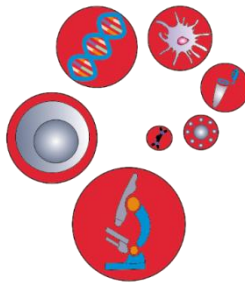


Универзитет у Крагујевцу  
Факултет медицинских наука

СРПСКО ДРУШТВО ЗА ИМУНОЛОГИЈУ, МОЛЕКУЛСКУ ОНКОЛОГИЈУ И  
РЕГЕНЕРАТИВНУ МЕДИЦИНУ

ЦЕНТАР ЗА МОЛЕКУЛСКУ МЕДИЦИНУ И ИСТРАЖИВАЊЕ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ КРАГУЈЕВАЦ



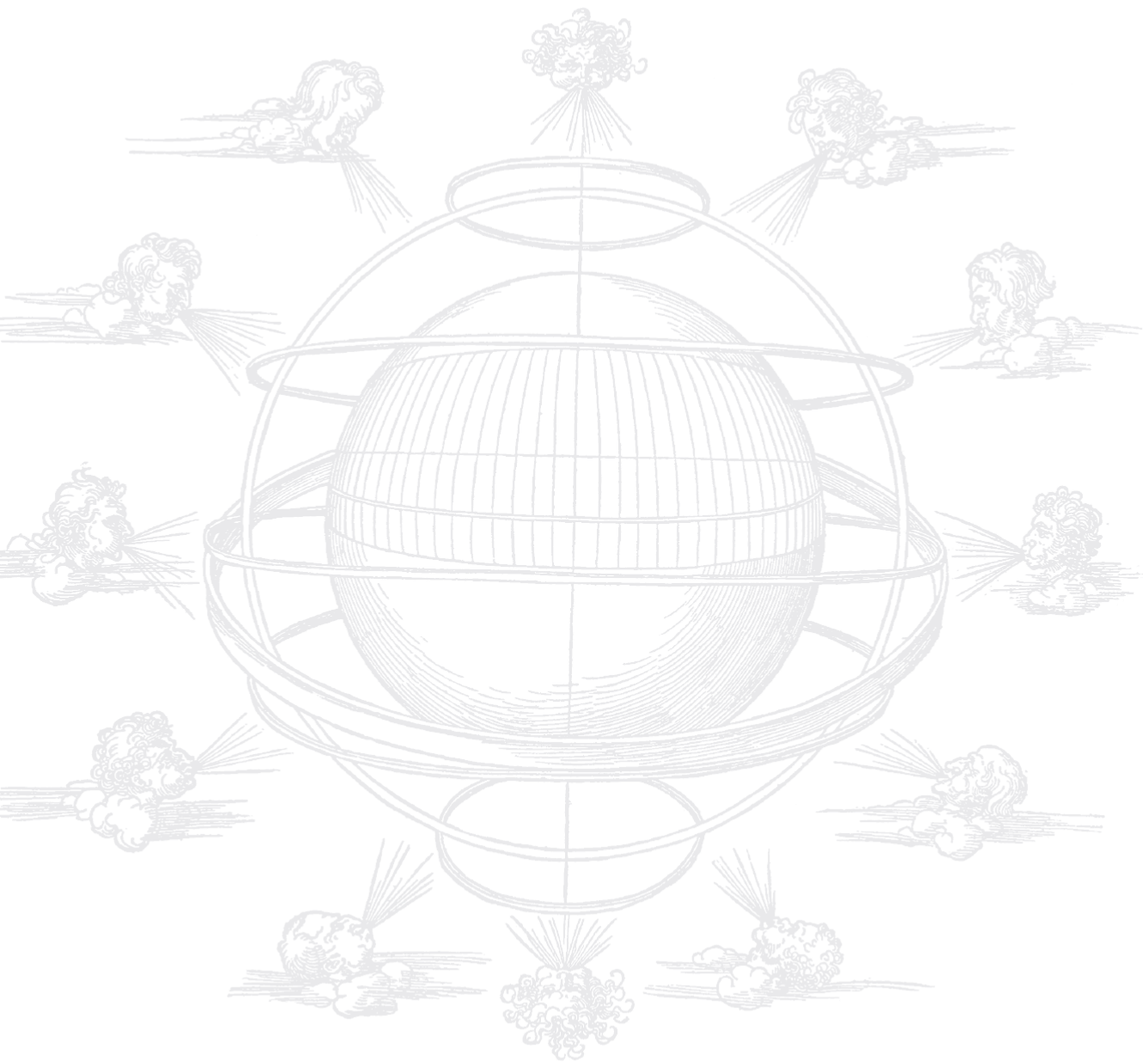
## СИМПОЗИЈУМ

Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима  
2019.

## КЊИГА САЖЕТАКА

Четвртак 26. децембар 2019. године

Сала Проф. др Љубиша Аћимовић, Факултет медицинских наука



# СИМПОЗИЈУМ

**Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима**

**2019.**

Издавач: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

За издавача: проф. др Владимир Јаковљевић, декан

Штампа: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Тираж: 50

ISBN: 978-86-7760-143-0

Крагујевац, 2019.



Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину

Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Институт за јавно здравље Крагујевац

## СИМПОЗИЈУМ

### Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима

2019.

књига сажетака

#### ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР:

Иван Јовановић  
Марија Миловановић  
Вељко Марић  
Бојана Симовић Марковић  
Невена Гајовић  
Драгана Арсенијевић  
Александар Ацовић  
Ђорђе Петровић  
Милица Димитријевић  
Стојановић  
Маријана Касаловић  
Сандра Јовичић Милић  
Марина Јовановић  
Андра Јевтовић  
Жељко Тодоровић

#### НАУЧНИ ОДБОР:

Небојша Арсенијевић  
Данило Војводић  
Вељко Марић  
Никола Танић  
Зора Дајић-Стевановић  
Срећко Трифуновић  
Марија Миловановић  
Гордана Радосављевић  
Гордана Радић  
Данијела Максимовић Иванић  
Ружица Лукић  
Иван Јовановић  
Владислав Воларевић  
Татјана Кањевац  
Наста Танић  
Сања Мијатовић  
Јелена Миловановић  
Марија Живковић  
Ненад Вуковић  
Јелена Панћић

## Најава научних скупова у 2020. години

Поштоване колегинице и колеге,

Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Академија наука и умјетности Републике Српске, Медицински факултет Универзитета у Источном Сарајеву, Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину и Институт за јавно здравље Крагујевац у 2020. години

Организују:

**-Трећи научни састанак Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија поводом Светског дана имунологије, који ће се одржати 28. априла 2020. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу,**

**-Први српски Конгрес молекулске медицине са међународним учешћем, који ће се одржати од 09. до 11. јула 2020. године на Медицинском факултету у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву.**

Оба научна састанка имају за циљ да прикажу резултате научних истраживања најрелевантнијих истраживачких центара у региону и да омогуће форум који би стимулисао сарадњу са другим истраживачким групама и сродним научним установама у региону.

Позивамо вас да дођете и да представите своје резултате на најављеним скуповима.

У име иницијалног организационог одбора,  
Небојша Арсенијевић

---

# ПРОГРАМ

## 15:00-15:15 ОТВАРАЊЕ СКУПА (Поздравне речи)

Радно председништво:

*Вељко Марић, Небојша Арсенијевић, Никола Танић*

## 15:15-15:55 СЕСИЈА 1

**"Биолошки активне супстанце у *in vitro* и *in vivo* моделима  
инфламацијских и малигних болести"**

Радно председништво:

*Годана Радић, Марија Миловановић, Сања Мијатовић*

15:15-15:25

Цитотоксичност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелијама тумора плућа *in vitro*

Андриана Букоњић

15:25-15:35

Интеракције Rh(III) комплекса са биолошки активним лигандима

Ангелина Петровић

15:35-15:45

Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума на ћелијским линијама аденокарцинома плућа, карцинома колона и дојке *in vitro*

Драгана Милорадовић

15:45-15:55

Деривати шиконина испољавају снажно анти туморско дејство на BCL1 ћелије

Жељко Тодоровић

15:55-16:25 Коктел

**16:25-16:55 СЕСИЈА 2**

**"Биолошки ефекти екстраката изолованих из биљака са територије Балкана"**

Радно председништво:

*Никола Танић, Небојша Арсенијевић*

**16:25-16:35**

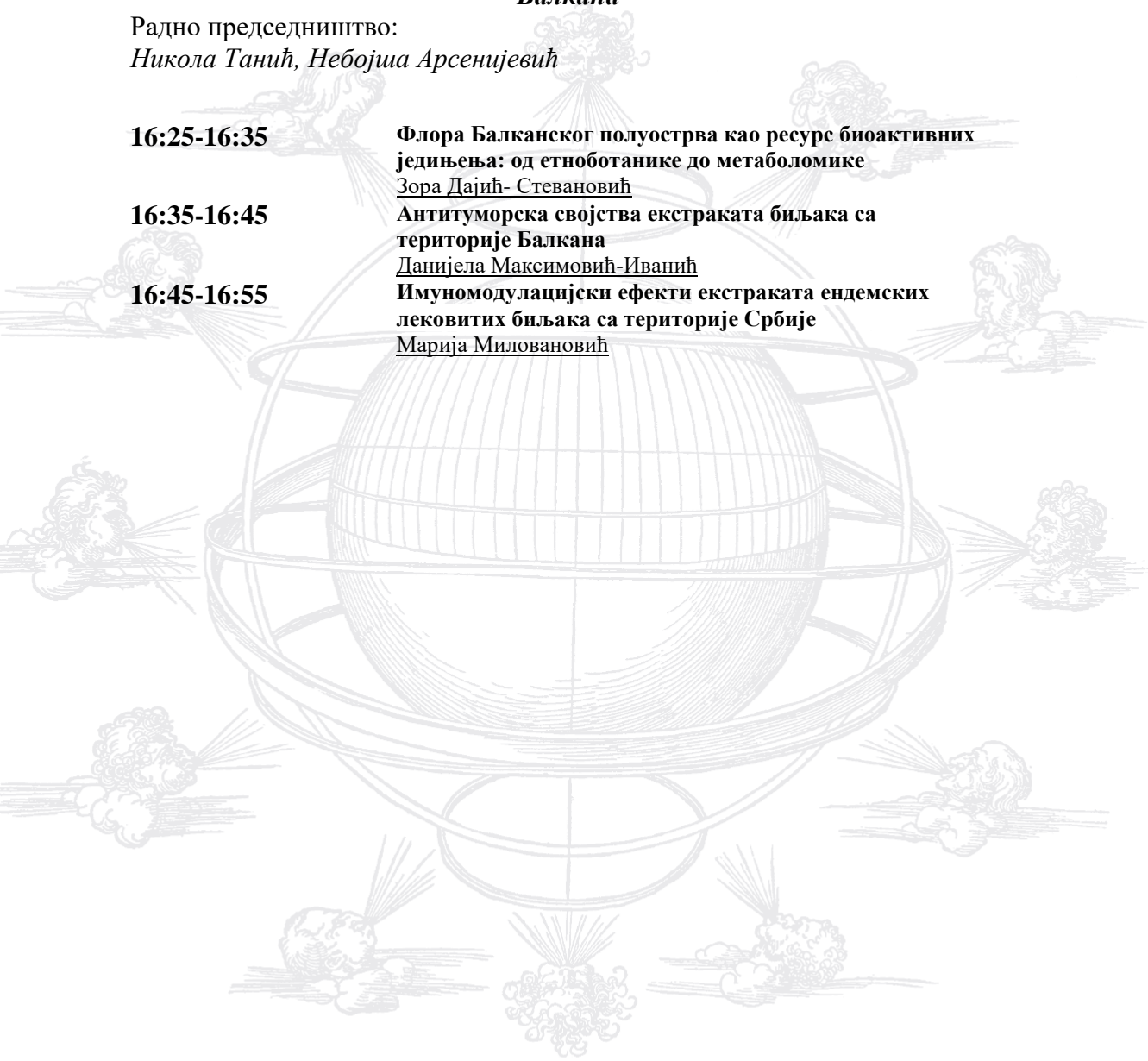
**Флора Балканског полуострва као ресурс биоактивних једињења: од етноботанике до метаболомике**  
Зора Дајић- Стевановић

**16:35-16:45**

**Антитуморска својства екстраката биљака са територије Балкана**  
Данијела Максимовић-Иванић

**16:45-16:55**

**Имуномодулатијски ефекти екстраката ендемских лековитих биљака са територије Србије**  
Марија Миловановић







**Цитотоксичност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине на ћелијама тумора плућа *in vitro***

Андриана М. Букоњић<sup>1</sup>, Ана С. Станковић<sup>1</sup>, Душан Љ. Томовић<sup>1</sup>, Јелена Миловановић<sup>2,4</sup>, Драгана Арсенијевић<sup>4</sup>, Бојана Стојановић<sup>3,4</sup>, Александар Арсенијевић<sup>4</sup>, Гордана П. Радић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Катедра за фармацеутску хемију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија*

<sup>2</sup>*Катедра за хистологију и ембриологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија*

<sup>3</sup>*Катедра за патолошку физиологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија*

<sup>4</sup>*Центар за молекуларну медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија*

Иако је показана генерално боља биолошка активност комплекса бакра(II) у односу на комплексе бакра(I), избор лиганда је верованто најзначајнији корак у синтези потенцијалног лека. Досадашња сазнања указују да су деривати тиосалицилне киселине погодни лиганди за координовање са бакар(II)-јоном уз потенцијал за значајну биолошку активност и нижу токсичност. Три нова бинуклеарна комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине добијени су директном реакцијом бакар(II)-нитрата трихидрата, одговарајућих S-изоалкил деривата тиосалицилне киселине (изоалкил = = изопропил-(L1), изобутил-(L2) и изоамил-(L3)) и литијум-хидроксида у молском односу 1:2:2.

Циљ ове студије био је истражити могући антитуморски ефекат S-изоалкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-изоалкил дериватима тиосалицилне киселине (изоалкил = изопропил-(C1), изобутил-(C2) и изоамил-(C3) на мишијим ћелијским линијама карцинома плућа (LLC1) и хуманим ћелијским линијама карцинома плућа (A549) *in vitro*. Антитуморска активност комплекса бакра(II) и лиганда на ћелијским линијама карцинома плућа испитана је МТТ тестом, проточном цитометријском анализом уз примену анексина V и пропиридијум-јодида (PI) и коришћењем анти-Ki-67 антитела.

Анализом добијених резултата је закључено да бинуклеарни комплекс C3 показује најизраженији цитотоксични ефекат на хуманим ћелијама карцинома плућа (A549) и мишијим ћелијама карцинома плућа (LLC1). Комплекси бакра(II) узрокују апоптотску смрт ћелија карцинома плућа (LLC1). Такође, комплекс C2 смањује проценат ћелија које експримирају Ki-67.

Кључне речи: S-изоалкил деривати тиосалицилне киселине, бинуклеарни комплекси бакра(II), цитотоксичност, МТТ-тест.

*Истраживање је финансирано средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и то на основу пројеката ОИ172016, ОИ175069 као и на основу међународног пројекта под називом „Биолошки ефекти естраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“.*

**Антиинфламацијски и имуномодулацијски ефекти мешавине п-пропил полисулфида у ConA-хепатитису**

Драгана Арсенијевић<sup>1</sup>, Јелена Миловановић<sup>2</sup>, Бојана Стојановић<sup>3</sup>, Олга Цветковић<sup>4</sup>, Марија Пергал<sup>4</sup>, Елизабета Ристић<sup>5</sup>, Данило Војводић<sup>5</sup>, Милош Симић<sup>6</sup>, Драган Манојловић<sup>7</sup>, Марија Миловановић<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Катедра за Фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Катедра за Хистологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Катедра за Патолошку физиологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Институт за хемију, Факултет за технологију и металургију, Универзитет у Београду

<sup>5</sup>Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

<sup>6</sup>Центар за нове технологије, Београд

<sup>7</sup>Хемијски факултет Универзитета у Београду

<sup>8</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

Биолошки активни принципи белог лука (*Allium sativum*) су органосумпорна једињења, алил- и пропил- сулфиди. Број атома сумпора у структури ових једињења позитивно корелира са јачином њиховог биолошког дејства. Органосумпорна једињења имају антиинфламацијске и антиоксидативне ефекте. Антиинфламацијски ефекат новосинтетисане смеше пропил-полисулфида је испитан у моделу акутног запаљења јетре изазваног конканавалином А (ConA). Мешавина 15 п-пропил полисулфида је орално апликована мишевима 6 сати пре интравенске примене ConA. У јетри мишева третираних полисулфидима пре примене конканавалина А смањена је експресија адхезивних молекула и ензима фагоцитне оксидазе, продукција проинфламацијских цитокина, а повећана је експресија антиоксидантних ензима. Орална примена полисулфида повећава заступљеност регулаторних макрофага и Т лимфоцита у јетри. Коначно, мешавина полисулфида скоро у потпуности превенира оштећење јетре изазвано конканавалином А.

Мешавина п-пропил полисулфида испољава снажну антиинфламацијску и имуномодулаторну активност, повећава заступљеност антиинфламацијских макрофага и лимфоцита у јетри и смањује оштећење јетре изазвано конканавалином А.

Кључне речи: полисулфиди, имуномодулација, ConA хепатитис, регулаторне ћелије

*Истраживање је финансирано средствима: пројекат Министарства просвете, науке и технолошког развоја 175069*

**Интеракције Rh(III) комплекса са биолошки активним лигандима**

Јована В. Богојески<sup>1</sup>, Ангелина З. Петровић<sup>1</sup>, Душан С. Тоћић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија*

Јони прелазних метала у комбинацији са различитим лигандима нуде велики број једињења за тестирање потенцијалних биоактивности. Међу јонима прелазних метала последњих година комплекси Rh(III) привлаче све већу пажњу као потенцијални фармаколошки агенси упркос чињеници да су веома инертни и стабилни. За Rh(III) комплексе је доказано да имају умерен до добар афинитет везивања са ДНК, углавном интеркацијом.

У оквиру овог истраживања смо синтетисали и окарактерисали нови комплекс Rh(III) и испитивали реакције датог комплекса са биолошки значајним лигандима. Комплекс је окарактеристисан елементарном микроанализом, као и спектроскопским методама (IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C NMR, ESI). Урађена су кинетичка испитивања реакција супституције комплекса Rh(III) са биолошки значајним лигандима (5'-GMP, GSH и L-Met). Урађена су и испитивања интеракције датог комплекса са ДНК и говеђим серумским албумином (БСА), коришћењем UV-Vis спектрофотометрије, флуоресцентне спектроскопије, мерења вискозности и компјутерске студије (dosing). Испитивани комплекс је показао добру способност интеракције са ДНК и БСА.

Кључне речи: Rh(III) комплекси, ДНК, албумин, dosing

*Истраживање је финансирано средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и то на основу пројеката ОИП72011*

**Синтеза и карактеризација новог комплекса паладијум(II) јона са 2-амино-4-фенилтиазолом**

Сандра Јовичић Милић<sup>1</sup>, Ђорђе Петровић<sup>1</sup>, Верица Јевтић<sup>1</sup>, Срећко Трифуновић<sup>1</sup>, Гордана Радић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија*

<sup>2</sup>*Катедра за фармацеутску хемију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија*

Тиазоли су хетероциклична једињења која у структури имају и атом азота и атом сумпора. Они су биолошки врло активна једињења и због тога су нашли велику примену у медицини и фармацији. Тиазоли су саставни део многих једињења као што су пеницилин, витамин В1, сулфатиазол. Деривати тиазола се користе као антибиотици, антивиротици, аналгетици итд. Због широког спектра деловања ова једињења, као и њихови деривати завређују велику пажњу. Циљ нашег рада је да синтетисемо нов комплекс паладијума који ће имати шири спектар дејства него сам лиганд.

Синтетисан је нов комплекс паладијум(II) јона са 2-амино-4-фенилтиазолом и његова структура је потврђена резултатима елементарне микроанализе, нуклеарно-магнетно резонантне спектроскопије и инфрацрвене спектроскопије. Комплекс је синтетисан у директној реакцији комплекса калијум-тетрахлоридопаладата(II)  $K_2[PdCl_4]$  и лиганда, 2-амино-4-фенилтиазола у молском односу 1:2. Реакција је изведена на собној температури, а коришћен је водени раствор калијум-тетрахлоридопаладата(II) и метанолни раствор лиганда. После цеђења талог је испран водом и сушен на собној температури. Новосинтетисани комплекс је тамно наранџасте боје, нерастворан је у води, а потпуно је растворан у диметилсулфоксиду.

Даља истраживања ће бити фокусирана на испитивању биолошке активности новосинтетисаног комплекса, како антитуморске тако и антимикробне активности.

Кључне речи: Тиазоли, паладијум(II) комплекс, синтеза, карактеризација

*Истраживање је финансирано средствима: Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и то на основу пројекта ОИ172016 као и на основу међународног пројекта под називом „Биолошки ефекти естраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“.*

**Антимикробна активност комплекса бакра(II) са β-аминокиселинама *in vitro***

Андриана М. Букоњић<sup>1</sup>, Ана С. Станковић<sup>1</sup>, Душан Љ. Томовић<sup>1</sup>, Марина Ж. Мијајловић<sup>1</sup>, Милош В. Николић<sup>1</sup>, Никола В. Недељковић<sup>1</sup>, Ивана Д. Радојевић<sup>2</sup>, Гордана П. Радић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра за фармацеутску хемију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Република Србија

<sup>2</sup>Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу, 34000 Крагујевац, Република Србија

Повећање броја гљивичних и бактеријских инфекција, појава резистенције бактерија на антибиотике, као и њихова нерационална примена довели су до потребе за развојем нових антимикробних лекова међу којима важно место заузимају комплексна једињења. Показано је да хелатни комплекси могу бити погодни антимикробни агенси, јер се одликују стабилношћу и липофилношћу која је значајан предуслов за остварење антимикробног ефекта.

Комплекс бакра(II) са 2-(1-аминоциклохексил)сирћетном киселином (C1) и комплекс бакра(II) са 2-(1-амино-4-(*tert*-бутил)циклохексил)сирћетном киселином (C2) синтетисани су директном реакцијом бакар(II)-нитрата трихидрата, одговарајуће β-аминокиселине (2-(1-аминоциклохексил)сирћетна киселина (L1) или 2-(1-амино-4-(*tert*-бутил)циклохексил)сирћетна киселина (L2)) и литијум-хидроксида у стехиометријском молском односу 1:2:2.

Циљ ове студије био је да се *in vitro* испита атимикробни потенцијал синтетисаних једињења. Антимикробна активност β-аминокиселина и одговарајућих комплекса бакра(II) испитана је на 20 различитих врста бактерија и гљива микродилуционом методом. Иако је познато да повећање концентрације јона бакра у ћелији микроорганиза доводи до њене смрти, овај утицај није праћен, јер су комплекси у диметил-сулфоксиду стабилни и не долази до нарушавања њихове структуре. Минимална инхибиторна концентрација дефинисана је као најнижа концентрација испитиваних супстанци на којој није дошло до промене боје ресазурина. Концентрација синтетисаних једињења при којој после периода инкубације није уочен раст на плочастом агру представља минималну микробицидну концентрацију.

Резултати тестирања показују да лиганди (L1 и L2) немају значајан антимикробни потенцијал. Комплекси (C1 и C2) испољавају ниску и селективну антимикробну активност која је последица њихових слабих липофилних карактеристика. Између Грампозитивних и Грам-негативних бактерија није било значајне разлике у осетљивости на испитиване супстанце, а најбољу антимикробну активност показује комплекс C2 на *Pseudomonas aeruginosa*.

Кључне речи: β-аминокиселине, комплекси бакра(II), антимикробна активност, микродилуциона метода.

Истраживање је финансирано средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и то на основу пројеката ОИИ72016, ОИИ73032 као и на основу међународног пројекта под називом „Биолошки ефекти естраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана”.

**Синтеза, карактеризација и антитуморска активност динуклеарних комплекса платине(II) са фенатролинима као мостним лигандима**

Ненад Марковић<sup>1</sup>, Милан Зарић<sup>2</sup>, Марија Д. Живковић<sup>3</sup>, Снежана Рајковић<sup>4</sup>, Иван Јовановић<sup>5</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>5</sup>, Петар Чановић<sup>2</sup>, Срђан Нинковић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитет у Крагујевцу, Факултет Медицинских наука, Институт за хирургију Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија

<sup>2</sup>Универзитет у Крагујевцу, Факултет Медицинских наука, Институт за биохемију Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија

<sup>3</sup>Универзитет у Крагујевцу, Факултет Медицинских наука, Институт за фармацију Светозара Марковића 69, 34000 Крагујевац, Србија

<sup>4</sup>Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет, Институт за хемију Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Србија

<sup>5</sup>Универзитет у Крагујевцу, Факултет Медицинских наука, Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија

Синтетисана су два нова динуклеарна Pt(II) комплекса са различитим ароматичним хетероциклима која садрже атом азота као мостним лигандима, [ $\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-1,7\text{-phen})\}(ClO_4)_2 \cdot H_2O$  (C1) и [ $\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-4,7\text{-phen})\}(ClO_4)_2 \cdot H_2O$  (C2), (1,7-phen и 4,7-phen су 1,7-фенатролин и 4,7-фенатролин, док је en бидентатно координовани етилендиамин). Синтетисани комплекси су окарактерисани применом спектроскопских метода (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C NMR, IR и UV-Vis). Антитуморска активност динуклеарних комплекса платине(II) испитивана је на основу њихове *in vitro* цитотоксичности на ћелијској линији хуманог карцинома дојке (MDA-MB-231), карцинома дојке миша (4T1) као и на ћелијској линији здравих ћелија хуманих фибробласта (MRC-5). Комплекс C1 је показао већу селективност према ћелијама карцинома дојке MDA-MB-231 и 4T1 у поређењу са дисплатином и оксалиплатином. Комплекс C2 показује нижу цитотоксичност у односу на дисплатину и оксалиплатину у случају свих наведених ћелијских линија, показујући селективност упоредиву са оксалиплатином.

Кључне речи: апоптоза, ћелијски циклус, цитотоксичност, динуклеарни комплекси платине(II), спектроскопска карактеризација

Истраживање је финансирано средствима: Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Пројекат број 172036.

\*Marković N, Zarić M, Živković MD, Rajković S, Jovanović I, Arsenijević N, Čanović P, Ninković S. Novel Platinum(II) Complexes Selectively Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest of Breast Cancer Cells In Vitro. *ChemistrySelect* 2019; 4(44): 12971-12977. IF = 1.716

**Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума на ћелијским линијама аденокарцинома плућа, карцинома колона и дојке *in vitro***

Dragana Miloradovic<sup>1</sup>, Bojana Simovic Markovic<sup>1</sup>, Andrea Lüköová<sup>2</sup>, Sayed Ali Drweesh<sup>3</sup>, Erika Samořová<sup>4</sup>, Juraj Kuchár<sup>2</sup>, Mária Vilková<sup>5</sup>, Ivan Potočňák<sup>2</sup>, Aleksandar Acovic<sup>6</sup>, Vladislav Volarevic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Одељење неорганске хемије, Институт за Хемију, Šafárik Универзитет у Кошицама, Словачка

<sup>3</sup>Одељење неорганске хемије, Национални истраживачки центар, Гиза, Египат

<sup>4</sup>Институт за физику Чешка Академија наука, Праг, Чешка

<sup>5</sup>NMR лабораторија, Институт за Хемију, Šafárik Универзитет у Кошицама, Словачка

<sup>6</sup>Факултет медицинских наука, Катедра за стоматологију, Универзитет у Крагујевцу

Лечење тумора цисплатином је повезано са бројним нежељеним ефектима и релативно брзим развојем резистенције. Због тога су стално актуелна истраживања нових комплекса тешких метала као и једињења која би имала сличан терапеутски ефекат као цисплатина, а мање нежељених дејстава и слабији развој резистенције.

Испитивана је цитотоксичност новосинтетисаних комплекса паладијума(II) ([PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(CQ)], [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(dClQ)], [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(dBrQ)], [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(BrQ)], CQ је скраћеница за 5-chloro-7-iodo-8-quinolinol, dClQ за 5,7-dichloro-8-quinolinol, dBrQ за 5,7-dibromo-8-quinolinol и BrQ за 7-bromo-8-quinolinol) *in vitro* на ћелијским линијама карцинома колона (HCT-116), дојке (MDA-MB) и плућа (A549) коришћењем МТТ (енгл. 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид, МТТ) теста. Мезенхималне матичне ћелије (MSCs) су коришћене као контрола. Сви тестирани комплекси су показали високу цитотоксичност ка HCT-116, MDA-MB и A549 ћелијама, а значајно нижу цитотоксичност ка MSCs. Цитотоксични ефекат је био дозно зависан. Најмања концентрација тестираних комплекса је повезана са повећаном вијабилношћу туморских ћелија. Комплекси [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(CQ)] и [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(dClQ)] су показали највећи цитотоксични ефекат на туморским линијама при најмање тестираној концентрацији (1.95µM).

Новосинтетисани комплекси паладијума(II) ([PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(CQ)] и [PdCl(NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(dClQ)]) су добри кандидати за даља испитивања у медицинској хемији и молекуларној онкологији.

Кључне речи: Паладијум (II) комплекси, карциноми, хемиотерапутици, МТТ тест

*Истраживање је финансирано средствима пројекта Министарства просвете науке и технолошког развоја Републике Србије (ОН175069).*



Деривати шиконина испољавају снажно антитуморско дејство на BCL1 ћелије

Жељко Тодоровић<sup>1</sup>, Предраг Ђурђевић<sup>1</sup>, Ненад Вуковић<sup>2</sup>, Марија Миловановић<sup>4</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

И поред савремених хемиотерапеутских мера лечења, хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) је и даље неизлечива болест, па је стално актуелно истраживање и проналажење нових потенцијалних лекова. Шиконини су природна нафтохинонска једињења која се могу наћи у бројним биљкама коришћеним у традиционалној медицини. Антитуморско дејство шиконина је демонстрирано и на ћелијским линијама солидних тумора и леукемија, али скоро да нема података о њиховом деловању на ћелије хроничне лимфоцитне леукемије (ХЛЛ), а још мање у анималним моделима ове болести. Антитуморски ефекти два деривата шиконина изолованих из биљке *Onosma visianii* (*isobutyrylshikonin*, *α-methylbutyrylshikonin*) су испитани *in vitro* на ћелијама BCL1 ћелијске линије и *in vivo* у анималном моделу болести. И *isobutyrylshikonin* и *α-methylbutyrylshikonin* су показали снажно цитотоксичко дејство, дозно и временски зависно, на BCL1 ћелије. Тестирани деривати шиконина су изазвали апоптотску смрт BCL1 ћелија, смањили проценат ћелија које експримирају маркер пролиферације Ki67 и транскрипциони фактор pSTAT3. *Isobutyrylshikonin* зауставља ћелије у G2 фази, а *α-methylbutyrylshikonin* у G1 фази ћелијског циклуса. *Isobutyrylshikonin* и *α-methylbutyrylshikonin* су показали значајно антилеукемијско дејство на анималном моделу ХЛЛ-а. Процент леукемијских, CD5+CD19+, лимфоцита је значајно смањен и у периферној крви и слезини мишева након третмана дериватима шиконина, слично ефектима циклофосамида.

Кључне речи: *Isobutyrylshikonin*, *α-methylbutyrylshikonin*, BCL-1, ХЛЛ, цитотоксичност

Истраживање је финансирано средствима: пројекат Министарства просвете, науке и технолошког развоја 175069

**Флора Балканског полуострва као ресурс биоактивних једињења: од етноботанике до метаболомике**

Зора Дајић- Стевановић<sup>1</sup>, Иван Шоштарић<sup>1</sup>, Данијела Максимовић-Иванић<sup>2</sup>, Никола Танић<sup>2</sup>, Срећко Трифуновић<sup>3</sup>, Наста Танић<sup>4</sup>, Илинка Пећинар<sup>1</sup>, Сања Мијатовић<sup>2</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

<sup>2</sup>Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

<sup>3</sup>Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Институт за нуклеарне науке „Винча“, Београд

<sup>5</sup>Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Флора Балканског полуострва процењена је на преко 10.000 врста. Специфичан географски положај, разноврсност климатских, геолошких, хидролошких и едафских карактеристика, као и историјски утицаји развоја вегетације, допринели су високом биодиверзитету и великом проценту ендемичних биљних врста. Близу трећина од укупне флоре, односно 2600 врста су балкански ендемити, од којих се на подручју Србије јавља око 550, а 45 стеноендемичних врста појављује се само у оквиру граница наше територије. Самоникле биљне врсте имају дугу традицију употребе на овим просторима, при чему најстарији записи о њиховом коришћењу потичу из XIV и XV века, не рачунајући радове из хеленистичког периода. Познато је да је око 40% познатих фитопхармацеутика пронађено из природних сировина, од тога 25% из виших биљака; уз то, према ВНО од 252 најважније фармаколошке сировине, 11% се добија искључиво из биљака. Одређена ограничења западне медицине, све већа појава алергена, мутагених и канцерогених агенаса, као и резистентност на постојеће антибиотике, намећу потребу проналажења нових биоактивних компоненти из природних извора. Новија истраживања све више апострофирају биљне секундарне метаболите као високо ефикасне молекуле са антиоксидативним, антимикуробним, антиканцерогеним, имуно-модулаторним и другим биолошким ефектима, од којих су највише проучавани терпени, гликозиди, сапонини и, посебно, полифеноли (флавоноиди, танини, антоцијани, стилбени, лигнани, кумарини). Мали број рецентних биљних врста (свега 10%) и мали број њихових метаболита је истраживан на неком нивоу биоактивности. Иако етноботаничке студије представљају полазиште у фитохемијским и биомедицинским истраживањима, показало се и да многе ретке и ендемичне врсте које нису у традиционалној употреби испољавају високу биолошку активност (нпр. *Achillea alexandri regis*, *Helichrysum plicatum*, *Satureja montana subsp. kitaibelii*, *Stachys scardica*, *Plantago reniformis*, *Nepeta rtanjensis*, итд). Потенцијал флоре Балкана као извора за нове фитопхармацеутике биће представљен приказом најзначајнијих етноботаничких података, фитохемијске карактеризације и биоактивности на одабраној модел групи биљних врста, различите таксономске припадности и екогеографских карактеристика, које су селектоване за истраживања на Пројекту научне сарадње са НР Кином.

Кључне речи: Ендемичне биљке, балкански флорни елементи, етнофармакологија, секундарни метаболити, полифеноли, биолошка активност

*Истраживање је финансирано средствима: Пројекат међународне научне сарадње између Републике Србије и Народне Републике Кине*

Антитуморска активност екстраката биљака са подручја Балкана: ефекти на ћелије хуманог сквамозелуларног карцинома CAL 27

Марија Миловановић<sup>1</sup>, Јелена Миловановић<sup>2</sup>, Драгана Арсенијевић<sup>3</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>4</sup>, Yong Li<sup>4</sup>, Зора Дајић-Стевановић<sup>5</sup> Маријана Касаловић<sup>6</sup>, Милена Вукић<sup>6</sup>, Александар Арсенијевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Катедра за Хистологију, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Катедра за Фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>5</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

<sup>6</sup>Институт за хемiju, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија

У склопу пројекта билатералне сарадње са НР Кином анализиран је потенцијални антитуморски ефекат 14 екстраката изолованих из биљака присутних на подручју Балкана: вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.), мирисног здравца (*Geranium macrorrhizum*), котрљана (*Eryngium amethystinum*), ртањског чаја (*Satureja montana* subsp. *kitaibelii*), иве (*Teucrium montanum*), беле имеле (*Viscum album* subsp. *album*), зечијег трна (*Ononis spinosa*), детелине камењарке (*Anthyllis vulneraria*), честославице (*Veronica chamaedrys*), свећице (*Gentiana asclepiadea*), различка (*Centaurea cyanis*), вилиног сита (*Carlina acaulis*), изопа (*Hyssopus officinalis*) и пелина (*Artemisia santonicum*). Потнцијални антитуморски ефекти су испитани на ћелијама хуманог оралног сквамозелуларног карцинома CAL 27 коришћењем МТТ теста. Екстракти вилиног сита, различка, детелине камењарке, изопа и свећице нису смањили проценат вијабилних CAL 27 ћелија. Екстракти беле имеле, иве, честославице, пелина, мирисног здравца, вирка, зечијег трна и свећице су испољили слаб ( $IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ ), а екстракт ртањског чаја умерен ( $IC_{50} > 50 \mu\text{g/mL}$ ) дозно зависни цитотоксички ефекат на CAL 27 ћелије. Екстракт котрљана је показао најснажнији цитотоксички ефекат на CAL 27 ћелије ( $IC_{50} = 26,52 \pm 6,40 \mu\text{g/mL}$ ). Прелиминарно истраживање указује на потребу даљег испитивања активних принципа биљке *Eryngium amethystinum* као потенцијалних хемиотерапеутика за лечење планоцелуларног карцинома.

Кључне речи: екстракти биљака са територије Балкана, цитотоксичност, планоцелуларни карцином, CAL 27

Истраживање је финансирано средствима: Сарадња Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р Србије и НР Кине (бр. 06/2018), пројекат под називом "Биолошки ефекти естраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана" (енгл. „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“).

**Имуномодулацијски ефекти екстраката ендемских лековитих биљака са територије Србије на продукцију цитокина мишјих перитонеалних леукоцита**

Андра Јевтовић<sup>1,2</sup>, Јелена Пантић<sup>1</sup>, Александар Арсенијевић<sup>1</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>3</sup>, Yong Li<sup>3</sup>, Никола Танић<sup>4</sup>, Татјана Кањевац<sup>5</sup>, Верица В. Јевтић<sup>6</sup>, Ненад Вуковић<sup>6</sup>, Гордана Д. Радосављевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Катедра за Оториноларингологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>4</sup>Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

<sup>5</sup>Катедра за стоматологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>6</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија

Циљ овог истраживања је испитивање имуномодулацијских ефеката екстраката изолованих из ендемских лековитих биљака са територије Србије. Перитонеални леукоцити изоловани из C57BL/6 мишева су у присуству липополисахарида (енгл. *Lipopolysaccharide*, LPS) (0.5µg/ml) 24 сата третирани екстрактима биљака *Alchemilla vulgaris*, *Geranium macrorrhizum* и *Eryngium amethystinum*, у концентрацији 100µg/ml и 200µg/ml. У супернатантима овако третираних ћелија одређене су концентрације цитокина TNF-α, IL-1β и IL-10 ELISA тестом. Екстракти биљака *Alchemilla vulgaris* и *Geranium macrorrhizum* су повећали продукцију проинфламацијских TNF-α и IL-1β, као и антиинфламацијског IL-10 у обе тестиране концентрације. Уочен је дозно зависан ефекат екстракта биљке *Geranium macrorrhizum* на продукцију TNF-α и IL-1β, док је екстракт *Alchemilla vulgaris* показао дозно зависан ефекат само на продукцију TNF-α. Са друге стране, у супернатанту ћелија третираних екстрактом биљке *Eryngium amethystinum* је забележена повећана концентрација само IL-1β, као медијатора инфламације, док је продукција антиинфламацијског IL-10 била битно смањена у поређењу са ћелијама које су активирани LPS-ом. Добијени резултати јасно указују на варијабилне имуномодулацијске ефекте екстракта изолованих из биљака *Alchemilla vulgaris*, *Geranium macrorrhizum* и *Eryngium amethystinum* што оправдава даље испитивање њихове потенцијалне терапијске активности.

Кључне речи: *Alchemilla vulgaris*, *Geranium macrorrhizum*, *Eryngium amethystinum*, имуномодулација

Истраживање је финансирано средствима: међународног пројекта под називом “Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“ (енгл. „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“), сарадња Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р Србије и Народне републике Кине (бр. 06/2018), као и пројекта који финансира Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (бр. ЈП 10/18)

**Имуномодулациски ефекти екстраката котрљана, здравца и вирка**

Александар Арсенијевић<sup>1</sup>, Марија Миловановић<sup>1</sup>, Драгана Арсенијевић<sup>2</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>3</sup>, Yong Li<sup>3</sup> Зора Дајић- Стевановић<sup>4</sup>, Ђорђе Петровић<sup>5</sup>, Сандра Јовичић Милић<sup>5</sup>, Александар Ацовић<sup>6</sup>, Јелена Миловановић<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Катедра за Фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>4</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

<sup>5</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија

<sup>6</sup>Катедра за стоматологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>7</sup>Катедра за Хистологију, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

Анализирани су потенцијални антиинфламацијски ефекти екстраката три биљке са подручја Балкана: вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.), мирисног здравца (*Geranium macrorrhizum*) и котрљана (*Eryngium amethystinum*). Антиинфламацијска активност екстраката наведених биљака је испитана *in vivo* коришћењем мишева соја C57BL/6 којима су интраперитонеално апликовани екстракти (1mg), а након 18 сати проточном цитометријом анализирани фенотипске карактеристике спленецита. Ниједан од тестираних биљних екстраката није утицао на промену процентуалне затупљености CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита, В лимфоцита, макрофага и дендритских ћелија, али су екстракти мирисног здравца и котрљана утицали на повећање процента CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> дендритских ћелија у слезини. Слезине мишева третираних екстрактом вирка садрже већи проценат CD11c<sup>+</sup>IL-1<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup>IL-6<sup>+</sup> ћелија, али та разлика у односу на слезине нетретираних мишева није статистички значајна, док слезине мишева третираних екстрактима котрљана и здравца у поређењу са слезинама нетретираних мишева садрже значајно већи проценат CD11c<sup>+</sup>TNF<sup>+</sup> ћелија. Сва три тестирана екстракта значајно повећавају проценат CD8<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> ћелија у слезини, а екстракт здравца значајно повећава и проценат CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> ћелија. Екстракти вирка и здравца у слезини значајно повећавају проценат регулаторних IL-10<sup>+</sup> дендритских ћелија, а екстракт здравца значајно повећава и проценат регулаторних (CD4<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>) лимфоцита. Екстракт здравца такође повећава и проценат CD11c<sup>+</sup> ћелија које експримирају маркер алтернативне активације, CD206. Прелиминарно истраживање указује на *in vivo* имуномодулаторне активности екстракта здравца које би требало испитати у различитим инфламацијским моделима болести.

Кључне речи: котрљан, вирак, мирисни здравац, имуномодулација, екстракти

Истраживање је финансирано средствима: Сарадња Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р Србије и НР Кине (бр. 06/2018), пројекат под називом “Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана” (енгл. „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“).

Антитуморска активност екстраката биљака са подручја Балкана: ефекти на ћелије мишјег карцинома колона СТ26

Јелена Миловановић<sup>1</sup>, Александар Арсенијевић<sup>2</sup>, Драгана Арсенијевић<sup>3</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>4</sup>, Yong Li<sup>4</sup>, Никола Танић<sup>5</sup>, Татјана Кањевац<sup>6</sup>, Срећко Р. Трифуновић<sup>7</sup>, Сандра Јовичић Милић<sup>7</sup>, Марија Миловановић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра за Хистологију, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Катедра за Фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>5</sup>Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

<sup>6</sup>Катедра за стоматологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>7</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија

У склопу пројекта билатералне сарадње са НР Кином анализиран је потенцијални антитуморски ефекат 14 екстраката изолованих из биљака присутних на подручју Балкана: вирка (*Alchemilla vulgaris* agg.), мирисног здравца (*Geranium macrorrhizum*), котрљана (*Eryngium amethystinum*), ртањског чаја (*Satureja montana* subsp. *kitaibelii*), иве (*Teucrium montanum*), беле имеле (*Viscum album* subsp. *album*), зечијег трна (*Ononis spinosa*), детелине камењарке (*Anthyllis vulneraria*), честославице (*Veronica chamaedrys*), свећице (*Gentiana asclepiadea*), различка (*Centaurea cyanis*), вилиног сита (*Carlina acaulis*), изопа (*Hyssopus officinalis*) и пелина (*Artemisia santonicum*). Потенцијални антитуморски ефекти су испитани на ћелијама мишјег карцинома колона СТ26 коришењем МТТ теста. Екстракти изопа, иве и различка уопште нису испољили цитотоксички ефекат на СТ26 ћелије. Екстракти зечјег трна, имеле и свећице су испољили врло слаб цитотоксички ефекат на СТ26 ћелије. IC<sub>50</sub> вредности ових екстраката су биле веће од 200µg/mL. Слаб цитотоксички ефекат са IC<sub>50</sub> вредностима између 100 и 200µg/mL су испољили екстракти ртањског чаја, честославице, детелине камењарке, вилиног сита, пелина и вирка. Вредности IC<sub>50</sub> мање од 100µg/mL су показали екстракти котрљана и мирисног здравца. Најснажнији цитотоксички ефекат на СТ26 ћелије је испољио екстракт котрљана (IC<sub>50</sub>=81,40±9,53µg/mL).

Прелиминарно истраживање указује на потребу даљег испитивања активних принципа биљке *Eryngium amethystinum* и евентуално *Geranium macrorrhizum* као потенцијалних хемотерапеутика за лечење карцинома колона.

Кључне речи: екстракти биљака са територије Балкана, цитотоксичност, карцином колона, СТ26

Истраживање је финансирано средствима: Сарадња Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р Србије и НР Кине (бр. 06/2018), пројекат под називом “Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“ (енгл. „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“).

**Туморицидни ефекти екстраката ендемских лековитих биљака Србије на мишје малигне меланоците**

Андра Јевтовић<sup>1,2</sup>, Јелена Пантић<sup>1</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>3</sup>, Yong Li<sup>3</sup>, Зора Дајић- Стевановић<sup>4</sup>, Верица В. Јевтић<sup>5</sup>, Ђорђе Петровић<sup>5</sup>, Гордана Д. Радосављевић<sup>1</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Катедра за Оториноларингологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>3</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>4</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

<sup>5</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, 34000 Крагујевац, Република Србија

Екстрати лековитих биљака су значајан извор бројних биоактивних молекула што их чини потенцијално ефикасном терапијском стратегијом у лечењу канцера, укључујући меланом. Циљ истраживања је да се испита цитотоксички потенцијал екстраката изолованих из 14 ендемских биљака Србије на ћелије В16-F1 и В16-F10 варијанте мишјег меланома које одликује различит метастатски потенцијал. Вијабилност малигну меланоцита, изложених 72 сата биљним екстрактима у растућим концентрацијама, процењена је МТТ тестом. Од тестираних екстраката највећу антимеланомску активност су показали екстракти изоловани из биљака *Eryngium amethystinum*, *Alchemilla vulgaris* и *Geranium macrorrhizum*. На основу вредности IC<sub>50</sub> уочено је да В16-F10 варијанта меланома са израженим метастатским потенцијалом је релативно осетљивија на дејство екстракта пореклом из *Eryngium amethystinum* (22.2±14.6µg/ml) и *Geranium macrorrhizum* (89.1±57.6µg/ml) у односу на В16-F1 варијанту меланома са мањим метастатским капацитетом (58.6±30.0 vs. 118.7±67.0 µg/ml). С друге стране, екстракт биљке *Alchemilla vulgaris* је ефикаснији у убијању ћелија В16-F1 (56.5±34.7 µg/ml) него у убијању метастатских меланоцита В16-F10 (88.2±13.0 µg/ml).

На основу добијених прелиминарних резултата цитотоксичности селектованих биљних екстраката са највећим туморицидним потенцијалом, даље ће се дефинисати и испитати биоактивне компоненте циљаних екстраката које показују терапијски значајан антимеланомски ефекат.

Кључне речи: *Eryngium amethystinum*, *Alchemilla vulgaris*, *Geranium macrorrhizum*, цитотоксичност, меланом

Истраживање је финансирано средствима: међународног пројекта под називом "Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана" (енгл. „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“), сарадња Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р Србије и Народне републике Кине (бр. 06/2018), као и пројекта који финансира Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (бр. ЈП 10/18)

**Потенцијални антитуморски ефекти екстракта ендемичних биљних врста Републике Србије на мишијој хелијској линији карцинома дојке**

Милица Димитријевић Стојановић<sup>1</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>2</sup>, Yong Li<sup>2</sup>, Марина Јовановић<sup>3</sup>, Срећко Трифуновић<sup>4</sup>, Верица Јевтић<sup>4</sup>, Невена Гајовић<sup>1</sup>, Милена Јуришевић<sup>5</sup>, Никола Танић<sup>6</sup>, Ружица Лукић<sup>7</sup>, Вељко Марић<sup>7</sup>, Иван Јовановић<sup>1</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>3</sup>Катедра за Оториноларингологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>5</sup>Катедра за Клиничку фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>6</sup>Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

<sup>7</sup>Медицински факултет Универзитета у Источној Сарајеву

Биљке су извор бројних антитуморских супстанци које инхибирају прогресију карцинома. У терапији карцинома дојке данас се комерцијално користе винка алкалоиди изоловани из биљке *Vinca rosea* (винластин, винорелин, винкрестин и виндесин) и таксани изоловани из екстракта биљке *Taxus brevifolia* (паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел). Супстанце биолошког порекла и секундарни метаболити биљака су у различитим фазама испитивања у савременој онкологији. Циљ овог истраживања је да се испитају цитотоксични ефекти екстракта изолованих из 14 биљних врста са подручја Републике Србије на мишијој хелијској линији карцинома дојке (4Т1). Цитотоксички потенцијал биљних екстракта у растућим концентрацијама након 72. часовног излагања ћелија мишијег карцинома дојке процењен је колориметријским МТТ тестом. Испитивани екстракти редукују вијабилност мишијих ћелија карцинома дојке у концентрацији од 200µg/ml. Ћелије мишијег карцинома дојке су најмање осетљиве на екстракт биљне врсте *Centaurea cyanus*. На основу израчунатих IC<sub>50</sub> вредности највећи цитотоксички потенцијал имају екстракти изоловани из биљних врста *Eryngium amethystinum* (42,56±6,43µg/ml), *Carlina acaulis* (61,88±12,07µg/ml) и *Alchemilla vulgaris* (72,12±10,69µg/ml).

Из наведених резултата цитотоксичности новоиспитиваних екстракта може се закључити да екстракти биљних врста *Eryngium amethystinum*, *Carlina acaulis* и *Alchemilla vulgaris* поседују потенцијалан цитотоксички капацитет, што указује да би могли бити кандидати за детаљнија испитивања у антитуморској терапији карцинома дојке.

Кључне речи: *Eryngium amethystinum*, *Carlina acaulis*, *Alchemilla vulgaris*, цитотоксичност, карцином дојке

Ово истраживање је финансирано средствима међународног пројекта под називом „Biological activity of the fraction as well as isolated molecules from widely distributed and locally Balkan endemic plants“.



## Антитуморска својства екстраката биљака са територије Балкана

Сања Јелача<sup>1</sup>, Зора Дајић- Стевановић<sup>2</sup>, Ненад Вуковић<sup>3</sup>, Срећко Трифуновић<sup>3</sup>, Дијана Драча<sup>1</sup>, Никола Танић<sup>1</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>4</sup>, Наста Танић<sup>5</sup>, Сања Мијатовић<sup>1</sup>, Данијела Максимовић-Иванић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

<sup>2</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

<sup>3</sup>Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>5</sup>Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

У оквиру пројекта билатералне сарадње Републике Србије и Народне Републике Кине тестирана су антитуморска својства укупних екстраката изолованих из биљака: ртањски чај (*Satureja montana subsp. kitaibelii*), трава ива (*Teucrium montanum*), вирак (*Alchemilla vulgaris* agg.), бела имела (*Viscum album subsp. album*), зечији трн (*Ononis spinosa*), детелина камењарка (*Anthyllis vulneraria*), честославица (*Veronica chamaedrys*), различак (*Centaurea cyanis*), свећица (*Gentiana asclepiadea*), вилино сито (*Carlina acaulis*), мирисни здравац (*Geranium macrorrhizum*), котрљан (*Eryngium amethystinum*), изоп (*Hyssopus officinalis*) и слатински пелин (*Artemisia santonicum*). Ефекат екстраката испитиван је на хуманим ћелијским линијама тумора дојке МСF-7, меланома А375, карцинома плућа А549 и колона НСТ116, као и ћелијама перитонеалног ексудата миша. Утицај на вијабилност туморских ћелија праћен је сулфородамин (СРБ) и тестом митохондријалне дехидрогеназе (МТТ). Екстракти биљака свећице, различка, вилиног сита и изопа нису редуковали вијабилитет туморских ћелија. Са друге стране екстракти иве, вирка, мирисног здравца и котрљана су показали значајан потенцијал да ограниче раст ћелијске линије карцинома плућа инхибирајући деобу ћелија и индукујући каспазама посредовану апоптозу. Туморицидна активност екстраката детелине камењарке и ртањског чаја је била најснажнија на линији канцера дојке док је пад вијабилности највероватније последица интензивираних аутофагије и смањеног пролиферативног капацитета ћелија. Третмани ћелија испитиваним екстрактима били су праћени смањењем продукције слободних радикала кисеоника/ азота указујући на то да екстракти поседују изванредан антиоксидативни потенцијал али да ове реактивне врсте нису медијатори њихове туморицидне активности. Тестирани екстракти који су испољили антитуморску активност, са изузетком екстракта котрљана, су били у истом опсегу доза нетоксични за ћелије перитонеалног ексудата здравих мишева указујући на селективност према малигну фенотипу.

Кључне речи: Биљни екстракти, цитотоксичност, канцер, биљке са територије Балкана

Истраживање је финансирано средствима: Пројекат међународне научне сарадње између Републике Србије и Народне Републике Кине

**Испитивање цитотоксичности екстраката изолованих из биљака са територије Србије на ћелијској линији мишијег карцинома плућа**

Бојана Симовић Марковић<sup>1</sup>, Shuang-Gang Ma<sup>2</sup>, Yong Li<sup>2</sup>, Александар Ацовић<sup>3</sup>, Срећко Р. Трифуновић<sup>4</sup>, Верица В. Јевтић<sup>4</sup>, Ненад Вуковић<sup>4</sup>, Маријана Касаловић<sup>4</sup>, Милена Вукић<sup>4</sup>, Ђорђе Петровић<sup>4</sup>, Зора Дајић-Стевановић<sup>5</sup>, Сандра Јовичић Милић<sup>4</sup>, Владислав Воларевић<sup>1</sup>, Небојша Арсенијевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центар за молекуларну медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup>Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

<sup>3</sup>Факултет медицинских наука, Департамент за стоматологију, Универзитет у Крагујевцу

<sup>4</sup>Институт за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>5</sup>Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду

У овом истраживању испитивали смо цитотоксичност новоизолованих екстраката из биљака са територије Србије (ртањског чаја, имеле, иве, честославице, детелине камењарке, вилиног сита, *Eryngium amethystinum*, изопа, грмотног корена, пелина, мирисног здравка, различка, линцуре, вирка) на мишијој ћелијској линији карцинома плућа (LLC1), коришћењем МТТ (енгл. 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид) теста.

Резултати су показали да су сви тестирани, новоизоловани екстракти били цитотоксични за ћелије мишијег карцинома плућа при најнижој тестираној концентрацији (1.5625µg/ml). Значајно смањена вијабилност (око 20%) LLC1 ћелија је детектовано 72 сата након третмана са имелом и вирком (6.25µg/ml), указујући на анти-туморски потенцијал ових биљака. Међу свим осталим тестираним екстрактима, IC<sub>50</sub> концентрација за екстракт из биљке *Eryngium amethystinum* је била најнижа (51,17µg/ml).

Новоизоловани екстракти из имеле, вирка и *Eryngium amethystinum* представљају добре кандидате за будућа *in vitro* и *in vivo* тестирања у циљу проналаaska нових терапеутика за лечење карцинома плућа.

Кључне речи: екстракти биљака, цитотоксичност, мишија ћелијској линији карцинома плућа LLC1

Истраживање је финансирано средствима пројекта „Биолошки ефекти екстраката и молекула изолованих из биљака са територије Балкана“.

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

612.015(048)  
577.1/.2(048)

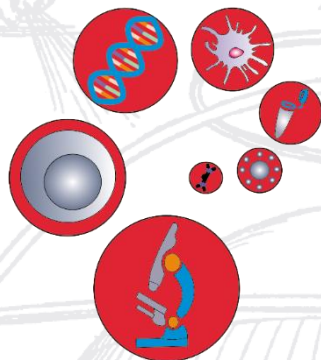
СИМПОЗИЈУМ "Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима" (2019; Крагујевац)

Књига сажетака / Симпозијум Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима, 26. децембар 2019.године, [Крагујевац]; [уредник издања Небојша Арсенијевић]. - Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета, 2019 (Крагујевац:Факултет медицинских наука Универзитета).-18 стр.;24cm

Тираж 50.

ISBN 978-86-7760-143-0

а) Медицинска биохемија - Апстракти б) Молекуларна биологија - Апстракти  
COBISS.SR-ID 282042636



## СИМПОЗИЈУМ

Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима

2019.

Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину

Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија  
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Институт за јавно здравље Крагујевац