



'25

ХЕМИЈСКИ ПРЕГЛЕД

год. 66

бр. 6 (децембар)

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 6
(December)

Publisher
SERBIAN CHEMICAL SOCIETY
Belgrade/Serbia, Karnegijeva 4

број 6
децембар

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

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

Web site: <https://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

Кристина МИЛИСАВЉЕВИЋ, Жико МИЛАНОВИЋ
Kristina MILISAVLJEVIĆ, Žiko MILANOVIĆ
ИНТЕГРИСАНИ ПРИСТУП ДИЗАЈНИРАЊУ
АНТИОКСИДАНАСА СА ВИШЕСТРУКОМ БИОЛОШКОМ
АКТИВНОШЋУ – CADMA-CHEM ПРОТОКОЛ
*INTEGRATED APPROACH TO DESIGNING
ANTIOXIDANTS WITH MULTIPLE BIOLOGICAL
ACTIVITIES – CADMA-CHEM PROTOCOL* _____ 142

Бранислав КОКИЋ
Branislav KOKIĆ
ОДАБРАНИ НАПРЕЦИ У ОРГАНСКОЈ ХЕМИЈИ
У ДРУГОМ КВАРТАЛУ 2025. ГОДИНЕ
*SELECTED ADVANCEMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY
PUBLISHED IN THE SECOND QUARTER OF 2025* _____ 157

Петар МАРИНКОВИЋ
Petar MARINKOVIĆ
ХИПЕРБАРИЧНА КОМОРА, СПОРТ И ЗДРАВЉЕ
HYPERBARIC CHAMBER, SPORTS AND HEALTH _____ 160

ВЕСТИ ИЗ / за ШКОЛЕ

Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Кристина ПИСКУЛИЋ,
Невена МИХАИЛОВИЋ, Јована БУГАРИНОВИЋ,
Филип СТАШЕВИЋ, Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ
*Sladana ĐORĐEVIĆ, Kristina PISKULIĆ,
Nevena MIHAILOVIĆ, Jovana BUGARINOVIĆ,
Filip STAŠEVIĆ, Jelena ĐURĐEVIĆ NIKOLIĆ*
НОВОГОДИШЊА ХЕМИЈСКА ЧАРОЛИЈА
NEW YEAR'S CHEMISTRY MAGIC _____ 167

ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ СА СВЕЧАНЕ СКУПШТИНЕ
СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА _____ 175



УВОДНИК

Драги читаоци *Хемијског прегледа*,

Пред вама је шести број часописа у 2025. години и тренутак да сумирамо шта смо урадили у 2025. години и шта би требало да поправимо у 2026.

Савремена образовна ситуација у Србији јасно показује да су системске промене нужност, а не избор, уколико желимо друштво засновано на знању, научном мишљењу, технолошком развоју и одрживој будућности. Образовање мора да буде усмерено на развој функционалних знања, критичког и креативног мишљења, научне писмености и одговорног доношења одлука. За то је потребан наставни процес који подстиче смислено учење, истраживање и повезивање научних садржаја са реалним животом и професионалним делатностима, прилагођен различитим ученицима и њиховим потенцијалима. Носиоци тих важних процеса, наставници у основним и средњим школама и универзитетски наставници, морају да буду препознати и подржани као носиоци промена, ствараоци образовних иновација и чувари квалитета образовања. С погледом ка 2026. години, време је да се направе конкретни кораци ка образовању које оснажује појединце и доприноси одговорном и одрживом развоју нашег друштва.

Због мултифакторске природе кардиоваскуларних, неуродегенеративних, метаболичких и малигних обољења, као и инфламаторних стања расло је интересовање за мултифункционалне лекове – молекуле способне да истовремено делују на више патолошких механизма. Важан корак у развоју таквих једињења је примена рачунарских метода за њихов дизајн. О рачунарски потпомогнутом дизајну мултифункционалних антиоксиданаса, заснованом на хемијским својствима, протоколу под називом CADMA-Chem (Computer-Assisted Design of Multifunctional Antioxidants), осмишљеном с циљем да идентификује одговарајуће кандидате за лечење мултифакторских болести, сазнаћете у чланку под називом *Инијетрисани ирисиди дизајнирају антиоксиданаса са вишеструком биолошком активношћу – CADMA-Chem иројкоол*, аутора **Кристине Милисављевић** и **Жике Милановића**, са Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

Бранислав Кокић са Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета изабрао је за нас шест чланака са новим резултатима у области органске хемије, објављеним у другом кварталу 2025. године. У чланку под називом *Одабрани најреци у органској*

хемији у другом кварталу 2025. године, можете да прочитате о дизајну молекула због кога се успостављају интермолекулске водоничне везе, а близина хиралног центра осигурава да се диастереомерни агрегати довољно разликују да њихови атоми имају мерљиво различита померања у НМР спектру. Поред тога, чланак колеге Кокића обухвата и два рада о синтези супер-електрофила, затим рад о новом типу каталитичке оксидације, рад о експерименталним доказима који оспоравају хипотезу о стабилизацији прелазног стања S_N2 реакције π -системом у суседству и, на крају, решење за пречишћавање уљастих супстанци из меша на великој скали.

Петар Маринковић са Универзитета у Београду – Хемијског факултета, у чланку под називом *Хипербарична комора, сјорш и здравље*, приказао је развој хипербаричне медицине, типове, принцип рада и примену хипербаричних комора, описао је физиолошке ефекте повишеног нивоа кисеоника у телу, као и примену хипербаричне терапије кисеоником у спорту и код акутних повреда. На крају, размотрио је ограничења и ризике хипербаричне терапије кисеоником.

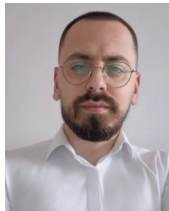
А у рубрици *Вести из/за школе* можете да сазна-те о иновативном моделу научне комуникације кроз интердисциплинарни научно-популарни перформанс „Новогодишња хемијска чаролија”. Осмишљен је и реализован од стране тима Природно-математичког факултета у Крагујевцу у саставу: **Слађана Ђорђевић**, **Кристина Пискулић**, **Невена Михаиловић**, **Јована Бугариновић**, **Филип Сташевић** и **Јелена Ђурђевић Николић**. Перформанс обједињује елементе позоришне уметности и хемијских експеримената, с циљем да деци узраста од 4 до 12 година приближи хемију као науку и основне хемијске појмове. Више о томе сазнајте у чланку под називом *Новогодишња хемијска чаролија*.

Секретари Српског хемијског друштва, **Тамара Тодоровић** и **Немања Тришовић**, припремили су *Извештај о Свечаној скупиштини Српског хемијског друштва*, одржаној 4. децембра 2025. године. У каквој свечаној атмосфери је обележено 128 година од оснивања Друштва и шта је обухватио осврт на најзначајније активности и достигнућа Друштва у току 2025. године, прочитајте у извештају.

Драгица Д. Тривић



ЧЛАНЦИ



Кристина МИЛИСАВЉЕВИЋ, Жико МИЛАНОВИЋ

Институт за информационе технологије Крагујевац, Универзитет у Крагујевцу

Е-пошта: kristina.milisavljevic@uni.kg.ac.rs, ziko.milanovic@uni.kg.ac.rs

ИНТЕГРИСАНИ ПРИСТУП ДИЗАЈНИРАЊУ АНТИОКСИДАНАСА СА ВИШЕСТРУКОМ БИОЛОШКОМ АКТИВНОШЋУ – CADMA-CHEM ПРОТОКОЛ

ИЗВОД

Мултифакторска природа савремених болести захтева агенсе који могу деловати на више патогених механизма истовремено. Поред различитих фактора који утичу на настанак болести, оксидативни стрес има кључну улогу у њиховој патофизиологији, што додатно отежава ефикасно лечење. Примена рачунарских метода у дизајну лекова омогућава брже, прецизније и економичније идентификовање потенцијалних терапијских молекула са мултифакторским деловањем, способних да истовремено утичу на више патогенетских механизма. У том контексту, CADMA-Chem протокол (*Computer-Assisted Design of Multifunctional Antioxidants*, односно Рачунарски потпомогнут дизајн мултифункционалних антиоксиданаса заснован на хемијским својствима) представља свеобухватан рачунарски оквир за рационалан дизајн мултифункционалних антиоксиданаса, који интегрише процену фармакокинетичких особина, токсичности, синтетичке доступности, антиоксидативног потенцијала и мултитаргетне активности. Протокол обухвата функционализацију полазног једињења, селекцију и филтрирање кандидата, анализу индекса реактивности и антиоксидативног потенцијала и процену њихових интеракција са биолошки значајним протеинима. У овом раду приказан је корак по корак методолошки оквир CADMA-Chem протокола, који омогућава рационалан дизајн мултифункционалних антиоксиданаса. Овај протокол представља значајан алат за брзо откривање нових биоактивних молекула и развој терапија за комплексне болести.

Кључне речи: CADMA-Chem протокол, мултифункционални антиоксиданси, рачунарски дизајн лекова, фармакокинетика

УВОД

Још од најранијих цивилизација препознато је да болести најчешће не настају деловањем једног

узрока, већ представљају последицу сложених интеракција између организма и спољашње средине. Савремена медицина потврђује да већина обољења има мултифакторску природу и да резултира међудејством генетичких, метаболичких, имунолошких и еколошких фактора (Engel, 1977; Kitano, 2002; McKeown, 2014).

Истовремено, напредак медицине довео је до продужетка животног века, али и до пораста хроничних обољења повезаних са оксидативним стресом. Овај поремећај настаје услед дисбаланса између продукције реактивних врста кисеоника и капацитета антиоксидативне одбране организма и игра значајну улогу у развоју кардиоваскуларних, неуродегенеративних, метаболичких и малигних обољења, као и инфламаторних стања (Valko et al., 2007; Reuter et al., 2010; Liguori et al., 2018).

Мултифакторска природа ових болести представља један од главних разлога ограничене ефикасности класичне монотаргетне терапије, што је довело до пораста интересовања за мултифункционалне лекове – молекуле способне да истовремено делују на више патолошких механизма. Ови агенси нуде предности у виду *једноставније терапије, смањења ризика од интеракција лекова и побољшаних синергистичких ефеката* (Hopkins, 2008).

Револуционарни корак у развоју оваквих једињења представља примена рачунарских метода за њихов дизајн. Савремени рачунарски приступи омогућавају уштеду времена и ресурса, смањење броја експеримената на животињама и прецизније моделирање комплексних биолошких интеракција (Ekins et al., 2007). Посебну пажњу заслужује протокол под називом CADMA-Chem (*Computer-Assisted Design of Multifunctional Antioxidants*, односно Рачунарски потпомогнут дизајн мултифункционалних антиоксиданаса, заснован на хемијским својствима) (Guzman-Lopez et al., 2022). Овај протокол је осмишљен са циљем да идентификује одговарајуће кандидате за лечење мултифакторских болести. Иако је првобитно осмишљен за потребе дизајна антиоксиданаса, протокол је у потпуности прилагодљив за проналажење молекула са другим здравственим ефектима. CADMA-

Chem је резултат вишегодишњих истраживања и одликује се способношћу да у обзир узима широк спектар критеријума ради избора најперспективнијих молекула (Guzman-Lopez et al., 2022).

У поређењу са другим рачунарским стратегијама које се користе за дизајн фармаколошки активних једињења, главни недостаци CADMA-Chem протокола су то што је веома захтеван за спровођење и што су неки од процеса које анализира сложени за моделирање. Са друге стране, овај протокол има следеће предности (Guzman-Lopez et al., 2022):

- не узима у обзир само интеракције лекова и рецептора, већ обрађује и друге важне хемијске карактеристике, као што су ADME својства (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање), киселинско-базне равнотеже, таутомерне равнотеже, као и понашање антиоксиданаса у присуству редокс метала, односно однос антиоксидативног и прооксидативног дејства;
- оцењује потенцијалну токсичност кандидата и њихову доступност за синтезу;
- укључује само умерене структурне модификације, што значи да се очекује да нови молекули задрже здравствене користи матичне (почетне) супстанце.

Другим речима, према доступним подацима, CADMA-Chem представља тренутно најпотпунији рачунарски протокол за дизајн мултифункционалних медицинских молекула.

КОНЦЕПТУАЛНИ ОКВИР И ТОК CADMA-CHEM ПРОТОКОЛА

Већ је наглашено да је протокол CADMA-Chem осмишљен као рачунарски оквир за рационалан дизајн мултифункционалних антиоксиданаса, са циљем да се идентификују једињења која поседују повољна фармаколошка својства и потенцијал за разноврсну биолошку активност. Основна идеја била је да се развије поступак који омогућава избор молекула са следећим пожељним карактеристикама:

- понашање слично лековима (тј. адекватна пропустљивост и биорасположивост, *drug-like*);
- ниска токсичност;
- једноставна могућност синтезе;
- способност елиминације слободних радикала;
- способност хелације метала;
- ефикасност у поправци биолошких молекула оштећених оксидативним стресом (попут липида, ДНК и протеина);
- могућност деловања на више различитих биолошких циљева (мултитаргетно понашање).

Хипотеза која лежи у основи CADMA-Chem протокола је двострука (Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023):

1. Једињења која испуњавају већину наведених критеријума требало би да покажу обећавајући

профил биолошке активности, посебно у контексту мултифакторских обољења.

2. Деривати који укључују само умерене структурне модификације у односу на полазно једињење задржавају позитивна својства полазне супстанце.

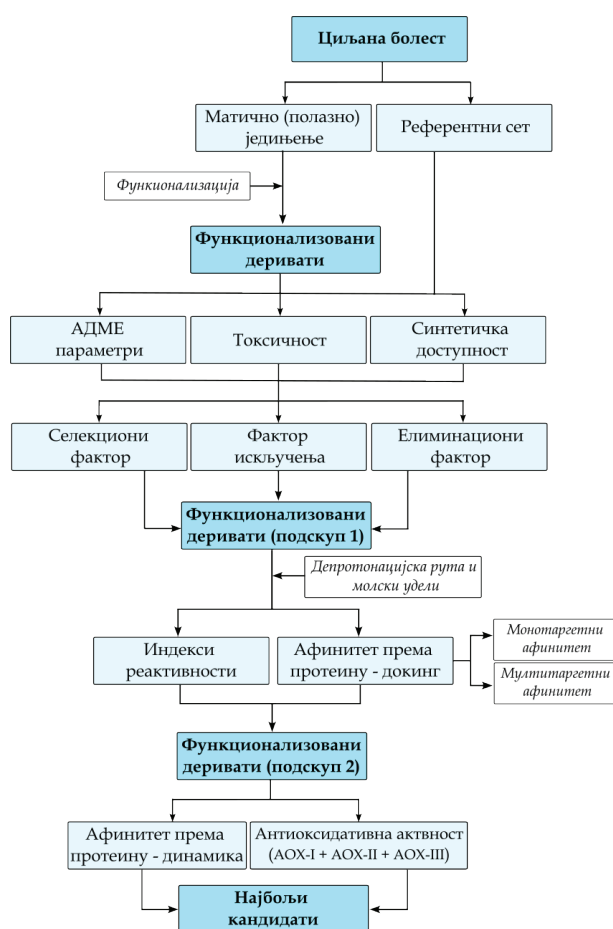
У протоколу су обухваћене три главне фазе: *функционализација кандидата, испитивање простора ирејраи* и *процена појединачног кандидата за иредвиђену намену*. Шематски приказ секвенцијалних корака протокола дат је на Слици 1, која илуструје структуру и ток CADMA-Chem приступа – од почетне идентификације циљне болести до дефинисања најперспективнијих кандидата (Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023). Овај ток је модификован ради боље интеграције испитиваних параметара, чиме је омогућено ефикасније препознавање мултифункционалних молекула. Протокол почиње *избором матичног (полазног) једињења*, заснованом на познатим антиоксидативним и другим пожељним биолошким својствима, као и *дефинисањем референцијног скупа једињења* који служи за упоредну евалуацију. У оквиру почетне фазе анализе одређују се места супституције и функционалне групе које ће се увести у структуру матичног молекула, што доводи до креирања библиотеке *функционализованих деривата* са умереним структурним модификацијама.

За све генерисане деривате процењују се *фармакокинетички параметри (ADME профил)*, *токсичност* и *синтетичка доступност*, како би се већ у овој раној фази идентификовале структуре које имају добру предклиничку подобност. На основу ових параметара израчунавају се *селекциони фактор (selection score, S^S)*, *фактор искључења (exclusion factor, S_{EC}^E)* и *елиминациони фактор (elimination score, S^E)* који омогућавају формирање првог скупа најперспективнијих једињења (*функционализованих деривата – погледати 1*). За тај подскуп се затим дефинишу депротонацијске руте кроз процену pK_a вредности и моларних фракција различитих киселинско-базних форми при физиолошком рН, што омогућава да се у разматрање узму само доминантне киселинско-базне врсте једињења у биолошком окружењу.

Следећи корак подразумева одређивање индекса реактивности, при чему се примењује концепт мапе способности антиоксиданаса за донацију електрона и водоника (*Electron and Hydrogen Donating Ability Map for Antioxidants*, eH-DAMA) која повезује енергију јонизације (*ionization energy (IE)*) и енергију дисоцијације везе (*bond dissociation energy (BDE)*). Након тога, спроводи се студија молекулског докинга са изабраним протеином. Ова анализа може бити усмерена на један циљ (монотаргетни приступ) или на више циљева (мултитаргетни приступ). Поређењем антиоксидативне активности и способности везивања за протеине идентификују се најперспективнији кандидати. Овом анализом дефинише се други подскуп функционализованих деривата (подскуп 2), који поред оптималних фармакокинетичких карактеристика, показују и висок антиоксидативни потенцијал.

На крају, за функционализоване деривате из подскупа 2 врши се свеобухватна процена њихових

антиоксидативних својстава: способност елиминације слободних радикала у одсуству редокс-метала (АОХ-I), потенцијал да делују као хелатори редокс-активних метала и тако спрече њихово учешће у генерисању реактивних врста (АОХ-II), као и ефикасност у поправци биомолекула оштећених оксидативним стресом (АОХ-III). Поред тога, анализира се афинитет према протеинима применом молекулске динамике. Наиме, за структуре које су показале најбољи инхибиторни потенцијал у молекулском докинг, спроводи се даља процена стабилности и понашања комплекса у динамичком окружењу, како би се добио реалистичнији увид у њихову способност везивања и потенцијалну ефикасност у биолошком систему.



Слика 1. Шематски приказ корака у оквиру CADMA-Chem протокола за дизајн мултифункционалних антиоксиданаса

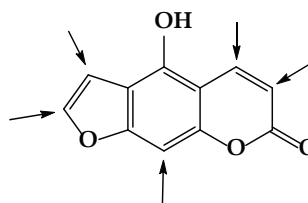
Овако структуриран протокол омогућава да се на систематичан начин идентификују и издвоје *најбољи кандидати* који истовремено испуњавају критеријуме добре фармакокинетики, ниске токсичности, синтетичке приступачности, снажног антиоксидативног капацитета и широког биолошког потенцијала. На тај начин CADMA-Chem представља моћан алат за убрзано откривање нових биолошки активних једињења, не само са антиоксидативним дејством, већ и са потенцијалом за примену у различитим терапијским контекстима.

Функционализација једињења

Функционализација матичног (полазног) једињења представља прву фазу CADMA-Chem протокола, у којој се користе постојећа сазнања о молекулима који већ поседују пожељна фармаколошка или биолошка својства, као што је антиоксидативна активност. На основу одабраног једињења, деривати се генеришу применом умерених структурних модификација, које укључују додавање највише три функционалне групе на дефинисане позиције у структури. Као функционалне групе најчешће се користе хидроксил (-OH), амина (-NH₂), сулфхидрил (-SH) и карбоксилна (-COOH) група, због њихових повољних ефеката на фармаколошки профил и биолошку активност молекула. Увођење ових група има више значајних последица:

- омогућава модулацију киселинско-базног понашања, чиме се утиче на пропорцију неутралних врста при физиолошком pH, што је важно за пропустљивост кроз липидне баријере и биорасположивост;
- може повећати активност елиминације слободних радикала кроз донирање водоника или електрона;
- унапређује способност молекула да хелира редокс-активне метале, што додатно доприноси антиоксидативном потенцијалу.

Као илустрација примене CADMA-Chem протокола, у претходно објављеном истраживању овај приступ је примењен на бергаптол (Слика 2), природно једињење познато по антиоксидативним својствима (Milanović et al., 2025). Посебна пажња је посвећена и процени потенцијала деривата да инхибирају ензим CYP3A4, који има кључну улогу у метаболизму великог броја лекова. CYP3A4 је изабран као циљна мета јер представља најзаступљенији изоензим фамилије CYP450 у људској јетри и цревима и учествује у биотрансформацији приближно половине клинички примењиваних лекова, те његова инхибиција или индукција може имати директне последице по фармакокинетику и профил интеракција лекова (Hakkola et al., 2020). Испитивање ове активности је било од посебног значаја јер инхибиција CYP3A4 може утицати на фармакокинетички профил нових једињења, њихову стабилност у организму, као и на могуће интеракције са другим лековима – што представља важан аспект у процени безбедности и ефикасности потенцијалних терапијских молекула.



Слика 2. Структура бергаптола и потенцијална места функционализације

Примењена стратегија резултирала је библиотеком од 135 деривата са супституцијама на пет позиција у молекулу, што је показало флексибилност и систематичност протокола у рационалном дизајну

молекула са побољшаним биолошким својствима, како антиоксидативним тако и инхибиторним. Оваква двострука активност – способност да истовремено делују као снажни антиоксиданси и да модулирају активност важних ензима као што је CYP3A4 – значајна је у фармаколошком смислу јер омогућава развој молекула који не само да могу пружити директну биохемијску заштиту (нпр. елиминацијом слободних радикала) већ и да утичу на метаболизам других ксенобиотика у организму, чиме се додатно унапређује њихов терапијски потенцијал и профил безбедности.

Процена фармаколошке подобности функционализованих деривата и референтног скупа

Након дефинисања циљане биолошке активности, формира се адекватан референтни скуп једињења који представља репрезентативан узорак познатих активних молекула из те области. На пример, ако је предмет истраживања неуропротективна активност, референтни сет би чинили молекули са добро документованим неуропротективним ефектима. Овај корак обезбеђује референтну основу за квантификацију и поређење својстава нових деривата. У конкретном случају, користио се референтни скуп од 27 једињења са познатим антиоксидативним својствима, чији су фармакокинетички параметри (ADME профил), токсичност и синтетичка приступачност одређени како би се обезбедила конзистентност, поузданост и репродуктивност анализе (Milanović et al., 2025).

Паралелно са формирањем референтног скупа, вршена је процена фармаколошке подобности свих генерисаних деривата – у овом примеру, анализирано је свих 135 деривата бергаптола. Процена је обухватила кључне параметре као што су ADME профил (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање), токсичност (укључујући параметре попут LD₅₀) и синтетичка приступачност, чиме је омогућено да се већ у овој раној фази открију деривати са добром предклиничком подобношћу. За процену наведених параметара коришћени су сервери као што су ADMETLab 3.0¹ (Fu et al., 2024) и SwissADME² (Bakchi et al., 2022).

Селекција и филтрирање потенцијалних кандидата

Селекција и филтрирање потенцијалних кандидата у молекулском простору или „простора претраге“ представља кључни корак у рационалном дизајну нових биоактивних једињења јер омогућава идентификацију најперспективнијих молекула у великом броју могућих деривата. Шнајдер (*Gisbert Schneider*) и Фечнер (*Uli Fechner*) (Schneider & Fechner, 2005) су истакли неколико основних принципа које је потребно узети у обзир приликом дефинисања и анализе простора претраге:

- *Мултишаржејна природа деловања*: потребно је узети у обзир да испитивано једињење најчешће делује на више биолошких циљева, а не само на један, те да и други аспекти осим афинитета везивања могу бити од значаја за њену ефикасност.

- *Позитивна ограничења синтезе*: важно је дефинисати својства која указују на већу вероватноћу да ће хемијска подгрупа садржати једињења слична лековима (нпр. повољан ADME профил, добра синтетичка доступност).

- *Негативна ограничења синтезе*: неопходно је идентификовати и „табу зоне“, односно делове простора претраге који су карактерисани непожељним структурама или својствима као што су токсичност, лоша биорасположивост или сложеност синтезе.

- *Интеграција мултициљних критеријума*: у случају када се оптимизује више параметара истовремено (нпр. фармакокинетика, токсичност и антиоксидативни потенцијал), потребно је све те захтеве интегрисати у јединствену функцију оцене која укључује тежинске факторе за сваки критеријум.

Селекциони фактор (S^S) у CADMA-Chem протоколу представља централну функцију оцењивања, чији је циљ да омогући рано препознавање најперспективнијих кандидата. У његову основу су уграђени критеријуми који описују физичко-хемијске параметре од значаја за апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и излучивање (ADME својства, S^{ADME}), токсичност (S^T) и синтетичку приступачност (S^{SA}) који су процењени применом ADMETLab 3.0 (Fu et al., 2024) и SwissADME (Bakchi et al., 2022):

$$S^S = S^{ADME} + S^T + S^{SA} \quad (1)$$

Укупно осам фактора који улазе у селекциони фактор – октанол/вода партициони коефицијент ($S^{\log P}$), број донора водоничне везе (S^{HBD}), број акцептора водоничне везе (S^{HBA}), молекулска маса (S^{MW}), моларна рефрактивност (S^{MR}), број атома који нису водоник (S^{XA}), број ротационих веза (S^{RB}) и поларна површина молекула (S^{PSA}) – омогућавају да се процени усклађеност сваког деривата са стандардним фармакокинетичким и токсиколошким захтевима, укључујући проверу испуњености Липинског правила пет (Lipinski et al., 1997), Гозовог правила (Ghose et al., 1999) и Веберовог критеријума (Veber et al., 2002). На овај начин, селекциони фактор обезбеђује да само молекули са уравнотеженим профилем подобности буду задржани за даље кораке анализе:

$$S^{ADME} = \frac{S^{\log P} + S^{HBD} + S^{HBA} + S^{MW} + S^{MR} + S^{XA} + S^{RB} + S^{PSA}}{8} \quad (2)$$

$$S^{\log P} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } -0.4 \leq \log P \leq 0.5 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (3)$$

$$S^{HBD} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } HBD \leq 5 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (4)$$

$$S^{HBA} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } HBA \leq 10 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (5)$$

$$S^{MW} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } 160 \leq M_R \leq 480 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (6)$$

¹ <https://admetlab3.scbdd.com/>

² <https://www.swissadme.ch/>

$$S^{M_R} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } 40 \leq M_R \leq 130 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (7)$$

$$S^{X_A} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } X_A \leq 70 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (8)$$

$$S^{RB} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } RB \leq 10 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (9)$$

$$S^{PSA} = \begin{cases} 1, & \text{ако је } PSA \leq 140 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (10)$$

Негативна ограничења у дизајну односе се на три додатна параметра – два која се директно односе на токсичност (Ајмсов (*Bruce N. Ames*) тест мутагености (Tejs, 2008), S^{AMES} и орална летална доза за пацове у 50 % случајева – S^{LD50}), и један за синтетичку доступност (S^{SA}):

$$S^T = \frac{S^{LD50} + S^{AMES}}{2} \quad (11)$$

Ови параметри се рачунају као логаритам количника средње вредности референтног скупа и вредности испитиваних једињења, што омогућава нормализовано поређење и идентификацију деривата са неповољним токсиколошким својствима или са великом синтетичком сложености (Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023).

$$S^{LD50} = 1 + \log \left(\frac{LD_{50}^{Re fSet}}{LD_{50}^{X_n}} \right) \quad (12)$$

$$S^{AMES} = 1 + \log \left(\frac{M^{Re fSet}}{M^{X_n}} \right) \quad (13)$$

$$S^{SA} = 1 + \log \left(\frac{SA^{Re fSet}}{SA^{X_n}} \right) \quad (14)$$

Селекциони фактор (S^S) израчунава се тако да већа вредност указује на већу вероватноћу да молекула поседује пожељна „drug-like” својства, нижу токсичност и једноставнију синтезу. Вредност S^S за сваког кандидата пореди се са вредношћу полазног (родитељског) једињења и са просечном вредношћу референтног

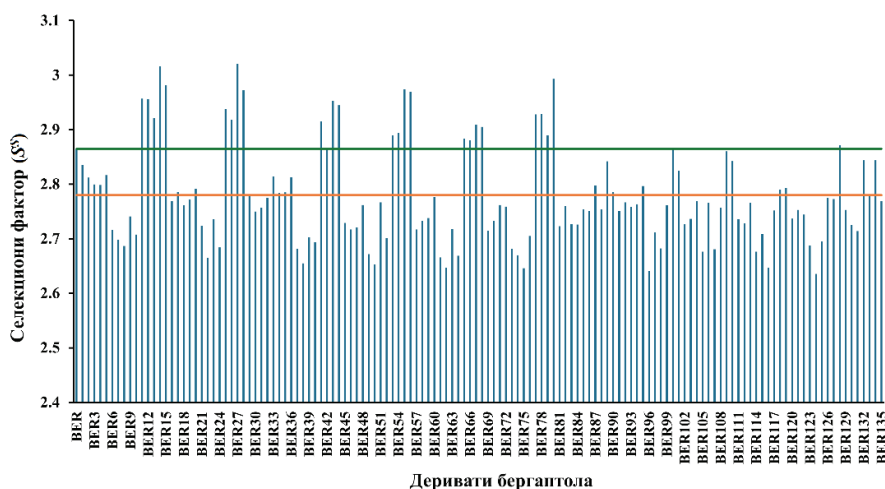
скупа, што омогућава да се идентификују деривати са побољшаним фармаколошким карактеристикама. У илустративном примеру примене CADMA-Chem протокола, направљено је 135 деривата бергаптола са супституцијама на пет различитих позиције (Слика 3) (Milanović et al., 2025).

Од укупног броја, 21 дериват (функционализовани деривати – подскуп 1) је изабран за даља испитивања на основу тога што је њихов фактор селекције био већи или приближно 2,9 (Слике 3 и 4). Управо ова вредност (2,9) одговарала је фактору селекције за матичну (полазну) структуру бергаптола, те је служила као праг за идентификацију деривата са побољшаним својствима. Ови одабрани деривати показали су значајно побољшане фармаколошке карактеристике у поређењу са осталим испитаним молекулама, потврђујући вредност и поузданост фактора селекције као корисног критеријума у процесу идентификације потенцијалних кандидата.

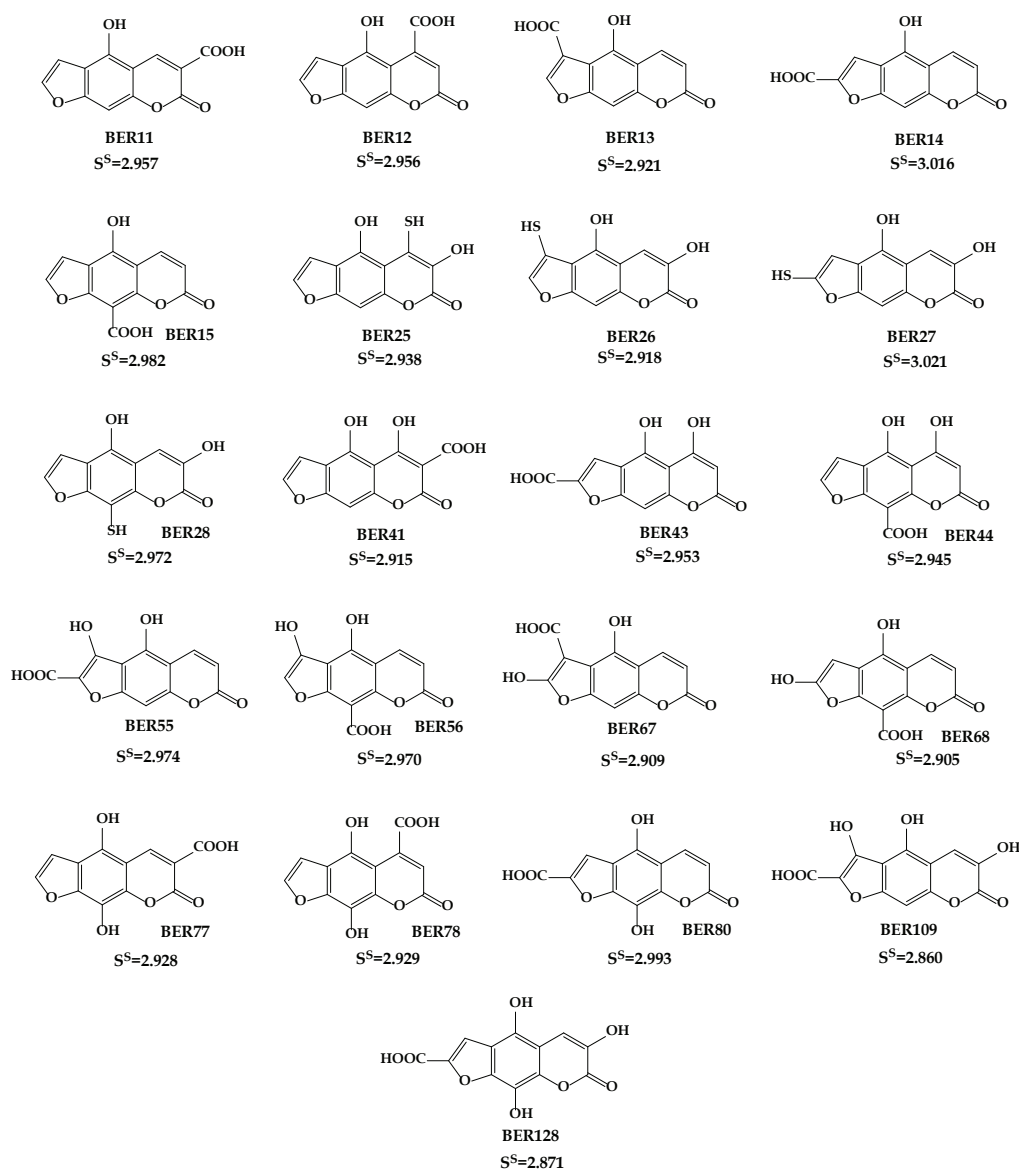
Фактор искључења је додатна метрика у оквиру CADMA-Chem протокола, која је рачуната за одабране деривате ради идентификације значајних одступања од просечних вредности утврђених у референтном скупу (outliers). Ова процена је била усмерена на кључне параметре, као што су токсичност, синтетичка приступачност и разни ADME индикатори, како би се обезбедила детаљна анализа подобности сваког деривата за даљи развој. Фактор искључења је служио као додатни валидациони корак, употпуњујући селекциони фактор идентификацијом потенцијалних outliers или изузетно перспективних кандидата. Формално, он укључује анализу више група својстава (Reina et al., 2018; Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023):

$$S_{EC}^{ADME2} = \left| \frac{\log P_{Re fSet} - \log P_{X_n}}{SD_{\log P}} \right| + \left| \frac{MW_{Re fSet} - MW_{X_n}}{SD_{MW}} \right| \quad (15)$$

$$S_{EC}^{ADME3} = S_{EC}^{ADME2} + \left| \frac{PSA_{Re fSet} - PSA_{X_n}}{SD_{PSA}} \right| + \left| \frac{A_{Re fSet} - A_{X_n}}{SD_A} \right| + \left| \frac{HB^d_{Re fSet} - HB^d_{X_n}}{SD_{HB^d}} \right| + \left| \frac{HB^a_{Re fSet} - HB^a_{X_n}}{SD_{HB^a}} \right| + \left| \frac{RB_{Re fSet} - RB_{X_n}}{SD_{RB}} \right| + \left| \frac{R_{Re fSet} - R_{X_n}}{SD_R} \right| \quad (16)$$



Слика 3. Вредности селекционог фактора (S^S) за 135 различитих деривата бергаптола: наранџаста линија представља просечну вредност, док зелена линија означава вредност за полазно једињење



Слика 4. Хемијске структуре деривата бергаптола одабраних за детаљну анализу CADMA-Chem протокола са вредностима селекционих фактора

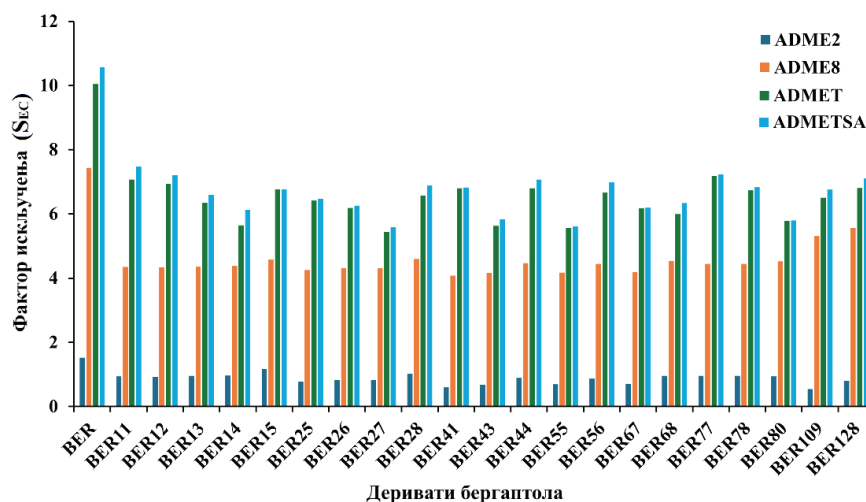
$$S_{EC}^{ADMET} = S_{EC}^{ADME8} + \left| \frac{LD_{50}^{Re/Set} - LD_{50}^{X_n}}{SD_{LD_{50}}} \right| + \left| \frac{AMES_{Re/Set} - AMES_{X_n}}{SD_{AMES}} \right| \quad (17)$$

$$S_{EC}^{ADMESA} = S_{EC}^{ADMET} + \left| \frac{SA_{Re/Set} - SA_{X_n}}{SD_{SA}} \right| \quad (18)$$

У конкретном примеру примене CADMA-Chem протокола на деривате бергаптола, анализа фактора искључења показала је значајна побољшања у свим категоријама у поређењу са полазним једињењем (Слика 5) (Milanović et al., 2025). Побољшања су била посебно изражена у параметрима који обухватају апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам, излучивање, токсичност и синтетичку доступност, што указује да деривати имају потенцијално супериорне фармакокинетичке профиле – са бољом апсорпцијом, повољнијом дистрибуцијом у ткивима, нижом токсичношћу и већом једноставношћу синтезе. Иако су вредности S_{EC} варирале међу

дериватима, ниједно једињење није показало неповољне факторе искључења. Напротив, већина деривата је у кључним аспектима надмашила полазно једињење. На пример, категорија која покрива основна „drug-like” својства као што су липофилност и молекулска маса показала је уједначена побољшања, што упућује на бољу биорасположивост и фармаколошки профил. Слично томе, категорија која укључује критеријуме попут синтетичке доступности и токсичности додатно потврђује да су деривати подобни за даље испитивање. Закључак анализе је да S_{EC} вредности ниједног деривата нису биле разлог за елиминацију из даљег скрининга, већ да сви деривати оправдавају даљу пажњу и истраживање, при чему би будући радови требало да се усредсреде на детаљну процену њихових фармакокинетичких и фармакодинамичких својстава коришћењем напредних рачунарских метода или експерименталне валидације.

Након што је утврђено да су сва једињења, на основу анализе фактора искључења, погодна за даља испитивања, следећи корак обухвата примену *фактора*



Слика 5. Вредности фактора искључења (S_{EC}) за 21 различит дериват бергаптола

елиминације (S^E) (Reina et al., 2018; Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023). Фактор елиминације представља важну допуну, јер омогућава детаљнију процену појединачних својстава сваког деривата. За разлику од фактора искључења који анализира одступања група својстава (нпр. ADME параметри, токсичност, синтетичка приступачност), фактор елиминације фокусира се на процену појединачних параметара. Његова основна улога је да мери колико одређено својство неког деривата одступа од просечне вредности за референтни скуп испитиваних једињења (X_{RefSet}), при чему узима у обзир и вредност истог пара-

метра за полазно једињење (X_n). Тако се за свако својство израчунава вредност S^E на основу формуле:

$$S^E = X_{Dev} = \left| \frac{X_{RefSet} - X_n}{SD_X} \right| \quad (19)$$

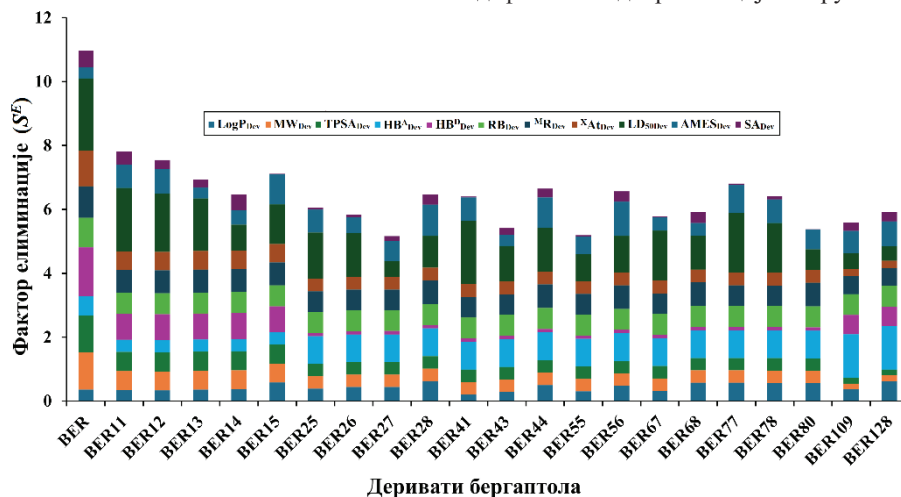
Анализа S^E омогућава идентификацију својстава која значајно одступају – било позитивно или негативно – у односу на референтни скуп. Вредности S^E указују на то да ли је појединачно својство деривата потенцијално повољније или неповољније у односу на просечне

вредности референтних лекова. Овај приступ обезбеђује детаљну процену погодности сваког кандидата, при чему је посебно користан за препознавање својстава која захтевају оптимизацију или могу да пруже предност у фармаколошком профилу.

На примеру бергаптола, резултати су показали да већина деривата није имала значајна одступања, што потврђује њихову подобност за даља испитивања (Слика 6) (Milanović et al., 2025). Изузетак су били деривати BER109 и BER128, који су показали блага одступања у укупној поларној површини и броју акцептора водоничних веза, али та одступања су била у прихватљивим границама. Ово указује да ниједан дериват није елиминисан на основу S^E вредности и да сви изабрани деривати (функционализовани деривати – подскуп 1) заслужују даља истраживања, са посебним фокусом на антиоксидативну активност и потенцијалну инхибицију ензима CYP3A4.

Индекси реактивности

Након селекције првог подскупа молекула на основу фактора селекције (S^S), искључења (S_{EC}) и елиминације (S^E), приступа се процени pK_a вредности функционализованих деривата из подскупа 1 ради дефинисања депротонацијских рута и процене молских



Слика 6. Вредности фактора елиминације (S^E) за 21 различит дериват бергаптола

удела киселинско-базних врста при физиолошком pH. Ова анализа омогућава идентификацију доминантних протонских облика у биолошком окружењу, што је од кључне важности за предвиђање њиховог понашања у физиолошким условима. Процена pK_a вредности може се спровести експериментално или теоријски, коришћењем софтверских алата и сервера као што су ChemAxon MarvinSketch / Calculator Plugins (pK_a Calculator)³, ACD/Labs Percepta Online⁴, PKA-Predictor из EPAM Systems итд.

Након процене pK_a вредности, молски удели киселинско-базних врста израчунавају се према стандардним формулама за равнотеже киселина и база у воденим растворима, узимајући у обзир физиолошку pH вредност (нпр. pH 7,4). За било коју полипротонску киселину H_nX , молски удео потпуно депротонованог анјона X^{n-} рачуна се:

$$f[X^{n-}] = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^n \beta_j[H^+]^j} \quad (20)$$

док се молски удели сваке друге киселинско-базне врсте рачуна према изразу:

$$f[H_nX^{(n-1)-}] = \beta_1[H^+]^1 f[X^{n-}] \quad (21)$$

где је

$$\beta_1[H^+]^j = 10^{\sum_{i=1}^j pK_{a(n+1-i)}} \quad (22)$$

Ови изрази омогућавају израчунавање расподеле киселинско-базних врста облика при физиолошком pH чиме се стиче увид у доминантне врсте које би могле учествовати у биолошким интеракцијама.

Након процене молских удела, за све молекуле из првог подскупа спроводе се рачунарске анализе електронске структуре ради одређивања *индекса реактивности*. Процена индекса реактивности спроводи се за све могуће киселинско-базне врсте сваког функционализованог деривата како би се обухватио утицај различитих врста на електронску структуру и реактивност. Овај приступ омогућава да се идентификују форме са највећим потенцијалом за учешће у хемијским и биолошким процесима.

Након тога следи оптимизација геометрија молекула у одговарајућем теоријском моделу и солватационом окружењу, у складу са QM-ORSA протоколом (*Quantum Mechanics-based test for Overall free Radical Scavenging Activity* (QM-ORSA); Тест за процену укупне антиоксидативне активности заснован на квантно механичким прорачунима) (Galano & Alvarez-Idaboy, 2013), као и процена кључних параметара који пружају детаљне информације о електронским својствима и потенцијалној реактивности деривата. Ови параметри обухватају глобалну електрофилност (ω), нуклеофилну електрофилност (ω^-), електрофилну електрофилност (ω^+), хемијски потенцијал (μ) и хемијску тврдоћу (η), који се изводе на основу енергије јонизације (IE, *Ionization Energy*) и афинитета према електрону (EA, *Electron Affinity*), у складу са изразима (23)–(27) (Reina et al., 2018; Guzman-Lopez et al., 2022; Guzmán-López et al., 2023).

³ <https://chemaxon.com/>

⁴ <https://www.acdlabs.com/>

$$\omega = \frac{(IE + EA)^2}{8(IE - EA)} \quad (23)$$

$$\omega^- = \frac{(3IE + EA)^2}{16(IE - EA)} \quad (24)$$

$$\omega^+ = \frac{(IE + 3EA)^2}{16(IE - EA)} \quad (25)$$

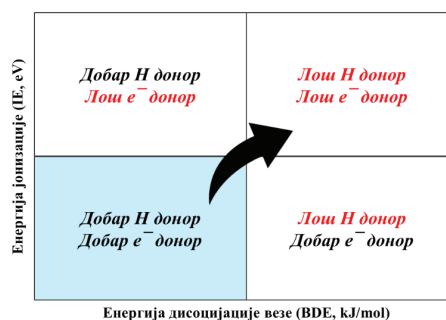
$$\mu = -\left(\frac{IE + EA}{2}\right) \quad (26)$$

$$\eta = \frac{IE - EA}{2} \quad (27)$$

Поред тога, израчунава се енергија дисоцијације везе (BDE, *Bond Dissociation Energy*) за –OH групе са потенцијалном антиоксидативном активношћу, што је важно за процену њихове способности да делују као доноси атома водоника у реакцијама са слободним радикалима. BDE се израчунава као разлика између збира енталпија (H) производа и енталпије реактанта, према изразу (28):

$$BDE = H(A-O^\bullet) + H(H^\bullet) - H(A-OH) \quad (28)$$

Ови индекси представљају основу за прву процену способности деривата да делују као ефикасни неутрализатори слободних радикала. Посебан акценат ставља се на два главна механизма: трансфер једног електрона (SET – *Single Electron Transfer*) и формални трансфер водониковог атома (f -HAT – *Formal Hydrogen Atom Transfer*). Због тога су најреlevantнији индекси за ову процену IE и BDE. Ови параметри се интегришу у оквиру концепта eH-DAMA (*Electron and Hydrogen Donating Ability Map for Antioxidants*) – мапе способности антиоксиданаса за донацију електрона и водоника (Слика 7), која визуелно приказује вероватноћу да одређени кандидат испољи значајан антиоксидативни потенцијал.



Слика 7. Илустративни приказ мапе способности антиоксиданаса да донирају електроне и атоме водоника на основу BDE и IE вредности

На основу положаја молекула на eH-DAMA мапи, врши се селекција најбољих кандидата који настављају у следећу фазу анализе (функционализовани деривати – подскуп 2).

Важна запажања у вези са eH-DAMA мапом која треба истаћи:

- Ова мапа је намењена анализи процеса неутрализације слободних радикала, међу којима су и природне мете антиоксиданаса, као што су пероксидни радикали и друге мање реактивне врсте. Њена примена ван овог контекста може

довести до погрешних закључака. Типичан пример је хидроксилни радикал ($\text{HO}^\bullet$), који реагује са антиоксидансима преносом електрона веома егзергонски, али је таква реакција у инвертованом региону Маркусове параболе. Зато, иако је термодинамички повољна, реакција може бити веома спора и не доприноси значајно антиоксидативној активности.

- Корисно је укључити циљни радикал у мапу (на пример: $\text{OON}^\bullet$), као и неке референтне антиоксидансе (на пример: Тролокс, аскорбинска киселина и/или α -токоферол).
- Очекује се да ће једињења која се налазе у доњем левом делу мапе бити најефикаснији неутрализатори слободних радикала, захваљујући својој способности за пренос једног електрона (SET) и формални пренос атома водоника (f -HAT).

У оквиру конкретног примера примене ове методологије, за једињења са најповољнијим вредностима S^S , S^E_{EC} и S^E параметара, pK_a вредности су одређене помоћу софтвера ACD pK_a DB, што је омогућило анализу путева депротонације и идентификацију доминантних кисело-базних облика у физиолошким условима (Milanović et al., 2025). Резултати су показали да су анјонски облици доминантни, што је важно за предвиђање њиховог биолошког понашања.

Мапа eH-DAMA, приказана на Слици 8, пружила је свеобухватан увид у антиоксидативна својства испитиваних деривата бергаптола и омогућила њихово поређење са референтним антиоксидансима као што су аскорбинска киселина, Тролокс и пар $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOO}^\bullet$. Положај једињења на овој мапи одражава њихов механизам дејства: молекули који се налазе лево од $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HOO}^\bullet$ пара показују већу склоност ка донирању водоника (f -HAT механизам), док они испод пара имају наглашен електронски донорски потенцијал (SET механизам). Најмоћнији антиоксиданси су смештени у доњем левом квадранту мапе, јер комбинују оба својства – ефикасно донирање електрона и водоника.

Међу испитиваним дериватима, BER67 и BER68 (неутрални облици), BER28⁻ и BER68⁻ (моно-анјони), као и дианјонски и трианјонски облици попут BER27²⁻, BER128²⁻, BER109³⁻ и BER128³⁻, издвојили

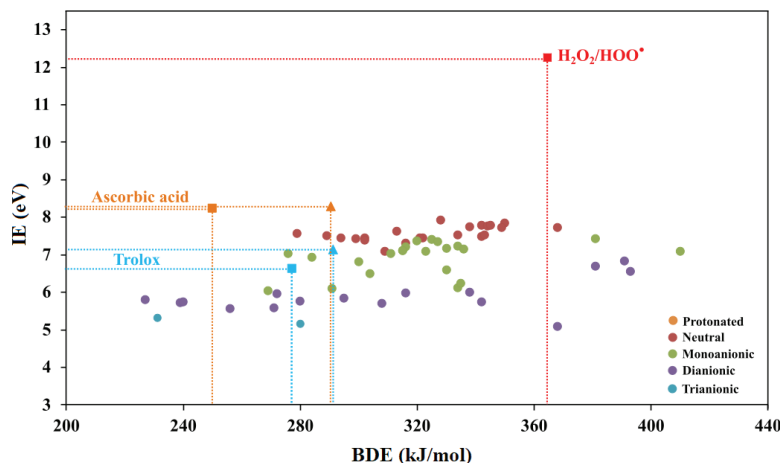
су се као супериорни антиоксиданси. Њихова повољна комбинација ниских вредности BDE и IE, као и способност да делују и као донори електрона и као донори водоника, указује на њихов изразит антиоксидативни потенцијал и чини их вредним кандидатима за даља истраживања.

АФИНИТЕТ ПРЕМА ПРОТЕИНУ – ДОКИНГ

Након процене индекса реактивности, у оквиру CADMA-Chem протокола спроводи се и анализа мулти-таргетне активности, односно процењује се способност деривата да остваре интеракције са различитим протеинима релевантним за настанак и прогресију комплексних болести. На пример, у контексту испитивања потенцијала за терапију Алцхајмерове болести, често се анализира њихова способност да инхибирају ензим ацетилхолинестеразу (AChE), који игра кључну улогу у патофизиологији овог неуродегенеративног поремећаја. При томе се испитују функционализовани деривати из првог подскупа, али само у доминантним киселинско-базним врстама при физиолошким условима, како би се осигурала реална процена њиховог биолошког потенцијала.

Ово испитивање се спроводи применом молекулског докинга, као стандардне *in silico* методе за процену интеракција између молекула и протеинских мета. При томе су слободна енергија везивања (ΔG_{bind}) и константа инхибиције (K_i) два најчешће коришћена параметра за прелиминарну, скрининг процену афинитета неког једињења према одређеном протеину. Након процене афинитета појединачних киселинско-базних врста према протеинским метама, приступа се интегралној анализи која узима у обзир присуство различитих протонских облика у физиолошким условима. Инхибиторски потенцијал свих киселинско-базних форми једињења проценен је преко ефективне слободне енергије везивања ($\Delta G_{\text{bind}}^{\text{eff}}$), израчунате према:

$$\Delta G_{\text{bind}}^{\text{eff}} = \sum_{i=1}^n f(X_n^i) \times \Delta G_{\text{bind}}^{X_n^i} \quad (29)$$



Слика 8. Мапа способности донирања електрона и водоника за антиоксидансе (eH-DAMA) за бергаптол и деривате бергаптола

где је $f(X_n^i)$ молска фракција i -те протонске форме (Milanović et al., 2025).

На основу ΔG_{bind}^{eff} израчуната је и ефективна константа инхибиције (k_i^{eff}), користећи универзалну гасну константу ($R = 8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) и температуру од 298.15K.

$$k_i^{eff} = e^{-\frac{\Delta G_{bind}^{eff}}{RT}} \quad (30)$$

Након процене инхибиторне активности (изражене кроз константу инхибиције, K_i), спроводи се анализа повезаности између антиоксидативних индекса реактивности (BDE и IE) и K_i вредности, са циљем идентификације најбољих мултифункционалних кандидата (Milanović et al., 2025).

У ту сврху конструишу се две корелационе мапе:

- **Мапа корелације између способности донирања водоника и инхибиторне активности** (*Hydrogen Donation–Inhibition Correlation Map* – HDIC мапа), која приказује однос између BDE и афинитета према протеину, омогућавајући процену не само способности донирања водоника, већ и способности истовремене инхибиције протеинске мете, чиме се идентификују молекули са потенцијалом за мултифункционалну активност;
- **Мапа корелације између потенцијала донирања електрона и инхибиторне активности** (*Electron Donating Potential–Inhibition Map* – EDP-I мапа), која приказује зависност између IE и K_i вредности, омогућавајући анализу електрон-донорског потенцијала у контексту инхибиторне активности, такође са циљем да се идентификују једињења са израженом двоструком активношћу.

Овај приступ омогућава интегрално сагледавање антиоксидативног потенцијала и инхибиторне активности молекула, што доводи до прецизније селекције деривата који истовремено испољавају повољан фармаколошки профил и мултитаргетну активност, чиме се идентификују најперспективнији кандидати за даљи развој.

У оквиру конкретне примене CADMA-Chem протокола, молекулски докинг је омогућио процену афинитета деривата бергаптола према активном месту ензима СУР3А4, при чему је детаљно анализирана

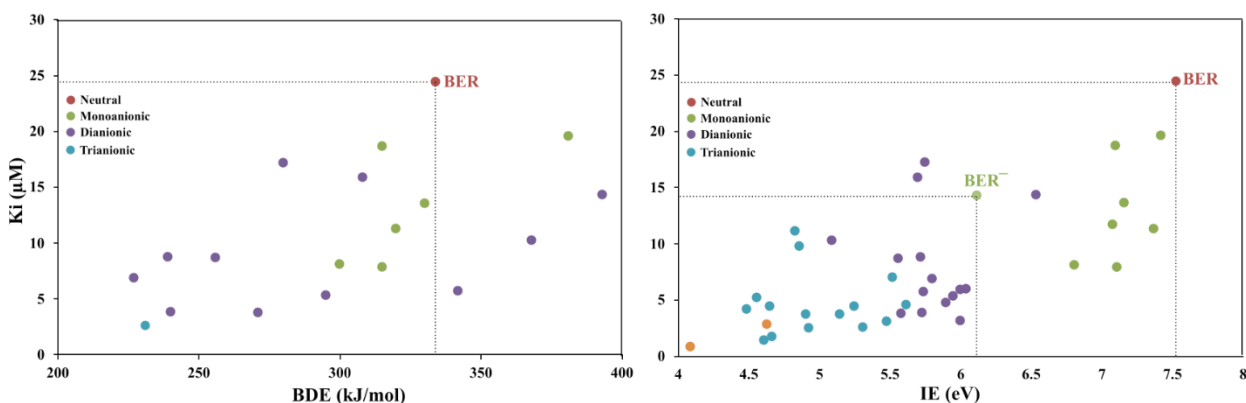
K_i у функцији параметара BDE и IE, уз корекцију за моларне фракције различитих кисело-базних облика при физиолошком рН. Резултати су приказани на корелационим мапама на Слици 9, које пружају свеобухватан увид у везу између антиоксидативног потенцијала и инхибиторне активности ових деривата. Сви деривати, осим BER27, показали су већу активност од матичног BER, а депротоновани облици BER77^{2-} , BER78^{2-} , BER80^{2-} и BER128^{3-} издвојили су се као најперспективнији, са ниским K_i вредностима, повољним BDE и IE и доминантном заступљеношћу у раствору. Ови резултати наглашавају њихов потенцијал за истовремено антиоксидативно дејство и инхибицију ензимске активности. На основу ове анализе идентификовани су најперспективнији деривати, који показују повољну комбинацију антиоксидативних својстава и инхибиторне активности, и који ће бити предмет даље процене мултифункционалног антиоксидативног понашања.

ПРОЦЕНА МУЛТИФУНКЦИОНАЛНОГ АНТИОКСИДАТИВНОГ ПОНАШАЊА

Хемијска антиоксидативна активност представља сложен и мултидимензионалан процес који обухвата један или више следећих аспеката:

- **Активност неутралисања слободних радикала (АОХ-I):** антиоксидативно дејство у одсуству редокс-активних металних јона;
- **Понашање 'ОН-инактивирајућег лиганда (OIL, АОХ-II):** антиоксидативно дејство у присуству редокс-активних металних јона;
- **Репарација биолошких молекула (АОХ-III):** способност антиоксиданса да допринесе обнављању оксидативно оштећених биомолекула.

Антиоксиданси могу бити специфични или свестрани, у зависности од своје способности да делују у једном или више наведених механизма. Поред тога, киселинско-базне равнотеже једињења значајно утичу и на њихову реактивност и на пропустљивост кроз ћелијске мембране, што је додатно важно за биолошку ефикасност. Стога је неопходно све ове аспекте детаљно проучити при идентификацији и процени мултифункционалних антиоксиданаса.



Слика 9. Мапа корелације између способности донирања водоника и инхибиторне активности (HDIC, лево) и Мапа корелације између потенцијала донирања електрона и инхибиторне активности (EDP-I, десно) за деривате BER_n

Активност неутралисања слободних радикала (АОХ-I)

Сви функционализовани деривати из подгрупе 2 подвргавају се свеобухватној процени активности неутралисања слободних радикала (АОХ-I) који обухвата детаљну анализу термохемије, кинетике и свих могућих реакционих механизма и путева. Ово је сложен процес који зависи од бројних фактора, укључујући поларитет растварача, рН средине и специфичне реакционе услове, што га чини веома осетљивим на окружење у коме се испитује.

За термохемијску анализу препоручује се коришћење Гибсових слободних енергија, како би се урачунао и допринос ентропије, док за кинетичке процене треба посветити пажњу следећим кључним аспектима:

- обухватити сва потенцијална реакциона места при израчунавању укупних коефицијената брзине реакције;
- узети у обзир услове средине, као што су поларност и рН;
- укључити корекције за тунеловање код *f*-НАТ реакција;
- размотрити дегенерацију реакционог пута;
- укључити ефекат брзине дифузије;
- користити радикале који су репрезентативни за биолошку средину, попут пероксидних радикала, који су идеални антагонисти антиоксиданаса.

Сви ови елементи у потпуности су усклађени са QM-ORSA протоколом, који представља проверену методологију и омогућава добијање константи брзине у веома добром слагању са експерименталним подацима. Детаљи QM-ORSA протокола на овом месту неће бити посебно излагани, јер су већ обрађени у оквиру претходних методолошких радова.

Понашање [•]ОН-инактивирајућег лиганда (OIL, АОХ-II)

Понашање ОН-инхибирајућег лиганда (OIL), односно антиоксидативна активност типа II (АОХ-II), анализира се за функционализоване деривате из подгрупе 2. Ова активност може да се оствари на два начина: смањењем доступности редокс-активних металних јона кроз њихову редукцију (OIL-1) или брзим хватањем [•]ОН радикала који настају у реакцијама сличним Фентоновој (OIL-2). У оба механизма централну улогу има метална хелација, која се може реализовати најмање на два различита начина: директна хелација (DCM) и спојена депротонација-хелација (CDCM). За све релевантне реакционе путеве процењују се термохемијске карактеристике и/или кинетички параметри, у складу са стандардизованом методологијом.

Репарација биолошких молекула (АОХ-III)

Антиоксидативна активност типа III (АОХ-III) за функционализоване деривате из подгрупе 2 испитује се кроз њихову способност заштите три типа биомолекула: липида, протеина и ДНК. За сваку класу биомолекула примењују се одговарајући модел-системи (Слика 10):

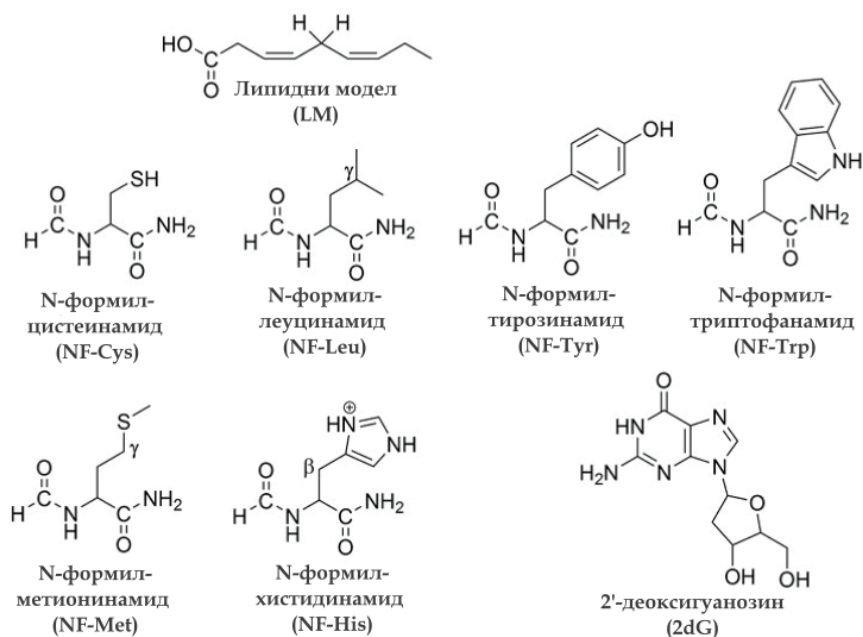
- **Липиди:** Као модел незасићених масних киселина користи се поједностављени модел молекула линолне киселине (LM), који садржи два алилна водоникова атома – кључно хемијско својство липида подложних оксидативној деградацији (Castañeda-Arriaga & Galano, 2017).
- **Протеини:** Испитују се аминокиселински остаци који су посебно осетљиви на оксидативни стрес: цистеин, хистидин, леуцин, метионин, триптофан и тирозин (Buxton et al., 1988; Moosmann & Behl, 2000; Domazou et al., 2009; Watts & Easton, 2009; Gebicki et al., 2010; O'Reilly et al., 2011; Davies, 2016). За њихову анализу примењује се реалистични модел који адекватно репрезентује структуру ових аминокиселина унутар протеина (Reid et al., 2003; Doan et al., 2010; O'Reilly et al., 2011; Chan et al., 2012; Owen et al., 2012; Mujika et al., 2013; Domazou et al., 2014; Thomas et al., 2014; Amos et al., 2015; Castañeda-Arriaga et al., 2015; Medina et al., 2015; Muñoz-Rugeles & Alvarez-Idaboy, 2015).
- **ДНК:** За моделирање ДНК изабран је 2-деоксигуанозин (2dG), јер је он најподложнији оксидацији међу нуклеозидима и представља добар индикатор оксидативног оштећења ДНК (Seidel et al., 1996; Sugiyama & Saito, 1996; Melvin et al., 1996; Wetmore et al., 2000; Cadet et al., 2008).

Главни механизми који учествују у оксидацији ових биомолекула могу се класификовати на следећи начин:

- **Липиди:** доминантан механизам је формални пренос атома водоника (*f*-НАТ), при чему је критична оксидабилна позиција везана за алилне водонике.
- **Аминокиселински остаци у протеинима:** механизми укључују једноелектронски пренос (SET) са тирозина (Tyr) и триптофана (Trp), као и *f*-НАТ механизме са цистеина (Cys), тирозина (Tyr), леуцина (Leu), метионина (Met) и хистидина (His).
- **ДНК:** оксидација укључује више механизма: SET са 2-деоксигуанозинских (2dG) места, као најлакше оксидованих нуклеозидних јединица (Steenken & Jovanovic, 1997); *f*-НАТ са деоксирибозног дела ДНК, што резултира радикалима са центром на угљенику (Tronche et al., 1998; Pogozelski & Tullius, 1998; Dedon, 2007; Galano & Alvarez-Idaboy, 2012); реакције типа RAF које доводе до настанка 8-ОН-dG адукта, прекурсора једног од најчешћих оксидативних оштећења ДНК: 8-оксо-7,8-дихидро-2'-деоксигуанина (8-оксо-dG) (Yu et al., 2016), познатог биомаркера оксидативног стреса (Valavanidis et al., 2009; Roszkowski et al., 2011).

Поред анализе оксидативних механизма, истражују се и хемијски путеви који могу довести до репарације оксидоване ДНК:

- поправка радикалских катјона са центром на гуанину путем једноелектронског преноса (SET);
- поправка радикала са центром на угљенику у деоксирибозном делу преко *f*-НАТ механизма;



Слика 10. Модели који се користе за имитирање биомолекула

- поправка 8-OH-dG лезија путем секвенцијалног преноса атома водоника и накнадне дехидратације (SHATD) (Pérez-González et al., 2019).

АФИНИТЕТ ПРЕМА ПРОТЕИНУ – ДИНАМИКА

Након иницијалне процене афинитета молекула према одабраним протеинима методом молекулског докинга, за најперспективније структуре спроводи се молекулска динамика како би се испитала стабилност комплекса у условима који боље симулирају биолошко окружење. Ова анализа омогућава детаљну процену понашања лиганда у везаном стању, укључујући флукуације, конформационе промене и задржавање кључних интеракција у току времена. На крају се резултати молекулске динамике доводе у корелацију са антиоксидативном активношћу испитиваних молекула, чиме се дефинишу најбољи кандидати за даљи развој.

ОГРАНИЧЕЊА И ПРАКТИЧНИ ИЗАЗОВИ CADMA-CHEM ПРОТОКОЛА

Иако CADMA-Chem протокол представља свеобухватан и методолошки утемељен приступ дизајну мултифункционалних антиоксиданаса, његова примена подразумева одређена ограничења и практичне изазове које је неопходно јасно истаћи. Пре свега, протокол је рачунарски захтеван и временски интензиван, јер укључује велики број квантохемијских прорачуна, као што су оптимизације геометрије, израчунавање енергија дисоцијације веза (BDE), енергија јонизације (IE), pK_a вредности и термохемијских параметара. Овакви прорачуни захтевају значајне рачунарске ресурсе, велики број CPU сати и приступ адекватној хардверској ин-

фраструктури, што може представљати ограничавајући фактор за истраживачке групе са ограниченим техничким капацитетима. Додатно, поузданост добијених резултата у великој мери зависи од избора нивоа теорије, примењеног солватационог модела и параметара који се користе у квантохемијским прорачунима. Разлике у овим поставкама могу довести до варијација у добијеним индексима реактивности, што захтева пажљиву калибрацију и стручну интерпретацију података. Стога је ефикасна примена протокола условљена не само техничком опремљеношћу, већ и високим нивоом експертизе у области квантне хемије и рачунарског моделирања. Такође, резултате молекулског докинга треба тумачити са одређеним опрезом, будући да они представљају апроксимацију афинитета везивања у поједностављеном моделу система, који по правилу не укључује у потпуности ефекте протеинске флексибилности, динамике растварања и ентропијске доприносе. Из тог разлога, резултати докинга у оквиру CADMA-Chem протокола служе првенствено као скрининг алат и смерница за селекцију кандидата, док се за поузданију процену интеракција препоручује примена молекулске динамике и, где је могуће, експериментална валидација. На крају, неопходно је нагласити и ограничења *in silico* процене ADMET профила. Иако савремене платформе пружају корисне и брзе предикције, оне су засноване на статистичким моделима и машинском учењу, чији резултати могу значајно зависити од квалитета и структуре тренажних скупова података. Сходно томе, ADMET резултате не треба посматрати као коначне судове, већ као оријентационе показатеље који помажу у раној селекцији кандидата. Наведена ограничења не умањују вредност CADMA-Chem протокола, већ јасно дефинишу његов домен примене и указују на неопходност пажљиве примене и тумачења добијених резултата. Стога се CADMA-Chem може посматрати као снажан и флексибилан истраживачки алат, који уз адекватну

експертску примену и комбиновање са напредним симулационим техникама и експерименталним подацима има висок потенцијал у рационалном дизајну мултифункционалних биоактивних молекула.

ЗАКЉУЧАК

CADMA-Chem протокол представља интегрисан, детаљно разрађен рачунарски оквир за рационалан дизајн мултифункционалних антиоксиданаса, прилагођен изазовима савремене биомедицине и комплексној патофизиологији мултифакторских болести. Протокол обједињује процену фармакокинетичких и токсиколошких својстава, синтетичке приступачности, анализу киселинско-базних и таутомерних равнотежа, индекса реактивности, мултитаргетне активности и свеобухватне процене антиоксидативног потенцијала. Посебан допринос овог протокола је методолошка конзистентност и примена поузданих концепата као што су QM-ORSA протокол, eH-DAMA мапа, као и прецизна анализа корелације између антиоксидативне и инхибиторне активности (HDIC и EDP-I мапе), што омогућава мултипараметарску оптимизацију. Протокол омогућава да се у сваком кораку систематски издвоје најперспективнији кандидати који комбинују повољан фармаколошки профил, снажан антиоксидативни капацитет, мултитаргетно деловање и минималну токсичност. Применом CADMA-Chem протокола на моделном систему деривата бергаптола, потврђена је његова способност да идентификује једињења која испуњавају строге критеријуме за мултифункционалне антиоксидансе. Добијени резултати указују на неколико деривата са изразито повољним параметрима (фармакокинетика, BDE, IE, pK_a , K_i), као и на њихов потенцијал за истовремено антиоксидативно и инхибиторно дејство. CADMA-Chem протокол се, стога, препознаје као снажан и флексибилан алат за откривање нових биоактивних молекула, не само у области антиоксиданаса већ и шире, у истраживањима мултифункционалних лекова.

Abstract

INTEGRATED APPROACH TO DESIGNING ANTIOXIDANTS WITH MULTIPLE BIOLOGICAL ACTIVITIES – CADMA-CHEM PROTOCOL

Kristina MILISAVLJEVIĆ, Žiko MILANOVIĆ, Institute for Information Technologies Kragujevac, University of Kragujevac

The multifaceted nature of modern diseases necessitates agents that can simultaneously target multiple pathogenic mechanisms. In addition to various factors contributing to disease development, oxidative stress plays a key role in their pathophysiology, further complicating effective treatment. The application of computational methods in drug design enables faster, more precise, and cost-effective identification of potential therapeutic molecules with multifactorial action,

capable of simultaneously influencing multiple pathogenic mechanisms. In this context, the CADMA-Chem protocol (*Computer-Assisted Design of Multifunctional Antioxidants* – an integrated approach to designing antioxidants with multiple biological activities) represents a comprehensive computational framework for the rational design of multifunctional antioxidants, integrating the evaluation of pharmacokinetic properties, toxicity, synthetic accessibility, antioxidant potential, and multitarget activity. The protocol involves the functionalization of a lead compound, selection and filtering of candidates, analysis of reactivity indices and antioxidant potential, and the assessment of their interactions with biologically relevant proteins. This study presents a step-by-step methodological framework of the CADMA-Chem protocol, enabling the rational design of multifunctional antioxidants. This protocol provides a valuable tool for the rapid discovery of new bioactive molecules and the development of therapies for complex diseases.

Keywords: CADMA-Chem protocol, multifunctional antioxidants, computer-aided drug design, pharmacokinetics

ЛИТЕРАТУРА

- Amos, R. I. J., Chan, B., Easton, C. J., & Radom, L. (2015). Hydrogen-atom abstraction from a model amino acid: Dependence on the attacking radical. *Journal of Physical Chemistry B*, 119, 783–788. <https://doi.org/10.1021/jp505217q>
- Anighoro, A., Bajorath, J., & Rastelli, G. (2014). Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57 (19), 7874–7887. <https://doi.org/10.1021/jm5006463>
- Bakchi, B., Krishna, A. D., Sreecharan, E., Ganesh, V. B. J., Niharika, M., Maharshi, S., ... & Shaik, A. B. (2022). An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1259, 132712. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132712>
- Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3 (3), 205–214. <https://doi.org/10.1038/nrd1330>
- Buxton, G. V., Greenstock, C. L., Helman, W. P., & Ross, A. B. (1988). Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (OH/O) in aqueous solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 17, 513–886. <https://doi.org/10.1063/1.555805>
- Cadet, J., Douki, T., & Ravanat, J.-L. (2008). Oxidatively generated damage to the guanine moiety of DNA: Mechanistic aspects and formation in cells. *Accounts of Chemical Research*, 41, 1075–1083. <https://doi.org/10.1021/ar700245e>
- Castañeda-Arriaga, R., & Galano, A. (2017). Exploring chemical routes relevant to the toxicity of paracetamol and its meta-analogue at a molecular level. *Chemical Research in Toxicology*, 30, 1286–1301. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00024>
- Castañeda-Arriaga, R., Mora-Diez, N., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2015). Modelling the chemical repair of protein

- carbon-centered radicals formed via oxidative damage with dihydrolipoic acid. *RSC Advances*, 5, 96714–96719. <https://doi.org/10.1039/C5RA20618A>
- Chan, B., O'Reilly, R. J., Easton, C. J., & Radom, L. (2012). Reactivities of amino acid derivatives toward hydrogen abstraction by Cl and OH. *Journal of Organic Chemistry*, 77, 9807–9812. <https://doi.org/10.1021/jo3021538>
- Davies, M. J. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 473, 805–825. <https://doi.org/10.1042/BJ20151227>
- Deaton, A. (2024). *The Great Escape: Health, Wealth, and the Origins of Inequality*. Princeton: Princeton University Press.
- DeDon, P. C. (2007). The chemical toxicology of 2-deoxyribose oxidation in DNA. *Chemical Research in Toxicology*, 21, 206–219. <https://doi.org/10.1021/tx700283c>
- Doan, H. Q., Davis, A. C., & Francisco, J. S. (2010). Primary steps in the reaction of OH radicals with peptide systems: Perspective from a study of model amides. *Journal of Physical Chemistry A*, 114, 5342–5357. <https://doi.org/10.1021/jp100375c>
- Domazou, A. S., Gebicka, L., Didik, J., Gebicki, J. L., Van Der Meijden, B., & Koppenol, W. H. (2014). The kinetics of the reaction of nitrogen dioxide with iron(II)- and iron(III) cytochrome c. *Free Radical Biology and Medicine*, 69, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.014>
- Domazou, A. S., Koppenol, W. H., & Gebicki, J. M. (2009). Efficient repair of protein radicals by ascorbate. *Free Radical Biology and Medicine*, 46, 1049–1057. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.001>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Applications to targets and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 152 (1), 21–37. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707306>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196 (4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., ... & Cao, D. (2024). ADMETLab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Research*, 52 (W1), W422–W431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac236>
- Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2012). On the evolution of one-electron-oxidized deoxyguanosine in damaged DNA under physiological conditions: A DFT and ONIOM study on proton transfer and equilibrium. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14, 12476–12484. <https://doi.org/10.1039/C2CP40799J>
- Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of Computational Chemistry*, 34 (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>
- Gebicki, J. M., Nauser, T., Domazou, A., Steinmann, D., Bounds, P. L., & Koppenol, W. H. (2010). Reduction of protein radicals by GSH and ascorbate: Potential biological significance. *Amino Acids*, 39, 1131–1137. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0610-7>
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1 (1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
- Guzmán-López, E. G., Reina, M., Hernandez-Ayala, L. F., & Galano, A. (2023). Rational design of multifunctional ferulic acid derivatives aimed for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Antioxidants*, 12 (6), 1256. <https://doi.org/10.3390/antiox12061256>
- Guzman-Lopez, E. G., Reina, M., Perez-Gonzalez, A., Francisco-Marquez, M., Hernandez-Ayala, L. F., Castañeda-Arriaga, R., & Galano, A. (2022). CADMA-Chem: A computational protocol based on chemical properties aimed to design multifunctional antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (21), 13246. <https://doi.org/10.3390/ijms232113246>
- Hakkola, J., Hukkanen, J., Turpeinen, M., & Pelkonen, O. (2020). Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of toxicology*, 94 (11), 3671–3722. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 4 (11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- Kitano, H. (2002). Systems biology: A brief overview. *Science*, 295 (5560), 1662–1664. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1069492>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (1–3), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)
- Madamanchi, N. R., & Runge, M. S. (2007). Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation Research*, 100 (4), 460–473. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000258450.44413.96>
- McKeown, T. (2014). *The Role of Medicine: Dream, Mirage, or Nemesis?* Princeton: Princeton University Press.
- Medina, M. E., Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2015). Site reactivity in the free radicals induced damage to leucine residues: A theoretical study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17, 4970–4976. <https://doi.org/10.1039/C4CP05688D>
- Melvin, T., Botchway, S. W., Parker, A. W., & O'Neill, P. (1996). Induction of strand breaks in single-stranded polyribonucleotides and DNA by photoionization: One electron oxidized nucleobase radicals as precursors. *Journal of the American Chemical Society*, 118, 10031–10036. <https://doi.org/10.1021/ja961722m>
- Milanović, Ž., Jeremić, S., Jovanović, J. Đ., Antonijević, M., & Milisavljević, K. (2025). Rational computational design of bergaptol derivatives: Antioxidant potential and CYP3A4 inhibitory activity. *ChemistrySelect*, 10 (18), e202500375. <https://doi.org/10.1002/slct.202500375>
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20 (7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Moosmann, B., & Behl, C. (2000). Cytoprotective antioxidant function of tyrosine and tryptophan residues in transmembrane proteins. *European Journal of Biochemistry*, 267, 5687–5692. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01658.x>
- Mujika, J. I., Uranga, J., & Matxain, J. M. (2013). Computational study on the attack of OH radicals on aromatic amino

- acids. *Chemistry – A European Journal*, 19, 6862–6873. <https://doi.org/10.1002/chem.201203862>
- Muñoz-Rugeles, L., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2015). A proton-electron sequential transfer mechanism: Theoretical evidence about its biological relevance. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17, 28525–28528. <https://doi.org/10.1039/C5CP05090A>
- O'Reilly, R. J., Chan, B., Taylor, M. S., Ivanic, S., Bacskey, G. B., Easton, C. J., & Radom, L. (2011). Hydrogen abstraction by chlorine atom from amino acids: Remarkable influence of polar effects on regioselectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 16553–16559. <https://doi.org/10.1021/ja205962b>
- Owen, M. C., Szöri, M., Csizmadia, I. G., & Viskolcz, B. (2012). Conformation-dependent OH/H₂O₂ hydrogen abstraction reaction cycles of Gly and Ala residues: A comparative theoretical study. *Journal of Physical Chemistry B*, 116, 1143–1154. <https://doi.org/10.1021/jp2089559>
- Pérez-González, A., Castañeda-Arriaga, R., Álvarez-Idaboy, J. R., Reiter, R. J., & Galano, A. (2019). Melatonin and its metabolites as chemical agents capable of directly repairing oxidized DNA. *Journal of Pineal Research*, 66, e12539. <https://doi.org/10.1111/jpi.12539>
- Pogozelski, W. K., & Tullius, T. D. (1998). Oxidative strand scission of nucleic acids: Routes initiated by hydrogen abstraction from the sugar moiety. *Chemical Reviews*, 98, 1089–1108. <https://doi.org/10.1021/cr960437i>
- Porter, R. (1997). *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*. London: HarperCollins.
- Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50 (5), 567–575. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>
- Reddy, A. S., & Zhang, S. (2013). Polypharmacology: Drug discovery for the future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6 (1), 41–47. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.74>
- Reid, D. L., Armstrong, D. A., Rauk, A., & Von Sonntag, C. (2003). H-atom abstraction by thiyl radicals from peptides and cyclic dipeptides: A theoretical study of reaction rates. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 5, 3994–3999. <https://doi.org/10.1039/B307031J>
- Reina, M., Castañeda-Arriaga, R., Pérez-González, A., Guzman-Lopez, E. G., Tan, D. X., Reiter, R. J., & Galano, A. (2018). A computer-assisted systematic search for melatonin derivatives with high potential as antioxidants. *Melatonin Research*, 1 (1), 27–58.
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49 (11), 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
- Roszkowski, K., Jozwicki, W., Blaszczyk, P., Mucha-Malecka, A., & Siomek, A. (2011). Oxidative damage DNA: 8-oxogua and 8-oxodG as molecular markers of cancer. *Medical Science Monitor*, 17, CR329–CR333.
- Schneider, G., & Fechner, U. (2005). Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4 (8), 649–663. <https://doi.org/10.1038/nrd1799>
- Seidel, C. A. M., Schulz, A., & Sauer, M. H. M. (1996). Nucleobase-specific quenching of fluorescent dyes. 1. Nucleobase one-electron redox potentials and their correlation with static and dynamic quenching efficiencies. *Journal of Physical Chemistry*, 100, 5541–5553. <https://doi.org/10.1021/jp951507c>
- Steenken, S., & Jovanovic, S. V. (1997). How easily oxidizable is DNA? One-electron reduction potentials of adenosine and guanosine radicals in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 119, 617–618. <https://doi.org/10.1021/ja962255b>
- Sugiyama, H., & Saito, I. (1996). Theoretical studies of GG-specific photocleavage of DNA via electron transfer: Significant lowering of ionization potential and 5'-localization of HOMO of stacked GG bases in B-form DNA. *Journal of the American Chemical Society*, 118, 7063–7068. <https://doi.org/10.1021/ja9609821>
- Tejs, S. (2008). The Ames test: A methodological short review. *Environmental Biotechnology*, 4 (1), 7–14.
- Thomas, D. A., Sohn, C. H., Gao, J., & Beauchamp, J. L. (2014). Hydrogen bonding constrains free radical reaction dynamics at serine and threonine residues in peptides. *Journal of Physical Chemistry A*, 118, 8380–8392. <https://doi.org/10.1021/jp501367w>
- Tronche, C., Goodman, B. K., & Greenberg, M. M. (1998). DNA damage induced via independent generation of the radical resulting from formal hydrogen atom abstraction from the C1'-position of a nucleotide. *Chemistry & Biology*, 5, 263–271. DOI: [10.1016/S1074-5521\(98\)90619-6](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(98)90619-6)
- Valavanidis, A., Vlachogianni, T., & Fiotakis, C. (2009). 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 27, 120–139. <https://doi.org/10.1080/10590500902885684>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 (1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Watts, Z. I., & Easton, C. J. (2009). Peculiar stability of amino acids and peptides from a radical perspective. *Journal of the American Chemical Society*, 131, 11323–11325. <https://doi.org/10.1021/ja9027583>
- Wetmore, S. D., Boyd, R. J., & Eriksson, L. A. (2000). Electron affinities and ionization potentials of nucleotide bases. *Chemical Physics Letters*, 322, 129–135. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(00\)00391-2](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(00)00391-2)
- Yu, Y., Cui, Y., Niedernhofer, L. J., & Wang, Y. (2016). Occurrence, biological consequences, and human health relevance of oxidative stress-induced DNA damage. *Chemical Research in Toxicology*, 29, 2008–2039. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00265>



Бранислав КОКИЋ

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Е-пошта: bkokic@pharmacy.bg.ac.rs

ОДАБРАНИ НАПРЕЦИ У ОРГАНСКОЈ ХЕМИЈИ У ДРУГОМ КВАРТАЛУ 2025. ГОДИНЕ

ИЗВОД

Одабрано је и укратко описано шест радова из савремене литературе органске хемије, који су објављени у другом кварталу 2025. године. Један рад испитује интермолекулске интеракције хиралних молекула, два рада описују једноставну синтезу супер-електрофила, један пријављује нови тип каталитичке оксидације, један износи експерименталне доказе који оспоравају хипотезу у класичној органској хемији и један предлаже решење за проблем при раду на великој скали.

Кључне речи: НМР, карбокајјон, оксидација, нуклеофилна сусједишћуиција, индусирија

SIDA ЕФЕКАТ

Енантиомери имају идентичан НМР (нуклеарна магнетна резонанца) спектар зато што се сваки атом једног енантиомера налази у идентичном хемијском окружењу као одговарајући атом другог енантиомера. Међутим, чак и ова добро позната чињеница има своје изузетке. Наиме, спорадично су пријављивани случајеви раздвајања сигнала појединачних енантиомера приликом НМР анализе смеша, а овај феномен (тзв. самоизазвани диастереомерни анизохромизам, *self-induced diastereomeric anisochromism*, *SIDA*) се објашњава међумолекулским интеракцијама које формирају диастереомерне агрегате. На пример, уколико се један (*R*)- и један (*S*)-изомер слабо вежу интермолекулским силама, тај агрегат ће бити диастереомер агрегата (*R*)-(*R*), па ће се очекивати и различита померања њихових сигнала у спектру. Међутим, ова појава је била ограни-

чена на случајна открића и приписивана специфичној природи молекула који се испитују.

Hagelschuer и сарадници (Hagelschuer et al., 2025) из групе Бена Феринге су се заинтересовали за овај ефекат и систематичном студијом успели да открију дизајн молекула који изазива *SIDA*, тј. различита померања сигнала енантиомера у НМР спектрима смеша. Проучавали су хиралне аminer (код којих је хирални центар директно везан за азот), као важне структурне мотиве у природним производима, и показали да молекули са донором и акцептором водоничне везе у непосредној близини хиралног центра показују ефекат. Оваквим дизајном су молекули „натерани“ да граде интермолекулске водоничне везе између себе, а близина хиралног центра осигурава да ће се диастереомерни агрегати разликовати довољно да њихови атоми имају мерљиво различита померања у НМР спектру. С обзиром да се ефекат заснива на интермолекулској асоцијацији (слабим привлачним силама), избор растварача, температура и концентрација су важни фактори о којима треба водити рачуна. На Схеми 1 су приказане хемијске формуле два молекула који показују *SIDA* ефекат у деутеро-хлороформу на 25 °C (црвеном бојом су обележени донорски атоми водоника, а плавом акцептори водоничне везе). Знања сакупљена у овом истраживању могу имати широку примену. На пример, оптичка чистоћа хиралног амина А је одређена једноставном дериватизацијом у једном кораку (тако да се добије молекул са својствима потребним за *SIDA* ефекат), а затим снимањем протонског НМР спектра (Схема 1). На овај начин је оптичка чистоћа А одређена на јефтин и брз начин, без икаквих хиралних реагенаса, интеграцијом раздвојених сигнала енантиомера у НМР спектру.

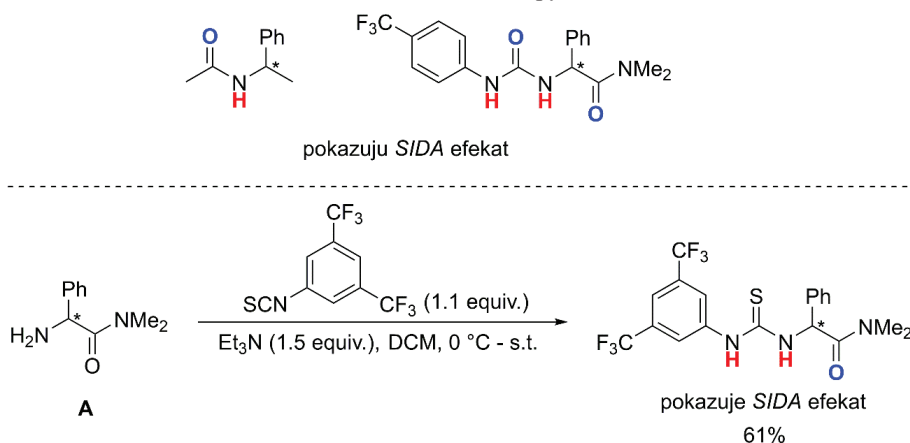


Схема 1. Пример два молекула који показују *SIDA* ефекат и примена ефекта за одређивање оптичке чистоће хиралног амина

ЈЕДНОСТАВНА СИНТЕЗА СУПЕР-ЕЛЕКТРОФИЛА

Две групе истраживача су, независно једна од друге, развиле синтезу перфлуортритил-катјона и испитале његова својства (Leong et al., 2025; Schlögl et al., 2025). Циљ ових научника је поникао из прорачуна који су публиковани у претходним годинама и на основу којих се предвиђа велика електрофилност флуорованог деривата трифенилметил-(тритил)-катјона. Свакако је очекивано да ће флуорови атоми индуктивним ефектом повећавати електрофилност тритил-катјона, међутим, ефикасна синтеза оваквих молекула није била позната. Групе су развиле различите руте до жељеног катјона и откриле да је стабилан на собној температури. Један приступ је обухватао апстракцију хлорида галијум-хлоридом из перфлуортритил-хлорида, а други закишељавање перфлуортритил-трифлуорацетата у присуству карборанског ањона (Схема 2). Кључ је био у проналаску правих услова који ће генерисати реактивни електрофил и под којима ће он бити стабилан (што се постиже комбиновањем са слабокоординујућим ањонима).

Напори уложени за развој једноставне синтезе овог катјона су се показали и више него оправдани јер су аутори демонстрирали његову изузетну електрофилност: катјон је способан да изврши апстракцију хидрида из *n*-алкана (при чему се добија секундарни карбокатјон)! Пример једне реакције тог типа је приказан на Схеми 3: у присуству само једног еквивалента циклохексана, перфлуортритил-катјон је апстраховао хидрид у приносу од 92 % на собној температури након само 5

минута. Судбина катјона добијеног апстракцијом није испраћена јер се брзо распада мноштвом реакција због нестабилности.

ЕНАНТИОСЕЛЕКТИВНА ЕПОКСИДАЦИЈА НАФТАЛЕНА ВОДОНИК-ПЕРОКСИДОМ

Енантиоселективна епоксидација ароматичних језгара је трансформација за коју би се претпоставило да је могу извести само метаболички ензими. И заиста, до сада није пријављена у неензимској синтетској хемији. Уколико се на то дода и чињеница да је изведена употребом водоник-пероксида као оксиданса, који је једно од најједноставнијих оксидационих средстава и није генерално превише погодан за органске молекуле, резултат постигнут од стране истраживачке групе са Универзитета у Ђирони заиста делује запањујуће (Choukairi Afailal et al., 2025). Главни изазов код ове трансформације је што је потребно нарушити ароматичност под условима под којима ће реактивни оксиран (производ) остати стабилан. Собна температура и мала количина пажљиво дизајнираног катализатора на бази мангана омогућавају двоструку епоксидацију нафталенских деривата уз добру енантио- и диастереоселективност у кратким реакционим временима (Схема 4). Природа супстрата је у великој мери одређивала ефикасност реакције, али су аутори демонстрирали да се њихова метода може применити на нафталене са различитим електронским ефектима. Производи реакције су густо функционализовани деривати тетрахидронафталена који се лако могу

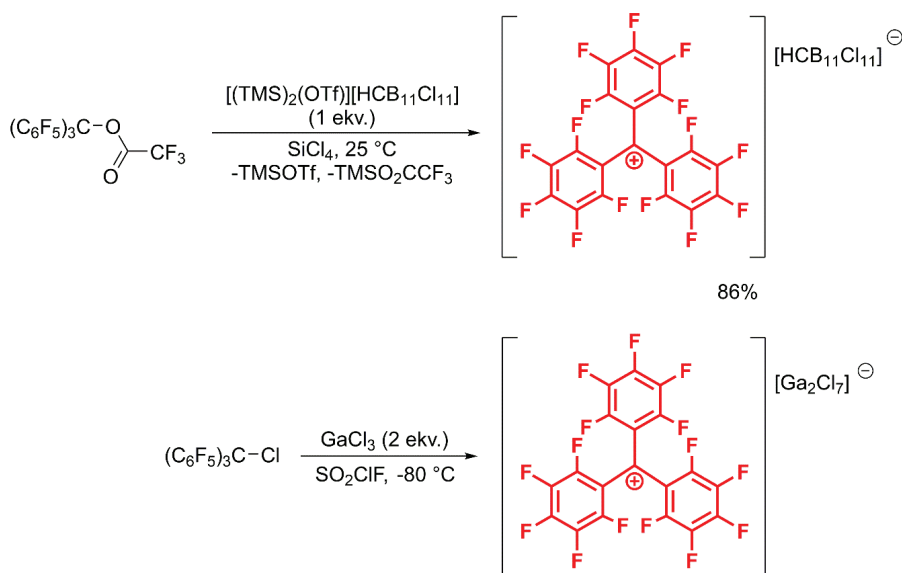


Схема 2. Два приступа у синтези перфлуортритил-катјона



Схема 3. Апстракција хидрида из циклохексана перфлуортритил-катјоном

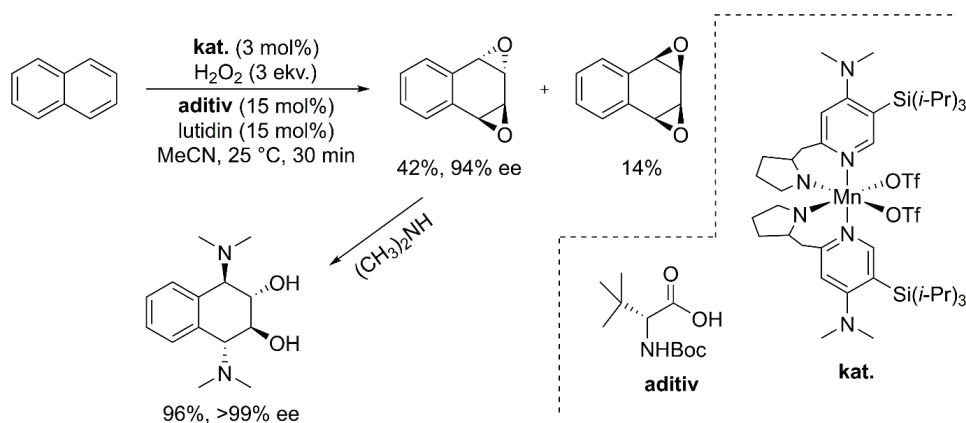


Схема 4. Енантиоселективна каталитичка оксидација нафталена и дериватизација добијеног *anti*-производа

даље дериватизовати због поуздане реактивности оксираних прстенова (пример је приказан на Схеми 4). С обзиром на то да је полазни материјал једноставан нафталенски дериват, импресиван је ниво усложњавања молекула уз помоћ ове реакције у само једном кораку.

НОВО ОБЈАШЊЕЊЕ РЕАКТИВНОСТИ АЛИЛНИХ И БЕНЗИЛНИХ ЕЛЕКТРОФИЛА

У S_N2 реакцији, алилни електрофили просечно реагују 39 пута брже у односу на структурно сличне неалилне електрофиле, а бензилни електрофили чак 121 пут брже, мада брзина реакције може снажно варирати у зависности од услова и природе реактанта. Иако је овај феномен одавно познат у хемији, и даље се спекулише о његовом узроку. У другој половини 20. века је највише значаја имала хипотеза о стабилизацији прелазног стања S_N2 реакције π -системом у суседству. Међутим, пре 10 година је група научника преиспитала ову хипотезу квантно-механичким прорачунима и на основу њих предложила алтернативно објашњење (Wu et al., 2014), које разлику у брзини реакција алилних и бензилних електрофила приписује електростатичким интеракцијама између нуклеофила и C_β атома (угљеника директно везаног за електрофилни угљеник (C_α)). Што је C_β мање негативно наелектрисан, мање ће одбијати нуклеофил који прилази C_α атому, и тиме ће реакција бити бржа (прелазно стање ће бити ниже енергије). C_β атом, који је sp^3 хибридисован, је негативније наелектрисан од sp^2 хибридисованог C_β атома, па је то главни разлог брже реакције алилних (и бензилних) електрофила у односу на аналогне алкил-електрофиле.

Недавно су публиковани резултати мерења енергетских баријера конформационих промена молекула који је дизајниран тако да буде модел за мерење електростатичких интеракција између нуклеофилног атома и C_β атома алилне (бензилне) функције (Lin et al., 2025). Што је ротација око C-N везе, назначене на Схеми 5, лакша то су интрамолекулске интеракције између атома кисеоника и C_β атома повољније. Измерене вредности се нису слагале само квалитативно са трендовима брзина S_N2 реакција на сличним системима, већ и квантитативно: добијени односи енергија су се потпуно слагали са односима брзина реакција, што је интерпретирано као експериментални доказ нове хипотезе. Рад је пропраћен прорачунима који потврђују претпостављену повезаност ротационих баријера са интензитетом C=O - C_β електростатичких интеракција.

ИЗОЛОВАЊЕ УЉАСТИХ СУПСТАНЦИ

У фармацеутској индустрији, кристализација је најчешћи начин изоловања супстанци приликом производње на великој скали. Међутим, нису све супстанце на собној температури у чврстом агрегатном стању. Уколико се нека супстанца не може искристалисати или исталожити, често се модификује процес или супстанца да би се то омогућило. За пречишћавање уљастих супстанци из смеша на великој скали не постоји генерално решење. Група научника из компаније Мерк је недавно предложила решење (Moon et al., 2025): уљаста супстанца се најпре раствори у неком растварачу који је добро раствара, затим се дода нека нерастворна прашкаста супстанца (на пример,

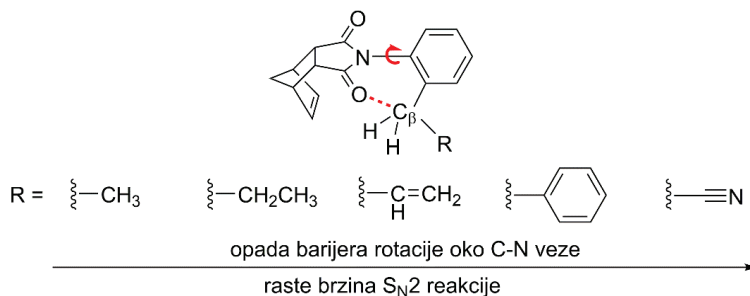


Схема 5. Поређење ротационих баријера сличних молекула у циљу упоређивања електростатичких интеракција

лако доступан и јефтин Целит), која служи као носач. Уље се затим издваја из раствора додатком растварача у ком се слабо раствара (анти-растварач), при чему се издвојено уље у потпуности помеша са прашкастом супстанцом (постане део чврсте фазе). Након филтрирања, уљава супстанца се са носача може издвојити у раствор растварачем у коме се добро раствара. Аутори су демонстрирали да се овом једноставном методом не губи супстанца, и чак јој се углавном повећава чистоћа. Пречишћавање је функционисало на различитим уљастим једињењима релевантним за фармацеутску индустрију. Кључ је у проналаску одговарајућег система растварача, а аутори су углавном користили неполарне анти-раствараче за поларне супстанце.

Abstract

SELECTED ADVANCEMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY PUBLISHED IN THE SECOND QUARTER OF 2025

Branislav KOKIĆ, University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, bkokic@pharmacy.bg.ac.rs

Six papers from the current organic chemistry literature, published in the second quarter of 2025, are selected and briefly described. One investigates intermolecular interactions of chiral molecules, two describe a simple synthesis of a super-electrophile, one reports a new type of catalytic oxidation, one presents experimental evidence against an old hypothesis in classical organic chemistry and one describes a simple solution to a problem in large-scale synthesis.

Keywords: NMR, carbocation, oxidation, nucleophilic substitution, industry

ЛИТЕРАТУРА

- Choukairi Afailal, N., Chan, S.-C., & Costas, M. (2025). Manganese-Catalyzed Enantioselective Dearomative Epoxidation of Naphthalenes with Aqueous Hydrogen Peroxide. *Angewandte Chemie International Edition*, 64 (26), e202504356. <https://doi.org/10.1002/anie.202504356>
- Hagelschuer, A., Padín, D., Dašková, V., & Feringa, B. L. (2025). Toward Chiral Recognition by Design: Uncovering the Self-Enantioresolving Properties of Chiral Amine Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 147 (22), 18662-18673. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c01251>
- Leong, D. W., Gogoi, A. R., Maity, T., Lee, C.-I., Bhuvanesh, N., Gutierrez, O., & Ozerov, O. V. (2025). Abstraction of Hydride from Alkanes and Dihydrogen by the Perfluorotriptyl Cation. *Angewandte Chemie International Edition*, 64 (15), e202422190. <https://doi.org/10.1002/anie.202422190>
- Lin, B., Liu, H., Huang, X., Scott, H. M., Pellechia, P. J., & Shimizu, K. D. (2025). Exploring Secondary Electrostatic Interactions Using Molecular Rotors: Implications for S_N2 Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 64 (22), e202505483. <https://doi.org/10.1002/anie.202505483>
- Moon, P. J., Belfield, J. R., & Fier, P. S. (2025). Isolation of Noncrystalline Compounds via Adsorption on a Solid Support. *Organic Letters*, 27 (23), 6127-6131. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c01715>
- Schlögl, J., Brosius, A. L., Toraman, A. N., Wiesner, A., Steinhauer, S., Müller, C., & Riedel, S. (2025). Halogenated Trityl Cations as Easy-to-Access Super Electrophiles. *Angewandte Chemie International Edition*, 64 (15), e202423857. <https://doi.org/10.1002/anie.202423857>
- Wu, C.-H., Galabov, B., Wu, J. I.-C., Ilieva, S., von R. Schleyer, P., & Allen, W. D. (2014). Do π -Conjugative Effects Facilitate S_N2 Reactions? *Journal of the American Chemical Society*, 136 (8), 3118-3126. <https://doi.org/10.1021/ja4111946>



Петар МАРИНКОВИЋ

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

Е-пошта: petarmarinkovic02@gmail.com

ХИПЕРБАРИЧНА КОМОРА, СПОРТ И ЗДРАВЉЕ

ИЗВОД

Хипербарична терапија кисеоником (ХБТК) представља савремени медицински третман који се све чешће користи у клиничкој пракси, као и у спортској медицини. Ова метода подразумева боравак човека у специјално дизајнираној комори, у којој удише 100 % кисеоник под повишеним атмосферским притиском. Идеја поступка заснива се на физичком принципу растворљивости гасова у течностима, где се под високим притиском значајно повећава количина кисеоника рас-

творена у крвној плазми, што побољшава оксигенацију ткива, укључујући и слабо прокрвљене или оштећене регије у телу. У спортском контексту, ХБТК је постала тема бројних истраживања и расправа, због свог потенцијала да убрза опоравак тела спортисте након физичког напора, смањи запаљенске процесе, подстакне регенерацију мишићног и везивног ткива, као и помогне у третману акутних и хроничних повреда. У овом раду, након кратког приказа историје коришћења ове врсте третмана, биће разматрани типови и принцип рада хипербаричних комора, физиолошки механизми на

којима се заснива терапија кисеоником, њени ефекти на пацијенте и спортисте, као и ограничења и нежељени ефекти ХБТК.

Кључне речи: хипербарична комора, терапија кисеоником, медицина спорта

РАЗВОЈ ХИПЕРБАРИЧНЕ МЕДИЦИНЕ

Историја ХБТК уско је повезана са историјом ронилачке медицине, која се бави дијагнозом, лечењем и превенцијом стања узрокованих уласком људи у подводно окружење. Она порекло датира из 16. века, када је Леонардо да Винчи правило цртеже ронилачких уређаја. Сматра се да је британски лекар Хеншо први у историји медицине користио примену гаса под притиском у лечењу медицинских поремећаја, далеке 1662. године. Он је направио херметички затворену барокомору са вентилима за контролу протока ваздуха, названу „Домицилијум“, која је могла да симулира различите климатске услове и притиске. Без убедљивих доказа, Хеншо износи претпоставке да све врсте акутних поремећаја у организму човека могу имати користи од примене повећаног притиска гаса, а највише они у дисању и варењу. Године 1775. откриће кисеоника довело је до његове употребе уместо компримованих гасова, али је то било кратког века, пошто су Лаваозје и Сеген већ 1789. године известили о штетним ефектима концентрованог кисеоника. Након тога, Берт је предложио употребу нормобаричног кисеоника, уместо хипербаричног, за различита медицинска стања. Од 1834. године, француски лекар Јунрод је лечио плућне проблеме у хипербаричној комори. Временом су овакве коморе постале све присутније у клиничкој пракси и доступне у већини градова западне Европе, иако није постојало научно оправдање за њихову употребу, нити стандардизовани поступак третмана међу лекарима. За почетак савремене хипербаричне медицине и масовнију употребу барокомора узима се 1937. година, када су Бенке и Шо почели да користе хипербаричну комору за лечење декомпресионе болести ронилаца, а на основу модела који је осмислио Драгер, први истраживач могућности лечења овог стања кисеоником под притиском, а нешто касније и у третману пилота у току Другог светског рата (Kindwall, 2008).

Истичући могућности и значај примене хипербаричне медицине у свакодневной пракси, др Џулијус Х. Јакобсон (Маунт Синај болница, Њујорк, САД) је на првом међународном конгресу из области клиничке примене ХБТК (Амстердам, Холандија, септембар 1963. године), своје пленарно излагање започео речима: „Примена кисеоника под повишеним притиском, вишим од атмосферског притиска, представља напредак који се по значају може упоредити са открићем трансфузије крви и антибиотика” (Jacobson, 1964).

СЛАВНИ КОРИСНИЦИ ХИПЕРБАРИЧНЕ КОМОРЕ

Хипербарична терапија кисеоником је 1984. године нашла пут до мејнстрим медија, након што је Мајкл

Џексон лечен у хипербаричној комори због тешких опекотина које је задобио током снимања рекламе за Пепси. Након несреће, сви светски таблоиди су објавили фотографије Џексона у хипербаричној комори, у којој је, касније, „краљ поп музике” (показаће се без успеха) тражио бесмртност. Овај третман у различите сврхе користе и португалска звезда Кристијано Роналдо (статистички најуспешнији фудбалер у историји), бивши амерички пливач Мајкл Фелпс (најуспешнији олимпијца свих времена), Леброн Џејмс (суперстар Лос Анђелес Лејкерса, један од најбољих кошаркаша свих времена), египатски фудбалер Мохамед Салах (једини играч три пута изабран за играча године у Енглеској, „колеџи најпопуларније споредне ствари на свету”), Тајгер Вудс, професионални амерички голф играч (рекордер по броју недеља на првом месту ранг листе голфера), америчка певачица и „краљица попа” Мадона, канадски певач и тинејџ звезда Џастин Бибер, али и наш Новак Ђоковић, најбољи тенисер у историји „белог спорта” (<https://oxygens.co.uk/hyperbaric-chamber-celebrities/>).

ТИПОВИ, ПРИНЦИП РАДА И ПРИМЕНА ХИПЕРБАРИЧНИХ КОМОРА

Хипербарична комора је затворена и херметички запечаћена комора, намењена за излагање организма човека притиску који је виши од атмосферског ($1 \text{ atm} = 101,325 \text{ kPa}$), обично у распону од 2 до 3 атмосфере (atm). За поређење, притисак од 1,3 atm одговара условима боравка човека на надморској висини између 2500 и 4000 метара. Коморе се деле на једномесне (енгл. monoplace; за једну особу) и вишемесне (енгл. multiplace; за више особа), при чему се параметри третмана (притисак, трајање, број сесија) прецизно подешавају и контролишу од стране обученог медицинског особља. Особа може да буде у лежећем, полулежећем, или седећем положају, у зависности од коморе, а лекар се налази изван коморе. Уколико пацијент жели да комуницира са лекаром, он/она то може да уради преко стакла или интерфона. Код вишемесних комора постоји и одељак који служи за улазак медицинског особља (Слика 1), за различите интервенције, доставу лекова, опреме и друго. Због своје величине, ове коморе се често користе за операције у условима хипербаричне оксигенације и лекар се налази унутар коморе. У поређењу са једномесним коморама, вишемесне су боље за лечење декомпресионе болести (обољење које настаје после нагле промене притиска, као у току роњења и боравка на висини у авијацији и астронаутици), пошто притисак у њима иде и до 6 atm (Ortega et al., 2021).

Комора је тако конструисана да узима кисеоник из окружења и концентрише га унутар овог специјалног уређаја. Ваздух у комори константно протиче (улази нови, излази стари), тако да нема устајалог ваздуха (тј. кисеоника) који пацијент удише. У току третмана, пацијент удише чист (100 %) медицински кисеоник, што омогућава да плућа прикупе три до десет пута више кисеоника него дисањем при нормалном притиску. Ово значајно повећава растварање кисеоника у крви. Зато, уместо да се организам ослања искључиво на транспорт

кисеоника до свих ћелија и ткива, везивањем за молекуле (окси)хемоглобина, кисеоник се раствара директно у крвној плазми, што омогућава дифузију кисеоника и у делове тела са ослабљеном циркулацијом – повређена, упалена, или исхемична ткива (Kranke et al., 2015).



Слика 1. Изглед модерних хипербаричних комора за једну (горе) и више (доле) особа (<https://hyperbaricsorlando.com/multiplace-and-monoplace-hyperbaric-chambers/>)

Хипербарична терапија кисеоником може да се искористи као допуна било којој другој медицинској или хируршкој нези коју пацијент прима. Типичан третман траје 60–90 минута. Већина пацијената прими 30 третмана у периоду од једног до пет месеци, у зависности од индикације за коришћење и ефеката самих третмана (Ortega et al., 2021).

Хипербарична медицина је од користи у многим патофизиолошким стањима: декомпресиона болест, гасна емболија (присуство мехурића ваздуха у артеријском крвотоку који доводе до зачепљења крвних судова), гасна гангрена (опасна бактеријска инфекција која се развија у одсуству кисеоника), тровање угљен-моноксидом, мождани или срчани инфаркт након акутне фазе, опекотине, артеросклероза, Бургерова болест (крвни угушци у васкуларном систему руку и ногу), Рајнаудов синдром (појава модрила, бледила и црвенила прстију шака и стопала након излагања хладноћи, а услед смањене циркулације), венски улкус/чир (хронична рана која настаје када вене у ногама не успевају ефикасно да враћају крв у срце), или ангина пекторис (стање које изазива бол или нелагодност у грудима због смањеног дотока крви до срца). Такође, успешно се примењује и за вазомоторичне главобоље, васкуларну импотенцију и васкуларни стерилитет, шећерну болест и њене компликације (оштећење крвних судова, гангрена

и исхемије, оштећење вида, оштећење бубрега), акутну псоријазу (аутоимуна болест која узрокује прекомерно обнављање ћелија коже), спорозарастајуће ране, пострадијациону некрозу коже, меких ткива и радијациони циститис (упала мокраћне бешике) и ентеритис (запаљење слузокоже желуца и танког црева), за желудачне и дуоденалне улкусе, вирусни, токсични и инфективни артритис (инфламаторни процеси у зглобовима), код цирозе јетре, полинеуропатије (обољење периферних нерава), старачке деменције и Паркинсоновог синдрома, такође и акутне глувоће, Мениеровог синдрома (болест унутрашњег ува, коју карактеришу напади вртоглавице, шум у ушима и ослабљени слух), херпес симплекса и херпес зостера (вирусне инфекције), или акутне исхемије ретине (мрежњаче) ока (<https://www.stetoskop.info/metode-u-medicini/hiperbaricna-komora>).

ФИЗИОЛОШКИ ЕФЕКТИ ПОВЕЋАНОГ НИВОА КИСЕОНИКА У ТЕЛУ

Хипербарична оксигенација (повећање испоруке кисеоника ткивима) доводи до драматичних промена у хомеостазу кисеоника у телу човека, са бројним системским и локалним физиолошким последицама. Излагање тела 100 % кисеонику, под притиском од 2 до 3 atm, значајно повећава количину раствореног кисеоника у крви, не утичући на његово везивање за хемоглобин у еритроцитима. Док је под нормалним условима (1 atm) садржај раствореног кисеоника у плазми око 0,3 mL O₂/ 100 mL крви, у ХБТК условима ова вредност може достићи и 6 mL O₂/ 100 mL крви (Ortega et al., 2021). Ова разлика, као што ћемо видети, има огроман терапеутски потенцијал (Табела 1).

Повећана оксигенација ткива

У условима хипербаричне оксигенације, концентрација кисеоника у артеријској крви може достићи и до 2000 mmHg, што обезбеђује оксигенацију и оних ткива која имају угрожену микроциркулацију. Ово омогућава не само преживљавање ћелија у исхемијским условима (смањени проток крви у неком делу тела), већ и њихову поправку. Ова карактеристика ХБТК је посебно важна за спортисте који се опорављају од микротраума мишићног ткива, где привремено смањена перфузија (пролаз телесних течности до органа и ткива) омета његово зарастање (Gill & Bell, 2004).

Модулација оксидативног стреса

Парадоксално, иако ХБТК повећава изложеност ћелија реактивним врстама пореклом од молекулског кисеоника, под контролисаним условима она заправо може имати антиоксидативни ефекат. Наиме, акутно повећање садржаја реактивних врста делује као сигнални механизам за активацију ћелијске одбране, кроз индукцију експресије антиоксидативних ензима (први ниво одбране од оксидативног стреса), као што су супероксид-дисмутаза (SOD), глутатион-пероксидаза (GPx) и каталаза (CAT).

Оваква редокс-адаптација („прекондиционирање”)

смањује оштећења ћелија и ткива током накнадног оксидативног стреса, што се може искористити у спорту за заштиту мишићног ткива током екстремних напора (Godman et al., 2010).

Антиинфламаторни (противзапаљењски) ефекти

Третман кисеоником у хипербаричним коморама има доказане антиинфламаторне ефекте, који су посебно важни у контексту спортских повреда. Биохемијски и физиолошки механизми заштите укључују:

- Смањење експресије проинфламаторних цитокина (IL-1 β , TNF- α , IL-6);
- Инхибицију активације неутрофила и њиховог пријањања на ендотел;
- Смањену експресију ензима циклооксигеназе (COX-2) и, зато, биосинтезе простагландина који су медијатори у упалним процесима.

Сви ови ефекти доприносе смањењу бола, отока и локалног оштећења ткива, што убрзава повратак функције мишића (Chen et al., 2024).

Стимулација ангиогенезе и поправке ткива

ХБТК стимулише ангиогенезу (формирање нових крвних судова) кроз индукцију васкуларног ендотелног фактора раста (EGF). Ово је посебно важно за регенерацију мишићног и везивног ткива оштећеног услед тренираности или повреде.

Такође, овакав третман повећава и експресију фактора раста фибробласта (FGF) и трансформишућег фактора раста бета (TGF- β), који стимулишу синтезу колагена и формирање гранулационог ткива – кључне процесе у поправци оштећених мишића и тетива (Barata et al., 2011).

Повећана антимикробна активност

Кисеоник има директно и индиректно антибактеријско дејство. Непосредно, он ствара неповољне ус-

лове за анаеробне бактерије које не могу да преживе у оксигенисаној средини. Посредно, ХБТК побољшава функцију имунског система, путем такозваног респираторног/оксидативног налета (енгл. oxidative burst) – процеса којим фагоцити убијају микроорганизме користећи реактивне врсте кисеоника.

Овај ефекат терапије кисеоником под притиском није од користи само за лечење инфекција (ране код дијабетичара), већ и код спортиста подложних микроинфекцијама и упалама услед стреса мишићног ткива (Memar et al., 2019).

Неуропротективни ефекти

У централном нервном систему, ХБТК може да смањи едеме унутар мозга, да побољша церебралну перфузију и стабилизује функцију митохондрија. Ови ефекти су посебно корисни код благих трауматских повреда (потреса) мозга, које нису неуобичајене у контактним спортовима, какви су борилачки спортови, а посебно бокс. Механизми заштите овде укључују (Ahmadi & Khalatbary, 2021):

- Смањење унутарћелијске ацидозе;
- Одржање стабилног садржаја аденозинтрифосфата (АТФ) у ћелијама, путем аеробног метаболизма (потпуна оксидација енергетских супстрата);
- Инхибицију апоптозе неурона.

ПРИМЕНА ХИПЕРБАРИЧНЕ ТЕРАПИЈЕ КИСЕОНИКОМ У СПОРТУ

Савремени спорт карактерише висок ниво физичког оптерећења и интензивна учесталост тренинга, што често доводи до кумулативног умора тела спортисте, микротраума и потребе за ефикаснијим стратегијама опоравка. У том контексту, ХБТК све више добија на значају, као захвална помоћна метода у побољшању

Табела 1. Сажетак физиолошких ефеката хипербаричне терапије кисеоником

Ефекат третмана	Опис механизма дејства	Функционални значај
Повећана оксигенација ткива	Растварање O ₂ у плазми под повишеним притиском (до 6 mL/100 mL крви)	Ефикасна оксигенација исхемијских региона и оштећених ткива
Стимулација антиоксидативних ензима	Блага хипероксигенација активира експресију SOD, GPx и CAT	Заштита ћелија од оксидативног стреса, адаптивно „прекондиционирање”
Антиинфламаторни ефекат	Инхибиција IL-1 β , TNF- α , неутрофила; смањена синтеза простагландина	Смањење отока, бола и упале након тренинга или повреде ткива
Ангиогенеза и регенерација ткива	Индукција VEGF, FGF и TGF- β ; стимулација фибробласта и колагена	Бржи опоравак мишића, тетива и везивног ткива
Антимикробна активност	Повећана функција леукоцита; формирање реактивних врста; инхибиција анаеробних бактерија	Превенција и лечење инфекција, посебно код рана и оштећења коже
Неуропротективни ефекти	Очување садржаја АТФ-а, стабилизација митохондрија; смањење едема и апоптозе	Заштитни ефекти код потреса мозга и неуролошког стреса
Убрзан метаболизам лактата	Побољшани аеробни метаболизам и перфузија ткива	Брже уклањање метаболичких нуспроизвода и мањи замор мишића

опоравка организма, превенцији повреда, могуће и унапређењу физичких перформанси спортиста (нпр. Babul & Rhodes, 2000; Kirby et al., 2019).

Убрзан опоравак мишићног ткива

Један од кључних циљева примене ХБТК у спорту јесте скраћивање времена потребног за опоравак мишићног ткива након интензивног напора. Повећани притисак кисеоника омогућава:

- Брже уклањање лактата и јона водоника из скелетних мишића, чиме се смањује ацидоза, тј. опасност од смањења рН вредности и, зато, „умора мишића“;
- Побољшање микроциркулације и лимфне дренаже, којом се стимулише циркулација лимфе, побољшава венска циркулација и детоксикација организма;
- Смањење упалног одговора након ексцентричних контракција мишића (активности када се мишићи „истежу“, као трчање низ степенице, склекови, или згибови).

Скраћење „прозора опоравка“

Типичан период регенерације тела, пре свега скелетних мишића, након високоинтензивног тренинга траје 48–72 сата. Увођењем ХБТК, тај период може да се преполови (на 24–36 сата), што спортистима омогућава већи тренижни волумен без ризика од претренираности. Ова стратегија се нарочито користи у:

- Такмичарским циклусима са густим распоредом;
- Вишедневним спортским турнирима;
- Припремним камповима, где се тражи максимална учесталост тренинга.

Смањење упале и бола

У спорту, упала није само резултат повреда, као резултат шок оптерећења мишића јаким тренингом, већ и нормална последица микрооштећења мишића током тренинга. Показано је да ХБТК смањује:

- Концентрацију инфламаторних цитокина у крви;
- Едеме (отоке услед накупљања течности у периферним ткивима) у квадрицепсу, задњој ложи, или листовима ногу;
- Потребу за употребом аналгетика и нестероидних антиинфламаторних лекова.

У више клиничких и експерименталних испитивања, субјективни осећај спортиста испитаника указао је на смањење осећаја бола и „затегнутости“ у мишићима од 35–50 % већ након првог ХБТК третмана.

Потенцијал за побољшање спортских перформанси

Иако ХБТК није метода које директно повећава снагу или издржљивост тела и зато се не сматра недозвољеним („допинг“) средством, његова индиректна корист је очигледна и вишеструка:

- Повећањем доступности кисеоника у мишићима током њиховог опоравка, обнављају се залихе креатин-фосфата и гликогена (резервних енергетских „горива“);
- Повећава се толеранција контрактилног апарата мишића на млечну киселину (лактат) током следећих тренинга;
- Умор мишића се јавља касније, у неком од наредних физичких напора.

Према резултатима појединих студија, спортисти који су користили ХБТК између два интензивна тренинга бележили су до 20–25 % боље резултате у наредном тесту снаге, експлозивности или аеробном капацитету ($VO_2 \max$).

Психолошки аспект и плацебо ефекат коришћења

Није занемарљив нити психолошки утицај ХБТК. Многи спортисти субјективно осећају „освежење“, имају бољи сан, смањени осећај стреса и бржи ментални опоравак након третмана. У високо такмичарским спортовима, овакви фактори могу представљати разлику између победе и пораза.

Табела 2. Резултати истраживања ефеката примене хипербаричне терапије кисеоником (ХБТК) код спортиста

Студија / Аутори	Популација / Дизајн	Интервенција	Кључни налази
Mihailovic et al., 2023	24 рекреативна спортиста; двоструко слепа студија	ХБТК након тренинга снаге	Бржи опоравак снаге, смањена упала мишића 25 % боље перформансе 24 сата касније
Babul et al., 2003	16 студената; рандомизована студија	ХБТК третман након ексцентричног рада	Без разлике у упали мишића; пријављен мањи осећај напора
Staples & Clement, 1996	Спортисти са повредама меких ткива	5 ХБТК третмана у 5 дана	Смањен бол и оток; ~30 % краће време опоравка
Wolf et al., 2012	Професионални рагбисти	10 ХБТК третмана у 2 недеље	Значајно побољшање радног капацитета и смањена упала
Ishii et al., 2005	Тркачи на дуге стазе	ХБТК 1 сат дневно током 7 дана	Повећан $VO_2 \max$; смањен ниво лактата након вежбања
Gill & Bell, 2004	Мета-анализа 7 студија	ХБТК vs. плацебо	Ефекти су варирали; најизраженији код лечења повреда и раног опоравка

$VO_2 \max$, максимална потрошња кисеоника (аеробни капацитет организма)

Такође, плацебо ефекат ХБТК није искључен. У неким студијама нису добијене објективне разлика у праћеним биомаркерима, али су спортисти из групе који су користили хипербаричну комору бележили боље такмичарске резултате и изражавали већу мотивацију (Bennett, 2014).

УПОТРЕБА ХИПЕРБАРИЧНЕ КОМОРЕ КОД АКУТНИХ ПОВРЕДА

Хипербарична терапија кисеоником показује посебну ефикасност не само у лечењу акутних повреда, као што су уганућа, контузије, делимичне руптуре мишића и лигамената, него и код контузије мозга. Механизми деловања укључују (нпр. Eskes et al., 2013; Kirby et al., 2019):

- Смањење бола и отока – Већа концентрација кисеоника у ткивима инхибира инфламаторни одговор и смањује капиларно цурење телесних течности, што ефикасно смањује едем повређеног ткива;
- Бржи повратак функционалности ткива – Убрзавањем процеса зарастања повреда меких ткива, спортисти се брже враћају тренингу и такмичењу, а рекреативци својим уобичајеним активностима. ХБТК може да скрати период опоравка и до 30–40 % код одређених врста повреда;
- Смањена потреба за аналгетикима (лековима против болова) – Због аналгетичког ефекта повећане оксигенације ткива, пацијенти пријављују мању потребу за лековима који блокирају провођење импулса бола од периферије ка мозгу, а који могу да учесталим коришћењем створе зависност;
- Заштитни ефекти на централни нервни систем – Код благих трауматских повреда мозга (потрес мозга, услед удarca у главу или пада), ХБТК помаже у смањењу интракранијалног притиска (притисак који врши цереброспинална течност унутар лобање) и побољшава церебралну оксигенацију, чиме доприноси бржем опоравку осетљивог možдaног ткива.

ОГРАНИЧЕЊА, РИЗИЦИ И КОНТРОВЕРЗЕ ХИПЕРБАРИЧНЕ ТЕРАПИЈЕ КИСЕОНИКОМ

Иако ХБТК показује бројне позитивне ефекте на здравље, укратко представљене у овом тексту, важно је узети у обзир и њена ограничења (нпр. Zhang et al., 2023):

- (1) Недостатак стандардизованих протокола: Не постоји универзално прихваћен протокол за примену терапије кисеоником под притиском код пацијената, а поготову не код здравих спортиста. Варијације у коришћењу притиска, трајању и броју третмана отежавају праћење и поређење резултата различитих студија.
- (2) Могући нежељени ефекти и компликације, пре

свега као резултат неправилног коришћења коморе, јесу:

- Баротраума (оштећења и повреде уха, синуса, очију или плућа, услед наглих промена притиска);
- Пролазни ефекти на нервни систем (вртоглавица, мучнина, грчеви);
- Клаустрофобија или друге врсте нелагодности, као анксиозност и повећани крвни притисак, током боравка у комори;
- У ретким случајевима, може се десити да пацијент доживи тровање кисеоником.

Иако безбедна за већину људи, хипербаричну комору не смеју да користе особе са болестима плућа, прехладом или грозницом, оне које су недавно имале операцију уха или ока, или које не воле затворене просторе. Зато је, да би се спречили ризици и нежељени ефекти, потребно консултовати лекара пре било какве употребе хипербаричне коморе, као и изабрати проверену установу са добро обученим особљем.

(3) Финансијски и логистички изазови: ХБТК коморе су скупе (од 8000 америчких долара за основни модел, до 30000 за премијум опцију) и захтевају стручно особље, па су доступне само у већим центрима или приватним клиникама. Трошкови вишеструког коришћења (од 250 долара за један третман и навише) могу бити високи.

(4) Етика и сумњива примена код здравих спортиста: Иако не представља допинг, ХБТК изазива контроверзе када се користи код здравих особа како би се побољшале физичке перформансе. Поставља се, зато, питање где се повлачи граница између терапије и „биохаковања” спортских способности.

ЗАКЉУЧАК

Хипербаричне коморе и терапија кисеоником под притиском несумњиво представљају значајан допринос савременој медицини. Њихова примена може убрзати опоравак организма, смањити упалне процесе и бол, стимулирати регенерацију ткива, а у неким случајевима и значајно побољшати спортске перформансе. Терапија у хипербаричној комори се све више препоручује и људима које желе да сачувају младалачки изглед, виталност и побољшају своје здравље. Подизањем нивоа кисеоника у телу, могуће се и успоравају процеси старења ћелија. Међутим, ХБТК није магични лек – она захтева пажљиво планирање, стручни надзор и индивидуализовани приступ.

Узимајући у обзир све потенцијалне користи, али и ризике коришћења, ХБТК би требало пре свега користити као додатак класичним методама рехабилитације, никако не као њихову замену. Неопходна су и даља свеобухватнија истраживања и стандардизација протокола примена, како би се ова терапија у потпуности интегрисала у рутинску медицинску и спортску праксу.

Напомена: Овај рад је проистекао из семинарског рада на изборном предмету Биохемија спорта и физичке активности (<https://www.chem.bg.ac.rs/predmeti/427B2.html>). Захваљујем се др Милану Николићу, предметном наставнику, на саветима и помоћи у уобличењу овог рукописа.

Abstract

HYPERBARIC CHAMBER, SPORTS AND HEALTH

Petar MARINKOVIĆ, University of Belgrade – Faculty of Chemistry

Hyperbaric oxygen therapy is a modern medical treatment that is increasingly used in clinical practice, as well as in sports medicine. This method involves persons in a specially designed chamber, where they breathe 100 % oxygen under elevated atmospheric pressure. The idea behind the procedure is based on the physical principle of solubility of gases in liquids, where, under high pressure, the amount of oxygen dissolved in blood plasma increases significantly, thereby improving tissue oxygenation, including poorly perfused or damaged regions of the body. In the sports context, hyperbaric oxygen therapy has become the subject of numerous research studies and discussions due to its potential to accelerate the recovery of the athlete's body after physical exertion, reduce inflammatory processes, stimulate the regeneration of muscle and connective tissue, and aid in the treatment of acute and chronic injuries. In this paper, after a brief description of the historical use of hyperbaric oxygen therapy, the types and principles of operation of hyperbaric chambers, the physiological mechanisms on which oxygen therapy is based, its effects on patients and athletes, as well as its limitations and side effects, will be discussed.

Keywords: hyperbaric chamber, oxygen therapy, sports medicine

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmadi, F., & Khalatbary, A. R. (2021). A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy. *Medical Gas Research*, 11 (2), 72–82. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.311498>
- Babul, S., Rhodes, E. C., Taunton, J. E., & Lepawsky, M. (2003). Effects of intermittent exposure to hyperbaric oxygen for the treatment of an acute soft tissue injury. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13 (3), 138–47. <https://doi.org/10.1097/00042752-200305000-00003>
- Babul, S., & Rhodes, E. C. (2000). The role of hyperbaric oxygen therapy in sports medicine. *Sports Medicine*, 30 (6), 395–403. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030060-00002>
- Barata, P., Cervaens, M., Resende, R., Camacho, O., & Marques, F. (2011). Hyperbaric oxygen effects on sports injuries. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 3 (2), 111–21. <https://doi.org/10.1177/1759720X11399172>
- Bennett, M. H. (2014). Hyperbaric medicine and the placebo effect. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 44 (4), 235–40. PMID: 25596837.
- Chen, L., Wang, Y., Zhou, H., Liang, Y., Zhu, F., & Zhou, G. (2024). The new insights of hyperbaric oxygen therapy: focus on inflammatory bowel disease. *Precision Clinical Medicine*, 7 (1), pbac001. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac001>
- Eskes, A., Vermeulen, H., Lucas, C., & Ubbink, D. T. (2013). Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 (12), CD008059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008059.pub3>
- Gill, A. L., & Bell, C. N. (2004). Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*, 97 (7), 385–95. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch074>
- Godman, C. A., Joshi, R., Giardina, C., Perdrizet, G., & Hightower, L. E. (2010). Hyperbaric oxygen treatment induces antioxidant gene expression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1197 (1), 178–83. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x>
- Ishii, Y., Deie, M., Adachi, N., Yasunaga, Y., Sharman, P., Miyanaga, Y., & Ochi, M. (2005). Hyperbaric oxygen as an adjuvant for athletes. *Sports Medicine*, 35 (9), 739–46. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535090-00001>
- Jacobson II, J. H. (1964). The Large Chamber For Hyperbaric Oxygenation. *Transaction of the New York Academy of Sciences*, 26 (4), 474–82. <https://doi.org/10.1111/j.2164-0947.1964.tb03525.x>
- Kindwall, E. P. (2008). A history of hyperbaric medicine. In: E. P. Kindwall and H. T. Whelan (Eds). *Hyperbaric Medicine Practice 3rd edition* (pp. 3–22). Best Publishing.
- Kirby, J. P., Snyder, J., Schuerer, D. J. E., Peters, J. S., & Bochicchio, G. V. (2019). Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy, Review. *Missouri Medicine*, 116 (3), 176–9. PMID: 31527935.
- Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James, M., Schnabel, A., Debus, S. E., & Weibel, S. (2015). Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 (6), CD004123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub4>
- Memar, M. Y., Yekani, M., Alizadeh, N., & Baghi, H. B. (2019). Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 440–447. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.142>
- Mihailovic, T., Bouzigon, R., Bouillod, A., Grevillot, J., & Ravier, G. (2023). Post-Exercise Hyperbaric Oxygenation Improves Recovery for Subsequent Performance. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 94 (2), 427–434. <https://doi.org/10.1080/02701367.2021.2002797>
- Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., García-Montero, C., Callejón-Peláez, E., Sáez, M. A., Álvarez-Mon, M. A., García-Hondurilla, N., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Bujan, J., & Canals, M. L. (2021). A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*, 57 (9), 864. <https://doi.org/10.3390/medicina57090864>
- Staples, J., & Clement, D. (1996). Hyperbaric oxygen chambers and the treatment of sports injuries. *Sports Medicine*, 22 (4), 219–227. <https://doi.org/10.2165/00007256-199622040-00002>
- Wolf, G., Cifu, D., Baugh, L., Carne, W., & Profenna L. (2012). The effect of hyperbaric oxygen on symptoms after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 29 (17), 2606–2612. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2549>
- Zhang, Y., Zhou, Y., Jia, Y., Wang, T., & Meng, D. (2023). Adverse effects of hyperbaric oxygen therapy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 10, 1160774. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1160774>



ВЕСТИ *из* ШКОЛЕ



Слађана ЂОРЂЕВИЋ, Кристина ПИСКУЛИЋ,
Невена МИХАИЛОВИЋ, Јована БУГАРИНОВИЋ,
Филип СТАШЕВИЋ, Јелена ЂУРЂЕВИЋ НИКОЛИЋ

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу



Е-пошта: sladjana.djordjevic@pmf.kg.ac.rs,
kristina.mihajlovic@pmf.kg.ac.rs,
nevena.mihailovic@pmf.kg.ac.rs,
jovana.bugarinovic@pmf.kg.ac.rs,
filip.stasevic@pmf.kg.ac.rs,
jelena.djurdjevic@pmf.kg.ac.rs

НОВОГОДИШЊА ХЕМИЈСКА ЧАРОЛИЈА

ИЗВОД

У овом раду представљен је иновативан модел научне комуникације кроз интердисциплинарни научно-популарни перформанс „Новогодишња хемијска чаролија”. Осмишљен и реализован од стране тима Природно-математичког факултета у Крагујевцу, овај перформанс обједињује елементе позоришне уметности и хемијских експеримената, са циљем да првенствено деци узраста од 4 до 12 година приближи хемију као науку и основне хемијске појмове. Перформанс, користећи приповедачку структуру, ликове са препознатљивим особинама и пажљиво изабране експерименте, који су естетски ефектни и у складу са дидактичким и безбедносним критеријумима, преиспитује приступ науци као нечем недоступном.

Рад се бави и анализом потенцијала оваквог приступа научној комуникацији, са фокусом на изградњу научне писмености, основно разумевање хемијских појмова и развој научне радозналости. Поред тога, аутори нуде педагошки оквир за примену оваквих облика рада у формалном и неформалном образовању. Као ограничење, истиче се чињеница да приказани ефекти нису праћени систематским евалуационим инструментима, већ се заснивају на квалитативним опажањима и повратним реакцијама публике. Ипак, приказани приступ може послужити као полазиште за даље методичко осмишљавање научно-популарних садржаја усмерених ка најмлађем узрасту и развоју ране научне писмености.

Кључне речи: научно-популарни перформанс, хемија, основна школа, средња школа, међуишњеменија

УВОД

Упркос суштинској улози хемије у разумевању света око нас – од биохемијских процеса у телу, преко исхране и медицине, до индустријских технологија

и заштите животне средине – ученици хемију као наставни предмет често доживљавају као захтевну, мање корисну и мање занимљиву у поређењу са другим школским предметима (Maksimović et al., 2024). Тај јаз између значаја хемије у свакодневном животу и њене перцепције у школском контексту представља један од највећих изазова савремене наставе хемије и научне заједнице, али и простор за иновативне приступе који превазилазе класичне оквири учioniце и наставног плана. Такви модели научне комуникације имају потенцијал да истовремено информишу, едукују и забаве, чиме се активирају не само когнитивни, већ и емоционални и социјални аспекти учења (Jensen & Buckley, 2012). Спајање науке и позоришта може да буде један од начина да се сценски оживе хемијски концепти и феномени тако да у форми представе буду прилагођени деци и младима. Укључивањем визуелно упечатљивих демонстрација, наративне структуре и интеракције са публиком, хемија се може приближити различитим узрастима деце. Ове методе нису нове у неформалном образовању из области природних наука. Једна међународна студија (Bultitude et al., 2011) истиче да овакви облици популаризације природних наука датирају још од 1995. године, а да је од 2006. године тај број нагло порастао. Међутим, корени научне комуникације кроз перформанс и јавне демонстрације сежу много даље у прошлост. Један од најконијих историјских примера научне комуникације кроз перформативни приступ јесу Божићна предавања Краљевске институције (Royal Institution Christmas Lectures, 2025), која је први пут одржао Мајкл Фарадеј 1825. године. Првобитно осмишљена као јавна предавања намењена младој публици и праћена штампаним извештајима у медијима као што је *The Times*, ова предавања имала су за циљ да науку учине приступачном, занимљивом и инспиративном за ширу јавност. Од 1936. године предавања емитује Британска радиодифузна

корпорација (British Broadcasting Corporation – BBC), чиме је њихов домет значајно проширен и утемељен њихов статус као једне од најдуготрајнијих иницијатива научне комуникације у свету. Са друге стране, у нашој средини су чешће примењивана два следећа формата:

1. Научно-популарна предавања која тематизују животе научника, научне дилеме и/или друштвене импликације науке;

2. Демонстрациони хемијски шоу-програми, тј. различити фестивали науке, који се ослањају на различите научно-популарне експерименте.

У савременом друштву, научни фестивали и друге активности неформалног учења постају све значајнији облици повезивања шире популације са науком. Истраживања у Великој Британији показују да јавност ове догађаје посећује из различитих мотива — од радозналости и жеље за учењем до тражења лично важног и смисленог искуства (Holliman et al., 2009). Кључна тенденција у научној политици последњих година јесте прелазак са једносмерног, предавачког модела комуникације ка дијалошком, у коме грађани активно учествују у научним темама, постављају питања и граде критичко мишљење.

Сличне тенденције могу се уочити и у Србији. Центар за промоцију науке (ЦПН) представља кључну институцију у изградњи културе научне комуникације, која омогућава да се наука доживи ван школских зидова као друштвено релевантан и свима доступан простор за размене идеја (Centar za promociju nauke, 2024). Ова институција, заједно са другим актерима попут Фонда за науку и бројних универзитета, развија програме који приближавају науку грађанима кроз фестивале, јавна предавања, изложбе, научне перформансе и дигиталне платформе. Догађаји као што су фестивали науке, „Ноћ истраживача” и сличне иницијативе омогућавају интерактивно учење и пружају простор за отворени дијалог између научника и публике (OpenSciComm, 2022; Festival nauke, 2024). Допринос развоју оваквих облика научне комуникације у Србији представљају и иницијативе академских институција, попут активности Хемијског факултета Универзитета у Београду, који кроз програме „Отворене лабораторије” омогућава повезивање студената хемије и ученика основних и средњих школа у заједничким експерименталним и едукативним активностима. Ове иницијативе промовишу учење хемије ван формалног наставног окружења, подстичу интересовање за природне науке и доприносе изградњи дијалога између академске заједнице и шире јавности (Đorđević i sar., 2023).

Из таквог педагошког оквира настала је научно-популарна представа „Новогодишња хемијска чаролија”. Представу су осмислили и реализовали наставници и студенти хемије Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Намера је била да се приближе научни појмови деци основношколског и средњошколског узраста кроз форму која је блиска њиховим интересовањима и емоцијама. Као резултат те идеје, креирана је празнична представа уочи Нове године која, користећи хемију и занимљиве експерименте, на приступачан и интерактиван начин доноси „магију” науке публици. Тиме је остварена синергија између научног

и естетског: хемијски експерименти, осмишљени као визуелно атрактивне *чаролије*, представљени су у оквиру наративне структуре која укључује ликове, заплет и поруку. Уместо класичног фронталног предавања, публика је добила прилику да посматра, поставља питања, претпоставља исходе хемијских реакција и активно учествује у дешавању. Научно-популарне представе овог типа све чешће се користе у свету као део стратегија популаризације науке, промоције научне писмености и подстицања интересовања за природне науке (Taşkın-Can, 2013). Овај рад има за циљ да прикаже настанак, структуру и потенцијал представе „Новогодишња хемијска чаролија” у развијању научне радозналости и интересовања за науку. Посебно се анализирају аспекти дизајна представе – избор експеримената, драматуршка структура, комуникацијски приступ, као и реакције публике која је пратила програм. Кроз рад је приказан пример добре праксе као и то да научна представа може постати моћан образовни алат, а хемија – предмет који инспирише.

МЕТОДЕ ПОЗАЈМЉЕНЕ ИЗ ПОЗОРИШТА У ПОДУЧАВАЊУ ХЕМИЈЕ

Увођење драмских елемената у наставу природних наука представља иновативан приступ који комбинује уметничке и педагошке методе ради побољшања ученичког разумевања и мотивације. Истраживања показују да овај приступ може значајно утицати на ученичка постигнућа и ставове према науци (Ødegaard, 2003; Dorion, 2009; Abed, 2016). Кључни елементи драмског приступа који се могу искористити и у формалном и у неформалном образовању из природних наука су:

1) *Постављање грамској питања* – увођење централног питања које покреће радњу и изазива радозналост код ученика. Ова техника подстиче критичко размишљање и ангажовање током наставе.

2) *Импресија кроз перформанс* – коришћење визуелних и звучних ефеката, костима и сценских трикова привлачи пажњу ученика и појачава емоционални доживљај, што подстиче мотивацију за учење.

3) *Идентификација са ликовима* – креирање ликова са којима се ученици могу емоционално повезати помаже у бољем разумевању научних концепата и повећава мотивацију за учење.

4) *Конкретизација метафора* – коришћење сценографије, реквизита и покрета за представљање апстрактних научних појмова омогућава мултимодално учење и дубље разумевање.

5) *Упоиштеба познатих жанрова* – интеграција познатих жанрова, као што су мистерија, комедија, драма или дебата, у наставу природних наука помаже ученицима да се лакше укључе и разумеју сложене теме.

Ови елементи су успешно примењивани у различитим образовним контекстима, укључујући музеје, школе и неформалне едукативне програме, показујући позитивне ефекте на ученичко разумевање и интересовање за науку (Umratieva et al., 2021; Brajčić & Kušćević, 2022; Kasbary & Novak, 2024).

ПРОЦЕС РАЗВОЈА НАУЧНО-ПОПУЛАРНОГ ПЕРФОРМАНСА

За потребе осмишљавања и реализације представе „Новогодишња хемијска чаролија”, формиран је тим који је сачињавало укупно осам наставника и научних сарадника Катедре за хемију и двоје студената хемије. Тим је био уједињен око заједничког циља: креирања научно-популарне представе која на приступачан начин користи *позориште* како би приближила хемијске појмове младој публици. Неколико основних параметара дефинисано је пре почетка рада на представи. Како је представа, пре свега, била намењена деци, садржај је прилагођен узрасту публике од 4 до 12 година. Да би се задржала пажња млађих гледалаца, трајање представе ограничено је на један сат. Са циљем наглашавања позоришног аспекта, представа је извођена у факултетској свечаној сали капацитета 250 места, опремљеној бином, сценском расветом и озвучењем. Пројекат је развијен у року од два месеца. Овај период је обухватио и осмишљавање и реализацију перформанса. Упркос томе што су позоришни аматери, сви чланови тима су са великим ентузијазмом и посвећеношћу осмислили и реализовали целокупан концепт перформанса. Након завршеног пројекта и извођења представе, аутори су одлучили да своје искуство преточе у научни рад. Писање и обликовање научног рада засновано је на сличним методолошким приступима препознатим у релевантној литератури (Kerby et al., 2010), које су чланови тима пажљиво проучили и прилагодили контексту сопственог рада.

На првом састанку развојног тима, чланови тима су методом *олуја мозгова* (енг. *brainstorming*) изабрали сет демонстрација које илуструју једноставне хемијске појмове (Putman & Paulus, 2009). Сви хемијски појмови су засновани на одговарајућим образовним исходима, пронађеним у релевантним документима (Zavod za unapređivanje obrazovanja i vaspitanja, 2019).

Да би осигурали да представа задовољава педагошке критеријуме коришћени су сви позоришни елементи објашњени раније у раду.

Прва два елемента (драмска питања и импресија кроз перформанс) су провучена кроз целу представу. Питања *Како сјасиши Нову годину?* и *Како ће хемичарка помоћи вилењацима у томе?* воде читаву радњу представе. Централно питање драмског текста је да ли ће хемичарка уз помоћ хемије и експеримента успети да помогне

вилењацима да спасу Нову годину. Свака сцена обилује питањима и размишљањима ликова која иницирају радозналост. Осим тога, скоро свака сцена је праћена и визуелним и/или звучним ефектима као и пажљиво одабраним хемијским експериментима. Овим техникама аутори су имали за циљ да најпре додатно објасне хемијске концепте али и привуку пажњу и задрже интересовање публике до самог краја. У корист ове идеје сведочи прегршт студија које указују на позитивне ефекте експеримента у подучавању природних наука (Costu et al., 2007; Obadović et al., 2013; Divac et al., 2022).

Елемент жанра је испуњен одабиром драме и комедије као облика представе, а да би искористили елемент лика и идентификацију са њим, креирани су лик хемичарке, четири лика вилењака и лик Злића Зеленића (налик Гринчу) (Слика 1). Оно што је карактеристично, ниједан лик није имао име, већ је био препознатљив по својим особинама. Хемичарка је представљала добронамерну свезналицу, наставницу на факултету. Такође, хемичарка је пријатељ једног од вилењака, на чији позив и долази да *сјасе* Нову годину. Сваки од вилењака је имао по једну главну особину која их је одређивала: забринутост, вицкастост, неспретност и ентузијастичност. Поред једне главне особине по којој су се истицали, сви вилењаци су били драги и волели свој позив припреме новогодишњих поклона. Ради постизања заплета у причи, створен је и лик, налик добро познатом Гринчу, Злић Зеленић, који је имао особине супротне од вилењака и хемичарке. Он није волео Нову годину, поклоне, несрећан је и незадовољан. Како су свим ликовима биле дате особине људи, очекивало се да то посебно утиче на публику, и да сваки од ликова освоји један део публике. Такође, да би се појачала прича представе неки од ликова се не појављују од почетка, већ у посебно одабраним тренуцима. Искоришћена је идеја да вилењаци путују дуж дуге, па се тако један од њих појављује у сценском приказу у којем хемичарка и вилењаци заједно стварају дугу. Поред тога, ликови, попут Злића Зеленића, доживљавају трансформацију. Он је на почетку приче неиспуњен и жели да свима упропасти новогодишњу чаролију, али кроз причу, он пролази кроз различите емоције, попут изнервираности, од беса до очаја и немоћности, и на самом крају публика увиђа да је он један *михих добрица*.

У једном сценском приказу, хемичарка и њена екипа за спасавање Нове године траже од публике да се неко придружи на сцени и помогне у спремању коктела који



Слика 1. Тим глумаца и техничке подршке научно-популарног перформанса

је зли Злић Зеленић тражио. Овим играњем улога и конкретизацијом метафора жеља је била да се повећа учешће публике, подстакне интерактивно учење и створи незаборавна и забавна слика.

Аутори рада су допринели писању дијалога и осмишљавању радње. Сваки детаљ је пажљиво биран и уклапан у перформанс. Када је коначни сценарио био структурисан, са фиксним дијалозима, минималним местима за импровизацију, упутствима за ликове, почео је процес проба и увежбавања са осталим учесницима. Како су сви чланови тима дипломирани хемичари и/или студенти хемије, број проба са експериментима је био минималан.

САЖЕТАК РАДЊЕ И МЕТОДИЧКИ ОПИСИ

На почетку представе, вредни вилењаци спремају новогодишње поклоне за децу. На сцену ступа зли Злић Зеленић, који мрзи Нову годину. Злић Зеленић краде поклоне и задаје први задатак вилењацима, да би им исте вратио (Слика 2).



Слика 2. Почетак представе и сцена крађе поклона и задавања првог задатка

Вилењаци зову у помоћ хемичарку, која разним експериментима покушава да испуни све жеље Злића Зеленића и тако врати поклоне, али и да га подстакне да разуме и заволи хемију. Знањем хемије, вилењаци и хемичарка ће успешно направити хемијску змију - црну мамбу, хемијски вулкан, дугу, коктел у три боје, позвати духа и извести мноштво „магичних“ хемијских трикова попут добијања пива и млека из воде и спречавања запаљеног папира да изгори. Злић Зеленић одустаје од свог злог плана и враћа вилењацима поклоне. Добри вилењаци опраштају Злићу Зеленићу на лошем понашању, јер схватају да је он ипак само један усамљени дечак жељан љубави. Он, који тада први пут осети снагу љубави и опраштања, покаје се за своје лоше поступке и као знак захвалности вилењацима приређује хемијски ватромет. У току представе, хемичарка и вилењаци користе многе супстанце које су доступне у свакодневном животу: соду бикарбону, шећер, воду, љубичасти купус, сирће, па неке од експерименталних родитељи чак могу извести и код куће са децом. Током извођења, хемичарка даје објашњења за сваки оглед и тиме присутнима открива тајне хемије и помаже им да разумеју концепте који се крију иза, наизглед, тешких

појмова попут индикатора, катализатора, киселе и базне средине, термичког разлагања. Поред објашњења хемијских концепата, хемичарка је током извођења огледа такође објашњавала безбедносне мере, указивала на потенцијално штетан утицај појединих хемикалија и присутнима подизала свест о могућим ризицима. Истовремено, сви експерименти су изведени у свечаној сали Факултета, у складу са акредитованим објектима и прописаним институционалним мерама безбедности, уз строго поштовање свих протокола и коришћење личне заштитне опреме, чиме је обезбеђено да ниједан од учесника није био изложен ризику, а све реакције су контролисане и надгледане од стране обучених хемичара. Одабрани експерименти за представу су добро познати научној заједници, и могу се пронаћи у многобројној научној и стручној литератури и приручницима за наставнике (Sikirica, 2011).

У Табели 1. приказан је преглед одабраних сцена који обухвата визуелне приказе експерименталних ситуација уз дијалог актера сцене, кратко објашњење научне позадине сваког експеримента, као и одговарајуће образовно-васпитне исходе.

Методички посматрано, приказани експерименти нису само илустровали основне хемијске концепте, већ су на иновативан начин повезали научни садржај са свакодневним животом, емотивним доживљајем и културним контекстом публике. Коришћење љубичастог купуса као природног индикатора омогућило је учесницима да уоче директну везу између биљних пигмената и хемијских својстава супстанци, што подстиче интердисциплинарно размишљање и развој међупредметне компетенције код ученика. Експеримент са импровизованим противпожарним апаратом био је посебно значајан у развијању разумевања о улози хемије у безбедности, пружајући пример гасова који не подржавају горење и симулацију стварне примене хемије у хитним ситуацијама. Демонстративни излазак „црне мамбе“, која је објединила физичке и хемијске промене, термичку разградњу и запаљивост, активирао је код присутне публике више чула и канала учења, а у складу са савременим педагошким смерницама (Milne & Otieno, 2007).

Дискусија након представе, одвијала се у неформалној и врло активној атмосфери, уз директно укључивање публике у разговор са извођачима. Публика је постављала питања, делила личне утиске и фотографисала се са вилењацима, хемичарком и Злићом Зеленићом (Слика 3), што указује на снажан утицај овог облика наставе на мотивацију и афективни однос према науци. Најчешћа питања публике варирала су у зависности од старосних група. Најмлађи су били радознали у вези са шареним експериментима, често постављајући питања попут: „Моју ли ово да пробам код куће?“, „Да ли је ово права мајица?“ или „Шта би се десило ако би помешали све највише?“, што одражава спонтано интересовање за хемијске феномене. Поједини средњошколци показивали су дубље ангажовање повезујући експериментална запажања са претходним знањем и постављајући питања (нпр. „Да ли је ово реакција у којој се амонијак оксидује?“ или „Да ли је оксид хрома катализатор у овој реакцији?“).

Табела 1. Приказ три одабране сцене уз дијалог; опис експеримента и образовно-васпитни исход експеримента

Љубичасти купус - индикатор

Злић Зеленић: У мојој земљи нико није видео дугу, јер никада није истовремено грејало Сунце и падала киша. За почетак, желим да будем једини који ју је видео. Хе-хе, једини.

Злић Зеленић (*срећно и убеђено да вилењаци неће успети*): Позовите ме када је направите.

Ентузијастични вилењак: Морамо да призовемо дугу, а напољу је ноћ, и кише нема ни на видуку.

Хемичарка: Хм, имам један трик. Биће нам потребан сок од љубичастог купуса и неколико намирница које свакодневно користимо: лимун, сода бикарбона, сирће итд.

Неспретни вилењак (*лујне се њо љави*): Па да, како сам то заборавио. Купус је природни кисело-базни индикатор. Он мења боју у зависности од тога да ли је поред киселине или базе. Ово је сјајан трик. Надмудрићемо Злића Зеленића знањем из хемије. Зато треба да учите у школи. Никад не знате када ће вам неко знање затребати.

Вицкасти вилењак се њојављује са дугом.



Објашњење и запажања

Љубичасти купус је природни кисело-базни индикатор, захваљујући присуству антоцијанина. Раствор купуса мења боју у зависности од рН вредности: у киселој средини (сирће, лимун) постаје ружичаст/црвен; у неутралној (вода) остаје љубичаст; у базној (сода бикарбона, сапун) прелази у плаву и зелено-жуту.

Образовно-васпитни исходи

- разумевање појма рН и улоге индикатора;
- разликовање киселих, базних и неутралних раствора;
- повезивање појма хемијског индикатора са природним изворима (биљни пигменти).

Противпожарни апарат



Хемичарка: Лако ћемо за вулкан, али шта ако вулкан нешто запали. Злић Зеленић је у праву. То би начисто уништило празничну еуфорију.

Хемичарка (*усилахрено се окреће ка љублици и њојављује рејторичко њишање*): Чиме да угасимо тај пожар? (Чекају се одговори публике.) Хајде да направимо противпожарни апарат за сваки случај.

Забринуте вилењак: Ти то знаш? Шта би ми без тебе, нова пријатељице.

Хемичарка: Наравно да знам, зар сумњаш у мене. Противпожарни апарат се заснива на реакцији између натријум-хидрогенкарбоната и сирћетне киселине и тада се ослобађа угљен-диоксид, за који сви знамо да се налази у противпожарним апаратима!

Објашњење и запажања Импровизовани модел противпожарног апарата се састоји од: пластичне флашице, у коју се сипа мешавина натријум-хидрогенкарбоната и детерџента, и шприца, у којем се налази сирћетна киселина. Испуштањем киселине у флашицу настаје CO₂ (угљен-диоксид), који се усмерава на гашење свеће. Пламен ватре се гаси, а експеримент симулира принцип рада правог противпожарног апарата који користи гасове који не подржавају горење. Експеримент се заснива на реакцији добијања угљеник(IV)-оксида: $\text{NaHCO}_3 (\text{s}) + \text{CH}_3\text{COOH} (\text{aq}) \rightarrow \text{CH}_3\text{COONa} (\text{aq}) + \text{CO}_2 (\text{g}) + \text{H}_2\text{O} (\text{l})$	Образовно-васпитни исходи -препознавање продуката хемијских реакција; -учење о хемијским реакцијама које ослобађају гасове; -разумевање својстава угљеник(IV)-оксида (CO₂): има већу густину од ваздуха, не подржава горење; -повезивање хемије са реалним, практичним примерима (противпожарна средства); -развијање разумевања важности хемије за безбедан свакодневни живот.
---	--

Црна мамба



...

Злић Зеленић (срећно јер је видео свице, али љуто јер му понестаје жеља које жели да му вилењаци испуне, трза главом): Прелепи су. Дooooбро. Свице сте ми довели, али сада хоћу да видим неку већу и опаснију животињу. Рецимооо, црну мамбу.

Хемичарка: Знам. Направите му хемијску змију. Прави се лако, и то од намирница које има свака кућа. Све што вам је потребно је сода бикарбона, шећер у праху, етанол и мало песка.

Хемичарка говори вилењацима како да изведу експеримент.

Забринути вилењак: О не, шта се дешава? Зашто нема змије? Хемија ипак нема решење за све.

Хемичарка: Полако, полако, стрпите се.

Забринути вилењак: Па како да се стрпимо у овом тренутку, Нова година је осуђена на пропаст...

Вицкасти вилењак: А да смислимо нешто друго, ово очигледно не успева.

Ентузијастични вилењак: Е, немој одмах да баксузираш!

Неспретни вилењак: Ево је!

Објашњење и запажања Експеримент се заснива на две хемијске реакције: -разлагање натријум-хидрогенкарбоната $2\text{NaHCO}_3 (\text{s}) \rightarrow \text{Na}_2\text{CO}_3 (\text{s}) + \text{CO}_2 (\text{g}) + \text{H}_2\text{O} (\text{g})$ -разлагање шећера $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} (\text{s}) \rightarrow 12\text{C} (\text{s}) + 11\text{H}_2\text{O} (\text{g})$ Шећер се приликом загревања разлаже, при чему настаје црна, сунђераста структура. Натријум-хидрогенкарбонат се загревањем такође разлаже, ослобађајући угљен-диоксид (CO₂) и водену пару (H₂O), што доводи до раста црне масе. Након 5-10 минута, из авана и центра пламена почиње да излази црна змија.	Образовно-васпитни исходи -разумевање процеса термичке разградње (соде бикарбоне) и сагоревања (шећера); -препознавање продуката хемијских реакција; -разликовање појмова физичка и хемијска промена; -усвајање безбедносних мера при раду са запаљивим супстанцама.
---	---

Такође, средњошколци, нарочито ученици завршних разреда, показивали су интересовање за студије природних наука, постављајући питања попут: „Ако будем студирао хемију, хоћу ли знати све ово?” или „Да ли је тешко уписати Природно-математички факултет?”, истовремено изражавајући изненађење колико хемија може бити забавна и креативна. Одрасли учесници били су заинтересовани за образовну вредност и безбедност експеримената, истовремено истичући њихову креативност. Многи су делили ентузијастичне коментаре као што су: „Никада нисам мислио да хемија може бити овако забавна!”, „Невероватно је како нешто тако мало може да изазове овако велику реакцију!” и „Волео бих да сам као деце и ја имао овакву хемијску представу.” Наставници који су присуствовали перформансу истакли су велики потенцијал оваквих догађаја за развој међупредметних компетенција, посебно у контексту интеграције хемије и биологије, као и за подстицање критичког размишљања и научне писмености ученика. Они су често постављали питања о дидактичком потенцијалу оваквих перформанси и о томе како сличне активности могу бити реализоване у школи или у ваннаставним програмима. С друге стране, неки су предлагали конкретне примене, на пример: „Ово би се могло користити за занимљиво и интерактивно подучавање киселина и база.”



Слика 3. Фотографисање публике са глумцима научно-популарног перформанса

Овакви приступи су у складу са савременим концептима у образовању природних наука, који истичу значај креативног приступа, као и важност ученич-

ке ангажованости кроз искуствено учење (Thompson & Soyibo, 2002; Howel et al., 2023). Истраживања показују да демонстрациони експерименти и научне представе, када су праћени јасним дидактичким објашњењима и активношћу публике, значајно доприносе трајнијем усвајању знања, развоју функционалног мишљења и подстицању интересовања за научне каријере (Hakkarainen & Ahtee, 2010; DeWitt & Archer, 2015).

Утисци публике, дуготрајна пажња током представе, као и чињеница да је већина учесника остала на неформалном дружењу након завршетка, указују да је циљ научно-популарне представе – повезивање науке и заједнице – у потпуности остварен (Слика 4 и 5).



Слика 5. Глумачка екипа у завршном поздраву публици

ЗАКЉУЧАК, ИМПЛИКАЦИЈЕ И ОГРАНИЧЕЊА

Реализовани научно-популарни перформанс указује на потенцијал који сценска форма и хемијски експерименти имају у популаризацији науке међу и млађом и старијом публиком. Комбинација визуелно ефектних огледа, наративне структуре и директне комуникације са публиком довела је до видљивог ангажовања, интересовања и радозналости код деце. Иако није спроведено формално емпиријско истраживање, запажања тима током и након извођења представе упућују на позитивне реакције и могућ утицај на развој научне писмености у најранијем узрасту.



Слика 4. Дискусија након представе

Овакви приступи могу представљати вредан допринос у неформалном образовању, посебно у контексту ране мотивације за учење природних наука. Поред тога, представа указује на могућности примене интердисциплинарних приступа у раду са децом, као и на улогу високошколских установа у ширењу научне културе у локалној заједници. Запажања и утисци учесника и публике имају индицијски карактер и могу послужити као основа за планирање будућих истраживања у области научне комуникације и образовања.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо се научним сарадницима др Маји Тукић, др Марку Пешићу и др Николи Срећковићу на пруженој техничкој подршци током реализације перформанса и студентима хемије Вишњи Милошевић и Матији Ковачевићу на учешћу кроз извођење сценских улога које су биле саставни део перформанса и студије.

Аутори се захваљују Центру за промоцију науке на финансијској подршци у реализацији пројекта „Наука на даскама“, као и на иницијативи и посвећености у промоцији науке и њеном приближавању широкој публици. Захвалност дугујемо и Природно-математичком факултету у Крагујевцу на свеукупној подршци током реализације научно-популарног перформанса.

Рад посвећујемо свим просветним радницима и студентима који протестују против корупције и колапса у образовном систему Републике Србије.

Abstract

NEW YEAR'S CHEMISTRY MAGIC

Sladana ĐORĐEVIĆ, Kristina PISKULIĆ, Nevena MIHAILOVIĆ, Jovana BUGARINOVIĆ, Filip STAŠEVIĆ, Jelena ĐURĐEVIĆ NIKOLIĆ, Faculty of Science, University of Kragujevac

This paper presents an innovative model of scientific communication through the interdisciplinary scientific popular performance „New Year's Chemistry Magic”. Designed and performed by a team from the Faculty of Science in Kragujevac, the performance combines elements of theater and chemical experiments with the aim of introducing scientific thinking and basic chemistry concepts primarily to children aged 4 to 12. Using a narrative structure, characters with distinctive traits, and carefully selected experiments that are both aesthetically engaging and compliant with didactic and safety criteria, the performance challenges the perception of science as something inaccessible. The study analyzes the methodological potential of this approach to scientific communication, focusing on the development of scientific literacy, basic understanding of chemical concepts, and fostering scientific curiosity. Additionally, the authors propose a pedagogical framework for applying such forms of work in both, formal and informal education settings. As a limitation, it is noted that the observed effects have not been supported by systematic evaluation instruments but are based on qualitative observations and audience feedback. Nonetheless, this approach may serve as a foundation for

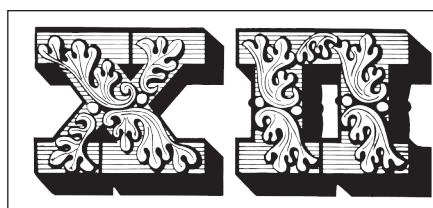
further methodological development of science-popular content aimed at the youngest age groups and the promotion of early scientific literacy.

Keywords: *scientific popular performance, chemistry, primary school, high school, interdisciplinary competence*

ЛИТЕРАТУРА

- Abed, O. (2016). Drama-based science teaching and its effect on students' understanding of scientific concepts and their attitudes towards science learning. *International Education Studies*, 9 (10), 163–173. <https://doi.org/10.5539/ies.v9n10p163>
- Brajić, M., & Kušević, D. (2022). Museum as a place of informal learning. *Journal of Elementary Education*, 15, 27–40. <https://doi.org/10.18690/rei.15.Spec.Iss.27-40.2022>
- Bultitude, K., McDonald, D., & Custead, S. (2011). The Rise and Rise of Science Festivals: An international review of organised events to celebrate science. *International Journal of Science Education, Part B*, 1 (2), 165–188. <https://doi.org/10.1080/021548455.2011.588851>
- Centar za promociju nauke. (2024). *O Centru* [About Center]. <https://www.cpn.rs> (accessed October 22, 2025).
- Costu, B., Ūnal, S., & Ayas, A. (2007). A hands-on activity to promote conceptual change about mixtures and chemical compounds. *Journal of Baltic Science Education*, 6 (1), 35–46.
- DeWitt, J., & Archer, L. (2015). Who aspires to a science career? A comparison of survey responses from primary and secondary school students. *International Journal of Science Education*, 37 (13), 2170–2192. <https://doi.org/10.1080/09500693.2015.1071899>
- Divac, J. V. M., Stašević, F., Kostić, M. D., Popović, D., & Đurđević Nikolić, J. (2022). Inquiry and project-based learning as an approach for developing entrepreneurship competencies in primary school high-achieving students. *Journal of Baltic Science Education*, 21 (6A), 1143–1164. <https://doi.org/10.33225/jbse/22.21.1143>
- Đorđević, A. M., Veljković, I., Karajić, A., & Jovanović, J. „Otvorene laboratorije” – Studenti hemije i učenici u zajedničkoj akciji. *Hemijski pregled*, 56 (1), 23–27.
- Dorion, K. R. (2009). Science through drama: A multiple case exploration of the characteristics of drama activities used in secondary science lessons. *International Journal of Science Education*, 31 (16), 2247–2270. <https://doi.org/10.1080/09500690802712699>
- Festival nauke. (2024). *Zvanični sajt Festivala nauke* [Official site of Science Festival]. <https://festivalnauke.rs> (accessed October 22, 2025).
- Hakkarainen, O., & Ahtee, M. (2010). Pupils connecting observations and explanations in successive demonstrations. *Journal of Baltic Science Education*, 9 (3), 167–178.
- Holliman, R., Collins, T., Jensen, E., & Taylor, P. (2009). *ISO-TOPE: Informing science outreach and public engagement. Final report of the NESTA-funded ISO-TOPE project*. Milton Keynes: The Open University.
- Howell, A. A., Jordan, M., McKelvy, M., Wahi-Singh, B., & Shadmany, H. (2023). The science of science is fun: assessing the impact of interactive science demonstrations through everyday experiences and near-peer role modeling. *International Journal of Science Education*, 45 (5), 405–429. <https://doi.org/10.1080/09500693.2022.2164473>
- Jensen, E., & Buckley, N. (2012). Why people attend science festivals: Interests, motivations and self-reported benefits of public engagement with research. *Public Understanding of Science*, 23 (5), 557–573. <https://doi.org/10.1177/0963662512458624>
- Kasbary, N., & Novak, G. M. (2024). Drama in STEAM education: Possible approaches and connections to drama-based activi-

- ties in STEAM education. *Hungarian Educational Research Journal*, 14 (10). <https://doi.org/10.1556/063.2024.00272>
- Kerby, H. W., Cantor, J., Weiland, M., Babiarz, C., & Kerby, A. W. (2010). Fusion science theater presents The Amazing Chemical Circus: A new model of outreach that uses theater to engage children in learning. *Journal of Chemical Education*, 87 (10), 1024–1030. <https://doi.org/10.1021/ed1004759>
- Maksimović, A., Milenković, A., & Stašević, F. (2024). Percepcije o nastavnim predmetima i postignuća učenika kao činioci usmerenja ka matematici i prirodnim naukama u gimnaziji [Perceptions of subjects and student achievement as factors of orientation towards mathematics and natural sciences in high school]. *Inovacije u nastavi*, 37 (3), 29–42. <https://doi.org/10.5937/inovacije2403029M>
- Milne, C., & Otieno, T. (2007). Understanding engagement: Science demonstrations and emotional energy. *Science Education*, 91 (4), 523–553. <https://doi.org/10.1002/sce.20203>
- Obadović, D. Ž., Rančić, I., Cvjetićanin, S., & Segedinac, M. (2013). The impact of implementation of simple experiments on the pupils' positive attitude in learning science contents in primary school. *The New Educational Review*, 34, 138–150.
- Ødegaard, M. (2003). Dramatic science. A critical review of drama in science education. *Studies in Science Education*, 39 (1), 75–101. <https://doi.org/10.1080/03057260308560196>
- OpenSciComm. (2022). *Open Science Communication Initiatives in the Western Balkans*. <https://opensciomm.eu> (accessed October 22, 2025).
- Putman, V. L., & Paulus, P. B. (2009). Brainstorming, brainstorming rules and decision making. *The Journal of creative behavior*, 43 (1), 29–40.
- Royal Institution Christmas Lectures, 2025. *History of the Christmas Lectures*. Royal Institution. <https://www.rigb.org/christmas-lectures/history-christmas-lectures> (accessed October 22, 2025).
- Sikirica, M. (2011). *Zbirka kemijskih pokusa za osnovnu i srednju školu* [A collection of chemistry experiments for primary and secondary school]. School book: Zagreb.
- Taşkın-Can, B. (2013). The effects of using creative drama in science education on students' achievements and scientific process skills. *Elementary Education Online*, 12 (1), 120–131.
- Thompson, J., & Soyibo, K. (2002). Effects of lecture, teacher demonstrations, discussion and practical work on 10th graders' attitudes to chemistry and understanding of electrolysis. *Research in Science & Technological Education*, 20 (1), 25–37. <https://doi.org/10.1080/02635140220130902>
- Umrallieva, L., Tanirbergenov, M., Yeralin, K., Bolysbaev, D., Makhabbat, D., & Zhanar, S. (2021). Evaluating creative drama studies in virtual museums with teacher opinions. *World Journal on Educational Technology: Current Issues*, 13 (4), 980–993. <https://doi.org/10.18844/wjet.v13i4.6286>
- Zavod za unapređivanje obrazovanja i vaspitanja. (2019). *Zakoni i pravilnici* [Laws and regulations]. <https://zuov.gov.rs/zakoni-i-pravilnici/> (accessed October 22, 2025).



ВЕСТИ ИЗ СХД

ИЗВЕШТАЈ СА СВЕЧАНЕ СКУПШТИНЕ СРПСКОГ ХЕМИЈСКОГ ДРУШТВА

Свечана скупштина Српског хемијског друштва одржана је 4. децембра 2025. године, чиме је обележено 128 година од оснивања Друштва (27. новембар 1897). Скуп је протекао у свечаној атмосфери, уз осврт на најзначајније активности и достигнућа Друштва у току 2025. године.

У уводној речи, проф. др Мелина Калагасидис Крушић, председница Друштва, истакла је континуитет и значај улоге СХД у развоју хемијских наука, образовања и међународне сарадње, као и допринос Друштва афирмацији младих научника и талентованих ученика.

Посебна пажња посвећена је активностима СХД у области такмичења из хемије. Представљени су резултати учешћа репрезентације Србије на 57. Међународној хемијској олимпијади, одржаној у јулу 2025. године у Дубају, где су ученици из Србије освојили једну сребрну и три бронзане медаље. Истакнуто је да је у периоду од 2012. до 2025. године Србија на овом престижном такмичењу освојила укупно две златне, 16 сребрних и 30 бронзаних медаља, као и четири похвалнице.

Током Скупштине представљени су и бројни научни скупови организовани уз подршку СХД, међу којима се издвајају 19. Међународна конференција „Хемија и животна средина – ICCE 2025“, 29. Међународни симпозијум о методама одвајања (ISSS 2025), као и 11. Конференција младих хемичара Србије. Истакнут је велики број учесника из земље и иностранства, као и значај ових скупова за јачање научне размене и сарадње.

Посебно су представљене активности СХД у оквиру међународних организација, укључујући учешће чланова Друштва у раду EuChemS-a и IUPAC-a. Са поносом је најављено да је Српско хемијско друштво добило организацију Генералне скупштине EuChemS-a, која ће бити одржана у Београду 12. октобра 2026. године.

Добитница Медаље за трајан допринос науци за 2024. годину, проф. др Снежана Бојовић, одржала је инспиративно предавање под насловом: „Природне науке у Србији у 19. веку“.

У складу са традицијом, уручена су стручна и научна признања Друштва за допринос развоју хемијске мисли у Србији за 2025. годину и то:

- др Ивани Иванчев Тумбас - Медаља за трајан допринос науци, као израз признања за допринос развоју научне области хемије и заштите животне средине,
- др Ненаду Грби - Медаља за изузетан допринос примени науке у индустрији, као израз признања за развој иновативних метода у процесу пречишћавања подземних и отпадних вода, и
- др Изудину Реџеповићу - Медаља за прегалаштво и успех у науци, као израз признања за допринос истраживањима у областима математичке и компјутерске хемије.

У 2025. години СХД је изабрало др Бојана Радака, проф. др Живослава Тешића и проф. др Душана Сладића за почасне чланове као знак признања и захвалности за њихов изузетан допринос раду Друштва.

У 2025. години СХД је доделило Похвалнице за постигнут успех на 57. Међународној хемијској олимпијади у Уједињеним Арапским Емиратима:

- Јанку Поповићу за освојену сребрну медаљу,
- Урошу Младеновићу за освојену бронзану медаљу,
- Луки Швраки за освојену бронзану медаљу,
- и
- Андреју Дробњаковићу за освојену бронзану медаљу.

У 2025. години СХД је доделило Захвалнице:

- Министарству науке, технолошког развоја и иновација, као знак признања за финансијску подршку међународних скупова ICCE 2025 и ISSS 2025,
- Институту за хемију, технологију и металургију - Институту од националног значаја за Републику Србију, као знак признања за дугогодишњу подршку часопису Journal of the Serbian Chemical Society,
- Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, као знак признања за организацију 11. Конференције младих хемичара Србије,
- Универзитету у Београду – Хемијском факултету, као знак признања за организацију изборног такмичења српског тима за 57. Међународну хемијску олимпијаду,
- компанији „НИС а.д. Нови Сад“, као знак признања за подршку учешћа представника Србије на такмичењу Међународна хемијска олимпијада 2025. године у Уједињеним Арапским Емиратима,
- фирми „Analysis doo“, као знак признања за спонзорство свих скупова у организацији Друштва у 2025. години,
- фирми „Donau Lab d.o.o.“, као знак признања за подршку организацији међународног скупа ISSS 2025,
- Институту за општу и физичку хемију, као знак признања за подршку организацији међународног скупа ISSS 2025,
- фирми „Altium international d.o.o“, као знак признања за подршку организацији међународног скупа ISSS 2025,
- фирми „Krug International LTD Malta Ogranak Krug Beograd“, као знак признања за подршку организацији међународног скупа ISSS 2025,
- фирми „Grovana Watch Co.“, као знак признања за подршку раду Друштва.

Студентска признања – Специјално признање намењено је најбољим дипломираним студентима хемије и хемијске технологије на Универзитетима у Србији, који су, према Правилнику о наградама СХД, дипломирали у времену од 1. јула претходне године до 30. јуна текуће године са просечном оценом изнад 9,50. Награђени студенти добијају двогодишње бесплатно чланство у Друштву и двогодишњу претплату на „Journal of the Serbian Chemical Society“. За 2025. годину носиоци Специјалног признања су студенти са следећих факултета:

- Хемијски факултет Универзитета у Београду
 - Кићовић Невена – просек 9,97
 - Димић Ања – просек 9,94
 - Јевђевић Ана – просек 9,91
 - Нинковић Катарина – просек 9,91
 - Глигорић Глигорије – просек 9,86
 - Благојевић Лука – просек 9,83
 - Дакић Алекса – просек 9,83
 - Милићевић Селена – просек 9,80
 - Попов Тапавички Урош – просек 9,71
 - Кукић Петар – просек 9,66
 - Радовановић Александар – просек 9,66
 - Павловић Марија – просек 9,63
 - Чоловић Филип – просек 9,60
- Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду
 - Урошевић Нађа – просек 9,85
 - Ђукић Марија – просек 9,83

- Тумбас Петар – просек 9,78
- Пејчић Сања – просек 9,78
- Микашиновић Дора – просек 9,73
- Медић Милица – просек 9,69
- Бојиновић Ања – просек 9,69
- Вујовић Дуња – просек 9,67
- Негојевић Мина – просек 9,60
- Тришић Марина – просек 9,57
- Вујошевић Душан – просек 9,54
- Васовић Милица – просек 9,51

- Факултет за физичку хемију Универзитета у Београду
 - Перендија Стефан – просек 9,65
 - Тодоровић Ена – просек 9,65
 - Мајсторовић Тодор – просек 9,57
 - Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду
 - Бојић Милица – просек 9,91
 - Божић Стефан – просек 9,91
 - Ковачевић Петра – просек 9,91
 - Манигода Страхиња – просек 9,83
 - Томић Јелена – просек 9,80
 - Јефтић Озренка – просек 9,66
 - Мацановић Јелена – просек 9,60
 - Технолошки факултет Универзитета у Новом Саду
 - Сантрач Дуња – просек 9,69
 - Савић Марина – просек 9,67
 - Пећанац Душан – просек 9,53
 - Технолошки факултет Универзитета у Нишу
 - Урошевић Маја – просек 9,71
 - Јовић Анита – просек 9,51
 - Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу
 - Ракоњац Јована – просек 9,85
 - Анђелковић Катарина – просек 9,85
- Студентска признања – Годишња награда намењена је по једном најбољем дипломираном студенту хемије и хемијске технологије на Универзитетима у Србији са просечном оценом изнад 9,70, осим уколико нема више студената са просечном оценом 10. Награђени студенти добијају двогодишње бесплатно чланство у Друштву, двогодишњу претплату на „Journal of the Serbian Chemical Society“ и новчану награду, коју су у 2025. години обезбедили Универзитет у Београду – Хемијски факултет и СХД.

Добитници Годишње награде СХД за 2025. годину су:

- Крњаја Бранка, Хемијски факултет Универзитета у Београду
- Дедић Андреј, Хемијски факултет Универзитета у Београду
- Фишић Никола, Факултет за физичку хемију Универзитета у Београду
- Негру Наташа, Природно-математички факултет Универзитета у Новом Саду
- Граховац Драгана, Технолошко-металуршки факултет Универзитета у Београду

Сви добитници Годишње награде су основне академске студије завршили са просечном оценом 10.

Свечану скупштину закључила је председница Друштва, др Мелина Калагасидис Крушић, која је још једном честитала добитницима признања и позвала на наставак дружења уз коктел.

Немања Тришковић
Тамара Тодоровић
секретари Друштва