Здравствена нега 2* (Роровић i Богровић, 1992а). У поглављу *Медицинско-шестерајске радње*, говори се о врсти, чувању и деловању лекова. Лекови су супстанце органског и неорганског порекла, а да би ученици разумели деловање лека морају познавати хемијски састав самог лека и његову растворљивост. Аутори уџбеника пажњу усмеравају и на дехидратацију организма, као вид губитка воде и електролита, а кроз наставну јединицу Електролити и електролитичка дисоцијација ученици уче о сличним концептима у оквиру опште хемије. Раствори су такође доста заступљени у овом поглављу (кристалоидни физиолошки раствор, Рингер-ов раствор, глукоза, Глукосалин у процентном саставу 2 % и 5 %), па се

од ученика очекује квалитетно предзнање набројаних појмова. Исто тако, од ученика се захтева да буду упознати са појмовима изотоничан, хипотоничан и хипертоничан раствор, колоидни раствори. У делу *Уношење лекова преко орјана за дисање*, говори се о инхалацијама, аеросолима, суспензијама.

У делу *Лабораторијска дијагностика*, садржаји из Хемије су доста заступљени што се огледа у следећем:

- Крв и његова улога (кисеоник; нутријенти: глукоза, аминокиселине, липиди; угљендиоксид);
- Биохемијске анализе крви (антикоагулантна средства: хепарин, натријум-цитрат, ЕДТА, амонијум-хепарин, калијум-оксалат);
- Протеини, фибриноген, електролити, хипернатријемија, хипонатријемија, хиперхлоремеја, хипохлоремеја и друге;

У трећем разреду ученици се упознају са здравствено-васпитним радом, па се у уџбенику *Здравствена нега 3* (Роровић i Богровић, 1992б), налази део који се односи на алкохолизам, наркоманију, психоактивне супстанце, никотин, а за њихово разумевање важно је предзнање које ученици имају из хемије. Важно је да ученици имају одговор на питања: шта је алкохол, каква је његова растворљивост, каква му је брзина деловања, којим хемијским реакцијама подлеже, каква је структура никотина и како он делује на организам, које су психоактивне супстанце и њихови називи. Затим, ученици обнављају неке делове који су везани за градиво друге године, као што су мере заштите у лабораторији и дијагностици.

У уџбенику *Здравствена нега 4* (Putniković i sar., 1993), у Поглављу *Урјенина стања у инфекцијологији*, говори се органским оштећењима мозга, где се наводе ацидоза, хипогликемија, интоксикација алкохолом, психоактивним супстанцама. Хепатичка кома је последица нагомилавања амонијака и супстанци сличне хемијске структуре. Уремичка кома настаје услед нагомилавања киселих супстанци у крви и електролитичког дисбаланса. Дужност медицинске сестре јесте да познаје и разуме својства поменутих супстанци, да зна рН вредности, да приликом дехидратације пацијента користи растворе који садрже јоне натријума, калијума, хлора.

У поглављу *Уренина стања* у психијатрији посебну пажњу треба обратити на то да су готово све супстанце које изазивају зависно стање пацијента углавном природне или синтетичке дроге и алкохол. Токсиколошки најзначајнији алкохоли су метанол и етанол, па је и улога медицинске сестре-техничара (како наводе аутори) препознавање дејства ових супстанци, те се поново враћамо на значај хемије за ову струку.

ЗНАЧАЈ ХЕМИЈСКИХ САДРЖАЈА ЗА ОБРАЗОВНЕ ПРОФИЛЕ МЕДИЦИНСКЕ СТРУКЕ

Задаци и дужности медицинске сестре-техничара су разнолики и веома обимни. Све до сада наведене чињенице о повезаности хемије и медицинске струке, указују на неопходност доброг знања хемије како би се квалитетно обављали задаци струке. Да би се то знање успоставило, а тиме обезбедили предуслови за успешан наставак школовања и усавршавање, потребно је уложити доста труда и рада.

Велики изазов стављен је пред професоре у средњим школама здравствене струке. Прво, многи ученици ове струке нису свесни пуног обима научне основе свог будућег професионалног рада, и стога не опажају велики значај хемије и других природних наука за обављање професије. Други проблем који се јавља јесте да готово све школе здравствене струке предмете који имају научну основу реализују у првој години, остављајући сво клиничко искуство за другу и касније године. Резултат тога је повећање осећаја неповезаности садржаја хемије са струком, а самим тим се смањује мотивација ученика за учење. Стога, улога професора у школама здравствене струке, поред пружања основа науке које ученици треба да усвоје и савладају, јесте и повезивање садржаја хемије са клиничким садржајима.

На Универзитету у Сан Франциску, спроведено је истраживање са циљем да се прикаже колики је значај хемије за струку Медицинска сестра-техничар, али и да се ученици мотивишу за даље учење. Осмишљен је курс на коме су обрађени основни принципи опште, органске хемије и биохемије. Ученицима је дат лабораторијски графикон на коме су биле јасно приказане вредности одређених анализа које се рутински спроводе приликом пријема пацијената. Графикон приказује опсеге вредности концентрација одређених јона и једињења који су значајни за клиничку дијагнозу и терапију. Ту спадају јони калцијума, неоргански фосфор, глукоза, уреа, мокраћна киселина, холестерол, укупни протеини, лактат-деhidрогеназа и друго. На основу резултата истраживања указано је на јасну везу између разумевања хемијске природе и физиолошког значаја супстанци које улазе у састав људског тела, чиме је потврђена веза хемије са струком Медицинска сестра-техничар (Jones, 1976).

ЗАКЉУЧАК

Хемија је имала огроман утицај на развој медицине. Довољно је навести само неколико открића која то илуструју. Откриће пеницилина и његова широка употреба спасили су преко двеста милиона живота. Натријум-хлорид је важан за одржавање равнотеже електролита у организму. Аспирин, ацетилсалицилна киселина, један је од првих синтетичких лекова који има широку примену почев од лечења грознице и gripa па до спречавања срчаног удара, шлога и деменције. Прогестин који се користи као орално контрацептивно средство и многи други препарати, само су део хемије.

Сврха овог рада била је да утврди повезаност садржаја хемије са стручним предметима смера Медицинска сестра-техничар, у средњој школи здравствене струке. Јасно је да постоји очигледна повезаност хемије са здравственом струком. Учење језика хемије, размишљање о супстанцама на субмикроскопском нивоу, решавање задатака у области хемије и многе друге активности које се одвијају на часовима хемије, треба да подстичу ученике да уче хемију и да је примењују у својој струци.

Значајно је истаћи да би промена садржаја хемије који се уче у школама здравствене струке вероватно допринела повећању мотивације ученика и бољој корелацији са стручним предметима, чиме би се негативан став према хемији као наставном предмету смањило. Ово су питања која би у будућности свакако требало разматрати.

Abstract

THE IMPORTANCE OF CHEMICAL CONTENT FOR EDUCATIONAL PROFILES OF THE SECONDARY MEDICAL SCHOOL

Danica RAŠIĆ, Saša HORVAT, Tamara RONČEVIĆ, Dušica RODIĆ, Faculty of Sciences, University of Novi Sad

Chemistry, like other natural sciences, has a huge impact on the development of medicine. In the existing education system of secondary schools, little attention is given to the application of chemistry knowledge and the curriculum is not associated with the practical part of the profession. Chemistry is a subject that forms the basis for further learning of vocational subjects in the field of healthcare, and accordingly, medical and other related faculties, as a condition for enrollment require adequate knowledge from this subject. The role of teachers in these schools is to link the content of chemistry to clinical content in addition to the basics of science. All of the reasons for understanding chemical terms, they correspond with the nurse-technician's profession, and

the question is whether the latest reforms to this profession and the reduction of the classes will help further educate and understand the profession.

The purpose of this research is to determine the connection between the contents of chemistry with professional subjects directed by a nurse-technician. With all the facts in mind, an analysis of the curriculum for the educational profile of Nurse-Technician was conducted following the latest reform. Also, an analysis of the representation of chemical content in mandatory-professional subjects of this profile has been done. This study is designed to further explore how the latest reform of the curriculum and program of this subject has affected the quality of knowledge and association of chemistry content with vocational subjects, and whether the knowledge from the chemistry students had prior to the reform was more successful in studying the teaching units of professional subjects in which chemical content is studied.

Keywords: chemistry education reform, teaching content, curriculum

ЛИТЕРАТУРА

- Baljozović A., Kostić S., Baljozović N. (1991). *Zdravstvena nega 1*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Jones, T.H.D. (1976). Providing Relevance in Chemistry for Nursing Students. *Journal of Chemical Education*, 53 (9), 58, <https://doi.org/10.1021/ed053p581>
- Popović R., Borović P. (1992). *Zdravstvena nega 2*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Popović R., Borović P. (1992). *Zdravstvena nega 3*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Projekat Državna matura. <https://matura.edu.rs/projekat-drzavne-mature/>
- Putniković B., Terzić M., Mazić S., Alimpić M., Marković S. (1993). *Zdravstvena nega 4*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
- Rodić D., Segedinac, M, Rončević T. (2020). *Metodika nastave hemije 1*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad.
- Službeni glasnik RS-broj 002/1993
- Službeni glasnik RS-broj 7/2014
- Službeni glasnik RS-broj 7/2015
- Službeni glasnik RS-broj 004/2020

