



UDK:613.2

CODENHRIS-A

ISSN 0018-68727

ČASOPIS DRUŠTVA ZA ISHRANU SRBIJE  
THE JOURNAL OF SERBIAN NUTRITION SOCIETY

# HRANA I ISHRANA

VOL. 52

BEOGRAD, 2011

BROJ 1

**Vlasnik i izdavač/****Owner and Publisher:**Društvo za ishranu Srbije  
11000 Beograd, Savska 9/II**Izdavački savet/****Editorial Committee:**Slavica Šiler-Marinković,  
Milan Mirić, Ivanka Miletić,  
Olivera Bunčić, Draga Plečaš,  
Nedeljko Radlović, Marijana Carić,  
Desanka Božidarević,  
Dragojlo Obradović,  
Petrica Ružić, Budimka Novaković,  
Slavica Suzić, Ilija Vuković**Glavni urednik/****Editor in Chief:**

Petrica Ružić

**Članovi uređivačkog odbora/****Editorial Board:**Dennis Lairon (Francuska),  
Antonia Trichopoulou (Grčka),  
Petar Raspor (Slovenija),  
Slađana Šobajić,  
Ida Leskošek-Čukalović,  
Ljiljana Trajković-Pavlović,  
Dušica Stojanović,  
Slavica Rađen,  
Spasenija Milanović,  
Miomir Nikšić, Biljana Vuletić,  
Viktor Nedović, Mirjana Demin,  
Nađa Vasiljević,  
Lidija Petruševska-Tozi  
(Makedonija)**Lektor za srpski i prevodilac  
za engleski jezik:**

Danica Pavlović

**Grafička obrada:**

Mirjana Lolić

**Saradnik za UDK:**

Bojana Veselinović

**Uredništvo i administracija:**11000 Beograd, Savska 9/II  
Tel: 011/ 2109-589  
p. fah: 333ČASOPIS IZLAZI  
DVA PUTA GODIŠNJE**Štampa:**Pekograf,  
Zemun, Vojni put 258d  
tel: 011 314 91 66**SADRŽAJ / CONTENTS****PREGLEDNI RADovi / GENERAL REVIEW***Biljana Buzadžić, Milica Vučetić, Aleksandra Janković, Ana Stančić,  
Vesna Otašević, Bato Korać*

- Od Fentonove reakcije do savremenog koncepta redoks regulacije..... 1
- From Fenton's reaction to modern concept of redox regulation..... 10

**STRUČNI RADovi / ARTICLES***Andrija Šrek*

- Uvođenje nemlečne ishrane u odojčadskom uzrastunove preporuke..... 11
- Introducing Of Complementary Foods In Infants - New Recommendations..14

*Katarina Ilić, Senka Hadžibegović, Brižita Đorđević*

- Značaj pojedinih nutrijenata u prevenciji i tretmanu hipertenzije..... 15
- Relevance of some nutrients in the prevention and treatment of hypertension ..22

*Dragojlo Obradović*

- Sadašnji izazovi u primeni probiotika..... 23
- Current challenges in probiotic application .....26

*Jelena Stanković*

- Namirnice biljnog porekla: izvor antimikrobnih jedinjenja..... 27
- Plant foods: A SOURCE OF ANTIMICROBIAL COMPOUNDS.....31

**IZVEŠTAJ / REPORT**

Izveštaj sa devetnaestih susreta nutricionista..... 32

U spomen / In Memoriam..... 34

Obaveštenja o skupovima / Featured Meetings..... 36

Uputstvo autorima / Instruction to Authors..... 37

Poštovani čitaoci,

Časopis Društva za ishranu Srbije „Hrana i ishrana“ je naučno-stručna publikacija čija je osnovna koncepcija objavljivanje originalnih naučnih radova, saopštenja, stručnih radova i literaturnih pregleda iz oblasti ishrane, prehrambene tehnologije, poljoprivrede i drugih srodnih disciplina. U časopisu se takođe, objavljuju prikazi knjiga, izveštaji sa kongresa i drugih stručnih skupova, aktuelne vesti iz oblasti hrane i ishrane, informacije o održavanju stručnih skupova i pisma uredništvu.

Pozivamo Vas da svojim učešćem - objavljivanjem naučnih i stručnih radova, korisnim predlozima doprinesete da časopis „Hrana i ishrana“ dostigne još viši nivo kvaliteta i veću popularnost u naučnim i stručnim krugovima u zemlji i inostranstvu.

Glavni urednik  
Prof. Petrica Ružić

Dear readers,

The Journal of Serbian Nutrition Society “Food and Nutrition” is a scientific-professional publication with basic policy to publish original scientific papers, communications, professional papers and literature reviews in the field of nutrition, food technology, agriculture, and related disciplines. Book reviews, congress reports, current news in the fields of food and nutrition, information on scientific and professional meetings, and letters to the editor are also published.

You are invited to submit scientific and professional papers, advices and communications in order to enhance the quality of the journal, as well as its popularity among readers both home and abroad.

Editor-in-chief  
Prof. Petrica Ružić

ČLANARINA I PRETPLATA	
Individualna članarina	1.000 din
Individualna pretplata	1.000 din
Pretplata za preduzeća	4.000 din
Individualna članarina za inostranstvo	200 USD
Pretplata za inostranstvo	200 USD

CENE OGLAŠAVANJA	
KORICA (kolor oglasi)	
Naslovna strana	16.000 din
Crtež na naslovnoj strani (2x2 cm)	3.000 din
Druga strana	10.000 din
Treća strana	8.000 din
Zadnja strana	12.000 din
OGLAS U TEKSTU	
Kolor oglas	6.000 din
Crno beli oglas	
- Cela strana	4.500 din
- Polovina strane	3.000 din
- Četvrtina strane	2.000 din

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION	
Individual membership	1.000 rsd
Individual subscription	1.000 rsd
Subscription for Institutions	4.000 rsd
Individual membership abroad	200 USD
Subscription abroad	200 USD

ADVERTISE IN THE TEKST	
COVER (in color)	
Front page	16.000 rsd
Drawing in the front page (2x2 cm)	3.000 rsd
Second page	10.000 rsd
Third page	8.000 rsd
Last page	12.000 rsd
ADVERTISE IN THE TEKST	
Color	6.000 rsd
Black and white	
- Full page	4.500 rsd
- Half page	3.000 rsd
- Quarter of the page	2.000 rsd

DRUŠTVO ZA ISHRANU SRBIJE, ČASOPIS “HRANA I ISHRANA”  
SERBIAN NUTRITION SOCIETY, JOURNAL “FOOD AND NUTRITION”

Beograd, Savska 9/II, tel: 011/ 2109 - 589; p. fah: 333

Žiro račun: 355-1032408-17

## Od Fentonove reakcije do savremenog koncepta redoks regulacije

Biljana Buzadžić<sup>1</sup>,  
Milica Vučetić<sup>1</sup>,  
Aleksandra Janković<sup>1</sup>,  
Ana Stančić<sup>1</sup>,  
Vesna Otašević<sup>1</sup>,  
Bato Korać<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Beogradu, Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Beograd, Srbija.  
<sup>2</sup>Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet, Beograd, Srbija.

Priljubljen 29.10.2011. godine

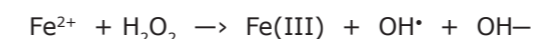
**Adresa za korespondenciju:**  
Profesor Bato Korać  
Univerzitet u Beogradu  
Institut za biološka istraživanja “Siniša Stanković”  
Odeljenje za fiziologiju  
Bulevar despota Stefana 142, 11060 Beograd, Srbija  
TEL: (381-11)-2078-307  
FAX: (381-11)-2761-433  
e-mail: koracb@ibiss.bg.ac.rs

### UVOD

Koncentracija kiseonika u atmosferi, zahvaljujući evoluciji fotosinteze u cijanobakterijama, dostigla je značajnu vrednost pre više od dve milijarde godina. Paradoksalno, na nusproduktu metabolizma cijanobakterija, začeo se aerobni život, tj. način najekonomičnijeg iskorišćavanja energije sagorevanjem organskih molekula. Da bi to bilo ostvarljivo, evoluciju prate još dva procesa, formiranje ozonskog omotača i uklanjanje solubilnog fero gvožđa (Fe<sup>2+</sup>) tj. prevođenje do nerastvorljivih feri kompleksa. Dakle, još na početku, ekspanzija aerobnih organizama, uz opšte premeštanje života iz vode na kopno, morala je biti praćena zaštitom od slobodnih radikala, tj. njihovog stvaranja UV zračenjem, ili hemijskim reakcijama uz participaciju redukovanog, fero gvožđa [1].

Isti principi, razvijeni globalno na Zemlji tokom evolucije, zadržali su se i postoje i danas. Štaviše, oni na molekularskom nivou egzistiraju u svim aerobnim (i anaerobnim) ćelijama. Razlike postoje samo u specifičnostima organizacije zaštite od slobodnih radikala, bilo da govorimo o prokariotima, biljkama ili životinjama.

Naše poimanje ovih procesa do nedavno je bilo više nego skromno, da bi poslednjih decenija doživelo pravu naučnu revoluciju. Prva saznanja nam dolaze iz 1876. godine, iz neorganske hemije i Fentonovog otkrića istoimene reakcije:



koja nam govori da redukovano gvožđe participira u produkciji slobodnih radikala, pa čak i kada se nalazi u helatnom obliku. Ovu strategiju koriste i današnje ćelije; ne samo gvožđe već i ostali prelazni metali ne egzistiraju u slobodnom obliku, već su i unutar i izvan ćelija vezani za seriju, evolutivno, specifično razvijenih transportnih proteina [1, 2].

Koncept slobodnih radikala i antioksidanata suštinski se menja pedesetih godina prošlog veka

**Kratak sadržaj:** Oksidanti, antioksidanti i slobodni radikali su termini koji se svakodnevno povezuju sa suplementacijom antioksidanata u prevenciji širokog spektra oboljenja i patologija. Nažalost, takav način razmišljanja, praćen nedovoljnim poznavanjem redoks mehanizama, popularistički kategorizuje oksidante i antioksidante na dobre i loše. Ovaj rad je pokušaj da se na bazi dosadašnjih saznanja sagleda njihova uloga u biološkim sistemima sa centralnim mestom redoks regulacije kao životnog kompromisa između ove dve krajnosti. Pokušaj da se između zaštitne uloge antioksidanata i toksičnosti oksidanata sagleda realnost u kojoj njihova aktivnost i/ili koncentracija u ćelijama determinišu njihovu ulogu od patologije do regulacije fizioloških procesa. Posebno mesto u toj realnosti posvećeno je gasotransmiterima: azot monoksidu (NO), ugljen monoksidu (CO) i vodonik sulfidu (H<sub>2</sub>S).

**Ključne reči:** slobodni radikali, antioksidanti, redoks regulacija, gasotransmiteri.

kada se pretpostavilo da reaktivne kiseonične vrste egzistiraju, nastaju u biološkim sistemima i utiču na propagaciju oštećenja biomolekula (zračenje i tokom starenja, npr.). Konačnu prekretnicu u razvoju slobodno-radikalnih istraživanja predstavlja otkriće bakara, cinka superoksid dismutaze (Cu,Zn SOD) 1968. godine [3], jedinstvenog enzima koji uklanja jednu radikalnu vrstu, superoksid anjon radikal (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), prevodeći ga do vodonik peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Samo par godina posle toga pokazano je da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i O<sub>2</sub><sup>-</sup> nastaju in vivo u mitohondrijama, kao i da se Fentonova reakcija odvija u ćelijama [4]. Kulminacija istraživanja slobodnih radikala definitivno je dostigla dramski rasplet 1986. godine otkrićem da azot monoksid (NO, budući da se u literaturi ravnopravno koristi njegovo trivijalno ime, azot oksid, u daljem tekstu koristimo taj termin) ima ulogu u regulaciji fizioloških procesa, tj. da je on endotelijalni faktor koji indukuje vazodilataciju [5].

Time se konačno otvara put razvoja novog polja nauke, redoks biologije (regulacije), bez sporenja da li se slobodno-radikalni hemijski procesi odvijaju u ćelijama, dostižući današnje razmere, koje iako impresivne i dalje imaju brojna otvorena pitanja kada govorimo o oksidantima i antioksidantima.

### Oksidanti, antioksidanti i slobodno-radikalna ravnoteža

„Oksidanti, antioksidanti, degenerativna oboljenja i starenje“; „DNK povređivanje i slobodni radikali“; „Slobodni radikali, karcinogeneza i antioksidativna odbrana“; „Zašto lišće biljaka ne potamni“; „Slobodni radikali indukuju sušenje iglica omorike“; „Slobodni radikali i antioksidanti u sportu i ishrani“; „Ozonske rupe i opasnost od slobodnih radikala“.

Ovo je samo deo naslova i konstatacija nekoliko hiljada godišnjih publikacija u kojima autori širom sveta pokušavaju da objasne uzročno-posledične veze, već dobro poznatih pojmova - slobodni radi-

kali i antioksidanti.

Slobodni radikali su nezaobilazni u brojnim istraživanjima u biologiji, medicini, biohemiji, hemiji, interakciji u fundamentalnim metaboličkim procesima i objašnjenju različitih patoloških stanja. Pre svega, šta u najužem smislu predstavljaju pojmovi - slobodni radikali i antioksidanti?

Najpotpuniju i danas najšire prihvaćenu definiciju, kako pojma slobodni radikal, tako i antioksidant, dali su Halliwell i Gutteridge [6]: „Slobodni radikali su oni atomi ili molekuli, sposobni da nezavisno postoje, koji sadrže jedan ili više nesparenih elektrona” i „Antioksidanti su one supstance, koje, prisutne u malim koncentracijama sa oksidabilnim supstratom, značajno odlažu ili sprečavaju njegovu oksidaciju”.

Jedna od osnovnih karakteristika slobodnih radikala jeste njihova reaktivnost. Oni reaguju, kako sa drugim radikalima (dajući neradikalni produkt), tako i sa neradikalnim biološkim molekulima (koji su većina u organizmu), „dajući” im nespareni elektron, tako da oni postaju radikali. U Tabeli 1 prikazani su neki slobodni radikali i reaktivne vrste (kiseonika, azota ...) sa osnovnim osobinama.

Tabela 1. Neki slobodni radikali, reaktivne vrste\* i njihove osnovne osobine.

MOLEKULSKI KISEONIK $^3\text{O}_2$	normalno je slabo reaktivan, ali jako reaguje sa proteinima koji sadrže Fe(II) ili Cu(I)
ATOM VODONIKA $\text{H}^\bullet$	najjednostavniji poznati slobodni radikal
SINGLET KISEONIK $^1\Delta\text{gO}_2$ i $^1\Sigma\text{g}+\text{O}_2$	postoje dve forme: delta i sigma; nastaje apsorbovanjem energije molekulskog kiseonika elektronskim rearanžmanom, reaktivniji je od molekulskog kiseonika, najviše nastaje tokom fotosenzitacionih reakcija - posebno u koži
SUPEROKSID ANJON RADIKAL $\text{O}_2^{\bullet-}$	nastaje transferom jednog elektrona na molekulski kiseonik, polaran, lipofoban, redukuje Fe(III) do Fe(II), dismutira do vodonik peroksida i molekulskog kiseonika, najviše se stvara u mitohondrijama, endoplazmatičnom retikulumu tokom oksidoredukcionih reakcija
VODONIK PEROKSID $\text{H}_2\text{O}_2$	nastaje dvoelektronskom redukcijom molekulskog kiseonika sa dva atoma vodonika ili dismutacijom $\text{O}_2^{\bullet-}$ , rastvorljiv u vodi, lako prolazi kroz ćelijske membrane, formira hidroksil radikal u prisustvu Fe(II)
HIDROKSIL RADIKAL $\text{OH}^\bullet$	nastaje od vodonik peroksida Fentonovom reakcijom ili od peroksinitrita, veoma je reaktivan (reaguje sa skoro svim biološkim molekulima), snažan oksidujući agens, u ćeliji ima kratak poluživot (10-9 sekundi)

AZOT OKSID <b>NO</b>	nastaje od L-arginina delovanjem azot oksid sintaze (NOS, EC 1.14.13.39), vazodilatator (endotelijum proizvodi relaksirajući faktor), vezuje se za hem-proteine, reaguje sa $\text{O}_2^{\bullet-}$ gradeći peroksinitrit
UGLJEN MONOKSID <b>CO</b>	nastaje delovanjem hem oksigenaze (HO, EC 1.14.99.3), utiče na regulaciju guanilat ciklaze u mozgu i može delovati kao retrogradni signal, reguliše vaskularni tonus
PEROKSINITRIT <b>ONOO<sup>-</sup></b>	baza peroksinitritne kiseline, nastaje pri reakciji NO i $\text{O}_2^{\bullet-}$ , baza je stabilna ali se kiselina razlaže do $\text{OH}^-$ i $\text{NO}_2^\bullet$ radikala
OZON <b>O<sup>3</sup></b>	u atmosferi štiti od UV-zračenja, kao zagađivač u vazduhu toksičan je za pluća, nastaje i pri upotrebi UV-lampi, u organizmu najčešće reaguje sa $\alpha$ 1-antiproteinazom
HIPOHLORNA KISELINA <b>HOCl</b>	nastaje delovanjem mijeloperksidaze u neutrofilima, snažan hlorirajući i oksidujući agens, deluje na amino i sulfhidrilne grupe u proteinima (posebno $\alpha$ 1-antiproteinazi), može hlorirati purinske baze u DNK
PEROKSIL RADIKAL <b>RO<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	nastaje tokom peroksidacije lipida
TIIL RADIKALI <b>RS<sup>•</sup></b>	opšte ime za grupu radikala sa nesparenim elektronom na sumporu, nastaju u prisustvu metala promenjive valence i homolitičkom fisijom disulfidne veze u proteinima

\* u literaturi se često koristi termin reaktivne vrste kiseonika zato što obuhvata i slobodne radikale i neradikalne vrste nastale od molekulskog kiseonika. Ovaj termin je prihvatljiviji i zbog toga što slobodni radikali mogu delovati i kao reduktanti i kao oksidanti u zavisnosti od fiziološkog stanja u ćeliji (Halliwell, 1990).

Podsećajući se definicije slobodnih radikala i osnovnih karakteristika reaktivnih vrsta kiseonika, samo po sebi, nameće se pitanje njihove reaktivnosti. Pojam „reaktivan” treba uzeti relativno, jer  $\text{O}_2^{\bullet-}$  je reaktivniji nego molekulski kiseonik, a mnogo manje nego  $\text{OH}^\bullet$  i HOCl, dok je u karakterističnim patofiziološkim stanjima relativnost reaktivnosti još više izražena (Halliwell, 1990).

Iz reaktivnosti proizilazi toksičnost reaktivnih vrsta kiseonika. Npr.  $\text{OH}^\bullet$  može reagovati sa proteinima, DNK, polinezasićenim masnim kiselinama i skoro svim biološkim molekulima [7]. Od tipa reaktivne vrste kiseonika zavisi karakter i stepen oštećenja. Tako, proces peroksidacije lipida u membranama mogu inicirati sve vrste koje imaju dovoljno energije da odstrane vodonikov atom iz

polinezasićenih masnih kiselina (hidroksil i hidroperoksi radikal, ali ne i  $\text{O}_2^{\bullet-}$  i  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [8]. Dalje, sve komponente DNK mogu biti oštećene hidroksil radikalom; singlet kiseonik reaguje prevashodno sa guaninom, dok  $\text{H}_2\text{O}_2$  i  $\text{O}_2^{\bullet-}$  ne reaguju sa DNK. Prekomerna produkcija  $\text{H}_2\text{O}_2$  i  $\text{O}_2^{\bullet-}$  dovodi do povređivanja i lipida u membranama i DNK, čime se njihova „limitirana” hemijska reaktivnost „povećava”, verovatno putem produkcije reaktivnijih vrsta ( $\text{OH}^\bullet$  ili  $\text{HO}_2^\bullet$  radikala) [9]. Ames i Gold [10] ističu da genom ćelija jetre odraslog pacova sadrži oko 106 oksidativnih DNK lezija i da 105 novih ili izmenjenih lezija nastaje dnevno. Proteini, posebno neke amino kiseline u njima (fenilalanin, triptofan, tirozin, histidin, cistein, metionin) su izrazito osetljivi na slobodne, što može dovesti do poremećaja na biohemijsko-fiziološkom nivou usled strukturne izmenjenosti.

Posledica prekomerne produkcije slobodnih radikala (zbog nepotpune, četvoro-elektronske redukcije kiseonika oko dva kilograma  $\text{O}_2^{\bullet-}$  se proizvodi godišnje u našem telu, a kod ljudi sa hroničnim infekcijama i više), su različita oštećenja ćelijskih konstituenata, koja se direktno ili indirektno merena uočavaju kod velikog broja oboljenja. Halliwell [6] iznosi podatak o uključenosti slobodnih radikala u više od 100 oboljenja. To nameće pitanje sagledavanja zaštitnih mehanizama od reaktivnih vrsta, tj. funkcionalno-strukturne organizacije antioksidativne odbrane (Tabela 2).

Tabela 2. Prikaz nekih (najbitnijih) komponenti antioksidativne odbrane.

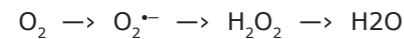
UNUTARĆELIJSKE	
SUPEROKSID DISMUTAZE (SOD, EC 1.15.1.1)	katalizuju reakciju dismutacije $\text{O}_2^{\bullet-}$ do $\text{H}_2\text{O}_2$ i kiseonika ( $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ); u zavisnosti od metala u aktivnom centru razlikujemo: Fe, Mn i CuZn SOD. Fe SOD je uglavnom zastupljena kod prokariota, Mn SOD u sisarskim ćelijama je lokalizovana u mitohondrijama, a CuZn SOD u citoplazmi, jedru i međumembranskom prostoru mitohondrija
KATALAZA (CAT, EC 1.11.1.6)	katalizuje razgradnju $\text{H}_2\text{O}_2$ do vode i kiseonika pri njegovim visokim koncentracijama ( $3.4 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ); nalazi se uglavnom u peroksisomima
GLUTATION PEROKSIDAZE (GSH-Px, EC 1.11.1.9)	selen-sadržavajuća GSH-Px katalizuje glutacionu zavisnu reakciju velikog broja organskih hidroperoksida u alkohole i $\text{H}_2\text{O}_2$ do vode ( $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), prisutna je u citoplazmi i mitohondrijama; selen nezavisna GSH-Px uklanja samo organske hidroperoksidge
GLUTATION REDUKTAZA (GR, EC 1.6.4.2)	katalizuje redukciju ksidoanog glutaciona
GLUTATION S-TRANSFERAZA (GST, EC 2.5.1.18)	multifunkcionalan enzim sa velikim brojem izoenzima, katalizuje reakcije konjugacije glutaciona sa različitim organskim elektrofilnim jedinjenjima, služi kao unutarćelijski vezujući protein, kovalentno se vezuje sa mnogim reaktivnim jedinjenjima

*GLUTATION (GSH)	vrši detoksifikaciju mnogih reaktivnih metabolita bilo spontanom konjugacijom ili u reakciji katalizovanoj sa GST, redukuje organske i neorganske peroksidge, uključen je u održavanje redoks ravnoteže u ćelijama, važan antioksidant u plazmi, održava nivo vitamina C, reparira radikale koji nastaju dejstvom $\text{OH}^\bullet$ na DNK baze, uklanja $\text{OH}^\bullet$ ( $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) i $\text{O}_2^{\bullet-}$ ( $< 7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )
*VITAMIN C	uklanja: $\text{O}_2^{\bullet-}$ i $\text{HO}_2^\bullet$ ( $2.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ na pH 7.4) i $\text{OH}^\bullet$ ( $< 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ), peroksid radikale rastvorljive u vodi, tiil i sulfenil radikale, redukuje karcinogene nitrozamine do neaktivnih produkata, snažan uklanjač HOCl, gasilac i uklanjač singlet kiseonika, regeneriše $\alpha$ -tokoferol u membranama, štiti lipide u plazmi od peroksidacije indukovane aktiviranim neutrofilima
FERITIN	vezuje Fe(III) unutar ćelije
<b>MEMBRANSKE</b>	
*VITAMIN E	štiti lipoproteine u plazma membrani, blokira proces peroksidacije lipida u membranama
$\beta$ -KAROTEN	uklanja $\text{OH}^\bullet$ i singlet kiseonik, inhibira peroksidaciju lipida u određenim stanjima.
KOENZIM Q	pored uloge u energetskom metabolizmu, u redukovanom stanju deluje kao antioksidant.
<b>VANĆELIJSKE</b>	
VANĆELIJSKA SOD	glikoprotein velike molekulske mase koji uklanja $\text{O}_2^{\bullet-}$ , verovatno sa površine endotela
VANĆELIJSKA GSH-Px	selen-sadržavajući glikoprotein visoke molekulske mase koji uklanja $\text{H}_2\text{O}_2$ i lipidne peroksidge
TRANSFERIN	vanćelijski transportni glikoprotein za Fe(III)
LAKTOFERIN	sekretovan od fagocitnih ćelija vezuje Fe(III) jon
HAPTOGLOBIN	vezuju hemoglobin i "odvraćaju" ga od lipidnih peroksidge
HEMOPOEKSIN	vezuje hem i štiti ga od lipidnih peroksidge
ALBUMIN	vezuje jone Cu i hem (a slabije i Fe jone), uklanja HOCl i tako štiti $\alpha$ 1-antiproteinazu
CERULOPLAZMIN	feroksidaznom aktivnošću katalizuje oksidaciju fero-jona i fero-kompleksa do feri stanja da bi omogućilo vezivanje za transferin; nespecifično vezuje jone bakra i inhibira Cu-zavisne radikalne reakcije
MOKRAĆNA KISELINA	uklanja singlet kiseonik, peroksi i $\text{OH}^\bullet$ radikale, ozon i HOCl, inhibira lipidnu peroksidaciju
GLUKOZA	antioksidant sa konstantom reakcije za $\text{OH}^\bullet$ radikale oko $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
MUCIN	uklanja $\text{OH}^\bullet$ radikale ( $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) i vezuje jone metala
BILIRUBIN	uklanja $\text{OH}^\bullet$ radikale, štiti molekule masnih kiselina vezane za albumin od peroksidacije

\* ove komponente antioksidativne odbrane su bitne i kao vanćelijski antioksidanti.

Antioksidativna odbrana, sa mnoštvom komponenti koje je sačinjavaju, može se posmatrati tj. podeliti na više načina. Pre svega govorimo o zaštiti u ćeliji, membranama i zaštiti vanćelijskih tečnosti, tj. prostora ili matriksa. Možemo govoriti o enzimskim i neenzimskim (često nazivanim niskomolekulskim) komponentama zaštite od oksidativnih oštećenja. Antioksidativna odbrana se deli i na primarnu (superoksid dismutaza - SOD, katalaza - CAT i glutation peroksidaza - GSH-Px) i sekundarnu (vitamini E i C, glutation - GSH, ostali enzimi, a često i drugi enzimski sistemi, npr. unutarćelijski zaštitni proteolitčki sistem, pentozo-fosfatni put i sl.).

Bez obzira na sve podele, funkcija i funkcionalna povezanost komponenti antioksidativne odbrane, su odrednice koje najpotpunije oslikavaju njenu organizaciju. Biohemijski put:



određen je primarno usklađenošću funkcija SOD, CAT i GSH-Px, a brzina reakcija koje katalizuju je na nivou konstanti difuzije. Iako bitan, ovo je samo jedan deo funkcionalne povezanosti. I ostale komponente antioksidativne odbrane usmerene su ka održavanju ovog osnovnog puta, tj. uklanjanju radikala koji „procure“ iz njega, stvaranju uslova za sprečavanje propagacije slobodno-radikalnih reakcija i uklanjanju oštećenja na biomolekulima ili samih nefunkcionalnih molekula. Priroda i biohemijske karakteristike komponenti antioksidativne odbrane određuju sposobnost njenog zaštitnog delovanja. Funkcionalnu povezanost (u mnogome zasnovanu na redoks potencijalima) uočavamo i između vitamina E i C i GSH, tj. obnavljanje vitamina E u membranama iz vitamin E radikala obavlja vitamin C, a njegovo GSH. Da bi se to obavilo moraju biti uključeni i drugi enzimi (askorbat reduktaza i glutation reduktaza), a da bi oni funkcionisali i pentozo-fosfatni put za obezbeđenje redukovanog kofaktora (NADPH) [11]. Dalje, funkcionalno, možemo govoriti o glutation-zavisnom delu antioksidativne odbrane, koji uključuje brojne enzimске i neenzimске komponente [12]. Funkcionalna povezanost ogleđa se i na nivou regulacije aktivnosti GSH-Px i glutation S-transferaza (GST) u pogledu njihove inverzne indukcije [13].

Ovo je samo deo primera koji nam govore da funkcionalna povezanost komponenti ne dozvoljava nikakve čvrste podele unutar antioksidativne odbrane. Snažnu potporu funkcionalnoj povezanosti daje jasna lokalizacija komponenti u organizmu, tkivu, a posebno u ćeliji. To omogućava da odgovor na povećanje produkcije slobodnih radikala bude usmeren i specifično lokalizovan. Npr. kod biljaka (Nicotinia), u citoplazmi se nalazi Cu,Zn SOD, mitohondrijama Mn SOD, a Fe SOD je povezana sa hloroplastima. Nivoi svake od SOD su odvojeno regulisani u odnosu na mesto i vrstu povećane produkcije slobodnih radikala. Aktivnost Fe SOD u hloroplastima povećava se pri izlaganju svetlosti, dok herbicid parakvat (produkuje  $O_2^{\cdot-}$ ) dovodi do povećanja aktivnosti Mn SOD u mitohondrijama. Aktivnost Mn i Cu,Zn SOD, u sisarskim ćelijama, indukuju supstance koje proizvode  $O_2^{\cdot-}$ , a takođe i interleukin 1 i TNF- $\alpha$  [14] (James, 1994). Na taj način funkcionalno-strukturna povezanost omogućava

da govorimo o konceptu antioksidativne odbrane, kao bitnom delu u održavanju slobodno-radikalne ravnoteže.

Ako sada sumiramo sve radikale koji u organizmu mogu nastati, sve molekule koji mogu biti oštećeni i sve komponente zaštitnog sistema, sama po sebi, nameće se složenost organizacije i regulacije antioksidativne odbrane. Prilaz objašnjenju ovog pitanja zadire u osnovne koncepte problematike redoks biologije, koja uključuje pojmove slobodno-radikalna ravnoteža i redoks regulacija.

### Redoks regulacija

Do skoro je preovladavalo mišljenje da je nivo antioksidativne odbrane u organizmu, posebno SOD, veći od potrebnog i da se na taj način obezbeđuje osnovna, ali i dodatna zaštita od iznenadne prekomerne produkcije slobodnih radikala [15]. Mada nije postojao nijedan dovoljno valjan eksperimentalni dokaz kojim bi se ovakvo mišljenje moglo braniti, ono se u prvom redu zasnivalo na evolutivnoj starosti antioksidativne odbrane po sebi (u nekom obliku, na nekom stepenu organizacije života zaštita je morala postojati uporedno sa razvojem prvobitnih aerobnih organizama) i visokoj konzerviranosti strukture superoksid dismutaze. Ne negirajući ovakvo mišljenje, jer literaturni podaci zaista pokazuju da se nivo aktivnosti SOD i CAT menja tek pri visokoj produkciji slobodnih radikala [16], mora se istaći da ono nije dovoljno da objasni svu složenost problematike.

Šta više, tokom izučavanja Daunovog sindroma pokazalo se da pacijenti kod kojih je utvrđena trizomija fragmenta 21-og hromozoma koji sadrži samo gen za Cu,Zn SOD ispoljavaju potpunu kliničku sliku oboljenja [17]. Takođe, identična monozomija, koja se karakteriše smanjenjem SOD aktivnosti za 50% dovodi brzo do smrti koja je uzrokovana toksičnošću kiseonika u plućima [18].

Današnja teorijska razmatranja navode Halliwell da postavi pitanje: „Da li su slobodni radikali dobri ili loši“, ističući da antioksidativna odbrana nije 100% efikasna, verovatno zbog toga što neki slobodni radikali i reaktivne vrste kiseonika imaju biološku ulogu [1]. Halliwell ističe da je reverzibilna oksidacija i redukcija (redoks regulacija ćelijskih procesa) ekvivalentna regulaciji enzima i transkripcionih faktora fosforilacijom/defosforilacijom. Ova dva puta se ukrštaju i mada neke kinaze mogu biti direktno regulisane reaktivnim vrstama, reaktivne vrste obično deluju povećavajući neto fosforilaciju inhibicijom procesa defosforilacije proteina. U skladu sa tim je i mišljenje Darr i Fridovich koji ističu da je tokom života sa kiseonikom u atmosferi evolucionirani pritisak diktirao upotrebu slobodno-radikalnih vrsti u organizmu [19].

Od potpune toksičnosti i koncepta održavanja ravnoteže u cilju zaštite, danas se govori i o fiziološkoj ulozi slobodnih radikala. Razmotrimo ove (nove) aspekte, koji sada bitno menjaju osnovne postavke slobodno-radikalne ravnoteže u organizmu.

Jedna od najpoznatijih uloga reaktivnih vrsta kiseonika je mikrobicidna [20]. Naime, leukociti i ostali fagociti ubijaju bakterije, parazite i viruse snažnom smešom oksidantata:  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ ,

OCI— i NO. Gubitak ovakvog odgovora fagocita dovodi do hroničnih granulomatoznih oboljenja, dok preterana produkcija u različitim patološkim stanjima može indukovati oštećenja okružujućih ćelija. Dakle i ovaj proces mora biti uravnotežen.

Sledeća fiziološka uloga reaktivnih vrsta kiseonika proizilazi, paradoksalno, baš iz njihove sposobnosti da mogu dovesti do oštećenja i konačno do smrti bilo koje ćelije. Naime, reaktivne vrste kiseonika mogu indukovati programiranu ćelijsku smrt - apoptozu (izvedeno iz staro-grčke reči koja znači opadanje latica sa cveća ili listova sa drveća) [21]. Na to ukazuju brojni literaturni podaci. Apoptoza je praćena smanjenjem redukovanog ekvivalenta unutar ćelije, a razni egzogeni i endogeni tiol redukujući agensi, preko oksidativnih reakcija, mogu dovesti do smanjenja redukovanog GSH i proteinskih tiola [22]. Mnoge komponente koje prouzrokuju programiranu ćelijsku smrt se prvo metabolišu do elektrofilnih slobodnih radikala [23]. Toksične komponente koje indukuju lipidnu peroksidaciju dovode do programirane ćelijske smrti [24], a takođe se govori o ulozi NO u apoptozi [25]. Molekularni mehanizmi apoptotske ćelijske smrti indukovane reaktivnim vrstama kiseonika uključuju sve puteve oštećenja biomolekula. Potvrdu ovome daje i nalaz da hronična inhibicija SOD izaziva apoptotsku smrt spinalnih neurona [26]. Ponovo treba istaći da kontrola tj. regulacija ovog procesa, dominantno zavisi od slobodno-radikalne ravnoteže.

U nekim slučajevima oksidanti mogu delovati kao (pato)fiziološki signali u rastu i diferencijaciji [27].

Reaktivne vrste kiseonika mogu, reagovanjem sa nekim strukturama receptora direktno uticati na njihovu funkciju. Vodonič peroksid u intaktnim adipocitima stimuliše fosforilaciju insulinskog receptora na tirozinu i serinu, povećavajući tirozin kinaznu aktivnost [28]. Takav, insulin - sličan efekat u adipocitima pacova stimuliše transport i preuzimanje glukoze i inhibiciju hormon zavisne lipolize, bez efekta na mehanizam vezivanja insulina. Takođe, funkcionalno stanje glukokortikoidnog receptora, može biti izmenjeno u zavisnosti od promena njegovog redoks stanja izazvanih oksidantima [29].

Modifikacija tiola ima poseban značaj kada se oni nalaze u aktivnom centru enzima, npr. gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaze [30]. Izlaganje humanih endotelijalnih ćelija oksidantima, kao što je  $H_2O_2$ , indukuje specifičnu S-tiolaciju u aktivnom centru, praćenu reverzibilnom inhibicijom enzima, koja prestaje sa uklanjanjem oksidativnog stimulusa. Blokada glikolize  $H_2O_2$  - indukovanom inhibicijom gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaze, može ubrzati „protok“ glukoze kroz pentozo-fosfatni put, čiji je fiziološki smisao povećanje koncentracije NADPH tokom trajanja oksidativnog stimulusa.

Unutarćelijski redoks status, u najvećoj meri regulisan količinom GSH, utiče i na regulaciju signalne transdukcije, npr. kod odgovora posredovanog T-ćelijama [31]. Pri visokim koncentracijama GSH favorizovane su proliferacija i mitogena stimulacija (tzv. „antigeni put“), dok je na niskim koncentracijama uključen inflamatorni tip odgovora (tzv. „inflamatorni put“). Poseban aspekt ove promene imaju kod osoba inficiranih humanim virusom imu-

nodefijencije, čije T-ćelije imaju smanjen nivo GSH i povećanu sklonost ka apoptozi. Moguće je da je defektnost T-ćelija posledica GSH-reguliranih promena u signalnoj transdukciji.

Bjerrregaard ukazuje da reaktivne vrste kiseonika (vodonič peroksid), menjanjem membranskog potencijala, utiču na provodljivost i transport kroz membrane, ističući da je ćelijska membrana postavljena između unutar- i vanćelijskog izvora reaktivnih metabolita kiseonika [32]. Ovaj efekat vodonič peroksid ostvaruje interagujući direktno sa Na kanalima ili indirektno preko produkata lipidne peroksidacije.

Luciani i sar. [33] izveštavaju o stimulaciji transdukcije reaktivnim vrstama kiseonika. Autori smatraju da oksidovana stanja, iako se uopšteno smatraju kao stresna za ćeliju, mogu imati pozitivne efekte na pojedinačne metaboličke reakcije.

Poslednjih godina raste interes da se sazna kako oksidovani produkti, posebno peroksidacije lipida (lipidni peroksidi) učestvuju u ćelijskoj signalizaciji. Pokazano je da lipidni peroksidi ostvaruju biološke efekte bilo preko indukcije adaptivnog odgovora i time tolerancije na oksidativni stress, ili direktno reagujući sa proteinima, enzimima i nukleinskim kiselinama [34]. Budući da se lipidni peroksidi kovalentno vezuju za protein, reverzibilni aspekt verovatno zahteva i uključuje degradaciju i resintezu proteina. Do danas je pokazano da su: protein kinaza C, protein kinaze aktivirane mitogenima, tirozin kinazni receptori,  $\gamma$ -glutamilstein sintetaza, NF-kB (engl. nuclear factor-kappa B) i mitohondrijalni dekupljujući proteini regulisani produktima lipidne peroksidacije.

Reaktivne vrste i produkti njihove oksidacije koncentraciono-zavisno determinišu finalni ćelijski odgovor i pojedinačne korake, tj. njihovu inicijaciju i gašenje. Paradigma ovakvog vida redoks regulacije je regulacija transkripcionih faktora NF-kB, AP-1 (engl. activator protein 1) i Nrf-2 (engl. nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Aktivacija ovih transkripcionih faktora zahteva uravnoteženo, kompartmentalizovano redoks okruženje; prooksidativno u citoplazmi - za aktivaciju i transport u jedro i redukovanu okruženje u jedru - da bi se vezali za promotore ciljnih gena. Integritet signalizacije transkripcionih faktora obezbeđen je sa dva redoks sistema, glutationa u citoplazmi, a tioredoksina u jedru [35].

Ovo su samo neki od primera uloge reaktivnih vrsta kiseonika u regulaciji osnovnih metaboličkih procesa. Iako je u svim primerima isticana važnost koncentracije reaktivnih vrsta kiseonika, valja spomenuti dva konkretna eksperimentalna zaključka: „Reaktivne vrste kiseonika stimulišu sintezu proteoglikana u malim, a inhibiraju pri visokim koncentracijama“ i „Reaktivne vrste kiseonika stimulišu proliferaciju humanih fibroblasta pri niskom fluksu, a inhibiraju pri visokom“ [36].

Vraćajući se ponovo na početak izlaganja tj. na oksidante i antioksidante, ovi pojmovi dobijaju sasvim drugačiju dimenziju u objašnjenju slobodno-radikalne ravnoteže. Složenost interakcija koje određuju ravnotežu zavisi od funkcije komponenti antioksidativne odbrane, njihove povezanosti i lokalizacije u ćeliji, kao i od reaktivnosti i koncentracije reaktivnih vrsta kiseonika.

## Gasotransmiteri: uloga NO, CO i H<sub>2</sub>S u regulaciji fizioloških procesa

Gasovi: NO, ugljen monoksid (CO) i vodonik sulfid (H<sub>2</sub>S), njihovi biosintetski putevi i fiziološki procesi koje regulišu, imaju ukrštene puteve. Odlikuju se i zajedničkim paradoksom: svi su otrovi i toksični, a ujedno, svi su biološki relevantni signalni molekuli. Njihova kompleksna biološka funkcija u mnogim sisarskim i ne-sisarskim sistemima se kreće od regulacije: kontrakcije i relaksacije krvnih sudova, apoptotskog i anti-apoptotskog odgovora, neurodegeneracije do neuroprotekcije, proinflatarnog nasuprot antiinflatarnog delovanja, intenziviranja nasuprot ublažavanja bola. Oni ne zahtevaju membranske receptore niti posredovanje receptora sa sekundarnim glasnici.

Prekretnicu i najbolji primer za kompleksnu ulogu gasova u regulisanju fizioloških procesa predstavlja otkriće i objašnjenje uloge azot oksida u organizmu [5].

"Endothelium-derived relaxing factor", tj. NO je jedan od najinteresantnijih parakrinih molekula signalne transdukcije sa plejotropnim efektima u širokom rangu tkiva. Azot oksid je mali (30 Da) biosintetski produkt, po hemijskoj prirodi slobodni radikal, koji u organizmu nastaje od amino kiseline L-arginina enzimskom aktivnošću NO sintaze (nitric oxide synthase, NOS), molekulske mase oko 300 kDa. U ćelijama postoje tri izoforme NOS: neuronalna (nNOS), endotelijalna (eNOS) i inducibilna (iNOS). Njihovi nazivi danas ne oslikavaju pravo stanje, tj. dve ili čak sve tri izoforme se mogu dektovati u istom ćelijskom tipu [37-41].

Posle sinteze, sudbina NO je različita. Najznačajnija biološka akcija uključuje interakciju sa solubilnom guanilat ciklazom i produkciju cGMP. Nezavisno od ovog, NO reaguje i sa brojnim drugim molekulima, prevashodno hemoproteinima (npr. citohrom c, citohrom c oksidaza), tiolima (npr. GSH) i O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Štaviše, u određenim stanjima kada je NOS aktivnost dekuplovana, enzim ne produkuje NO već O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Od stope ovih interakcija ne zavisi samo biodostupnost NO, tj. njegova unutarćelijska koncentracija, već opredeljenje ka dva potpuno suprotstavljena puta, regulaciji fizioloških procesa ili citotoksičnosti [42-44].

Pokazano je da NO utiče na sledeće procese: aktivaciju transkripcionih faktora; translaciju iRNK koje kontrolišu metabolizam gvožđa; mutagenozu; apoptozu; glikolizu i mitohondrijalni transport elektrona; acilaciju proteina; sintezu dezoksiribonukleotida; fuziju mioblasta; adheziju krvnih pločica i neutrofila na endotel; proliferaciju mijeloidnih progenitora T-ćelija, keratinocita i tumorskih ćelija; oslobađanje hormona hipofize; tonus bronhija i sfinktera; kontrakcije želuca, creva, materice i srca; erekciju penisa; opioidnu zavisnost, toleranciju i toksičnost; memoriju; spavanje; potamnelost; krvni pritisak ... [45-53].

Slobodno-radikalaska ravnoteža takođe zavisi od tipa i mesta nastanka reaktivnih vrsta kiseonika i ćelija koje ih proizvode. Tip radikala prevashodno je okarakterisan njegovom reaktivnošću i poluživotom, a takođe i mogućnošću difuzije. Konstante brzina pojedinačnih radikalskih reakcija diktiraju intenzitet i smer procesa. Posebno je to bitno kod radikal-radikal interakcija. Primer reakcije NO i O<sub>2</sub><sup>•-</sup> najbolji

je pokazatelj dominantnosti konstante brzine reakcije i funkcionalno - strukturne organizacije antioksidativne odbrane, kako u regulaciji fizioloških procesa tako i toksičnosti. Naime, vaskularni endotelijum krvnih sudova proizvodi i endotel relaksirajući (NO) i kontrahujući (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) faktor. Promene u produkciji obezbeđuju mehanizam za regulaciju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska. NO reaguje sa O<sub>2</sub><sup>•-</sup> brzinom bliskoj konstanti difuzije (6.7 ± 0.9 × 10<sup>9</sup> M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>). Kako je i brzina enzimske dismutacije O<sub>2</sub><sup>•-</sup> bliska ovoj vrednosti fina regulacija fiziološkog delovanja azot oksida zavisi od njegove sinteze, brzine reagovanja sa superoksidom i od aktivnosti SOD tj. brzine uklanjanja O<sub>2</sub><sup>•-</sup> [7]. Sa druge strane, pored uticaja svih nabrojanih faktora na brzu regulaciju fiziološkog procesa, u specifičnim stanjima u ćeliji oni utiču i na moduliranje toksičnog efekta NO. Iako reakcija NO i O<sub>2</sub><sup>•-</sup> definitivno ima citoprotektivni efekat, pri jakom oksidativnom stresu (termin oksidativni stres je uveo Sies 1991. godine [54] i pojednostavljeno predstavlja stanje u kojem produkcija reaktivnih vrsta kiseonika prevazilazi sposobnost tela da ih ukloni), produkt reakcije, peroksininitrit (ONOO<sup>-</sup>, nije radikal) može razgradnjom stvoriti OH<sup>•</sup> radikal i NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (snažan nitrirajući agens) i usmeriti pravac reakcije ka citotoksičnosti [55].

Poslednje dve decenije se karakterišu velikim interesovanjem za biološku ulogu, kako NO, tako i CO i H<sub>2</sub>S.

U sisarskim ćelijama izvor CO je α-mezo ugljenikov atom molekula hema, uz katalitičko dejstvo enzima hem oksigenaze (HO-1, inducibilna i HO-2, konstitutivna izoforma) [56]. CO slično kao NO ostvaruje svoju fiziološku ulogu preko aktivacije guanilat ciklaze. Posebno u stresnim situacijama dolazi do aktivacije hem oksigenaze, sa posledicom u povećanju koncentracije tri metabolita: ugljen monoksida, bilirubina i gvožđa. Smatra se da CO deluje kao neurotransmiter, ima ulogu u regulaciji mišićnog tonusa (relaksacija vaskularnih glatkih mišića) i regulaciji krvnog pritiska [57].

Postoji snažna međusobna povezanost azot oksid sintaznog i hem oksigenaznog sistema, koja direktno određuje biodostupnost i unutarćelijske koncentracije i NO i CO. Naime, NOS su hemoproteini, a dominantnu ulogu u njihovoj razgradnji ima hem oksigenaza. Pokazana kolokalizacija NO i CO produkcijskih sistema potvrđuje njihove uzajamne regulacije.

Vodonik sulfid se u ćelijama proizvodi u L-cisteina u reakcijama koje katalizuju enzimi cistation-γ-liaza i cistation-β-sintaza. Najveći deo H<sub>2</sub>S se metaboliše u mitohondrijama, sa krajnjim produktom sulfatom, a ostatak je ili metilirani ili vezan za hemoglobin u formi sulfhemoglobina [58]. U fiziološkim koncentracijama, bilo endogeni ili egzogeni H<sub>2</sub>S, ostvaruje odlične protektivne efekte na srce, mozak, jetru, bubrege i pluća tokom ishemijske reperfuzije. U mozgu je taj neuroprotektivni efekat posredovan ublažavanjem oksidativnog stresa u neuronima, tako što H<sub>2</sub>S ne deluje direktno kao oksidant, već indirektno indukcijom sinteze GSH. H<sub>2</sub>S u mozgu modulira neurotransmisiju, povećava NMDA-receptor posredovane odgovore i indukuje dugotrajnu potencijaciju u hipokampusu, deluje (slično kao NO) i kao neuromodulator i neurotransmiter. U srcu, H<sub>2</sub>S ostvaruje kardioprotektivni efekat delovanjem na KATP kanale (hiperpolarizacija), aktivacijom ERK i/ili Akt signalnih puteva

i prezervacijom strukture i funkcije mitohondrija. Pored pokazanog opšteg vazodilatatornog efekta na krvne sudove, H<sub>2</sub>S u gastrointestinalnom i respiratornom sistemu relaksira i glatku muskulaturu. H<sub>2</sub>S inhibira agregaciju krvnih pločica, redukuje hipertofiju unutrašnjih miokardijalnih arterija i ventrikularnu fibrozu, promovira angiogenezu ... [58-61]. Uz to, H<sub>2</sub>S može modifikovati sintezu, aktivnost i stabilnost NO i (verovatno) CO, zavisno od koncentracije(a) unutar ćelija [61].

Sve ove karakteristike i specifične funkcije koje NO, CO i H<sub>2</sub>S obavljaju su razlog što se svrstavaju u gasomodulatore, tj. gasotransmitere, ispunjavajući elementarne uslove za to: sposobni su da difunduju kroz biološke membrane, proizvode se specifičnim enzimskim sistemima endogeno i strogo kontrolisano, regulišu biološke procese u fiziološkim koncentracijama, imaju specifične biološke targete i imaju kratak poluživot, čime ograničavaju sopstvenu toksičnost.

Štaviše, gasotransmiteri su redoks senzitivni biološki molekuli koji nas dodatno iznenađuju time što u različitim organskim sistemima, u fiziološkim koncentracijama, na sličan način regulišu brojne tkivne funkcije. Npr. u gastrointestinalnom traktu, NO, CO i H<sub>2</sub>S delujući na glatke mišićne ćelije inhibiraju gastrointestinalnu kontrakciju; u kardiovaskularnom sistemu sva tri gasa promovira vazodilataciju i angiogenezu, vodeći ka kardioprotekciji, dok u patološkim stanjima, recimo sepsi ostvaruju protektivnu funkciju delujući kao specifični antioksidanti, smanjujući inflamaciju [58-61].

Iz tih razloga se trijada: NO, CO, H<sub>2</sub>S integralno razmatra kada se govori o redoks regulaciji. Takođe, njihov finalni efekat na fiziološke procese je tkivno i ćelijski determinisan.

Stoga, imajući u vidu brojna otvorena pitanja u vezi gasotransmiterske uloge u regulaciji metabolizma i ćelijskih procesa, a ispred svega to da su oni i otrovi i signalni molekuli dve odrednice su od suštinskog značaja: unutarćelijska koncentracija i kompartmentalizacija.

## ZAKLJUČAK

Dosadašnja saznanja jasno pokazuju da su ćelije ne samo adaptirane na koegzistenciju sa slobodnim radikalima, već da su razvile kompleksne mehanizme da ove visoko reaktivne, kratko-živeće vrste, iskoriste kao signalne molekule i regulatore ćelijskih funkcija. U skladu sa tim, klasičan protektivni koncept antioksidativne odbrane poprima novu - regulatornu dimenziju, postajući integralni deo homeostatskog signalnog sistema. Upravo iz tih razloga je poznavanje redoks-zavisnih regulatornih mehanizama danas jedan od važnih aspekata neophodan za poznavanje fundamentalnih bioloških procesa i zavređuje dalja istraživanja.

## NAPOMENA / ACKNOWLEDGMENTS

Ovaj rad je saopšten u okviru **19. susreta nutricionista** sa temom "**NOVI TRENDVI U ISHRANI**" kao kurs akreditovan kod Zdravstvenog saveta Ministarstva zdravlja RS za lekare, farmaceute, nutricioniste i dijetetičare; odluka B-228/ 11

## LITERATURA

- Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006; 141:312-22.
- Aruoma IO. Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem* 1994; 5:370-81.
- McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244:6049-55.
- Loschen G, Flohe L, Chance B. Respiratory chain linked H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in pigeon heart mitochondria. *FEBS Lett* 1971; 18:261-4.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rew* 1991; 43:109-42.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radical in Biology and Medicine. Clarendon Press, Oxford 1989; 1-543.
- Aruoma IO. Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem* 1994; 5:370-81.
- Aruoma IO. Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Fd Chem Toxic* 1994; 7:671-83.
- Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:715-25.
- Ames NB, Gold SL. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mutation Res* 1991; 250:3-16.
- Winkler SB, Orselli MS, Rex ST. The redox couple between glutathione and ascorbic acid: a chemical and physiological perspective. *Free Rad Biol Med* 1994; 17:333-49.
- Mannervik B, Simplicio P, Jansson H. Differential induction of glutathione dependent enzymes. In: Oxidative Damage and Related Enzymes. (G.Rotilio and J.V.Banister, eds.), Harwood Academic Publishers, Chur, London, Paris, New York 1983; 376-80.
- Ketterer B, Meyer DJ, Tan KH. The role of glutathione transferase in detoxication and repair of lipid and DNA hydroperoxides. In: Oxygen Radicals in Biology and Medicine. (M.Simi, A.K.Taylor, F.J.Ward and C.Sonntag, eds.), Plenum Press, New York and London 1987; 669-74.
- James RE. Superoxide dismutase. *Parasitology Today* 1994; 10: 481-4.
- Mavelli I, Rotilio G, Ciriolo MR, Malino G, Saporito O. Antioxygenic enzymes as tumor markers a critical reassessment of the respective roles of superoxide dismutases and glutathione peroxidase. In: Human Tumor Markers, (C.Birkha, M.Klaonis, P.Salvatore and W.Cruyter, eds.), New York 1987; 883-9.
- Spasić MB, Saičić ZS, Buzadžić B, Korać B, Blagojević D, Petrović VM. Effect of long-term exposure to cold on the antioxidant defense system in the rat. *Free Rad Biol Med* 1993; 15:291-9.
- Huret JL, Delabar JM, Morlhens F, Aurios A, Nicole A, Berthier M i sar. Down syndrome with duplication of a region of chromosome 21 containing the CuZn-superoxide dismutase gene without detectable karyotypic abnormality. *Human Genet* 1987; 75:261-7.

18. Ackerman DA, Fockler JC, Tuck-Muller GM, Torpey MM, Freeman BA, Rogers CM. Partial monozomy 21, diminished activity of superoxide dismutase, and pulmonary oxygen toxicity. *New Eng J Med* 1988; 318:1666-9.
19. Darr D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994; 102:671-7.
20. Miller AR, Britigan EB. The Formation and Biologic Significance of Phagocyte-Derived Oxidants. *J Invest Med* 1995; 43:39-49.
21. Fuchs D, Gruber A, Uberall F, Wachter H. Oxidative stress and apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15:496.
22. Fawthrop JD, Boobis RA, Davies SD. Mechanisms of cell death. *Arch Toxicol* 1991; 65:437-44.
23. Allen DP, Bustin AS, Macey GM, Johnston HD, Williams SN, Newland CA. Programmed cell death (apoptosis) in immunity and haematological neoplasia. *Br J Biomed Sci* 1993; 50:135-49.
24. Sandstrom AP, Tebbey WP, Cleave S, Buttke MT. Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cells displaying a HIV-associated glutathione peroxidase deficiency. *J Biol Chem* 1994; 269:798-801.
25. Kitajima I, Kawahara K, Nakajima T, Soejima Y, Matsuyama T, Maruyama I. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine mastocytoma. *Biochem. Biophys Res Commun* 1994; 204:244-51.
26. Rothstein DJ, Bristol AL, Hosler B, Brown HR, Kuncl WR. Chronic inhibition of superoxide dismutase produces apoptotic death of spinal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4155-9.
27. Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I. i sar. The balance between Cu,Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochemistry* 1991; 30:9305-13.
28. Hayes RG, Lockwood HD. Role of insulin receptor phosphorylation in the insulinomimetic effects of hydrogen peroxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:8115-9.
29. Opoku J, Simons SS. Absence of intramolecular disulfides in the structure and function of native rat glucocorticoid receptors. *J Biol Chem* 1994; 269:503-10.
30. Schuppe-Koistinen I, Moldeus P, Bergman T, Cotgreave AI. S-Thiolation of human endothelial cell glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase after hydrogen peroxide treatment. *Eur J Biochem* 1994; 221:1033-7.
31. Staal TJF, Anderson TM, Staal JEG, Herzenberg AL, Gitler C, Herzenberg AL. Redox regulation of signal transduction: Tyrosine phosphorylation and calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3619-22.
32. Bjerregaard FH. Stimulation of active transepithelial sodium transport in isolated frog skin by hydrogen peroxide. *Toxic in Vitro* 1991; 5:431-4.
33. Luciani N, Hess K, Belleville F, Nabet P. Stimulation of translation by reactive oxygen species in a cell-free system. *Biochimie* 1995; 77:182-9.
34. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual physiological effects. *Free Radic Biol Med* 2009; 47:469-84.
35. Hansen JM, Watson WH, Jones DP. Compartmentation of Nrf-2 redox control: regulation of cytoplasmic activation by glutathione and DNA binding by thioredoxin-1. *Toxicol Sci* 2004; 82:308-17.
36. Panasyuk A, Frati E, Ribault D, Mitrovic D. Effect of reactive oxygen species on the biosynthesis and structure of newly synthesized proteoglycans. *Free Rad Biol Med* 1994; 16:157-67.
37. Vasilijević A, Buzadžić B, Korać A, Petrović V, Janković A, Korać B. Beneficial effects of L-arginine-nitric oxide-producing pathway in rats treated with alloxan. *J Physiol* 2007; 584:921-33.
38. Vasilijević A, Buzadžić B, Korać A, Petrović V, Janković A, Mićunović K. i sar. The effects of cold acclimation and nitric oxide on antioxidative enzymes in rat pancreas. *Comp Biochem Physiol C* 2007; 145:641-7.
39. Petrović V, Buzadžić B, Korać A, Vasilijević A, Janković A, Korać B. NO modulates the molecular basis of rat interscapular brown adipose tissue thermogenesis. *Comp Biochem Physiol C* 2010; 152:147-59.
40. Otašević V, Korać A, Buzadžić B, Stančić, Janković A, Korać B. Nitric oxide and thermogenesis - challenge in molecular cell physiology. *Frontiers in Biosci* 2011; S3:1180-95.
41. Petrović V, Korać A, Buzadžić B, Vasilijević A, Janković A, Mićunović K, Korać B. Nitric oxide regulates mitochondrial re-modeling in interscapular brown adipose tissue: ultrastructural and morphometric-stereologic studies. *J Microsc* 2008; 232:542-8.
42. Moncada SR, Plamer M, Higgs F. The biological significance of nitric oxide formation from L-arginine. *Biochem Soc Trans* 1989; 17:642-4.
43. Alderton WK, Cooper CE, Knowels RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357:593-615.
44. Giulivi C, Poderoso JJ, Boveris A. Production of nitric oxide by mitochondria. *J Biol Chem* 1998; 273:11038-43.
45. Nathan C, Xie Q. Nitric oxide Synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994; 78:915-8.
46. Petrović V, Buzadžić B, Korać A, Vasilijević A, Janković A, Korać B. Free radical equilibrium in interscapular brown adipose tissue: relationship between metabolic profile and antioxidative defense. *Comp Biochem Physiol C* 2006; 142:60-5.
47. Buzadžić B, Korać A, Petrović V, Vasilijević A, Janković A, Korać B. Alterations in L-arginine-nitric oxide-producing pathway affect antioxidative defense in the rat skin. *J Dermatol Sci* 2007; 47:41-4.
48. Cimbaljević B, Vasilijević A, Cimbaljević S, Buzadžić B, Korać A, Petrović V. i sar. Interrelationship of antioxidative status, lipid peroxidation and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85:997-1003.
49. Korać A, Buzadžić B, Petrović V, Vasilijević A, Janković A, Korać B. The role of nitric oxide in remodeling of capillary network in rat interscapular brown adipose tissue after long-term cold acclimation. *Histol Histopathol* 2008; 23:441-50.
50. Petrović V, Buzadžić B, Korać A, Vasilijević A, Janković A, Korać B. L-Arginine supplementation induces glutathione synthesis in inter-

- scapular brown adipose tissue through activation of glutamate-cysteine ligase expression: The role of nitric oxide. *Chem Biol Int* 2009; 182:204-12.
51. Vasilijević A, Vojčić Lj, Dinulović I, Buzadžić B, Korać A, Petrović V. i sar. Expression pattern of thermogenesis-related factors in interscapular brown adipose tissue of alloxan-treated rats: Beneficial effect of L-arginine. *Nitric Oxide* 2010; 23:42-50.
52. Petrović V, Buzadžić B, Korać A, Korać B. Antioxidative defense and mitochondrial thermogenic response in brown adipose tissue. *Genes Nutr* 2010; 5:225-35.
53. Vucetic M, Otasevic V, Korac A, Stancic A, Jankovic A, Markelic M. i sar. Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 $\alpha$  and AMPK $\alpha$ . *Biochim Biophys Acta* 2011; doi:10.1016/j.bbagen.2011.09.007.
54. Sies H. Oxidative stress II: oxidants and antioxidants. Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco. 1991.
55. Huie ER. The reaction kinetics of NO<sub>2</sub>. *Toxicology* 1994; 89:193-216.
56. Ewing FJ, Raju SV, Maines DM. Induction of heart heme oxygenase-1 (HSP-32) by hyperthermia: Possible role in stress-mediated elevation of cyclic 3':5'-guanosine monophosphate. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:408-14.
57. Marks SG. Heme oxygenase: the physiological role of one of its metabolites, carbon monoxide and interactions with zinc protoporphyrin, cobalt protoporphyrin and other metalloporphyrins. *Cell Mol Biol* 1994; 40:863-70.
58. Tan BH, Wong PTH, Bian JS. Hydrogen sulfide: a novel signaling molecule in the central nervous system. *Neurochem Int* 2010; 56:3-10.
59. Pun PBL, Lu J, Kan EM, Mochhala S. Gases in the mitochondria. *Mitochondrion* 2010; 10:83-93.
60. Olson KR. Is hydrogen sulfide a circulating "gasotransmitter" in vertebrate blood? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1787:856-63.
61. Li L, Moore PK. Putative biological role of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 29:84-90.

## From Fenton's reaction to modern concept of redox regulation

Biljana Buzadžić<sup>1</sup>,  
Milica Vučetić<sup>1</sup>,  
Ana Stančić<sup>1</sup>,  
Aleksandra Janković<sup>1</sup>,  
Vesna Otašević<sup>1</sup>,  
Bato Korać<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Belgrade,  
Institute for biological research  
"Siniša Stanković", Belgrade, Serbia  
<sup>2</sup>University of Belgrade, Biological faculty,  
Belgrade, Serbia

**Summary:** Oxidants, antioxidants and free radicals are terms that are associated with daily supplementation of antioxidants in the prevention of a wide range of diseases and pathology. Unfortunately, that kind of thinking, followed by insufficient knowledge of the redox mechanism, popularistically categorizes oxidants and antioxidants as bad and good. This paper is an attempt to examine their role in biological systems with a central place of redox regulation as a life compromise between these two extremes, based on previous knowledge. A try to get a perspective of the protective role of antioxidant and oxidant toxicity, and to perceive a reality in which their activity and/or concentration in cells determines their role from pathology to the regulation of physiological processes. A special place in that reality is dedicated to gasotransmitters: nitric monoxide (NO), carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S).

**Key words:** free radicals, antioxidants, redox regulation, gasotransmitters.

## Uvođenje nemlečne ishrane u odojčadskom uzrastu- nove preporuke

Andrija Šrek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine  
Vojvodine, Novi Sad

Primljen 09.10.2011. godine

**Kontakt:**

Andrija Šrek,  
Institut za zdravstvenu zaštitu  
dece i omladine Vojvodine  
Hajduk Veljkova 10, 21000 Novi Sad  
tel. 064/163 5462  
e-mail: asrek@sbb.rs

**Kratak sadržaj:** Majčino (humano) mleko je prirodna hrana za odojčad. Povećanjem stope dojenja u zemljama sa visokim mortalitetom, moglo bi biti sprečeno od 1.3 do 1.45 miliona smrtnih slučajeva kod dece. Dojenje ima značajan uticaj na morbiditet odojčadi u razvijenim zemljama – smanjuje učestalost gastrointestinalnih infekcija i akutnog otitis medije. Humano mleko sadrži ne samo nutrijente poput belančevina, masti, ugljenih hidrata, minerala, vitamina i elemenata u tragu, koji su neophodni da zadovolje potrebe za rastom i razvojem; ono sadrži i brojne imunološke komponente kao što su sekretorni IgA, leukociti, oligosaharidi, lizozimi, laktoferin, interferon- $\gamma$ , nukleotidi, citokini i ostali. Komitet za ishranu ESPGHAN preporučuje da je prirodna ishrana u periodu najmanje prvih 6 meseci života i dalje cilj, ali i da nemlečna hrana (bilo koja hrana ili tečnost osim majčinog mleka i adaptirane formule) ne bi trebalo da se uvodi pre 17. nedelje, a svoj odojčadi bi trebalo da bude uvedena do 26. nedelje života. Generalni zaključak Komiteta za ishranu ESPGHAN je da nove preporuke umanjuju ulogu dijete u prevenciji pojave alergije kod dece. Preporučuje se izbegavanje kako ranog (<4 meseca) tako i kasnog ( $\geq 7$  meseci) uvođenja glutena. Gluten treba uvoditi postepeno, dok je odojče još na prirodnoj ishrani. Ovakvo uvođenje glutena snižava rizik za nastanak celijačne bolesti, diabetes mellitusa tip 1 i alergije na brašno.

**Ključne reči:** dojenje, uvođenje nemlečne hrane, preporuke.

Majčino (humano) mleko je prirodna hrana za odojčad. Ispitivanja su pokazala da bi, povećanjem stope dojenja u zemljama sa visokim mortalitetom, moglo biti sprečeno od 1.3 do 1.45 miliona smrtnih slučajeva kod dece [1,2]. Nedavna istraživanja zdravstvenih posledica pothranjenosti kod dece pokazuju da je suboptimalno dojenje odgovorno za 1.4 miliona smrtnih slučajeva kod dece [3].

Dojenje ima značajan uticaj na morbiditet odojčadi u razvijenim zemljama – smanjuje učestalost gastrointestinalnih infekcija i akutnog otitis medije [4-6] (tabela 1). Nema, međutim, dovoljno dokaza da prirodna ishrana utiče na mortalitet odojčadi u razvijenim zemljama [7]. Dojenje, kako

je pokazano, ima pozitivne efekte na zdravlje u kasnijem životnom dobu, a takođe nedavna ispitivanja pokazuju da je dojenje udruženo sa manjim rizikom od tipa 2 diabetes mellitusa, karcinoma dojke i jajnika kod majke. Isključivo dojenje prvih 6 meseci ima svoju ulogu i u odlaganju ponovnog fertiliteta kod majke, u efikasnijem gubitku telesne težine majke posle porođaja, ali isto tako odojče može imati niže vrednosti serumskog gvožđa, kao i blago povećan rizik za pothranjenost.

Tabela 1. Neki slobodni radikali, reaktivne vrste\* i njihove osnovne osobine

Main results in infants	WHO, 2007	US Agency for Healthcare Research and Quality, 2007	Dutch State Institute for Nutrition and Health, 2005
Otitis media	—	↓	Convincing evidence ↓
GI infections	—	↓	Convincing evidence ↓
Respiratory infections	—	—	Possible evidence ↓
Severe lower RTI	—	↓	—
Atopy	—	—	Possible evidence ↓
Atopic dermatitis	—	↓	Eczema Probable evidence ↓
Asthma (young children)	—	↓	Probable evidence ↓
Wheezing	—	—	Probable evidence ↓
Obesity	↓ OR 0.78 (0.72 to 0.84)	↓	Convincing evidence ↓
Type 1 diabetes	—	↓	Possible evidence ↓
Type 2 diabetes	↓ OR 0.63 (0.45 to 0.89)	↓	—
Childhood leukaemia	—	↓	Possible evidence ↓
SIDS	—	↓	Insufficient evidence
NEC	—	↓	—
Cardiovascular diseases	—	Not clear	No evidence
Crohn disease	—	—	Possible evidence ↓
Ulcerative colitis	—	—	Insufficient evidence
Infant mortality	—	—	—

\*ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2009;49:112-125

Humano mleko nije standardna telesna tečnost, nego produkt sekrecije mlečne žlezde promenljivog sastava. Tako se kolostrum značajno po sastavu razlikuje od prelaznog mleka, a oba ova od zrelog mleka, zadovoljavajući pri tome aktuelne nutritivne i energetske potrebe novorođenčeta i odojčeta. Mleko se menja po sastavu i tokom dana, kao i tokom celog perioda laktacije. Humano mleko sadrži ne samo nutrijente poput belančevina, masti, ugljenih hidrata, minerala, vitamina i elemenata u tragu koji su neophodni da zadovolje potrebe za rastom i razvojem; ono sadrži i brojne imunološke komponente kao što su sekretorni IgA, leukociti, oligosaharidi, lizozimi, laktoferin, interferon-g, nukleotidi, citokini i ostali. Mnogi ovi sastojci pružaju pasivnu zaštitu u gastrointestinalnom traktu i donekle u gornjim partijama respiratornog trakta, prevenirajući adherenciju patogena na sluznicu i tako štiteći odojče od infekcija. Majčino mleko sadrži i esencijalne masne kiseline, enzime, hormone, faktore rasta, poliamine i druge biološki aktivne sastojke, koji igraju važnu ulogu u zdravstvenom benefitu koje pruža dojenje.

Ishrana majke može imati značajan uticaj na produkciju i/ili sastav humanog mleka, ako je majka pothranjena ili je na posebnoj restriktivnoj dijeti. Mleko pothranjenih majki ima približno istu količinu belančevina, masti i ugljenih hidrata kao i dobro uhranjenih majki, ali one proizvode manju količinu mleka. Suplementarna hrana može poboljšati produkciju mleka i trajanje dojenja kod pothranjenih majki [8]. Međutim, energetska i proteinska suplementacija ne pokazuje efekte kod dobro uhranjenih majki. Sadržaj nekih nutrijenata u mleku – vitamina D, vitamina A, hidrosolubilnih vitamina, joda, kao i sastav masnih kiselina - je u direktnoj zavisnosti od ishrane majke.

Odojčad majki koje su na striktnoj vegetarijanskoj ishrani su u visokom riziku od teške megaloblastne anemije i neuroloških abnormalnosti zbog deficita vitamina B12 [9]. Zbog toga Komitet za ishranu Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN) preporučuje suplementaciju vitaminom B12 kod odojčadi (ili samih dojilja) majki na vegetarijanskoj dijeti. Vegetarijanska ishrana se ne preporučuje odojčadi i maloj deci, zbog rizika od ozbiljnih nutritivnih deficita.

Pre 2001, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je preporučivala da isključivo dojenje odojčadi traje 4-6 meseci, uz uvođenje komplementarne hrane (bilo koja hrana ili tečnost koja nije majčino mleko) posle toga. Na 54. sednici SZO, 18. maja 2001, data je „globalna javna zdravstvena preporuka za isključivo dojenje u prvih 6 meseci života, uzimajući u obzir nalaze eksperata SZO o optimalnom trajanju dojenja i obezbeđivanju sigurne i adekvatne komplementarne hrane, uz produžavanje dojenja i do uzrasta od 2 godine, pa i kasnije“.

Ova preporuka je dovela u svet, pa i kod nas, do razvoja tzv. "baby friendly" inicijative, kojom se svim majkama preporučivalo isključivo dojenje do uzrasta od 6 meseci i uvođenje nemlečne hrane tek posle ovog perioda, što je uzrokovalo brojne stručne diskusije u naučnim krugovima koji se bave problematikom ishrane odojčadi i male dece. Došlo se do zaključka da ovakva, striktna preporuka ima

efekata u rešavanju teškoća vezanih za ishranu odočadi u nerazvijenim i zemljama u razvoju, dok je u razvijenim zemljama problematika ishrane odojčadi drugačije prirode [10]. U razvijenim zemljama, prema naučnim dokazima, nema prepreka za uvođenje nemlečne hrane između 4 i 6 meseci života, u poređenju sa uvođenjem posle 6 meseci.

Komitet za ishranu ESPGHAN preporučuje, stoga, da je prirodna ishrana u periodu najmanje prvih 6 meseci života i dalje cilj, ali isto tako i da komplementarna hrana (bilo koja hrana ili tečnost osim majčinog mleka i adaptirane formule) ne bi trebalo da se uvodi pre 17. nedelje, a svoj odojčadi bi trebalo da bude uvedena do 26. nedelje života [11]. Dužina trajanja dojenja po uvođenju nemlečne hrane, u zemljama sa niskim rizikom od infektivnih bolesti, nije jasno utvrđena, ali se smatra da sa dojenjem treba nastaviti dokle god postoji obostrana želja od strane majke i deteta, a trajanje će biti određeno drugim faktorima osim zdravstvenih [12].

Tabela 2. Ranije preporuke za uvođenje nemlečne hrane kod odojčadi

	Čvrsta hrana	Kravlje mleko	Jaja	Kikiriki	Riba
AAP 2000	>4 mes	>12 mes	>24 mes	>36 mes	>36 mes
ASCIA 2006	>4-6 mes			?	?
ACAAI 2006		>12 mes	>24 mes	>36 mes	>36 mes

\* AAP – American Academy of Pediatrics  
\* ASCIA – Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy  
\* ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology

S obzirom na to da postoje brojna različita iskustva u pojedinim evropskim zemljama, sprovedene su opsežne studije o uvođenju nemlečne hrane u ishranu odojčadi, s posebnim osvrtom na potencijalno alergogene namirnice. Na osnovu ovih studija (GINI, LISA, KOALA), Komitet za ishranu ESPGHAN je doneo zaključak da nije dokazano da izbegavanje ili odlaganje uvođenja potencijalno alergogenih namirnica, kao što su riba i jaja smanjuje pojavu alergija kod odojčadi. Ova preporuka se, naravno, odnosi na zdravu odojčad na prirodnoj ishrani ili na ishrani adaptiranom formulom kod kojih ne postoji podatak o bilo kom obliku alergija ili atopije u porodici. To praktično znači da ribu i jaja treba, kod zdrave odojčadi, uvoditi zajedno sa svim ostalim nemlečnim namirnicama, u uzrastu između navršena 4 meseca, najkasnije do 7 meseci života.

Generalni zaključak Komiteta za ishranu ESPGHAN je da nove preporuke umanjuju ulogu dijete u prevenciji pojave alergije kod dece.

Sa uvođenjem kravlje mleka treba sačekati do navršene prve godine života, pre svega zbog dokaza da unos kravlje mleka veći od 500ml dnevno nosi rizik od deficita gvožđa [13,14]. Značajna je takođe i razlika između sastava kravlje mleka i adaptirane formule – kravlje mleko sadrži više belančevina (i to predominantno kazeina), minerala i zasićenih masti, kao i drugačiji sastav dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina (LCP-UFA), sa malim sadržajem linoleične kiseline, ali i

nižim odnosom linoleične prema linolenskoj kiselini – u odnosu na većinu adaptiranih formula. Ovo, prema nekim podacima, može dovesti do rizika od povišenog krvnog pritiska i gojaznosti u kasnijem uzrastu. Zbog toga se do kraja prve godine života preporučuje adekvatna adaptirana formula, uz slobodan dodatak malih količina kravlje mleka u drugu nemlečnu hranu.

Mehanizmi protektivnog dejstva dojenja u nastanku alergije na pšenično brašno, diabetes mellitusa tip 1 i celijačne bolesti su još uvek nepotpuno razjašnjeni, ali bi se mogli protumačiti:

- Manjim brojem gastrointestinalnih infekcija, kod kojih inače dolazi do oštećenja crevne sluznice i poremećaja lokalnog imunološkog odgovora, koji je u osnovi nastanka ovih oboljenja.
- Imunomodulatornim efektom dojenja, pre svega prisustvom TGFB u humanom mleku.
- Manjim unosom glutena.

Prema dostupnim naučnim saznanjima, Komitet za ishranu ESPGHAN dao je sledeće preporuke koje se tiču uvođenja namirnica sa glutenom u ishranu odojčadi:

1. Preporučuje se izbegavanje kako ranog (<4 meseca) tako i kasnog (≥7 meseci) uvođenja glutena.
2. Uvoditi gluten postepeno, dok je odojče još na prirodnoj ishrani.
3. Ovakvo uvođenje glutena snižava rizik za nastanak celijačne bolesti, diabetes mellitusa tip 1 i alergije na brašno.

Evropski naučno-istraživački projekat za prevenciju celijačne bolesti (PREVENTCD) sprovodi trenutno veliku studiju o uticaju uvođenja glutena u ishranu odojčadi koja su na prirodnoj ishrani, sa pozitivnom porodičnom anamnezom za celijačnu bolest. Pretpostavka je da rano uvođenje malih količina glutena tokom perioda dojenja, može prevenirati nastanak celijačne bolesti kod genetski predisponiranih odojčadi iz porodica sa celijačnom bolešću – indukcijom tolerancije na gluten.

Nove preporuke za nemlečnu ishranu odojčadi, u skladu sa aktuelnim i potvrđenim podacima, doprineće boljem zdravstvenom stanju kako same odojčadi, tako, dugoročno, i populacije u celini. Ove preporuke, međutim, ne treba smatrati konačnim jer je nauka o ishrani veoma dinamična i one će se sigurno menjati u skladu sa novim naučnim saznanjima.

## NAPOMENA / ACKNOWLEDGMENTS

Ovaj rad je saopšten u okviru **19. susreta nutricionista** sa temom **"NOVI TRENDVI U ISHRANI"** kao kurs akreditovan kod Zdravstvenog saveta Ministarstva zdravlja RS za lekare, farmaceute, nutricioniste i dijetetičare; odluka B-228/ 11

## LITERATURA

1. Jones G, Steketee RW, Black RE, et al. How many child deaths can we prevent this year? Lancet 2003;362:65-71.
2. Lauer JA, Betran AP, Barros AJ, et al. Deaths and years of life lost due to suboptimal breastfeeding among children in the developing world: a global ecological risk assessment. Public Health Nutr 2006;9:673-85.
3. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. Lancet 2008;371:243-60.
4. Dutch State Institute for Nutrition and Health. Van Rossum CMT, Buichner FL, Hoekstra J. Quantification of health effects of breastfeeding. Review of the literature and model situation. RIVM Report 350040001/2005. Available at: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350040001.pdf>. Accessed December 13, 2008.
5. Agency for Healthcare Research and Quality. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. AHRQ Publication No. 07-E007, April 2007, 524 pages. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1b.chapter.106732>. Accessed December 13, 2008.
6. Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millenium Cohort Study. Pediatrics 2007;119:e837-42.
7. Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the United States. Pediatrics 2004;113:e435-9.
8. Gonzalez-Cossio T, Habicht JP, Rasmussen KM, et al. Impact of food supplementation during lactation on infant breast-milk intake and on the proportion of infants exclusively breastfed. J Nutr 1998;128:1692-702.
9. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, et al. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F281-2.
10. Fewtrell MS, Morgan JP, Duggan C, et al. Optimal duration of exclusive breastfeeding: what is the evidence to support current recommendations? Am J Clin Nutr 2007;85 (suppl):635S-8S.
11. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:99-110.
12. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breastfeeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:112-125.
13. Thorsdottir I, Gunnarsson BS, Atladottir H, et al. Iron status at 12 months of age: effects of body size, growth and diet in a population with high birth weight. Eur J Clin Nutr 2003;57:505-13.
14. Gunnarsson BS, Thorsdottir I, Palsson G. Iron status in 2-year-old Icelandic children and associations with dietary intake and growth. Eur J Clin Nutr 2004;58:901-6.



## Introducing Of Complementary Foods In Infants - New Recommendations

Šrek A. *Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad*

**Summary:** Mother's (human) milk is natural food for infants. It has been estimated that 1.3 to 1.45 million deaths in high-mortality countries could be prevented by increased levels of breast-feeding. Breast-feeding is also associated with a demonstrable impact on infant morbidity in industrialised countries, causing a reduction of gastrointestinal infection and acute otitis media. Human milk consists not only of nutrients, such as proteins, lipids, carbohydrates, minerals, vitamins, and trace elements that are of paramount importance to fulfill the nutritional needs of young infants and ensure normal growth and development; it also contains numerous immune-related components such as sIgA, leukocytes, oligosaccharides, lysozyme, lactoferrin, interferon-g, nucleotides, cytokines, and others. The ESPGHAN Committee on nutrition recently concluded that full or exclusive breast-feeding for around 6 months is a desirable goal, but complementary feeding, (any solid or liquid food other than breast milk or infant formula and follow-on formula), should not be introduced to the diet of any infant before 17 weeks or delayed after 26 weeks of age. General conclusion of the ESPGHAN Committee on nutrition is that New guidelines downplay the role of diet in preventing pediatric allergies. It is prudent to avoid both early (<4 months) and late (≥7 months) introduction of gluten. Gluten should be introduced gradually while the infant is still breast-fed because this may reduce the risk of coeliac disease, type 1 diabetes mellitus, and wheat allergy.

**Key words:** breast-feeding, introducing of complementary foods, recommendations.

## Značaj pojedinih nutrijenata u prevenciji i tretmanu hipertenzije

Katarina Ilić<sup>1</sup>,  
Senka Hadžibegović,  
Brižita Đorđević<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Katedra za farmakologiju,  
<sup>2</sup>Katedra za bromatologiju  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu,  
Beograd, Republika Srbija

Primljen 04.11.2011. godine

**Autor zadužen za prepisku:**

Doc. dr Katarina Ilić  
Farmaceutski fakultet  
Katedra za farmakologiju  
PO BOX 146  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd  
mobilni: 063/ 532.872 FAX: 39.72.840  
katarina.v.ilic@gmail.com

Kratka naslov rada: Ishrana u hipertenziji

**Kratak sadržaj:** Hipertenzija je masovno oboljenje sa visokom stopom smrtnosti od komplikacija koje nastaju. Promena stila života, posebno načina ishrane ima značajnu ulogu u prevenciji nastanka hipertenzije i u odlaganju pojave komplikacija. Ovaj rad razmatra uticaj pojedinih sastojaka hrane (vitamina, oligoelemenata, proteina) na prevenciju i smanjenje povišenog krvnog pritiska. Literatura je pronađena pretraživanjem Medline baze u periodu od 1995. do 2010. godine korišćenjem sledećih ključnih reči: hipertenzija, prevencija hipertenzije, antioksidansi, elektroliti, nutrijenti.

Razvoju hipertenzije doprinosi i prekomeran unos natrijuma, kao i nedostatak elektrolita i mikroelemenata u ishrani, kao što su: kalijum, magnezijum, kalcijum, cink i selen. Brojni nutrijenti koji se koriste u prevenciji i tretmanu hipertenzije (hidrolizati proteina soje, surutke, sardine i pšeničnih klica, ω-3 i ω-6 polinezasićene masne kiseline, zeleni i crni čaj, pečurke, vitamin B6, L-arginin, flavonoidi, taurin, alicin iz belog luka, aktivni sastojci gloga) imaju dejstvo slično pojedinim grupama antihipertenzivnih lekova (diuretici, β-blokatori, blokatori kalcijumskih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzin-skih receptora, centralni α-agonisti, direktni vazodilatatori). Prirodne komponente su od značaja u prevenciji hipertenzije, ali njihova potentnost nije dovoljna da smanji povećani krvni pritisak. Međutim, pojedine prirodne komponente hrane u kombinaciji sa antihipertenzivnim lekovima mogu delovati sinergistički, te se uz odgovarajuću ishranu medikamentoznom terapijom može postići bolji efekat.

**Ključne reči:** hipertenzija, prevencija, antioksidansi, nutrijenti, elektroliti.

### UVOD

Neadekvatna ishrana, gojaznost i sedentarni način života doprinose nastanku brojnih bolesti uključujući i hipertenziju (HT). Hipertenzija, od koje boluje više od 2/3 osoba starijih od 60 godina, je najmasovnija nezarazna bolest savremenog čovečanstva. Optimalna ishrana sa dovoljnim unosom vitamina, antioksidanasa i minerala, vežbanje, smanjenje telesne mase, prestanak pušenja, umerena konzumacija alkohola i kofeina uz druge promene životnih navika može sprečiti ili odložiti nastanak i progresiju hipertenzije, kao i njenih komplikacija [1, 2]. Ovaj rad razmatra uticaj pojedinih sastojaka hrane (vitamina, oligoelemenata, proteina) na prevenciju i smanjenje povišenog krvnog pritiska.

### Metod rada

Literatura je pronađena pretraživanjem Medline baze u periodu od 1995. do 2010. godine korišćenjem sledećih ključnih reči: hipertenzija, prevencija hipertenzije, antioksidansi, elektroliti, nutrijenti. Lista nađenih referenci je korišćena za nalaženje dodatnih izvora podataka. U ovom radu razmatrani su relevantni podaci iz publikacija koje su zadovoljavale kriterijume pretraživanja.

### Etiopatogeneza hipertenzije

U osnovi etiopatogeneze hipertenzije su oksidativni stres, disfunkcija endotela i promene na glatkim mišićima krvnih sudova (hipertrofija, hiperplazija i remodelovanje). Oksidativni stres je posledica prekomerne produkcije oksidanasa (reaktivnih kiseoničnih vrsta / reactive oxygen species - ROS, reaktivnih azotnih vrsta / reactive nitrogen species) i deficijencije antioksidantnog zaštitnog sistema. Endotelna disfunkcija za posledicu ima disbalans između vazodilatatornih (azot monoksid - NO, prostaciklin) i vazokonstriktornih faktora (angiotenzin II, endotelini, kateholamini, tromboksan) [3]. Kod spontano hipertenzivnih pacova predloženi mehanizmi za nastanak hipertenzije izazvane ROS su: inaktivacija azot-monoksida stvorenog u endotelu, stvaranje vazokonstriktivnog prostaglandina F<sub>2</sub> (Pg F<sub>2</sub>) iz arahidonske kiseline i smanjenje tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) - kofaktora sinteze NO (3, 4, 5). Antioksidantni tretman askorbinskom kiselinom, glutationom i vitaminom E, kao i suplementacija superoksid-dismutazom doveli su kod spontano hipertenzivnih pacova do sniženja krvnog pritiska (KP), što ide u prilog shvatanju da ROS imaju ulogu u nastanku hipertenzije. Reaktivne kiseonične vrste oštećuju svaku organelu, ćeliju i tkivo u telu. Najvažniji mehanizmi oštećenja ROS su: primarno izrazito intracelularno povećanje Ca<sup>2+</sup> i sekundarno oštećenje organela [6]. Reaktivne kiseonične vrste su prepoznate kao važni sekundarni glasnici u ćelijskoj signalizaciji. ROS modulišu indukciju gena odgovornih za produkciju adhezionih molekula, hemokina, interleukina, faktora rasta

i proces apoptoze [7]. Oksidativni stres i endotelna disfunkcija doprinose nastanku i održavanju hipertenzije i kod ljudi. Utvrđeno je da dolazi do lipidne peroksidacije, u plazmi se povećava nivo vodonik peroksida, lipofuscina i malon-dialdehida, a smanjuje nivo glutatation-peroksidaze. U eritrocitima se smanjuje nivo superoksid-dismutaze, a u plazmi nivoi vitamina A, vitamina C, vitamina E i selena. U membrani eritrocita, trombocita, neutrofila, monocita i hepatocita dolazi do smanjenja nivoa polinezasićenih masnih kiselina [5, 7, 8, 9]. Kod ljudi kombinacija različitih antioksidanasa može delovati sinergistički u neutralizaciji ROS, povećanju NO, popravljanju endotelne disfunkcije i snižavanju krvnog pritiska [8, 9].

### Natrijum kao faktor ishrane od značaja za nastanak hipertenzije

**Natrijum ( $Na^+$ ).** Preporučeni unos natrijumovih soli ne bi trebalo da bude veći od 6g dnevno. Povećanje unosa  $Na^+$  je u pozitivnoj korelaciji sa povećanjem krvnog pritiska. Doslavljanje hrane više od 1,6 g na dan, dovodi se u vezu sa povišenim krvnim pritiskom. Povećan unos soli dovodi do povećanja količine tečnosti u organizmu i minutnog volumena srca [2, 10]. Nedovoljan unos hranom kalijuma ( $K^+$ ), magnezijuma ( $Mg^{2+}$ ), kalcijuma ( $Ca^{2+}$ ) i vitamina i relativno niski serumski nivoi, ili sniženi ukupni telesni depoi takođe se navode kao uzrok HT. Hipertenzija izazvana povećanim unosom natrijum hlorida se dodatno pogoršava kod ishrane sa povećanim unosom prostih ugljenih hidrata i niskim unosom  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ . Ovo važi samo za natrijum hlorid, ali ne i za druge natrijumove soli. Pokazano je da je snižavanje KP najefikasnije ako se unos natrijuma postepeno smanjuje na 150, 100 i 50 mmol/dan uz visok unos voća i povrća, nizak unos masti i adekvatan unos  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$  [2, 11, 12, 13, 14]. Stoga je jasno da je balans između  $Na^+$  i drugih nutrijenata važan za smanjenje i kontrolu KP [15]. Dokumentovana je direktna veza između umerenog unosa  $Na^+$  i smanjenja učestalosti šloga, infarkta miokarda i iznenadne smrti [10]. Kod pacijenata osetljivih na so, sniženje odnosa  $Ca^{2+}/Na^+$  u ishrani ili urinu može stvoriti predispoziciju za povišenje KP, a to se može korigovati smanjenim unosom  $Na^+$  i/ili povećanim unosom  $Ca^{2+}$  [10, 16].

### Dijetarni faktori od značaja za prevenciju hipertenzije

**Kalijum ( $K^+$ ).** Preporučeni unos kalijuma je približno 130 mEq/dan pri čemu bi odnos  $K^+/Na^+$  trebalo da bude veći od 5:1. Brojne opservacione i kliničke studije dokazale su da je povećani unos  $K^+$  doveo do značajnog smanjenja krvnog pritiska, koje je bilo izraženo kada su vrednosti KP bile veće [12, 13]. Uticaj visokog unosa  $K^+$  na sniženje KP bio je najizraženiji kod pacijenata sa hipokalemijom uzrokovanoj diureticima, pacijenata sa visokim unosom  $Na^+$ , sa „so-oseljivošću“ hipertenzijom, ozbiljnom hipertenzijom, ili pozitivnom porodičnom istorijom [14]. Predloženi mehanizmi uključuju poboljšanje funkcije i strukture vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, povećanje natriureze, modulaciju osetljivosti barorefleksa, direktnu vazodilataciju, smanjenje os-

etljivosti na dejstvo vazokonstriktora (noradrenalina i angiotenzina II), povećanje serumskeg i urinarnog kalikreina, povećanje aktivnosti  $Na^+/K^+$  adeno-trifosfataze i smanjenje sinteze dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i proliferacije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija [14, 17].

**Kalcijum ( $Ca^{2+}$ ).** Smanjen unos kalcijuma povezan je sa povišenim krvnim pritiskom i povećanjem rizika od razvoja hipertenzije [18-20]. Hrana bogata kalcijumom dovodi do efikasnijeg sniženja KP nego suplementi  $Ca^{2+}$ , pri čemu kalcijum deluje sinergistički u kombinaciji sa drugim mineralima i vitaminima [20]. Odgovor organizma na unos  $Ca^{2+}$  zavisi od populacije i tipa HT. Pacijenti kod kojih je zabeležen najveći pad KP pri suplementaciji kalcijumom bili su pripadnici crne rase, trudnice, žene u postmenopauzi, osobe sa niskom aktivnošću renina, pacijenti sa hipertenzijom osetljivom na  $Na^+$ , koji unose velike količine  $Na^+$  i pacijenti sa dijabetesom tipa II [19]. Kalcijum prisutan u optimalnim koncentracijama stabilizuje membranu vaskularnih glatkih mišića, blokira sopstveni ulazak u ćeliju i dovodi do smanjenja vazokonstrikcije. Kalcijum u kombinaciji sa  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$  i  $K^+$  omogućava vazorelaksaciju i sniženje krvnog pritiska [21-23]. Interakcije  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  i  $Mg^{2+}$  važnije su u kontroli KP nego promene nivoa pojedinačnih elektrolita [23].

**Magnezijum ( $Mg^{2+}$ ).** U većem broju opservacionih i kliničkih studija visok unos magnezijuma hranom (od 500 do 1000 mg/dan) doveo je do smanjenja krvnog pritiska, ali rezultati nisu uvek bili konzistentni kao u slučaju  $Na^+$  i  $K^+$  [24, 25]. Istovremeni unos većeg broja minerala u prirodnom obliku kao što su  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  i  $Ca^{2+}$  bio je mnogo efikasniji u sniženju KP nego unos samo  $Mg^{2+}$  [14].  $Mg^{2+}$  se „takmiči“ sa  $Na^+$  u vezivanju za mesta na vaskularnom glatkom mišiću, ponaša se kao blokator  $Ca^{2+}$  kanala, povećava nivo prostaglandina E (PGE) i zajedno sa  $K^+$  učestvuje u vazodilataciji i smanjenju KP [23, 24, 26].  $Mg^{2+}$  je esencijalan kofaktor za delta-6-desaturazu. Ovaj enzim učestvuje u konverziji linolne u gama-linolensku kiselinu [27]. Gama-linolenska kiselina prelazi u dihomogama-linolensku kiselinu, koja je prekursor prostaglandina E1. PGE1 deluje kao vazodilatator i inhibitor trombocita. U stanju hipomagnezijemije stvaraju se manje količine PGE1 što dovodi do vazokonstrikcije i povećanja krvnog pritiska.  $Mg^{2+}$  reguliše sistolni i dijastolni KP, intracelularni  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ , pH i osetljivost na insulin [24, 27].

**Cink ( $Zn^{2+}$ ).** U slučaj-kontrola studiji (case-control study) sprovedenoj kod 60 osoba sa stabilnom, nelečenom, blagom HT i 60 zdravih osoba uočena je veza između nivoa cinka u serumu i krvnog pritiska. Viši nivoi  $Zn^{2+}$  bili su u negativnoj korelaciji sa nižim vrednostima KP [28].  $Zn^{2+}$  je neophodan za razvoj i funkciju tiroidne žlezde. Hormoni tiroideje regulišu ćelijsku proliferaciju, renalni protok plazme i brzinu glomerularne filtracije i stimulišu sintezu  $Na^+/K^+$  adeno-trifosfataze, koja omogućava izbacivanje viška natrijumovih jona iz ćelije [29].

**Selen ( $Se$ )** je esencijalni mikroelement. Selen ulazi u sastav enzima glutatation-peroksidaze i selenoproteina P, koji katališe razlaganje peroksida, povećava aktivnost glutatation-peroksidaze i vezuje

slobodne radikale. Na taj način učestvuje u zaštiti organizma od oksidativnog stresa [23, 30]. U studiji sprovedenoj na pacovima ispitan je uticaj cinka, selena i hroma na sniženje nivoa 8-oksoguanina, biohemijjskog markera endogene oksidacije DNK. Selen se pokazao najefikasnijim od ispitanih mikroelemenata, a njegov efekat je zavasio od trajanja dijete deficitarne selenom [31]. Glavni izvor selena su seleno-aminokiseline: seleno-metionin iz namirnica biljnog i seleno-cistein iz namirnica životinjskog porekla. Deficit selena se javlja na područjima gde se nalaze niske količine selena u zemljištu [23].

Tabela 1. Oligoelementi: mehanizmi antihipertenzivnog delovanja; efekti poremećaja unosa; izvori i dnevne potrebe.

	Natrijum	Kalijum	Magnezijum	Kalijum	Cink	Selen
Efekat na kardiovaskularni sistem	Održavanje normalne raspodele vode i osmotskog pritiska u ekstracelularnim tećinim kompartmentima.	Naturana, Modulator barorefleksne osjetljivosti, Direktna vazodilatacija, Vazokonstrikcija, S serumskeg i urinarnog kalikreina, Aktivnost $Na^+/K^+$ ATPaze, Proliferacija vaskularnih glatkih mišićnih ćelija.	Blokator $Ca^{2+}$ kanala, Kofaktor 6-desaturaze.	Stabilizacija vaskularne membrane.	Vaskularno remodelovanje.	↓ nivo reaktivnih kiseoniknih vrsa.
Nedovoljan unos- posledice	Hipotenzija, Malaksalost, Nesanic, Greovi, Spazmi, Psihicki poremećaji.	Povećan EKG (T talas, TP talas), Tahikardija, Parestzija, Umor, GIT poremećaji, Tenzija, Komu.	Mišićni slabost, Tenzija.	Tenzija, Kanarka, Depresija.	Zasto u rastu i formiranju skeleta, Hipoparadiazam, Hipotensijomagnija, Povećana sklonost infekcijama, Nesko zmanjanje rana, Uticaj na Diuretiske, Alopezija.	Kardiovaskularni poremećaji, Osteoartritis, Oštrina slabost, Kenesei, ↓ reproduktivne sposobnosti kod muskanaca.
Prekomeran unos-efekti	Hipertenzija.	Povećan EKG (T talas, TP talas), Spazmi, Bradikardija, Otegnja, Mišićna slabost, Temor, Paraliza.	Nauzeja, Povraćanje, Opsta slabost.	Oštećenje bubrega, Abdominalni bol, Konstipacija, Ulkus, CNS poremećaji, <i>Cardiac arezi</i> .	Promene na koži i noktima, Nesanik kanjesa, Neuroloski poremećaji.	
Dijetarni izvor	Kuhinjska so, Mleko, Meso, Jaja, Povrće.	Zinurice, Voće, Lisnato povrće.	Orasi, zrna soje, Kikao, Zeleno povrće, Eggnatnoz, Mleko, Mleko.	Mleko, sir, Zumanec jajeta, Leguminoze, Sardina, Keji, repa.	Školjke, riba, Meso, jeta, Jaja, Povrće, sir, Leuk, Znanje.	Brazilski orasi, Mlesko hrana, Meso, Žvina, Zitanice.
Dnevne potrebe	1,6 g	2,5 g	0,4 g	1 g	12-15 mg	55-70 μg

**Unos proteina i hipertenzija.** Brojne studije dokazale su konzistentnu vezu između visokog unosa proteina i smanjenja krvnog pritiska, pri čemu su biljni proteini bili efikasniji od proteina životinjskog porekla [33-35]. **Soja proteini** pri unosu od 25 do 30 grama na dan snižavaju KP, smanjuju nivo lipoproteina niske gustine (low-density lipoprotein-LDL) i ukupan holesterol za 6-7% kao i oksidaciju LDL čestica

[10, 36]. Soja sadrži mnoge aktivne komponente (izoflavonoide, aminokiseline, saponine, inhibitore tripsina, vlakna i globuline), koje ispoljavaju antihipertenzivni i hipolipemički efekat [35, 36]. Genistein (aktivan sastojak soje) inhibira aktivnost tirozin-kinaza. Primenjen posle infuzije angiotenzina II dovodi do značajnog sniženja sistolnog KP. Tirozin-kinaza i druge protein-kinaze dovode do fosforilacije proteina i aktivacije signalnih transdukcionih puteva koji indukuju agregaciju trombocita, hiperplaziju i hipertrofiju vaskularnih glatkih mišića i povećavaju KP. Pored toga, genistein štiti i tirozin-fosfatazu, koja održava balans između proteinske fosforilacije i defosforilacije. Takođe, genistein ostvaruje i direktni antioksidativni efekat jer snižava nivo ROS [16, 35]. Dobra dijetarni izvori genisteina su ribizla, suvo grozđe, lešnik, grašak, kokosov orah i suve šljive. Fermentisani mlečni proizvodi sa koncentrovanim **proteinima surutke** ( $\beta$ -laktoglobulin) smanjuju KP kod životinja i ljudi [37]. Prirodne bioaktivne supstance u mleku i kolostrumu uključuju minerale, vitamine i peptide. Hidrolizovani i izolovani, proteini surutke, doveli su do značajnog dozno-zavisnog smanjenja srednjeg arterijskog pritiska u poređenju sa nehidrolizovanim proteinima. Smatra se da je antihipertenzivni efekat posredovan inhibicijom angiotenzin-konvertujućeg enzima, a da je za dejstvo neophodna prethodna hidroliza [37]. Peptidi iz kazeina kravljeg mleka ( $\beta$ -kazeina i  $\alpha$ 1-kazeina) i sojinih proteina inhibiraju aktivnost angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI), a time smanjuju nastanak vazokonstriktora angiotenzina II i razgradnju vazodilatatora bradikina [37-39].

Unos masti i hipertenzija. U studiji, koja je uključivala 14 učesnika koji su tokom 4 nedelje konzumirali po 500g ribe bogate uljem i 14 učesnika u kontrolnoj grupi, dokazano je da esencijalne ( $\omega$ -3 i  $\omega$ -6) masne kiseline snižavaju nivo holesterola u krvi i sprečavaju agregaciju trombocita. [40]. I neesencijalne omega 9 ( $\omega$ -9) masne kiseline, npr. oleinska, čiji je dobar dijetarni izvor maslinovo ulje snižavaju krvni pritisak i smanjuju nivo lipida u krvi [41]. U studiji, koja je uključila 16 osoba sa blagom esencijalnom HT i 16 osoba sa normalnim krvnim pritiskom, utvrđeno je da  **$\omega$ -3 polinezasićene masne kiseline** ( $\alpha$ -linolenska kiselina, eikozapentaenska i dokozaheksaenska kiselina) značajno snižavaju KP [42], dok za  **$\omega$ -6 polinezasićene masne kiseline** (linolna,  $\gamma$ -linolenska, dihomogama-linolenska kiselina i arahidonska kiselina) nema konzistentnih dokaza da dovode do sniženja krvnog pritiska. Usled nedostatka enzima omega-3-desaturaze ćelije sisara ne mogu konvertovati  $\omega$ -6 u  $\omega$ -3 masne kiseline. Linolna kiselina i  $\alpha$ -linolenska su važne komponente ćelijskih membrana. Usled povećanog unosa  $\omega$ -6 masnih kiselina arahidonskom kiselinom, što dovodi do povećanog stvaranja određenih prostaglandina, tromboksana i leukotriena, koji doprinose razvoju tromba i ateroma, inflamaciji i proliferaciji ćelija [16, 44].  $\alpha$ -linolenska kiselina se takmiči za iste enzime sa linolnom kiselinom, na taj način snižavajući formiranje arahidonske kiseline i eikozanoida kao što su: tromboksan  $A^2$  (prokoagulans), leukotrieni (proinflamatori), dok povećava stvaranje prostaglandina  $I^2$  (PGI<sup>2</sup>) i  $I^3$  (PGI<sup>3</sup>) (vazodilatatori) [41]. Eikozapentaenska kiselina blokira aktivnost  $\Delta$ -5-desaturaze, što dovodi do smanjenja nivoa arahidonske kiseline

i povećanja dihomog- $\gamma$ -linolenske kiseline i posleđično PGE1.  $\omega$ -3 polinezasićene masne kiseline nalaze se u ribama hladnih mora (haringe, bakalari, atlantski losos, pastrmka, tuna, skuša), kao i u ribljem ulju, ulju i semenu lana, orasima, lešnicima. Dobri izvori  $\omega$ -6 polinezasićenih masnih kiselina su ulje i seme lana, orasi, lešnici, ulje od jagorčevine, boraga ulje (ulje od semena *Borago officinalis*), kanola ulje i ulje crne ribizle [16, 44]. Konzumiranje riba hladnih mora tri puta nedeljno kao i visoke doze ribljeg ulja, efikasno snižavaju KP kod hipertenzivnih pacijenata [43]. Optimalni balans  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 esencijalnih masnih kiselina u ishrani važan je za: regulaciju funkcije krvnih sudova i krvnog pritiska, sprečavanje nastanka tromboze i smanjenje kardiovaskularnih događaja. Smatra se da je u nekadašnjoj ishrani čoveka odnos  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 esencijalnih masnih kiselina bio približno 1/1, a danas je od 15/1 do 16,7/1. Visok odnos ovih masnih kiselina povezan je sa razvojem kardiovaskularnih i imunoloških oboljenja, karcinoma i osteoporoze [16, 44]. Primena maslinovog ulja, koje je bogato  **$\omega$ -9 masnim kiselinama** (mononezasićene masne kiseline, npr. oleinska kiselina), dovodi do sniženja KP i smanjenja nivoa lipida u krvi. Pokazano je da ako se u ishrani maslinovo ulje zameni zasićenim masnim kiselinama (palmitinska 16:0, stearinska 18:0) dolazi do povećanja KP. Optimalni unos esencijalnih masnih kiselina je 3-7% dnevnih energetske potrebe. Radi njihovog efikasnog korišćenja potrebno je na svaki gram esencijalnih masnih kiselina uneti 1 mg vitamina E. Dnevne potrebe za  $\omega$ -3 masnim kiselinama iznose 0,6% [41].

**Unos ugljenih hidrata i hipertenzija.** *Vlakna* su heterogena smeša polisaharida. Predstavljaju ostatke biljnih ćelija, koji se ne hidrolizuju dejstvom digestivnih enzima čoveka, već se pod dejstvom bakterija delimično razgrađuju u debelom crevu [45]. Nerastvorna biljna vlakna (celuloza, lignin, hitin) imaju glavnu ulogu u prevenciji intestinalnih poremećaja, dok su rastvorna biljna vlakna [hemiceluloze (ksilani, glukomanani, galaktani), pektini i gume] značajna za regulaciju nivoa glukoze i sniženje holesterola (ukupnog i LDL-holesterola), kao i za smanjenje povišenog KP [45, 46]. Preporučeni dnevni unos vlakana je 22-35 grama za odrasle i 30-35 grama za dijabetičare [45]. Maksimalan dnevni unos je 45 grama, jer pri većem unosu dovode do značajnog smanjenja apsorpcije mineralnih materija, mogu poremetiti apsorpciju lekova, smanjiti sposobnost varenja i apsorpcije hrane i mehanički oštetiti sluzokožu creva [46]. Dijetarni izvori vlakana su: pirinač, raž, pšenica, leguminoze, voće i povrće [45].

**Beli luk.** Kliničke studije koje su koristile preparate sa odgovarajućim vrstama i dozama belog luka konzistentno su pokazale da beli luk dovodi do sniženja krvnog pritiska [47, 48]. Nisu svi ispitivani preparati belog luka (kultivisan beli luk - *Allium sativum*, divlji nekultivisani - *Allium ursinum* i stari ili sveži beli luk) bili podjednako efikasni u sniženju KP. Utvrđeno je da divlji beli luk, zbog najvećeg sadržaja alicina i drugih komponenti, ima najveće antihipertenzivno dejstvo, koje se verovatno ostvaruje posredstvom inhibicije angiotenzin-konvertujućeg enzima, povećanja NO i smanjenja ROS [48]. Potrebno je približno 10 mg alicina dnevno, koji je sadržan u 4 čena belog luka (4 grama), da bi se postiglo značajno sniženje krvnog

pritiska [47]. Ajoeni (kondenzacioni proizvodi alicina), deluju inhibitory na lipooksigenazu, povećavaju fibrinolizu i snižavaju agregaciju trombocita. Beli luk sadrži brojne aktivne komponente koje mogu doprineti njegovom antihipertenzivnom efektu, a to su: gama-glutamil peptidi (ACEI), flavonoidi (ACEI), Mg (vazodilatator), alicin, ajoeni, adenozin i sumporne komponente [48].

**Zeleni i crni čaj.** Kod pacova, zeleni, crni čaj i ekstrakti njihovih aktivnih komponentata, doveli su do smanjenja KP. Međutim, kod ljudi efekti hronične konzumacije zelenog i crnog čaja nisu detaljno proučavani i rezultati su nekonzistentni [49, 50]. Čaj sadrži mnoge aktivne komponente koje mogu uticati na KP kao što su: flavonoidi (polifenolni sastojci sa vazodilatatornim i antioksidantnim efektima), teobromin, kvercetin i gama-glutamil-metilamid [49, 50].

**Vitamin D.** Vitamin D je važan nutrijent u prevenciji hipertenzije i kardiovaskularnih oboljenja. Veći broj studija ukazuje na postojanje veze između nivoa 1,25-dihidroholekalciferola (aktivnog oblika vitamina D) u plazmi i krvnog pritiska. Vitamin D može delovati direktno na ćelijsku membranu, ili indirektno preko transporta, metabolizma i izlučivanja kalcijuma. Vitamin D utiče na vaskularnu inflamaciju i kalcifikaciju, sprečava proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova, smanjuje aktivnost renina i nivo KP, i povećava nivo antiinflamatornih citokina [51-53]. Receptori vitamina D pronađeni su u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama, leukocitima i jukstaglomerularnim ćelijama [54]. Deficit vitamina D nastaje zbog nedovoljnog izlaganja suncu, ili nedovoljnog unosa putem hrane [51]. Namirnice koje sadrže vitamin D su: buter, losos, tuna, sardine, pečurke, mleko, margarine. Dnevne potrebe za odrasle iznose 5 $\mu$ g [16].

**Vitamin B6 (piridoksin)** je hidrosolubilni vitamin koji postoji u šest različitih oblika, od kojih je piridoksal-5'-fosfat najpotentniji. Stvara se u jetri, oksidacijom uz pomoć piridoksin-fosfat-oksidaze i piridoksin-kinaze u prisustvu jona Zn<sup>2+</sup> i Mg<sup>2+</sup>. Piridoksin povećava sintezu cisteina iz metionina. Cistein vezuje aldehide i neutrališe njihove efekte. Aldehidi vezuju sulfhidrilne grupe membranskih proteina i menjaju kalcijumske kanale (L-tipa). To dovodi do povećanja citosolnog slobodnog kalcijuma, koji uzrokuje kontrakciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i dovodi do povećanja KP [55]. Namirnice koje sadrže vitamin B6 su: meso, jetra, žumance, kvasac, kukuruz, pšenica. Dnevne potrebe za odrasle iznose 2-2,2 mg [16].

**L-Arginin**, kao prekursor azot-monoksida (NO), ima brojna pozitivna kardiovaskularna dejstva, ali može delovati i direktno na vaskularni endotel [56]. U krvnim sudovima iz L-arginina pomoću endotelne NO-sintetaze nastaje NO, koji deluje vazodilatatorno preko cikličnog gvanozin-monofosfata (cGMP) [36]. Konzumiranje L-arginina u dozi od 10g/dan dovelo je do povećanja koronarnog protoka, smanjenja učestalosti i trajanja anginoznih napada i poboljšanja perifernog protoka [57].

**Taurin** je sulfo- $\beta$ -aminokiselina koja se u organizmu nalazi slobodna, ili u obliku jednostavnih peptida. Najveće koncentracije taurina prisutne su u mozgu, retini i miokardu. U miocitima taurin čini

oko 50% svih slobodnih aminokiselina. U dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, koja je uključila 14 pacijenata sa blagom HT, doza od 2 grama taurina primenjivana 15 dana, dovela je do sniženja sistolnog (SKP) i dijastolnog krvnog pritiska (DKP). SKP je bio snižen u kontrolnoj grupi za 2,0 +/-0,5 mmHg, a u placebo grupi za 0,7 +/- 0,9 mmHg (p <0,05). DKP je bio snižen za 2,1 +/-0,7 mmHg u kontrolnoj grupi, dok je u placebo grupi snižen za 1,1 +/-2,9 mm Hg (p <0,05). [58]. Mehanizmi kojim taurin dovodi do ovakvog efekta obuhvataju: povećanje diureze i gubitka natrijuma, smanjenje aktivnosti renina, aldosterona i noradrenalina u plazmi, kao i smanjenje aktivnosti adrenalina u plazmi i urinu. Pored toga taurin izaziva: vazodilataciju, povećanje atrijskog natriuretskog faktora i smanjenje homocisteina [59]. Taurin povećava diurezu kod osoba sa hipertenzijom i ascitesom usled ciroze jetre. Utvrđeno je da su kod pacijenata sa esencijalnom HT u urinu sniženi nivoi taurina i drugih sulfaminokiselina [60]. Taurin se koristi u tretmanu: hipertenzije, hiperholesterolemija, aritmija, ateroskleroze i povećane agregabilnosti trombocita [61]. Preporučene doze taurina pri kojim nisu zabeleženi neželjeni efekti su 2-3 g/dan. Namirnice posebno bogate taurinom su: lignje, školjke i ostrige [61].

**Celer.** Studije na životinjama pokazale su da je upotreba ekstrakta celerovog semena dovela do značajnog sniženja krvnog pritiska, pri čemu je etanolni ekstrakt bio efikasniji od vodenog. Celer, ekstrakt celera i ulje celera sadrže apigenin (vazorelaksans) i supstance slične blokatorima kalcijumskih kanala [63]. Konzumiranje 4 stabljike celera dnevno dovodi do ispoljavanja antihipertenzivnog dejstva kod osoba sa esencijalnom hipertenzijom. Pored vazorelaksantnog, celer poseduje i diuretiki i hipolipidemijski efekat [63, 64].

## ZAKLJUČAK

Na osnovu svega navedenog aktuelne preporuke koje se tiču ishrane u prevenciji hipertenzije su: manji unos kuhinjske soli (manje od 6g dnevno), dovoljni unos kalijuma (oko 90 mmol/dnevno), kao i optimalan unos kalcijuma i magnezijuma. Treba povećati unos  $\omega$ -3 masnih kiselina, složenih ugljenih hidrata, svežeg voća, povrća i žitarica, dok unos alkohola zasićenih masti i holesterola treba ograničiti. Antioksidantni vitamini i minerali i iz drugih namirnica deluju sličnim mehanizmom dejstva kao pojedine grupe antihipertenzivnih lekova, ali je njihov efekat manje izražen i još uvek nedovoljno istražen. Na osnovu izloženog može se zaključiti da su prirodne komponente od značaja u prevenciji hipertenzije. Potentnost prirodnih komponenti nije dovoljna da bi dovela do klinički značajnog sniženja krvnog pritiska, ali u kombinaciji sa lekovima njihova primena može imati sinergistički efekat. Stoga odgovarajuća ishrana može doprineti efektivnosti antihipertenzivne terapije.

Tabela 2. Prirodni nutrijenti sa antihipertenzivnim dejstvom i poređenje njihovog mehanizma dejstva sa pojedinim grupama antihipertenzivnih lekova (16).

Diuretici		
• glog	• taurin	• vitamin C
• celer	• koenzim Q10	• kalijum
• GLA	• L-karnitin	• magnezijum
• proteini	• vitamin B6	• kalcijum
$\beta$ -blokatori		
• glog		
Direktni vazodilatatori		
• soja	• taurin	• flavonoidi
• celer	• L-arginin	• vitamin E
• beli luk	• $\omega$ -3 masne kis.	• vitamin C
• vlakna	• $\omega$ -9 masne kis.	• kalijum
• ALA	• koenzim Q10	• magnezijum
		• kalcijum
ACE inhibitori		
• glog	• riblji sos	• zein
• beli luk	• proteini tune	• piknogenol
• žumance	• proteini sardine	• proteini pšeničnih klica
• morska trava	• kiselo mleko	• $\omega$ -3 masne kis
• bonito riba	• kazein	• cink
• sušena slana riba	• proteini surutke	
Blokatori angiotenzinskih receptora		
• celer	• vlakna	• vitamin B6
• beli luk	• GLA/DGLA	• vitamin C
	• koenzim Q10	• kalijum

GLA- $\gamma$ -linolenska kiselina; DGLA- dihomog- $\gamma$ -linolenska kiselina; ALA- $\alpha$ -linolenska kiselina.

## NAPOMENA / ACKNOWLEDGMENTS

Ovaj rad je saopšten u okviru **19. susreta nutricionista** sa temom "NOVI TRENDovi U ISHRANI" kao kurs akreditovan kod Zdravstvenog saveta Ministarstva zdravlja RS za lekare, farmaceute, nutricioniste i dijetetičare; odluka B-228/ 11

## LITERATURA

- The Eighth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc8/index.htm>. Datum poslednjeg pristupa 14.10.2011.
- US Department of Health and Human Services. Your Guide to Lowering Your Blood Pressure With DASH. Rockville, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2006. [http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new\\_dash.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new_dash.pdf). Datum poslednjeg pristupa 14.10.2011.
- Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-81.
- Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB Journal* 2004;18:1791-800.
- Redön J, Oliva MR, Tormos C, Giner U, Chaves J, Iradi A et al. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension. *Hypertension* 2003;41:1096-101.
- Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30:860-66.
- Lassegue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:277-97.
- Mullan B, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002;40:804-9.
- Chen J, He J, Hamm L, Batuman V, Whelton PK. Serum antioxidant vitamins and blood pressure in the United States population. *Hypertension* 2002;40:810-6.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:1-49.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE): TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
- Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel JL, Follmann D et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
- Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80.
- Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 2008;10 S 2:3-11.
- Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:1-26.
- Houston MC. Nutraceuticals, vitamins, antioxidants, and minerals in the prevention and treatment of hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:369-449.
- Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:546-52.
- Ascherio A, Hennekens C, Willett WS, Sacks F, Rosner B, Manson J et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996;27:1065-72.
- Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure. The women's health initiative randomized trial. *Hypertension* 2008;52:847-55.
- Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51:1073-9.
- Van Leer EM, Seidell JC, Kromhout D. Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. *Int J Epidemiol* 1995;24:1117-23.
- Das UN. Nutritional factors in the pathobiology of human essential hypertension. *Nutrition* 2001;17:337-46.
- Anderson JJB. Minerals. In: Mahan KL, Escott-Stump S. Krause's food, nutrition and diet Therapy. W.B.Saunders Company, Philadelphia 2003; 110-52.
- Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003;24:107-36.
- Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
- Kaluza J, Orsini N, Levitan EB, Brzozowska A, Roszkowski W, Wolk A. Dietary calcium and magnesium intake and mortality: a prospective study of men. *Am J Epidemiol* 2010;171:8017.
- Obukowicz MG, Welsch DJ, Salsgiver WJ, Martin-Berger CL, Chinn KS, Duffin KL et al. Novel, Selective  $\Delta 6$  or  $\Delta 5$  fatty acid desaturase inhibitors as antiinflammatory agents in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:157-66.
- Bergomi M, Rovesti S, Vinceti M, Vivoli R, Caselgrandi E, Vivoli G. Zinc and copper status and blood pressure. *J Trace Elem Med Biol* 1997;11:166-9.
- Prasad R, Kumar V, Kumar R, Singh KP. Thyroid hormones modulate zinc transport activity of rat intestinal and renal brush-border membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999;276:774-82.
- Bartfay WJ, Hou D, Lehotay DC, Bartfay E, Luo X, Liu P. Cardioprotective effects of selenium and morin hydrate in a murine model of chronic iron overload. *J Trace Elem Med Biol* 2000;13:285-97.
- Zhizhina GP, Blyukhterova NV. Effect of metal ions and xenobiotics on endogenous oxidation of DNA. *Biochemistry* 1997;62:88-94.
- Srčani mišić; srce kao pumpa i funkcija srčanih zalistaka, Paratireoidni hormon, kalcitonin, metabolizam kalcijuma i fosfata, vitamin D, kosti i zubi. U: Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. Savremena administracija, Beograd 2008; 103-14, 978-93.
- Elliot P, Stamler J, Dyer A, Appel L, Dennis B, Kesteloot H et al. Association between protein intake and blood pressure. The INTERMAP study. *Arch Intern Med* 2006;166:79-87.
- Stamler J, Elliott P, Kesteloot H, Nichols R, Claeys G, Dyer AR et al. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure: findings for 10,020 men and women in the INTERSALT study. *Circulation* 1996;94:1629-34.
- Erdman JW. Soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the AHA. *Circulation* 2000;102:2555-9.
- Sacks F, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health. *Circulation* 2006;113:1034-44.
- FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr* 2004;134 S :980-8.
- Ibeagha-Awemu E, Liu JR, Zhen X. Bioactive components in yogurt products. In: Park YW. Bioactive components in milk and dairy products, Wiley-Blackwell, Ames 2009; 235-49.
- Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subject. *Am J Clin Nutr* 2003;77:326-30.
- Din JN, Harding SA, Valerio CJ, Sarma J, Lyall K, Riemersma RA et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 2008;187:290-6.
- Grynberg A. Hypertension prevention: from nutrients to (fortified) foods to dietary patterns. Focus on fatty acids. *J Hum Hypertens* 2005;19:25-33.
- Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B, Filippini M, Francalanci I, Giusti B et al. Effect of medium-term supplementation with a moderate dose of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood pressure in mild hypertensive patients. *Thromb Res* 1998;91:105-12.
- Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B et al. n-3 fatty acids from fish or fish oils supplements but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1-2.
- Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502-7.
- Marlett JA, McBurney MI, Slavov JL. Position of the american dietetic association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002;102:993-1000.
- Spiller GA. Definitions of Dietary Fibers. Jenkins AL, Vuksan V, Jenkins DJA. Fiber in the treatment of hyperlipidemia. In: Spiller GA. CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition, CRC Press, Taylor&Francis Group, Boca Raton 2001; 9-11, 401-23.
- Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:1-12.
- Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J* 2002;1:1-14.
- Actis-Gorette L, Ottaviani JI, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich food. *J Agric Food Chem* 2006;54:229-34.
- Lim DY, Lee ES, Park HG, Kim BC, Hong SP, Lee EB. Comparison of green tea extract and epigallocatechin gallate on blood pressure and contractile responses of vascular smooth muscle of rats. *Arch Pharm Res* 2003;26:214-23.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:621-30.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754-9.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9.
- Vaasdev S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin B6 supplementation attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 1999;200:155-62.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1336-44.
- Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:331-3.
- Chahine R, Bassil C, Rihana N, Hanna J, Abboud S, Greige H. Effect of taurine in borderline hypertensive subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102 S 1:88.
- Hu J, Xu X, Yang J, Wu G, Sun C, Lv Q. Antihypertensive effect of taurine in rat. In: Azuma J, Schaffer SW, Takashi I. Taurine 7, advances in experimental medicine and biology, Springer, New York: 2008; 75-84.
- Yamori Y, Taguchi T, Mori H, Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world. *J Biomed Sci* 2010;17 S 1:S21.
- Park IS, Kang YH, Kang JS. Effects of taurine on plasma and liver lipids, erythrocyte oua-

- bain sensitive Na efflux and platelet aggregation in Sprague Dawley rats. *Nutr Res Pract* 2007;1:200-5.
62. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:376-99.
63. Mansi K, Abushoffa AM, Disi A, Aburjai T. Hypolipidemic effects of seed extract of celery (*Apium graveolens*) in rats. *Phcog Mag* 2009;5:301-5.
64. Tsi D, Tsi BKH. The mechanism underlying the hypocholesterolaemic activity of aqueous celery extract, its butanol and aqueous fractions in genetically hypocholesterolaemic rats. *Life Sciences* 2000;66:755-67.

## Relevance of some nutrients in the prevention and treatment of hypertension

Katarina Ilić<sup>1</sup>,  
Senka Hadžibegović,  
Brižita Đorđević<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Department of Pharmacology,  
<sup>2</sup>Department of Bromatology,  
School of Pharmacy,  
University of Belgrade, Republic of Serbia

**Summary:** Oxidative stress, which develops due to imbalance of free radicals and antioxidant factors, has an important role in oxidative stress. The combination of different antioxidants can act synergistically in the neutralization of free radicals, nitric oxide increase, improvement of vasodilatation and lowering blood pressure. This paper reviews the impact of certain food ingredients (vitamins, oligoelements, proteins) on prevention of hypertension and blood pressure lowering. Literature was found by searching the Medline database from 1995 to 2010 by using the following keywords: hypertension, prevention of hypertension, antioxidants, electrolytes, and nutrients. Excessive sodium intake as well as insufficiency of microelements in nutrition such as calcium, magnesium, zinc and selenium contributes to the development of hypertension. A numerous nutrients used in prevention and treatment of hypertension (hydrolyzates of soy proteins, whey, sardines, wheat germs,  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 unsaturated fatty acids, green and black tea, mushrooms, vitamin B6, L-arginine, flavonoids, taurine, allicin from garlic, active principles of hawthorn) have effects similar to certain groups of antihypertensive drugs (diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors, angiotensin receptors blockers, central  $\alpha$ -agonists, direct vasodilators). Natural components are of importance in the prevention of hypertension but their potency is not sufficient to lower high blood pressure. However, certain individual components of natural food in combination with antihypertensive drugs may act synergistically, and with proper diet drug therapy can achieve a better effect.

**Key words:** hypertension, prevention, antioxidants, nutrients, electrolytes.

## Sadašnji izazovi u primeni probiotika

Dragojlo Obradović

Poljoprivredni fakultet, Beograd  
Katedra za tehnološku mikrobiologiju

Primljen 15.11.2011. godine

**Kratak sadržaj:** Probiotici se, zbog pozitivnog uticaja na zdravlje, u dužem vremenskom periodu koriste u proizvodnji hrane, ali je tek od nedavno došlo do razumevanja njihovog delovanja. U proteklom periodu uradjeno je preko 700 studija na humanoj populaciji, koje su dale podršku primeni probiotika u prevenciji poremećaja u metabolizmu i gastrointestinalnom traktu. Utvrđeno je da se ishranom može dovesti do promena u mikroflori crevnog trakta, ali nije dovoljno jasan uticaj navedenih promena na zdravlje.

Medjutim, nedostatak validnih biomarkera za ciljanu aktivnost probiotika predstavlja evidentan naučni izazov za utvrđivanje uzročne veze probiotika i poboljšanja opšteg zdravstvenog stanja. Ciljevi delovanja probiotika nisu merljivi sa validnim biomarkerima, a takodje nemaju priznate faktore rizika. Jednostavno, potrebna je klinička evaluacija predviđenog cilja delovanja probiotika. Isto tako, podaci dobijeni iz kliničkih studija obolelih populacija ne mogu se apriori prihvatiti i za zdrave osobe, a za sve ovo potrebno je izvršiti kvalitetna klinička ispitivanja. Na kraju, zahtevi regulatornih tela moraju se uzeti u obzir prilikom planiranja navedenih ispitivanja. U ovom momentu, to je najveći izazov za dalju primenu probiotika.

**Gljučne reči:** probiotici, klinička ispitivanja, zdravlje, hrana.

### UVOD

Paralelno sa povećanjem proizvodnje funkcionalne hrane povećava se i interes za proizvode koji sadrže probiotike. Oni se danas definišu kao mikrobiološki ingredijenti hrane, koji imaju pozitivan zdravstveni efekat izvan uobičajenih nutritivnih vrednosti. Zahvaljujući ovome, zadnjih godina su snažno intenzivirana istraživanja u oblasti delovanja probiotika, a istovremeno je povećan komercijalni interes za primenu probiotika u industriji hrane [1, 2]. Veći obim naučnih istraživanja doveo je do značajnih napredaka u razumevanju aktivnosti i karakterizaciji probiotika. Naša saznanja o probiotcima i njihovom potencijalnom delovanju na humanu populaciju se permanentno povećavaju, tako da se broj potencijalnih, a u nekim slučajevima i apsolutno dokazanih korisnih efekata neprestano umnožava i to kao rezultat unosa živih ćelija mikroorganizama. Ti korisni efekti obuhvataju imunomodulaciju, prevenciju rasta patogene mikroflora, rotavirusa, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori* kao i sprečavanje vaginalnih infekcija, dentalnih karijesa, respiratornih infekcija, redukcije serumskog holesterola i dermatitisa o čemu svedoči preko 700 publikovanih radova. Kako su navedeni uticaji na zdravlje specifični za svaki soj, ne može se očekivati da svi sojevi poseduju navedene korisne efekte. Najčešće korišćeni mikroorganizmi kao probiotici pripadaju bakterijama mlečne kiseline, bifidobakterijama i prema kriterijumima FDA imaju GRAS (generally recognised as safe) status. Mikroorganizmi koji ne pripadaju navedenim bakterijama, a koji se koriste kao probiotici, uključuju *Bacillus spp.* i kvasac *Saccharomyces boulardii*.

Citav niz faktora doprineo je intenzivnijoj primeni probiotika i tu treba spomenuti demografske promene u smislu povećanja broja starije populaci-

je, povećanog saznanja o ulozi crevne mikroflora, povećanog saznanja o značaju preventive zdravlja, povećanog značaja prirodnih tretmana u odnosu na farmaceutske i bolje informisanosti potrošača.

Ovo je sve doprinelo da se broj proizvoda sa probiotcima značajno uveća, pa tako pored fermentisanih mlečnih proizvoda, koji i dalje predstavljaju lidere u ovoj oblasti, probiotici se mogu naći i u čitavom nizu drugih proizvoda, kao što su voćni sokovi, hrana za bebe, proizvodi na bazi žitarica, čokolada, žvakaće gume, sladoled, multivitaminke kapsule, proizvodi od soje itd.

Medjutim, problem sa mnogim od ovih proizvoda je nedovoljan sadržaj probiotičkih sojeva ili njihovo odsustvo, odnosno prisustvo sojeva koji nemaju validnu medicinsku dokumentaciju o pozitivnom zdravstvenom efektu. Naša saznanja o probiotcima i njihovom potencijalnom delovanju na humanu populaciju se permanentno povećavaju, tako da se broj potencijalnih, a u nekim slučajevima i apsolutno dokazanih korisnih efekata neprestano umnožava i to kao rezultat unosa živih ćelija mikroorganizama. Kada je u pitanju selekcija probiotika čitav niz faktora se uzima u obzir uključujući bezbednost, humano poreklo, preživljavanje, atezivnost, kolonizacija, produkcija antimikrobnih metabolita, imuno stimulacija, antigenotoksična aktivnost, prevencija u odnosu na patogenu floru [3]. Imajući u vidu činjenicu da ovi mikroorganizmi ulaze u sastav crevne flore, logična je rezistencija u odnosu na žučne soli i pH 3 što je potvrđeno u in vivo eksperimentima. Ispitivanja vršena in vitro na modelu digestivnog trakta, koji je kompjuterski kontrolisan, su pokazala da probiotici mogu da doprinesu u tanko crevo sa stepenom preživljavanja 10-30%, što je koncentracija koja apsolutno može da ima fiziološki efekat.

Veoma ozbiljan problem u ovim ispitivanjima predstavlja pitanje athezije i kolonizacije crevnog epitela od strane testiranog soja. Kako o ovoj tematici postoji veoma mali broj relevantnih podataka, jasno je da su ova dva mehanizma veoma kompleksna, kao i da je, između ostalog, značaj pH za odvijanje ovih procesa veoma bitan, a da istovremeno postoje specifične razlike između sojeva. Za dalju razradu ovih teza neophodna su dopunska istraživanja sa apsolutno preciznim metodološkim pristupom, koji je naročito bitan kod biopsije intestinalnih ćelija. Još jedno pitanje je aktuelno kada su u pitanju probiotici, a to je stepen zdravstvene bezbednosti navedenih sojeva [4]. Ovi sojevi mogu teoretski biti odgovorni za razne vidove infekcija, poremećaje metabolizma, slabljenje imunog sistema, kao i mogućih transfera gena. Da bi se dali odgovori na ova pitanja, potrebno je detaljno odrediti poreklo, rod i vrstu soja, farmakokinetiku soja, a zatim pristupiti testovima koji obuhvataju životinje, modele crevnog trakta, humana ispitivanja, pri čemu nikako ne sme da se zaobidje epidemiološki pristup [5].

Medjutim, ono što danas uliva određenu zabunu je pitanje finalne koncentracije probiotika u proizvodu, jer se te vrednosti razlikuju čak i za 4 decimalna logaritma u zavisnosti od tipa proizvoda, odnosno njegove mikrostrukture, sastava, pH vrednosti i normalno forme, početne koncentracije i karakteristika probiotskog soja. Te vrednosti ne bi smele da budu manje od 10<sup>7</sup> cfu i to na kraju roka proizvoda i danas su svi napor usmereni u pravcu pronalaženja rešenja za održavanje stabilnosti probiotika i u onim sredinama, odnosno proizvodima, za koje nije karakteristično da sadrže probiotike. Imajući sve ovo u vidu, evidentni su brojni izazovi kada je u pitanju primena probiotika. predstavlja pitanje athezije i kolonizacije crevnog epitela od strane testiranog soja. Kako o ovoj tematici postoji veoma mali broj relevantnih podataka, jasno je da su ova dva mehanizma veoma kompleksna, kao i da je, između ostalog, značaj pH za odvijanje ovih procesa veoma bitan, a da istovremeno postoje specifične razlike između sojeva. Za dalju razradu ovih teza neophodna su dopunska istraživanja sa apsolutno preciznim metodološkim pristupom, koji je naročito bitan kod biopsije intestinalnih ćelija. Još jedno pitanje je aktuelno kada su u pitanju probiotici, a to je stepen zdravstvene bezbednosti navedenih sojeva [4]. Ovi sojevi mogu teoretski biti odgovorni za razne vidove infekcija, poremećaje metabolizma, slabljenje imunog sistema, kao i mogućih transfera gena. Da bi se dali odgovori na ova pitanja, potrebno je detaljno odrediti poreklo, rod i vrstu soja, farmakokinetiku soja, a zatim pristupiti testovima koji obuhvataju životinje, modele crevnog trakta, humana ispitivanja, pri čemu nikako ne sme da se zaobidje epidemiološki pristup [5].

Medjutim, ono što danas uliva određenu zabunu je pitanje finalne koncentracije probiotika u proizvodu, jer se te vrednosti razlikuju čak i za 4 decimalna logaritma u zavisnosti od tipa proizvoda, odnosno njegove mikrostrukture, sastava, pH vrednosti i normalno forme, početne koncentracije i karakteristika probiotskog soja. Te vrednosti ne bi smele da budu manje od 10<sup>7</sup> cfu i to na kraju roka proizvoda i danas su svi napor usmereni u pravcu pronalaženja rešenja za održavanje stabilnosti pro-

biotika i u onim sredinama, odnosno proizvodima, za koje nije karakteristično da sadrže probiotike. Imajući sve ovo u vidu, evidentni su brojni izazovi kada je u pitanju primena probiotika.

### Tehnološki izazovi u primeni probiotika

Proizvodnja visoko kvalitetne funkcionalne hrane je sa različitim sojevima laktobacila i bifidobakterija veoma kompleksan zadatak, pogotovo kada je mleko substrat namenjen za fermentaciju, a poznato je da su fermentisana mleka lider u primeni probiotika u industriji hrane [6]. Probiotski mikroorganizmi se karakterišu sporim rastom, jer ne poseduju sposobnost biosinteze većine vitamina i amino kiselina tako da podloge za njihovo razviće moraju biti obogaćene sa vitaminima i aminokiselinama. Isto tako, da bi se postigla optimizacija proizvodnje i stabilnost proizvoda neophodno je voditi računa o pravom trenutku izdvajanja biomase probiotika i pravilnom izboru krioprotektora koji štite ćelije od oštećenja u toku smrzavanja, odnosno utiču na preživljavanje. S druge strane, mikrokapsulacija postaje sve više obećavajuća tehnika za poboljšanje preživljavanja probiotskih mikroorganizama. Ova tehnika kojom se određene materije oblažu polimernim materijalom, dovodi do formiranja mikrokapsula, koje mogu kontrolisano da oslobadaju svoj sadržaj pod specifičnim uslovima. Ima podataka koji ukazuju da mikrokapsulacija štiti probiotike za vreme čuvanja i proizvodnje određenih prehrambenih funkcionalnih proizvoda i da istovremeno štiti ćelije u kiselim sredinama i u odnosu na termičke tretmane. Ovo isto važi i za bolje preživljavanje za vreme tranzita kroz gornje delove intestinalnog trakta. Isto tako, veličina inokuluma probiotskih bakterija je jedan od ključnih faktora koji utiče na broj živih ćelija u finalnom proizvodu.

Jedno od najjednostavnijih i najracionalnijih rešenja ovog problema je primena koncentrovanih kultura (10<sup>11</sup>-10<sup>13</sup> cfu/g), što predstavlja jedno od najvažnijih unapređenja u primeni starter kultura u industrijskim fermentacijama, a naročito u industriji mleka. Može se sa velikom dozom sigurnosti konstatovati da su fermentacije u industriji mleka nezamislive bez primene ovih kultura, bilo u liofilizovanoj, ili smrznutoj formi. To je jedini način da se obezbedi adekvatna koncentracija probiotika u gotovom proizvodu.

### Uloga prirodne humane mikroflore i uticaj na zdravlje

Humani gastrointestinalni trakt sadrži preko 10<sup>14</sup> mikrobnih ćelija od kojih se većina nalazi u kolonu. Intestinalni trakt je sterilna sredina dok se beba nalazi u materici, a kolonizacija nastupa u toku porodjaja sa majčinom fakultativno anaerobnom florom [7]. Flora koja zatim sledi je u velikoj meri uslovljena načinom ishrane, tako da se kompletiranje mikroflore završava posle 18 meseci ili 2 godine. Medjutim, može doći i do nepravilne kolonizacije kao rezultat prevremenog porodjaja, carskog reza ili primene antibiotika, što sve ima za posledicu usporeno formiranje normalne flore i taj period

može da traje 4-6 godina, a sve ovo dovodi do pada imuniteta, podložnosti delovanja patogena, pojave obolenja ili alergija. Normalna flora u najvećoj meri obuhvata asporogene anaerobne bakterije kao što su *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Fusobacterium spp.* i gram pozitivne koke. Bakterije koje su prisutne u manjem broju su *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* kao i metanogene vrste. Prisutni mikroorganizmi na osnovu svoje metaboličke aktivnosti mogu se svrstati u one čije je prisusvo poželjno i one koji pripadaju potencijalnim patogenima. Ova prva grupa obuhvata bifidobakterije i laktobacile, čija je aktivnost sa zdravstvene tačke poželjna, a ogleda se u produkciji antimikrobnih metabolita, kompeticiji sa patogenima za receptorska mesta epitela, odnosno sprečavanju kolonizacije patogena, sintezi epitelnog mukusa, imunomodulaciji, poboljšanoj digestiji, boljoj absorpciji minerala, sintezi vitamina i detoksifikaciji karcinogenih jedinjenja. Neželjeni efekti druge grupe ogledaju se u produkciji toksina, pojavi dijareja, konstipaciji, oštećenju jetre i intestinalnim infekcijama. Prema tome, primena probiotika zasniva se na ideji da se u intestinalnom traktu poveća koncentracija laktobacila i bifidobakterija i time na posredan način postiže poželjan zdravstveni efekat [8].

Sva dosadašnja animalna i humana ispitivanja ukazuju da je probiotsko delovanje specifično vezano za soj, što govori da čak i sojevi iste vrste mogu pokazivati različite efekte [9]. Ovo govori da se dokumentacija o pozitivnom zdravstvenom efektu mora odnositi na određeni soj, odnosno da se brojna dokumentacija u okviru sojeva jedne vrste ne mora odnositi na netestirani soj. Isto tako pozitivni efekti navedenih sojeva određenih koncentracija, ne moraju doći do izražaja ako je koncentracija, odnosno broj živih ćelija manji. Pored toga, nisu dovoljno poznati putevi, odnosno mehanizmi koji dovode do specifičnih zdravstvenih efekata, a kada to bude poznato sigurno će i funkcionalnost biti lakše predvidljiva. S druge strane, poznato je da postoje neke fiziološke karakteristike koje su prisutne u svim sojevima određene vrste i da ta svojstva doprinose svrstavanju sojeva u istu vrstu. Primeri za to su: produkcija reuterina od strane *L. reuteri*, mada produkcija varira u zavisnosti od soja; visoka in vivo produkcija laktaze od strane sojeva *S. thermophilus* i produkcija acetata od strane bifidobakterija. Medjutim, otvoreno je pitanje kako in vivo dolazi do ekspresije navedenih fizioloških i metaboličkih karakteristika i kako se to odražava na funkcionalnost određenih proizvoda. Ako se tome dodaju i neke dileme vezane za pitanje da li samo žive ćelije pokazuju pozitivan efekat ili se to u određenim slučajevima može pripisati i mrtvim, jasno da neke fundamentalne stvari još nisu razjašnjene.

### Regulativa

Veliki problem danas predstavlja i validnost ogromnog broja medicinskih studija posvećenih delovanju probiotika koje imaju za cilj da ukažu na pozitivan uticaj probiotika u odnosu na zdravlje. Iako se permanentno dobijaju nova saznanja o uticaju intestinalne flore na opšte stanje zdravlja, broj podataka o tom uticaju je još uvek nedovoljan. Naime, evidentno je nepostojanje validnih biomar-

kera za određeni cilj delovanja probiotika. Tako, recimo, ako bi cilj primene probiotika bio uspostavljanje izbalansiranog sastava crevne flore, validni biomarker bi bio smanjenje prisustva potencijalno patogene mikroflore. Nažalost, mnogi od navedenih ciljeva delovanja probiotika još uvek nemaju validne biomarkere, pa ne čudi pomalo krut stav Evropske agencije za bezbednost hrane (EFSA), koja je nedavno saopštila da do danas nijedna zdravstvena poruka koja se odnosi na određeni soj prisutan u prehrambenom proizvodu, nema adekvatnu naučnu potvrdu za navedenu tvrdnju. Ovakav stav izazvao je protivljenje naučne i stručne javnosti, a takodje i vodećih proizvođača probiotskih proizvoda kao što su Nestle, Danone, Valio i Yakult, koji su mišljenja da je regulativa suviše stroga i da nedovoljno uvažava naučne rezultate, a kao primer je naveden soj *Lactobacillus rhamnosus LGG*, kompanije Valio, za koji je priloženo 86 studija od kojih se 45 odnosi na humanu populaciju.

Isto tako, veoma malo je poznato kako struktura prehrambenog proizvoda utiče na funkcionalnost probiotika, mada je takva informacija od esencijalnog značaja za naučno razumevanje i predlaganje zdravstvenih efekata pojedinih sojeva regulatornim agencijama. Sigurno je da struktura hrane može da ima potencijalni uticaj na preživljavanje probiotika, fiziologiju i efikasnost delovanja, ali je takvih komparativnih studija veoma malo na humanoju populaciji. Takodje, novi podaci koji pružaju uvid kako pojedine bakterije deluju na molekularnom i genetskom nivou, ukazuju da samo par gena koji su specifični za određene sojeve mogu da pruže dodatnu informaciju o funkcionalnosti [10]. Danas je teško zamisliti izvodjenje ovakvih istraživanja bez genomike, odnosno detaljnih saznanja o genomima sojeva za koje se smatra da su probiotski.

### ZAKLJUČAK

U proteklom periodu ponuda proizvoda sa probiotskim imala je veliku ekspanziju, ali se mora konstatovati da još uvek postoji određeni vid konfuzije kada su u pitanju funkcionalna svojstva ovih namirnica. Medjutim, uprkos velikom broju istraživanja i *in vitro* i *in vivo*, potpunih naučnih dokaza o uticaju probiotika na zdravlje, kao i mehanizmu njihovog delovanja, još uvek nema dovoljno. Nedostatak validnih biomarkera za praćenje aktivnosti probiotika jedna je od glavnih prepreka za njihovu dalju primenu, mada vodeće kompanije iz prehrambenog kompleksa i proizvođači probiotika ne kriju zadovoljstvo da informisanost potrošača o pozitivnom zdravstvenom efektu sve više dolazi do izražaja. To znači da je potrebno nastaviti istraživanja u pogledu određivanja biomarkera izbalansirane humane mikroflore, sa još većim intenzitetom, što će u velikoj meri dati doprinos validnoj medicinskoj dokumentaciji, koja je preduslov za davanje pozitivnih mišljenja o zdravstvenim efektima od strane regulatornih tela. Dosadašnji rezultati treba da posluže kao podstrek za buduća ispitivanja, a u tome ogromnu pomoć mogu da pruže savremene genetske metode, koje u velikoj meri mogu da pomognu kod identifikacije i interakcije flore intestinalnog trakta, a time i posredno daljoj primeni probiotika.

**NAPOMENA / ACKNOWLEDGMENTS**

Ovaj rad je saopšten u okviru **19. susreta nutricionista** sa temom **"NOVI TRENDovi U ISHRANI"** kao kurs akreditovan kod Zdravstvenog saveta Ministarstva zdravlja RS za lekare, farmaceute, nutricioniste i dijetetičare; odluka B-228/ 11

**LITERATURA**

1. Vasiljevic T. and Shah N.P. Probiotics from Metchnikoff to bioactives. Int Dairy J. 2008; 18:714 – 728.
2. Reid G. Probiotics and prebiotics – Progress and challenges. Int Dairy J. 2008; 18: 969-975.
3. Sanders M.E. How do we know when something called "probiotic" is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. Functional Food Review, 2009; 1: No 1, 3-12.

4. Miles L. Are probiotics beneficial for health? British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin, 2007; 32: 2–5.
5. Ouwehand A.C, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie Van Leeuwenhoek. 2002; 82: 279–289.
6. Shah N. P. Functional cultures and health benefits. Int Dairy J. 2007; 17: 1262–77.
7. Wallace T.C, Guarner F, Madsen K, Gibson G, Hentges E, and Sanders M.E. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. Nutrition Reviews, 2011; 69(7): 392–40.
8. Adams M.R, Marteau P. On the safety of lactic acid bacteria. Int J Food Micro. 1995; 27: 263–264.
9. Backhed F, Ley R.E, Sonnenburg J.L, Peterson D.A, Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science. 2005; 307: 1915-20.
10. Klaenhammer T. R: Genomic features of lactic acid bacteria effecting bioprocessing and health. FEMS Microbiol Rev. 2005; 29(3): 393-409.

**Current challenges in probiotic application**

Dragojlo Obradović

Faculty of Agriculture  
Department of Microbial Technology

Email: [dobradovic@agrif.bg.ac.rs](mailto:dobradovic@agrif.bg.ac.rs)

**Summary:** For many years probiotics have been included in foods for their health benefits; however, we have only recently begun to understand their modes of action. Over 700 randomized, controlled, human studies have been conducted with probiotics thus far, with the results providing support for the use of probiotics in the clinical prevention or treatment of gastrointestinal tract disorders and metabolic syndrome. It has been found that the change of gut microbiota composition could be done by nutritional interventions but we do not know what is the impact of microbiota changes on health. But there are evident scientific challenges to establishing causal link between a probiotic and health benefit because of lack of validated biomarkers for probiotic endpoints. Research targets often are on endpoints that are not measurable with validated biomarkers and have no recognized risk factors. Simply we need full clinical evaluation with meaningful health endpoints. Also, evidence obtained from clinical trials among a population with a disease or specific risk factors may not be generalizable to healthy individuals. For all of this high quality clinical evidence is needed. Finally, the concerns of regulatory agencies should be considered in the trial design and conception stage. Microencapsulation was identified as a promising technique that protects probiotics during storage, during the manufacturing process and during transit through the upper gastrointestinal tract.

**Key words:** probiotics, clinical trials, health, food.

**Namirnice biljnog porekla: izvor antimikrobnih jedinjenja**

Jelena Stanković

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

e-mail: [jelena@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:jelena@pharmacy.bg.ac.rs)

Primljen 15.07.2011. godine

**Kratak sadržaj:** Biljne droge se od davnina koriste u terapiji određenih infektivnih oboljenja, a primena je zasnovana na njihovim farmakološki aktivnim sastojcima. Ustanovljeno je da su biljne droge bogate širokim spektrom sekundarnih metabolita, kao što su tanini, terpenoidi, alkaloidi i flavonoidi, za koje je pokazano da imaju i antimikrobna svojstva.

Imajući u vidu porast rezistencije mikroorganizama na postojeće antibiotike, naučnici iz različitih polja istraživanja, pri ispitivanju biljnog materijala posebno obrađuju pažnju na njegovu potencijalnu antimikrobnu aktivnost. Svetske laboratorije su otkrile veliki broj fitohemikalija, koje imaju inhibitorne efekte na različite vrste mikroorganizama, in vitro. Ova jedinjenja, nadalje treba da budu i predmet kliničkih studija, da bi se odredila njihova efikasnost, kao i toksičnost. Ovaj pregled, ima za cilj, da prikaže, antimikrobnu aktivnost jedinjenja, koja su sastojci biljnih namirnica koje se često nalaze na našim trpezama.

**Cljučne reči:** biljne namirnice, antimikrobna aktivnost.

„Jedite praziluk u martu i beli luk u maju, i cele godine vaš doktor neće imati posla“, velška izreka.

„Jabuka na dan drži doktora podalje“, američka izreka.

Biljke poseduju osobinu da sintetišu aromatične supstance, od kojih većinu čine fenoli ili njihovi oksidovani derivati. U mnogim slučajevima, ove supstance služe kao odbrambeni mehanizmi biljaka protiv mikroorganizama, insekata i biljojeda. Neke od njih, kao što su terpenoidi, daju miris biljkama, dok su druge (flavonoidi) odgovorne za pigment biljaka. Od mnogih jedinjenja zavisi ukus biljke (na primer, terpenoid kapsaicin daje karakterističnu aromu ljutoj papričici), a neke od tih istih biljaka i začina koje ljudi koriste kao sezonsku hranu, sadrže korisna lekovita jedinjenja. Mnoga jedinjenja biljnog porekla pokazuju antimikrobnu aktivnost. Njih možemo klasifikovati u nekoliko kategorija: fenole, polifenole, hinone, flavonoide.

**Fenoli i polifenoli**

Neka od najjednostavnijih biološki aktivnih fitojedinjenja sadrže po jedan supstituisani fenolni prsten. Cinaminska i kafena kiselina su predstavnici velike grupe fenilpropanskih derivata. Katehol i pirogal su hidroksilni fenoli i pokazalo se da imaju toksični efekat na mikroorganizme. Katehol ima dve hidroksilne grupe, a pirogal tri. Smatra se da su položaj(i) i broj hidroksilnih grupa u grupi fenola u korelaciji sa njihovim antimikrobnim delovanjem.

*Artemisia dracunculus* (taragon, začinska biljka) i *Thymus serpyllum*, majčina dušica (začin, konzervans, sa dugom tradicijom korišćenja u narodnoj medicini) sadrže kafenu kiselinu, koja se pokazuje delotvornom protiv bakterija i gljiva [1, 2, 3].

Eugenol je predstavnik fenilpropanskih jedinjenja. Nalazi se u etarskom ulju karanfilića (*Syzygium aromaticum*). Pokazuje bakteriostatski i fungistatski efekat [4].

**Hinoni**

Hinoni su aromatični prstenovi sa dve ketonske grupe. Najvažnija osobina hinona je njihova transformacija u hidrohione i težnja da se povežu sa nukleofilnim jezgrom. Iz tog razloga, potencijalni spektar antimikrobnih efekata hinona je vrlo veliki. Potencijalne mete na ćeliji mikroorganizama su: adhezini, eksprimirani na površini, polipeptidi u ćelijskom zidu i membranski enzimi.

Ovoj hemijskoj grupi pripada i hipericin, derivat antahinona. Hipericin je prisutan u kantarionu (*Hypericum perforatum*). Kantarion je poznat po svom antibakterijskom i antivirusnom efektu, a koristi se i kod rana i opekotina. Vaginalete kantariona se primenjuju kao dezinficijens, jer imaju širok spektar antibakterijskog delovanja. Ulje kantariona se tradicionalno primenjuje za smanjenje bolova, kod reume, gihta, povreda, otoka i podliva. Ranije je smatrano da je hipericin najznačajnija aktivna komponenta kantariona, ali se danas zna da su i brojni drugi sastojci odgovorni za njegova dejstva, a sve veći značaj se pridaje hiperforinu ((1R, 5S, 7R, 8S)-4-hidroksi-8-meti-3,5,7-tris(3-metilbut-2-enil)-8-(4-metilpent3enil)-1-(2-metilpropanoil)-biciklo-[3.3.1]-non-3-en-2,9-dion).

Kantarion doprinosi u tretmanu inflamatornih procesa na koži i površinskih rana tako što smanjuje upalne procese kože i deluje protiv brojnih Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija i virusa (herpes simpleks virus tip 1 i 2, citomegalovirus, hepatitis C). Utvrđeno je da hiperforin deluje tako što sprečava razvoj penicilin i meticilin-rezistentnih stafilocoka [5, 6, 7, 8, 9, 10].

**Flavoni, flavonoidi i flavonoli**

Osnovno jedinjenje ove grupe je flavon (ime potiče od latinske reči *flavus*, što znači žut). Hemijski, predstavljaju derivate benzo-γ-pirona. Za razliku od hinona, sadrže jednu karbonilnu grupu.

Flavonoidi se sastoje iz dva aromatična benzenova prstena, koji su međusobno povezani C-3 mostom. Uvođenjem tri hidroksiilne grupe, nastaju flavonoli.

Ovu grupu jedinjenja, biljke sintetisu kao odgovor na infekciju mikroorganizmima, pa ne iznenađuje podatak da pokazuju antimikrobnu aktivnost. Katehini, pripadaju grupi flavonoida i u velikoj meri su istraživani, nakon izolovanja iz zelenog čaja. Još ranije je otkriveno da čajevi ispoljavaju antimikrobnu aktivnost i da sadrže mešavinu jedinjenja katehina. Ova jedinjenja su *in vitro*, inhibirala rast mikroorganizama kao što su *Vibrio cholerae*, *Streptococcus mutans* i *Shigellae*. Takođe, katehini su inaktivirali toksin kolere i inhibirali aktivnost izolovane glukoziltransferaze iz *Streptococcus mutans*, *in vivo* [11, 12, 13, 14, 15].

### Tanini

Tanin je opšti naziv za grupu polimernih fenolnih supstanci koje utiču na tamnjenje kože i imaju svojstva adstringensa. Nalaze se u skoro svakom delu biljke: listovima, plodovima i korenu. Oni su podeljeni na dve grupe: hidrolizujuće i kondenzovane tanine. Hidrolizujući tanini su bazirani na galnoj kiselini, obično kao višestruki estri sa D-glukozom, dok se brojniji, kondenzovani tanini (često nazivani proantocijanidi), dobijaju od monomera flavonoida. Tanini se mogu dobiti kondenzacijom flavan derivata, koji su premešteni u drvena tkiva biljaka. Alternativno, tanini se mogu dobiti polimerizacijom jedinica hinona. Ovoj grupi jedinjenja je posvećena velika pažnja poslednjih godina jer je navedeno da upotreba pića koja sadrže tanine, posebno zelenih čajeva i crvenih vina, može da bude značajan faktor prevencije pojedinih oboljenja.

Jedna od njihovih osobina je da grade komplekse sa proteinima formiranjem vodoničnih veza, kao i putem uspostavljanja kovalentnih veza. Na taj način, objašnjavaju se osobine tanina da inaktiviraju adhezine, enzime i transportne proteine prisutne u mikroorganizmima. Tanini u biljkama mogu da inhibiraju rast insekata. Rezultati istraživanja Scalberta i saradnika, pokazuju da tanini mogu biti toksični za gljive, kvasce i bakterije, kao i da deluju inhibitorno na aktivnost virusne reverzne transkriptaze [16, 17].

Brusnica (*Vaccinium macrocarpon*) je „prirodni antibiotik“, jer sprečava adherenciju bakterija za epitelne ćelije sluzokože. Naročito je popularna za sprečavanje „vraćanja“ urinarnih infekcija. Poznato je da antibiotici deluju na bakterije koje su prisutne u urinu, ali deo bakterija može da se „sakrije“ u zidove mokraćne bešike i, po prestanku uzimanja antibiotika, nastavi da se razmnožava. Potvrđeno je dejstvo brusnice protiv *Escherichia coli* i drugih patogenih bakterija koje izazivaju urinarne infekcije. Zahvaljujući prisustvu bioflavonoida, sprečava i nastanak oboljenja desni. Brusnica sadrži proantocijanidine koji „opkoljavaju“ bakteriju *Escherichia coli* i sprečavaju njeno pripajanje na sluzokožu mokraćne bešike i mokraćnih puteva. Deluje i na druge patogene mikroorganizme u urinarnom traktu (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Komponente ploda brusnice takođe sprečavaju prijanjanje *Helicobacter pylori* na zid želudačne sluznice [18, 19, 20, 21, 22].

### Terpenoidi i etarska ulja

Ugodan miris biljaka se nalazi u takozvanoj „*quinta essentia*“, ili frakciji etarskog ulja. Ova ulja su sekundarni metaboliti koji su u velikoj meri bogati jedinjenjima baziranim na izoprenoju strukturi. Oni se nazivaju terpeni, njihova opšta hemijska struktura je C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>, i javljaju se kao diterpeni, triterpeni, tetraterpeni, i seskviterpeni.

Sastojak kapsaicin (terpenoid), prisutan u ljutoj papričici, dovodi do širokog spektra bioloških aktivnosti kod ljudi: uticaja na nervni, kardiovaskularni i digestivni sistem, a upotrebljava se i kao analgetik. Dokazi njegove antimikrobne aktivnosti su šaroliki. Nedavno su Cichewicz i Thorpe otkrili da kapsaicin može da ubrza rast *Candida albicans*, ali i da je u različitim stepenu delovao inhibitorno na različite bakterije.

Tako je verovatno štetan za ljudsku gastričnu mukozu, kapsaicin deluje baktericidno na *Helicobacter pylori*. Još jedan vrlo ljut diterpen, aftamodial, deluje u velikoj meri antigljivično [23, 24].

Sastojci etarskog ulja *Anisi fructus* (anis, začinska biljka) deluju antimikrobn, ekspektorantno i kao blagi spazmolitik. List timijana sadrži oko 3% etarskog ulja i koristi se kao antiseptik kod urinarnih infekcija. Sastojci etarskog ulja hajdučke trave (*Achillea millefolium*) i kamilice (*Chamomilla aetheroleum*) takođe deluju antimikrobn [25, 26, 27, 28].

### Peptidi

Peptidi, koji deluju inhibitorno na mikroorganizme, prvi put su opisani u prvoj polovini XX veka. Oni su često pozitivno naelektrisani i sadrže disulfidne veze. Njihov mehanizam delovanja može biti formiranje jonskih kanala u membranama mikroorganizama ili inhibicija spajanja površinskih proteina patogenog mikroorganizma sa receptorima polisaharida domaćina.

Tionini su peptidi prisutni u ječmu i pšenici, i sastoje se od ostataka 47 aminokiselina. Oni su toksični za kvasnice. Tionini AX1 i AX2 iz šećerne repe su aktivni protiv gljiva, ali ne i protiv bakterija [29, 30, 31].

### Smese

Štapići za žvakanje su u afričkim zemljama u širokoj upotrebi kao sredstvo za oralnu higijenu (umesto četkice za zube). Ovi štapići su sastavljeni od različitih vrsta biljaka. U okviru jednog štapića hemijski aktivne komponente mogu biti heterogene. Sirovi ekstrakti jedne vrste koja se koristi za ovu svrhu, *Serindeia werneckei*, inhibiraju patogene *Porphyromonas gingivalis* i *Bacteroides melaninogenicus*, *in vitro*. Aktivne komponente nigerijskih grančica (*Fagara zanthoxyloides*) sastoje se od različitih alkaloida. Da li ova jedinjenja, koja su se dugo koristila u zemljama u razvoju, mogu da se koriste i u zapadnom svetu još uvek nije poznato [32, 33, 34].

**Papaja** (*Carica papaya*) stvara mlečni biljni sok, koji se naziva lateks, i predstavlja kompleksnu mešavinu različitih supstanci. Glavni sastojak

je papain, dobro poznat proteolitički enzim. Takođe je prisutan i alkaloid karpain. Prisutni su i terpenoidi, koji mogu da doprinesu njegovim antimikrobnim svojstvima. Pokazano je da je lateks bakteriostatik za *B. subtilis*, *E. coli*, *S. typhi*, *S. aureus* i *P. vulgaris* [35].

**Propolis** je gusta, tamna, smolasta masa. Nastaje pod uticajem fermentata iz salive pčela, od smole koju sakupe sa pupoljaka i mladih izdanaka.. Sastoji se od preko 100 jedinjenja. Najviše ima fenola (58%), pčelinjeg voska (24%), drugih voskova (8%), flavonoida (6%), terpenkih jedinjenja (0,5%), lipida, bioelemenata (Mn, Cu, Zn, 0,5%). Od davnina se koristi zbog antibakterijskih i antivirusnih svojstava. Za taj efekat su verovatno zaslužni Amoros je otkrio da je propolis aktivan protiv aciklovir rezistentnog mutanta herpes simpleks virusa-1, adenovirusa, i poliovirusa [36, 37].

**Beli luk** (*Allium sativum*) je višegodišnja, gajena, zeljasta biljka. Sveža ili osušena lukovica se koristi u ishrani kao namirnica i kao začim. Od belog luka se dobija prašak, sok, ulje, tinktura i ekstrakt. Lukovica belog luka sadrži ugljene hidrate, saponozide, mineralne materije (selen) i brojna sumporna jedinjenja od kojih je najvažniji aliin. Aliin u toku prerade prelazi u druga sumporna jedinjenja, npr. alicin. Sumporna jedinjenja daju karakterističan miris i pokazuju antimikrobn i antifungalno delovanje. Preporučuje se najčešće za sprečavanje i ublažavanje simptoma prehlade i gripa [38].

### LITERATURA

1. Fiamegos YC, Kastritis PL, Exarchou V, Han H, Bonvin AM, Vervoort J, Lewis K et al. Antimicrobial and efflux pump inhibitory activity of caffeoylquinic acids from *Artemisia absinthium* against gram-positive pathogenic bacteria. *PLoS* 2011; 6(4): 234-45.
2. Boros B, Jakabová S, Dörnyei A, Horváth G, Pluhár Z, Kilár F et al. Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in *Thymus* species. *J Chromatogr A*. 2010; 1217(51): 7972-80.
3. Loziene K, Vaiciūniene J, Venskutonis PR. Chemical composition of the essential oil of creeping thyme (*Thymus serpyllum* s.l.) growing wild in Lithuania. *Planta Med*. 1998; 64(8): 772-3.
4. Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi AB, Rouabhia M, Mahdouani K et al. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): *Phytother Res.*, 2007; 21(6): 501-6.
5. Moon HI, Lee YC, Lee JH. Phenol Glycosides with In Vitro anti-*Helicobacter pylori* Activity from *Hypericum erectum* Thunb. *Phytother Res*. 2011 doi: 10.1002/ptr.3453.
6. Helmja K, Vaheer M, Püssa T, Orav A, Viitak A, Levandi T et al. Variation in the composition of the essential oils, phenolic compounds and mineral elements of *Hypericum perforatum* L. growing in Estonia. *Nat Prod Res*. 2011; 25(5): 496-510.
7. Ross SM. Research in review: the role of herbal medicine in women's health. *Holist Nurs Pract*. 2011; 25(2): 105-10
8. Hokkanen J, Tolonen A, Mattila S, Turpeinen M. Metabolism of hyperforin, the active constituent of *St. John's wort*, in human liver microsomes. *Eur J Pharm Sci*. 2011; 42(3): 273-84.
9. Zdunić G, Godevac D, Milenković M, Savikin K, Menković N, Petrović S. Anti-inflammatory and gastroprotective properties of *Hypericum richeri* oil extracts. *Nat Prod Commun*. 2010; 5(8): 1215-8.
10. Khan AU, Gilani AH, Najeeb-Ur-Rehman. Pharmacological studies on *Hypericum perforatum* fractions and constituents. *Pharm Biol*. 2011; 49(1): 46-56.
11. Brahmachari G, Mandal NC, Jash SK, Roy R, Mandal LC, Mukhopadhyay A et al. Evaluation of the antimicrobial potential of two flavonoids isolated from limnophila plants. *Maia GL, Falcão-Silva Vdos S, Chem Biodivers*. 2001; 8(6): 1139-51.
12. Aquino PG, Araújo-Júnior JX, Tavares JF, Silva MS, Rodrigues LC, Siqueira-Júnior JP et al. Flavonoids from *Praxelis clematidea* R.M. King and Robinson Modulate Bacterial Drug Resistance. *Molecules*. 2001; 16(6): 4828-35.
13. Zakaria II, Rahman RN, Salleh AB, Basri M. Bacteriocin Release Protein-Mediated Secretory Expression of Recombinant Chalcone Synthase in *Escherichia coli*. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011; 24(8): 556-559.
14. Kurek A, Grudniak AM, Kraczkiewicz-Dowjat A, Wolska KI. New antibacterial



- therapeutics and strategies. *Pol J Microbiol.* 2011; 60(1): 3-12.
15. Wu MC, Peng CF, Chen IS, Tsai IL. Antitubercular Chromones and Flavonoids from *Pisonia aculeata*. *J Nat Prod.* 2011; 74(5): 976-82.
  16. Déprez S, Brezillon C, Rabot S, Philippe C, Mila I, Lapiere C et al. Polymeric proanthocyanidins are catabolized by human colonic microflora into low-molecular-weight phenolic acids. *J Nutr.* 2000; 130(11): 2733-8.
  17. Scalbert A, Mila I, Expert D, Marmolle F, Albrecht AM, Hurrell R et al. Polyphenols, metal ion complexation and biological consequences. *Basic Life Sci.* 1999; 66: 545-54.
  18. Menghini L, Leporini L, Scanu N, Pintore G, La Rovere R, Di Filippo ES et al. Effect of phytochemical concentrations on biological activities of cranberry extracts. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011; 25(1): 27-35.
  19. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, Neto CC. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other *Vaccinium* fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *J Sci Food Agric.* 2011; 91(5): 789-96.
  20. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32(11): 1082-101.
  21. Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol.* 1998; 159(2): 559-62.
  22. Miller JL, Krieger JN. Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am.* 2002; 29(3): 695-9.
  23. Joyner PM, Liu J, Zhang Z, Merritt J, Qi F, Cichewicz RH. Mutanobactin A from the human oral pathogen *Streptococcus mutans* is a cross-kingdom regulator of the yeast-mycelium transition. *Org Biomol Chem.* 2010; 8(24): 5486-9.
  24. Cichewicz RH, Thorpe PA. The antimicrobial properties of chile peppers (*Capsicum* species) and their uses in Mayan medicine. *J Ethnopharmacol.* 1996; 52(2): 61-70.
  25. Demirhan Erdemir A. The importance of anise (*Fructus anisi vulgaris*) from the point of view of Turkish medical history and its place in the traditional treatments in Turkey. *Rev Hist Pharm (Paris).* 1996; 44: 359-62.
  26. Kotan R, Cakir A, Dadasoglu F, Aydin T, Cakmakci R, Ozer H et al. Antibacterial activities of essential oils and extracts of Turkish *Achillea*, *Satureja* and *Thymus* species against plant pathogenic bacteria. *J Sci Food Agric.* 2010; 90(1): 145-60.
  27. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Report.* 2010; 3(6): 895-901.
  28. Soković M, Glamočlija J, Marin PD, Brkić D, van Griensven LJ. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. *Molecules.* 2010; 15(11): 7532-46.
  29. Ochoa-Zarzosa A, Loeza-Angeles H, Sagrero-
  - Cisneros E, Villagómez-Gómez E, Lara-Zárate L, López-Meza JE. Antibacterial activity of thionin Thi2.1 from *Arabidopsis thaliana* expressed by bovine endothelial cells against *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis. *Vet Microbiol.* 2008; 127(3-4): 425-30.
  30. Bloch C Jr, Patel SU, Baud F, Zvelebil MJ, Carr MD, Sadler PJ et al. 1H NMR structure of an antifungal gamma-thionin protein S1alpha1: similarity to scorpion toxins. *Proteins.* 1998; 32(3): 334-49.
  31. Morgan WJ. The use of the thionin blue sensitivity test in the examination of *Brucella*. *J Gen Microbiol.* 1961; 25: 135-9.
  32. Detoni CB, Cabral-Albuquerque EC, Hohlemweger SV, Sampaio C, Barros TF, Velozo ES. Essential oil from *Zanthoxylum tingoassuiba* loaded into multilamellar liposomes useful as antimicrobial agents. *J Microencapsul.* 2009; 19: 1-8.
  33. Wan HC, Hu DY, Liu HC. Clinical observation of toothpaste containing *Zanthoxylum nitidum* extract on dental plaque and gingivitis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2005; 25(11): 1024-6.
  34. Kassim OO, Loyevsky M, Elliott B, Geall A, Amonoo H, Gordeuk VR. Effects of root extracts of *Fagara zanthoxyloides* on the in vitro growth and stage distribution of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(1): 264-8.
  35. Marotta F, Yoshida C, Barreto R, Naito Y, Packer L. Oxidative-inflammatory damage in cirrhosis: effect of vitamin E and a fermented papaya preparation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(5): 697-703.
  36. Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M. Comparison of the anti-herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-but-2-enyl caffeate. *J Nat Prod.* 1994; 57(5): 644-7.
  37. Amoros M, Simões CM, Girre L, Sauvager F, Cormier M. Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod.* 1992; 55(12): 1732-40.
  38. Goncagul G, Ayaz E. Antimicrobial effect of garlic (*Allium sativum*). *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2001; 5(1): 91-3.

## Plant foods: A SOURCE OF ANTIMICROBIAL COMPOUNDS

Jelena Stanković

Farmaceutski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu

Email: jelena@pharmacy.bg.ac.rs

**Summary:** Plant preparations are used from the ancient times in the therapy of some infective diseases due to their pharmacologically active ingredients. It is well known that they contain the spectra of secondary metabolites such as tannins, terpenoids, alkaloids and flavonoids that have demonstrated antimicrobial properties.

Having in mind the increase of resistance of microorganisms on antibiotic drugs, scientists from the different fields of research dedicate the special attention to the investigation of plant materials with potential antimicrobial activity. Many laboratories in the world have discovered a large number of fitochemicals with the inhibitory effect on the growth of microorganisms in vitro. These compounds should be the subject of the further investigations in the clinical trials in order to determine their efficiency, as well as their toxicity.

The aim of this review is to present the antimicrobial activity of the compounds that are ingredients of plants that are often used as a food on our tables.

**Key words:** plant foodstuffs, antimicrobial activity.

## IZVEŠTAJ SA 19. SUSRETA NUTRICIONISTA

Ove 2011. godine kao i svake prethodne održani su tradicionalni susreti nutricionista na Poljoprivrednom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u organizaciji Društva za ishranu Srbije. Tema 19. susreta nutricionista, bili su „Novi trendovi u ishrani“. Program skupa je akreditovan kod Zdravstvenog saveta Ministarstva zdravlja Republike Srbije, a održavanje skupa je finansijski podržalo Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. Skupu je prisustvovalo više od sto trideset lekara, farmaceuta i dijetetičara, koji su sa pažnjom slušali izlaganja pozvanih predavača.

Organizatori skupa su odabrali šest predavanja koje su imale za cilj da istaknu i približe slušaocima značajne javno-zdravstvene teme:

- Javnozdravstveni značaj sadržaja natrijuma u industrijski proizvedenoj hrani, Ljiljana Trajković-Pavlović
- Preporuke za unos dijetarnih masti i rezultati novih istraživanja, Slađana Šobajić
- Oksidanti i antioksidanti: uloga arginina, cisteina i hema u redoks regulaciji, Bato Korać
- Uvođenje komplementarne (nemlečne) ishrane u odojčadskom uzrastu – nove preporuke, Andrija Srek
- Suplementacija u promociji zdravlja – postoji li korist?, Brižita Đorđević
- Sadašnji izazovi u primeni probiotika, Dragojlo Obradović

U okviru svog predavanja docent Ljiljana Trajković-Pavlović (Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu) istakla je da su rezultati epidemioloških studija pokazali da populacione grupe koje imaju unos natrijum-hlorida veći od 5 g dnevno imaju srazmerno veću prosečnu visinu krvnog pritiska, srazmerno veću prevalenciju hipertenzije, veću smrtnost od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, hronične bubrežne slabosti, povećan rizik za razvoja karcinoma želuca i svih uzroka smrti. Relativno veliki unos natrijuma praćen je relativno velikom ekskrecijom i natrijuma i kalcijuma, što ima negativan uticaj na mineralizaciju kostiju. Istraživanja stručnjaka u razvijenim zemljama pokazala su da su industrijski proizvedene namirnice glavni izvor natrijum-hlorida u ishrani stanovništva. Imajući u vidu da u svakodnevnoj ishrani stanovništvo razvijenih zemalja, zemalja u tranziciji kao i zemalja u razvoju, sve češće i u sve većim količinama, koristi industrijski proizvedenu hranu, zdravstvene vlasti mnogih zemalja su samostalno, ili i uz podršku Svetske zdravstvene organizacije, započele aktivnosti na sprovođenju nacionalnih programa za redukciju unosa soli. Cilj ovih programa je utvrđivanje prosečnog dnevnog unosa soli svih uzrasnih grupa stanovništva, utvrđivanje glavnih izvora soli u ishrani, izrada zakonske osnove kojom se obavezuju proizvođači hrane da obeležavaju sadržaj soli u namirnicama, izrada nacionalnih vodiča, sprovođenje kampanja, izrada edukativnih

materijala namanjenih stanovništvu i uključivanje prehrambene industrije da dobrovoljno redukuju sadržaj soli u svojim proizvodima. U okviru svog izlaganja, dr Trajković je prikazala i rezultate ispitivanja sadržaja kuhinjske soli u pojedinim namirnicama i obrocima namenjenim deci.

Prof. Slađana Šobajić (Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu) je u svom predavanju posvećenom dijetarnim mastima prikazala razvoj i istoriju istraživanja zdravstvene uloge masti, kao i dijetarnih preporuka za njihov unos. Danas je opšte prihvaćeno da je za održavanje dobrog zdravlja važnija vrsta unetih masti od njene ukupne količine. Ubedljivi dokazi postoje o tome da je unos zasićenih i trans masnih kiselina povezan sa povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih oboljenja, a mogući dokazi ukazuju da je unos trans masnih kiselina povezan sa povećanim rizikom od metaboličkog sindroma i dijabetesa. Dokazi o povezanosti unosa holesterola i ukupnih masti sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti se ne smatraju ubedljivim za veći deo populacije, te ovi faktori nisu više u pravom planu dijetarnih preporuka. Postoje ubedljivi dokazi o povoljnim efektima polinezasićenih masnih kiselina, posebno onih omega-3 serije, na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, te je opšti zaključak da treba težiti povećanju njihovog unosa. Model dijetarnih preporuka se poslednjih nekoliko godina menja u smislu podsticanja zdravih načina ishrane i kvalitetnog i balansirano izbora namirnica (postoji lista namirnica čiji unos treba povećati i podsticati i lista namirnica čiji unos treba smanjiti), dok se sve više napušta model u kom su unosi pojedinih sastojaka hrane limitirani (gornja ili donja granica).

Tema predavanja prof. Bate Koraća (Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Beograd) bili su oksidanti (slobodni radikali, reaktivne vrste kiseonika i azota i drugi) i antioksidanti i njihov odnos i uloga u organizmu. U okviru ove teme slušaocima su bliže predstavljani gasovi transmiterima i njihova uloga u redoks regulaciji. Azot oksid (NO), vodonik sulfid (H<sub>2</sub>S) i ugljen monoksid (CO) su transmiteri nastali od arginina, cisteina i hema, a koja ispunjavaju sve neophodne biološke kriterijume za signalnu transdukciju: egzistiraju kao gasovi, membranski su permeabilni, endogeno enzimski generisani sa regulisanom sintezom, imaju definisane funkcije u fiziološkim koncentracijama i specifične molekularne targete u ćeliji. Sagledane su poznate međusobne regulatorne interakcije unutar i između formirane tri trijade: enzimske (NO, H<sub>2</sub>S i CO sintazne), supstratne (arginina, cisteina i hema) i gasotransmiterske (NO, H<sub>2</sub>S i CO), odgovorne za širok spektar njihovih bioloških uloga, kako fizioloških tako i patoloških.

O komplementarnoj hrani i načinu njenog uvođenja u ishrani odojčeta govorio je mr sci dr Andrija Srek (Institut za zdravstvenu zaštitu

dece i omladine Vojvodine, Klinika za pedijatriju, Novi Sad). Istaknute su prednosti i mane kasnog uvođenja (nakon 6 meseci) komplementarne ishrane. Isključivo dojenje prvih 6 meseci rezultuje sa manje gastrointestinalnih infekcija, odlaže se ponovni fertilitet, podstiče gubitak težine majke, ali istovremeno ne smanjuje učestalost drugih infekcija i alergija, odojčice može imati niže vrednosti gvožđa i eventualno blago povećan rizik za pothranjenost. Za zemlje u razvoju, isključivo dojenje prvih 6 meseci (26 nedelja) je optimalan način ishrane odojčadi, uz uvođenje komplementarne ishrane posle tog perioda i nastavak dojenja tokom prve 2 godine života. Za razvijene zemlje, komplementarna hrana ne bi trebalo da se uvodi pre 17. nedelje, a svoj odojčadi bi trebalo da bude uvedena do 26. nedelje života. Nije dokazano da izbegavanje ili odlaganje uvođenja potencijalno alergogenih namirnica, kao što su riba i jaja smanjuje pojavu alergija kod odojčadi. Preporučuje se izbegavanje kako ranog (<4 meseca) tako i kasnog (≥7 meseci) uvođenja glutena. Gluten treba uvoditi postepeno, dok je odojčice još na prirodnoj ishrani. Ovakvo uvođenje glutena snižava rizik za nastanak celijačne bolesti, diabetes mellitusa tip 1 i alergije na brašno.

O dijetetskim suplementima, proizvodima koju su veoma popularni kod potrošača i pacijenata, govorila je doc. Brižita Đorđević (Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu). Istaknuta je uloga ove grupe proizvoda u dijetarnim intervencijama, kako u promociji zdravlja i opšteg kvaliteta života, tako i kod različitih hroničnih nezaraznih bolesti. Danas kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u celom svetu. Postoje brojni dokazi da suplementacija određenim biološki aktivnim jedinjenjima može delovati kardioprotektivno. Svakako da je među najbolje proučavanim i dokumentovanim pozitivnim efektima uticaj omega-3 masnih kiselina. Sa druge strane, iako se od antioksidantnih supstanci mnogo očekivalo, rezultati primenjenih studija su često nekonzistentni i ne mogu se izvesti generalni zaključci o njihovoj primeni u ovom smislu. Novije područje ispitivanja uticaja suplementacije je primena određenih biološki aktivnih jedinjenja kod neuropsihijatrijskih pacijenata. Smatra se da primena antipsihotika može dovesti do povećane produkcije slobodnih radikala, sa jedne strane, a da način života ovih pacijenata (smanjenja fizička aktivnost, pušenje..) pogoduju nastanku metaboličkog sindroma. Pokazano je da odgovarajuće dijetarne intervencije suplementacijom mogu delovati pozitivno u korekciji metaboličkog sindroma ovih pacijenata. Iako se često ishrana nalazi kao faktor etiopatogeneze mnogobrojnih bolesti, dijetarne intervencije suplementacijom, ne mogu uvek pokazati pozitivan efekat. Ishrana nije isključivi razlog nastanka nekog patološkog stanja, a dijetarne intervencije se često primenjuju na nivou sekundarne prevencije (kada je bolest već nastala), pa očekivani pozitivni efekat suplementacije izostaje. Dijetarne intervencije suplementacijom ispoljavaju najveći efekat na nivou primarne prevencije bolesti.

O probioticima i njihovim blagotvornim efektima se već dugo govori i veliki broj radova doka-

zuje brojne potencijalne, a nekim slučajevima i apsolutno dokazane korisne efekte. U svom izlaganju prof. Dragojlo Obradović (Poljoprivredni fakultet Univerziteta u Beogradu) najveću pažnju posvetio je izazovima i neophodnim budućim istraživanjima u oblasti probiotika. U budućnosti je neophodno da se istraživanja usmere u pravcu potvrde zdravstvenih efekata, kao i načina delovanja probiotika na promenu sastava humane mikroflore. Iz tog razloga neophodno je veću pažnju posvetiti specifičnosti sojeva u pogledu zdravstvenih efekata, mehanizmu ovog delovanja, neophodnim dozama za pojedine proizvode, bezbednosti kod pojedinih grupa pacijenata i boljem razumevanju zdravstvenih poruka od strane potrošača. Studije humane i mikrobne genomike i metabolomike će dati bolji uvid u delovanje probiotika na zdravlje humane populacije. Optimizacija tehnološkog procesa proizvodnje probiotika takodje je jedan od faktora koji olakšava njihovu širu primenu.

Aktivna diskusija slušalaca i predavača koja je pratila izlaganja, zaokružila je 19. susrete nutricionista i potvrdila izabrane teme kao zamiljive i aktuelne.

Prof. dr sci. Slađana Šobajić



## U SPOMEN

### Prof. dr Vlastimir Crnčević (1911 – 2011)

Sa žaljenjem smo primili vest da je 20. februara 2011. godine preminuo naš uvaženi profesor i naučnik Vlastimir Crnčević. U ovom, za nas, potresnom trenutku u sećanje naviru uspomene na čoveka, humanistu, prijatelja. Kako početi oproštaj od čoveka čiji je život bio prebogat neiscrpnom energijom, znanjem, radom i nesvakidašnjom saradnjom sa svima nama koji smo imali privilegiju da stičemo iskustva na žaru njegovih naučnih i stručnih pregnuća.

Nalazim se u nedoumici odakle početi i kako nabrojiti sve aktivnosti velikana kakav je bio profesor Crnčević. Ipak, red je da krenem od biografskih podataka. Rođen je 1911. godine u Beogradu. Diplomirao je na Poljoprivredno-šumarskom fakultetu u Zemunu 1934. godine, a doktorirao na Visokoj poljoprivrednoj školi u Pragu 1939. godine. U periodu od 1935. do 1939. godine obavio je specijalizacije na Poljoprivrednom i Tehnološkom fakultetu u Pragu i Institutu za vinsku hemiju u Austriji.

U svojoj bogatoj profesionalnoj karijeri bio je profesor, rukovodilac, predsednik, te je gotovo nemoguće nabrojiti sve aktivnosti i dužnosti koje je obavljao odgovorno i sa takvom prilježnošću da je uvek bio uzor svojim saradnicima. Počeo je kao direktor Enološke stanice u Topčideru i referent u Ministarstvu poljoprivrede Srbije. U periodu od 1945. do 1949. godine radio je u Ministarstvu industrije NR Srbije kao šef odeljenja za Konzervnu industriju, zatim načelnik u Glavnoj direkciji za prehrambenu industriju i naučni saradnik Naučno-istraživačkog Instituta.

Nastavnu delatnost počinje 1949. godine na Poljoprivrednom fakultetu u Zemunu kao vanredni profesor za predmet „Tehnologija voća i povrća“, a 1957. godine kao redovni profesor. Ceneći njegovo znanje i stručnost poverena mu je nastava i iz predmeta „Osnovi konzervisanja“, „Poznavanje ambalažnog materijala“, „Prerada grožđa“ itd. Upravo zahvaljujući tome biran je i za honorarnog nastavnika na Tehnološkom fakultetu u Beogradu, Tehnološkom fakultetu u Novom Sadu i Ekonomskom fakultetu u Subotici.

Profesor Crnčević je kao veliki vizionar inicirao, a zatim i učestvovao u osnivanju Odseka za prehrambenu tehnologiju Poljoprivrednog fakulteta, te je od 1964. do 1967. biran za starešinu Odseka za poljoprivredne sirovine i preradu, a zatim za direktora Instituta za prehrambenu tehnologiju u periodu od 1970. do 1976. godine. Široki dijapazon njegovog znanja i stručnosti omogućio mu je da uspešno rukovodi Katedrom za voćarstvo i vinogradarstvo, Katedrom za tehnologiju biljnih proizvoda i bude šef Centra za primenu niskih temperatura. Pored nastavne delatnosti obavljao je i funkciju prodekana od 1958. do 1960. godine.

Svoje veliko znanje i iskustvo profesor

Crnčević je pretočio u niz udžbenika, knjiga, skripti, priručnika... Nabrajam samo neke: „Prerada voća za vinogradarsko-vinarske tehnike“ (objavljena 1948. godine), „Konzervisanje voća sterilizacijom“ (1950), „Konzervisanje i prerada voća“ i „Konzervisanje i prerada povrća“ (1951); skripta „Ambalažni materijal i ambalaža“ (1971); „Tehnološke osnove konzervisanja voća i povrća“ (1973), kao i knjigu „Ambalaža za životne namirnice“ (1980). Ovim udžbenicima je profesor Crnčević omogućio studentima lakše usvajanja stručnog znanja a svojim saradnicima brže i lakše napredovanje u struci. Za širu stručnu javnost objavio je 55 naučnih i 150 stručnih radova.

Ono po čemu je profesor Crnčević ostao posebno upamćen među svojim kolegama je nesebična pomoć pa čak i odricanje od predmeta koje je vodio i koje je ustupao kolegama koje su po svojim zvanjima stasale za rukovođenje. U žučnim diskusijama i ponekad neslaganjima među kolegama umeo je da nađe pravo rešenje i da uz toplu ljudsku reč pomiri ono što je za mnoge bilo nepomirljivo i nemoguće.

Aktivnost profesora Crnčevića došla je do izražaja i van fakulteta. S posebnim uvažavanjem ističem njegovu ulogu u osnivanju „Društva za unapređenje narodne ishrane“ 8. aprila 1956. godine što je objavila „Politika“ dajući izjavu profesora Crnčevića o stanju potrošnje namirnica i nameri članova Društva da poboljšaju ishranu stanovništva. Ceneći angažovanost i sposobnost profesora Crnčevića na Prvoj redovnoj skupštini Društva 07. decembra 1958. godine izabran je za predsednika. Kao pravi vizionar usmerio je rad Društva na kreiranju novog sistema ishrane putem kojeg bi rezultirao zdrav i puniji život stanovništva, što se i danas posle 55 godina može primeniti i uvažiti.

Treba istaći učestvovanje prof. Crnčevića u organizaciju kongresa ishrane, prvi u Beogradu 1966. i tako redom Zagreb, Ljubljana, Ohrid, Sarajevo, Novi Sad, Budva a osmi kongres ponovo u Beogradu 1990. godine. Učestvovao je u organizaciji niza Seminara, Simpozijuma, Savetovanja, susreta nutricionista itd. Uspostavljao je saradnju u zemlji i inostranstvu sa sličnim organizacijama i učestvovao na mnogobrojnim internacionalnim kongresima i u izradi niza projekata kao stručnjak FAO organizacije. Ostvarivao je saradnju sa nizom instituta i fakulteta. Bio je prisutan u sredstvima informisanja gde je uvek promovisao pravilan način ishrane i zaštitu potrošača od zagađenosti hrane i vode i svoje radove objavljivao ne samo u „Hrani ishrani“, časopisu Društva nego i u drugim publikacijama dostupnim širokom krugu čitalaca. Bio je takođe urednik časopisa „Prehrambena tehnologija“ i „Ambalaža“- Ne mogu se prenebregnuti i druge aktivnosti i rad profesora Crnčevića u nizu

drugih udruženja i organizacija. Pominjem samo neke: predsednik Društva hemičara i tehnologa Srbije, Društva pronalazača Srbije, Društva za zaštitu materijala Srbije, Društva frigorifičara Jugoslavije, Društva Ambalažera Jugoslavije i mnogih drugih. Za svoj rad dobio je niz odlikovanja i priznanja: Orden rada sa zlatnim vencem., Zlatnu plaketu Saveza inženjera i tehničara Jugoslavije, Srebrnu plaketu grada Beograda, a izabran je i za počasnog člana Saveza društava za unapređenje ishrane naroda Jugoslavije.

Treba pomenuti i angažovanje prof. u osnivanju Zavoda za ekonomiku domaćinstva Srbije (ED) 1956. godine, ustanove koja se među ostalim bavila kontrolom kvaliteta prehrambenih proizvoda i promocijom istih. Bio je uvaženi član, a najčešće predsednik stručnih komisija. Značajno je istaći učestvovanje u programima novoosnovane Više pedagoške škole za ekonomiku domaćinstva u Zemunu koja je 1964. osnovala i odsek ishrana čiji stručnjaci i danas planiraju i organizuju ishranu u vrtićima, bolnicama i sl. objektima za pravilnu pripremu hrane.

Sav svoj životni put i rad profesor Crnčević je posvetio boljem načinu ishrane stanovništva, kvalitetnijoj hrani a samim tim i kvalitetnijem načinu života.

Znajući koliko je odan Jugoslovenskom društvu za ishranu i nadalje veliki entuzijasta, želela sam da i pored godina koje je uostalom izvanredno nosio dođe na proslavu 50-to godišnjice osnivanja Društva organizovanu 2006. godine. Tada sam ga i poslednji put videla, sačekao me je u bašti njegove kuće brzo hodajući kao što je njemu i bilo svojstveno. Nije došao na proslavu, ali je uputio puno pozdrava kolegama i organizatorima. Tada mi je dao sliku za izradu monografije koju i danas čuvam.

Na kraju želim da pomenem jedan događaj koji me je duboko dirnuo i koji nikada neću da zaboravim. Bili smo u Zavodu za ED Srbije. Razgovarali smo o Društvu i o znaku kvaliteta koje Društvo treba da ustanovi. I onda, iznenada, profesor hoće nešto da mi kaže, a da se ne uvredim. „Znaš“, rekao mi je, „ne smeš ostati sama, trebaće Ti pomoć i podrška u godinama koje dolaze. Mi muškarci smo čudni a Ti si tako energična i temperamentna. Ublaži to malo, osnuj porodicu, brini o njoj pa će i ona brinuti o Tebi jednog dana kada Ti bude potrebno“. To je bio savet oca koga nisam imala, a da to niko nije shvatao, niko pomenuo kao moj dragi profesor Crnčević. Hvala mu za svaku toplu i ljudsku reč koju je uputio meni, ali i svima nama, njegovim studentima, kolegama i saradnicima. Zadužio je mnoge generacije svojih studenata, inženjera koji ga se sećaju sa poštovanjem i zaslužnim respektom.

Profesoru s ljubavlju i poštovanjem  
Prof. dr Petrica Ružić