

Институт за сагласност
др Ана Д. Обрадовић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Датум доношења:	22.10.2020
Обр. бр.	04
Број	500/5
Година	-
Месец	-

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 14.10.2020. године (одлука број: 460/IX-1) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Ана Д. Обрадовић за стицање звања научни сарадник, за научну област Биологија. На основу приложене документације о научно-истраживачком раду кандидата, сагласно критеријумима за стицање научних звања, утврђеним Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача надлежног Министарства, а у складу са Законом о научно истраживачкој делатности, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци

Др Ана Д. Обрадовић је рођена 14.09.1981. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је у Крагујевцу. Другу крагујевачку гимназију, општи смер, завршила је 2000. године. Школске 2000./2001. године започела је студије на Природно-математичком факултету, смер Биологија, на Универзитету у Крагујевцу. Студије је завршила 2007. године. Дипломски рад под насловом "Редокс статус црвених крвних ћелија у фенилхидразином и сукцесивним крварењем третираним пацовима" урадила је у Лабораторији за физиологију животиња на Институту за биологију и екологију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу и одбранила са оценом 10,00, чиме је стекла звање Дипломирани биолог.

Уписала је школске 2009./2010. године Академске специјалистичке студије на Биолошком факултету, Универзитета у Београду, модул Имунобиологија са микробиологијом. Све испите предвиђене наставним планом и програмом положила је са просечном оценом 10,00. Специјалистички рад под насловом "Имуномодулаторни ефекат оригинално синтетисаних комплекса хидантоина на НСТ-116 ћелијску линију хуманог канцера колоне" урадила је у Лабораторији за ћелијску и молекуларну биологију на Институту за биологију и екологију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу и одбранила са оценом 10,00 на Биолошком факултету Универзитета у Београду, (2012. године) чиме је стекла звање Специјалиста имунобиологије са микробиологијом.

Изабрана је у истраживачко звање истраживача приправника 11.02.2009. године и ангажована на научном пројекту „Центар за предклиничка испитивања активних супстанци“ финансираном од Европске уније, 7 оквирни програм (ФП7).

Докторске академске студије уписала је 2011./2012. године, смер Имунобиологија на Биолошком факултету Универзитета у Београду. Изабрана је у истраживачко звање истраживача сарадника 07.03.2012. године и ангажована на научном пројекту

Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије ИИИ41010 у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу. 08.04.2015. бира се у истраживачко звање истраживач сарадник други пут и ангажована је на научном пројекту Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије ИИИ41010 у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Од априла 2018. године ангажована је на научном пројекту Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије ИИИ45001 у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу („Биомаркери у неуродегенеративним и малигним процесима“, руководилац проф. др Павле Анђус, Биолошки факултет, Универзитет у Београду).

Ана Д. Обрадовић је одбранила докторску дисертацију под називом, „Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина“ 25.09.2020. године на Биолошком факултету Универзитета у Београду. Предмет истраживања докторске дисертације Ане Д. Обрадовић, било је испитивање ефеката новосинтетисаних деривата хидантоина на пролиферативну способност и вијабилитет туморских ћелијских линија хуманог тумора дебелог црева НСТ-116, и хуманог тумора дојке MDA-MB-231, као и утврђивање типа ћелијске смрти (апоптоза, некроза) који индукују и испитивање њиховог ефекта на ћелијски циклус. Утврђен је ефекат деривата хидантоина на капацитет покретљивости туморских ћелија и сугерисана је њихова потенцијална улога у смањењу њихове миграторне и инвазивне способности. Како је оксидативни стрес познат узрок ћелијске смрти, испитивани су нивои реактивних врста кисеоника и азота и сам систем антиоксидативне заштите. Такође, предмет истраживања ове докторске дисертације су била испитивања активности сигналних молекула (JNK, ERK1/2) укључених у смрт и преживљавање ћелија применом имуноблота.

Члан је Друштва физиолога Србије, Српског друштва за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију и Српског биохемијског друштва.

Ана Д. Обрадовић је резултате научно-истраживачког рада објавила у истакнутим међународним научним часописима (M21a – 2 рада), врхунским међународним часописима (M21 – 2 рада), водећим међународним научним часописима (M22 – 4 рада), у међународним научним часописима (M23 – 7 радова), у часопису националног значаја (M53 – 1 рад), саопштени на међународним научним скуповима (M34 – 24 саопштење) и националним научним скуповима (M64 – 8 саопштења), што укупно чини 48 библиографске јединице.

Б. Библиографија

Ана Д.Обрадовић се успешно бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за експерименталну физиологију, Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, где је овладала савременим биохемијским и молекуларно-биолошким техникама. У току свог научно-истраживачког рада стекла је основна теоријска знања и укључила се у експериментална истраживања из области ћелијске биологије и молекуларне физиологије.

У оквиру научно-истраживачког рада, осим испитивања директно везаних за тему своје докторске дисертације, спроводила је истраживања везана и за испитивање ефекта

акутног третмана хипоксијом, интерлеукином 6 (IL-6) и кадмијумом на ћелијским културама хуманог хориокарцинома. Испитивала је цитотоксични ефекат и антитуморско деловање Вionys-овог препарата „Олиго грожђе“, етанолног екстракта комине и екстракта вина, на ћелијским линијама карцинома колона НСТ-116 и SW-480, као и цитотоксични ефекат етил-ацетатног, хлороформског и ацетонског екстракта корена биљке *Onosma visii*, као и метанолног екстракта цвета, листа, стабла и корена биљке *Eryngium serbicum* на ћелијским линијама хуманог канцера колона (НСТ-116 и SW-480) и дојке MDA-MB-231.

1. Докторска дисертација (M71)

6 бодова

Ана Д. Обрадовић „Молекуларни механизми антитуморске активности новосинтетисаних 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантонна“, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, 2020.

2. Списак научних радова

2.1. Научни радови публиковани у међународним часописима (M20)

Научни радови публиковани у међународним часописима изузетних вредности (M21a)

10 + 8,33 = 18,33 бодова

2.1.1. Nenad L. Vukovic, Ana D Obradovic, Milena D Vukic, Danijela Jovanovic, Predrag M Djurdjevic. Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines. Food Research International (2018) 106, 71-80. doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.056 ISSN: 0963-9969. IF = 4,196 за 2017. годину, 11/133; област: Food Science & Technology. Категорија: M21a; Број цитата (без самоцитата): 11, 10 бодова

2.1.2. Milena D Vukic, Nenad L Vukovic, Gorica T Djelic, Ana Obradovic, Miroslava M Kacinova, Snezana Markovic, Suzana Popovic, Dejan Baskic. Phytochemical analysis, antioxidant, antibacterial and cytotoxic activity of different plant organs of *Eryngium serbicum* L. Industrial Crops & Products (2018) 115, 88-97. doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.02.031 ISSN: 0926-6690. IF = 4,419 за 2018. годину, 7/89; област: Agronomy. Категорија: M21a; Број цитата (без самоцитата): 5, 10 бодова. Нормирано на 8 аутора – 8,33 бодова

Научни радови публиковани у врхунским међународним часописима (M21)

6,66 + 8 = 14,66 бодова

2.1.3. **Obradović A, Matić M, Ognjanović B, Đurđević P, Marinković E, Ušćumlić G, Božić B, Božić Nedeljković B.** Antiproliferative and antimigratory effects of 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-5-phenylhydantoin derivatives in human breast cancer cells. Saudi Pharmaceutical Journal (2020) 28(3), 246-254. doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.003 ISSN: 1319-0164. IF = 3.528 за 2019. годину, 75/270; област: Pharmacology & Pharmacy. Категорија: M21; Број цитата (без самоцитата): 0, 8 бодова. Нормирано на 8 аутора – 6,66 бодова

2.1.4. **Milena D. Vukic, Nenad L. Vukovic, Ana Obradovic, Milos Matic, Maja Djukic, Edina Adovic.** Redox status, DNA and HAS binding study of naturally occurring naphthoquinone derivatives. EXCLI Journal (2020) 19, 48-70. dx.doi.org/10.17179/excli2019-1859 ISSN: 1611-2156. IF = 2,913 за 2019. годину, 24/93; област: Biology. Категорија: M21; Број цитата (без самоцитата): 0, 8 бодова.

Научни радови публиковани у истакнутим међународним часописима (M22)

5 + 4,17 + 5 + 3,57 = 17,74 бодова

2.1.5. **Obradović A, Žižić J, Trišović N, Božić B, Ušćumlić G, Božić B, Marković S.** Evaluation of anti-oxidative effects of twelve 3-substituted-5,5-diphenylhydantoins on human colon cancer cell line HCT-116. Turk J Biol (2013) 37(6), 741-747. doi:10.3906/biy-1302-15 ISSN:1300-0152. IF = 1,156 за 2013. годину, 51/85; област: Biology. Категорија: M22; Број цитата (без самоцитата): 2, 5 бодова.

2.1.6. **Milena Vukić, Nenad Vuković, Ana Obradović, Suzana Popović, Milan Zarić, Predrag Đurđević, Snežana Marković, Dejan Baskić.** Naphthoquinone rich *Onosma visianii* Clem (Boraginaceae) root extracts induce apoptosis and cell cycle arrest in HCT-116 and MDA-MB-231 cancer cell lines. Natural Product Research (2018) 32(22), 2712-2716. doi.org/10.1080/14786419.2017.1374271 ISSN: 1478-6419. IF = 1,734 за 2018. годину, 37/71; област: Chemistry, Applied. Категорија: M22; Број цитата (без самоцитата): 4, 5 бодова. Нормирано на 8 аутора – 4,17 бодова

2.1.7. **Seklic Dragana S, Obradovic Ana D, Stankovic Milan S, Zivanovic Marko N, Mitrovic Tatjana Lj, Stamenkovic Slavisa M, Markovic Snezana D.** Proapoptotic and Antimigratory effects of Pseudoevernia furfuracea and Platismatia glauca on Colon Cancer Cell Line. Food Technology and Biotechnology, (2018), 56(3), 421-430. doi: 10.17113/ftb.56.03.18.5727 ISSN: 1330-9862. IF = 1,836 за 2018. годину, 69/135; област: Food Science & Technology. Категорија: M22; Број цитата (без самоцитата): 2, 5 бодова.

2.1.8. **Obradović A, Matić M, Ognjanović B, Vuković N, Vukić M, Đurđević P, Ušćumlić G, Božić B, Božić Nedeljković B.** Anti-Tumor Mechanisms of Novel 3-(4-Substituted Benzyl)-5-Isopropyl-5-Phenylhydantoin Derivatives on Human Colon Cancer Cell Line. Anti-cancer Agents Med Chem (2019) 19(12), 1491-1502. doi: 10.2174/1871520619666190425180610 ISSN: 1871-

5206. IF = 2.418 за 2018. годину, 33/61; област: Chemistry, Medicinal. Категорија: M22; Број цитата (без самоцитата): 0, **5 бодова**. Нормирано на 9 аутора – **3,57 бодова**.

Научни радови публиковани у међународним часописима (M23)

$3 + 3 + 3 + 2,5 + 2,14 + 1,25 + 2,5 = 17,39$ бодова

- 2.1.9. Marković SD, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS, Spasić MB.** Glutathione Status in the Blood of Rats After Reticulocytosis Induced by Phenylhydrazine and Bleeding. Arch Biol Sci 2010, 62: 589-594. doi.org/10.2298/ABS1003589M ISSN: 0354-4664. IF = 0,356 за 2010. годину, 77/86; област: Biology. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 0, **3 бода**.
- 2.1.10. Marković SD, Žižić JB, Obradović AD, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS, Spasić MB.** Energy production and redox status of rat red blood cells after reticulocytosis induced by various treatments. Acta Biol Hung (2011), 62/2: 122-132. doi.org/10.1556/abiol.62.2011.2.2 ISSN: 0236-5383. IF = 0,593 за 2011. годину, 68/85; област: Biology. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 1, **3 бода**.
- 2.1.11. Marković SD, Djačić DS, Cvetković DM, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ.** Effects of acute in vivo cisplatin and selenium treatment on hematological and oxidative stress parameters in red blood cells of rats. Biol Trace Elem Res (2011), 142, 660–670. DOI 10.1007/s12011-010-8788-9. ISSN: 0163-4984. IF = 1,923 за 2011. годину, 206/290; област: Biochemistry & Molecular Biology. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 11, **3 бода**.
- 2.1.12. Trišović N, Božić B, Obradović A, Stefanović O, Marković S, Čomić Lj, Božić B, Ušćumlić G.** Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-diphenylhydantoin as potential antiproliferative and antimicrobial agents. J Serb Chem Soc (2011), 76: 1597-1606. doi.org/10.2298/JSC110314143T ISSN:0352-5139. IF = 0,879 за 2011. годину, 103/154; област: Chemistry, Multidisciplinary. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 8. **3 бода**. Нормирано на 8 аутора – **2,5 бодова**.
- 2.1.13. Marković SD, Žižić JB, Djačić DS, Obradović AD, Ćurčić MG, Cvetković DM, Đorđević NZ, Ognjanović BI, Štajn AŠ.** Alteration of oxidative stress parameters in red blood cells of rats after chronic in vivo treatment of cisplatin and selenium. Arch Biol Sci 2011, 63: 991-999. ISSN: 0354-4664. IF = 0,360 за 2011. годину, 76/85; област: Biology. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 4, **3 бода**. Нормирано на 9 аутора – **2, 14 бодова**.
- 2.1.14. Mitrovic Tatjana Lj, Stamenkovic Slavisa M, Cvetkovic Vladimir J, Radulovic Niko S, Mladenovic Marko Z, Stankovic Milan S, Topuzovic Marina D, Radojevic Ivana D, Stefanovic Olgica D, Vasic Sava M, Comic Ljiljana R, Seklic Dragana S, Obradovic Ana D, Markovic Snezana D.** Contribution to the Knowledge of the Chemical Composition and Biological Activity of the Lichens *Cladonia foliacea* H u d s. (Wild.) and *Hypogymnia physodes* (L.) (Article) OXIDATION COMMUNICATIONS, (2015), 38(4A), 2016-2032. ISSN: 0209-

4541. IF = 0.489 за 2015. годину, 144/163; област: Chemistry, Multidisciplinary. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 3, 3 бода. Нормирано на 14 аутора – 1,25 бодова.

2.1.15. Milutinovic Milena G, Vasic Sava M, Obradovic Ana D, Zuher Aida, Jovanovic Milena M, Radovanovic Milijana, Comic Ljiljana R, Markovic Snezana D. Phytochemical Evaluation, Antimicrobial and Anticancer Properties of New „Oligo Grapes“ Supplement. Natural Product Communications, (2019), 14(6): 1-9. doi.org/10.1177/1934578X19860371 ISSN: 1934-578X. IF = 0,468 за 2019. годину, 144/163; област: Chemistry, Medicinal. Категорија: M23; Број цитата (без самоцитата): 1, 3 бода. Нормирано на 8 аутора – 2,5 бодова.

2.2. Научни радови публиковани у националним часописима (M53)

1 бод

2.2.1. Marković SD, Đačić DS, Cvetković DM, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS, Spasić MB. Effects of acute treatment of vitamin C on redox and antioxidative metabolites in plasma and red blood cells of rats. Kragujevac J Sci 2010, 32: 109-116. ISSN: 1450-9636 Категорија: M53; Број цитата (без самоцитата): 7, 1 бод.

3. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

24 x 0,5 = 12 бодова

3.1. Obradović A, Aleksić S, Vukajlović MDj, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Spasić MB, Marković SD. Redox status in red blood cells of phenylhydrazine and bleeding treated rats. XI Congress of Hematology with International Participation, Novi Sad, September 2007. Bulletin of Hematology 35(3): 119. ISSN 0354-7949.

3.2. Aleksić S, Obradović A, Vukajlović MDj, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Spasić MB, Marković SD. Antioxidative enzyme activities in red blood cells of phenylhydrazine and bleeding treated rats. XI Congress of Hematology with International Participation, Novi Sad, September 2007. Bulletin of Hematology 35(3): 118. ISSN 0354-7949.

3.3. Nikolić D, Todorović I, Obradović A, Đorđević N, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Marković SD. Antioxidative enzyme activities in red blood cells of cisplatin, vitamin C and selenium co-treated rats. X Congress of Romanian Society of Physiological Sciences, June, 2008, Cluj-Napoca, Romanian, Oxidative Stress in Medicine 18, P132.

3.4. Todorović I, Nikolić D, Obradović A, Đorđević N, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Žikić RV, Saičić ZS, Marković SD. Oxidative stress in plasma and red blood cells of cisplatin, vitamin C and selenium co-treated rats. X Congress of Romanian Society of Physiological Sciences, June, 2008, Cluj-Napoca, Romanian. Oxidative Stress in Medicine 18, P198.

- 3.5. Đuričić D, Đačić D, Obradović A, Đorđević N, Ognjanović B, Štajn A, Žikić R, Saičić Z, Marković S. Redox status in plasma and red blood cells of cisplatin, vitamin C and selenium co-treated rats. X Congress of Romanian Society of Physiological Sciences, June. 2008, Cluj-Napoca, Romanian, Oxidative Stress in Medicine 18, P62.
- 3.6. Obradović A, Žikić M, Đorđević N, Ognjanović B, Štajn A, Marković S. Effects of chronic co-treatment of cisplatin and selenium on redox status in red blood cells of rats. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation "Current trends in physiological sciences", September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract p195.
- 3.7. Žižić J, Cvetanović A, Radulović A, Đačić D, Obradović A, Ognjanović B, Štajn A, Marković S. Effects of chronic treatment of cisplatin and selenium on antioxidative enzyme activities in red blood cells of rats. 2nd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation "Current trends in physiological sciences", September 17-20, 2009, Kragujevac, Serbia, Abstract p199.
- 3.8. Obradović A, Trišović N, Božić B, Stefanović O, Marković S, Čomić Lj, Božić B, Ušćumlić G. Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-diphenylhydantois as potential antiproliferative and antimicrobial agents. Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research". (2011) Kragujevac, Serbia, September BOOK OF ABSTRACTS p14. ISBN 978-86-7760-064-8
- 3.9. Žižić JB, Ćurčić MG, Obradović AD, Mrkalić E, Matović Z, Ćendić M, Djurdjević P, Živić D, Marković SD. Evaluation of antiproliferative activity of new palladium complexes and mechanism of cell death on HCT-116 and MDA-MB-231 cell lines. Scientific Conference with International Participation "Preclinical Testing of Active Substances and Cancer Research", Kragujevac 2011, p13. ISBN 978-86-7760-064-8.
- 3.10. Obradović A, Žižić J, Božić B, Trišović N, Ušćumlić G, Božić B. Antiproliferative, antioxidative effects of 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-5-phenylhydantion on human colon cancer cell line HCT-116. Third Congress REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease. (2015) Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.8.
- 3.11. Obradović A, Matić M, Ušćumlić G, Božić B. Antiproliferative, antioxidative and promigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantion in human breast cancer cell line MDA-MB-231. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. (2016) Belgrade, Serbia. Proceedings November 18, BOOK OF ABSTRACTS p.141.
- 3.12. Matić M, Miloš, Obradović D. Ana, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Neuropeptide Y induces nitrosative stress and inhibits

migration in human choriocarcinoma cell line JEG 3. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference. Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. 18. november, Belgrade (2016), Serbia, proceedings, p.133.

3.13. Vukić Milena, Obradović Ana, Kacaniova Miroslava, Vuković Nenad, Marković Snežana. Eryngium serbicum as new source of cytotoxic and antibacterial agents. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference. Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Filed, 18 November, Belgrade, Serbia, proceedings, 2016, p.161-163. ISBN: 978-86-7220-081-2.

3.14. Matić M, Obradović A, Paunović M, Milošević M, Ušćumlić G, Božić B, Ognjanović B, Saičić Z. Antiproliferative, antioxidative and antimigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantion in human choriocarcinoma cell line JEG-3. New Persectives in Physiological research- young investigator forum. (2017) Subotica, Serbia, May 25-27, BOOK OF ABSTRACTS p.17.

3.15. Obradović A, Matić M, Ognjanović B, Ušćumlić G, Božić B. The redox status and migratory potential of newly synthesised hydantoin derivatives 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantion in human colon cancer cell line HCT-116. FEBS JOURNAL (2017) 284: 272-272.

3.16. Matic Milos M, Obradovic Ana D, Paunovic Milica G, Milosevic Marija D, Ognjanovic Branka I, Saicic Zorica S. Neuropeptide Y stimulates proliferation and inhibits migration capacity by downregulating iNOS gene expression in human trophoblast cell line JEG-2. FEBS JOURNAL (2017) 284: 272-273.

3.17. Matić M. Miloš, Paunović G. Milica, Obradović D. Ana, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Bimodal effects of neuropeptide Y on migration capacity and invasion potential of human choriocarcinoma cell line JEG-3. First Congress of Molecular Biologists of Serbia. Belgrade, Serbia, 2017, September 20-22, ABSTRACT BOOK, p. 151. ISBN: 978-86-7078-136-8

3.18. Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Milošević D. Marija, Ušćumlić Gordana, Božić Biljana, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Antiproliferative, antioxidative and antimigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantoin in human choriocarcinoma cell line JEG-3. Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research - Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27, 2017, ABSTRACT BOOK, P17, p.83.

- 3.19. **Obradović A, Matić M, Božić B, Ognjanović B, Đurđević P, Ušćumlić G, Božić Nedeljković B.** Antitumor effects of newly synthesized 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-phenylhydantoin derivatives on human breast cancer cell line MDA-MB-231. Fourth Congress, Challenges in Redox Biology. (2018) Belgrade, Serbia, September 28-30, BOOK OF ABSTRACTS P.53.
- 3.20. **Milena Vukić, Ana Obradović, Miloš Matić, Nenad Vuković.** Prooxidative effects of shikonin derivatives in human breast cancer cell line MDA-MB-231. Serbian Biochemical Society, Eight Conference. Novi Sad, 2018., p.195-196. ISBN: 978-86-7220-096-6.
- 3.21. **Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Jevtić V. Verica, Trifunović R. Srećko, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica.** Antiproliferative effects of platinum(IV) complexes with some esters of ethylenediamine-n,n'-di-s,s-(2,2'-dibenzyl)acetic acid on choriocarcinoma cell line JEG-3. Forth congress of physiological sciences of Serbia with international participation. Faculty of medicine, Niš, Serbia, 2018, September 19-23, p. 140. ISBN:978-86-900597-0-6.
- 3.22. **Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica.** The effects of different circulating levels of neuropeptide Y on survival ratio and proliferation index of human trophoblast cell line JEG-3. Forth congress of physiological sciences of Serbia with international participation. Faculty of medicine, Niš, Serbia, 2018, September 19-23, p. 141. ISBN:978-86-900597-0-6.
- 3.23. **Obradović D. Ana, Matić M. Miloš, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Božić Đ. Bojan, Ušćumlić S. Gordana, BožićNedeljković Đ. Biljana.** Antiproliferative and anti-invasive effects of newly synthesized 3-(4-substitutedbenzyl)-5 isoprpoyl-5-phenylhydantoin derivates on human breast cancer cell line MDA-MB-231. Forth congress of physiological sciences of Serbia with international participation. Faculty of medicine, Niš, Serbia, 2018. September 19-23, p. 139. ISBN: 978-86-900597-0-6.
- 3.24. **Milena Vukic, Ana Obradovic, Milos Matic, Edina Avdovic, Nenad Vukovic.** Prooxidative effects, DNA and HSA binding of naphthoquinone derivatives. 6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium. Athens, Greece, September 5-6, 2019, Book of abstract P097, p 138.
4. Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)
- 8 x 0,2 = 1,6 бода
- 4.1. **Marković S, Žižić J, Obradović A, Đačić D, Ognjanović B, Štajn A, Petronijević M, Saičić Z, Spasić M.** Retikulociti kao jednostavan model sistem za proučavanje redoks procesa u

mitohondrijama. uporedni pregled različitih tretmana korišćenih za izazivanje retikulocitoze kod pacova. Mitohondrije i slobodni radikali, Beograd, 21. septembar 2009. Knjiga sažetaka P11.

4.2. Ana Obradović, Jovana Žižić, Anika Radulović, Emina Mrkalić, Zoran Matović, Snežana Marković. Poremećaj redoks statusa kao odgovor na efekat paladijuma i paladijumskih kompleksa na ćelijske linije humanog karcinoma HCT-116 i MDA-MB-231. Prvi Kongres „Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini- perspektive“, Beograd, 24. Septembar 2011. P2 ISBN 978-86-912893-1-7

4.3. Jovana Žižić, Ana Obradović, Anika Radulović, Verica Glodović, Gordana Radić, Srećko Trifunović, Snežana Marković. Oksidativni stres kao odgovor na efekat cisplatinе i butilipentilestara (S,S)-etilendiamin-N',N'-di-2-propanske kiseline i odgovarajućih platina (IV) kompleksa na ćelijske linije humanog karcinoma HCT-116 i MDA-MB-231. Prvi Kongres „Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini- perspektive“, Beograd, 24. Septembar 2011. P22 ISBN: 978-86-912893-1-7

4.4. Hmuda, N. Trišović, B. Božić, A. Obradović, B. Božić, G. Ušćumlić. Odnos strukture i antiproliferativne aktivnosti 3-(4-supstutuisanih benzil)-5,5-difenil i 3-(4-supstutuisanih benzil)-5-alkil-5-fenilhidantoina. 50. savetovanje srpskog hemijskog društva. Beograd, Srbija. Kratki izvod radova 2012. OH P14.

4.5. Hmuda S, Trišović N, Božić B, Obradović A, Rogan J, Poleti D, Božić B, Ušćumlić G. Sinteza, strukturna i biološka karakterizacija 3-benzil-5-etil-5-fenilhidantoina kao potencijalnog antiproliferativnog agensa. 50. savetovanje srpskog hemijskog društva. Beograd, Srbija. Kratki izvod radova 2012. 156.

4.6. Obradović A, Žižić J, Trišović N, Božić B, Ušćumlić G, Božić B, Marković S. Antioksidativni efekat originalno sintetisanih kompleksa hidantoina na HCT-116 ćelijsku liniju humanog kancera kolona. Drugi kongres “Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina”. (2013) Niš, 28. Septembar pp 44. ISBN: 978-86-912893-2-4.

4.7. Jovana Žižić, Ana Obradović, Nenad Vuković, Slobodan Sukdolak, Snežana Marković. Efekti flavonoida izolovanih iz propolisa na redoks status ćelijskih linija humanog karcinoma kolona i dojke. Drugi kongres “Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina”. Nis, 28. September 2013. pp 34. ISBN: 978-86-912893-2-4.

4.8. Ana Obradović, Milan Stanković, Jovana Žižić, Dragana Šeklić, Tatjana Mitrović, Slaviša Stamenković, Vladimir Cvetković, Snežana Marković. Citotoksično i antioksidativno dejstvo lišajeva Cladonia foliacea i Hypogimnia physoides na HCT-116 ćelijsku liniju humanog kancera kolona. Drugi kongres “Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina”, Nis, 28. September 2013. pp 43. ISBN: 978-86-912893-2-4.

В. Приказ радова

1. Приказ докторске дисертације

Предмет докторске дисертације **Ане Д. Обрадовић** је испитивање антитуморског механизма 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина према ћелијској линији хуманог тумора дебелог црева, НСТ-116, и ћелијској линији хуманог тумора дојке, MDA-MB-231. Ћелије су третиране дериватима хидантоина у распону концентрација од 0,1 μM до 100 μM , током 24, 48 и 72 сата. Након третмана вршена је процена степена пролиферације, присуства апоптозе, анализа ћелијског циклуса, одређивана је активност каспаза, процењиван је оксидативно/антиоксидативни статус, производње нитрита и способности миграције/потенцијал инвазије, као ниво експресије гена за iNOS, COX-2 и MMP-9. Такође, предмет истраживања ове докторске дисертације је и испитивање улоге активности сигналних молекула укључених у смрт и преживљавање ћелија применом имуноблот анализе.

Представљен је процес туморогенезе и поремећаја у регулацији ћелијског циклуса који се налази у основи патогенезе широког спектра поремећаја, од неуродегенеративних обољења до малигнух тумора и дат је преглед развојних фаза тумора дебелог црева, најчешћег малигнуог тумора. Многобројне генетске, физиолошке и епидемиолошке студије упућују на чињеницу да је за настанак тумора дебелог црева одговорна сложена интеракција наследних чинилаца и фактора спољашње средине. Детаљно је описан процес настанка тумора дојке, као најчешћег малигнуог тумора код жена широм света. Представљен је имунски одговор против тумора, као и ћелијски циклус и апоптоза. Настанак тумора, раст и метастатска прогресија су сложени процеси који, да би били успешни, захтевају висок степен ћелијске пластичности. Један од најзначајнијих аспеката туморског ткива је способност његових ћелија да ефикасно избегну деловање имунских механизма организама, иако трансформисано туморско ткиво поседује нове антигене који имају одређени имуногени потенцијал. Детаљније је описан процес регулације инфламације и инвазије и метастаза туморских ћелија. Циклооксигеназа (COX) је ензим одговоран за формирање важних биолошких медијатора, међу којима су простагландини, простаглицлини и тромбосани. Фармаколошка инхибиција COX-а доводи до смиривања клиничких симптома инфламације и осећаја бола. Смањен ниво апоптозе или резистенција ћелија на програмирану ћелијску смрт има значајну улогу у туморогенези. Миграција ћелија је од суштине важности за успостављање и одржавање одговарајуће организације организма. Представља физиолошки механизам одржавања ткивне хомеостазе, и репарације којом се ћелија адаптира на различите услове током свог живота. У наставку поглавља, представљен је оксидативни и антиоксидативни метаболизам. Реактивни молекули су медијатори интрацелуларних сигналних каскада и регулације генске експресије, а регулишу и ћелијски циклус и апоптозу, контролишу активацију имунског система и учествују у одбрани од инфективних агенаса. Даље су представљени

физиолошки активни деривати хидантоина и веза између њихове структуре и биолошке активности. Детаљни структурни и фармаколошки подаци олакшавају разумевање утицаја структуре на биолошку активност и омогућава моделовање нових деривата хидантоина са унапређеном антипролиферативном активношћу и смањеним бројем неповољних споредних ефеката.

Биокомпатибилност испитиваних деривата хидантоина, мерена степеном пролиферације ћелијске линије нормалних хуманих фибробласта плућа, MRC-5 је испитана. Потом је испитан антипролиферативни ефекат деривата хидантоина према HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Даље је одређен утицај испитиваних деривата хидантоина на активност лактат дехидрогеназе у HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијама, као показатеља цитотоксичности. Серија деривата 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенил хидантоина у концентрацијама од 0,01 μM до 100 μM у сва три испитивана временска третмана (24 h, 48 h и 72 h) показала је антипролиферативни ефекат према обе коришћене ћелијске линије. Сви синтетисани деривати ове серије хидантоина показали су интензивнију антипролиферативну активност у односу на полазни дериват 0 након продуженог третмана (72 сата). Деривати 3 и 4 показали су најјачи антипролиферативни ефекат према ћелијама тумора дебелог црева у читавој серији испитиваних деривата, док је дериват 4 са хлоро-супституентом показао најјачи антипролиферативни ефекат према ћелијама тумора дојке. Запажа се већа осетљивост HCT-116 ћелија на третман испитиваним дериватима, у односу на ефекте према MDA-MB-231 ћелијама.

Применом проточне цитометрије испитан је утицај деривата хидантоина на индукцију апоптозе, застој у ћелијском циклусу и утицај на активацију каспаза. Дејство одабраних синтетисаних деривата хидантоина (0, 3 и 4) према испитиваним туморским ћелијама има највећи потенцијал и огледа се у способности да индукују апоптозу и инхибирају прогресију ћелијског циклуса. Поређењем ефеката према испитиваним ћелијским линијама, запажа се већа осетљивост MDA-MB-231 ћелија на испитиване третмане у односу на HCT-116 ћелије. Дериват 4 показао је најизраженији про-апоптотски ефекат након 72 сата третмана MDA-MB-231 ћелија у односу на ефекат третмана другим дериватима, као и у поређењу са ефектима свих одабраних деривата према HCT-116 ћелијама.

Потом је показан утицај испитиваних деривата на продукцију реактивних врста кисеоника и азота од стране туморских ћелија, као и ниво антиоксидативне заштите. Промене концентрације параметара оксидативног/антиоксидативног статуса у туморским ћелијама су биле значајне након третмана испитиваним дериватима хидантоина у концентрацијама од 0,01 μM до 100 μM у све три испитиване временске тачке. Након третмана региструје се статистички значајан пораст нитрита и интензивно смањење концентрације супероксид анјон радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Концентрација GSH и GSSG, као

параметара антиоксидативне заштите, се мења и указује значајни антиоксидативни потенцијал испитиваних деривата хидантоина према испитиваним туморским ћелијама.

Испитан је миграторни потенцијал туморских ћелија и утицај одабраних деривата хидантоина на експресију гена од значаја за туморогенезу, *iNOS*, *COX-2* и *MMP-9*, као и утицај на активност сигналних молекула укључених у смрт и преживљавање ћелија.

Испитивани деривати хидантоина који су показали најбољу антипролиферативну активност **0**, **3** и **4** у концентрацијама 1 μM и 10 μM у сва три временска третмана су успорили и миграцију туморских ћелија. Миграциони потенцијал туморских ћелија је кључни аспект развоја тумора стога је управо ово један од циљева у различитим антитуморским стратегијама. Третман испитиваним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**) смањено је капацитет миграције НСТ-116 ћелија. Третман концентрацијом од 1 μM одабраних деривата изазвао је јачу инхибицију миграционог капацитета ћелија у поређењу са резултатом након третмана вишом концентрацијом (10 μM). Овај ефекат може бити узрокован различитим путевима који су укључени у процесе покретљивости ћелија, а то су значајно смањен ниво ROS-а и прекомерна продукција NO индукована *iNOS*-ом присутним у третираним ћелијама.

Експресиони нивои гена за индуцибилну азот оксид синтетазу (*iNOS*), су повећани под деловањем одабраних деривата хидантоина (**0**, **3** и **4**) у концентрацијама 1 μM и 10 μM током третмана у трајању од 72 сата. Ниво експресије *COX-2* гена који је укључен у регулацију миграционих и инвазивних способности туморских ћелија, је смањен након третмана испитиваних туморских ћелија одабраним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**). Овај резултат указује да је један од механизма антитуморског деловања ових деривата смањење нивоа експресије *COX-2*, који је у вези са уоченим смањеним капацитетом инвазије третираних туморских ћелија. Након продуженог третмана (72 сата) одабраним дериватима хидантоина (**0**, **3** и **4**) у концентрацијама 1 μM и 10 μM дошло је до смањења нивоа експресије *MMP-9* у испитиваним ћелијама. Имајући у виду да *MMP-9* игра важну улогу у прогресији тумора дојке, односно инвазивности ћелија тумора дојке, добијени резултати указују на потенцијал ових деривата у смањењу капацитета инвазије MDA-MB-231 ћелија.

Испитивани деривати (**3** и **4**) показали су интензиван антипролиферативни и про-апоптски ефекат на MDA-MB-231 ћелије у односу на дериват **0**. Имајући у виду да JNK сигнални пут представља један од есенцијалних механизма регулације ћелијског циклуса и преживљавања, можемо закључити да се антитуморски механизам испитиваних деривата хидантоина заснива на интеракцији са JNK сигналном каскадом. Показано је да добијена диференцијална комбинација активације JNK киназа погодује унапређеним антитуморским својствима синтетисаних деривата. Испитивањем дејства одабраних деривата на однос фосфорилисане и тоталне форме ERK1/2 киназе код НСТ-116 ћелија, показано је да постоји значајно смањење односа ове две форме киназа ERK1/2 у готово

свим испитиваним концентрацијама у односу на контролне вредности, што доводи до закључка да третман испитиваним дериватима значајно снижава сигналну каскаду посредовану ERK сигналним путем.

2. Приказ научних радова

2.1. Приказ научних радова из категорије M20

Приказ радова из категорије M21a

Рад 2.1.1. У овом раду изоловано је и структурно окарактерисано једанаест флавоноида из прополиса и испитана је њихова цитотоксичност, ефекат на индукцију апоптозе, као и антиоксидативна активност према ћелијским линијама канцера дебелог црева и канцера дојке. Резултати су показали да је шест изолованих флавоноида показало цитотоксичан ефекат на обе ћелијске линије, са тим да је значајнији ефекат примећен након третмана НСТ-116 ћелија ($IC_{50} 72 \text{ h}$, $66 \mu\text{M}$). Након третмана од 72 h лутеолин је показао најјачи апоптотски потенцијал на обе ћелијске линије. Мирицерин је показао селективност према MDA-MB-231 ћелијама. Третман лутеолином и галангином показао је прооксидативна својства након 24 h у НСТ-116 ћелијама, док је третман мирицетином исти ефекат изазвао у MDA-MB-231 ћелијама. Остали тестирани флавоноиди су показали антиоксидативни ефекат након третмана од 72 h на обе ћелијске линије, смањујући концентрацију супероксид анјон радикала и нитрита. На основу примећеног значајног цитотоксичног и проапоптотског ефекта као и утицај испитиваних флавоноида на редокс статус у тестираним хуманим ћелијским линијама канцера дебелог црева и дојке можемо закључити да тестирани флавоноиди могу бити погодни кандидати за развој нових лекова у борби са канцером.

Рад 2.1.2. У овом раду први пут је одређен састав биоактивних конституената и испитана је антиоксидативна, антибактеријска и цитотоксична активност метанолних екстраката цвета, листа, стабла и корена биљке *Eryngium serbicum*. Употребом LC-ESI-MS/MS технике, квантификована су 22 биоактивна једињења присутна у екстрактима. У екстрактима цвета и стабла као најзаступљенија компонента идентификована је хлорогенична киселина ($2704.23 \mu\text{g/g}$ и $1813.13 \mu\text{g/g}$, редом), док је као најдоминантније једињење у екстрактима листа и корена окарактерисана рузмарична киселина ($869.65 \mu\text{g/g}$ и $6467.69 \mu\text{g/g}$, редом). Сви испитивани екстракти су показали јако висок садржај укупних фенолних једињења (изражен као mg GAE/g), флавоноида (изражен као mg RUE/g), флавонола (изражен као mg RUE/g) и укупних фенолних киселина (изражен као mg CAE/g). Резултати испитивања антиоксидативне активности применом различитих тестова показали су да сви екстракти показују значајну антиоксидативну активност. Са изузетком слабе активности коју су показали екстракт стабла према сојевима *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis*, и екстракти листа и стабла према соју *Escherichia coli*, екстракти су генерално показали и значајну антибактеријску активност. Екстракти цвета, листа и стабла показали су селективну цитотоксичност према тестираним ћелијским линијама канцера, без ефеката на нормалној ћелијској линији MRC-5. Након третмана од 72 h сви испитивани екстракти су показали јак цитотоксични ефекат према НСТ-116, SW-

480 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Резултати проточне цитометрије показују да сви екстракти индукују апоптозу као примарни начин ћелијске смрти и заустављање ћелијског циклуса.

Приказ радова из категорије M21

Рад 2.1.3. У овом раду први пут је испитана серија синтетисаних деривата 3-(4-супституисаних бензил)-5-изопропил-5-фенилхидантоина њихов антипролиферативни и антимиграторни потенцијал. Антитуморски механизми испитиваних деривата хидантоина испитивани су на ћелијској линији хуманог тумора дојке MDA-MB-231. Ћелије су третиране различитим концентрацијама једињења (од 0,01 μM до 100 μM) током 24 сата и 72 сата. Индекс пролиферације, концентрација нитрита, проценат ћелија у апоптози и миграторни капацитет су параметри који су праћени. Потенцијал ћелијске инвазије испитиван је мерењем нивоа експресије гена MMP-9 и COX-2. Сва испитивана једињења испољавају дозну и временску зависност на антипролиферативну активност и индукују пораст нивоа нитрита. Испитивани деривати хидантоина значајно су смањили стопу преживљавања ћелија, капацитет миграције и нивое експресије гена укључених у процес инвазије тумора. Добијени подаци сугеришу да тестирани деривати хидантоина показују значајну антитуморску активност смањењем брзине дељења ћелија, подизањем нивоа апоптозе и инхибирањем покретљивости и инвазивности ћелија тумора дојке. Резултати добијени у овој студији показују да испитивани деривати ове серије хидантоина имају потенцијал као нова хемотерапеутска средства против раста и напредовања тумора дојке.

Рад 2.1.4. У овом раду модификовали смо процедуру изоловања нафтохинона α -метилбутирилшиконина (1), ацетилшиконина (2) и β -хидроксиизовалерилшиконина (3) из корена биљке *Onosma visianii* Clem. и испитали механизам ових једиња као антитуморских агенаса на HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Резултати добијени испитивањем концентрације супероксид анјон радикала, нитрита и глутатиона у овим ћелијским линијама указали су да је третман једињењима 1, 2 и 3 изазвао поремећај оксидативне хомеостазе ћелија рака дебелог црева и дојке, повећавајући ниво супероксид анјон радикала, нитрита, оксидованог и редукованог глутатиона. Такође, испитан је и начин интеракција једињења 1, 2 и 3 са молекулом СТ-ДНК, као једне од главних мета многих молекула који показују цитотоксичну активност, применом UV-Vis и FL спектроскопских техника, као и молекулском докинг анализом. Добијени резултати показују да се тестирана једињења везују у жлеб између ланаца молекула ДНК. Интеракције једињења 1, 2 и 3 са хуманим серум албумином (HSA) испитане су применом истих метода (UV-Vis и FL спектроскопских техника, као и молекулском докинг анализом). Резултати указују на могућност тестираних једињења да се чврсто вежу за HSA, и сасвим безбедно транспортују до циљних ћелија. Као закључак, овај рад пружа даљи увид у антитуморску активност одабраних нафтохинона.

Приказ радова из категорије M22

Рад 2.1.5. У овом раду је праћен антиоксидативни ефекат дванаест 3-супституисаних-5,5-дифенилхидантоина у концентрацијама од 0,01, 0,1, 1, 10 и 100 μM према ћелијској линији НСТ-116 хуманог карцинома дебелог црева 24 сата након третмана. Концентрације супероксид анјон радикала, нитрита, и укупног глутатиона одређене су спектрофотометријски. Резултати су указали на то да је третман са свим једињењима индуковано смањење концентрације супероксид анјон радикала и пораст нитрита код НСТ-116 ћелија. Третман свим једињењима резултирало је пораст глутатиона, а то указује на промене у редокс хомеостази. На основу добијених резултата испитивани хидантоини делују као антиоксиданти, јер смањују производњу супероксид анјон радикала и повећавају концентрације глутатиона, али они такође индукују повећање производње нитрита.

Рад 2.1.6. У овом раду, испитана је цитотоксична активност пет екстраката корена биљке *Onosma visianii* Clem. Резултати добијени применом HPLC-PDA анализе показују да су сви екстракти богати нафтохинонима, природним бојама које имају примену у прехранбеној и козметичкој индустрији. Сви испитивани екстракти корена ове биљке садрже ацетилшиконин, изобутирилшиконин и α -метилбутирилшиконин као главне компоненте. Од пет испитиваних екстраката, екстракти корена добијени из ацетона, хлороформа и етил ацетата су показали најјачи цитотоксични ефекат према НСТ-116 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Проточном цитометријом је утврђено да је ови екстракти доводе до апоптозе и заустављања ћелијског циклуса у тестираним ћелијским линијама канцера.

Рад 2.1.7. У овом раду испитан је механизам анти-туморског деловања ново синтетисаних деривата 3-(4-супституисаних)-5-изопропил-5-фенилхидантоина на НСТ-116 ћелијској линији. Сва тестирана једињења показују дозно и временски зависан анти-пролиферативни и про-апоптотски ефекат на НСТ-116 ћелијској линији. Резултати испитивања антиоксидативних параметара на поменутој ћелијској линији указују на значајан антиоксидативан ефекат тестираних једињења. Индекс миграције ћелија и ниво експресије гена металопротеиназе-9 (MMP-9) значајно су смањени након третмана испитиваним једињењима што имплицира њихову инхибиторну улогу у покретљивости ћелија карцинома дебелог црева. Нивои иРНК гена циклооксигеназе-2 (COX-2) као про-инфламаторног гена повезаног са колоректалном туморогенезом и прогресијом тумора је смањен у поређењу са вредностима у нетретираним контролним ћелијама, што указује на значајне антиинфламаторне и антитуморске ефекте ових једињења.

Рад 2.1.8. У овом раду модификовали смо процедуру изоловања нафтохинона α -метилбутирилшиконина (1), ацетилшиконина (2) и β -хидроксиизовалерилшиконина (3) из корена биљке *Onosma visianii* Clem, и испитали механизам деловања ових једињења као потенцијалних антитуморских агенаса на HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијским линијама. Резултати добијени испитивањем концентрације супероксид анјон радикала, нитрита и глутатиона у овим ћелијским линијама указали су да је третман једињењима 1, 2 и 3 изазвао поремећај оксидативне хомеостазе ћелија рака дебелог црева и дојке, повећавајући ниво супероксид анјон радикала, нитрита, оксидованог и редукованог глутатиона. Такође, испитан је и начин интеракција једињења 1, 2 и 3 са молекулом СТ-ДНК, као једне од главних мета многих молекула који показују цитотоксичну активност, применом UV-Vis и FL спектроскопских техника, као и молекулском докинг анализом. Добијени резултати показују да се тестирана једињења везују у жлеб између ланаца молекула ДНК. Интеракције једињења 1, 2 и 3 са хуманим серум албумином (HSA) испитане су применом истих метода (UV-Vis и FL спектроскопских техника, као и молекулском докинг анализом). Резултати указују на могућност тестираних једињења да се чврсто вежу за HSA, и сасвим безбедно транспортују до циљних ћелија. Као закључак, овај рад пружа даљи увид у антитуморску активност одабраних нафтохинона.

Приказ радова из категорије M23

Рад 2.1.9. У овом раду је у *in vivo* условима праћен ефекат фенилхидразина (PHZ) и третман искрварењем на редокс статус и параметре антиоксидативног механизма глутатиона у плазми и црвеним крвним зрнцима (RBC) пацова. Резултати су показали нижи ниво реактивних врста кисеоника (ROS), виши ниво липидне пероксидације и ефикасну антиоксидативну улогу система глутатиона у крви код групе пацова третираним искрварењем. PHZ-третман је индуковао веће концентрације ROS-а и акумулацију оксидованог глутатиона у плазми, док је систем глутатиона показао задовољавајући антиоксидативни капацитет у еритроцитима пацова. У поређењу две анемичне групе, пацови третирани PHZ-ом показали су изражен оксидативни стрес у плазми.

Рад 2.1.10. У овом раду је стимулирана еритропоеза и ретикулоцитоза које се могу изазвати свакодневним искрварењем или третманом фенилхидразином (PHZ). Упоредили смо *in vivo* ефекте PHZ и третмана искрварењем на хематолошке, енергетске и редокс параметре у црвеним крвним зрнцима (RBC) пацова. Резултати су показали да су сви праћени хематолошки параметри били значајно нижи током искрварења, у поређењу са пацовима третираним PHZ-ом. PHZ је индуковао чак 2,58 пута већу ретикулоцитозу у поређењу са третманом искрварењем. Иако је PHZ индуковао већи степен ретикулоцитозе, интензитет дисања и производња енергије били су нижи него код ретикулоцита изазваних искрварењем. Ове промене биле су последица повећане концентрације супероксидног

анјона и пероксиднитрита код пацова третираних са РНЗ. Третман искрварењем резултирао је повећаном активношћу антиоксидативног ензима супероксид дисмутазе. У закључку, разлике у ова два експериментална модела за индукцију ретикулоцитозе могу се користити као алати за одговарајуће фармаколошко испитивање редокс-активних супстанци на енергетске и редокс-процесе, као и на путеве апоптозе.

Рад 2.1.11. У овом раду је приказана цисплатина (CisPt) као један од најчешће коришћених цитотоксичних лекова у лечењу карцинома, и њена клиничка примена повезана је са нефротоксичношћу и кумулативном анемијом. У овој студији смо проценили могуће заштитне ефекте селена (Se) на хематолошке и оксидативне параметре стреса код пацова, акутно третираних CisPt. Четири групе Wistar albino пацова укључиле су контролне пацове, третиране CisPt (7,5 mg/kg телесне тежине CisPt, i. p.), третиране Se (6 mg/kg телесне тежине Na₂SeO₄, i. p.) и Se и CisPt у котретману. Пацови су жртвовани 72 сата након третмана; праћени су хематолошки и параметри оксидативног стреса у црвеним крвним зрнцима. Резултати су показали смањење броја тромбоцита изазвано високим акутним дозама CisPt и снажном редукцијом нивоа редукованог глутатиона, што је резултирало повишењем односа GSSG/2GSH. Третман цисплатином је довео до смањења еритропоезе, повећања степена пероксидације липида и исцрпљивања GSH. Котретман Se и CisPt праћен је стимулацијом еритропоезе и значајним опоравком нарушеног статуса глутатиона у поређењу са пацовима третираним само CisPt. У закључку, акутне дозе Se и CisPt првенствено делују као прооксиданти. CisPt појачава антиоксидативна својстава егзогеног Se и њихови синергијски ефекти могу делимично учествовати у заштити од токсичности изазване CisPt.

Рад 2.1.12. У овом раду описана је синтеза серије од дванаест 3-супституисаних-5,5-дифенилхидантоина, укључујући и оне о чијим антиконвулзивним активностима већ постоје подаци у литератури. Њихова антипролиферативна активност према ћелијама карцинома дебелог црева НСТ-116 је детектована и утврђен је однос структуре и активности. Готово сва једињења су показивала статистички значајне антипролиферативне ефекте у концентрацији од 100 μМ, док је дериват који је имао бензилну групу био активан и у нижим концентрацијама. Штавише, процењене су њихове антибактеријске активности према *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и клиничким изолатима *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*. Само деривати 3-изо-пропила и 3-бензила показали су слабе антибактеријске активности према грам-позитивним бактеријама *E. faecalis* и грам-негативних бактерија *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli*.

Рад 2.1.13. У овом раду смо пратили могуће заштитне ефекте селена на хематолошке параметре и параметре оксидативног стреса код пацова хронично третираних цисплатином. Испитиване су четири групе Wistar albino пацова: контрола, нетретирани пацови (I), пацови третирани Se (II), пацови третирани CisPt (III) и пацови третирани Se и

CisPt (IV). Све животиње су третиране у континуитету 5 дана и жртвоване су 24 сата након последњег третмана. Параметри хематолошког и оксидативног стреса праћени су у пуној крви и црвеним крвним зрнцима (RBC). Резултати су показали да је у групи са хроничним третманом селеном дошло до повећања броја ретикулоцита и тромбоцита, повећана је пероксидација липида и садржај GSH у еритроцитима. Лечење цисплатином изазвало је исцрпљивање броја еритроцита и тромбоцита и повишење нивоа супероксид анјон радикала, нитрита и глутатиона. У котретману Se и CisPt дошло је до оптимизације хематолошких параметара и опоравка статуса глутатиона у поређењу са контролним и CisPt третираним пацовима.

Рад 2.1.14. У овом раду дат је приказ потенцијалних антитуморских ефеката лишајева који се користе за исхрану људи, животиња, лечење и за производњу боја, парфема и алкохола. Циљ ове студије је процена антиоксидативног, антимикуробног, антибиофилмског и цитотоксичног потенцијала *Cladonia foliacea* и *Hypogymnia physodes*. Хемијско профилисање три типа екстракта лишаја (ацетонски, етилацетатни и метанолни екстракти) идентификовало је као главне састојке уснинску киселину (из врсте *Cladonia foliacea*) и атрарична киселина, оливетол, атранол, метил хематомат и хлороатранол (из врсте *Hypogymnia physodes*). Најснажнији антиоксидативни капацитет откривен је у екстрактима метанола обе врсте са много вишим вредностима за *Hypogymnia physodes* (21.38 µg/ml у поређењу са 1690.73 µg/ml за *Cladonia foliacea*). Екстракти ацетона и етилацетата обе врсте показали су сличну, статистички значајну активност према грам-позитивним бактеријама, док су екстракти метанола били мање активни. Активност антибиофилма је потврђена за оба лишаја са видљивијим резултатима за *Cladonia foliacea*. Екстракти ацетона и етилацетата обе врсте показали су добру цитотоксичну активност на ћелије карцинома дебелог црева НСТ-116. Наша студија открила је снажан антиоксидативна, антимикуробна и цитотоксична својства тестираних лишајева. Ови налази сугеришу да су лишајеви значајан потенцијални извор природних конзерванса, адитива, антимикуробних и антиканцерогених молекула.

Рад 2.1.15. У овом раду смо пратили комплетне податке фитохемијских анализа и биолошких активности новог дијететског суплемента за комерцијалну употребу „Oligo grapes“ (OG), и његових појединачних састојака: лиофилизована комина (LP), глина допуњена екстрактом црвеног вина, лиофилизовани етанолни екстракт комине (PE) и екстракт црвеног вина. OG, као комерцијално доступан додатак храни, први пут је тестирана његова биолошка активност. Сада желимо да представимо нове податке о његовом фитохемијском скринингу, антиоксидативним и антибактеријским активностима и антитуморским својствима с обзиром на његову цитотоксичност и ефекте на редокс статус код ћелијских линија тумора дебелог црева. Тестирани екстракти су показали снажну антибактеријску активност према *Proteus mirabilis* и *Proteus mirabilis* ATCC 12453, где је синергија садржаја унутар суплемента показала већи утицај на бактерије од његових засебно тестираних састојака. Међу испитаним екстрактима, PE, као екстракт са највећом концентрацијом фенола, имао је изванредну цитотоксичну активност на ћелије рака дебелог црева НСТ-116 и SW-480. Такође, третмани су модулирали редокс статус у испитиваним ћелијама карцинома, индукујући оксидативни и нитрозативни стрес, што би

могао бити један од пожељних антитуморских механизма. На основу показаних антимикробних и антиканцерогених својстава, упутна је производња различитих додатака храни и хранљивих производа пореклом из грочја. У том погледу, додатак прехране ОГ и његове здравствене добробити заслужују научну пажњу и даља истраживања.

Г. Цитираност

Према бази Science Citation Index – Web of Science и Scopus, од укупно 15 радова др Ане Д. Обрадовић, 11 радова је цитирано 52 пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате, извор ISI Web of Knowledge).

Списак цитата:

Рад 2.1.1. Nenad L. Vukovic, Ana D Obradovic, Milena D Vukic, Danijela Jovanovic, Predrag M Djurdjevic. Cytotoxic, proapoptotic and antioxidative potential of flavonoids isolated from propolis against colon (HCT-116) and breast (MDA-MB-231) cancer cell lines. Food Research International (2018) 106, 71-80. doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.056 ISSN: 0963-9969. IF = 4,196 за 2017. годину. 11/133; област: Food Science & Technology. Категорија: M21a;

Цитиран је у:

1. Jabeen, E; Janjua, NK; Ahmed, S; Tahiri, I; Kashif, M; Jayed, A. DNA binding interaction studies of flavonoid complexes of Cu (II) and Fe (II) and determination of their chemotherapeutic potential, *Inorganica chimica acta*, Volume: 496 (2019); Article Number: UNSP 119048 DOI: 10.1016/j.ica.2019.119048; ISSN: 0020-1693; eISSN: 1873-3255.
2. Reis, JHD; Barreto, GD; Cerqueira, JC; dos Anjos, JP; Andrade, LN; Padilha, FF; Druzian, JI; Machado, BAS. Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. *PLOS ONE*, Volume: 14 Issue: 7 (2019); Article Number: e0219063; DOI: 10.1371/journal.pone.0219063; ISSN: 1932-6203.
3. Zhong, H; Zhou, J; An, XH; Hua, YR; Lai, YF; Zhang, R; Ahmad, O; Zhang, Y; Shang, J. Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of 2',3,4,4'-tetrahydrochalcone analogues as antivitiligo agents. *Bioorganic chemistry*, Volume: 87 Pages: 523-533 (2019); DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.03.054; ISSN: 0045-2068; eISSN: 1090-2120.
4. Zhang, YQ; Yan, GH; Sun, CT; Li, H; Fu, YH; Xu, W. Apoptosis Effects of Dihydrokaempferol Isolated from *Bauhinia championii* on Synoviocytes. *Evidence-based*

- complementary and alternative medicine*. (2018); Article Number: 9806160; DOI: 10.1155/2018/9806160; ISSN: 1741-427X; eISSN: 1741-4288.
5. Yu, WY; Zhang, HH; Wu, YG; Zhao, ZR; Yu, CH. Structure-activity relationship of flavonoids and its application in pulmonary inflammatory diseases. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. Volume: **49** Issue: **20** Pages: 4912-4918(2018); DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.031.
 6. Xing, S; Zhang, L; Jin, MliB; Wu, Z; Fang, B; Li, W. Effects of myricetin on proliferation and apoptosis of glioma GL261 cells in mice. *Journal of Jilin University Medicine Edition*, Volume: **44** Issue: **5** Pages: 955-961 (2018); DOI: 10.13481/j.1671-587x.20180512.
 7. Goodarzi, S; Tabatabaei, MJ; Mohammad Jafari, R; Shemirani, F; Tavakoli, S; Mofasseri, M; Tofighi, Z. Cuminum cyminum fruits as source of luteolin-7-O-glucoside, potent cytotoxic flavonoid against breast cancer cell lines. *Natural Product Research*. Volume: **34** Issue: **11** Pages 1602-1606 (2020). DOI: 10.1080/14786419.2018.1519824; ISSN: 1478-6419.
 8. Gao, X; Li, XF; Ho, CT; Lin, XR; Zhang, YY, Li, B; Chen ZZ. Cocoa tea (*Camellia ptilophylla*) induces mitochondria-dependent apoptosis in HCT116 cells via ROS generation and PI3K/Akt signaling pathway. *FOOD RESEARCH INTERNATIONAL* Volume: 129 Pages 108854 (2020). DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108854 ISSN:
 9. Watcharaphong C. Weerapong P. Konstantinos I. P , Garnpimol R, Suchada S , and Phanphen W. The Effect of Okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) Seed Extract on Human Cancer Cell Lines Delivered in Its Native Form and Loaded in Polymeric Micelles. *International Journal of Biomaterials* Volume 2019, Article ID 9404383, 13 pages (2019), DOI: 10.1155/2019/9404383 ISSN:
 10. Ramadan, DT; Ali, MAM; Yahya, SM; El-Sayed, WM. Correlation between Antioxidant/Antimutagenic and Antiproliferative Activity of Some Phytochemicals. *ANTI-CANCER AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY*. Volume: 19 Issue: 12 Pages: 1481-1490 (2019), DOI: 10.2174/1871520619666190528091648 ISSN:
 11. Annisava, AR; Mohd, KS; Nafi, NEM; Khadar, ASA; Zin, NBM; Pauzi, N; Badiazaman, AAM; Zakaria, A. Chemical profiling and antioxidant activity of Malaysian stingless bee propolis from ten different locations. *BIOSCIENCE RESEARCH* Volume: 16 Special Issue: 1 Pages: 91-104 (2019)

Рад 2.1.2. Milena D Vukic, Nenad L Vukovic, Gorica T Djelic, Ana Obradovic, Miroslava M Kacinova, Snezana Markovic, Suzana Popovic, Dejan Baskic. Phytochemical analysis, antioxidant, antibacterial and cytotoxic activity of different plant organs of *Eryngium serbicum* L. *Industrial Crops & Products* (2018) 115, 88-97. doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.02.031 ISSN: 0926-6690. IF = 4,419 за 2018. годину, 7/89; област: Agronomy. Категорија: **M21a**

Цитиран је у:

1. Barbosa, AM; Santos, KS; Borges, GR; Muniz, AVCS; Mendonca, FMR; Pinheiro, MS; Franceschi, E; Dariva, C; Padilha, FF. Separation of antibacterial biocompounds from *Hancornia speciosa* leaves by a sequential process of pressurized liquid extraction. *Separation and purification technology*, Volume: **222** Pages: 390-395 (2019); DOI: 10.1016/j.seppur.2019.04.022; ISSN: 1383-5866; eISSN: 1873-3794.
2. Moreira, R; Fernandes, F; Valentao, P; Pereira, DM; Andrade, PB. Echium plantagineum L. honey: Search of pyrrolizidine alkaloids and polyphenols, anti-inflammatory potential and cytotoxicity. *FOOD CHEMISTRY* Volume: 328 Article Number: 127169 (2020) DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127169
3. Ayuso, M; Pinela, J; Dias, MI; Barros, L; Ivanov, M; Calhelha, RC; Soković, M; Ramil-Rego, P; Barreal, ME; Gallego, PP; Ferreira, ICFR. Phenolic composition and biological activities of the in vitro cultured endangered *Eryngium viviparum* J. Gay. *INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS* Volume: 148 Article Number: 112325 (2020) DOI:10.1016/j.indcrop.2020.112325
4. Razna, K; Sawinska, Z; Ivanisova, E; Vukovic, N; Terentjeva, M; Stricik, M; Kowalczewski, PL; Hlavackova, L; Rovna, K; Ziarovska, J; Kacaniova, M. Properties of *Ginkgo biloba* L.: Antioxidant Characterization, Antimicrobial Activities, and Genomic MicroRNA Based Marker Fingerprints. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* Volume: 21 Issue: 9 Article Number: 307 DOI: 10.3390/ijms21093087
5. Pasayeva, Leyla; Safak, Esra Kongul; Arigun, Tunahan; et al. In vitro antioxidant capacity and phytochemical characterization of *Eryngium kotschyi* Boiss *JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACOGNOSY RESEARCH* Volume: 8 Issue: 1 Pages: 18-31 (2020)

Рад 2.1.5. **Obradović A, Žižić J, Trišović N, Božić B, Ušćumlić G, Božić B, Marković S.** Evaluation of anti-oxidative effects of twelve 3-substituted-5,5-diphenylhydantoin on human colon cancer cell line HCT-116. *Turk J Biol* (2013) 37(6), 741-747. doi:10.3906/biy-1302-15 ISSN:1300-0152. IF = 1,156 за 2013. годину, 51/85; област: Biology. Категорија: M22

Цитиран је у:

1. Lazić, AM.; Valentić, NV.; Trisović, NP.; Petrović, SD.; Ušćumlić, GS. SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF BIOLOGICAL ACTIVE SPIROHYDANTOIN DERIVATIVES. *HEMIJSKA INDUSTRIJA* Volume: 70 Issue: 2 Pages: 177-199 (2016) DOI: 10.2298/HEMIND150205025L

2. Vejselova, D; Kutlu, H M. Inhibitory effects of salicylic acid on A549 human lung adenocarcinoma cell viability. *TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY* Volume: 39 Issue: 1 Pages: 1-5 (2015) doi:10.3906/biy-1401-7

Рад 2.1.6. Milena Vukić, Nenad Vuković, Ana Obradović, Suzana Popović, Milan Zarić, Predrag Đurđević, Snežana Marković, Dejan Baskić. Naphthoquinone rich *Onosma visianii* Clem (Boraginaceae) root extracts induce apoptosis and cell cycle arrest in HCT-116 and MDA-MB-231 cancer cell lines. *Natural Product Research* (2018) 32(22), 2712-2716. doi.org/10.1080/14786419.2017.1374271 ISSN: 1478-6419. IF = 1.734 за 2018. годину, 37/71; област: Chemistry, Applied. Категорија: **M22**

Цитиран је у:

1. Shoab, A; Dixit, RK; Badruddeen; Rahman, MA; Bagga, P; Kaleem, S; Siddiqui, S; Arshad, M; Siddiqui, HH. Cure of human diabetic neuropathy by HPLC validated bark extract of *Onosma echinoides* L. root. *Natural product research*, Volume: 33 Issue: 18 Pages: 2699-2703 (2019); DOI: 10.1080/14786419.2018.1460838; ISSN: 1478-6419; eISSN: 1478-6427.
2. Ceramella, J; Loizzo, MR; Iacopetta, D; Bonesi, M; Sicari, V; Pellicano, TM; Saturnino, C; Malzert-Freon, A; Tundis, R; Sinicropi, MS. *Anchusa azurea* Mill. (Boraginaceae) aerial parts methanol extract interfering with cytoskeleton organization induces programmed cancer cells death. *Food & Function*, Volume: 10 Issue: 7 Pages: 4280-4290 (2019); DOI: 10.1039/c9fo00582j; ISSN: 2042-6496; eISSN: 2042-650X.
3. Quan, LQ; Dai, WF; Li, F; Li, YH; Chen, XQ; Li, RT; Li, HM. Onosmanones A and B, two novel quinonoid xanthenes from *Onosma paniculatum*. *Natural product research*, Volume: 32 Issue: 21 Pages: 2571-2576 (2018); DOI: 10.1080/14786419.2018.1428589; ISSN: 1478-6419; eISSN: 1478-6427.
4. Chen, Y; Chen, ZJ; Gao, Y; Wu, YJ. Research progress on anti-tumor activity of shikonin and its derivatives. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, Volume: 50 Issue: 14 Pages: 3503-3509 (2019); DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.034.

Рад 2.1.7. Seklic Dragana S, Obradovic Ana D, Stankovic Milan S, Zivanovic Marko N, Mitrovic Tatjana Lj, Stamenkovic Slavisa M, Markovic Snezana D. Proapoptotic and Antimigratory effects of *Pseudoevernina furfuracea* and *Platismatia glauca* on Colon Cancer Cell Line. *Food Technology and Biotechnology*, (2018), 56(3), 421-430. doi: 10.17113/ftb.56.03.18.5727 ISSN: 1330-9862. IF = 1,836 за 2018. годину, 69/135; област: Food Science & Technology. Категорија: **M22**

Цитиран је у:

1. Ingelfinger, R; Henke, M; Roser, L; Ulshofer, T; Calchera, A; Singh, G; Parnham, MJ; Geisslinger, G; Furst, R; Schmitt, I; Schiffmann S. Unraveling the Pharmacological

Potential of Lichen Extracts in the Context of Cancer and Inflammation With a Broad Screening Approach. FRONTIERS IN PHARMACOLOGY Volume: 11 Article Number: 1322 (2020) DOI: 10.3389/fphar.2020.01322

2. Sabra, R; Roberts, C J.; Billa, N. Courier properties of modified citrus pectinate-chitosan nanoparticles in colon delivery of curcumin. COLLOID AND INTERFACE SCIENCE COMMUNICATIONS Volume: 32 Article Number: UNSP 100192 (2019)) DOI: 10.1016/j.colcom.2019.100192

Рад 2.1.10. Marković SD, Žižić JB, Obradović AD, Ognjanović BI, Štajn AŠ, Saičić ZS, Spasić MB. Energy production and redox status of rat red blood cells after reticulocytosis induced by various treatments. Acta Biol Hung (2011), 62/2: 122-132. doi.org/10.1556/abiol.62.2011.2.2 ISSN: 0236-5383. IF = 0,593 за 2011. годину, 68/85; област: Biology. Категорија: **M23**

Цитиран је у:

1. Marković S D., Đorđević N Z., Ćurčić M G., Štajn A Š., Spasić M B. Biotransformation and nitroglycerin-induced effects on antioxidative defense system in rat erythrocytes and reticulocytes Gen. Physiol. Biophys Volume: 33 Issue: 4 Pages: 393–401 (2014) DOI:10.4149/gpb_2014018

Рад 2.1.11. Marković SD, Djačić DS, Cvetković DM, Obradović AD, Žižić JB, Ognjanović BI, Štajn AŠ. Effects of acute *in vivo* cisplatin and selenium treatment on hematological and oxidative stress parameters in red blood cells of rats. Biol Trace Elem Res (2011), 142, 660–670. DOI 10.1007/s12011-010-8788-9. ISSN: 0163-4984. IF = 1,923 за 2011. годину, 206/290; област: Biochemistry & Molecular Biology. Категорија: **M23**

Цитиран је у:

1. Alsaed, H., Alsaad, R.A.R.M. The renal protective effect of quercetin on some blood parameters and nephrotoxicity in male rat. International Journal of Pharmaceutical Research Volume:12 Issue: 3, Pages: 1237-1240 (2020) DOI:10.31838/ijpr/2020.12.03.184
2. Lee, J.H., Hosseindoust, A., Kim, M.J., Kim K.Y., Choi H.J., Kang, W.S., Chae, B.J. Biological Evaluation of Hot-Melt Extruded Nano-selenium and the Role of Selenium on the Expression Profiles of Selenium-Dependent Antioxidant Enzymes in Chickens Biological Trace Element Research Volume: 194 Issue: 2, Pages: 536-544 (2020) DOI: 10.1007/s12011-019-01801-8
3. Visacri, M.B., Quintanilha, J.C.F., de Sousa, V.M., Amaral L.S., Ambrosio R. F.L., Calonga L., Curi S.F.B.B., Leme M.F.T Lima, C.S.P., Chone C.T., Altemani J.M.C., Mazzola P.G., Malaguti C., Vercesi A.E., Lima C.S.P., Moriel, P. Can acetylcysteine

- ameliorate cisplatin-induced toxicities and oxidative stress without decreasing antitumor efficacy? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving patients with head and neck cancer. *Cancer Medicine* Volume: 8 Issue: 5, Pages: 2020-2030 (2019) DOI: 10.1002/cam4.2072
4. Quintanilha, J.C.F., Saavedra, K.F., Visacri, M.B., Moriel, P., Salazar, L.A. Role of epigenetic mechanisms in cisplatin-induced toxicity *Critical. Reviews in Oncology / Hematology* Volume: 137, Pages: 131-142 (2019) DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.03.004
 5. Živanović, M.N., Košarić, J.V., Šmit, B., Šeklić D.S., Pavlović, R.Z., Marković, S.D. Novel seleno-hydantoin palladium(II) complex - antimigratory, cytotoxic and prooxidative potential on human colon HCT-116 and breast MDA-MB-231 cancer cells *General Physiology and Biophysics* Volume:36 Issue: 2, Pages: 187-196 (2017) DOI:10.4149/gpb_2016036
 6. Hinrichsen, S., Planer-Friedrich, B. Cytotoxic activity of selenosulfate versus selenite in tumor cells depends on cell line and presence of amino acids. *Environmental Science and Pollution Research* Volume: 23 Issue: 9, Pages: 8349-8357 (2016) DOI:10.1007/s11356-015-5960-y
 7. Xu, J.-X., Zhang, C., Cao, C.-Y., Zhu, S.-Y., Sun, Y.-C., Li, J.-L. Dietary Selenium Status Regulates the Transcriptions of Selenoproteome and Activities of Selenoenzymes in Chicken Kidney at Low or Super-nutritional Levels. *Biological Trace Element Research* Volume: 170 Issue: 2, Pages: 438-448 (2016) DOI:10.1007/s12011-015-0470-9
 8. Thushara, R.M., Hemshekhar, M., Kemparaju, K., Rangappa K. S., Devaraja, S., Girish, K.S. Therapeutic drug-induced platelet apoptosis: An overlooked issue in pharmacotoxicology. *Archives of Toxicology* Volume:88 Issue: 2, Pages:185-198 (2014) DOI:10.1007/s00204-013-1185-3
 9. Wang, F., Shu, G., Peng, X., Fang, J., Chen, K., Chui, H., Chen, Z., Zuo, Z., Deng, J., Geng, Y., Lai, W. Protective effects of sodium selenite against aflatoxin B1-induced oxidative stress and apoptosis in broiler spleen *International Journal of Environmental Research and Public Health* Volume:10 Issue: 7 Pages: 2834-2844 (2013) DOI:10.3390/ijerph10072834
 10. Zhang, W., Zhao, L., Liu, J., Du J., Wang, Z., Ruan, C., Dai, K. Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. *Thrombosis Research* Volume: 130 Issue: 1, Pages: 81-91 (2012) DOI:10.1016/j.thromres.2012.02.013
 11. Ferroni, P., Della-Morte, D., Palmirotta, R., McClendon M., Testa G., Guadagni, F., Roselli, M. Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: Role of the antioxidants in chemoprevention. *REJUVENATION RESEARCH* Volume: 14 Issue: 3 Pages: 293-308 (2011) DOI:10.1089/rej.2010.1141

Рад 2.1.12. **Trišović N, Božić B, Obradović A, Stefanović O, Marković S, Čomić Lj, Božić B, Ušćumlić G.** Structure-activity relationships of 3-substituted-5,5-diphenylhydantoin as potential antiproliferative and antimicrobial agents. *J Serb Chem Soc* (2011), 76: 1597-1606. doi.org/10.2298/JSC110314143T ISSN:0352-5139. IF = 0,879 за 2011. годину, 103/154; област: Chemistry, Multidisciplinary. Категорија: **M23**

Цитиран је у:

1. Dogan, Tansu; Anik, Ulku; Dursun, Zekerya. Development of Practical Electrochemical System for Phenytoin Detection *CHEMISTRYSELECT* Volume: 4 Issue: 26 Pages: 7704-7708 (2019) DOI: 10.1002/slct.201901722
2. Cho, SeoHyun; Kim, Seok-Ho; Shin, Dongyun. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry *EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY* Volume: 164 Pages: 517-545 (2019) DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.066
3. Sekulic, Tatjana Djakovic; Smolinski, Adam; Mandic, Anamarija; Anita Lazić. Chromatographic and in silico assessment of logP measures for new spirohydantoin derivatives with anticancer activity. *JOURNAL OF CHEMOMETRICS* Volume: 32 Issue: 4 Special Issue: SI Article Number: e2991 (2018) DOI:10.1002/cem.2991
4. Lazić, Anita M.; Božić, Bojan D.; Vitnik, Vesna D.; Vitnik, Željko; Rogan, Jelena R., Radovanović, Lidija D., Valentić, Nataša V., Ušćumlić, Gordana. Structure-property relationship of 3-(4-substituted benzyl)-1,3-diazaspiro [4.4] nonane-2,4-diones as new potential anticonvulsant agents. An experimental and theoretical study. *JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE* Volume: 1127 Pages: 88-98 (2017) DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.07.069
5. Lazić, Anita M.; Valentić, Nataša V.; Trisović, Nemanja P.; Petrović Slobodan D.; Ušćumlić Gordana S. SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF BIOLOGICAL ACTIVE SPIROHYDANTOIN DERIVATIVES. *HEMIJSKA INDUSTRIJA* Volume: 70 Issue: 2 Pages: 177-199 (2016) DOI:10.2298/HEMIND150205025L
6. Trisović, Nemanja P.; Božić, Bojan Dj.; Lović, Jelena D.; Vesna D. Vitnik; Željko J. Vitnik; Slobodan D. Petrović; Milka L. Avramović. Electrochemical characterization of phenytoin and its derivatives on bare gold electrode. *ELECTROCHIMICA ACTA* Volume: 161 Pages: 378-387 (2015) DOI:10.1016/j.electacta.2015.02.114
7. Hmuda, Sleem; Trisović, Nemanja; Rogan, Jelena; Željko, Vitnik; Vesna, Vitnik; Nataša, Valentić; Biljana, Božić; Gordana Ušćumlić. New derivatives of hydantoin as potential antiproliferative agents: biological and structural characterization in combination with quantum chemical calculations. *MONATSHEFTE FUR CHEMIE* Volume: 145 Issue: 5 Pages: 821-833 (2014) DOI:10.1007/s00706-013-1149-6

8. Alanazi, Amer M.; El-Azab, Adel S.; Al-Swaidan, Ibrahim A.; Azza R. Maarouf; Eman R. El-Bendary; Mohamed A. Abu El-Enin; Alaa A.-M. Abdel-Aziz. Synthesis, single-crystal, in vitro antitumor evaluation and molecular docking of 3-substitued 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives. MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH Volume: 22 Issue: 12 Pages: 6129-6142 (2013) DOI:10.1007/s00044-013-0597-1

Рад 2.1.13. Marković SD, Žižić JB, Djačić DS, Obradović AD, Ćurčić MG, Cvetković DM, Đorđević NZ, Ognjanović BI, Štajn AŠ. Alteration of oxidative stress parameters in red blood cells of rats after chronic in vivo treatment of cisplatin and selenium. Arch Biol Sci 2011, 63: 991-999. ISSN: 0354-4664. IF = 0,360 за 2011. годину, 76/85; област: Biology. Категорија: **M23**

Цитиран је у:

1. Alamdari, D H; Nobakht, B. F; Balali-Mood, M; Keramati, M. R; Sahebkar, A. Prooxidant-antioxidant balance in Iranian veterans exposed to mustard gas and its correlation with biochemical and hematological parameters. DRUG AND CHEMICAL TOXICOLOGY Volume: 42 Issue: 5 Pages: 536-540 (2019) DOI:10.1080/01480545.2018.1459673
2. Khalaf, A A; Hussein, S; Tohamy, A F; Marouf, S; Yassa, H. D; Zaki, A.R; Bishayee, A. Protective effect of Echinacea purpurea (Immulant) against cisplatin-induced immunotoxicity in rats. DARU-JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES Volume: 27 Issue: 1 Pages: 233-241 (2019) DOI:10.1007/s40199-019-00265-4
3. Mokh, A A.; Abdelhady, D H.; Ghazy, E W.; Aboumosalem H.; Goda WM. SESAME OIL MITIGATES INITIATION STAGE OF DIETHYLNITROSAMINE HEPATOCARCINOGENESIS IN RATS. Conference: 5th International Scientific Conference of Faculty-of-Veterinary-Medicine-Kafrelsheikh-University Location: Hurghada, EGYPT (2019), Kafrelsheikh Univ, Fac Vet Med SLOVENIAN VETERINARY RESEARCH Volume: 56 Supplement: 22 Pages: 487-498 (2019) DOI: 10.26873/SVR-786-2019
4. Alabi, Q K; Akomolafe, R O; Olukiran, O S; Nfiu A O; Adefisayo M A; Owotomo O I; Omole J G; Olamilosoye K P. Combined Administration of l-Carnitine and Ascorbic Acid Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION Volume: 37 Issue: 5 Pages: 387-398 (2018) DOI: 10.1080/07315724.2017.1409139

Рад 2.1.14. Mitrovic Tatjana Lj, Stamenkovic Slavisa M, Cvetkovic Vladimir J, Radulovic Niko S, Mladenovic Marko Z, Stankovic Milan S, Topuzovic Marina D, Radojevic Ivana D, Stefanovic Olgica D, Vasic Sava M, Comic Ljiljana R, Seklic Dragana S, Obradovic Ana D, Markovic Snezana D. Contribution to the Knowledge of the Chemical Composition and Biological Activity of the Lichens

Cladonia foliacea H u d s. (Wild.) and *Hypogymnia physodes* (L.) (Article) OXIDATION COMMUNICATIONS, (2015), 38(4A), 2016-2032. ISSN: 0209-4541. IF = 0,489 за 2015. годину, 144/163; област: Chemistry, Multidisciplinary. Категорија: M23

Цитиран је у:

1. Hamutoolu, R.; Derici, M. K.; Aras, E. S.; Aslan, A.; Cansaran-Dumn, D. THE PHYSIOLOGICAL AND DNA DAMAGE RESPONSE OF IN THE LICHEN HYPOGYMNINGIA PHYSODES TO UV AND HEAVY METAL STRESS. APPLIED ECOLOGY AND ENVIRONMENTAL RESEARCH Volume: 18 Issue: 2 Pages: 2315-2338 (2020) DOI: 10.15666/aeer/1802_23152338
2. Studzinska-Sroka, E; Zarabska-Bozjewicz, D. Hypogymnia physodes - A lichen with interesting medicinal potential and ecological properties. JOURNAL OF HERBAL MEDICINE Volume: 17-18 Article Number: 100287 (2019) DOI:10.1016/j.hermed.2019.100287
3. Stojanovic, G; Zlatanovic, I; Lazarevic, N; Mitic, V; Dorđevic, A; Stankovic, M; Zlatkovic, B. Contribution to the knowledge of the chemical composition, biological activities and activity concentration of K-40, Cs-137, Ra-226 and Th-232 of the lichen Evernia prunastri. JOURNAL OF THE SERBIAN CHEMICAL SOCIETY Volume: 83 Issue: 11 Pages: 1209-1221 (2018) DOI: 10.2298/JSC180529063S

Рад 2.1.15. **Milutinovic Milena G, Vasic Sava M, Obradovic Ana D, Zuher Aida, Jovanovic Milena M, Radovanovic Milijana, Comic Ljiljana R, Markovic Snezana D.** Phytochemical Evaluation, Antimicrobial and Anticancer Properties of New „ Oligo Grapes“Supplement. Natural Product Communications, (2019), 14(6): 1-9. doi.org/10.1177/1934578X19860371 ISSN: 1934-578X. IF = 0,468 за 2019. годину, 144/163; област: Chemistry, Medicinal. Категорија: M23

Цитиран је у:

1. S. Rudansky-Kloppers & J.W. Strydom. Target Market Solutions in South African Online Businesses: The Generational Effect, Journal of African Business, (2020) DOI:10.1080/15228916.2020.1745008

Д. Мишљење и предлог комисије

Комисија је једногласно оценила научне резултате као значајан допринос у области биологије. Поред тога, научни допринос се огледа и у примени серије деривата хидантоина у развоју нових антитуморских формулација, као и у развоју нових стратегија у борби са тумором дебелог црева и дојке. Такође, структурне модификације нове серије деривата хидантоина значајно је утицала на увећања биолошке активности ових деривата што отвара могућности за даља истраживања у овој области.

Др Ана Д. Обрадовић је до сада објавила петнаест научних радова у истакнутим међународним часописима (два рада категорије **M21a**, два рада категорије **M21**, четири рада категорије **M22**, и седам радова категорије **M23**), један рад у часописима националног значаја (један рад категорије **M53**), двадесет четири саопштења на међународним конференцијама штампана у изводу (категирије **M34**), осам саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (категирије **M64**). Укупна вредност фактора М за до сада постигнуте резултате износи **100**, док нормирани М фактор износи **88,42**. Укупна вредност импакт фактора (IF) објављених научних радова је **27,268**.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Ане Д. Обрадовић, њену научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

Ознака групе	Укупан број радова	Вредност индикатора	Укупна вредност/ вредност/*нормирана вредност
M _{21a}	2	10	20/*18,33
M ₂₁	2	8	16/*14,66
M ₂₂	4	5	20/*17,44
M ₂₃	7	3	21/*17,39
M ₅₃	1	1	1/*1
M ₃₄	24	0,5	12/*12
M ₆₄	8	0,2	1,6/*1,6
M ₇₁	1	6	6

Укупна вредност коефицијента 100/*88,42

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

Потребан услов	Остварено (Нормирано)
Укупно: 16	Укупно: 100 (88,42)
$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} \geq 10$	$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 77 (67,82)$
$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} \geq 5$	$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 77 (67,82)$

На основу свега изложеног може се закључити:

Ђ. Закључак

На основу анализе приложене документације, може се закључити да је др Ана Д. Обрадовић својим досадашњим научно-истраживачким радом дала значајан оригинални научни допринос у области имунологије, ћелијске физиологије и биологије канцера. Одбранила је докторску дисертацију из области имунологије и до сада има 48 библиографских јединица које је објавила у **15** научних радова у истакнутим међународним часописима (**2** рада категорије **M21a**, **2** рада категорије **M21**, **4** рада категорије **M22**, и **7** радова категорије **M23**), један рад у часописима националног значаја (**1** рад категорије **M53**), **24** саопштења на међународним конференцијама штампано у изводу (катеорије **M34**), **8** саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (катеорије **M64**).

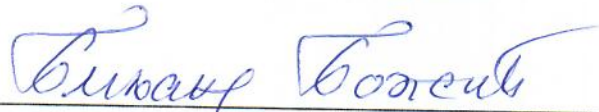
Имајући у виду целокупне научне резултате др Ана Д. Обрадовић, њену научну компетентност за избор у звање **научни сарадник за научну област Биологија** карактерише укупна вредност **M** фактора од **100**, док нормирани **M** фактор износи **88,42**. Укупна вредност импакт фактора (**IF**) објављених научних радова је **27,268**. Показала је изузетан смисао и способност за самостално бављење научно-истраживачким радом у области имунологије, ћелијске физиологије и биологије канцера. Успешно влада методологијом истраживања и модерним истраживачким техникама уз изузетан смисао и способност за самостално бављење истраживачким радом и сталну жељу за усавршавањем и стицањем нових знања. Поред тога, др Ана Д. Обрадовић је показала смисао да стечено знање са успехом преноси на студенте и млађе колеге.

На основу предходно изнетих чињеница које су у складу са Законом о научно-истраживачкој делатности, може се закључити да је **др Ана Обрадовић** испунила све услове за избор у звање научни сарадник за научну област Биологија. Сходно томе, предлагемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата **др Ане Обрадовић** у научно звање **научни сарадник** за научну област **Биологија** и упути га надлежној комисији Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

У Крагујевцу,

20.10.2020.

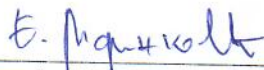
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ



Проф. др Биљана Божић Недељковић, редовни професор,
Биолошки факултет,
Универзитет у Београду
Научна област: Биологија
Ужа научна област: Имунологија
Председник Комисије



Проф. др Бранка Огњановић, редовни професор,
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Биологија
Ужа научна област: Физиологија животиња и човека и
молекуларна биологија



др Емилија Маринковић, научни сарадник
Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“
Универзитет у Београду
Научна област: Биологија
Ужа научна област: Имунологија