

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ

ГОДИНА II

БРОЈ 2

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

THE SASA LIBRARY FORUM

YEAR II
VOLUME 2

Accepted on March 25th 2014, at the 2nd meeting of the SASA Department of
Languages and Literature, following the reviews of academician
Nada Milošević Dorđević and academician *Predrag Piper*

Editor-in-chief

Corresponding member
MIRO VUKSANOVIĆ

BELGRADE
2014

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ

ГОДИНА II

БРОЈ 2

Примљено на II скупу Одељења језика и књижевности
од 25. марта 2014. године, на основу рецензија академика
Наде Милошевић Борђевић и академика *Предрага Пипера*

Уредник

дописни члан

МИРО ВУКСАНОВИЋ

БЕОГРАД

2014

Издаје
Српска академија наука и уметности

Технички уредник
Мира Зебић

Тираж 450 примерака

Штампа
Сајнос, Нови Сад

© Српска академија наука и уметности, 2014

Трибина Библиотеке САНУ основана је да приказује јавности нове књиге чланова САНУ, нова издања САНУ и њених института, из свих области наука и уметности. Први уредник Трибине био је академик Никша Стипчевић, управник Библиотеке САНУ од 1991. до 2011. године. Од октобра 2011. године уредник Трибине је дописни члан Миро Вуксановић, управник Библиотеке САНУ.

Годишњак *Трибина Библиотеке САНУ* покренут је 2013. године. У првом броју донет је целовит преглед приказаних књига у Салону САНУ од 1991. до јуна 2011. године, а потом, у хронолошком низу, текстови казани на Трибини од новембра 2011. до краја 2012. године.

Прилози се објављују без измена, а нема текстова оних говорника који свој рад нису доставили.

ТРИБИНА БИБЛИОТЕКЕ САНУ

5. II 2013 – 17. XII 2013.

Уредник

дописни члан Миро Вуксановић

Стручни сарадник

Биљана Јоцић

САДРЖАЈ

<i>The theory of Hardy's Z-function / Aleksandar Ivić</i>	9
<i>Послератна српска књижевност 1945–1970 и њена историја / Предраг Палавестра</i>	17
<i>Стојан Новаковић у служби националних и државних интереса / Михаило Војводић</i>	25
<i>Заједничко у словенском фолклору : зборник радова / уредник Љубинко Раденковић</i>	37
<i>Византијски свет на Балкану / уредници Бојана Крсмановић, Љубомир Максимовић, Радивој Радић</i>	51
<i>Промене идентитета, културе и језика Рома у условима планске социјално-економске интеграције : зборник радова са научног скупа одржаног 6–8. децембра 2010. / уредници Тибор Варади, Горан Башић</i>	61
<i>Дан Библиотеке САНУ посвећен књижевнику Светолику Ранковићу поводом 150. годишњице рођења</i>	67
<i>La Serbie et les pays serbes : l'économie urbaine : XIVe–XVe siècles / Desanka Kovačević-Kojić</i>	79
<i>Употреба молекула : хемијски есеји о молекулима и њиховим применама / Живорад Чековић</i>	89

<i>Climate change : inferences from paleoclimate and regional aspects / editors André Berger, Fedor Mesinger, Đorđe Šijački</i>	99
<i>Математичка теорија топлотних појава насталих сунчевим зрачењем / Милутин Миланковић ; редактори Зоран Кнежевић, Александар Петровић</i>	99
<i>Над преписком Мартина Хајдегера : један вид епистоларне филозофије / Данило Н. Баста</i>	103
<i>Ватикан у балканском вртлогу : студије и расправе / Драгољуб Р. Живојиновић</i>	123
<i>„La Dalmazia o morte” : италијанска окупација југословенских земаља 1918-1923. године / Драгољуб Р. Живојиновић</i>	123
<i>Зборник у част Николе Хајдина поводом деведесетог рођендана / уредници Ђорђе Злоковић, Градимир Срећковић, Ненад Марковић</i>	137
<i>Сродници / Светлана Велмар-Јанковић</i>	159
<i>Сто година Јужнословенског филолога (часопис издаје Институт за српски језик САНУ)</i>	171
<i>Тотални геноцид : Nezavisna država Hrvatska 1941–1945 / Динко Давидов</i>	183
<i>Anthropogenetic homozygosity and adaptive variability : HRC-test in studies of human populations / Dragoslav Marinković, Suzana Cvjetičanin</i>	193
<i>Ка изворима речи : тридесет година Етимолошког одсека Института за српски језик САНУ : зборник радова / приредила Марта Бјелетић</i>	209
<i>Именик аутора, уредника и говорника</i>	223

Anthropogenetic homozygosity and adaptive variability : HRC-test in studies of human populations / Dragoslav Marinković, Suzana Cvjetičanin. – Belgrade : SASA, Department of Chemical and Biological Sciences, 2013

Говорили: проф. др Зоран Радовановић
проф. др Драгица Пешут
академик Драгослав Маринковић

У Београду, уторак 10. децембар 2013. у 13 часова

ГЕНИ И ТАЈНЕ

Када год сретнем академика Драгослава Маринковића, док неко говори о њему и његовим научним подухватима, кад се помињу гени и тајне које они носе, редовно, у таквим приликама, сећањем се вратим неколико година унатраг. Тада смо, под Авалом, у студентском одмаралишту, састављали азбучник за *Српску енциклопедију*. Радили смо дању, у две смене, напорно, прелазећи почетна слова азбуке по разним струкама, појмовима, именима. Подесило се једне вечери да сам се затекао с академиком Маринковићем у авалској шуми, на стази између дрвећа, у шетњи. Није било погоднијег места за казивања академика Маринковића о тајновитом животу људи и биљака, свега у природи, око нас, и нигде као онамо, у авалској гори, онда, нисам осетио моћ нашег незнања о себи пред речима које су преносиле знање о човеку академика Маринковића. Најпре, док је тумачио хармонију у нама и нашем свету, јасним и прецизним изразима, учинило ми се да чара, да баје, да заводи маштом, а потом, како су кораци и мисли одмицале, видео сам ред ствари и појава, осетио драж науке и сазнања. Питао сам академика Маринковића ко одређује, на који начин, колико ће на свету

бити мушких а колико женских особа, ко распоређује наше склоности по областима научним и уметничким, шта би се догодило ако тај свемоћни погрешни и свима, рецимо, одреди исте особине, а он је одговорио да грешке не може да буде, да је све по правилима одређено. Ништа нисам разумео, а био сам одушевљен. Јесте академик Маринковић говорио као што се лаику говори, вешто и једноставно, а није, разуме се, као у књизи коју је написао у сарадњи с професорком Сузаном Цвјетићанин, у издању за стручњаке, о чему ће говорити професори Зоран Радовановић и Драгица Пешут и академик Маринковић.

(Уводна реч уредника)

М. В.

ЗОРАН РАДОВАНОВИЋ

Књига академика Д. Маринковића и проф. др С. Цвјетићанин под насловом „Антропогенетска хомозиготност и адаптивна варијабилност”, чији излазак из штампе представља повод данашњег окупљања, подељена је у три целине: 1) Испитивања популационо-генетских варијација људи, 2) Тест хомозиготних рецесивних особина (ХРО тест) у узорцима пацијената са одређеним болестима, и 3) ХРО варијабилност у узорцима људи са посебним предиспозицијама. Свако од та три поглавља чине скупови издвојених ауторских текстова, а два су обједињена кратким закључним напоменама у виду синтезе. Монографија почиње уводом, а завршава се закључцима, литературом и списком аутора.

Међу корицама је садржано 29 радова: 14 штампаних у домаћим и 9 у страним часописима, уз шест текстова који раније нису објављивани. Све их повезује идеја о односу одабраних морфофизиолошких показатеља хомозиготности и здравственог стања људи. Њу већ деценијама упорно промовише академик Маринковић, те је природно што се, с једним изузетком, његово име налази у свим радовима.

Заслуга овог научног прегаоца је што је заинтересовао десетине стручњака разних профила да заједнички расветљавају проблем фенотипских корелата здравља и болести мултидисциплинарним приступом, који повезује популациону генетику и генетску епидемиологију, али обухвата и друге дисциплине. Сарадња генетичара и лекара започела је пре безмало 30 година нашим заједничким менторским ангажовањем у изради тезе младог и перспективног докторанда. Касније је уследио низ истраживања, заснованих на истој или сличној методологији, у широком распону од различитих заразних и незаразних болести до индивидуалних особина и склоности,

укључујући позитивне аспекте здравља, рецимо изузетну физичку спремност.

У време првих настојања да се у Србији испитују морфофизиолошке карактеристике људи, о тој теми је могао да се нађе тек по неки рад на руском језику. Интересантно је да се ситуација ни до данас није драматично изменила. Када се у базу података америчке Националне медицинске библиотеке (*PubMed*) унесе придев морфофизиолошки (са или без црте), добија се 475 библиографских јединица, објављених у распону од 69 година. Далеко најчешће се тај израз јавља у контексту неvezаном за предмет овог скупа. Само 19 истраживања односи се на поређење група људи на основу голим оком уочљивих варијација, као показатеља степена хомозиготности. Пет их је из наше средине, а 13 су објавили аутори из бившег СССР-а.

Трагање за тестом хомозиготних рецесивних особина (*HRC test*, опет са цртицом или без ње) у истој бази података упућује на шест радова. Сви потичу из наше средине и садржани су у монографији о којој је данас реч.

Охрабрује што ова тематика налази место у угледним часописима, али је упадљиво да за њу не показују интерес аутори са запада. Објашњење видимо у страху од свега што би макар мало подсећало на „теорију” о вези физичког изгледа и особина личности Чезара Ломброза. Разлика је, наравно, огромна, али је донекле разумљив страх да се не зађе у област „политичке некоректности”. Псеудонаучне злоупотребе у прошлости учиниле су да се данас на један легитиман и потенцијално врло користан приступ гледа с подозрењем.

Управо околност да се ради о мало познатом, такорећи виргиналном подручју истраживања представља прави изазов за младе истраживаче. Предности изучавања хомозиготних рецесивних особина, било оригиналним ХРО тестом или каквом могућом модификацијом, састоје се у његовој брзини, једноставности и неинвазивности. Обећавајуће изгледе овом приступу дају досадашња искуства која показују да повезаност није само дихотомна, већ је по типу доза–ефекат.

На основу до сада постигнутог нивоа познавања проблема, намеће се потреба за откривањем комбинација морфофизиолошких особина које су чвршће везане за одређено стање здравља, а истовремено што је могуће више одударују од налаза у општој популацији. Значај таквог приступа проистиче из запажања да је број ХРО повећан код различитих стања, почев од ишчашења кука и спиналног дисрафизма, преко неких бубрежних и малигних болести, до дијабетеса и обољења срца и крвних судова. Остаје отворено питање на који од тих разнородних поремећаја здравља треба да обрати пажњу особа са натпросечно присутним хомозиготно рецесивним особинама.

Ситуацију компликује сазнање да су, класификационо гледано, сличне болести, рецимо малигни тумори, повезани и са повишеним (рак крви) и

са смањеним присуством ХРО (рак плућа). Размере сложености проблема додатно илуструје податак да налаз ХРО испод просека одликује кандидате за поједине малигне и заразне болести, али и за репрезентативни спорт. Да ли испитаника са таквим карактеристикама чешће контролисати на туберкулозу или му саветовати да се прослави као ватерполиста?

Додајмо да манифестационо исти или слични ентитети могу да буду етиолошки сасвим хетерогени. Отуда има основа да се ХРО тест одвојено ради за два основна типа шећерне болести. Та потреба за строгом селекцијом, како би се дошло до етиолошки што хомогеније групе испитаника, чини упутним да се чак, рецимо, и испитивање рака плућа ограничи на микроцелуларне карциноме плућа.

Ове напомене нису разлог ни за малодушност, ни за скептицизам. На супрот томе, оне представљају научни изазов и усмеравају даљи рад.

При том је важно сместити очекиване домете истраживања у реалне оквири. Мало је вероватно да се иза одступања од уобичајених налаза одређених фенотипских особина крију узроци било негативних или позитивних аспеката здравља. Изгледна је, међутим, перспектива да се тим путем дође до фактора ризика, односно заштитних фактора значајних за поједина стања здравља.

Разумевању помаже позивање на епидемиолошку теорију узрочности, посебно на концепт неопходног и довољног узрока. Као чинилац без кога болест не може да се јави, неопходни узрок је посебно важан за заразне болести. У случају, рецимо, малих богиња, он је практично изједначен с довољним узроком, јер је вирус морбила и неопходан и довољан узрок оболевања (мада има простора да се испитује веза ХРО са исходом те болести).

С друге стране, туберкулоза је пример заразе за коју микроорганизам, као неопходан узрок, није довољан да се болест испољи у клиничком облику, већ су потребни додатни чиниоци, попут лоше исхране и незадовољавајућих смештајних услова, али и неки фактори диспозиције. Током протеклог века имигранти из неразвијених делова света у западну Европу чешће су оболевали од туберкулозе него аутохтона популација, чак и када су живели под истим условима, а једно од уверљивих тумачења је да је међу домаћим становништвом природна селекција учинила своје још у доба индустријске револуције, када је харала та зараза. У таквом случају изгледна је практична корист процене угрожености појединаца на основу одређених фенотипских особина.

Њихово откривање је вероватно мање значајно за болест каква је балканска ендемска нефропатија. Она се данас све чешће назива аристолохијском нефропатијом, што упућује на коровску биљку аристолохију као њен неопходни узрок. До скоро се залазило у крајност, па се та бубрежна бо-

лест везивала искључиво за генетске детерминанте, чему је ишао у прилог њен изразито породични карактер. Међутим, породице деле исте срединске услове живота, а кредибилна истраживања су указала на сличан ризик оболевања брачних и крвних сродника, под условом да дуго живе у угроженом домаћинству. Тиме се не пориче значај одређивања профила ХРО у испитивању балканске ендемске, односно аристолохијске нефропатије, утолико пре што бар два рада у овој монографији показују супротно, већ се скреће пажња на малу етиолошку фракцију, тј. ограничену улогу наслеђа у укупном узрочном мозаику те болести.

Тако долазимо до неподударности између статистичке, клиничке и народноздравствене значајности резултата истраживачког рада. Статистички високо значајне разлике не морају да имају практични значај у спречавању и/или лечењу болести. Уколико неки тест помаже ранијем откривању или извесном продужењу живота тек сваког хиљадитог пацијента, ниска p вредност неће оставити утисак на клиничара. Он ће, поред тога, при одлучивању између различитих решења, узети у обзир низ других чинилаца, попут применљивости у пракси, укупних ефеката и сл. Са своје стране, епидемиолог или други лекар–превентивац ће се, без обзира на статистичку и/или клиничку (не)значајност, пре свега занимати за ефекте неке мере, рецимо примене одређеног теста, на здравље популације.

Постоје, дакле, бројни услови за коришћење морфофизиолошких показатеља хомозиготности као дијагностичког, односно скрининг теста. Уобичајено је да се пође од елемената његове поузданости, као особине теста да даје исти резултат при понављаним испитивањима и ваљаности, као степена тачности указивања на стања чијем је откривању намењен. Мада дихотомна подела морфофизиолошких карактеристика делује сама по себи разумљиво (рецимо, неко има плаве очи или их нема), има основа да се и у радовима посвећеним тој проблематици приказују размере испитивачке варијације, као мерило поузданости (поновљивости, репродуктибилности) налаза.

Када је реч о ваљаности ХРО теста, неопходно је у сваком конкретном испитивању имати у виду његову специфичност и сензитивност (да у овом приказу оставимо по страни предиктивност, односно предвидљивост).

Сензитивност теста, тј. његова моћ да оболеле означи као позитивне, доведена је у питање ако постоји значајан проценат лажно негативних испитаника. С друге стране, специфичност, односно способност теста да здраве означи као негативне, пандан је пропорцији лажно позитивних налаза. Како између сензитивности и специфичности постоји инверзан однос, за сваки дијагностички поступак неопходно је одредити оптималну граничну вредност позитивности. У случају ХРО теста, то би био број особина (на пример 12 од 20) које раздвајају позитивне од осталих испитаника. Сигурно би се његова валидност знатно повећала ако би се емпиријски дошло до најпогоднијих

пондерисаних вредности за сваку испитивану вредност. Узмимо, сасвим произвољно, да леворуконост носи четири, равна линија косишта два поена, плава коса један поен итд. (или обрнуто).

Наравно, избор граничне вредности зависи од околности под којима се тест користи. Ако је циљ потврда дијагнозе, предност има високо специфичан тест, а у противном, уколико је тежиште на њеном искључењу, бира се високо сензитиван тест. У теоретским разматрањима посебан значај придаје се преваленцији, тј. учесталости одређеног стања здравља у испитиваној популацији. Особеност ХРО теста је у томе што се питање преваленције протеже и на скуп појединачних особина које чине сам тест.

По дефиницији, откривање одступања од пуног здравља има оправдања само уколико се може утицати на исход. Сматра се неетичним задовољавање радозналости организовањем масовних прегледа иза којих не следи целисходна интервенција која продужава живот или бар побољшава његов квалитет.

У том контексту треба обратити пажњу и на потребан број тестираних као меру исхода. Рецимо, ваља вакцинисати више од 30 особа да би се спречио један случај обољевања од грипа, а морало би да се подвргне скринингу рака дојке 800 (или знатно више) жена да би једној био спашен живот. Аргументи у прилог ХРО теста биће утолико снажнији уколико се на такав начин покаже његова корист за свако појединачно испитивано стање здравља.

Такође је неопходно, пре прихватања хомозиготних рецесивних особина као сврсисходног скрининг теста или инструмента скрининг програма за одређено здравствено стање, показати њихову уклопљеност у листу чврсто дефинисаних и добро познатих критеријума.

Намеће се закључак да је академик Маринковић својим посвећеним радом отворио и ставио на располагање стручњацима један комплексан мајдан. Сада је на њима да траже златне жице, а упозорења у овом тексту треба схватити као репере који ће им олакшати пут.

Драгица Пешут

Монографија *Anthropogenetic homozygosity and adaptive variability – HRC–test in studies of human populations* (у преводу на српски језик *Антропогенетска хомозиготност и адаптивна варијабилност – тест ХРО у истраживању људских популација*) аутора Драгослава Маринковића и Сузане Цвјетићанин је преглед и синтеза тридесетогодишњих истраживања у области популационе генетике у којима је као једна од основних метода коришћен тест ХРО. Он представља оригинални тест за утврђивање степена

хомозиготности људи а постао је обележје деценија вредног и посвећеног рада београдске школе популационе генетике.

Распоредом и садржајем три поглавља ове монографије, аутори нас хронолошки воде кроз три етапе примене и непрестаног усавршавања ХРО теста да би самом монографијом, практично, промовисали овај тест као опробану методу која омогућује релативно брзо и лако утврђивање постојећих субпопулацијских разлика, које се огледају у степену генетичке хомозиготности и варијабилности за тестиране генске локусе у испитиваним групама.

Утврђивање генетичке хомозиготности код човека је веома деликатан задатак, јер се за релативно мали број биохемијских одлика зна тачно место гена чији алели одређују одговарајуће процесе. Међутим, за низ морфолошко-физиолошких особина, на основу њиховог наслеђивања и типа варијабилности, утврђено је да се испољавају као квалитативне одлике, при чему је вероватно да могу да се налазе под контролом једног или малог броја гена. Истраживања која су утврдила расподелу и заступљеност низа јасно испољених рецесивних особина показала су значајне разлике код бројних испитиваних група (међупопулациона и унутарпопулациона поређења, на пример, оболелих и здравих особа, спортиста и оних који то нису, припадника одређених региона, леворуких и десноруких испитаника, особа са различитим склоностима итд.).

Тест ХРО обухвата низ претежно квалитативних мофролошких и функционалних одлика. Утврђивањем присуства квалитативних ХРО (хомозиготно-рецесивних особина) стиче се увид у то да ли је у питању преваленција хомозиготних или хетерозиготних локуса на различитим хромозомима од којих само неки могу да буду у вези са физичким способностима испитаника. Утврђени број ХРО заправо представља врсту показатеља за степен генско-хромозомске хомозиготности, која може да испољава изузетну индивидуалну, као и групну варијабилност. Степен генетичке хомозиготности утврђен ХРО тестом указује на степен генетичких оптерећења одређене групе.

Прво поглавље "Studies of human population-genetic variation" (Испитивање популационо-генетичке варијабилности људи) садржи ране радове који су промовисали ХРО тест као специфичну методу уз помоћ које могу да се утврде бројне субпопулацијске разлике, како у заступљености и дистрибуцији одређених карактеристика (гена) тако и у њиховој варијабилности.

Друго поглавље "HRC-test of genetic homozygosity in samples of patients with studied diseases" (ХРО тест генетичке хомозиготности у узорцима оболелих од испитиваних болести) даје приказ побољшаног ХРО теста и његову примену на утврђивању популационо-генетичких разлика међу бројним групама оболелих испитаника и контролним групама здравих. Током низа го-

дина примене ХРО теста показало се да су неке карактеристике поузданије у смислу јасније наследљивости. Тако је број тестираних особина од 30 до чак 45 у неким радовима смањен на двадесетак у каснијим студијама, што је омогућило брже тестирање и учинило резултате поузданијим. У истраживању одабраних плућних болести почетком 1990-их година користили смо 23 особине. У новијим студијама било је довољно само 20 одабраних својстава. Посебну вредност поглављу дају уводни текст на почетку, који упућује читаоца на радове који следе, као и текст закључака на крају поглавља са сумирањем резултата, њиховим објашњењем и критичким освртом. Овим је олакшано читање, разумевање и праћење приказаних резултата чак и читаоцима којима популациона генетика није блиско подручје. У овом смислу нарочито треба да се истакне свеобухватни приказ резултата различитих студија кроз заједнички хистограм и табелу, што омогућава читаоцу изузетно лако и прегледно поређење просечних вредности генетичке хомозиготности за преко 1600 особа оболелих од једне од 16 испитиваних болести.

Треће поглавље има назив "HRC variability in samples of humans with specific dispositions" (Варијабилност хомозиготно рецесивних својстава у групама људи са посебним склоностима/способностима). Оно приказује резултате примене ХРО теста у групама људи из опште популације чији појединци показују посебне склоности или/и способности по којима се истичу. Тако је научничка ширина и радозналост навела ауторе и њихове сараднике да испитају степен хомозиготности врхунских спортиста, музичара, интелектуалаца, леворуких испитаника, хомосексуалаца, особа склоних хроничном алкохолизму (болестима зависности) и представе нам интересантне резултате који говоре у прилог генетској основи за поменуте склоности/способности. И опет, поред већ приказаних радова, у овом делу монографије су истакнути и резултати најновијих студија као и закључци и коментари. Табеле и хистограми који показују упоредни приказ резултата су нарочито илустративни, при чему се посебно истиче хистограм који даје приказ градације просечних вредности генетичке хомозиготности у оквиру једне групе испитаника (на пример, група спортиста је подељена на подгрупе по успеху у спорту).

Интересантни резултати анализе степена хомозиготности група спортиста током процеса селекције и одабира врхунских спортиста заслужују посебну пажњу. При том, наравно, селекција врхунских спортиста није вршена на основу степена њихове хомозиготности, већ је ХРО тест примењиван у већ формираним селектованим групама. Уопште, на овом нивоу развоја теста ХРО, сам број ХРО, било смањен или повишен у односу на просечни у одређеној испитиваној групи, није никада представљао индикатор усмерења појединаца ка одређеној области спорта, уметности или

науке, али је пронађени различит степен хомозиготности код, у овом примеру, врхунских спортиста свакако доказ о постојању одређене генетске конституције која, у већој или мањој мери, разликује ову групу појединаца од осталих из исте популације па и субпопулације. Паралелна анализа маркера крвних група система АВО код врхунских спортиста (добитника олимпијских медаља и победника међународних такмичења) додатно је потврдила претходни налаз и открила већу учесталост крвне групе 0 међу овим спортистима у односу на општу популацију. Повећана физичка спремност и издржљивост, борбеност, упорност и истрајност на путу до постизања врхунских резултата свакако красе оне најбоље међу спортистима. Интересантно, повећана учесталост нулте крвне групе у односу на општу популацију нађена је и код неких група болесника од плућне туберкулозе, и то код оних форми болести које су познате по свом повољном току у правцу излечења а јављају се код особа чији организам је у стању да се изразито бори, да самостално ограничи патолошки процес чак и без лекова, путем фиброзирања и потпуног залечења. Таквој реакцији и способности неких организама можемо да захвалимо што су одређени болесници преживели и излечили се од туберкулозе без лекова у време када се масовно умирало од ове болести, која је данас, захваљујући терапији, излечива.

У монографији сазнајемо да је тест ХРО омогућио популационо-генетички приступ у проучавању етиологије више болести (укупно 16) и показао да, код многих, групе болесника и контролне групе здравих особа представљају различите узорке, па, према томе, могу да дају различите одговоре на сличне утицаје из спољашње средине. Одступање од оптималног степена хомозиготности генотипа, било у смислу повећања или смањења, указује на могућност измењене генетичко-физиолошке хомеостазе организма и његове нормалне реакције из чега проистиче и смањење отпорности индивидуе према дејству егзогених фактора, тј. склоност за настанак болести. Такво изучавање везе између могуће неоптималне полиморфности генских система, односно, снижених физиолошких оквира хомеостатских реакција организма са настанком и развојем склоности ка одређеној болести, правац је истраживања који трасира ХРО тест. Полазећи од идеје о оптималном средњем степену генетске разноврсности у људској популацији као мери максималне прилагодљивости индивидуа, коју је експериментално развила и група руских аутора, определили смо се за овакав популационо-генетички приступ у изучавању и две плућне болести код којих такво истраживање претходно није било рађено, карцинома плућа и туберкулозе, због неких њихових одлика.

Карцином плућа је од свих малигних неоплазми и даље најчешћи узрок смрти мушкараца а код жена је превазишао учесталост доскора најчешћег карцинома дојке. Од њега све чешће оболевају и млађе особе оба пола. И

поред бројних истраживања и резултата у области генетике, етиологија карцинома плућа и данас остаје непозната, а најзначајнији фактор ризика код оболелих мушкараца је пушење (90% оболелих мушкараца су пушачи). Међутим, од свих пушача, 10–15% оболи од карцинома плућа.

Туберкулоза је заразна болест познатог узрочника – *Mycobacterium tuberculosis*, откривеног пре више од 130 година. Сматра се да је свака трећа особа у свету заражена бацилом туберкулозе а само 10% оболи од активне болести. Туберкулозе данас има више у свету него икада пре у историји човечанства. Разлог погоршања епидемиолошке ситуације туберкулозе је све већи број особа у стању стечене имунодефицијенције и бројни други фактори.

У обе испитане плућне болести, карциному плућа и туберкулози, ХРО тест је показао јасну разлику у популационо-генетичкој структури група болесника у односу на здраве особе, тј. значајно смањени степен хомозиготности код оболелих (при томе, мањи је код карцинома плућа него код туберкулозе). То указује и на могућу значајну улогу доминантног фактора у испољавању ових болести. Поред тога, наше истраживање генетске подложности за туберкулозу применом ХРО теста указало је на потенцијално место на геному где би могао да се, евентуално, налази локус подложности за болест. И заиста, у последњих десет година су учињени огромни напори, добијени бројни резултати али без довољно успеха да се и за туберкулозу и карцином плућа открије један доминантни фактор генетске предиспозиције. Изгледа вероватније да није у питању један ген већ плеiotропни ефекат неколика (или више) гена у настанку болести. Неки од њих су пре повезани са прогресивним током и тежом клиничком формом туберкулозе него са подложношћу за болест. Најновије студије испитују полиморфизам рецептора за витамин Д који јача активност алвеоларних макрофага, кључних ћелија у борби против бацила туберкулозе. Испитивање генетске подложности за туберкулозу је посебно комплексно, јер се у испитивању преплиће геном домаћина и геном микобактеријског узрочника. Нова открића указују и на нове генске локусе значајне за подложност карциному плућа, али ови гени не представљају довољно висок фактор ризика да би били од значаја у клиничкој пракси. До недавно се сматрало да су за настанак малигнух тумора одговорне искључиво нуклеотидне промене – кодирајуће секвенце молекула ДНК, али данас са сигурношћу може да се тврди да се у молекуларној основи малигне трансформације налази збирни ефекат генетских и епигенетских промена које воде поремећају регулације ћелијског раста.

Савремени брзи развој генетике даје стално нове доприносе у изучавању етиологије многих болести, чак и оних за чију се етиологију доскора сматрало да се на скали наслеђе – спољашњи фактори налазе знатно ближе

овом другом делу спектра. Даље усавршавање популационо-генетичког приступа у проучавању етиологије, нарочито болести непознатог узрока, обогаћено укључивањем у истраживање и биолошких маркера, могло би да допринесе примарној и секундарној превенцији болести. Из овога би проистекла могућност нових погледа на етиопатогенезу и специјалног информисања појединих особа у смислу избегавања штетних егзогенних фактора и селекционисаног *screening*.

На почетку 21. века, који аутори приказане монографије називају веком генетике, медицинска генетика постаје превентивна медицина будућности. Пред лекаре се све чешће поставља задатак да брину о људима наизглед доброг здравља који имају генетске предиспозиције да тек касније оболе и стекну одређене малформације, обично веома озбиљног карактера. Овакав задатак не може да се реши приступом сваком болеснику појединачно, већ анализом која обухвата и његову породицу, околину, читаву популацију и људску насеобину. При томе је квантитативно-генетички приступ неопходан и комплементаран свим другим приступима који се данас примењују.

ДРАГОСЛАВ МАРИНКОВИЋ

Индивидуална популационо-генетичка варијабилност се класично израчунава утврђивањем разлика у учесталости одабраних особина, тј. учесталосту генских алела који контролишу развиће тих особина. Већина оваквих карактеристика, међутим, је под контролом *комбинација од неколико гена*, тако да говоримо о учесталостима *генотипова* који одликују неку популацију, или групу јединки у оквиру посматране популације.

Процена степена хомозиготности гена код експерименталних организама као што је *дрозофила*, заснива се на егзактној процедури која је установљена код модел организама још 1960-их година, са циљем да се одреди степен њиховог *генетичког оптерећења*. Видљиве мутантне особине, као маркери специфичних хромозома, могле су да се комбинују у хомо- или хетерозиготном стању, уз праћење последица на нивоу особина адаптивне вредности, тј. фитнес компоненти посматраних организама. Радило се о *хромозомском инжењерству* као зачетку каснијег *генетског инжењеринга*, у чему смо и ми са својим коауторима учествовали са публикацијама у таквим часописима као што су *Science, Nature, Genetics, Exp. Gerontology* и сл. 1960-их и 1980-их година.

Није лако да се све ово примени у проучавању индивидуалне варијабилности људи и наша идеја да проверене хомозиготно-рецесивне морфофизиолошке особине послуже као валидни маркери (показатељи) хомозиготности одговарајућих хромозома и група човекових гена, није била

лако прихватљива 1980-их година, када су нове биохемијске и молекуларно-генетичке методе почеле да се користе у свим тада савременим истраживањима. Међутим, неке морфофизиолошке тј. видљиве квалитативне особине јесу под контролом појединачних или малог броја гена, што се може визуелно проценити код јасно изражених алтернативних карактера. Да бисмо их одабрали, проучили смо током неколико година 40–45 особина које су класично биле описане да се испољавају на „доминантно рецесиван” начин и испитали смо њихову наследљивост и варијабилност, како бисмо одабрали један мањи број њих као маркере за индивидуалну хомо- или хетерозиготност.

Средином 1980-их година ми смо успели да одаберемо 25–30 морфофизиолошких особина које се јасно разликују када су у хомозиготно-рецесивном стању (нпр. хиперекстензибилност зглобова, светла боја косе, коже и очију, раван скалп, два цвета у коси, говорне мане, далтонизам, промене на ушној шкољки) и одлучили смо да њихово присуство код појединаца и група одабраних индивидуа утврђујемо тзв. ХРО (HRC) тестом. Њихово присуство (на припремљеном и стандардизованом списку где се уписује + или –) могуће је установити код једног испитаника за свега неколико минута, што даје велику предност у прегледу групе нпр. школске деце, пацијената, или одабраног узорка контролних индивидуа. У магистарској тези сада др Десимира Кнежевића (одбрањеној 1985. године на Катедри за генетику и еволуцију ПМФ-а у Београду), три узорка од по 100 индивидуа различитог етничког порекла у околини Прокупља су испољили разлике у присуству ХРО, а у докторској дисертацији Милана Басте, одбрањеној на Медицинском факултету 1985. године, узорак од више од 100 пацијената изложених апендектомији показао се различитим у односу на структуру хомо-рецесивних особина у односу на контролни узорак особа које нису имале проблеме са слепим цревом.

Почетком задње деценије протеклог века низ магистарских и докторских радова је одбрањен у оквиру Катедре за генетику Биолошког факултета (и касније публикован у научним часописима), међу којима су радови са поређењем учесталости ХРО код деце из специјалних и регуларних школа, код узорака оболелих од ендемске нефропатије, дијабетеса, луксације кука, психијатријских оболења, наклоности нпр. према алкохолизму и друго – у односу на тзв. контролни узорак испитаника.

У књизи која се овде представља, приказани су резултати из 20 радова који су објављени у домаћим и иностраним часописима у периоду 1989. до 2011. године, као и шест радова који се по први пут појављују у овој монографији.

Још један приступ који је током протеклих 15-ак година примењен у популационо-генетичким анализама односи се на коришћење МН теста, тј.

на процену присуства микронуклеуса у крвним ћелијама испитаника, што је показатељ изложености тих људи различитим загађивачима средине. Резултати су приказани у раду сарадника професорке Милошевић-Ђорђевић из 2007. године, где је на узорку беба рођених у Крагујевцу од 2000. до 2006. године показан ефекат затровања средине изазваног бомбардовањем 1999. године на њихове ћелијске хромозоме, уз, на срећу, изгледни опоравак анализираних слика код новорођенчади из 2006. и каснијих година.

У књизи су приказани искључиво радови у којима су аутори ове монографије били коаутори, са применом ХРО теста који се усавршава од средине 1980-их година када сам га ја увео, до данас. Поређење између контролног и узорка одабраних испитаника спроводио је обавезно исти аутор, док је при поређењу нивоа варијабилности код аутора који су обављали различите анализе, могло доћи до извесних разлика. Аутори су усмерили сву могућу пажњу на то да се добијени резултати могу међусобно поредити и то је и основна сврха да их све заједно приказујемо у овој књизи.

У ХРО анализи преко 10.000 особа, од којих је око половина припадала контролним узорцима, нађено је да просечне вредности за различите популације умерено варирају од једног до другог локалитета. Међутим, када су деца из регуларних школа упоређена са оном из специјалних школа које постоје у неких 7–8 градова наше Републике, значајно повећање оваквих особина је утврђено код овог другог узорка. Повећање ХРО је, у односу на контролне узорке „здравих” испитаника, утврђено и код узорака оболелих од луксације кука, балканске ендемске нефропатије, урогениталних и кардиоваскуларних болести, код дијабетеса, хроничне лимфатичне леукемије, спиналног дисрафизма и неурогених лезија, укључујући и узорке особа алкохоличара код две независне анализе. Код спиналног дисрафизма, као и код урођене дисплазије кука, узорци пацијената са јаче израженом експресијом обољења имали су и већу присутност хомо-рецесивних карактера, што указује на утицај степена присутних генетских оптерећења на изражајност ових обољења. Са друге стране, *умањен обим* присуства ХРО је констатован код узорака оболелих од ТБЦ-а и канцера плућа, као и код узорка особа које су имале операцију слепог црева, у односу на контролни узорак. Ово говори да одступање од генетичке равнотеже у било ком смеру може довести до дисбаланса у отпорности организма према патолошким стањима, при чему је, благовременом применом ХРО теста, овакве особе могуће уочити и пратити пре него што подлегну неком од наведених обољења.

Треће тј. задње поглавље у књизи посвећено је анализи генетских диспозиција према различитим *наклоностима* и способностима које човек испољава, при чему је доследан приступ такође примењен да се групације оваквих људи проуче са аспекта присутности хомо/хетеро-генетских односа

кроз описану популационо-генетичку анализу. Ту је еклатантан пример коаутора наше књиге проф. Сузана Цвјетићанин, која је у свом докторату 2000. године описала промене у ХРО маркерима код шест бројних узорака наших дечака и младића који су се кроз такмичења у пливању потрудили да постану успешни ватерполисти. Код прве групе одабране између више од хиљаду добрих пливача, пропорција ХРО је већ била нешто мања него код контролног узорка. Код оних који су постали играчи ватерполо тима, ова пропорција је била и даље значајно умањена, да би код младића из најбољих клубова и 30-орице репрезентативаца наше земље у ватерполу (европски, олимпијски и светски прваци) присутност хомозиготно рецесивних маркер особина била за око три пута мања него што се то налази у узорку просечних младића који се не баве спортом. Ови млади спортисти у великој већини имају и нулту крвну групу, што је такође генетски маркер и то за 9. пар човекових хромозома, који се овога пута налази у хомозиготном, а већина осталих хромозома у хетерозиготном стању.

Наше даље анализе корелације ХРО и диспозиција да се неко бави одређеним послом дале су и неочекиване резултате. Код узорака леворуких ученика наших и школа из Црне Горе ХРО је нешто већи, али и по структури значајно различит од дешњака. Код узорка високих интелектуалаца (са титулом мр и др) ХРО је такође виши од просека, као и код студената музике са апсолутним слухом. У узорку скоро 100 до сада анализираних хомосексуалаца ХРО је, међутим, нижи од просека у нашој популацији, при чему је структура особина које овоме доприносе различита од оне код спортиста, за које смо позитивни да нису хомосексуалци. Одабрани узорак ових последњих веома обраћа пажњу на свој изглед и физичке способности, тако да се око половина њих бави и спортом. Наш је став да умањен ниво хомозиготно-рецесивних комбинација читавих група гена омогућује већи ниво генско-физиолошких активности код таквих особа, што може да се испољи у различитим правцима.

У оквиру граница нормалне адаптивне варијабилности, код случајно одабраних индивидуа уз ХРО тест за 20 посматраних особина, код око 10% особа наћи ћемо да је њих само 4 и мање присутно, код других 10% испитаника да садрже чак 12–15 таквих маркер карактера, док сви остали имају просечну присутност од 5 до 10 ХРО, опет са индивидуалном варијабилношћу. Било би корисно да се појединцима са екстремном изражајношћу ХРО карактера посвети посебна пажња у току њиховог развића, јер њихов екстремни дисбаланс у генетским диспозицијама може да доведе до екстремног испољавања њихових наклоности и способности не само у односу на особине фитнеса, већ и у односу на отпорност према одређеним болестима. Сходно томе, лекари опште праксе, као и биолози–наставници у школама, требало би да буду упознати са методологијом коришћења ХРО

теста, који се релативно лако може применити на сваког појединца и групу посматраних индивидуа ако се доследно и одговорно спроведе.

Примена неинвазивног ХРО теста код наизглед здравих индивидуа треба да се користи као превентива, посебно да би се откриле особе које имају крајње велики број хоморецесивних особина, који може бити у корелацији са слабостима за подлегање различитим обољењима. Избор рецесивних карактера који одређују степен генетичке хомозиготности треба да буде специфициран и пажљиво одабран, користећи и додатне биохемијске карактеристике. Сарадња лекара, антрополога и биолога (посебно популационих и молекуларних генетичара) је не само пожељна, већ и неопходна.

Поред навода да је у 26 радова на чијим резултатима се заснива ова књига обухваћено преко 10.000 испитаника, треба рећи да је цитирано преко 700 референци, а да су писци радова 32 угледна аутора, који су у ко-ауторству са проф. Цвјетићанин или са мном описали добијене резултате из 17 клиника или диспанзера, из више од десет школа и из узорака већег броја групација становништва са различитих локација у нашој земљи.

