

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Реља В. Суручић

Хемијска и фармаколошка
карактеризација етарских уља биљних
врста *Seseli gracile* Waldst. & Kit. и
Seseli pallasii Besser (Apiaceae)

докторска дисертација

Београд, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF PHARMACY

Relja V. Suručić

Chemical and pharmacological
characterisation of the essential oils of the
plant species *Seseli gracile* Waldst. & Kit.
and *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

Ментори и чланови Комисије за одбрану докторске дисертације

Ментор

Проф. др Нада Ковачевић, редовни професор
Универзитет у Београду-Фармацеутски факултет

Ментор

Проф. др Татјана Кундаковић-Васовић, редовни професор
Универзитет у Београду-Фармацеутски факултет

Чланови комисије

Проф. др Слободан Миловановић, редовни професор
Универзитет у Источном Сарајеву-Медицински факултет

Проф. др Свјетлана Стоисављевић Шатара, редовни професор
Универзитет у Бањој Луци-Медицински факултет

Датум одбране _____

Захвалница

Експериментални део ове дисертације је урађен на Катедри за фармакогнозију, Катедри за ботанику, Катедри за микробиологију Фармацеутског факултета у Београду, као и на Катедри за фармакологију Медицинског факултета у Фочи.

Велику захвалност упућујем својим менторкама проф. др Нади Ковачевић и проф. др Татјани Кундаковић-Васовић на стручној помоћи и искреној подршци током рада на овој дисертацији.

Посебну захвалност дугујем проф. др Бранислави Лакушић, мом ментору из сенке, која ми је поред велике помоћи око биљног материјала пружала и несебичну подршку да истрајем у даљем раду, чак и онда и када смо се удаљили од ботаничких проблема.

*Мојој драгој колегиници доц. др Мирјани Марчетић која је својом тезом и накнадним истраживањима дала значајан допринос проучавању *Seseli* врста флоре Србије, овим путем изражавам захвалност на корисним саветима и несебичној помоћи.*

Свим члановима Катедре за фармакогнозију на челу са проф. др Силваном Петровић дугујем велику захвалност на помоћи, саветима, подршци. Милице, Јелене, Вишња, Иване, Љубоше, Стеване и Виолета хвала на свему.

Мојој пријатељици и колегиници из генерације др. сци Драгани Дракул, као и осталим запосленима на Катедри за фармакологију, Медицинског факултета у Фочи којом руководи проф. др Слободан Миловановић дубока захвалност за велику помоћ приликом извођења огледа на изолованим животињским органима.

Проф. др Свјетлани Стоисављевић- Шатари дугујем захвалност за пружену могућност за рад и учење у лабораторији за Клиничку фармакологију, Медицинског факултета у Бањалуци као и корисне савете који су ову дисертацију учинили бољом.

Мојим драгим колегама са Одсека фармације Медицинског факултета из Бањалуке велико хвала на подршци и инспиративним дискусијама.

Хвала мојој породици на стрпљењу, љубави и безграничној подршци. Њима посвећујем овај рад.

Сажетак

У оквиру ове докторске дисертације извршена је хемијска и фармаколошка карактеризација етарских уља изолованих из две врсте рода *Seseli*: *Seseli pallasii* и *Seseli gracile*.

У испитивању су коришћени биљни материјали *S. pallasii* (корен, ризом, херба и плод) и *S. gracile* (корен, херба, цваст и плод) прикупљени током шестогодишњег периода са природног станишта као и гајени (само *S. gracile*). Етарска уља су изолована дестилацијом воденом паром, након чега су хемијски анализирана методом гасне хроматографије уз масени (*GC-MS*) и пламено-јонизујући детектор (*GC-FID*). Резултати хемијске анализе су показали да у узорцима надземних органа обе испитиване врсте доминирају монотрепенска једињења, са најзаступљенијим компонентама α -пиненом (*S. pallasii*) и терпиноленом (*S. gracile*). У подземним органима обе врсте доминирају не-терпенска једињења: *n*-нонан и *n*-ундекан (*S. pallasii*), односно фалкаринол (*S. gracile*). Хемијске варијације у саставу етарских уља изолованих из различитих биљних делова су анализирани мултиваријантним статистичким методама (*PCA* и *HCA*). У оквиру фармаколошке карактеризације спроведена су *in vitro* испитивања антирадикалске (*DPPH* метода), антимикуробне (микродилуциона метода), спазмолитичке (метода на изолованом илеуму пацова), вазорелаксантне (метода на изолованој мезентеричној артерији пацова), и *ACE* инхибиторне активности (колориметријска метода). Испитивању *in vitro* *ACE* инхибиторне активности, претходило је *in silico* испитивање, где је разматран и потенцијални утицај појединачних компоненти на инхибицију *ACE*.

Тестирана етарска уља су показала добар спазмолитички и вазорелаксантни (*S. pallasii*) умерен антимикуробни (*S. pallasii*) и антирадикалски (*S. gracile*), а слаб *ACE* инхибиторни потенцијал.

Кључне речи: *Seseli pallasii*, *Seseli gracile*, етарско уље, *GC-MS* и *GC-FID*, мултиваријантна статистичка анализа, антирадикалска активност, антимикуробна активност, спазмолитичка активност, вазорелаксантна активност, *in vitro* и *in silico* ангиотензин-конвертујући ензим (*ACE*) инхибиторна активност

Научна област: Фармација

Ужа научна област: Фармакогнозија

УДК број: 615.322.074:581.135.5:582.794.1(043.3)

Abstract

Chemical and pharmacological characterisation of essential oils isolated from two *Seseli* species: *Seseli gracile* and *Seseli pallasii* were explored in this doctoral dissertation.

Samples of *S. pallasii* (root, rhizome, herb and fruit) and *S. gracile* (root, herb, inflorescence and fruit) collected from a natural habitat over a six-year period and cultivated plants (just for *S. gracile*) were used in this research. Essential oils were isolated from the plant material by hydro-distillation method, and were thereafter chemically analysed by gas chromatography method with mass (GC-MS) and flame-ionizing detector (GC-FID). The results of the chemical analysis suggest that essential oils isolated from aerial parts of both investigated species are dominated by monoterpenes with α -pinene (*S. pallasii*) and terpinolene (*S. gracile*) as the most abundant compounds. In essential oils from underground plant organs, non-terpenic compounds are predominantly present in both species: n-nonane and n-undecane (*S. pallasii*) and falcarinol (*S. gracile*). Chemical composition variations of essential oils isolated from different plant parts were statistically analyzed using multivariate statistical methods (PCA and HCA). Within the pharmacological characterization, *in vitro* studies of antiradical (DPPH test), antimicrobial (microdilution test), spasmolytic (isolated rat ileum method), vasorelaxant (isolated mesenteric artery method) and ACE inhibitor (colorimetric test) activities were conducted. *In vitro* test of ACE inhibitor activity was preceded by *in silico* test, where the individual compounds potential for ACE inhibition was analyzed.

Tested essential oils exhibited good spasmolytic and vasorelaxant activity (*S. pallasii*), moderate antimicrobial (*S. pallasii*) and anti-DPPH (*S. gracile*) activity and low ACE inhibition potential.

Kew words: *Seseli pallasii*, *Seseli gracile*, essential oils, GC-MS and GC-FID, multivariate statistical analysis, antiradical activity, antimicrobial activity, spasmolytic activity, vasorelaxant activity, *in silico* and *in vitro* angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition

Academic expertise: Pharmacy

Major in: Pharmacognosy

UDC number: 615.322.074:581.135.5:582.794.1(043.3)

Садржај

УВОД.....	2
1.1. Род <i>Seseli</i> L.	2
1.1.1. <i>Seseli pallasii</i> Besser (syn. <i>S. varium</i> Trev.)	28
1.1.2. <i>Seseli gracile</i> Waldst. et Kit.	29
1.2. Секундарни метаболити рода <i>Seseli</i>	31
1.2.1. Кумаринска једињења	31
1.2.2. Хромони	45
1.2.3. Сесквитерпенска једињења	45
1.2.4. Полиацетиленска једињења	45
1.2.5. Фенилпропанска једињења	46
1.2.6. Флавоноиди	46
1.2.7. Етарска уља	47
1.3. Примена биљака рода <i>Seseli</i>	59
1.4. Биолошке активности екстракта <i>Seseli</i> врста	60
1.4.1. Антимикробна активност	60
1.4.2. Антиноцицептивна активност	61
1.4.3. Антиоксидантна активност	61
1.4.4. Антитуморска активност	62
1.4.5. Цитопротективна активност	62
1.4.6. Антиинфламаторна активност	62
1.4.7. Антихолинестеразна активност	63
1.4.8. Деловање на кардиоваскуларни систем	64
1.4.9. Инсектицидна активност	64
1.4.10. Спазмолитичка активност	65
1.5. Биолошка активност етарских уља	65
1.5.1. Антимикробна активност	66
1.5.2. Антиоксидантна активност	68
1.5.3. Антиинфламаторна активност	68
1.5.4. Антихолинестеразна активност	68

1.5.5. Деловање на кардиоваскуларни систем	69
1.5.6. Цитотоксична активност	69
1.5.7. Генотоксична активност	70
1.5.8. Ларвицидна активност	70
ЦИЉ	72
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	74
3.1. Биљни материјал	74
3.2. Изолација и гасно хроматографска анализа етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	74
3.3. Мултиваријантна статистичка анализа састојака етарских уља	75
3.4. Испитивање антирадикалске активности етарских уља	75
3.5. Испитивање антимикробне активности етарских уља	77
3.6. Испитивање спазмолитичке активности етарских уља	78
3.7. Испитивање вазорелаксантне активности етарских уља	79
3.8. Анализа молекуларног докинга састојака етарских уља на ангиотензин-конвертујући ензим (<i>ACE</i>)	80
3.9. Испитивање инхибиторне активности етарских уља на ангиотензин-конвертујући ензим (<i>ACE</i>)	80
РЕЗУЛТАТИ	83
4.1. Етарско уље <i>S.pallasii</i>	83
4.1.1. Принос и органолептичке карактеристике изолованих етарских уља <i>S. pallasii</i>	83
4.1.2. Састав етарских уља изолованих из различитих делова <i>S. pallasii</i>	84
4.1.2.1. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из подземних органа <i>S. pallasii</i>	85
4.1.2.2. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из хербе <i>S. pallasii</i>	93
4.1.2.3. Резултат гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из плода <i>S. pallasii</i>	100
4.1.3. Мултиваријантна статистичка обрада резултата гасно хроматографске анализе узорака етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i>	101

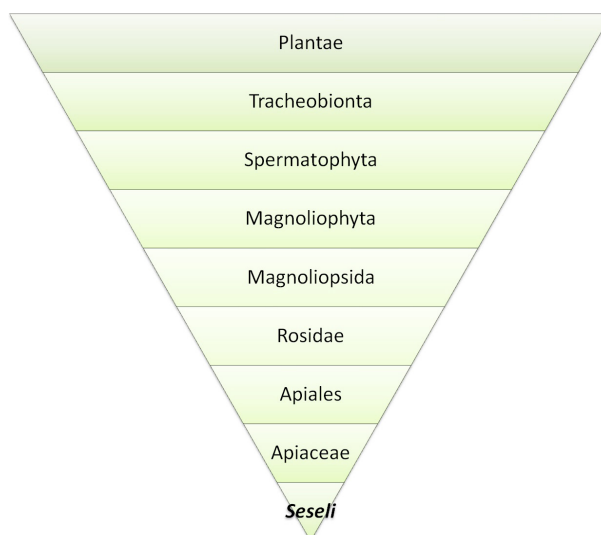
4.1.4. Антирадикалска активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i>	105
4.1.5. Резултати антимикуробне активности одабраних етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i>	106
4.1.6. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i>	108
4.1.7. Вазорелаксанта активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i>	109
4.1.8. Анализа молекуларног докинга компонената одабраних етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i> са ACE	111
4.1.9. ACE инхибиторна активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i>	121
4.2. Етарско уље <i>S. gracile</i>	122
4.2.1. Принос и органолептичке карактеристике изолованих етарских уља <i>S. gracile</i>	122
4.2.2. Састав етарских уља изолованих из различитих делова <i>S. gracile</i>	123
4.2.2.1. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из подземних органа <i>S. gracile</i>	123
4.2.2.2. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из хербе <i>S. gracile</i>	125
4.2.2.3. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из цвасти <i>S. gracile</i>	129
4.2.2.4. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из плода <i>S. gracile</i>	130
4.2.3. Мултиваријантна статистичка обрада резултата гасно хроматографске анализе узорака етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	132
4.2.4. Антирадикалска активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	135
4.2.5. Антимикуробна активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	136
4.2.6. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	137

4.2.7. Вазорелаксанта активност одабраних етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	138
4.2.8. Анализа молекуларног докинга компонената одабраних етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i> са <i>ACE</i>	139
4.2.9. <i>ACE</i> инхибиторна активност одабраних етарских уља <i>S. gracile</i>	144
ДИСКУСИЈА	146
5.1. Анализа састава етарских уља изолованих из <i>S. pallasii</i>	146
5.1.1. Анализа састава етарских уља изолованих из <i>S. gracile</i>	148
5.1.2. Упоредна анализа састава етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	150
5.2. Фармаколошка активност етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	152
5.2.1. Антирадикалска активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	152
5.3. Антимикробна активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	156
5.4. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	159
5.5. Вазорелаксанта активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	160
5.6. Анализа молекуларног докинга састојака одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i> са <i>ACE</i>	164
5.7. <i>ACE</i> инхибиторна активност одабраних етарских уља <i>S. pallasii</i> и <i>S. gracile</i>	172
ЗАКЉУЧЦИ	177
ЛИТЕРАТУРА	184
ПРИЛОГ	211

УВОД

1.1. Род *Seseli* L.

Seseli, *seselis* или *sesili* су старогрчки називи којима су означаване разне биљне врсте из фамилије *Apiaceae* (1). Род *Seseli* L. је у биљној систематици представљен следећом филогенетском шемом:



Слика 1. Филогенетска шема рода *Seseli*

Ово је један од највећих родова у оквиру фамилије *Apiaceae* и обухвата између 125 до 140 врста распрострањених широм света. Биљке рода *Seseli* расту на свим континентима са умереном континенталном климом и повољно распоређеним падавинама у току године. Врсте овог рода су широко распрострањене у умерено континенталном појасу Европе, Азије, Северне Африке, Америке и Аустралије. Највећи број врста је распрострањен у Азији (2).

Роду *Seseli* припадају зељасте биљке са развијеним кореном. То су вишегодишње зељасте биљке, које су понекад при основи одрвенеле. Главни корен је вретенаст, одрвенео са остацима ранијих листова, неразгранат или разгранат. Стабљика је усправна, ретко шупља, у горњем делу разграната. Листови су два или више пута перасто дељени, голи или прекривени кратким длакама. Цветови су хермафродитни и мушки, сакупљени у сложене штитове. Чашица се састоји од 5 зубаца. Инволукрума нема или је сачињен од више листића. Листићи инволуцелума су бројни. Боја

круничних листића је бела, ружичаста или жута. Плод је готово обао, шизокарпијум који се распада на два мерикарпијума са по 5 јасно истакнутих ребара. Бразде између ребара садрже 1-3 канала са етарским уљем (1, 3).

Први покушаји свеобухватне класификације рода *Seseli* који датирају са краја, 19. века, а затим и сваки наредни у 20. веку су предлагали различите поделе у оквиру рода. Све ове поделе су се показале несавршено, па је статус многих врста остао неразјашњен до данас. У Флори Европе (4) описана су 34 представника овог таксономски захтевног рода, са напоменом да су неопходна додатна истраживања за дефинитивну потврду припадности неких врста роду *Seseli* :

1. *S. libanotis* (L.) Koch, врста распрострањена у већем делу Европе, осим на крајњем северу, западу и југу.
2. *S. sibiricum* (L.) Garcke, врста распрострањена у Русији.
3. *S. condensatum* (L.) Reichenb. fil. in Reichenb. & Reichenb. fil., врста распрострањена у северној Русији и северној Азији
4. *S. peucedanoides* (Vieb.) Kos. -Pol., врста распрострањена од јужне Француске до западне Украјине и Бугарске. Распрострањена и у једном делу Русије.
5. *S. gummiferum* Pallas ex Sm., врста распрострањена у јужно Егејском региону и на Криму. Варијабилна врста са бројним подврстама.
6. *S. lehmannii* Degen, врста распрострањена на јужном Криму.
7. *S. vayredanum* Font Quer, врста распрострањена у јужној Шпанији.
8. *S. intricatum* Boiss., врста распрострањена у јужној Шпанији (*Sierra de Gádor*).
9. *S. granatense* Willk., врста распрострањена у јужној Шпанији.
10. *S. peixoteanum* Samp., врста распрострањена у северно-источном Португалу.
11. *S. nanum* Dufour in Vogt, врста распрострањена на Пиринејском полуострву.
12. *S. montanum* L., врста распрострањена у јужној Европи, од централне Шпаније до западног дела Балканског полуострва и до 49° с.г.ш. на северу Француске.

13. *S. cantabricum* Lange, врста распрострањена у северној Шпанији (источни делови Cordillera Cantábrica).
14. *S. bosconi* Guss., врста распрострањена на острвима западног Медитерана.
15. *S. elatum* L., врста распрострањена у јужној и централној Европи, од централне Шпаније до југоисточне Румуније и на северу до Чешке и Словачке.
16. *S. annuum* L., врста распрострањена на северу Италије и северозападу Балканског полуострва.
17. *S. campestre* Besser, врста распрострањена у југоисточној Европи до јужне и централне Русије на северу.
18. *S. arenarium* Bieb., врста распрострањена у јужним деловима Русије.
19. *S. tortuosum* L., врста распрострањена у јужној Европи.
20. *S. pallasii* Besser, врста распрострањена од северне Италије до централне Украјине.
21. *S. glabratum* Willd. ex Schultes in Roemer & Schultes, врста распрострањена у југоисточној Русији и западном Казахстану.
22. *S. strictum* Ledeb., врста распрострањена у југоисточној Русији.
23. *S. rigidum* Waldst. & Kit., врста распрострањена у југоисточној Русији и западном Казахстану.
24. *S. rhodopeum* Velen., врста распрострањена у Бугарској.
25. *S. malyi* A. Kerner, врста распрострањена на планинама западног Балкана.
26. *S. hippomarathrum* Jacq., врста распрострањена у источној и централној Европи, западној Украјини и јужном Уралу.
27. *S. dichotomum* Pallas ex Bieb., врста распрострањена на Криму.
28. *S. tomentosum* Vis., врста распрострањена на северозападном Балкану.
29. *S. globiferum* Vis., врста распрострањена на западном Балкану.
30. *S. leucospermum* Waldst. & Kit., врста распрострањена у западној Мађарској.
31. *S. degenii* Urum., врста распрострањена у северној Бугарској.
32. *S. parnassicum* Boiss. & Heldr. in Boiss., врста распрострањена у Грчкој (*Parnassos*).
33. *S. bulgaricum* P. W. Ball, врста распрострањена у Бугарској.

34. *S. gracile* Waldst. & Kit., врста распрострањена у Србији и јужној и централној Румунији.

Поред наведених, у Флори Европе се помиње и врста *S. vandasii* Hayek, распрострањена у околини Прилепа у Македонији, о којој се веома мало зна и чија је припадност роду *Seseli* још увек неразјашњена. Даља класификација побројаних врста рода *Seseli* није вршена што је приступ који се значајно разликује од претходних покушаја класификације Европских врста овог рода. Биљне врсте: *S. libanotis* (L.) W. D. Koch, *S. montanum* L., *S. tortuosum* L. и *S. varium* Trevir. (syn. *S. pallasii*) које су описане у флори Европе налазе се на листи инвазивних биљних врста које су се у Европи прошириле ван свог природног станишта. Ова биолошка инвазија ненативних врста се повезује са људским утицајем на глобалне промене животне средине и други је најважнији узрок биодиверзитета (5). Ово је и разлог широког ареала распрострањености поменутих врста у односу на неке друге ретке и локално распрострањене врсте рода *Seseli*.

У Флори Србије је описано 10 представника овог рода:

1. *S. hippomarathrum* L.,
2. *S. rigidum* Waldst. et Kit.,
3. *S. serbicum* Degen,
4. *S. tortuosum* L.,
5. *S. tommasinii* Reich. fil.,
6. *S. annuum* L.,
7. *S. varium* Trev.,
8. *S. osseum* Crantz,
9. *S. peucedanoides* (MB) Koso-Polj.,
10. *S. gracile* Waldst. et Kit.

Сарадњом Краљевске ботаничке баште *Kew* и Ботаничке баште у Мисурију 2010. покренут је *on line* пројекат *The Plant List* са циљем да обухвати имена свих познатих биљних врста. У листи се налазе прихваћени латински називи врста, њихови синоними као и називи који још увек нису сврстани у неку од ових категорија

и воде се као нерешени. Према подацима из важеће верзије 1.1 род *Seseli* садржи 388 научних имена биљних врста (Табела 1), од којих је 88 прихваћено. Од 128 синонима 46 прихваћених имена се односи на врсте рода *Seseli* док су преостала прихваћена имена односе на врсте из других родова. Према подацима из базе *The Plant List* у флори Србије је описано девет представника рода *Seseli* (6).

По Pimenov-у *S. peucedanoides* не припада роду *Seseli*, већ је пребачен у род *Gasparrinia*, а *S. serbicum* и *S. rigidum* представљају синониме за исту биљну врсту. С обзиром на оваква мишљења намеће се закључак да је у флори Србије познато осам врста рода *Seseli* (7)

Род *Seseli* карактеришу и интраспецијски и интерспецијски диверзитет, па су Пименов и Кљуков предложили и алтернативну класификацију која укључује родове *Eriocycla*, *Libanotis* и *Lomatopodium* (3). На основу нових резултата морфолошких и теренских истраживања вршене су ревизије рода *Seseli*, нарочито у Турској чија је флора позната по биодиверзитету фамилије *Ariaceae*.

Поред *S. peucedanoides*, Pimenov и Kljuikov (2010) су и *S. foliosum* сврстали у род *Gasparrinia*. Исти аутори су предложили *S. campestre* Besser као синоним за *S. tortuosum*, а турски *S. gummiferum* су класификовали као *S. corymbosum*. Описали су и две нове врсте: *Seseli paphlagonicum* Pimenov & Kljuikov и *Seseli phrygium* Pimenov & Kljuikov (7).

Doğan Güner и Duman (2013) су извршили нову ревизију рода *Seseli* и као резултат ове ревизије предложили су да насупрот предлогу Pimenov-а и Kljuikov-а *S. campestre* остане на нивоу врсте с обзиром на јасне разлике између *S. campestre* и *S. tortuosum* описане у њиховом раду; даље за две подврсте *S. gummiferum* су предложили подизање на нивоу врсте као *S. gummiferum* и *S. corymbosum*. Нове врсте описане 2010. године класификовали су на следећи начин *S. paphlagonicum* као синоним врсте *S. gummiferum*, а *S. phrygium* су редуковали на нивоу подврсте *S. corymbosum* subsp. *phrygium*. Описане су и две нове врсте *S. marashica* и *S. serpentina*, а 2015. године описана је и нова подврста *S. gummiferum* Pall. ex Sm. subsp. *ilgazense* (8, 9).

На основу динамике промена у оквиру рода *Seseli* у Флори Турске може се сагледати комплексност таксономске класификације овог рода уопште. Један од

начина да се превазиђу проблеми јесте увођење нових метода које анализирају таксономски значајне карактере биљних врста. Турски аутори су 2009. године предложили морфолошку анализу поленових зрна, на основу које се сличне *Seseli* врсте могу јасно разликовати. На основу варијација у облику и орнаментима на површини поленових зрна дефинисана су три главна типа поленових зрна (I, II и III). Класификацијом на основу поленових зрна могуће је анализирати везе између врста рода *Seseli* па и лако разликовати неке морфолошки блиске врсте као што су нпр. *S. libanotis* и *S. transcaucasica* (поленова зрна прве врсте припадају типу I, а друге типу II) (10).

Анализа ДНК биљног материјала је такође у последње време постала саставни део таксономских студија, па је таква анализа спроведена и на представницима рода *Seseli* у области источне Европе и Мале Азије. Резултати овог истраживања показују да је врста *S. tortuosum* распрострањена само у региону западне Европе, док је *S. gummiferum* ендемска врста полуострва Крим и није распрострањена у Турској. Потврђен је и независан специфични статус за врсте *S. marashicum*, *S. paphlagonicum*, *S. phrygium* и *S. serpentinum* (11).

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6)

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
1	<i>Seseli</i>	<i>abolinii</i>		(Korovin) Schischk.	Синоним	<i>Libanotis abolinii</i> (Korovin) Korovin	18. 4. 2012
2	<i>Seseli</i>	<i>acaule</i>		(Shan & M.L. Sheh) V.M. Vinogr.	Синоним	<i>Libanotis acaulis</i> Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
3	<i>Seseli</i>	<i>acaulis</i>		(R.H. Shan & M.L. Sheh) V.M. Vinogr.	Нерешен		23. 3. 2012
4	<i>Seseli</i>	<i>aegopodium</i>		Scop.	Нерешен		23. 3. 2012
5	<i>Seseli</i>	<i>aemulans</i>		Popov	Прихваћен		18. 4. 2012
6	<i>Seseli</i>	<i>afghanicum</i>		Pimenov	Прихваћен		18. 4. 2012
7	<i>Seseli</i>	<i>alaicum</i>		Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
8	<i>Seseli</i>	<i>albescens</i>		(Franch.) Pimenov & Kljuykov	Синоним	<i>Eriocyclus albescens</i> var. <i>albescens</i>	18. 4. 2012
9	<i>Seseli</i>	<i>alboalatum</i>		(Haines) Pimenov & Kljuykov	Нерешен		23. 3. 2012
10	<i>Seseli</i>	<i>alexeenkoi</i>		Lipsky	Нерешен		23. 3. 2012
11	<i>Seseli</i>	<i>algens</i>		F.Muell.	Нерешен		23. 3. 2012
12	<i>Seseli</i>	<i>alpinum</i>		M. Bieb.	Прихваћен		18. 4. 2012
13	<i>Seseli</i>	<i>altissimum</i>		Popov	Синоним	<i>Libanotis iliensis</i> (Lipsky) Korovin	18. 4. 2012
14	<i>Seseli</i>	<i>ammi</i>		Savi.	Синоним	<i>Cyclospernum leptophyllum</i> (Pers.) Sprague	18. 4. 2012
15	<i>Seseli</i>	<i>ammoides</i>		L.	Синоним	<i>Ammoides pusilla</i> (Brot.) Breistr.	23. 3. 2012
16	<i>Seseli</i>	<i>atomum</i>		(L.) Scop.	Синоним	<i>Sison atomum</i> L.	23. 3. 2012
17	<i>Seseli</i>	<i>andronakii</i>		Woronow ex Schischk.	Нерешен		23. 3. 2012
18	<i>Seseli</i>	<i>angustum</i>		F.K. Mey.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
19	<i>Seseli</i>	<i>anpium</i>		L.	Прихваћен		23. 3. 2012
20	<i>Seseli</i>	<i>anpium</i>	subsp. <i>carvifolium</i>	P.Fourm.	Прихваћен		23. 3. 2012
21	<i>Seseli</i>	<i>anomatum</i>		Huter	Нерешен		23. 3. 2012
22	<i>Seseli</i>	<i>arcticum</i>		Calest.	Нерешен		23. 3. 2012
23	<i>Seseli</i>	<i>arenarium</i>		M.Bieb.	Прихваћен		23. 3. 2012
24	<i>Seseli</i>	<i>aristatum</i>		Aiton	Нерешен		23. 3. 2012
25	<i>Seseli</i>	<i>aromaticum</i>		Hartvig	Нерешен		23. 3. 2012
26	<i>Seseli</i>	<i>articulatum</i>		Crantz	Нерешен		23. 3. 2012
27	<i>Seseli</i>	<i>aspergillifolium</i>		Boguslaw	Нерешен		23. 3. 2012
28	<i>Seseli</i>	<i>asperulum</i>		(Trautv.) Schischk.	Прихваћен		18. 4. 2012
29	<i>Seseli</i>	<i>asperum</i>		Sond.	Нерешен		23. 3. 2012
30	<i>Seseli</i>	<i>athamantha</i>		Ces.	Нерешен		23. 3. 2012
31	<i>Seseli</i>	<i>athamanthoides</i>		(Spreng.) Beck	Синоним	<i>Seseli libanotis</i> (L.) W.D.J.Koch	23. 3. 2012
32	<i>Seseli</i>	<i>athamanticum</i>		Arv.-Touv.	Нерешен		23. 3. 2012
33	<i>Seseli</i>	<i>athamantoides</i>		C.A.Mey. ex Ledeb.	Нерешен		23. 3. 2012
34	<i>Seseli</i>	<i>atlanticum</i>		Boiss.	Нерешен		23. 3. 2012
35	<i>Seseli</i>	<i>austriacum</i>		(Beck) Wohlf.	Синоним	<i>Seseli elatum</i> subsp. <i>austriacum</i> (Beck) P.W.Ball	23. 3. 2012
36	<i>Seseli</i>	<i>averyanovii</i>		Pimenov & Kijuckov	Нерешен		23. 3. 2012
37	<i>Seseli</i>	<i>beckii</i>		Seefried	Нерешен		23. 3. 2012
38	<i>Seseli</i>	<i>benghalense</i>		Roxb.	Синоним	<i>Dasylopta benghalense</i> (Roxb.) DC.	18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
39	<i>Seseli</i>	<i>betrakdalense</i>		Vajtenov	Нерешен		23. 3. 2012
40	<i>Seseli</i>	<i>bienne</i>		Crantz	Нерешен		23. 3. 2012
41	<i>Seseli</i>	<i>boccanei</i>		Guss.	Прихваћен		23. 3. 2012
42	<i>Seseli</i>	<i>bosnense</i>		K.Malý	Синоним	<i>Seseli elatum</i> subsp. <i>gouanii</i> (W.D.J.Koch) P.W.Ball	23. 3. 2012
43	<i>Seseli</i>	<i>brachylobum</i>		(Batt.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
44	<i>Seseli</i>	<i>braunii</i>		(Sennen) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
45	<i>Seseli</i>	<i>brevicaule</i>		Jord.	Нерешен		23. 3. 2012
46	<i>Seseli</i>	<i>buchtormense</i>		(Fisch.) W.D.J. Koch	Синоним	<i>Libanotis buchtormensis</i> (Fisch.) DC.	18. 4. 2012
47	<i>Seseli</i>	<i>bulgaricum</i>		P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
48	<i>Seseli</i>	<i>bunius</i>		Vill.	Нерешен		23. 3. 2012
49	<i>Seseli</i>	<i>caespitosum</i>		Sm.	Синоним	<i>Olymposciadium caespitosum</i> (Sm.) H. Wolff	18. 4. 2012
50	<i>Seseli</i>	<i>caffrum</i>		Meisn.	Синоним	<i>Peucedanum caffrum</i> Phil.	18. 4. 2012
51	<i>Seseli</i>	<i>calcareum</i>		Albov	Нерешен		23. 3. 2012
52	<i>Seseli</i>	<i>calycinum</i>		(Korovin) Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		23. 3. 2012
53	<i>Seseli</i>	<i>campestre</i>		Besser	Прихваћен		23. 3. 2012
54	<i>Seseli</i>	<i>cantabricum</i>		Lange	Прихваћен		23. 3. 2012
55	<i>Seseli</i>	<i>carinatum</i>		Kit.	Нерешен		23. 3. 2012
56	<i>Seseli</i>	<i>carum</i>		Scop.	Нерешен		23. 3. 2012
57	<i>Seseli</i>	<i>carvi</i>		(L.) Spreng.	Синоним	<i>Carum carvi</i> L.	23. 3. 2012
58	<i>Seseli</i>	<i>carvifolia</i>		L.	Синоним	<i>Seitium carvifolia</i> (L.) L.	23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
59	<i>Seseli</i>	<i>carvifolium</i>		Vill.	Синоним	<i>Seseli annuum</i> subsp. <i>carvifolium</i> P.Fourn.	23. 3. 2012
60	<i>Seseli</i>	<i>cervariifolium</i>		DC.	Синоним	<i>Athamanta cervariifolia</i> (DC.) DC.	23. 3. 2012
61	<i>Seseli</i>	<i>cervariaefolium</i>		DC.	Синоним	<i>Tingitatta cervariaefolia</i> (DC.) Parl.	18. 4. 2012
62	<i>Seseli</i>	<i>cespitosum</i>		Spreng.	Нерешен		23. 3. 2012
63	<i>Seseli</i>	<i>chabraei</i>		Pourr. ex Guétrot	Нерешен		23. 3. 2012
64	<i>Seseli</i>	<i>chaerophylloides</i>		Thunb.	Нерешен		23. 3. 2012
65	<i>Seseli</i>	<i>chaerophylloides</i>		DC.	Нерешен		23. 3. 2012
66	<i>Seseli</i>	<i>cinereum</i>		Bubani	Нерешен		23. 3. 2012
67	<i>Seseli</i>	<i>coloratum</i>		Ehrh.	Нерешен		23. 3. 2012
68	<i>Seseli</i>	<i>condensatum</i>		(L.) Rech.f.	Прихваћен		23. 3. 2012
69	<i>Seseli</i>	<i>coreanum</i>		H.Wolff	Нерешен		23. 3. 2012
70	<i>Seseli</i>	<i>coronatum</i>		Ledeb.	Прихваћен		18. 4. 2012
71	<i>Seseli</i>	<i>coronatum</i>	var. <i>asperulum</i>	Trautv.	Синоним	<i>Seseli asperulum</i> (Trautv.) Schischk.	18. 4. 2012
72	<i>Seseli</i>	<i>corsicum</i>		Besser	Нерешен		23. 3. 2012
73	<i>Seseli</i>	<i>corymbosum</i>		Boiss. & Heldr.	Нерешен		23. 3. 2012
74	<i>Seseli</i>	<i>crassifolium</i>		DC.	Нерешен		23. 3. 2012
75	<i>Seseli</i>	<i>creticum</i>		C.Presl	Нерешен		23. 3. 2012
76	<i>Seseli</i>	<i>crithmifolium</i>		(Juss. ex DC.) Boiss.	Синоним	<i>Seseli gummiiferum</i> subsp. <i>crithmifolium</i> (Juss. ex DC.) P.H.Davis	23. 3. 2012
77	<i>Seseli</i>	<i>cuneifolium</i>		M.Bieb.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
78	<i>Seseli</i>	<i>cyclolobum</i>		(Gilli) Pimenov & Sdobnina	Синоним	<i>Libanotis buchtormensis</i> (Fisch.) DC.	18. 4. 2012
79	<i>Seseli</i>	<i>daucifolium</i>		C.V. Clarke	Синоним	<i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cusson	18. 4. 2012
80	<i>Seseli</i>	<i>decipiens</i>		Ledeb. ex Rehb.	Нерешен		23. 3. 2012
81	<i>Seseli</i>	<i>defoliatum</i>		Ledeb.	Синоним	<i>Palimbta defoliata</i> Korovin	18. 4. 2012
82	<i>Seseli</i>	<i>degenii</i>		Urum.	Прихваћен		23. 3. 2012
83	<i>Seseli</i>	<i>delavayi</i>		Franch.	Прихваћен		18. 4. 2012
84	<i>Seseli</i>	<i>denudatum</i>		Boiss.	Нерешен		23. 3. 2012
85	<i>Seseli</i>	<i>depauperatum</i>		V.M. Vinogr.	Прихваћен		18. 4. 2012
86	<i>Seseli</i>	<i>depressum</i>		(Shan & M.L. Sheh) V.M. Vinogr.	Синоним	<i>Libanotis depressa</i> Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
87	<i>Seseli</i>	<i>desertorum</i>		(Gilli) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis buchtormensis</i> (Fisch.) DC.	18. 4. 2012
88	<i>Seseli</i>	<i>devenyense</i>		Simonk.	Синоним	<i>Seseli elatum</i> subsp. <i>osseum</i> (Crantz) P.W.Ball	23. 3. 2012
89	<i>Seseli</i>	<i>dichotomum</i>		Pall. ex M.Bieb.	Прихваћен		23. 3. 2012
90	<i>Seseli</i>	<i>diffusum</i>		(Roxb. ex Sm.) Santapau & Wagh	Прихваћен		23. 3. 2012
91	<i>Seseli</i>	<i>diffusum</i>		Santapau & Waghorne	Нерешен		18. 4. 2012
92	<i>Seseli</i>	<i>diticum</i>		Dufour ex DC.	Нерешен		23. 3. 2012
93	<i>Seseli</i>	<i>diticum</i>		Vill.	Нерешен		23. 3. 2012
94	<i>Seseli</i>	<i>divaricatum</i>		Pursh	Синоним	<i>Musineon divaricatum</i> (Pursh) Nutt.	18. 4. 2012
95	<i>Seseli</i>	<i>djianeae</i>		Gamisans	Нерешен		18. 4. 2012
96	<i>Seseli</i>	<i>djianeae</i>		Gamisans	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
97	<i>Seseli</i>	<i>dolichostyla</i>		(Schischk.) M. Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
98	<i>Seseli</i>	<i>dolichostylum</i>		(Schischk.) M. Hiroe	Синоним	<i>Seseli micropatum</i> (Schrenk) Pimenov & Sdobnina	18. 4. 2012
99	<i>Seseli</i>	<i>dubium</i>		Schkuhr	Синоним	<i>Kadenia dubia</i> (Schkuhr) Lavrova & V.N. Tikhom.	23. 3. 2012
100	<i>Seseli</i>	<i>dulce</i>		Koso-Pol.	Нерешен		23. 3. 2012
101	<i>Seseli</i>	<i>elatium</i>		L.	Прихваћен		23. 3. 2012
102	<i>Seseli</i>	<i>elatium</i>	subsp. <i>austriacum</i>	(Beck) P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
103	<i>Seseli</i>	<i>elatium</i>	subsp. <i>gouanii</i>	(W.D.J.Koch) P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
104	<i>Seseli</i>	<i>elatium</i>	subsp. <i>osseum</i>	(Crantz) P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
105	<i>Seseli</i>	<i>elbursense</i>		Pimenov & Kijuckov	Нерешен		23. 3. 2012
106	<i>Seseli</i>	<i>elegans</i>		Schischk.	Синоним	<i>Seseli peucedanoides</i> (M.Bieb.) Koso-Pol.	23. 3. 2012
107	<i>Seseli</i>	<i>eriocarpum</i>		(Schrenk) B. Fedtsch.	Синоним	<i>Libanotis eriocarpa</i> Schrenk	18. 4. 2012
108	<i>Seseli</i>	<i>eriocephalum</i>		(Pall. ex Spreng.) Schischk.	Прихваћен		18. 4. 2012
109	<i>Seseli</i>	<i>eryngioides</i>		(Korovin) Pimenov & V.N. Tikhom.	Прихваћен		18. 4. 2012
110	<i>Seseli</i>	<i>falcaria</i>		(L.) Crantz	Синоним	<i>Falcaria vulgaris</i> Bernh.	23. 3. 2012
111	<i>Seseli</i>	<i>farinosum</i>		Quézel & Contandr.	Нерешен		23. 3. 2012
112	<i>Seseli</i>	<i>farrenyi</i>		Molero & J.Pujadas	Нерешен		23. 3. 2012
113	<i>Seseli</i>	<i>fusculatum</i>		Korovin ex Schischk.	Прихваћен		18. 4. 2012
114	<i>Seseli</i>	<i>fedtschenkoanum</i>		Regel & Schmalh.	Нерешен		23. 3. 2012
115	<i>Seseli</i>	<i>fedtschenkoanum</i>	var. <i>iltense</i>	Regel & Schmalh.	Синоним	<i>Libanotis iltensis</i> (Lipsky) Korovin	18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
116	<i>Seseli</i>	<i>ferulaceum</i>		Steven ex DC.	Нерешен		23. 3. 2012
117	<i>Seseli</i>	<i>ferulifolium</i>		Poir.	Нерешен		23. 3. 2012
118	<i>Seseli</i>	<i>filifolium</i>		Janka	Синоним	<i>Seseli bulgaricum</i> P.W.Ball	23. 3. 2012
119	<i>Seseli</i>	<i>filifolium</i>		Thunb.	Синоним	<i>Itasina filifolia</i> (Thunb.) Raf.	18. 4. 2012
120	<i>Seseli</i>	<i>filiforme</i>		Gilib.	Нерешен		23. 3. 2012
121	<i>Seseli</i>	<i>floribundum</i>		Sommier & Levier	Синоним	<i>Seseli petraeum</i> M. Bieb.	18. 4. 2012
122	<i>Seseli</i>	<i>foeniculifolium</i>		Poir.	Нерешен		23. 3. 2012
123	<i>Seseli</i>	<i>foeniculum</i>		Koso-Pol.	Синоним	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	23. 3. 2012
124	<i>Seseli</i>	<i>foliosum</i>		(Sommier & Levier) Manden.	Нерешен		23. 3. 2012
125	<i>Seseli</i>	<i>fragile</i>		Gouan	Нерешен		23. 3. 2012
126	<i>Seseli</i>	<i>galioides</i>		Lazkov	Нерешен		23. 3. 2012
127	<i>Seseli</i>	<i>galloprovinciale</i>		Reduron	Нерешен		23. 3. 2012
128	<i>Seseli</i>	<i>ghafoorianum</i>		(Akhami) Pimenov & KJjuikov	Нерешен		23. 3. 2012
129	<i>Seseli</i>	<i>giganteum</i>		Lipsky	Нерешен		23. 3. 2012
130	<i>Seseli</i>	<i>gigas</i>		Janka ex D.Brândza	Нерешен		23. 3. 2012
131	<i>Seseli</i>	<i>gilliesii</i>		Hook. & Arn.	Синоним	<i>Pimpinella anisum</i> L.	18. 4. 2012
132	<i>Seseli</i>	<i>giraldii</i>		Diels	Синоним	<i>Libanotis buchtormensis</i> (Fisch.) DC.	18. 4. 2012
133	<i>Seseli</i>	<i>glabratum</i>		Willd. ex Schult.	Прихваћен		23. 3. 2012
134	<i>Seseli</i>	<i>glaucescens</i>		Jord. ex Nyman	Нерешен		23. 3. 2012
135	<i>Seseli</i>	<i>glaucum</i>		(L.) Lam.	Синоним	<i>Trinia glauca</i> (L.) Dumort.	23. 3. 2012
136	<i>Seseli</i>	<i>glaucum</i>		L.	Синоним	<i>Seseli montanum</i> L.	23. 3. 2012
137	<i>Seseli</i>	<i>globiferum</i>		Vis.	Прихваћен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
138	<i>Seseli</i>	<i>gouanii</i>		W.D.J.Koch	Синоним	<i>Seseli elatum</i> subsp. <i>gouanii</i> (W.D.J.Koch) P.W.Ball	23. 3. 2012
139	<i>Seseli</i>	<i>gracle</i>		Waldst. & Kit.	Прихваћен		23. 3. 2012
140	<i>Seseli</i>	<i>granatense</i>		Willk.	Прихваћен		23. 3. 2012
141	<i>Seseli</i>	<i>grandivittatum</i>		Schischk.	Нерешен		23. 3. 2012
142	<i>Seseli</i>	<i>graveolens</i>		(L.) Scop.	Синоним	<i>Arium graveolens</i> L.	23. 3. 2012
143	<i>Seseli</i>	<i>graveolens</i>		Ledeb.	Синоним	<i>Libanotis incana</i> (Stephan ex Willd.) O. Fedtsch. & B. Fedtsch.	18. 4. 2012
144	<i>Seseli</i>	<i>grubovii</i>		V.M. Vinogr. & Sanchir	Синоним	<i>Libanotis grubovii</i> (V.M. Vinogr. & Sanchir) M.L. Sheh & M.F. Watson	18. 4. 2012
145	<i>Seseli</i>	<i>gummiferum</i>		Pall. ex Sm.	Прихваћен		23. 3. 2012
146	<i>Seseli</i>	<i>gummiferum</i>	subsp. <i>crithmifolium</i>	(Juss. ex DC.) P.H.Davis	Прихваћен		23. 3. 2012
147	<i>Seseli</i>	<i>hallii</i>		A. Gray	Синоним	<i>Cymopterus hallii</i> (A.Gray) B.L.Turner	18. 4. 2012
148	<i>Seseli</i>	<i>hartvigii</i>		Parolly & Nordt	Нерешен		23. 3. 2012
149	<i>Seseli</i>	<i>harveyanum</i>		F.Muell.	Нерешен		23. 3. 2012
150	<i>Seseli</i>	<i>haussknechtii</i>		(Boiss.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
151	<i>Seseli</i>	<i>heregovinum</i>		K.Malý	Синоним	<i>Seseli elatum</i> L.	23. 3. 2012
152	<i>Seseli</i>	<i>heterophyllum</i>		Janka	Нерешен		23. 3. 2012
153	<i>Seseli</i>	<i>hippomarathrum</i>		Jacq.	Прихваћен		23. 3. 2012
154	<i>Seseli</i>	<i>hippomarathrum</i>	subsp. <i>hebecarpum</i>	Drude	Прихваћен		23. 3. 2012
155	<i>Seseli</i>	<i>hispidum</i>		Besser ex Schult.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
156	<i>Seseli</i>	<i>hypoleucum</i>		Meisn. ex С.Краусс	Нерешен		23. 3. 2012
157	<i>Seseli</i>	<i>iliense</i>		Lipsky	Прихваћен		18. 4. 2012
158	<i>Seseli</i>	<i>inaequale</i>		N. Terracc.	Нерешен		23. 3. 2012
159	<i>Seseli</i>	<i>incanum</i>		B. Fedtsch.	Синоним	<i>Libanotis incana</i> (Stephan ex Wild.) O. Fedtsch. & B. Fedtsch.	18. 4. 2012
160	<i>Seseli</i>	<i>incisodentatum</i>		K. T. Fu	Прихваћен		18. 4. 2012
161	<i>Seseli</i>	<i>indicum</i>		Wight & Arn.	Синоним	<i>Seseli diffusum</i> (Roxb. ex Sm.) Santapau & Wagh	23. 3. 2012
162	<i>Seseli</i>	<i>intermedium</i>		(Rupr.) Vodop.	Синоним	<i>Seseli libanotis</i> subsp. <i>intermedium</i> (Rupr.) P.W.Ball	23. 3. 2012
163	<i>Seseli</i>	<i>intermedium</i>		N. Vodopianova	Синоним	<i>Seseli libanotis</i> (L.) W.D.J.Koch	18. 4. 2012
164	<i>Seseli</i>	<i>intramongolicum</i>		Ma	Прихваћен		18. 4. 2012
165	<i>Seseli</i>	<i>intricatum</i>		Boiss.	Прихваћен		23. 3. 2012
166	<i>Seseli</i>	<i>inundatum</i>		(L.) Crantz	Синоним	<i>Apium inundatum</i> (L.) Rehb.f.	23. 3. 2012
167	<i>Seseli</i>	<i>irramosum</i>		(Rech.f. & Riedl) Pimenov & Sdobnina	Нерешен		23. 3. 2012
168	<i>Seseli</i>	<i>jinanense</i>		(L.C. Xu & M.D. Xu) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis jinanensis</i> L.C. Xu & M.D. Xu	18. 4. 2012
169	<i>Seseli</i>	<i>jomuticum</i>		Schischk.	Нерешен		23. 3. 2012
170	<i>Seseli</i>	<i>junatovii</i>		V.M. Vinogr.	Прихваћен		18. 4. 2012
171	<i>Seseli</i>	<i>junceum</i>		Sm.	Синоним	<i>Thamnoscladium junceum</i> (Sm.) Hartvig	23. 3. 2012
172	<i>Seseli</i>	<i>karatavicum</i>		Schischk.	Синоним	<i>Seseli marginatum</i> Pimenov & Sdobnina	18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
173	<i>Seseli</i>	<i>karateginum</i>		Lipsky	Нерешен		23. 3. 2012
174	<i>Seseli</i>	<i>kascbgaricum</i>		Pimenov & Kijuckov	Нерешен		23. 3. 2012
175	<i>Seseli</i>	<i>kochii</i>		Breistr.	Нерешен		23. 3. 2012
176	<i>Seseli</i>	<i>korovinii</i>		Schischk.	Прихваћен		18. 4. 2012
177	<i>Seseli</i>	<i>korshinskyi</i>		Pimenov	Прихваћен		18. 4. 2012
178	<i>Seseli</i>	<i>krylovii</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
179	<i>Seseli</i>	<i>lancifolium</i>		(К. Т. Фу) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis lancifolia</i> К. Т. Фу	18. 4. 2012
180	<i>Seseli</i>	<i>langshanense</i>		Y.Z. Zhao & Ma	Синоним	<i>Libanotis abolinii</i> (Korovin) Korovin	18. 4. 2012
181	<i>Seseli</i>	<i>lanzhouense</i>		(К. Т. Фу ex Shan & M.L. Sheh) V.M. Vinogr.	Синоним	<i>Libanotis lanzhouensis</i> К. Т. Фу ex Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
182	<i>Seseli</i>	<i>laserpitiifolium</i>		Palib.	Синоним	<i>Seseli condensatum</i> (L.) Rchb.f.	18. 4. 2012
183	<i>Seseli</i>	<i>laticalycinum</i>		(Shan & M.L. Sheh) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis laticalycina</i> Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
184	<i>Seseli</i>	<i>ledebourii</i>		G. Don	Синоним	<i>Seseli hippomarathrum</i> subsp. <i>hebecarpum</i> Drude	23. 3. 2012
185	<i>Seseli</i>	<i>ledebourii</i>		D. Don	Прихваћен		18. 4. 2012
186	<i>Seseli</i>	<i>lehmannianum</i>		Boiss.	Нерешен		18. 4. 2012
187	<i>Seseli</i>	<i>lehmannii</i>		Degen	Прихваћен		23. 3. 2012
188	<i>Seseli</i>	<i>lehmannianum</i>		Boiss.	Нерешен		23. 3. 2012
189	<i>Seseli</i>	<i>leiocarpum</i>		Hook.	Синоним	<i>Peucedanum leiocarpum</i> (Hook.) Nutt. ex Torr. & A. Gray	18. 4. 2012
190	<i>Seseli</i>	<i>leptocladum</i>		Woronow	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
191	<i>Seseli</i>	<i>lessingianum</i>		Turez.	Синоним	<i>Lomatopodium lessingianum</i> (Turez.) Fisch. & C.A. Mey.	18. 4. 2012
192	<i>Seseli</i>	<i>leucocoleum</i>		Stapf & Wettst.	Нерешен		23. 3. 2012
193	<i>Seseli</i>	<i>leucospermum</i>		Waldst. & Kit.	Прихваћен		23. 3. 2012
194	<i>Seseli</i>	<i>levigatum</i>		A.Kern. ex Dalla Torre & Sarnth.	Нерешен		23. 3. 2012
195	<i>Seseli</i>	<i>libanotis</i>		(L.) W.D.J.Koch	Прихваћен		23. 3. 2012
196	<i>Seseli</i>	<i>libanotis</i>	var. <i>bipinnatum</i>	Celak.	Синоним	<i>Seseli libanotis</i> (L.) W.D.J.Koch	18. 4. 2012
197	<i>Seseli</i>	<i>libanotis</i>	subsp. intermedium	(Rupr.) P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
198	<i>Seseli</i>	<i>libanotis</i>	var. <i>sibiricum</i>	(L.) DC.	Синоним	<i>Seseli sibiricum</i> (L.) Gareke	18. 4. 2012
199	<i>Seseli</i>	<i>libanotis</i>	subsp. <i>sibiricum</i>	(L.) Theell.	Синоним	<i>Seseli sibiricum</i> (L.) Gareke	18. 4. 2012
200	<i>Seseli</i>	<i>libanotum</i>		St.-Lag.	Нерешен		23. 3. 2012
201	<i>Seseli</i>	<i>littorae</i>		Willk.	Нерешен		23. 3. 2012
202	<i>Seseli</i>	<i>lobelianum</i>		Schult.	Нерешен		23. 3. 2012
203	<i>Seseli</i>	<i>lobelianum</i>		Normm. ex Rchb.	Нерешен		23. 3. 2012
204	<i>Seseli</i>	<i>longifolium</i>		L.	Нерешен		23. 3. 2012
205	<i>Seseli</i>	<i>lucanum</i>		Barbaz.	Нерешен		23. 3. 2012
206	<i>Seseli</i>	<i>lucidum</i>		Nutt.	Синоним	<i>Adorium lucidum</i> Kuntze	18. 4. 2012
207	<i>Seseli</i>	<i>luteolum</i>		Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
208	<i>Seseli</i>	<i>macedonicum</i>		Benth. & Hook.f. ex Baill.	Нерешен		23. 3. 2012
209	<i>Seseli</i>	<i>macrophyllum</i>		Regel & Schmalh.	Синоним	<i>Mediasia macrophylla</i> (Regel & Schmalh.) Pimenov	18. 4. 2012
210	<i>Seseli</i>	<i>mairii</i>		H. Wolff	Прихваћен		18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
211	<i>Seseli</i>	<i>maireri</i>	var. <i>maireri</i>		Синоним	<i>Seseli maireri</i> H. Wolff	18. 4. 2012
212	<i>Seseli</i>	<i>maireri</i>	var. <i>simplicifolium</i>	C.Y. Wu ex Shan & M.L. Sheh	Прихваћен		18. 4. 2012
213	<i>Seseli</i>	<i>malyi</i>		A.Kern.	Прихваћен		23. 3. 2012
214	<i>Seseli</i>	<i>marginatum</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
215	<i>Seseli</i>	<i>massiliense</i>		Bubani	Нерешен		23. 3. 2012
216	<i>Seseli</i>	<i>mathioli</i>		Ces.	Нерешен		23. 3. 2012
217	<i>Seseli</i>	<i>mazzochii-alemannii</i>		(Chiov.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
218	<i>Seseli</i>	<i>merkulowiczii</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
219	<i>Seseli</i>	<i>meum</i>		Scop.	Нерешен		23. 3. 2012
220	<i>Seseli</i>	<i>meyeri</i>		(Ledeb.) D. Dietr.	Синоним	<i>Soranthus meyeri</i> Ledeb.	18. 4. 2012
221	<i>Seseli</i>	<i>mironovii</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
222	<i>Seseli</i>	<i>monstrosum</i>		Koso-Pol.	Нерешен		23. 3. 2012
223	<i>Seseli</i>	<i>montanum</i>		L.	Прихваћен		23. 3. 2012
224	<i>Seseli</i>	<i>montanum</i>	subsp. <i>polyphyllum</i>	(Ten.) P.W.Ball	Прихваћен		23. 3. 2012
225	<i>Seseli</i>	<i>montanum</i>	subsp. <i>tommasinii</i>	(Rechb.f.) Arcang.	Прихваћен		23. 3. 2012
226	<i>Seseli</i>	<i>micronatum</i>		(Schrenk) Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		23. 3. 2012
227	<i>Seseli</i>	<i>multicaule</i>		Jacq.	Нерешен		23. 3. 2012
228	<i>Seseli</i>	<i>mutellina</i>		(L.) Steud.	Синоним	<i>Ligusticum mutellina</i> (L.) Crantz	23. 3. 2012
229	<i>Seseli</i>	<i>nanum</i>		Dufour	Прихваћен		23. 3. 2012
230	<i>Seseli</i>	<i>natalense</i>		Sond.	Синоним	<i>Peucedanum natalense</i> Engl.	18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
231	<i>Seseli</i>	<i>nemorosum</i>		Pimenov	Прихваћен		18. 4. 2012
232	<i>Seseli</i>	<i>nevskii</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
233	<i>Seseli</i>	<i>nitidum</i>		Rehb. f.	Нерешен		23. 3. 2012
234	<i>Seseli</i>	<i>nodiflorum</i>		(L.) Scop.	Синоним	<i>Arium nodiflorum</i> (L.) Lag.	23. 3. 2012
235	<i>Seseli</i>	<i>nortonii</i>		Fedde ex H. Wolff	Прихваћен		18. 4. 2012
236	<i>Seseli</i>	<i>nudum</i>		(Lindl.) Pimenov & Kjujков	Синоним	<i>Eriocycla nuda</i> var. <i>nuda</i>	18. 4. 2012
237	<i>Seseli</i>	<i>nuttallii</i>		A. Gray	Синоним	<i>Lomatium nuttallii</i> (A. Gray) J.F. Macbr.	18. 4. 2012
238	<i>Seseli</i>	<i>oligophyllum</i>		Griseb.	Синоним	<i>Peucedanum oligophyllum</i> (Griseb.) Vandas	23. 3. 2012
239	<i>Seseli</i>	<i>olivieri</i>		Boiss.	Нерешен		23. 3. 2012
240	<i>Seseli</i>	<i>osseum</i>		Crantz	Синоним	<i>Seseli elatum</i> subsp. <i>osseum</i> (Crantz) P.W.Ball	23. 3. 2012
241	<i>Seseli</i>	<i>pallasii</i>		Besser	Прихваћен		23. 3. 2012
242	<i>Seseli</i>	<i>paphlagonicum</i>		Pimenov & Kjujков	Нерешен		23. 3. 2012
243	<i>Seseli</i>	<i>parnassicum</i>		Boiss. & Heldr.	Прихваћен		23. 3. 2012
244	<i>Seseli</i>	<i>patens</i>		Gueldenst.	Нерешен		23. 3. 2012
245	<i>Seseli</i>	<i>pauciradiatum</i>		Schischk.	Синоним	<i>Seseli tortuosum</i> L.	23. 3. 2012
246	<i>Seseli</i>	<i>peixoteanum</i>		Samp.	Прихваћен		23. 3. 2012
247	<i>Seseli</i>	<i>pelliotii</i>		(H. Boissieu) Pimenov & Kjujков	Синоним	<i>Eriocycla pelliotii</i> (H.Boissieu) H.Wolff	18. 4. 2012
248	<i>Seseli</i>	<i>pencaum</i>		Phil.	Нерешен		23. 3. 2012
249	<i>Seseli</i>	<i>petraeum</i>		M. Bieb.	Прихваћен		18. 4. 2012
250	<i>Seseli</i>	<i>petrosiadium</i>		Pimenov & Kjujков	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
251	<i>Seseli</i>	<i>peucedanifolium</i>		Besser	Синоним	<i>Seseli rigidum</i> subsp. <i>peucedanifolium</i> (Spreng.) Nyman	23. 3. 2012
252	<i>Seseli</i>	<i>peucedanoides</i>		(M.Bieb.) Koso-Pol.	Прихваћен		23. 3. 2012
253	<i>Seseli</i>	<i>phrygium</i>		Pimenov & Кљуков	Нерешен		23. 3. 2012
254	<i>Seseli</i>	<i>pimpinelloides</i>		Spreng.	Нерешен		23. 3. 2012
255	<i>Seseli</i>	<i>pimpinelloides</i>		L.	Нерешен		23. 3. 2012
256	<i>Seseli</i>	<i>piperritum</i>		Koso-Pol.	Нерешен		23. 3. 2012
257	<i>Seseli</i>	<i>platyphyllum</i>		O. Fedtsch. & B. Fedtsch.	Синоним	<i>Seseli eriocephalum</i> (Pall. ex Spreng.) Schischk.	18. 4. 2012
258	<i>Seseli</i>	<i>podlechii</i>		Leute	Нерешен		23. 3. 2012
259	<i>Seseli</i>	<i>polyphyllum</i>		Ten.	Синоним	<i>Seseli montanum</i> subsp. <i>polyphyllum</i> (Ten.) P.W.Ball	23. 3. 2012
260	<i>Seseli</i>	<i>polyphyllum</i>	f. <i>puberulum</i>	Gamisans	Синоним	<i>Seseli montanum</i> subsp. <i>polyphyllum</i> (Ten.) P.W.Ball	23. 3. 2012
261	<i>Seseli</i>	<i>ponticum</i>		Lipsky	Нерешен		23. 3. 2012
262	<i>Seseli</i>	<i>ponticum</i>		Lipsky	Нерешен		18. 4. 2012
263	<i>Seseli</i>	<i>praecox</i>		(Gamisans) Gamisans	Нерешен		23. 3. 2012
264	<i>Seseli</i>	<i>pratense</i>		Crantz	Синоним	<i>Silaum silaus</i> (L.) Schinz & Thell.	23. 3. 2012
265	<i>Seseli</i>	<i>proliferum</i>		Spreng.	Нерешен		23. 3. 2012
266	<i>Seseli</i>	<i>proliferum</i>		Brocchi	Нерешен		23. 3. 2012
267	<i>Seseli</i>	<i>promonense</i>		Vis.	Нерешен		23. 3. 2012
268	<i>Seseli</i>	<i>provostii</i>		H. Boissieu	Синоним	<i>Eriocycta albescens</i> var. <i>albescens</i>	18. 4. 2012
269	<i>Seseli</i>	<i>puberulum</i>		DC.	Нерешен		23. 3. 2012
270	<i>Seseli</i>	<i>pubicarpum</i>		Simonk.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
271	<i>Seseli</i>	<i>pumilum</i>		L.	Синоним	<i>Trinia pumila</i> (L.) Rechb.	18. 4. 2012
272	<i>Seseli</i>	<i>purpurascens</i>		Janka	Нерешен		23. 3. 2012
273	<i>Seseli</i>	<i>purpureovaginatium</i>		Shan & M.L. Sheh	Прихваћен		18. 4. 2012
274	<i>Seseli</i>	<i>purpureum</i>		Gilib.	Нерешен		23. 3. 2012
275	<i>Seseli</i>	<i>pusillum</i>		Brot.	Синоним	<i>Ammoides pusilla</i> (Brot.) Breistr.	23. 3. 2012
276	<i>Seseli</i>	<i>pyrenaicum</i>		L.	Синоним	<i>Selinum pyrenaicum</i> (L.) Gouan	23. 3. 2012
277	<i>Seseli</i>	<i>pyrenaicum</i>		Siev.	Нерешен		23. 3. 2012
278	<i>Seseli</i>	<i>quinquefolium</i>		Besser ex Schult.	Нерешен		23. 3. 2012
279	<i>Seseli</i>	<i>radicosum</i>		Boiss. & Hohen.	Нерешен		23. 3. 2012
280	<i>Seseli</i>	<i>ramosissimum</i>		Hartvig & Strid	Нерешен		23. 3. 2012
281	<i>Seseli</i>	<i>ramosissimum</i>		(Port. ex Spreng.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
282	<i>Seseli</i>	<i>reichenbachii</i>		Ces.	Нерешен		23. 3. 2012
283	<i>Seseli</i>	<i>resinosum</i>		Freyn & Sint.	Нерешен		23. 3. 2012
284	<i>Seseli</i>	<i>rhodopeum</i>		Velen.	Прихваћен		23. 3. 2012
285	<i>Seseli</i>	<i>rigidum</i>		Waldst. & Kit.	Прихваћен		23. 3. 2012
286	<i>Seseli</i>	<i>rigidum</i>		Waldst.	Синоним	<i>Seseli tortuosum</i> L.	18. 4. 2012
287	<i>Seseli</i>	<i>rigidum</i>	subsp. <i>peucedanifolium</i>	(Spreng.) Nyman	Прихваћен		23. 3. 2012
288	<i>Seseli</i>	<i>rimosum</i>		Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
289	<i>Seseli</i>	<i>rivinitanum</i>		(Ledeb.) M. Hiroe	Синоним	<i>Libanotis seseloides</i> (Fisch. & C.A. Mey. ex Turcz.) Turcz.	18. 4. 2012
290	<i>Seseli</i>	<i>roylei</i>		(Lindl.) Pimenov & Kljuykov	Нерешен		23. 3. 2012
291	<i>Seseli</i>	<i>rubellum</i>		Post	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
292	<i>Seseli</i>	<i>rupicola</i>		Woronow	Нерешен		23. 3. 2012
293	<i>Seseli</i>	<i>salsum</i>		Koso-Pol.	Нерешен		23. 3. 2012
294	<i>Seseli</i>	<i>sandbergiae</i>		Fedde ex H. Wolff	Прихваћен		18. 4. 2012
295	<i>Seseli</i>	<i>saxicola</i>		(Albov) Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
296	<i>Seseli</i>	<i>saxicolum</i>		Pimenov	Прихваћен		18. 4. 2012
297	<i>Seseli</i>	<i>saxifragum</i>		L.	Синоним	<i>Psychotis saxifraga</i> (L.) Loret & Barrandon	23. 3. 2012
298	<i>Seseli</i>	<i>scaberrimum</i>		Prodán	Нерешен		23. 3. 2012
299	<i>Seseli</i>	<i>scabriusculum</i>		Kit.	Нерешен		23. 3. 2012
300	<i>Seseli</i>	<i>scariosum</i>		Ledeb.	Синоним	<i>Hutenolyta scariosum</i> (Ledeb.) Korovin	18. 4. 2012
301	<i>Seseli</i>	<i>schanziense</i>		Fedde ex H. Wolff	Нерешен		23. 3. 2012
302	<i>Seseli</i>	<i>schanziensis</i>		Fedde ex H. Wolff	Синоним	<i>Seseli sandbergiae</i> Fedde ex H. Wolff	18. 4. 2012
303	<i>Seseli</i>	<i>schrenkiana</i>		(C.A.Mey. ex Schischk.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
304	<i>Seseli</i>	<i>schrenkianum</i>		(C.A. Mey. ex Schischk.) Pimenov & Sdobnina	Синоним	<i>Libanotis schrenkiana</i> C.A. Mey. ex Schischk.	18. 4. 2012
305	<i>Seseli</i>	<i>sclerophyllum</i>		Korovin	Нерешен		23. 3. 2012
306	<i>Seseli</i>	<i>scopulorum</i>		C.C.Towns.	Нерешен		23. 3. 2012
307	<i>Seseli</i>	<i>sedae</i>		Takht.	Нерешен		23. 3. 2012
308	<i>Seseli</i>	<i>segetum</i>		(L.) Crantz	Синоним	<i>Petroselinum segetum</i> (L.) W.D.J.Koch	23. 3. 2012
309	<i>Seseli</i>	<i>selinoides</i>		Besser	Нерешен		23. 3. 2012
310	<i>Seseli</i>	<i>selinoides</i>		Jacq.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
311	<i>Seseli</i>	<i>seravschanicum</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
312	<i>Seseli</i>	<i>serbicum</i>		Degen	Синоним	<i>Seseli rigidum</i> Waldst. & Kit.	23. 3. 2012
313	<i>Seseli</i>	<i>seseloides</i>		(Fisch. & С.А. Меу. ex Turcz.) Hiroë	Синоним	<i>Libanotis seseloides</i> (Fisch. & С.А. Меу. ex Turcz.) Turcz.	18. 4. 2012
314	<i>Seseli</i>	<i>sessiliflorum</i>		Schrenk	Прихваћен		18. 4. 2012
315	<i>Seseli</i>	<i>setifera</i>		(Korovin ex Pavlov) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
316	<i>Seseli</i>	<i>setiferum</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
317	<i>Seseli</i>	<i>siamicum</i>		W. G. Craib	Синоним	<i>Seseli yunnanense</i> Franch.	18. 4. 2012
318	<i>Seseli</i>	<i>sibiricum</i>		(L.) Garcke	Прихваћен		23. 3. 2012
319	<i>Seseli</i>	<i>sibiricum</i>		(L.) Lag.	Синоним	<i>Seseli libanotis</i> (L.) W.D.J.Koch	18. 4. 2012
320	<i>Seseli</i>	<i>sibthorpii</i>		Gren. & Godr.	Нерешен		23. 3. 2012
321	<i>Seseli</i>	<i>simplex</i>		Poir.	Нерешен		23. 3. 2012
322	<i>Seseli</i>	<i>simplicifolium</i>		(С.У. Уу ex Shan & M.L. Sheh) Pimenov & Kijuykov	Синоним	<i>Seseli mairei</i> var. <i>simplicifolium</i> С.У. Уу ex Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
323	<i>Seseli</i>	<i>sisarum</i>		(L.) Crantz	Синоним	<i>Sium sisarum</i> L.	23. 3. 2012
324	<i>Seseli</i>	<i>sonderi</i>		M.Hiroe	Синоним	<i>Notobubon sonderi</i> (M.Hiroe) Magee	23. 3. 2012
325	<i>Seseli</i>	<i>songoricum</i>		Schischk.	Синоним	<i>Libanotis abolinii</i> (Korovin) Korovin	18. 4. 2012
326	<i>Seseli</i>	<i>splendens</i>		Calest.	Нерешен		23. 3. 2012
327	<i>Seseli</i>	<i>spodotrichoma</i>		(К.Т. Фу) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis spodotrichoma</i> К.Т. Фу	18. 4. 2012
328	<i>Seseli</i>	<i>sprengelii</i>		С.Presl	Нерешен		23. 3. 2012
329	<i>Seseli</i>	<i>squarrosum</i>		Schischk.	Синоним	<i>Seseli sessiliflorum</i> Schrenk	18. 4. 2012
330	<i>Seseli</i>	<i>squarulosum</i>		Shan & M.L. Sheh	Прихваћен		18. 4. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
331	<i>Seseli</i>	<i>staintonii</i>		(Riedl & Kubert) Pimenov & Kijuikov	Нерешен		23. 3. 2012
332	<i>Seseli</i>	<i>staurophyllum</i>		Rech.f.	Нерешен		23. 3. 2012
333	<i>Seseli</i>	<i>stewartii</i>		(M.Hiroe) Pimenov & Kijuikov	Нерешен		23. 3. 2012
334	<i>Seseli</i>	<i>striatum</i>		Thunb.	Синоним	<i>Notobibon striatum</i> (Thunb.) Magee	23. 3. 2012
335	<i>Seseli</i>	<i>strictum</i>		Ledeb.	Прихваћен		23. 3. 2012
336	<i>Seseli</i>	<i>stylare</i>		Boiss. & Heldr.	Нерешен		23. 3. 2012
337	<i>Seseli</i>	<i>subaphyllum</i>		Kotovin	Синоним	<i>Seseli afghanicum</i> Pimenov	18. 4. 2012
338	<i>Seseli</i>	<i>tachiroei</i>		Franch. & Sav.	Синоним	<i>Ligusticum tachiroei</i> (Franch. & Sav.) M. Hiroe & Constance	18. 4. 2012
339	<i>Seseli</i>	<i>talassicum</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
340	<i>Seseli</i>	<i>taquetii</i>		H. Wolff	Нерешен		23. 3. 2012
341	<i>Seseli</i>	<i>tauricum</i>		Link ex Spreng.	Нерешен		23. 3. 2012
342	<i>Seseli</i>	<i>tenderiense</i>		Kotov	Синоним	<i>Seseli tortuosum</i> L.	18. 4. 2012
343	<i>Seseli</i>	<i>tenellum</i>		Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
344	<i>Seseli</i>	<i>tenuifolium</i>		Ledeb.	Синоним	<i>Seseli glabratum</i> Willd. ex Schult.	18. 4. 2012
345	<i>Seseli</i>	<i>tenuisectum</i>		Regel & Schmalh.	Прихваћен		18. 4. 2012
346	<i>Seseli</i>	<i>teres</i>		Moench	Нерешен		23. 3. 2012
347	<i>Seseli</i>	<i>thomsonii</i>		(C.B. Clarke) Pimenov & Kijuikov	Нерешен		23. 3. 2012
348	<i>Seseli</i>	<i>togasii</i>		(M. Hiroe) Pimenov & Kijuikov	Прихваћен		18. 4. 2012
349	<i>Seseli</i>	<i>tomentosum</i>		Vis.	Прихваћен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
350	<i>Seseli</i>	<i>tommasinii</i>		Rehb.f.	Синоним	<i>Seseli montanum</i> subsp. <i>tommasinii</i> (Rchb.f.) Arcang.	23. 3. 2012
351	<i>Seseli</i>	<i>tortuosum</i>		L.	Прихваћен		23. 3. 2012
352	<i>Seseli</i>	<i>tortuosum</i>	var. <i>pauciradiatum</i>	Tamamsch.	Синоним	<i>Seseli tortuosum</i> L.	18. 4. 2012
353	<i>Seseli</i>	<i>tragioides</i>		Pimenov	Нерешен		23. 3. 2012
354	<i>Seseli</i>	<i>transcaucasica</i>		(Schischk.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
355	<i>Seseli</i>	<i>transcaucasicum</i>		Pimenov & Sdobnina	Прихваћен		18. 4. 2012
356	<i>Seseli</i>	<i>transsylvanicum</i>		Schur	Нерешен		23. 3. 2012
357	<i>Seseli</i>	<i>trichocarpum</i>		(Schrenk) B. Fedtsch.	Синоним	<i>Stenosoeilium trichocarpum</i> Schrenk	18. 4. 2012
358	<i>Seseli</i>	<i>trilobum</i>		Benth. ex C.B. Clarke	Нерешен		23. 3. 2012
359	<i>Seseli</i>	<i>triternatum</i>		Pursh	Синоним	<i>Cogswellia triternata</i> M.E. Jones	18. 4. 2012
360	<i>Seseli</i>	<i>tschuense</i>		Nikitina	Синоним	<i>Seseli sessiliflorum</i> Schrenk	18. 4. 2012
361	<i>Seseli</i>	<i>tschuilense</i>		Pavlov ex Korovin	Прихваћен		18. 4. 2012
362	<i>Seseli</i>	<i>turbinatum</i>		Korovin	Нерешен		23. 3. 2012
363	<i>Seseli</i>	<i>turbith</i>		L.	Синоним	<i>Athamanta turbith</i> (L.) Brot.	23. 3. 2012
364	<i>Seseli</i>	<i>ugoense</i>		Koidz.	Нерешен		23. 3. 2012
365	<i>Seseli</i>	<i>ugoensis</i>		Koidz.	Нерешен		18. 4. 2012
366	<i>Seseli</i>	<i>uliginosum</i>		(Eckl. & Zeyh.) M.Hiroe	Нерешен		23. 3. 2012
367	<i>Seseli</i>	<i>unicuale</i>		Pimenov	Прихваћен		18. 4. 2012
368	<i>Seseli</i>	<i>vaginatum</i>		Ledeb.	Нерешен		23. 3. 2012
369	<i>Seseli</i>	<i>vallantii</i>		H. Boissieu	Синоним	<i>Libanotis iliensis</i> (Lipsky) Korovin	18. 4. 2012
370	<i>Seseli</i>	<i>valentinae</i>		Popov	Прихваћен		18. 4. 2012
371	<i>Seseli</i>	<i>validum</i>		Velen.	Нерешен		23. 3. 2012

Табела 1. Списак синонима, прихваћених и нерешених имена врста рода *Seseli* према подацима из базе података *The Plant List* (6) - НАСТАВАК

Р. бр.	Род	Врста	Статус унутар врсте	Ауторство	Таксономски статус	Прихваћено име за синониме	Датум усвајања
372	<i>Seseli</i>	<i>vandasii</i>		Науек	Нерешен		23. 3. 2012
373	<i>Seseli</i>	<i>varium</i>		Trevir.	Синоним	<i>Seseli pallasii</i> Besser	23. 3. 2012
374	<i>Seseli</i>	<i>vayredanum</i>		Font Quer	Синоним	<i>Athamanta vayredana</i> (Font Quer) C.Pardo	23. 3. 2012
375	<i>Seseli</i>	<i>venosum</i>		Hoffm.	Синоним	<i>Kaadenia dubia</i> (Schkuhr) Lavrova & V.N.Tikhom.	23. 3. 2012
376	<i>Seseli</i>	<i>verticillatum</i>		(L.) Crantz	Синоним	<i>Carum verticillatum</i> (L.) W.D.J.Koch	23. 3. 2012
377	<i>Seseli</i>	<i>verticillatum</i>		Desf.	Синоним	<i>Ammoides pusilla</i> (Brot.) Breistr.	23. 3. 2012
378	<i>Seseli</i>	<i>verticillatum</i>		(Port.) Robb.f.	Синоним	<i>Carum graecum</i> Boiss. & Heldr.	23. 3. 2012
379	<i>Seseli</i>	<i>viarum</i>		Calest.	Синоним	<i>Seseli montanum</i> subsp. <i>tommasinii</i> (Rchb.f.) Arcang.	23. 3. 2012
380	<i>Seseli</i>	<i>virescens</i>		(Spreng.) Beck	Синоним	<i>Seseli peucedanoides</i> (M.Bieb.) Koso-Pol.	23. 3. 2012
381	<i>Seseli</i>	<i>vulgare</i>		Bubani	Нерешен		23. 3. 2012
382	<i>Seseli</i>	<i>vulgatum</i>		Boreau	Нерешен		23. 3. 2012
383	<i>Seseli</i>	<i>waltonii</i>		C.B. Clarke ex H. Wolff	Нерешен		23. 3. 2012
384	<i>Seseli</i>	<i>wannienschun</i>		(K. T. Fu) Pimenov	Синоним	<i>Libanotis wannienschun</i> K.T. Fu	18. 4. 2012
385	<i>Seseli</i>	<i>wawrae</i>		H. Wolff	Синоним	<i>Peucedanum wawrae</i> (H. Wolff) Su ex M.L. Sheh in R.H. Shan & M.L. Sheh	18. 4. 2012
386	<i>Seseli</i>	<i>webbii</i>		Coss.	Нерешен		23. 3. 2012
387	<i>Seseli</i>	<i>yunnanense</i>		Franch.	Прихваћен		18. 4. 2012
388	<i>Seseli</i>	<i>zeylanicum</i>		Rottler ex C.B. Clarke	Нерешен		23. 3. 2012

1.1.1. *Seseli pallasii* Besser (syn. *S. varium* Trev.)



Слика 2. *Seseli pallasii* на природном станишту

S. pallasii је двогодишња, ређе вишегодишња зељаста биљка са вретенасто разгранатим кореном. На горњем делу корена се налазе кончасти остаци ранијих листова.

Стабло је усправно и достиже висину од 30-120 cm. Округло ситно избраздано, већ од основе разгранато, у горњем делу без листова.

Листови голи, доњи на жљебовитој дршци, два или више пута перасто дељењем, режњевити линеарни, шиљати, дужине 5-12 mm, широки 1 mm. Средњи и горњи седећи линеарни, са издуженим рукавцем.

Штитови прилично велики, са 15-25 голих, неједнаких зракова. Инволукрума нема или је од 1 листића. Инволуцелум од бројних, ланцетастих, по ободу опнастих листића. Крунични листићи мали, округли, бели.

Плод издужен или издужено елипсоидног облика, дужине око 3,5 mm, са оштро истакнутим ребрима. Бразде су са 1 каналом са етарским уљем.

Расте на сувим, каменитим пашњацима и ливадама, песковитим наносима, у шикарама, поред путева, на насипима. У Републици Србији расте на подручју у Ђердапске клисуре, Стола, Озрена, Суве планине, Пирота, Ниша и Врања (1).

Унутрашњи резервоари секрета су заступљени у свим органима биљке. Нај-крупнији су у перикарпу плода и у лиски. У паренхиму коре и сржи свих осталих биљних делова налазе се такође крупни резервоари секрета, док су најситнији у лептому снопића стабла и осовине штита. У кори корена су резервоари најбројнији у односу на остале биљне делове. Утврђено је да спољашњи фактори мало утичу на промене у количини етарског уља, па су тако биљке са станишта са неповољнијом хидратуром имале нешто мању количину етарског уља (12).

1.1.2. *Seseli gracile* Waldst. et Kit.

То је вишегодишња зељаста биљка са разгранатим кореном на чијем се горњем делу налазе кончасти остаци старих листова.



Слика 3. *Seseli gracile* на природном станишту

Стабљика је једноставна или разграната, ситно избраздана, достиже висину до 90 cm.

Листови су издељени на три дела, а сваки од њих је троструко дељен и завршава се узаним и кончастим режњевима дужине 2-10 cm.

Цветови су жути и сакупљени у штитове од 5-16 зракова. Инволукрума нема, инволуцелум је од већег броја листића.

Шизокарпијум је елиптичног облика са истакнутим бочним крилима. Када сазри распада се на две орашице. Плодићи се додирују унутрашњом (вентралном) страном, која је углавном пљосната, док је супротна леђна (дорзална) страна испупчен. Плодићи су са пет истакнутих ребара, бразде су са по једним секреторним каналом.



Слика 4. *S. gracile* на природном станишту

Расте на сунчаним падинама, ливадама, кречњачким стенама. Ареал ове врсте захвата Србију и западну Румунију. На простору Србије је јако ретка, до сада забележена само на простору Ђердапске клисуре - Мали и Велики Штрбац и Голубачки град (1).

Клима на овом станишту је умерено континентална и блага са повољно распо-ређеним падавинама у току година тако да нема појаве суше. Због близине Дунава и

честих магли у овом подручју влажност ваздуха је повећана, што све заједно повољно утиче на развој вегетације и доста погодује развоју *S. gracile* врсте (13).

Унутрашњи резервоари секрета развијени су у свим органима биљке. У целини узевши нису нарочито бројни и осредњег су промера. Најкрупнији су у паренхиму коре стабла, док су паренхиму сржи стабла нешто ситнији. Знатно су мањи у листовима, лисној дршци и лисном рукавцу и увек су у близини проводних снопића (13).

1.2. Секундарни метаболити рода *Seseli*

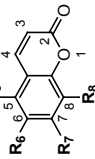
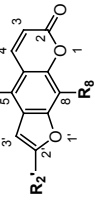
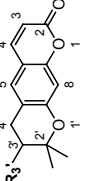
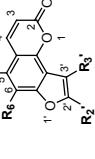
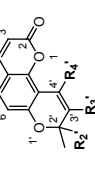
Иако су врсте из рода *Seseli* интензивно проучаване постоје и оне које су недовољно фармакогнозијски истражене.

Врсте овог рода су дуго и детаљно проучаване, највероватније због значаја у традиционалној медицини, тако да постоји велики број података како о фитохемијским састојцима тако и о њиховом фармаколошком деловању. Новија истраживања су посебно усмерена на етарска уља. Са фармацеутског становишта, најважнији секундарни метаболити изоловани из врста рода *Seseli* су кумаринска једињења. Поред њих важни су и сесквитерпенски лактони, флавоноидна, лигнанска, полиацетиленска једињења и етарска уља.

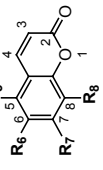
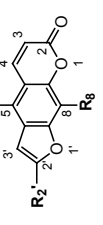
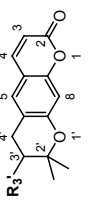
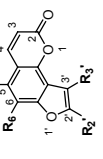
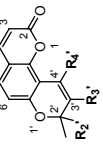
1.2.1. Кумаринска једињења

Ова значајна група секундарних метаболита је изолована и идентификована у великом броју врста рода *Seseli* (14-16). У биљкама се најчешће јављају кумарини који су оксидовани на положају C-7. Први такав представник умбелиферон је изолован из фамилије Ариасеае и сматра се прекурсором других оксидованих кумарина (17). Према структури кумарини се деле на просте и хетероцикличне који могу бити линеарни или ангуларни, а даље се деле на фуранокумарине и пиранокумарине. Кумаринска једињења се у биљкама рода *Seseli* јављају у облику структурно различитих представника и углавном се накопљају у неполарним фракцијама. Изузетак су гликозиди и сулфати кумарина који су изоловани из поларних фракција. У **Табели 2** су приказана кумаринска једињења, разврстана по структурним типовима, која су изолована из различитих врста рода *Seseli*.

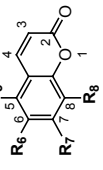
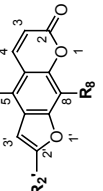
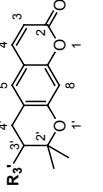
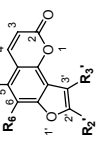
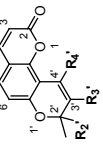
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Sezeli*

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. abolinii</i> *	корен						(18)
<i>S. apium</i>	надземни део	умбелипренин	бергаптен, изоимператорин				(19)
<i>S. apium</i>	корен		фелоптерин, изоимператорин				(20-22)
<i>S. asperulum</i>	корен		делтоин ^W , псорален, секорин ^W , сеселифлорин ^W			аномалин ^W , изофлороселин ^W	(23)
<i>S. bosconi</i> subsp. <i>bosconi</i>	надземни део					бокониин ^W	(24)
<i>S. bosconi</i> subsp. <i>praecox</i>	надземни део					бокониин	(24)
<i>S. buchtormense</i> *	цваст	меранзин (аураптен) хидрат, мексотицин, остол, суберозин	бергаптен, императорин, изоимператорин, ксантотоксин, оксипеуцеданин, псорален				(25)

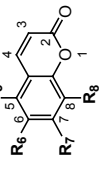
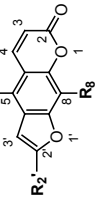
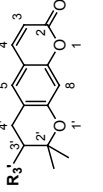
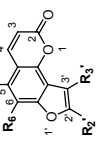
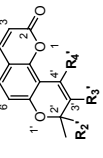
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
							
<i>S. campestre</i>	корен		изоимператорин, рутарин (кампесенин)			деривати дихидросеселина ¹⁻⁶ (+)- <i>cis</i> -хелактон [¶] , (-)- <i>trans</i> -хелактон [¶] , пуеформозин, хелактон [¶] -диангелат калиптериксин [¶] , кампестринол [¶] , кампестринозид [¶] кампестрол [¶]	(26-29)
<i>S. coronatum</i>	корен		бергаптен, псорален, секорин ^{¶¶} , сеселифлорин ^{¶¶}			аномалин [¶] , изофлороселин [¶]	(30, 31)
<i>S. siveifolium</i> **	корен					аномалин [¶] , птериксин [¶]	(32)
<i>S. deventyense</i>	плод	девениол, девениозид <i>A</i> , девениозид <i>B</i> , девениозид <i>C</i>				ломатин [¶] деканоат [¶] , ломатин [¶] додеcanoат [¶] , <i>cis</i> -хелактон [¶] -4'-деcanoат, <i>cis</i> -хелактон [¶] -3'-деcanoат	(33)
<i>S. dichotomum</i>	цела биљка		бергаптен			аномалин [¶] , ксантогалин [¶]	(34)

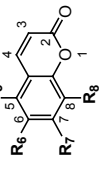
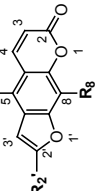
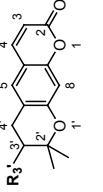
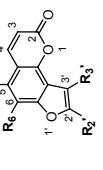
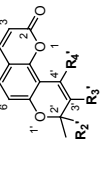
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. diffusum</i> (syn <i>S. indicum</i>)	плод						(35)
<i>S. elatum</i>	цела биљка		ксантококол, фелоптерин, изоимператорин, изоимпипинелин, ксантококсин, оксипнеуцеданин хидрат, <i>allo</i> -изоимператорин,		сфондин	сеселин	(36)
<i>S. erioserhalum</i>	корен		изоимператорин			аномалин ^Y , птериксин ^Y , суксдорфин ^Y	(37)
<i>S. foliosum</i> **	корен	остол, скополетин, суберозин, умбелиферон			едултин ^W (либанотин)		(38)
<i>S. giganteum</i> **	корен		бергаптен				(18)
<i>S. giraldii</i> *	цела биљка	остол					(39)

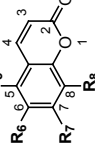
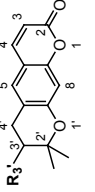
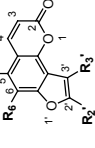
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. gracile</i>	надземни део						(40)
<i>S. gracile</i>	корен	остол	бергаптен, делтоин, императорин, изоимператорин ксантотоксин, мармезин ^W оксипеуцеданин, псорален, пранферол	бергаптен, делтоин, императорин, изоимператорин ксантотоксин, мармезин ^W оксипеуцеданин, оксипеуцеданин хидрат, пранчимгин ^W , псорален	ангелицин	ангелицин	(40)
<i>S. grandivittatum</i> ^{**}	корен	грандивитинол, остол	рутарин (кампесенин)	грандивитин, декурсин, декурсинол, декурсинол ангелат	едултин ^W (либанотин)	аномалин ^W	(41-43)

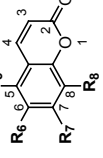
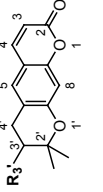
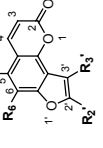
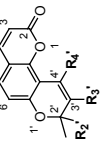
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. gummiiferum</i>	стабло						(44)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>corymbosum</i>	надземни део	остол				деривати дихидросеселина ^{1,7,8} , (+)- <i>cis</i> -хелактон ⁸	(44)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>gummiiferum</i>	н.н.					деривати дихидросеселина ^{9,10,11,12,13} <i>d</i> -ласерпицин ⁸ , коримбокумарин ⁸	(15, 45, 46)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>gummiiferum</i>	цела биљка					дериват дихидросеселина ¹⁴ ломатин ⁸ капронаг, ломатин ⁸ каприлаг, ломатин ⁸ <i>cis</i> -4-октенаг	(47)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>gummiiferum</i>	цела биљка		делтоин			деривати дихидросеселина ^{15,16,17}	(48)
<i>S. hartvigii</i> **	надземни део	суберозин, мексотигин				изоптериксин ⁸	(49)
<i>S. hartvigii</i> **	корен						(50)
<i>S. hartvigii</i> **	цела биљка	6-(3'-метил-2'-оксо-3'-бутенил)-7-метоксикумарин, тамарин	бергаптол, ногоптол, деривати псоралена ^{18,19}				(51)

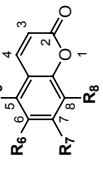
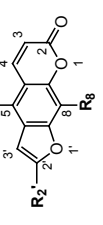
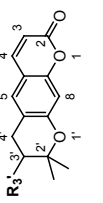
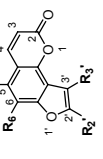
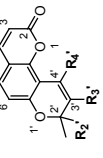
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у билимним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Билина врста	Билини орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. iliense</i>	корен	пеуценол (пеуморизин)	илиенсин, иселин				(52)
<i>S. incanum*</i>	корен					аномалин ^W	(53)
<i>S. jomiticum**</i>	цела биљка		јумугинол ^W				(54)
<i>S. korovinii</i>	корен		бергаптен				(18)
<i>S. krylovii</i>	корен	острутин	иселин, изоимператорин, оксипеуцеданин, оксипеуцеданин хидрат				(55)
<i>S. libanotis</i>	корен		(2'S)-ругаретин-1''- сулфаг ^W			(3'R)-ломатин ^W -3'- сулфаг, (3'R,4'R)-хелактон ^W -3'- сулфаг	(56)
<i>S. mairei</i>	корен	ацетил- умбелиферон	бергаптен, псорален,	3'- <i>eri</i> -декурсинол	изоделулин ^W , пеуценидин ^W , колумбианадин ^W (зосимин)		(57)
<i>S. mairei</i>	надземни део	умбелиферон	бергаптен, изоимпинелин		сфондин		(58)
<i>S. montanum</i>	корен	пеуцеданол, улоптерол,	пеуцеданол, улоптерол,		аптерин ^W		(59)

Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. montanum</i> subsp. <i>tomasinii</i>	надземни део	меранзин (аураптен)					(22)
<i>S. micronatum</i>	корен	острутин			колумбианадин ^W (зосимин), секролин ^W	аномалин ^W , изоласерпицин ^W , изоптериксин ^W , ласерпицин ^W	(60)
<i>S. retracum</i>	цела биљка					аномалин ^W	(34)
<i>S. pseudanoides</i>	корен	кумураин, умбелипуренин	делтоин ^W , мармезин ^W , нодакнетин ^W , нодакнетин ^W , ангелат, пранчимгин ^W	декурсинол, сеселозид			(61-63)
<i>S. ponticum</i> **	цела биљка		мармезин ^W			аномалин ^W , ксантогалин ^W	(34)
<i>S. praecox</i> **	стабло						(64)
<i>S. resinosum</i> **	корен		делтоин ^W , изоимператорин			аномалин ^W , деривати дихидросеселина ^{9,12,20} , калиптериксин ^W , d-ласерпицин ^W , самидин ^W	(65, 66)

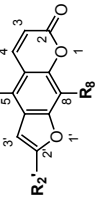
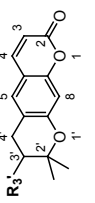
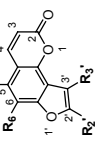
Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. resinosum</i> **	надземни део						(67)
<i>S. rigidum</i>	плод		хидроксипеucedанин, хидроксипеucedанин хидрат, императорин, изоимператорин		ангелицин		(68, 69)
<i>S. rigidum</i>	цела биљка	остол, суберозин	псорален, пранферол				(70)
<i>S. saxicolum</i>	цела биљка				пеуценидин ^W , саксиколон ^W		(71)
<i>S. seravschanicum</i>	корен					аномалин ^W , дериват дихидросеселина ¹³ , хјуганин D ^W	(72)
<i>S. sessiliflorum</i> (syn <i>S. tschuense</i>)	корен		нодакентин ^W , сеселифлорин ^W чунин ^W			аномалин ^W , флороселин ^W сечулин ^W	(73-78)

Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. sibiricum</i>	цвет	изосибирин, кумураин, мексотин, остол, сесебрин, сесебринол, сеселинал, сесибирикол, сесибирицин, сибиринол, сибирин	бергаптен, императорин, изопимпинелин, ксантотоксин,				(79)
<i>S. sibiricum</i>	корен	кумураин, меранзин (аураптен) хидрат, остенол, сесебрин, сесебринол, сибирикол, сибирицин (изоаклеатин),	бергаптен, фелоптерин,		изобергаптен		(80)
<i>S. sibiricum</i>	цела биљка	остол, сибирицин	бергаптен, императорин				(81)

Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. strictum</i>	надземни део	кумураин, остол, суберозин	бергаптен, императорин, изоимператорин, ксантотоксин, оксипеуцеланин				(82)
<i>S. talassicum</i>	корен		изоимператорин			аномалин ^W	(83)
<i>S. tenuisectum</i>	цела биљка					аномалин ^W , (+)- <i>cis</i> -метил хелактон ^W , деривати дихидросеселина ^{1,2,21,22}	(76, 84)
<i>S. tenuisectum</i>	корен и херба					аномалин ^W деривати дихидросеселина ^{1,2,46}	(76, 84)
<i>S. tortuosum</i>	корен	торгуозидин	торгуозин, торгуозинин ^W , торгуозинол ^W			кампестринол ^W	(85)

Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Ангуларни фурукумарини	Ангуларни пирокумарини	Референца
<i>S. tortuosum</i>	надземни део	аураптенол, херниарин, пранферин, деривати кумарина ^{23-31,39-45} меранзин (аураптен) хидрат, тортуозид	бергаптен, ксантооксин, императорин	3',4'-дихидрооксантилетин, агасилин, декурсинол	ороселол, колумбианетин ^W , масквин ^W	<i>trans</i> -хелактон, <i>cis</i> -хелактон ^W , деривати хелактона ³²⁻³⁸	(86-88)
<i>S. transcaucasica</i>	корен				архангелицин ^W едултин ^W (либанотин)		(89)
<i>S. unicaula</i>	корен				дерриват дихидросеселина ¹¹		(90)
<i>S. pallasii</i> (syn <i>S. varium</i>)	корен	кумураин					(91)
<i>S. webbii</i>	надземни део	умбелиферон	бергаптен, бјакангелицин, императорин, изооксипеуцеданин, изоимператорин, ксантооксин, оксипеуцеданин хидрат				(92)

Табела 2. Преглед кумаринских једињења по класама који се јављају у биљним врстама рода *Seseli* - НАСТАВАК

Биљна врста	Биљни орган	Прости кумарини	Линеарни фурукумарини	Линеарни пирокумарини	Англарни фурукумарини	Англарни пирокумарини	Референца
<i>S. yunnanense</i>	цела биљка		бергаптен, императорин				(93)

* према подацима *Plant List*-а врста не припада роду *Seseli*

** према подацима *Plant List*-а статус ове врсте је нерешен

н.н. није назначено

* 3', 4' - дихидро дериват

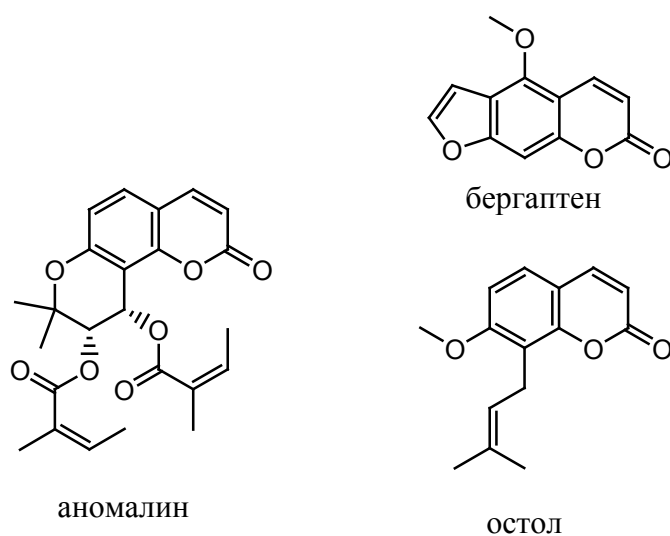
** 2', 3' - дихидро дериват

- 1 3' - ацетоксид-4' -сененилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 2 3' -сененилол-4' -ангелилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 3 3' -ангелилокси-4' -окси-3', 4' -дихидросеселин
- 4 3' -сененилол-4' -окси-3', 4' -дихидросеселин
- 5 3' -ацетоксид-4' -сененилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 6 3', 4' -диокси-3', 4' -дихидросеселин
- 7 3' -изовалерилокси-4' -ангелилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 8 3' -сененилокси-4' -ангелилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 9 3' -ацетоксид-4' -ангелилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 10 3' -ацетоксид-4' -изобутилокси-3', 4' -дихидросеселин,
- 11 3' -ацетоксид-4' -изовалерилокси-3', 4' -дихидросеселин,
- 12 3' -ангелилокси-4' -хидрокси-3', 4' -дихидросеселин
- 13 3' -хидрокси-4' -ангелилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 14 4' -ангелилокси-3' -сененилокси-3', 4' -дихидросеселин

- 15 3' -хексанилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 16 3' -октаноокси-3', 4' -дихидросеселин
- 17 3' -cis-4-октеноокси-3', 4' -дихидросеселин
- 18 5-[(2''E,6''R)-6''-хидрокси-3'', 7''-диметилокта-2'', 7''-диенилокси]псорален
- 19 5-[(2''E,6''S)-6''-хидрокси-3'', 7''-диметилокта-2'', 7''-диенилокси]псорален
- 20 3', 4' -дисененилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 21 4' -ангелилокси-3' -хидрокси-3', 4' -дихидросеселин
- 22 4' -ангелилокси-3' -изовалерилокси-3', 4' -дихидросеселин
- 23 7-хидрокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин,
- 24 7-метокси-8-(2'-хидрокси-3'-етокси-3'-метилбутил) кумарин,
- 25 7-метокси-8-(2'-оксо-3'-метилбутил) кумарин,
- 26 7-метокси-(2'-формил-2'-метилпропил) кумарин,
- 27 7-хидрокси-8-(2', 3'-дихидрокси-3'-метилбутил) кумарин,
- 28 5, 7-диметокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин,
- 29 5-метокси-7-хидрокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин,
- 30 5, 7-диметокси-8-(2'-оксо-3'-метилбутил) кумарин,

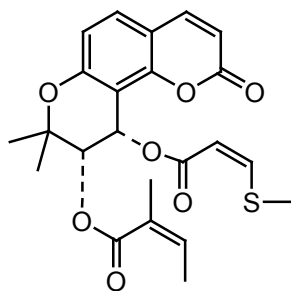
- 31 5, 7-диметокси-8-(2'-хидрокси-3'-етокси-3'-метилбутил) кумарин
- 32 3' -сененилол-4' -ацетил-cis-хелактон
- 33 3' -сененилол-4' -ацетил-cis-хелактон
- 34 3' -ацетил-4' -сененилол-cis-хелактон
- 35 3', 4' -диизовалерил-cis-хелактон
- 36 3', 4' -дисененилол-cis-хелактон
- 37 3' -ангелилол-4' -изовалерил-cis-хелактон
- 38 3' -изовалерил-4' -ангелолол-cis-хелактон
- 39 7-хидрокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин
- 40 7-метокси-8-(2'-хидрокси-3'-етокси-3'-метилбутил) кумарин
- 41 7-метокси-(2'-формил-2'-метилпропил) кумарин
- 42 7-хидрокси-8-(2', 3'-дихидрокси-3'-метилбутил) кумарин
- 43 5, 7-диметокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин
- 44 5-метокси-7-хидрокси-8-(2'-хидрокси-3'-метил-3'-бутенил) кумарин
- 45 5, 7-диметокси-8-(2'-оксо-3'-метилбутил) кумарин
- 46 4' -ангелилокси-3' -хидрокси-3', 4' -дихидросеселин

У врстама рода *Seseli* најзаступљенији су ангуларни фурокумарини, затим следе проста кумаринска једињења и линеарни фурокумарини док су остали типови доста мање заступљени. Кумаринска једињења су детектована у свим биљним органима, па ипак код највећег броја врста кумарини се налазе у подземним биљним органима. Што се тиче заступљености појединачних једињења у врстама рода *Seseli* најзаступљенији су: аномалин, бергаптен и остол, наведеним редом (Слика 5). Сва три наведена кумаринска једињења, а и многи други присутни у врстама рода *Seseli* имају значајна биолошка деловања (94-97).



Слика 5. Најзаступљенији кумарини у оквиру рода *Seseli*

Флороселин, изолован из метанолног екстракта корена *S. sessiliflorum* је први естар 3-метилтиоакрилне киселине идентификован у оквиру кумаринске серије (74).



Слика 6. Структура флороселина

1.2.2. Хромони

Хромони су широко распрострањени у биљном свету. Хемијски, они су деривати 1,4 бензопирона, изомера кумарина. Представљају важне молекуле за саме биљке које их синтетишу јер учествују у разним метаболичким процеси-ма унутар биљних ткива. Ови кисеонични хетероциклуси су веома значајни и са фармаколошког аспекта јер испољавају велики број активности као што су: антимикробна, антиканцерогена, антиоксидантна, антивирусна, антиулцерска, имуностимулирајућа и антиинфламаторна (98). У врстама рода *Seseli* до данас су идентификована само два секундарна метаболита хромонске структуре. Сеселирин, хромонско једињење са сумпором изоловано је из корена биљке *S. sessiliflorum* (99), а из стабљике *S. praecox* поред линеарних фурокумарина изолован је и 5-хидрокси-6-(2-3-бутенил-3-хидроксиметил)-7-метокси-2-метилхромон (64).

1.2.3. Сесквитерпенска једињења

Сесквитерпенски лактони су широко распрострањени секундарни метаболити. У биљкама се најчешће налазе у листовима и цветовима и имају заштитну улогу (100).

Из хексанског екстракта надземних делова *S. vayredanum* изоловано је 12 сесквитерпенских лактона (101).

Сесквитерпенски хинони су изоловани из врста *S. annuum*, *S. elatum* и *S. vayredanum* (102). Ради се о фармаколошки интересантним једињењима, с обзиром да су једињења сличне хемијске структуре изолована из морског сунђера *Spongia pertusa* Esper показала значајну *in vitro* цитотоксичност према ћелијским линијама хуманог канцера *U937*, *HeLa* и *HepG2* (103).

1.2.4. Полиацетиленска једињења

Под називом полиацетилени подразумевају се природни производи који садрже $C\equiv C$ везу (једну или више њих). Хемијски су нестабилни и лако подлежу реакцијама оксидације и деградације под утицајем светлости или променом *pH*.

У биљкама се углавном, уз неколико изузетака синтетишу линеарни полиацетилени. Њихова улога је да штите биљку од бактерија, гљивица, других биљних врста или хербивора, па су локализовани у спољашњим слојевима ткива младих органа којима је потребна већа заштита. Широко су распрострањени у оквиру фамилија *Ariaceae* и *Araliaceae* (104).

У роду *Seseli* најчешћи представници су фалкаринол и фалкариндиол. Ово су биолошки активни молекули и највећи број извештаја ових ефеката се односи на антимикробно и антиканцерогено деловање (105, 106). Сеселидиол, нови полиацетилен изолован из корена *S. mairei* је показао умерен цитотоксични потенцијал против *KB*, *P-388* и *L-1210* туморских ћелија (107).

1.2.5. Фенилпропанска једињења

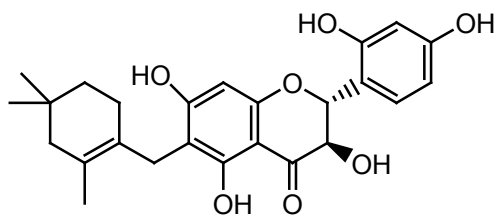
Из хексанског екстракта надземних делова *S. vayredanum* изоловани су фенилпропаноиди: мирстицин, еугенол метил етар, елемецин, латифолон и ласерин (108). Повезивањем фенилпропанских јединица настају лигнанска једињења. Лигнани сеселинон и еудезмин који су изоловани из надземних делова

S. annuum показали су цитотоксични ефекат на глиома *C6* ћелијске културе пацова (19).

1.2.6. Флавоноиди

У метанолном екстракту различитих *Seseli* врста концентрација флавоноида варира од 4,75 до 19,37 mg/g, рачунато као кверцетин (109). Ацетонске екстракте карактерише највећи садржај флавоноида.

Иако флавоноиди представљају фармаколошки значајну групу једињења, са аспекта фармакогнозијских истраживања рода *Seseli* врло мало пажње је посвећено овој групи секундарних метаболита. Изузетак је сеселинол, пре-ниловани флаванонол изолован из корена *S. annuum* који је у *in vitro* испитивањима показао значајан заштитни ефекат од промена у геному код хуманих лимфоцита (21).

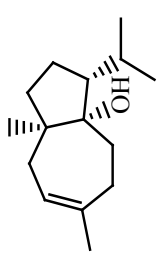
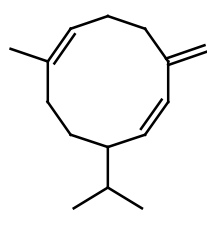
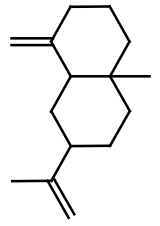
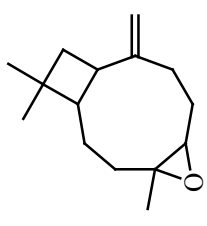


Слика 7. Структура сеселинонола

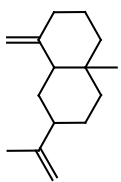
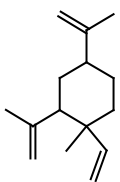
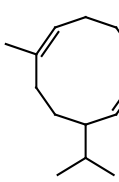
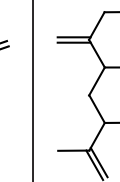

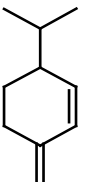
1.2.7. Етарска уља

Етарска уља врста рода *Seseli* су мање проучавана од неких других секундарних метаболита, па се тако десило да за неке врсте до скора нису постојали подаци ни о хемијском саставу ових биљних продуката. Последњих година, повећани интерес за хемијску и фармаколошку карактеризацију етарских уља је довео до тога да се употпуне и ови подаци, те да се на прави начин сагледа фармацеутски потенцијал ове групе секундарних метаболита. Ранија анатомска истраживања су показала да етарско уље биљака рода *Seseli* може бити локализовано у различитим биљним органима. Приликом ових истраживања уочене су и неке карактеристике структура у којима се накупља етарско уље, као што је нпр. различита обојеност које су могле указати на различит квалитативно/квантитативни састав етарског уља различитих органа исте биљке (12, 110). Иако је потврђен различит хемијски састав етарских уља изолованих из подземних и надземних делова различитих *Seseli* врста, према литературним подацима већу пажњу истраживача су привукла етарска уља изолована из надземних делова. Новија истраживања дају упоредне податке хемијског састава етарских уља изолованих из различитих биљних органа. Литературни преглед најзаступљенијих компоненти и хемијских класа састојака етарских уља изолованих из биљака рода *Seseli* дат је у Табели 3.

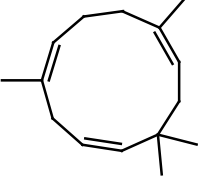

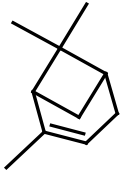
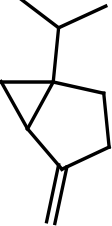
Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста *Seseli*

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. andronakii</i>	плод	Фп	Турска		каротол (52,7)	сесквитерпенски алкохоли (54,1)	(111)
					гермакрен <i>D</i> (29,8)	монотерпенски угљоводоници (43,8)	(112)
<i>S. apulum</i>	надземни део	Фц	Србија		β -селинен (18,3)	сесквитерпенски угљоводоници (71,8)	(113)
					кариофилен оксид (18,1)	сесквитерпенски угљоводоници (39,6)	(113)

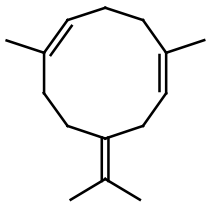
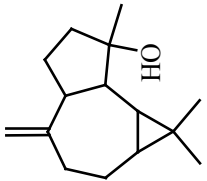

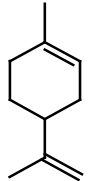
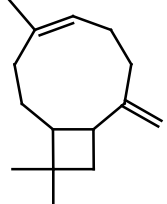
Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста рода *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. annuum</i>	цваст	Фц	Србија		β -селинен (19,0)	сесквитерпенски угљоводоници (70,0)	(113)
	стабло				β -елемен (9,3)	сесквитерпенски угљоводоници (38,8)	(113)
	лист			гермакрен D (19,1)	сесквитерпенски угљоводоници (58,4)	(113)	
	плод	Фп			β -селинен (21,4)	сесквитерпенски угљоводоници (81,3)	(113)
<i>S. bosconi</i> subsp. <i>praecox</i>	лист	Фц	Италија (подручје <i>Biggerri</i>)		сабинен (20,1)	монотерпенски угљоводоници (53,0)	(114)
			Италија (подручје <i>Carloforte</i>)		β -феландрен (37,9)	монотерпенски угљоводоници (82,0)	(114)

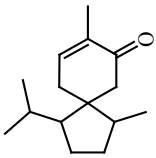
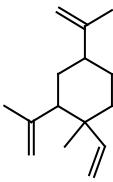




Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. bosconi</i> subsp. <i>praecox</i>	лист	Фц	Италија (подручје <i>Ogliastra</i>)		α -хумулен (20,1)	сесквитерпенски угљоводоници (53,0)	(114)
	цвет	Фц	Русија		сабинен (17,7-25,1)	монотерпенски угљоводоници (41,0-59,2)	(115)
<i>S. campestre</i>	надземни део				α -пинен (38,6)	монотерпенски угљоводоници (71,7)	(116)
		Фп	Турска		α -пинен (35,8)	монотерпенски угљоводоници (67,4)	(117)
	плод				α -пинен (26,2)	монотерпенски угљоводоници (53,1)	(117)
<i>S. globiferum</i>	зелени плод	Фп	Србија		сабинен (53,1)	монотерпенски угљоводоници (90,9)	(118)
	зreo плод				сабинен (65,3)	монотерпенски угљоводоници (96,5)	(118)
	надземни део	н.н.			сабинен (38,0)	монотерпенски угљоводоници (76,0)	(119)

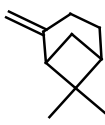

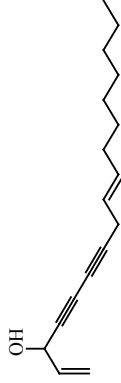
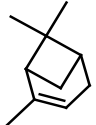
Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>corymbosum</i>	надземни део	Фп	Турска		гермакрен В (14,0)	сесквитерпенски угљоводоници (41,3)	(120)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>gummiiferum</i>	надземни део	Фп	Турска		спатуленол (19,9)	оксидовани сесквитерпени (30,13)	(120)
<i>S. gummiiferum</i> subsp. <i>ilgazense</i>	надземни део	н.н.	Турска		сабинен (28,8)	монотерпенски угљоводоници (51,0)	(121)
<i>S. indicum</i>	н.н.	н.н.	н.н.		лимонен (50,0)	монотерпенски угљоводоници (50,0)	(122)
<i>S. libanotis</i>	надземни део	н.н.	Турска		(Е)-кариофилен (20,4)	сесквитерпенски угљоводоници (54,6)	(123)






Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. libanotis</i>		Фц	Иран		акоренон (35,5)	оксидовани сесквитерпени (51,4)	(124)
	цветови						
<i>S. libanotis</i> subsp. <i>libanotis</i>	плод	Фп	Пољска		β-елемен (40,4)	сесквитерпенси угљоводоници (67,3)	(125)
<i>S. montanum</i> subsp. <i>tommasinii</i>	надземни део	Фп	Србија		β-пинен (30,2)	монотерпенси угљоводоници (58,9)	(127)
<i>S. montanum</i> subsp. <i>peixotoanum</i>	зрели штитови	Фп	Португал		α-пинен (36,6)	монотерпенси угљоводоници (79,7)	(128)
	плод						
<i>S. petraeum</i>	плод	Фц	Турска		каротол (20,7)	сесквитерпенси угљоводоници (33,5)	(111)
<i>S. pseudanoides</i>	цела билька	Фц	Србија		α-пинен (69,4)	монотерпенси угљоводоници (87,1)	(129)





Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста рода *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. resinosum</i>	плод	Фп	Турска		β -пинен (37,5)	монотерпенски угљоводоници (61,2)	(130)
<i>S. rhodopaeum</i>	лист	Фц	Бугарска		сабинен (51,3)	монотерпенски угљоводоници (84,7)	(131)
<i>S. rigidum</i>	корен	Фп	Србија		фалкаринол (14,3)	полиацетиленска једињења (14,3)	(132)
		Фц	Бугарска		фалкаринол (48,7)	полиацетиленска једињења (48,7)	(133)
		Фп	Србија		фалкаринол (88,8)	полиацетиленска једињења (88,8)	(134)
					фалкаринол (78,0)	полиацетиленска једињења (80,0)	(134)
<i>S. rigidum</i> *	корен	*	Србија	фалкаринол (76,0)*	полиацетиленска једињења (76,0)*	(135)	
<i>S. rigidum</i>	надземни део	Фц	Србија		α -пинен (53,3)	монотерпенски угљоводоници (78,5)	(136)

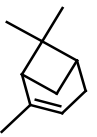


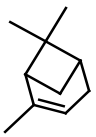
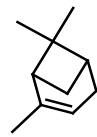
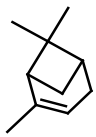

Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих бильних органа врста рода *Seseli* - НАСТАВАК

Билька	Бильни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. rigidum</i>	надземни део	Фц	Србија		α -пинен (57,4)	монотерпенски угљоводоници (84,9)	(106)
		*					
<i>S. rigidum</i>	стабло	Фц	Бугарска		β -феландрен (63,1)	монотерпенски угљоводоници (83,3)	(133)
<i>S. rigidum</i>	лист	Фц	Бугарска		сабинен (39,8)	монотерпенски угљоводоници (90,0)	(133)
			Србија		α -пинен (26,3)	монотерпенски угљоводоници (49,3)	(132)
			Србија (клизура Грзе)		α -пинен (42,0)	монотерпенски угљоводоници (97,0)	(137)

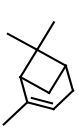
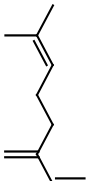

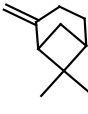

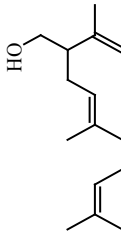

Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих биљних органа врста рода *Seseli* - *НАСТАВАК*

Биљка	Биљни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца	
<i>S. rigidum</i>	лист	Фц	Србија (клисура Деспотовице)		α -пинен (79,0)	монотерпенски угљоводоници (92,0)	(137)	
						α -пинен (23,3)	монотерпенски угљоводоници (68,7)	(106)
						α -пинен (37,8)	монотерпенски угљоводоници (83,9)	(138)
<i>S. rigidum</i>	плод	Фп	Србија		α -пинен (36,2)	монотерпенски угљоводоници (84,3)	(138)	
					α -пинен (33,2)	монотерпенски угљоводоници (82,8)	(132)	
<i>S. rigidum</i> *	плод	*	Србија		α -пинен (16,6)	монотерпенски угљоводоници (52,2)	(135)	
<i>S. rigidum</i>	зрели плодови	Фп	Србија		α -пинен (32,0)	монотерпенски угљоводоници (55,0)	(137)	
<i>S. rigidum</i>	цвет	Фц	Србија		α -пинен (33,0)	монотерпенски угљоводоници (60,7)	(132)	

Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих биљних органа врста *Seseli* - *НАСТАВАК*

Биљка	Биљни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. rigidum</i>	цвет	Фц	Србија		α -пинен (48,5)	монотерпенски угљоводоници (69,1)	(139)
			Бугарска		β -феландрен (47,5)	монотерпенски угљоводоници (89,5)	(133)
<i>S. rigidum</i>	штитови са цветовима	Фц	Србија (клисура Грзе)		сабинен (46,0)	монотерпенски угљоводоници (86,0)	(137)
			Србија (клисура Деспотовице)		α -пинен (76,0)	монотерпенски угљоводоници (89,0)	(137)
<i>S. rigidum</i>	штитови са полу-зрелим плодовима	Фп	Србија		α -пинен (30,0)	монотерпенски угљоводоници (57,0)	(137)
<i>S. rigidum</i>	штитови са зрелим плодовима	Фп	Србија		α -пинен (71,0)	монотерпенски угљоводоници (73,0)	(137)
<i>S. rigidum</i>	акцесорије (чашаца и круница)	Фп	Србија		α -пинен (40,0)	монотерпенски угљоводоници (43,0)	(137)

Табела 3. Преглед најзаступљенијих хемијских класа и појединачних компоненти у етарским уљима изолованим из различитих биљних органа врста *Seseli* - НАСТАВАК

Биљка	Биљни орган	Период прикупљања	Географско порекло	Структура најзаступљеније појединачне компоненте	Најзаступљенија појединачна компонента (%)	Најзаступљенија класа угљоводоника (%)	Референца
<i>S. rigidum</i>	цела биљка	Фц	Србија		α -пинен (53,31)	монотерпенски угљоводоници (78,7)	(136)
<i>S. tortuosum</i>	надземни део	Фп	Италија		мирцен (29,2)	монотерпенски угљоводоници (80,3)	(140)
			Турска		α -пинен (35,9)	монотерпенски угљоводоници (66,8)	(141)
<i>S. tortuosum</i> subsp. <i>kiabii</i>		Фц	Португал		β -пинен (22,6)	монотерпенски угљоводоници (88,7)	(142)
			Иран		α -пинен (21,2)	монотерпенски угљоводоници (79,9)	(143)
<i>S. tortuosum</i>	плод	Фп	Турска		(<i>E</i>)-сесквилавандулол (37,0)	монотерпенски угљоводоници (52,0)	(130)
<i>S. tortuosum</i>	зрели штитови	Фп	Португал		α -пинен (24,9)	монотерпенски угљоводоници (83,0)	(128)

Фц- фаза цветања, Фп- фаза плодношења, Фв- вегетативна фаза, *-средње вредности резултата 68 индивидуалних јединки, н.н.-није назначено

Оно што је заједничко за највећи број врста *Seseli* јесте присуство монотерпенских угљоводоника као најзаступљенијих компоненти у надземним биљним органима. Садржај ових једињења прелази 90% у етарском уљу изолованом из листова *S. rigidum* у фази цветања (137). Поред монотерпенских угљоводоника у значајном проценту су заступљени сесквитерпенски угљоводоници и оксидовани сесквитерпени (113, 124). У етарском уљу изолованом из корена преовлађују полиацетиленска једињења, међу којима предњачи фалкаринол који чини чак 88,8% етарског уља изолованог из корена *S. rigidum* (134). Анализом заступљености појединачних компоненти посебно се истиче α -пинен, који код већег броја врста најзаступљенија појединачна компонента чији садржај може бити и око 70% укупног етарског уља. У етарском уљу изолованом из надземних делова *S. globiferum* и *S. rhodopeum* најзаступљенија компонента је сабинен (118, 119, 131). Овај монотерпенски угљоводоник је доминантна компонента етарског уља изолованог и из цвета *S. buchtormense* (115).

Што се тиче појединих представника, *S. rigidum* је, са аспекта хемијског састава етарског уља, најбоље проучена врста овог рода. У етарском уљу цвета *S. rigidum* из Србије доминира α -пинен док у уљу цвета исте врсте из Бугарске преовлађује β -феландрен (132, 133). Етарска уља корена и подземних биљних органа су мање проучавана. Уље изоловано из корена *S. rigidum* има квалитативно другачији састав од етарског уља надземних делова биљке. У овом уљу доминирају полиацетиленска једињења. Присуство ових једињења је карактеристично за многе биљне врсте фамилије Ариасеае, где се поред подземних могу наћи и у надземним биљним деловима као што су плод, лист или стабло. Садржај полиацетиленских једињења у уљу изолованом из корена *S. rigidum* из Бугарске прикупљеног у фази плодоношења износио је 48,7%, док су у уљу из корена ове врсте из Србије полиацетиленска једињења чинила нешто мање од 90% укупног садржаја изолованог уља (133, 134). Најзаступљенији полиацетилен је фалкаринол.

1.3. Примена биљака рода *Seseli*

Термин *σέσελι* се помиње у Хипократовом (*Ιπποκράτης*) делу као састојак лека који се користио у терапији гинеколошких болова испод појаса дијафрагме (144). Према *Dierbach*-у, највероватније се ради о биљци *S. tortuosum*. С обзиром да се у то време овај термин користио за различите врсте у оквиру фамилије *Apiaceae* (најчешће за *Tordylium* L. spp) данас је тешко установити о којој се тачно врсти ради. Међутим Диоскорид (*Διοσκορίδης*) је у свом делу детаљно описао биљну врсту означену као *σέσελι* из Масалије, за коју се поуздано може тврдити да је *S. tortuosum*. Употреба ове биљке се задржала до Галеновог (*Κλαύδιος Γαληνός*) времена где је улазила у састав лека под називом *διακαλαμίνθη* (145). У Диоскоридовом делу "*Materia Medica*" описано је више биљних врста које су идентификоване као *Seseli*: *ΙΠΠΟΜΑΡΑΘΟΝ* (*Seseli* L.), *ΟΡΕΟCEΛΙΝΟΝ* (*S. annuum* L.), *CECEΛΙ ΜΑCCEΛΕΩΤΙΚΟΝ* (*S. tortuosum* L.), *CECEΛΙ ΕΘΙΩΠΙΚΟΝ* и *CECEΛΙ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΙΑΚΟΝ*. Савременом ботаничком анализом је ипак установљено да се за значајно мањи број представника рода *Seseli* може тврдити документована медицинска употреба (146).

У традиционалној кинеској медицини корен *S. yunnanense* се користи у терапији прехладе, главобоље, зубобоље, стомачних болова, дијареје, парализе, тетануса, екцема, отока (147).

У традиционалној иранској медицини *S. tortuosum* је коришћен у терапији епилепсије (148). Плод исте биљке се шпанској традиционалној медицини користи код дигестивних сметњи и као еменагог (149).

Биљна мешавина под називом „*bhuutakeshi*” која се састоји од биљке *S. sibiricum* заједно са неким *Selinum* врстама, користи се у терапији менталних поремећаја као транквилизер у ајурведској медицини (150).

S. transcaucasicum који је распрострањен на надморским висинама 1900-3000 m северног и северозападног Кавказа, Ирана, Турске и Европе се користи у исхрани тако што се једе свеж, или се припремају „*mkhali*” (кувањем са другим биљкама и отопљеним бутером), „*chave*” (кувањем осушених биљака са брашном, масноћом и сољу) и „*sats'eba*” (потапањем биљака у кисело млеко). У традиционалној медицини ова се биљка користи као диуретик, код метеоризма, као калматив код рана, за регулацију менструалног циклуса и код зубобоље (151).

1.4. Биолошке активности екстраката *Seseli* врста

Биолошка активност екстраката различитих биљних делова *Seseli* врста као и екстраката и појединачних изолованих једињења били су предмет проучавања бројних истраживања. Сажето, резултати ових истраживања указују на значај примене присутних кумаринских једињења. На овај начин потврђена је оправданост примене *Seseli* врста у традиционалној медицини, као извора важних фармаколошки активних природних производа.

1.4.1. Антимикробна активност

Антимикробно деловање неполарних и поларних екстракта плодова *S. devenyense* је тестирано на 7 сојева *Gram (+)*, 7 сојева *Gram (-)* бактерија и 3 гљивице. Резултати су показали да неполарне фракције имају обећавајући потенцијал за терапију стафилококних инфекција (152). Екстракти различите поларности различитих биљних делова *S. rigidum* су тестирани против сојева бактерија *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* и гљивица *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Екстракти корена ове биљке су показали најизраженију, док су екстракти листа имали најслабију антимикробну активност. Вредности антимикробне активности етил-ацетатног екстракта су износиле МИК=0,04–0,14 mg/ml и МБК=0,07–0,29 mg/ml (132). Истраживање антимикробне активности врста *S. pallasii*, *S. libanotis* ssp. *libanotis* и *S. libanotis* ssp. *intermedium* је показало добру инхибиторну активност метанолних екстраката на *Gram (-)* бактерију *P. aeruginosa*, изазивача различитих псеудомонијаза, која је у стању да брзо развија резистенцију на бројне класе антибиотика. Тестирани екстракти су испољили антимикробну активност и на друге *Gram (-)* бактерије у концентрацијама 0,20–25,0 mg/ml. Када су у питању *Gram (+)* бактерије распон инхибиторних концентрација испитиваних екстраката износио је од 0,78–12,5 mg/ml (109). У другом истраживању, тестирана је антимикробна активност метанолног екстракта хербе *S. libanotis* на 52 бактеријске врсте. Најизраженију антимикробну активност испитивани екстракти су показали на сојевима *B. cereus*, *B. dipsauri*, *B. lentimorbus*, *B. sphaericus*, *B. subtilis*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Kocuria rosea*, *Micrococcus lylae* и *Neisseria subflava*.

Сеселин, кумарин који је идентификован у већем броју врста *Seseli*, био је подвргнут тестирању на антифунгалну активност на *A. flavus*. Ова гљива производи афлатоксин који је потврђени хумани канцероген. Концентрација од 31,25 µg/ml сеселина је показала фунгистатички ефекат на *A. flavus* (153, 154).

1.4.2. Антиноцицептивна активност

Етилацетатни екстракти *S. gummiferum* subsp. *corymbosum*, *S. petraeum* и *S. resinosum* су показали добру анти-ноцицептивну активност (14). У другом истраживању *n*-хексански, етилацетатни екстракти као и пет чистих кумаринских једињења из *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* тестирани су на антиноцицептивну активност у тесту са *p*-бензохинон индукованом абдоминалном констрикцијом код мишева. У дозама од 100 mg/kg телесне тежине (–)-(3′*S*,4′*S*)-3′-ацетокси-4′-ангелоилокси-3′,4′-дихидросеселин и (+)-(3′*S*,4′*S*)-3′-хидрокси-4′-ангелоилокси-3′,4′-дихидросеселин су довели до 38,2% и 28,1% инхибиције абдоминалних контракција, редом, без узроковања значајнијих гастричних оштећења. У истој дози ацетилсалицилна киселина као поредбена супстанца довела је до 53,6% инхибиције абдоминалних контракција, при чему су 4 од 6 експерименталних мишева имали озбиљна оштећења желуца (97). Сеселин и изведена једињења која садрже ангуларни пиранокумарински скелет показали су значајну антиноцицептивну активност упоредиву или потентнију од ацетилсалицилне киселине у истом тесту (155).

1.4.3. Антиоксидантна активност

Метанолни екстракти *S. pallasii*, *S. libanotis* ssp. *libanotis* и *S. libanotis* ssp. *intermedium* показали су добру антиоксидативну активност у *in vitro* тестовима инхибиције *DPPH* и хидроксил радикала (109).

Добар антиоксидантни потенцијал су показали и екстракти различите поларности корена, листа, цвета и плода *S. rigidum*. У тесту инхибиције *ABTS* радикала највећу активност је показао метанолни екстракт листа, док је у тесту инхибиције *DPPH* радикала највећа активност забележена код ацетонског екстракта цвета *S. rigidum* (132).

Изражену антирадикалску активност у *DPPH* тесту показали су и метанолни, 80% метанолни екстракт семена *S. diffusum*, као и линеарни фуурокумарин изорутарин, изолован из ових екстраката (156).

1.4.4. Антитуморска активност

Тестирана је цитотоксична активност сеселина на два типа сојева (*rad 52Y* и *RAD+*) квасца *Saccharomyces cerevisiae*, која се сматра погодном методом за скрининг компоненти са потенцијалном антитуморском активношћу. Резултати изражени кроз IC_{12} (концентрација која доводи до настанка зоне инхибиције пречника 12 mm) су показали израженији цитотоксични ефекат сеселина ($IC_{12}=25 \mu\text{g/ml}$) на мутирани сој *rad 52Y* (156).

Ново једињење хромонске структуре изоловано је из стабла *S. praecox*. Цитотоксична активност ове супстанце тестирана је на $CD4+$ *Jurkat* хумане *T*-ћелије леукемије (*ATCC TIB-152*) и *HL-60* ћелије (*ATCC CCL-240*); добијене су следеће IC_{50} вредности $12,9 \pm 0,8 \mu\text{M}$ и $14,2 \pm 1,3 \mu\text{M}$, редом. Као позитивна контрола у овом истраживању је коришћен паклитаксел (64).

Сеселинон, лигнан који је први пут изолован из хербе *S. annuum* и још један од раније познат лигнан еудезмин испољили су цитотоксичну активност на *C6* глиома ћелијске културе пацова (19).

Сеселидиол, једињењење полиацетиленске структуре присутно у подземним органима *S. mairei* је показало умерену цитотоксичност на *KB*, *P-388* и *L-1210* туморске ћелије (107).

1.4.5. Цитопротективна активност

Из корена *S. annuum* изолован је флаванонол сеселинонол, који је у тестовима биолошке активности, испољио бољи цитопротективни ефекат на хумане лимфоците од амифостина регистрованог адјуванта у хемо- и радиотерапији која укључује хемотерапеутске супстанце које свој ефекат остварују путем везивања за ДНК (21).

1.4.6. Антиинфламаторна активност

Kupeli и сар. (2006) су истраживали антиинфламаторну активност врста *Seseli* распрострањених у Турској (14). Тестирани су етилацетатни и метанолни екстракти 10 врста : *S. andronakii*, *S. campestre*, *S. gummiferum* subsp. *corymbosum*, *S. gummiferum* subsp. *gummiferum*, *S. hartvigii*, *S. libanotis*, *S. petraeum*, *S. peucedanoides*, *S. resinosum*, и *S. tortuosum*. Етилацетатни екстракти врста

S. gummiferum subsp. *corymbosum*, *S. petraeum* и *S. resinosum* су показали изузетну антиинфламаторну активност без ефеката акутне токсичности (14).

У студији која је проучавала антиинфламаторну активност коримбокумарина изолованог из *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* на липосахарид-стимулисаним RAW 264,7 макрофагама, показало се да је коримбокумарин поред инхибиције продукције азотног оксида и простагландина E2, довео до инхибиције експресије протеина и мРНК ензима индуцибилне азот-оксид синтазе и циклооксигеназе-2, који имају важну улогу у процесу инфламације. *In vivo* истраживања су показала да коримбокумарин (20 mg/kg, i.p.) доводи до смањења отока шапице пацова у карагелан индукованом моделу акутне инфламације. У основи механизма антиинфламаторног деловања коримбокумарина је спречавање активације нуклеарног фактора κВ и индукција ензима хем-оксигеназе 1 (157).

На моделу липосахарид-стимулисаних RAW 264,7 ћелија проучавана је и антиинфламаторна активност самидина, ангуларног пиранокумарина изолованог из *S. resinosum*. Резултати су показали да самидин такође врши супресију нуклеарног фактора κВ и AP-1 фактора за везивање ДНК, те да би се потенцијално могао користити у терапији већег броја инфламаторних болести (67).

У испитивању на мишевима сеселин је довео до инхибиције инфламаторне хипералгезије чиме је потврђено да овај природни производ поседује и периферну антиинфламаторну и антиноцицептивну активност (158).

Истраживање које је посматрало утицај структуре на антиинфламаторно деловање сугерише да на деловање више утичу супституенти на ароматичном прстену него само присуство кумаринске структуре (159).

1.4.7. Антихолинестеразна активност

Ацетилхолин као неуротрансмитер је део холинергичког система и има бројне улоге у организму. Важан део овог система је и ензим ацетилхолин-естераза чија је функција катализа ацетилхолина и последични прекид трансмисије импулса. Реверзибилна инхибиција овог ензима је важан механизам у терапији бројних обољења као што су Алцхајмерова болест, *miastenia gravis*, глауком или као антидот код тровања антихолинестергама (160).

Станков-Јовановић и сар. (2015) су испитивали инхибиторну активност на екстракта различитих поларности различитих биљних делова *S. rigidum* на ацетилхолин-естеразу. У тесту су коришћени ензими изоловани из хуманог и коњског серума, а највишу активност су показали хексански екстракти корена *S. rigidum*. У овом екстракту *HPLC* анализом је потврђено присуство кумарина: ороселола, императорина и агасилина, као и алкохола докосанола (132).

С обзиром да је у ранијим истраживањима установљен потенцијал кумаринских једињења да инхибирају ацетилхолин-естеразу, активност хексанског екстракта највероватније почива на детектованим кумаринским једињењима (161).

1.4.8. Деловање на кардиоваскуларни систем

Антиоксидантно деловање кумаринских једињења која су изолована и из биљака рода *Seseli* може имати посредне ефекте на кардиоваскуларни систем (162). Поред ових ефеката који су последица инхибиције реактивних слободних радикала, кумаринска једињења показују и непосредно кардиоваскуларно деловања, као што су антиагрегацијско и вазорелаксантно.

Антиагрегацијско деловање се постиже различитим механизмима који зависе од структуре кумарина док је вазорелаксантни ефекат углавном последица инхибиције инфлуksа Ca^{2+} јона у ћелију (163). У студији која је тестирала антиагрегацијску активност новосинтетисаних деривата сеселина 3-(5-хидрокси-2,2-диметилхроман-6-ил)-N-[2-[3-(5-хидрокси-2,2-диметилхроман-6-ил) пропиониламино] етил] пропионамид добијени су обећавајући резултати (164).

Императорин, линеарни фуурокумарин који је чест састојак биљака рода *Seseli* је калцијумов антагониста који своје ефекте испољава преко *L*-типа калцијумових канала (165).

Остол, поред вазорелаксантног деловања као калцијумов антагониста, смањује пролиферацију васкуларне глатке мускулатуре која је патолошка компонента бројних васкуларних обољења и делује антитромботски (96).

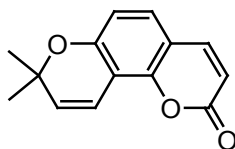
1.4.9. Инсектицидна активност

Сеселин, кумарински састојак бројних врста *Seseli* је показао дозно зависни ларвицидни ефекат на комарце *Aedes aegypti*, главног вектора за преношење вируса

рода *Flavivirus* који изазива денга грозницу. Вредности LC_{50} после 24 и 48 часова износиле су 13,90 и 9,96 ppm, редом (166, 167). Даље, исто једињење показује и ларвицидни ефекат на инсекта *Lucilia cuprina*, што објашњава етноветеринарску употребу у неким земљама (168).

1.4.10. Спазмолитичка активност

Сеселин изолован из метанолног екстракта семена *S. diffusum*, које се традиционално користи као антиспазмотик и диуретик у *in vitro* тестирању показао је спазмолитичке ефекте (156).



Слика 8. Структура сеселина

1.5. Биолошка активност етарских уља

И поред великог интересовања за секундарне метаболите рода *Seseli*, етарска уља су много мање проучавана, па се тако десило да се за неке биљне врсте овог рода није познат ни њихов хемијски састав.

Илустрације ради, број референци које проналази популарни претраживач „*Sci finder*“ од 1967- 2000. године на задате кључне речи “*Seseli essential oil*” износи свега 2, а од 2000. године до данас 14, што указује да се од скоро увидео и значај испарљивих секундарних метаболита рода *Seseli*, како у хемотаксономском тако и у фармаколошком смислу.

Варијабилност хемијског састава етарског уља различитих делова *S. pallasii* и *S. gracile* у односу на порекло биљног органа и фазу биљног развића није до сада проучавана, а према доступној литератури нема података који се односе на хемијски састав етарског уља ендемичне врсте *S. gracile*.

Иако је традиционална медицинска употреба различитих представника рода *Seseli* позната од давнина, тек од скоро се проучава и евентуални допринос етарских

уља различитим фармаколошким ефектима. Као један од могућих разлога за ово јесте и разноврсно и експериментално потврђено значајно деловање кумаринских једињења као главних секундарних метаболита, при чему су запостављени ефекти других секундарних метаболита.

Једно од првих документованих истраживања фармаколошког деловања етарског уља неког представника рода *Seseli* везано је за *S. sibiricum* где су проучавани кардиоваскуларни ефекти етарског уља изолованог из ове врсте. Интересантно је да је ово и једино истраживање фармаколошких ефеката испарљивих састојака неког од представника овог рода на кардиоваскуларни систем (150). Новија истраживања су потврдила потенцијал етарских уља рода *Seseli* као фармаколошки активних секундарних метаболита.

1.5.1. Антимикробна активност

Неке од биљака из рода *Seseli* се користе у исхрани као зачинске биљке. Познато је да зачини осим промене органолептичких особина хране служе и као конзерванси успоравајући развој микроорганизама (169). Највећи број истраживања биолошког деловања етарских уља изолованих из овог рода се управо односи на њихово потенцијално антимикробно деловање. Етарска уља различитих биљних делова биљака овог рода показују антимикробно деловање.

Етарско уље изоловано из корена *S. rigidum* показало је значајну антимикробну активност према *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus* и *E. faecalis* (МИК = 6,25-25,00 µg/ml), а забележен је и значајан антимикробни ефекат и на метицилин-резистентне сојева *S. aureus* (МИК = 6,25-50,00 µg/ml). С обзиром да се етарско уље корена скоро у потпуности састоји од фалкаринола (88,8%), сматра се да овај полиацетилен највише доприноси доказаном антимикробном деловању (106).

Етарска уља хербе *S. gummiferum* subsp. *corymbosum* и *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* су показала добру антимикробну активност на сојева *S. aureus* и *B. subtilis* при чему је етарско уље *S. gummiferum* subsp. *gummiferum* показало антимикробну активност и на сој *B. cereus*. У истом истраживању потврђена је и добра антимикробна активност етарског уља *S. resinosum* на *S. aureus* (170).

Етарско уље хербе *S. montanum* subsp. *tommasinii* је тестирано на четири соја бактерија *M. flavus*, *S. typhimurium*, *S. enteridis*, *E. faecalis* и гљивица *Aspergillus ochraceus*,

A. fumigatus, *Penicillium ochrochloron*, *Trichoderma viride*. Истраживање је показало снажно антимикуробно деловање на све сојеве бактерија, успешније од стрептомицина који је коришћен као стандард. Етарско уље је испољило и умерено антифунгално деловање са МИК вредношћу од 25 $\mu\text{l/ml}$ за све испитиване сојеве (127).

Добру антифунгалну, бољу од комерцијалног фунгицида са 1% бифоназола, показало је етарско уље хербе *S. annuum* које је тестирано на 15 сојева гљивица. МИК вредности тестираног узорка етарског уља су се кретале у распону од 12,5-50,0 $\mu\text{l/ml}$ (112).

Етарско уље из надземних делова *S. globiferum* у којем преовладавају сабинен (38,0%), α -пинен (21,2%) и β -феландрен (13,5%) показало је добру антимикуробну активност на бактеријске сојеве *P. aeruginosa*, *M. flavus*, *L. monocytigenes* и *E. coli*, као и на сојеве гљивица *A. niger*, *A. versicolor*, *T. viride* и *P. funiculosum* (119)

Из исте врсте је изоловано и етарско уље само плода различитих фаза дозревања које као главне компоненте садржи сабинен (53,1-65,3%), γ -терпинен (6,6-7,7%), α -пинен (4,4-7,2%) и β -феландрен (4,9-5,0%). Сви тестирани узорци су испољили значајну антимикуробну активност (118).

Етарско уље плода *S. andronakii* је испољило добру антимикуробну активност према бактерији *Paenibacillus larvae*, једном од најважнијих изазивача бактеријских инфекција код медоносних пчела (171).

Етарско уље плода *S. libanotis* антимикуробно је деловало и на *Gram* (+) и на *Gram* (-) сојеве бактерија, а ниске вредности односа МБК/МИК указују на бактерицидни ефекат тестираног уља (126).

Два представника рода *Seseli* који се најчешће користе у традиционалној медицини Португала *S. montanum* subsp. *peixotoanum* и *S. tortuosum* у оквиру испарљивих фракција садрже супстанце са антифунгалним деловањем. У истраживању су коришћена етарска уља изолована из зрелих штитова, а бољу активност су показали тестирани узорци етарског уља *S. tortuosum* у ком су преовладавали α -пинен (24,8–24,9%), β -пинен (23,5–23,9%) и Z - β -оцимен (13,3–16,0%) (128).

Иако је присуство састојака са антимикуробним деловањем у врсти *S. indicum* било од раније потврђено (172), допринос етарског уља плода укупном антимикуроб-

ном учинку је потврђен *in vitro* тестом на сојеве *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Klebsiella* врстама (173).

Испитивана је и антимикробна активност етарског уља изолованог из цвасти *S. rigidum*. Најизраженији ефекти, употребом микродилуционе методе су испољени на бактеријски сој *B. subtilis* (МИК=50µl/ml; МБК=75µl/ml) и гљивични сој *Aspergillus fumigatus* (МИК=10µl/ml; МФК= 25µl/ml) (139).

1.5.2. Антиоксидантна активност

У оквиру истраживања спроведених за процену антиоксидативног капацитета етарских уља изолованих из различитих представника рода *Seseli* најчешће је испитивана њихова способност неутрализације *DPPH* радикала. Етарска уља изолована из биљака овог рода уопштено поседују ниску антирадикалску активност (118, 132, 139). Бољу *DPPH* антирадикалску активност су показали узорци са вишим садржајем монотерпена, па је тако највишу активност показало етарско уље плода *S. rigidum* (IC_{50} =217,84 mg/ml) са 82,8% садржаја монотерпенских једињења, док је најнижа активност забележена за етарско уље корена *S. rigidum* (IC_{50} =302,40 mg/ml) са 22,9% монотерпенских једињења (132).

Овде треба посебно напоменути да и од самог типа радикала који се неутралише у тесту могу зависити резултати, па је тако при неутрализацији *ABTS* радикала највишу активност показало етарско уље корена *S. rigidum* (2,05 µg/ml тролокс еквивалента) (132).

1.5.3. Антиинфламаторна активност

Тестирана је *in vitro* антиинфламаторна активност хербе у цвету *S. tortuosum* помоћу ћелија макрофага (*RAW 264,7*) и микроглија (*BV2*) које имају кључну улогу код централних и периферних инфламаторних обољења. Процена је извршена преко инхибиције продукције азот-моноксида (*NO*), као добро установљеног маркера у процесу инфламације, при чему су све тестиране концентрације етарског уља од 0,02-0,32 µl/ml инхибирале продукцију *NO* и код глија ћелија и код макрофага (142).

1.5.4. Антихолинестеразна активност

У истраживању холинестеразне активности секундарних метаболита *S. rigidum* које су спровели Станков-Јовановић и сар. (2015) тестирана је и холинестеразна ак-

тивност етарских уља изолованих из корена, листа, цвета и плода. Сви тестирани узорци су показали активност, а вредности инхибиције су се кретале у уском опсегу од 25,09-38,2%. До највишег степена инхибиције холинестеразне активности довело је етарско уље корена *S. rigidum* (132).

1.5.5. Деловање на кардиоваскуларни систем

Етарска уља бројних врста као што су: *Nigella sativa*, *Mentha x villosa* и др. показала су значајне корисне ефекте на кардиоваскуларни систем (174). Скорија истраживања посебно истичу улогу монотерпенских једињења на значајне ефекте које етарска уља остварују на кардиоваскуларни систем (175, 176)

Подаци о кардиоваскуларним ефектима етарских уља изолованих из *Seseli* врста су врло оскудни и заправо односе се на податке о само једној врсти: *S. sibiricum*. Етарско уље надземних делова *S. sibiricum* је у *in vivo* тесту на анестезираним псима довело до хипотензије, кардио-инхибиције, вазоконстрикције, респираторне стимулације и релаксације глатке мускулатуре. На изоловано срце су тестирани узорци испољили негативне инотропне и хронотропне ефекте (150). С обзиром на значајне ефекте које је испољило поменуто етарско уље, а узевши у обзир сличности састојака овог етарског уља са неким другим изолованим из других *Seseli* врста, изненађујуће је да још нека етарска уља нису испитивана на ова деловања.

Са друге стране постоји доста података о ефектима монотерпенских једињења на кардиоваскуларни систем, од којих су неки у значајним количинама присутни и у етарским уљима изолованим из *Seseli* врста (177).

1.5.6. Цитотоксична активност

Етарско уље плода *S. tortuosum* је показало цитотоксични ефекат на хумане кератиноците у концентрацијама изнад 0,64 $\mu\text{l/ml}$ у *MTT* тесту (128).

У другом истраживању о безбедности употребе етарског уља надземног дела *S. tortuosum*, *MTT* тестом на макрофагама (*RAW 264,7*), хепатоцитима (*HepG2*), микроглија (*BV2*) и алвеоларним епителијалним ћелијама (*A549*) показано је да је потпуно безбедно користити ово уље у концентрацијама до 0,16 $\mu\text{l/ml}$ (142).

1.5.7. Генотоксична активност

У истраживању које су спровели Живковић и сар. (2016) на узорцима етарског уља *S. rigidum* изолованог из корена, хербе и плода показан је дозно-зависни анти-генотоксични потенцијал свих тестираних узорака. У тестираним концентрацијама (12,5-100 µg/ml) најбољу активност су показала етарска уља хербе и плода (178).

1.5.8. Ларвицидна активност

Етарско уље хербе *Seseli gummiferum* subsp. *ilgazense* које као главне компоненте садржи сабинен (28,8%), гермакрен *D* (9,5%) и α -пинен (7,2%) испољило је умерену ларвицидну активност на ларве комараца врсте *Aedes aegypti*, који су вектори бројних хуманих патогена (121).

ЦИЛЬ

Циљ ове докторске дисертације је испитивање две биљне врсте рода *Seseli*, које до сада нису биле детаљно испитиване, и то: *S. gracile* Waldst. & Kit. и *S. pallasii* Besser (syn. *S. varium* Trev.).

S. gracile је ендемична биљна врста ограниченог ареала распрострањености у Србији и до сада није била предмет детаљнијих испитивања. Друга врста, *S. pallasii*, шире је распрострањена у источним деловима Србије и постоје одређени подаци о саставу етарског уље изолованог из различитих биљних органа ове врсте, али само са једног локалитета. Поред жеље да се проучи ендемична врста и упореди са другим врстама истог рода, ове биљне врсте су изабране за предмет истраживања и због података о традиционалној употреби врста рода *Seseli* који указују на могуће спазмолитичко и кардиоваскуларно деловање њихових етарских уља.

Истраживање је организовано у два веће целине. Прва целина ће се односити на анализу састава етарских уља, изолованих из различитих биљних делова две испитиване врсте рода *Seseli*, у различитим фенофазама развоја (фаза цветања и фаза плодоношења). Подаци о саставу етарског уља биће даље обрађени методама мултиваријантне статистичке анализе, што ће омогућити да се сагледа значајност утицаја локализације етарских уља у биљци и фенофазе развоја на хемијски састав и варијабилност састава етарских уља.

Други део ће се односити на испитивање фармаколошке активности изолованих етарских уља, са посебним освртом на испитивања која би указала на одређени потенцијал етарских уља и њихових састојака у деловању на кардиоваскуларни систем. У оквиру ове фазе истраживања биће испитана *in vitro* антирадикалска, антимикробна, спазмолитичка, вазорелаксантна и ангиотензин-конвертујући ензим (*ACE*) инхибиторна активност етарских уља обе *Seseli* врсте.

In vitro тестирању *ACE* инхибиторне активности, претходиће *in silico* тестирање исте активности методом молекуларног докинга, а резултати ове анализе послужиће за процену доприноса појединачних састојака укупном *in vitro* ефекту тестираних етарских уља.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Биљни материјал

Целе биљке две изабране врсте у различитим фенофазама развоја (цветање и плодношење) су прикупљене на одговарајућим природним стаништима Источне Србије и то: долина реке Пек за *S. pallasii* и Мали Штрбац за *S. gracile*. Биљни материјал за *S. pallasii* прикупљан је у периоду од јула 2010. год. до августа 2013. год., а за *S. gracile* од септембра 2013. год. до августа 2015. год., с тим што је део материјала *S. gracile* са природног станишта пренесен у башту у приватном поседу и ту такође узгајан. Након прикупљања, различити биљни органи су очишћени од земље и прљавштине, одвојени и засебно осушени на сеновитом и добро проветреном месту.

Биљке је идентификовала проф. др Бранислава Лакушић са Катедре за ботанику, Универзитет у Београду-Фармацеутски факултет. Хербаријумски примерци су депоновани у хербаријум Катедре за ботанику са одговарајућим ознакама: 3702 HFF (*S. gracile*) и 3237 HFF (*S. pallasii*)

3.2. Изолација и гасно хроматографска анализа етарских уља

S. pallasii и *S. gracile*

Изоловање етарских уља и одређивање њиховог садржаја из одговарајућих биљних органа врста *S. gracile* и *S. pallasii* спроведено је поступком дестилације воденом паром у апаратури по *Clevenger*-у (179). Квалитативна и квантитативна хемијска анализа компонената узорака етарских уља извршена је методама гасне хроматографије: гасном хроматографијом (GC) и гасном хроматографијом – масеном спектрометријом (GC-MS). Све анализе су биле изведене на уређају *Agilent 6890N GC* који је опремљен детекторима *5975 MSD* и *FID*, уз употребу *HP-5 MS* колоне (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). Волумен ињектирања је био 2 µl и температура ињектора 200 °C. Носећи гас је био хелијум са протоком од 1,0 ml/min (константан режим протока). Температура колоне је линеарно програмирана у опсегу 60-280 °C при брзини од 3 °C/min и одржавана на 280 °C током 5 min. Температура *FID* детектора је 300 °C. *EI* масени спектри (70 eV) су добијени у *m/z* опсегу од 35-550. Идентификација једињења је извршена на основу поређења њихових ретенционих индекса (*RI*), ретенционих времена (*RT*)

и масених спектра са онима добијеним из узорака стандарда. Релативни проценти идентификованих једињења су израчунати из *GC-FID* површине пика (180).

Након спроведене хемијске анализе, резултати квалитативне и квантитативне анализе тестираних етарских уља ће бити статистички обрађени помоћу мултиваријатних метода анализе.

3.3. Мултиваријантна статистичка анализа састојака етарских уља

Варијације у хемијском саставу етарских уља изолованих из различитих органа *S. pallasii* и *S. gracile* су анализиране мултиваријантним статистичким методама: анализом главних компоненти (*PCA*) и методом непондерисаног спаривања употребом аритметичких средина (*UPGMA* енг. *Unweighted Pair-Group Arithmetic Averages clustering*). Обе наведене методе се често користе код анализе варијација хемијског састава етарског уља изолованог из различитих биљних врста.

PCA метода омогућава да се велики број експериментално добијених података-променљивих сведе на мањи број нових изведених променљивих при чему се не губе карактеристике оригиналних експерименталних података. На тај начин се омогућава лакша анализа повезаности променљивих и фактора који значајно утичу на њихову варијабилност.

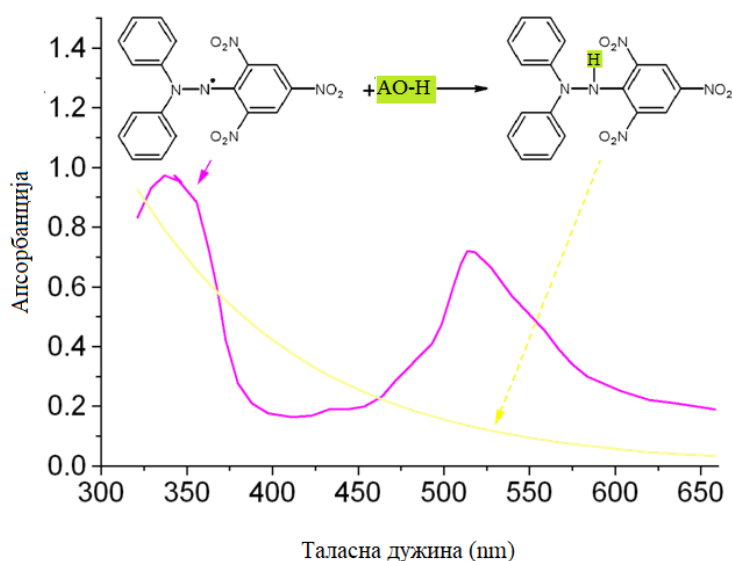
UPGMA анализа омогућава визуелно представљање раздвајања узорака по сличности на основу резултата спроведене хемијске анализе. Узорци су групишу у одговарајуће кластере применом *UPGMA* алгоритма. Потом се у вишестепеном процесу комбинују најближи кластери у кластере вишег реда при чему се формира визуелни приказ односа статистички обрађених узорака (дендограм).

За ове статистичке анализе коришћен је програмски пакет *PAST* верзија 3.21 из 2018. године (181).

3.4. Испитивање антирадикалске активности етарских уља

Антирадикалска активност етарских уља је испитана коришћењем 1,1-дифенил-2-пикрил-хидразил (*DPPH*) реагенса. Ова метода је први пут примењена 1958. и због своје једноставности брзо је нашла велику примену у процени способности

уклањања слободних радикала узорака различитог порекла (182). Од тада до данас ова метода је додатно развијана и усавршавана (183, 184). Широко је прихваћена и у фармакогнозијским испитивањима антиоксидантног потенцијала биљног материјала и производа биљног порекла (185). Заснива се на неутрализацији *DPPH* радикала уз промену боје реакционе смеше из љубичасте у жуту. Ова промена боје се региструје мерењем апсорбанције на таласној дужини од 517 nm уз слепу пробу (Слика 9).



Слика 9. Неутрализација *DPPH* радикала и промена боје реакционе смеше (186)

Резултати се изражавају као инхибиција *DPPH* радикала (%) и као IC_{50} вредност ($\mu\text{l/ml}$), односно она концентрација етарског уља која доводи до 50% неутрализације *DPPH* радикала.

Ова вредност се рачуна према следећој формули :

$$IC_{50} (\%) = \frac{A_k - A_u}{A_u} * 100$$

где је A_k апсорбанција контроле, а A_u апсорбанца тестираног узорка.

Резултати тестираних узорака су поређени са *L*-аскорбинском киселином стандардном супстанцама са израженом антирадикалском активношћу под истим експерименталним условима.

3.5. Испитивање антимикробне активности етарских уља

Антимикробна активност етарских уља тестирана је бујон – микродилуционом методом ("Clinical and Laboratory Standards Institute" 2015).

Активност одабраних узорака етарских уља изолованих из корена (СПК2011б), хербе (СПХ2010б) и плода (СПП2011б) *S. pallasii* на девет сојева бактерија, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341; сој *Micrococcus luteus*, под ознаком ATCC 9341 2003.год. рекласификован је у *Kocuria rhizophila*), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (NCIMB9111), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) и два соја гљивице *Candida albicans* (ATCC 24433 и ATCC 10259).

Антимикробно деловање одабраних узорака етарских уља изолованих из корена (СПК2015а), хербе (СПХ2015а) и цвасти (СПЦ2015а) *S. gracile* је тестирано на седам сојева бактерија (*S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Abony* NCTC 6017 и *P. aeruginosa* ATCC 27853) и два соја гљивица (*Candida albicans* ATCC 10231 и *Candida albicans* ATCC 10259).

Тестирани узорци етарских уља су растворени у диметилсулфоксиду (DMSO) а затим су припремљена серијска разблажења, употребом *Mueller-Hinton* бујона за бактерије и *Sabouraud* бујона за гљивице. Коначна концентрација органског растварача DMSO у тестираним узорцима је мања од 1%. У микротитрационе плоче са 96 базена пренете су суспензије бактеријских сојева (18-24 h свеже) (10^7 CFU /ml), односно сојева гљивица (10^8 CFU/ml), као и раствор испитиваних етарских уља у распону концентрација од 6,25-100 $\mu\text{g/ml}$ (*S. pallasii*), односно 31,25-500 $\mu\text{g/ml}$ (*S. gracile*). Трифенилтетразолијумхлорид (TTC) је додат као индикатор раста. Све пробе су извршене у дубликату, уз постојање два контролна базена. Плоче су затим стављене у инкубатор на 37 °C. Бактерије су инкубиране 24 h, а *C. albicans* 48 h на 26 °C. Резултати су читани након периода инкубације. Утврђивање минималне инхибиторне концентрације узорка заснива се на присуству односно одсуству ружичасте – црвене боје у базенима микротитрационих плоча. Најмања концентрација узорка при којој није дошло до

промене боје ни у једном од два базена у којима је додат означена је као минимална инхибиторна концентрација (МИК) (106).

3.6. Испитивање спазмолитичке активности етарских уља

Одабрани узорци етарских уља корена (СПК2013б и СГК2013а) и хербе (СПХ2013б и СГХ2013а) обе испитиване врсте су растворени у 0,5% раствору натријум-карбоксиметил целулозе (*Na-CMC*) као вехикулуму. Спазмолитичка активност узорака етарских уља је тестирана у опсегу концентрација 0,1-1600 nl/ml (*S. pallasii*), односно 31,5-1000 nl/ml (*S. gracile*).

Експерименти се изводе на одраслим пацовима *Wistar* соја, мушког пола, телесне масе од 180 до 250 g. Све животиње су држане у стандардним лабораторијским условима (4-8 животиња у кавезу), при собној температури, дневно-ноћном ритму осветљења, уз појење и храну *ad libitum*. Коришћење огледних животиња је било стриктно у складу са прописима одобреним од стране локалног етичког комитета, а који су у складу са међународним прописима.

Након жртвовања, отвара се абдомен у облику латиничног слова *V* и изолује се илеум. Илеум се потом преноси у Петријеву шољу испуњену оксигенованим Тајродовим раствором (mmol/l: *NaCl* 136,89; *KCl* 2,68; *MgCl₂* 1,05; *CaCl₂* 1,8; *NaH₂PO₄* 0,42; *NaHCO₃* 11,9; глюкоза 5,5) на собној температури.

Пажљиво се одваја илеум од ткива мезентеријума и исече део дужине око 2 cm, те се постави лонгитудинално у купатило за изоловане органе запремине 10 ml, тако што се један крај исечка илеума веже за стаклени штапић, а други крај за изометријски трансдјусер. Купатило за изоловане органе запремине 10 ml је испуњено Тајродовим раствором термостатираним на 37 °C и континуирано оксигенисано мешом 95% *O₂* и 5% *CO₂*. Илеум је инкубиран 45 минута, уз 3 испирања свежим Тајродовим раствором. Потом се затеже до оптималног тонуса од 2 g, а контракције изазивају *KCl* (80 mM). На потпуно развијени тонус додају се растуће концентрације етарских уља у кумулативном маниру, тако што се следећа доза додаје након што је развијен потпуни ефекат претходне концентрације или 10 минута након претходне концентрације ако је ефекат изостао (187).

Ефекти се процењују као % релаксације у односу на почетну контракцију коју смо рачунали као максималну контракцију (100%)

3.7. Испитивање вазорелаксантне активности етарских уља

Вазорелаксантна активност одабраних узорака етарских уља корена (СПК2012а и СГК2013а) и хербе (СПХ2012а и СГХ2014б) обе испитиване врсте је тестирана на моделу изоловане мезентеричне артерије пацова. Етарска уља су као и код испитивања спазмолитичке активности растворена у 0,5% *Na-CMC* као вехикулуму. Одабрани узорци су тестирани у опсегу концентрација 0,1-1600 nl/ml (*S. pallasii*), односно 31,5-1000 nl/ml (*S. gracile*).

У истраживањима су коришћени нормотензивни пацови *Wistar* соја, телесне масе од 250 до 300 грама. Држање и жртвовање животиња је спроведено како је већ описано код истраживања спазмолитичке активности. Коришћење огледних животиња ће бити стриктно у складу са прописима одобреним од стране локалног етичког комитета, а који су у складу са међународним прописима.

Да би се избегао евентуални утицај лекова за омамљивање или отрова за усмрћивање на резултате експеримената, животиње ће бити жртвоване ударцем у главу и искрвављењем после пресецања обе каротидне артерије. Потом ће абдомен бити отворен у облику латиничног слова *V* и изоловаћемо мезентеричну артерију. Артерија ће бити пажљиво одвојена од периваскуларног ткива и брзим покретима скраћене на сегменте дужине 3-5 mm. Кроз лумен овако припремљеног крвног суда пажљиво ћемо провући две челичне узенгије троугластог облика, од којих је једна везана за стаклени држач (штапић), а друга за изометријски трансдјусер. Потом су препарати инкубирани у воденом купатилу у Кребс-Рингеровом бикарбонатном раствору (mmol/l: *NaCl* 118,3; *KCl* 4,7; *CaCl₂* 2,5; *MgSO₄* 1,2; *KH₂PO₄* 1,2; *NaHCO₃* 25,0; глюкоза 11,1), на 36 °C у трајању од 30 минута. Раствор се континуирано оксигенише смешом 95% *O₂* и 5% *CO₂*. Препарати су, помјерањем трансдјусера помоћу микрометарског завртња постепено истезани до оптималне тачке затезања од 2g. Контракције изолованих крвних судова изазиване су фенилефрином (10^{-6} M) и регистроване

изометријским трансдјусером (*Ugo Bazile*), а запис је бележен софтверски. Сваки препарат је коришћен само за један експеримент (188).

Ефекти су процењени као % релаксације у односу на почетну контракцију коју смо рачунали као максималну контракцију (100%)

3.8. Анализа молекуларног докинга састојака етарских уља на ангиотензин-конвертујући ензим (ACE)

Студија молекуларног докинга ће бити изведена помоћу *AutoDock Vina* 1.1.2 програма, а *AutoDock Tools* 1.5.6 ће бити коришћен за припрему ACE ензима и одговарајућих компонената одабраног етарског уља, као лигананда (189). Кристална структура ACE у комплексу са лизиноприлом ће бити преузета са из базе података *Protein Data Bank* (www.pdb.org) са идентификационим бројем *PDB ID:1O86* (190). Хемијске структуре састојака етарског уља (лиганда) ће бити преузете из *Pubchem* базе података. (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Припрема ензима и лигананда подразумева додавање поларних водоника и шаржи, те елиминацију молекула воде за рецептор (ACE) (елиминацију молекула воде са рецептора), односно додавање свих могућих ротационих оса за лиганде.

Мрежне мапе (*grid maps*) су израчунате смештањем ко-кристалног лиганда лизиноприла на одговарајуће активно место на протеину и подешавањем растојања између мрежних тачака (*grid points*) на вредност од 1 ангстрема (Å).

Валидација методе молекуларног докинга је спроведена анализом интеракција лизиноприла у рецепторном активном месту, при чему је софтверски пакет *Discovery Studio Visualizer v 4.5* коришћен за визуелизацију интеракција и прорачун вредности средњег корена квадрата удаљености (*RMSD*). Примењена метода је репродуковала тачну оријентацију лизиноприла као лиганда са *RMSD* вриједношћу 0,9217 Å.

3.9. Испитивање инхибиторне активности етарских уља ангиотензин-конвертујући ензим (ACE)

Конвенционалне методе за испитивање ACE инхибиторне активности користе синтетски супстрат хипурил-хистидил-леуцин. Хипурна киселина из овог супстра-

та се потом екстрахује етилацетатом, кондензује, па поново раствара, а затим читава апсорбација на таласној дужини од 228 nm. Ова метода је неподесна, а мерење је подложно грешкама због заосталог етилацетата. Метода коју ћемо користити за испитивање *ACE* инхибиторне активности је метода којом се ензимски детектује 3-хидроксибутерна киселина, која се добија из супстрата 3-хидроксибутирил-глицил-глицил-глицин (*3HB-GGG*). Ова метода има предности у односу на поменуте конвенционалне методе, а то су могућност тестирања више узорака одједном, минимална употреба органских растварача, једноставност и поузданост.

За тестирање *ACE* инхибиторне активности одабрани су узорци корена (СПК2010а и СГК2015а), хербе (СПХ2012а и СГХ2015б) и плода (СПП2010б и СГП2014б) обе испитиване *Seseli* врсте. Узорци етарског уља ће бити растворени у апсолутном етанолу и разблажени боратним пуфером *pH* 8,3. Коначне концентрације узорака садржаће мање од 1% апсолутног етанола. Одабрани узорци су тестирани у опсегу концентрација од 0,125-1,0 mg/ml (*S. pallasii*), односно 0,0625-1,00 mg/ml (*S. gracile*). 20 µl растућих концентрација узорака етарског уља се додаје на микротитрациону плочу са 96 базена, потом се додаје 20 µl супстрата у боратном пуферу и 20 µl дејонизоване воде у сваки базенчић. Ензимска реакција започиње додатком ензимског раствора који садржи *3HB-GGG* и аминоксилазу. Након периода инкубације од 60 минута на 37 °C ензимског раствора и етарског уља, додаћемо 200 µl индикатора и након додатне инкубације у трајању 10 минута мјерити апсорбацију на таласној дужини 450 nm на *Biotek ELx800* спектрофотометру (191).

РЕЗУЛТАТИ

4.1. Етарско уље *S.pallasii*4.1.1. Принос и органолептичке карактеристике изолованих етарских уља *S. pallasii*

Етарско уље је изоловано посебно из различитих биљних органа (корен, ризом, херба и плод) *S. pallasii* прикупљених од јула 2010. год. до августа 2013. год. Добијена су етарска уља светло жуте до тамно жуте боје ароматичног мириса. Боја и принос етарског уља зависе од биљног органа из ког је вршена изолација. Принос етарског уља је износио од 0,1-1,3 % (*m/m*), а највећи принос је добијен из плодова *S. pallasii*.

Табела 4. Порекло, органолептичке особине и принос етарског уља *S. pallasii*

Станиште	Биљни орган	Време прикупљања	Органолептичке карактеристике	Принос	Ознака узорка
Источна Србија, кањон реке Пек 44°29'003" E 021° 38' 660"	корен	јул 2010. год.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,1	СПК2010а
	ризом		жуте боје, ароматичног мириса	0,1	СПР2010а
	херба		светло жуте, боје ароматичног мириса	0,3	СПХ2010а
	корен	октобар 2010. год.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,1	СПК2010б
	херба		светло жуте, боје ароматичног мириса	0,2	СПХ2010б
	плод		жуте боје, интензивног ароматичног мириса	1,1	СПП2010б
	корен	септембар 2011. год.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,2	СПК2011б
	плод		жуте боје, интензивног ароматичног мириса	1,3	СПП2011б

Табела 4. Порекло, органолептичке особине и принос етарског уља *S. pallasii* - НАСТАВАК

Станиште	Биљни орган	Време прикупљања	Органолептичке карактеристике	Принос	Ознака узорка
Источна Србија, кањон реке Пек 44°29'003" E 021° 38' 660"	корен	јун 2012. год.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,2	СПК2012а
	херба		светло жуте, боје ароматичног мириса	0,1	СПХ2012а
	корен	август 2013. год.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,1	СПК2013б
	херба		светло жуте, боје ароматичног мириса	0,1	СПХ2013б
	плод		жуте боје, интензивног ароматичног мириса	1,2	СПП2013б

4.1.2. Састав етарских уља изолованих из различитих делова *S. pallasii*

Из прикупљеног биљног материјала посебно су изолована етарска уља подземних биљних органа, хербе и плода. За изоловање етарских уља из биљног материјала *S. pallasii* коришћена је метода дестилације воденом паром у апаратури по *Clevenger*-у. Непосредно након изоловања сва етарска уља су подвргнута квалитативној и квантитативној хемијској анализи *GC-FID* и *GC-MS* под условима који су описани у одељку Материјали и методе.

Резултати *GC-MS* и *GC-FID* анализе узорака етарског уља *S. pallasii* су приказани у табелама где су узорци груписани према биљним органима из којих су изоловани. Оригинални хроматограми тестираних узорака су дати у **Прилозима 1-3**. У свакој табели представљени су резултати квалитативне и квантитативне анализе одговарајућег узорка, процентуални део укупно идентификованог анализираниог узорка етарског уља као и сумарни приказ најзаступљенијих класа хемијских једињења.

4.1.2.1. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из подземних органа *S. pallasii*

Хемијски састав етарских уља изолованих из *S. pallasii* је приказан у Табели 5. Укупно је идентификовано 106 компоненти које представљају 90,6-98,6% укупне количине етарских уља. У свим анализираним узорцима по заступљености доминирају нетерпенски угљоводоници (59,6-94,1%). Најзаступљеније појединачне компоненте у тестираним узорцима етарских уља изолованих из корена су: *n*-нонан (14,1-56,3%), *n*-ундекан (20,1-29,8%) и *n*-октанал (2,2-10,4%). У једином узорку етарског уља изолованог из ризома најзаступљеније компоненте су *n*-ундекан (16,5%) и монотерпен (*Z*)- β -оцимен (10,1%), док је *n*-нонан заступљен са 7,4%. Са изузетком етарског уља изолованог из корена у фази плодношења 2013. год. у свим осталим узорцима је детектовано присуство полиацетилена фалкаринола (0,7-11,2%). У свим анализираним узорцима терпенска једињења су мање заступљена па је тако садржај монотерпенских једињења од 3,4-19,6%, а сесквитерпенских до 13,5%.

РЕЗУЛТАТИ

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*						
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПР2010а	
				%						
1	846	871,4	(2E)-Хексенал	0,9	-	-	-	-	-	-
2	900	902,0	n-Нонан	14,1	50,7	19,0	19,2	56,3	7,4	7,4
3	901	904,9	Хептанал	-	-	1,8	2,2	-	0,9	0,9
4	932	934,8	α-Пинен	1,6	1,1	0,6	0,8	0,2	-	-
5	946	950,2	Камфен	1,3	2,6	1,3	1,9	2,3	-	-
6	959	967,3	n-Хептанол	0,3	-	0,4	0,5	0,3	-	-
7	974	980,2	β-Пинен	-	-	-	0,7	-	-	-
8	974	978,8	1-Октен-3-ол	-	-	0,3	-	0,2	-	-
9	979	986,9	3-Октанон	-	-	-	-	0,4	-	-
10	981	988,3	6-Метил-5-хептен-2-он	-	-	-	0,1	-	-	-
11	984	990,5	2-Пентил фуран	-	0,6	0,9	0,7	-	-	-
12	988	992,1	2-Октанон	-	-	-	-	0,1	-	-
13	988	991,8	Мирицен	1,0	-	-	-	-	0,5	0,5
14	998	1004,8	n-Октанал	2,6	5,7	10,4	9,4	2,2	4,2	4,2
15	1000	1000	n-Декан	-	-	-	0,1	0,2	-	-
16	1020	1026,0	p-Цимен	0,4	-	0,6	0,4	0,3	0,4	0,4
17	1024	1030,0	Лимонен	1,3	0,8	0,7	0,8	0,2	0,5	0,5
18	1030	1030	(3E)-Октен-2-он	-	-	-	-	0,1	-	-
19	1032	1039,5	(Z)-β-Оцимен	12,4	0,8	1,4	1,0	-	10,1	10,1

РЕЗУЛТАТИ

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

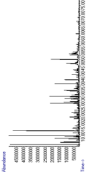

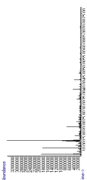
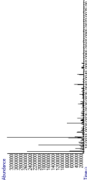

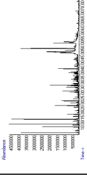
Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПР2010а
				%					
20	1033	1033	(5-Метил) хексанска киселина	-	-	-	-	0,3	-
21	1049	1049	(2E)-Октен-1-ал	-	-	1,1	-	0,2	-
22	1054	1059,4	γ-Терпинен	-	-	-	0,7	-	-
23	1063	1069,8	n-Октанол	-	-	0,5	0,5	0,1	-
24	1087	1088,8	2-Нонанон	-	1,3	3,9	2,8	1	-
25	1088	1089,6	Изобутил тиглаг	-	-	-	1	0,2	-
26	1095	1098,1	α-Пинен оксид	0,6	-	-	0,3	-	0,5
27	1100	1103,9	n-Ундекан	20,1	27,0	29,8	25,8	26,2	16,5
28	1100	1106,5	n-Нонанал	0,7	0,6	1,7	1,3	0,2	1,1
29	1104	1104	α-Фенхокамфорон	-	-	-	-	0,1	-
30	1122	1127,4	α-Камфоленал	-	-	-	0,3	0,1	-
31	1128	1133,1	(Z)-Епокси-оцимен	0,7	-	-	-	-	0,6
32	1132	1132	(Z)-Лимонен оксид	-	-	-	-	0,1	-
33	1135	1140,3	(E)-Пинокарвеол	-	-	-	0,2	-	-
34	1140	1145,9	(E)-Вербенол	-	-	-	0,3	-	-
35	1157	1159,9	(2E)-Нонен-1-ал	0,4	1,0	1,6	1,3	0,3	1,1
36	1165	1170,8	n-Нонанол	-	-	-	0,2	0,1	-
37	1167	1167	Октанска киселина	-	-	-	-	1	-

РЕЗУЛТАТИ

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПК2010а
				%					
38	1174	1178,2	Терпинен-4-ол	-	-	0,4	0,9	-	-
39	1177	1180,2	Дец-1-ен-3-ол	-	-	-	0,8	0,4	-
40	1179	1186,2	<i>p</i> -Цимен-8-ол	-	-	-	0,2	-	-
41	1185	1264,9	3-Деканон	-	-	-	0,5	-	-
42	1201	1205,4	<i>n</i> -Деканал	-	-	0,6	0,4	-	-
43	1204	1204	<i>p</i> -Цимен-9-ол	-	-	-	-	0,7	-
44	1215	1220,1	(<i>E</i>)-Карвеол	-	-	-	0,1	0,1	-
45	1241	1244,3	Метил етар карвакрол	-	-	-	0,3	0,1	-
46	1250	1259,2	<i>cis</i> -Пиперитон епоксид	-	-	-	0,5	-	-
47	1260	1262,8	(<i>2E</i>)-Деценал	0,9	2,9	4,0	3,3	0,9	3,0
48	1267	1273,4	Нонанонска киселина	-	-	-	0,9	0,5	-
49	1284	1288,7	5-Ундеканол	-	-	0,9	0,3	0,2	-
50	1286	1290,2	Ундекан-4-ол	-	-	-	0,5	-	-
51	1292	1293,6	(<i>2E,4Z</i>)-Декадиенал	-	0,5	0,5	0,6	-	0,8
52	1293	1293	2-Ундеканон	-	-	-	-	0,1	-
53	1293	1293	3-Ундеканол	-	-	-	-	0,1	-
54	1294	1302,8	<i>p</i> -Мент-1-ен-9-ол	0,6	-	-	-	-	-

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПР2010а
									
				%					
55	1300	1298,6	Тридекан	-	-	0,7	0,7	0,1	-
56	1301	1300,9	2-Ундеканол	-	-	-	0,3	-	-
57	1315	1315,1	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-Декадиенал	0,7	1,0	1,3	1,2	0,1	1,9
58	1345	1352,2	α -Кубебен	0,8	-	-	-	-	-
59	1357	1363,1	(2 <i>E</i>)-Ундеценал	-	-	0,5	0,6	0,2	0,6
60	1358	1358	γ -Ноналактон	-	-	-	-	0,1	-
61	1364	1369,7	Деканска киселина	-	-	-	0,4	0,2	-
62	1367	1367	<i>n</i> -Ундеканол	-	-	-	-	0,1	-
63	1374	1374	α -Копаен	-	-	-	0,6	-	-
64	1388	1390,1	1-Тетрадецен	-	-	-	0,3	-	-
65	1400	1398,1	Тетрадекан	-	-	0,4	0,3	-	-
66	1413	1435,7	β -Фунебрен	-	-	-	0,4	0,6	-
67	1417	1422,9	(<i>E</i>)-Кариофилен	0,6	-	-	-	-	-
68	1423	1448,2	4,8- β -Епокси-кариофилен	-	-	-	0,3	-	-
69	1424	1426,4	2,5-Диметокси- <i>p</i> -цимен	1,9	-	-	-	-	0,5
70	1432	1438,7	α - <i>trans</i> -Бергамотен	1,4	-	-	-	-	1,3
71	1434	1452,4	Нерил ацетон	-	-	-	0,2	-	-

РЕЗУЛТАТИ

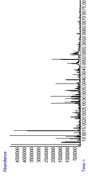

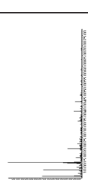


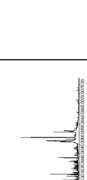
Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПК2010а
				%					
72	1440	1446,7	β -Барбатен	1,2	-	-	-	0,1	-
73	1453	1452,4	Геранил ацетон	-	-	-	0,2	-	-
74	1465	1468,1	γ -Декалктон	-	-	-	0,2	-	-
75	1469	1475,6	<i>n</i> -Додеканол	0,8	-	-	-	-	-
76	1474	1482,1	(4E)-Диетил, ацетал деценал	-	-	-	1	-	-
77	1474	1477,3	10- <i>epi</i> - β -Акораднен	0,9	-	-	-	-	-
78	1479	1485,7	<i>ar</i> -Куркумен	1,2	-	-	-	-	0,9
79	1500	1502,5	Изодауцен	0,9	-	-	0,4	-	1,3
80	1502	1552,6	Циклододеканон	-	-	-	0,3	0,1	-
81	1504	1504	Купарен	-	-	-	-	0,2	-
82	1505	1512,4	β -Бисаболен	3,1	0,9	-	0,7	-	3,0
83	1522	1526,7	δ -Кадинен	0,6	-	-	-	-	0,6
84	1529	1534,8	(E)- γ -Бисаболен	0,4	-	-	-	-	-
85	1561	1561	(E)-Неролидол	-	-	-	-	-	0,5
86	1565	1564,4	Додеканска киселина	-	-	-	0,4	-	-
87	1577	1582,0	Спагуленол	1,2	-	-	-	-	-
88	1582	1588,2	Кариофилен оксид	1,8	-	-	0,3	-	1,0
89	1594	1598,2	Каротол	-	-	-	0,6	-	-

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПК2010а
				%					
90	1600	1600	Хексадекан	-	-	1	-	-	-
91	1607	1610,9	Додецил ацетат	0,3	-	-	-	-	-
92	1639	1655,8	<i>allo</i> -Аромадендрен епоксид	-	-	-	0,2	0,1	-
93	1644	1645,1	α -Муролол	0,6	-	-	-	-	-
94	1671	1679,1	<i>n</i> -Тетрадеканол	2,6	-	0,8	0,6	-	1,5
95	1683	1689,7	<i>eri</i> - α -Бисаболол	-	-	-	-	-	0,8
96	1722	1733,0	Неокнидилд (=Седанолид)	1,8	-	2,1	1,5	0,3	2,7
97	1800	1797,0	Октадекан	-	-	-	0,2	-	-
98	1803	1805,6	14-Хидрокси- δ -кадинен	0,5	-	-	-	-	-
99	1874	1878,9	<i>n</i> -Хексадеканол	0,6	-	1,3	0,7	-	-
100	1959	1978,5	Хексадеканска киселина	2,3	-	1	-	-	6,9
101	2035	2038,9	Z-Фалкаринол	4,6	1,1	0,9	0,7	-	11,2
102	2095	2095	Метил линолеат	-	-	-	-	-	4,7
103	2132	2136,6	Линолеинска киселина	1,7	-	-	-	-	3,5
104	2200	2183,6	Докозан	-	-	-	0,2	-	-

Табела 5. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*					
				СПК2010а	СПК2010б	СПК2011б	СПК2012а	СПК2013б	СПК2010а
									
				%					
105	2218	2218	(E)-Фитол ацетат	-	-	-	-	0,2	-
106	2400	2355,8	Тетракозан	-	-	-	0,2	-	-
Укупно идентификовано				92,7	98,6	92,4	94,9	98,3	90,6
Монотерпени				19,6	6,8	5,8	8,5	3,4	14,9
угљоводоници				17,6	5,3	4,0	5,8	3,0	11,1
оксидовани				2,0	1,5	1,8	2,6	0,4	3,8
Сесквитерпени				13,5	1,0	0,0	2,4	0,8	7,2
угљоводоници				10,0	1,0	0,0	2,0	0,7	6,2
оксидовани				3,5	0,0	0,0	0,4	0,1	1,0
Остали				59,6	90,8	86,6	84	94,1	68,5

* изнад ознаке узорка дати су и њихови умањени прикази оригиналних GC-MS хроматограма (Прилог 1); КИЛ-литературни Ковачев индекс; КИЕ-експериментално одређен Ковачев индекс

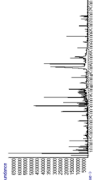
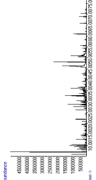

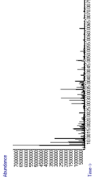
4.1.2.2. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из хербе *S. pallasii*

Сумарни резултати гаснохроматографске анализе узорака етарских уља изолованих из херби *S. pallasii* приказани су у **Табели 6**. У анализираним узорцима укупно је идентификовано 111 компоненти које чине 91,0-96,6% укупне количине уља. Поред сличност у квалитативном саставу уочавамо и значајне квантитативне разлике у заступљености одређених хемијских класа. Етарска уља изолована из биљног материјала прикупљеног 2010. год. садрже значајно мање монотерпенских угљоводоника (18,2-24,0%), за разлику од узорака из 2012. год. (59,4%) и узорка из 2013. год. (58,1%). Ове разлике су у највећој мери последица у разлици садржаја само једне компоненте α -пинена чији садржај варира од 12,8-48,2%.

Табела 6. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из херби *S. pallasi* у различитим фенофазама

Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010а	СПХ20106	СПХ2012а	СПХ20136
				%			
1	863	874,9	<i>n</i> -Хексанол	-	-	0,1	0,1
2	900	900,3	<i>n</i> -Нонан	1,2	2,6	0,2	0,2
3	901	903,5	Хептанал	-	0,2	0,1	0,2
4	924	926,8	α -Тујен	-	-	0,1	-
5	932	936,5	α -Пинен	12,8	15,3	48,2	42,7
6	946	949,6	Камфен	0,5	0,5	1,2	1,3
7	947	953,5	(2 <i>E</i>)-Хептенал	-	-	0,1	0,3
8	969	974,2	Сабинен	0,6	0,6	0,9	1,6
9	974	978,7	β -Пинен	1,1	1,3	2,9	4,6
10	988	991,3	Мирицен	1,0	0,9	1,1	2,0
11	998	1004,2	<i>n</i> -Октанал	-	0,9	0,1	0,6
12	1002	1006,2	α -Феландрен	-	-	0,1	0,2
13	1005	1011,9	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-Хептадиенал	-	-	-	0,3
14	1008	1012,7	δ -3-Карен	-	1,5	0,5	-
15	1014	1018,4	α -Терпинен	-	-	-	0,1
16	1020	1025,4	<i>p</i> -Цимен	0,6	0,9	0,5	0,8
17	1022	1022	о-Цимен	-	-	-	-
18	1024	1029,8	Лимонен	1,6	2,1	3,3	3,8
19	1030	1030	(3 <i>E</i>)-Октен-2-он	-	-	-	-
20	1032	1036,9	(<i>Z</i>)- β -Оцимен	0,6	1,7	0,3	0,4

Табела 6. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из херби *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010а	СПХ20106	СПХ2012а	СПХ20136
							
				%			
21	1044	1046,9	(E)-β-Оцимен	-	-	0,2	0,2
22	1049	1056,6	(2E)-Октен-1-ал	-	-	0,1	0,3
23	1054	1058,7	γ-Терпинен	-	-	0,2	0,4
24	1060	1067,4	(2E)-Октен-1-ол	-	-	-	0,2
25	1063	1069,8	n-Октанол	-	-	-	0,2
26	1086	1089,5	Терпинолен	-	-	0,4	0,8
27	1095	1095	α-Пинен оксид	-	-	-	0,5
28	1100	1100,9	n-Ундекан	1,8	1,7	0,2	0,4
29	1100	1105,2	n-Нонанал	-	0,4	-	-
30	1122	1128,0	α-Камфоленал	-	0,6	0,5	0,8
31	1135	1141,0	(E)-Пинокарвеол	-	0,4	0,5	1,5
32	1137	1137	(Z)-Вербенол	-	-	-	0,4
33	1140	1146,7	(E)-Вербенол	-	0,7	1,1	1,3
34	1145	1150,8	Камфен-хидрат	-	-	-	0,2
35	1150	1154,1	(2E,6Z)-Нонадиенал	-	-	0,1	0,3
36	1157	1160,2	(2E)-Нонен-1-ал	-	0,6	0,3	0,4
37	1160	1165,2	Пинокарвон	-	-	0,2	0,5
38	1165	1168,5	Борнеол	-	-	-	0,5
39	1166	1167,7	p-Мента-1,5-диен-8-ол	-	-	0,1	-
40	1174	1179,9	Терпинен-4-ол	-	-	0,2	0,7

Табела 6. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из херби *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010а	СПХ20106	СПХ2012а	СПХ20136
				%			
41	1179	1187,6	<i>p</i> -Цимен-8-ол	-	-	-	0,4
42	1186	1193,3	α -Терпинеол	-	-	-	0,2
43	1194	1198,8	Миртенол	-	0,3	0,4	0,7
44	1204	1212,4	Вербенон	-	-	-	0,1
45	1215	1221,7	(<i>E</i>)-Карвеол	-	-	0,2	0,6
46	1239	1246,1	Карвон	-	-	0,1	0,3
47	1260	1262,6	(2 <i>E</i>)-Деценал	-	0,7	0,1	0,3
48	1269	1276,7	Перила алдехид	-	-	-	0,1
49	1292	1295,0	(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-Декадиенал	-	0,7	0,1	0,2
50	1315	1318,2	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-Декадиенал	1,1	1,7	0,4	0,8
51	1357	1364,7	(2 <i>E</i>)-Ундеценал	-	-	-	0,2
52	1374	1378,4	α -Копаен	-	-	0,4	0,2
53	1387	1387,5	β -Бурбонен	-	-	-	0,2
54	1417	1424,0	(<i>E</i>)-Кариофилен	2,7	1,5	1,7	1,4
55	1439	1442,2	Аромандендрен	-	-	0,2	0,2
56	1452	1457,2	α -Хумулен	-	1,8	0,2	1,7
57	1453	1454,8	Геранил ацетон	-	0,2	0,3	0,2
58	1469	1475,0	<i>n</i> -Додеканол	-	1,0	0,2	0,2
59	1478	1479,9	γ -Муролен	-	0,7	0,8	-
60	1479	1486,3	<i>ar</i> -Куркумен	1,0	-	-	-

РЕЗУЛТАТИ

Табела 6. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из херби *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010а	СПХ20106	СПХ2012а	СПХ20136
				%			
61	1483	1486,7	α -Аморфен	8,4	-	-	-
62	1484	1485,1	Гермакрен D	-	3,1	4,1	2,9
63	1487	1487	(E)- β -Јонон	-	-	0,3	-
64	1489	1490,0	β -Селинен	-	-	-	0,3
65	1490	1493,1	Фенил етил 3-метил бутаноат	-	-	0,2	-
66	1493	1497,4	α -Зингиберен	-	0,2	-	-
67	1493	1497,5	trans-Муурола-4(14),5-диен	-	-	0,3	-
68	1495	1497,7	γ -Аморфен	-	-	-	0,2
69	1500	1500,6	Бициклогермакрен	0,9	0,4	0,9	0,2
70	1500	1503,5	Изодауцен	0,8	-	-	-
71	1500	1502,9	α -Муролен	-	-	0,4	0,2
72	1505	1511,8	β -Бисаболен	0,7	0,9	0,2	-
73	1513	1518,5	γ -Кадинен	0,8	0,8	0,6	0,4
74	1522	1527,8	δ -Кадинен	2,3	1,3	1,5	0,7
75	1537	1537	α -Кадинен	-	-	0,1	0,3
76	1544	1546,5	α -Калакорен	-	0,3	0,2	0,2
77	1555	1559,3	Елемицин	-	-	0,5	-
78	1570	1574,9	Кариофиленил алкохол	-	-	0,4	0,4
79	1577	1585,4	Спагуленол	2,0	2,2	3,1	1,1
80	1582	1590,7	Кариофилен оксид	5,6	3,2	4,4	4,3

Табела 6. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из херби *S. pallasi* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010а	СПХ20106	СПХ2012а	СПХ20136
				%			
81	1590	1596,0	β -Копаен-4- α -ол	-	0,6	-	-
82	1607	1600,2	Z-Сесквилавандулол	-	0,3	-	-
83	1607	1610,6	Додецил ацетате	-	0,5	-	-
84	1608	1613,8	Хумулен епоксид II	-	1,0	0,6	1,2
85	1630	1633,0	Мурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	0,6	0,5	0,5	0,6
86	1638	1645,9	<i>ери-α-Кадинол</i> (= τ -кадинол)	1,2	-	0,6	0,4
87	1639	1641,3	Кариофила-4(12),8(13)-диен-5- α -ол	-	-	0,3	0,6
88	1640	1645,7	<i>ери-α-Муролол</i> (= τ -муролол)	-	0,6	-	-
89	1644	1650,1	α -Муролол	-	0,5	0,4	0,3
90	1652	1660,1	α -Кадинол	1,0	1,0	0,8	0,7
91	1656	1663,9	α -Бисаболол оксид B	0,9	-	0,3	-
92	1660	1663,2	<i>cis</i> -Каламенен-10-ол	-	0,7	-	-
93	1666	1675,6	14-Хидрокси-(Z)-кариофилен	-	0,4	-	-
94	1668	1680,4	14-Хидрокси-9- <i>ери-(E)</i> -кариофилен	0,7	-	0,5	0,5
95	1671	1678,4	<i>n</i> -Тетрадеканол	-	2,2	0,3	0,4
96	1683	1691,4	<i>ери-α-Бисаболол</i>	1,5	-	2,2	-
97	1685	1694,0	Гермакра-4(15),5,10(14)-триен-1- α -ол	2,0	-	-	1,1
98	1700	1690,8	Аморфа-4,9-диен-2-ол	-	1,4	-	-
99	1722	1730,8	Неокнидил (≡Седанолид)	-	0,4	-	0,2
100	1755	1773,7	7,14-Анхидро аморфа-4,9-диен	-	1,3	-	-

Табела 6. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из херби *S. pallasii* у различитим фенофазама - НАСТАВАК

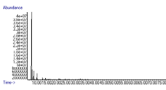

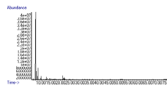
Р.бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СПХ2010a	СПХ20106	СПХ2012a	СПХ20136
				%			
101	1767	1776,5	14-Окси- α -муролен	-	-	-	0,9
102	1846	1846,6	Хексахидрофурнезил ацетон	-	-	0,6	0,6
103	1874	1874	<i>n</i> -Хексадеканол	-	-	0,2	0,3
104	1942	1846,1	Фитол	1,3	0,4	0,5	-
105	1959	2001,3	Хексадеканска киселина	21,8	10,7	-	-
106	2035	2044,2	<i>Z</i> -Фалкаринол	7,6	6,9	-	0,2
107	2100	2095,1	Хенеикозан	-	1,0	-	-
108	2132	2146,4	Линоленска киселина	4,5	2,7	-	-
109	2300	2276,5	Трикозан	0,8	1,4	-	-
110	2500	2443,0	Пентакозан	2,1	1,8	-	-
111	2800	2737,4	Октакозан	-	1,0	-	-
Укупно идентификовано				94,0	91,0	93,9	96,6
Монотерпени				19,3	28,3	62,7	64,4
угљоводоници				18,2	24,0	59,4	58,1
оксидовани				1,1	4,3	3,3	6,3
Сесквитерпени				27,3	19,8	19,8	18,7
угљоводоници				16,5	10,7	10,4	9,3
оксидовани				10,8	9,2	9,4	9,4
Остали				47,4	42,9	11,4	13,5

* изнад ознаке узорка даги су и њихови умањени прикази оригиналних GC-MS хромаатограма (Прилог 2); КИЛ-литературни Ковачев индекс; КИЕ-експериментално одређен Ковачев индекс

4.1.2.3. Резултат гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из плода *S. pallasii*



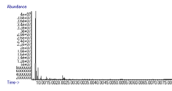
Резултати хемијске анализе етарских уља изолованих из плодова *S. pallasii* дати су у Табели 7. Укупно је идентификовано 35 компонената које чине 98,8-99,9% укупне количине анализираних етарских уља. Доминантна хемијска класа једињења у сва три анализирана узорка су монотерпенски угљоводоници (91,6-97,6%). Њихов висок садржај је пре свега заснован на присуству α -пинена који чини 82,2-84,7% укупне количине тестираних узорака етарског уља. Поред α -пинена, у нешто значајнијем проценту су заступљени монотерпенски угљоводоници β -пинен (4,2-4,9%), лимонен (1,2-1,9%) и сабинен (1,1%).

Табела 7. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из плода *S. pallasii*

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	Узорак*		
				СПП20106	СПП20116	СПП20136
						
				%		
1	900	901,0	<i>n</i> -Нонан	-	-	0,6
2	921	924,2	Трициклен	0,1	-	-
3	924	925,2	α -Тујен	-	0,1	0,1
4	932	943,0	α -Пинен	84,7	87,4	82,2
5	946	952,5	Камфен	2,8	2,2	2,3
6	969	976,0	Сабинен	1,1	1,1	1,1
7	974	981,0	β -Пинен	4,2	4,9	4,5
8	988	992,1	Мирцен	0,2	0,2	0,1
9	1008	1012,6	δ -3-Карен	0,1	0,1	-
10	1020	1023,0	<i>p</i> -Цимен	-	0,3	0,5
11	1022	1025,4	<i>o</i> -Цимен	0,4	-	-
12	1024	1030,3	Лимонен	1,9	1,4	1,2
13	1054	1056,5	γ -Терпинен	-	0,2	-
14	1095	1100,6	α -Пинен оксид	0,5	-	0,8
15	1122	1126,6	α -Камфоленал	0,1	0,1	0,1
16	1135	1139,9	(<i>E</i>)-Пинокарвеол	0,6	0,2	0,3
17	1140	1145,5	(<i>E</i>)-Вербенол	0,4	-	0,4
18	1160	1163,2	Пинокарвон	0,1	0,2	0,2
19	1187	1190,0	(<i>E</i>)- <i>p</i> -Мента-1(7),8-диен-2-ол	0,4	0,1	0,3
20	1194	1197,0	Миртенол	0,2	-	0,2

РЕЗУЛТАТИ

Табела 7. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из плода *S. pallasii* - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	Узорак*		
				 СПП20106	 СПП20116	 СПП20136
				%		
21	1195	1198,2	Миртенал	0,1	-	0,3
22	1204	1208,4	<i>p</i> -Цимен-9-ол	0,1	-	-
23	1204	1210,0	Вербенон	0,1	-	0,1
24	1269	1269	Перила алдехид	-	-	0,5
25	1280	1298,6	<i>cis</i> -Вербенил ацетат	0,5	-	1,8
26	1316	1316	<i>Z</i> -Паченол	-	-	0,9
27	1325	1306,9	<i>p</i> -Мента-1,4,-диен-7-ол	0,1	-	-
28	1340	1314,4	Пиперитенон	0,2	-	-
29	1345	1375,8	α -Кубебен	0,1	-	-
30	1387	1385,0	β -Бурбонен	0,1	-	0,1
31	1417	1418,9	(<i>E</i>)-Кариофилен	0,1	0,1	-
32	1577	1577,8	Спагуленол	0,1	-	-
33	1582	1583,6	Кариофилен оксид	0,2	-	0,1
34	1590	1611,9	β -Копаен-4- α -ол	0,1	-	-
35	1685	1686,0	Гермакра-4(15),5,10(14)-триен-1- α -ол	0,1	-	-
Укупно идентификовано				99,9	98,8	99,1
Монотерпени				97,4	98,1	93,8
угљоводоници				95,0	97,6	91,6
оксидовани				2,4	0,5	2,2
Сесквитерпени				0,8	0,1	0,3
угљоводоници				0,3	0,1	0,1
оксидовани				0,5	0,0	0,2
Остали				1,7	0,6	5,0

* изнад ознаке узорка дати су и њихови умањени прикази оригиналних GC-MS хроматограма (Прилог 3); КИЛ-литературни Ковачев индекс; КИЕ-експериментално одређен Ковачев индекс

4.1.3. Мултиваријантна статистичка обрада резултата гасно хроматографске анализе узорка етарских уља изолованих из *S. pallasii*

PCA анализом варијација у саставу етарских уља изолованих из различитих делова *S. pallasii* добијен је редуковани простор од две главне компоненте које су

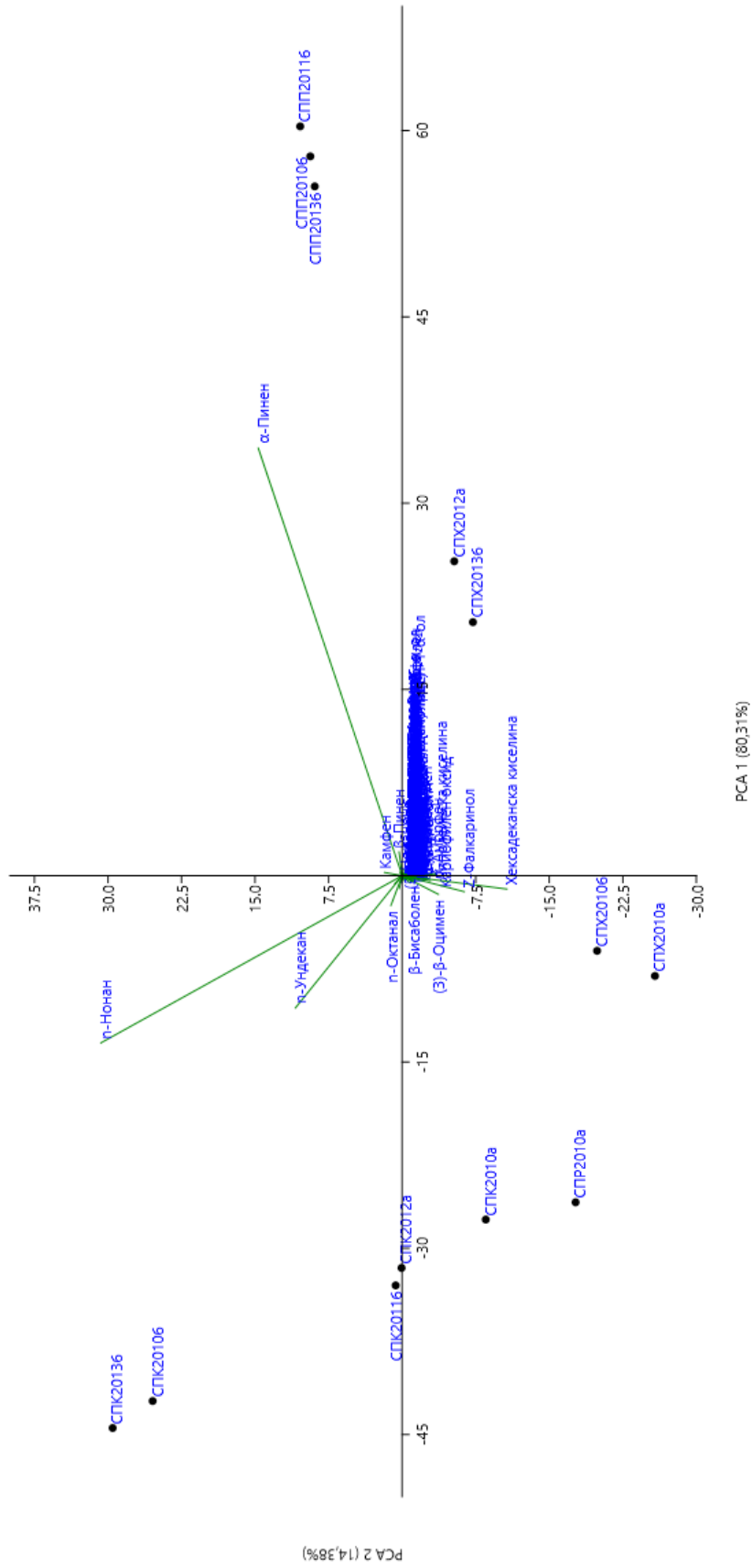
РЕЗУЛТАТИ

одговорне за 94,68% варијација (Табела 8).

Табела 8. *Eigen* вредности компоненти етарских уља изолованих из различитих делова *S. pallasii*

Компонента (PC)	<i>Eigen</i> вредност	Варијанса (%)	Кумулативно (%)
1	1545,57	80,30800	80,308
2	276,695	14,37700	94,685

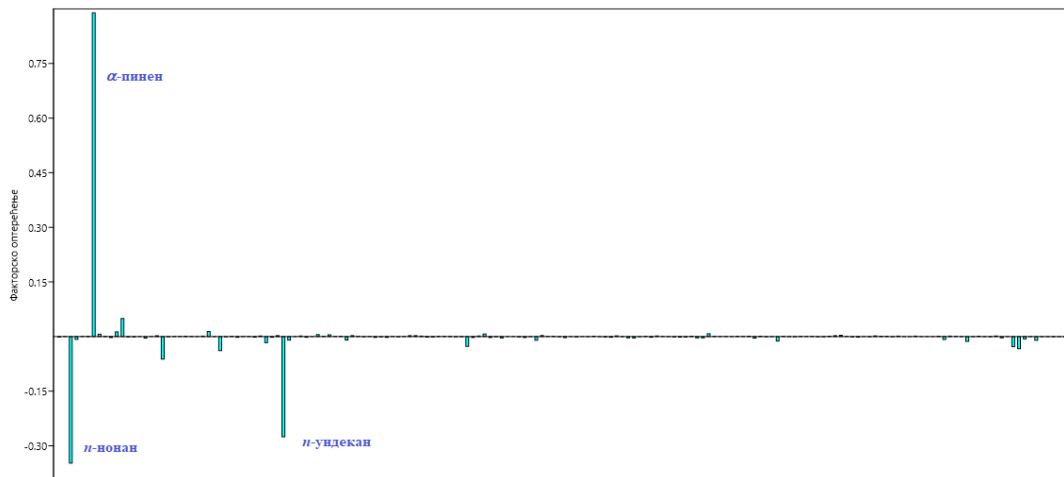
Из резултата *PCA* анализе јасно се уочава раздвајање узорака на основу биљног органа из ког је етарско уље изоловано (Слика 10). Највећи проценат варијација (80,31%) у саставу је могуће објаснити помоћу *PC1* компоненте



Слика 10. Резултати *PCA* анализе етарских уља изолованих из различитих биљних органа *S. pallasi* представљени у форми бишлота са састојцима са највећим оптерећењем

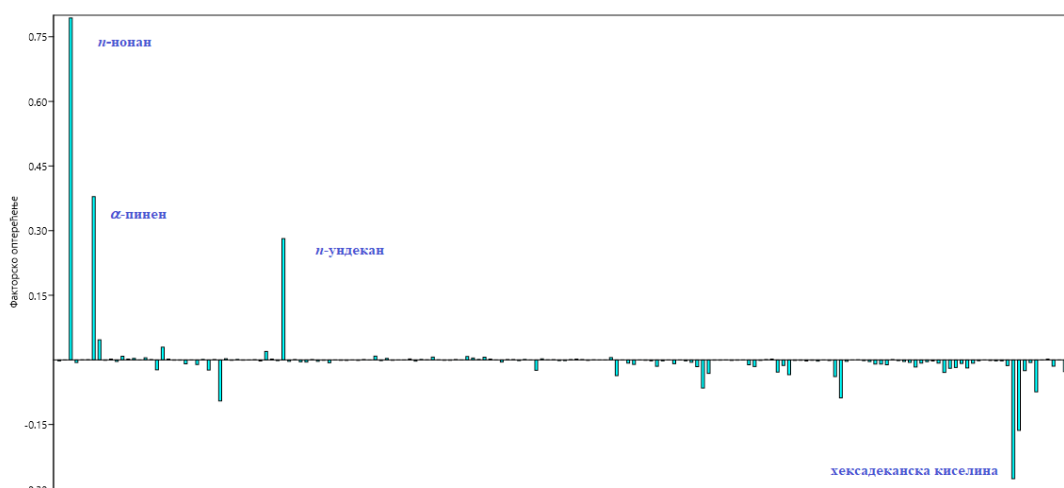
РЕЗУЛТАТИ

Компонента са најзначајнијим позитивно корелисаним факторским оптерећењем је α -пинен (Слика11).



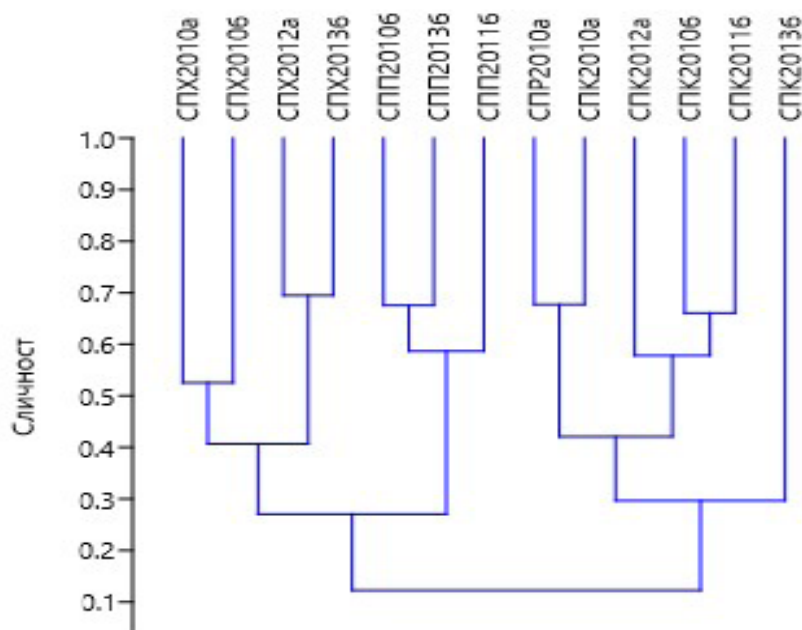
Слика 11. Графички приказ факторских оптерећења појединачних састојака етарских уља на $PC1$ оси (нумерички подаци у Прилогу 8)

Компонента етарског уља са најзначајнијим факторским оптерећењем на $PC2$ оси која је одговорна за 14,38% варијација је позитивно корелисани n -нонан (Слика 12).



Слика 12. Графички приказ факторских оптерећења појединачних састојака етарских уља на $PC2$ оси (нумерички подаци у Прилогу 8)

Ово раздвајање узорака визуелно је уочљивије на дендограму последије спроведене кластер анализе (Слика 13), где су узорци етарских уља разврстани у два велика кластера. Један кластер обухвата узорке изоловане из подземних биљних органа, а други из надземних. У оквиру главних кластера формиран су подкластери који потврђују налазе *РСА* анализе.



Слика 13. Дендограм добијен *UPGMA* анализом заснован на матрици сличности између анализираних узорака етарских уља *S. pallasii*

4.1.4. Антирадикалска активност одабраних етарских уља *S. pallasii*

Сви анализирани узорци у изабраном опсегу концентрација су постигли инхибицију 50% *DPPH* радикала. IC_{50} вредности су биле у распону од 72,9-39829 $\mu\text{g/ml}$ (Табела 9). Посматрано по биљним органима, од узорака *S. pallasii* најбољу антирадикалску активност показало етарско уље изоловано из корена (СПК20136) чија је IC_{50} вредност 10,47 mg/ml , док су етарска уља изолована из хербе (СПХ20136) и плода (СПП20136) испољила нижу способност за неутрализацију *DPPH* радикала са IC_{50} вредностима 27,53 и 39,83 mg/ml , редом.

Табела 9. DPPH антирадикалска активност (IC_{50}) етарских уља изолованих из различитих делова *S. pallasii*

Биљна врста	Биљни орган	Узорак	IC_{50} (mg/ml)	L-аскорбинска киселина ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. pallasii</i>	Корен	СПК20136	10,47	4,54
	Херба	СПХ20136	27,53	
	Плод	СПП20136	39,83	

4.1.5. Резултати антимикуробне активности одабраних етарских уља изолованих из *S. pallasii*

Антимикуробна активност етарских уља изолованих из *S. pallasii* је тестирана на микродилуционом методом на шест стандардних сојева бактерија и два соја гљивица *C. albicans*. Резултати антимикуробне активности сумарно су приказани у **Табели 10**. Антимикуробни ефекат изражен као минимална инхибиторна концентрација (МИК) се кретао у распону од 6,25 до више од 100 $\mu\text{g/ml}$. Најбољу антимикуробну активност је показало етарско уље плода (СПП20116) на *Gram* (+) бактерије *S. epidermidis* и *M. luteus*. Високу осетљивост на деловање етарског уља изолованог из хербе *S. pallasii* (СПХ20106) показали су бактеријски сојеви *Gram* (+) *B. subtilis* и *Gram* (-) *K. pneumoniae*, са МИК вредностима 6,25 и 25 $\mu\text{g/ml}$, редом. Етарско уље изоловано из корена (СПК20116) је показало значајан антимикуробни ефекат на *Gram* (+) *S. aureus*, *Gram* (-) *E. coli* и *P. aeruginosa*, али и на оба тестирана соја *C. albicans*. Ранија испитивања су показала добру антимикуробну активност етарског уља корена (МИК=21,9 $\mu\text{g/ml}$) и плода (МИК=54,2 $\mu\text{g/ml}$) *S. pallasii* на *Gram* (+) *B. cereus* ATCC 10876, док су резултати антимикуробне активности на ATCC сојеве *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, коришћене и у нашем испитивању као и ATCC сој 16404 *C. albicans* генерално у сагласности са нашим резултатима (192).

РЕЗУЛТАТИ

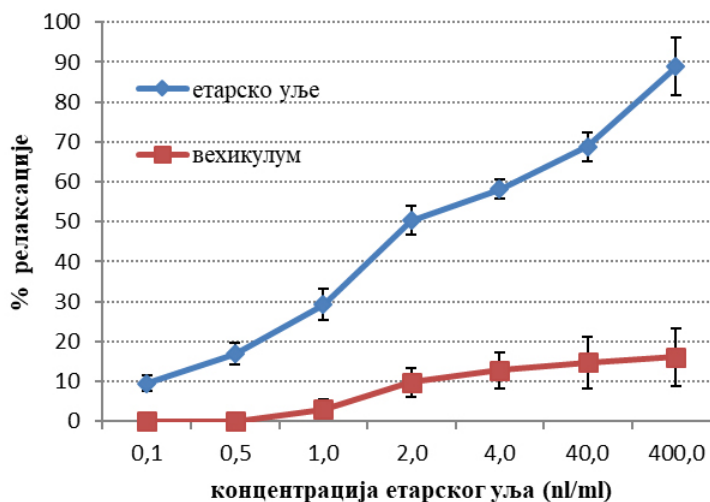
Табела 10. Антимикробна активност анализираних узорака етарских уља *S.pallasii*

	Микроорганизам	ATCC	<i>S. pallasii</i>				Амицилин	Амикацин	Нистатин
			Корен (СПК20116) МИК (µg/ml)	Херба (СПХ20106) МИК (µg/ml)	Плод (СПП 20116) МИК (µg/ml)	МИК (µg/ml)			
Грам (+)	<i>S. aureus</i>	25923	50	>100	>100	0,5	2,0	н.т.	
	<i>S. epidermidis</i>	12228	>100	>100	6,25	0,2	н.т.	н.т.	
	<i>M. luteus</i>	9341	>100	>100	6,25	2,0	н.т.	н.т.	
	<i>M. flavus</i>	10240	>100	>100	>100	3,0	н.т.	н.т.	
	<i>E. faecalis</i>	29212	>100	>100	>100	0,5	н.т.	н.т.	
	<i>B. subtilis</i>	6633	>100	6,25	>100	н.т.	н.т.	н.т.	
Грам (-)	<i>E. coli</i>	25922	50	>100	>100	2,0	5,0	н.т.	
	<i>K. pneumoniae</i>	13883	>100	25	>100	4,0	н.т.	н.т.	
	<i>P. aeruginosa</i>	27853	50	>100	>100	3,0	0,5	н.т.	
Гљивице	<i>C. albicans</i>	10259	100	>100	>100	н.т.	н.т.	3,0	
	<i>C. albicans</i>	10231	100	>100	>100	н.т.	н.т.	5,0	

н.т.- није тестирано

4.1.6. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља изолованих из *S. pallasii*

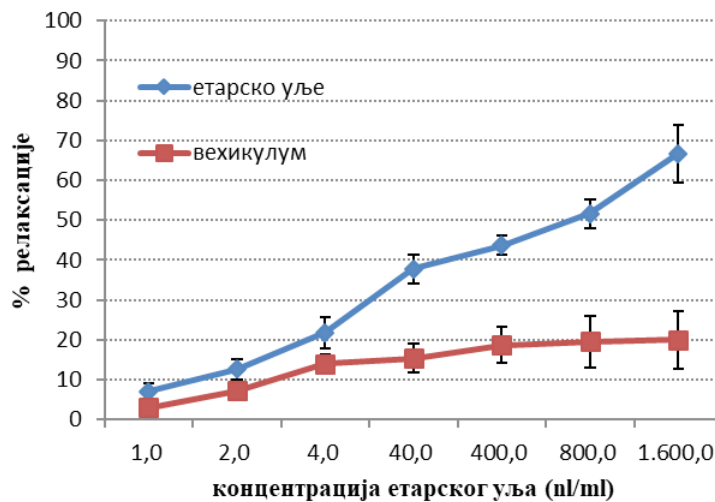
Испитивана је спазмолитичка активност одабраних узорака корена и хербе. Етарско уље хербе *S. pallasii* прикупљене 2013. год. у фази плодоношења (СПХ20136) у тестираним концентрацијама (0,1-400 nl/ml) довело је до дозно-зависног спазмолитичког ефекта на преконтрахованом илеуму пацова. Концентрација етарског уља од 1,98 nl/ml је довела до 50% инхибиције контракције у односу на почетни контрактилни ефекат *KCl* (80 mM), који смо поставили као референтну вредност 100% контракције. Резултати су представљени на **Слици 14**.



Слика 14. Спазмолитички ефекат растућих концентрација етарског уља хербе *S. pallasii* (СПХ20136) на изоловани илеум пацова који је претходно контрахован додатком *KCl*

Као контрола коришћен је раствор 0,5% натријумове соли карбоксиметил целулозе. Упоредо са ефектом етарског уља посматран је и ефекат контроле која је коришћена за растварање узорка етарског уља. У овом испитивању коришћен је изоловани орган исте огледне животиње, а вехикулум је додаван у еквивалентној запремини и на исти начин као и етарско уље.

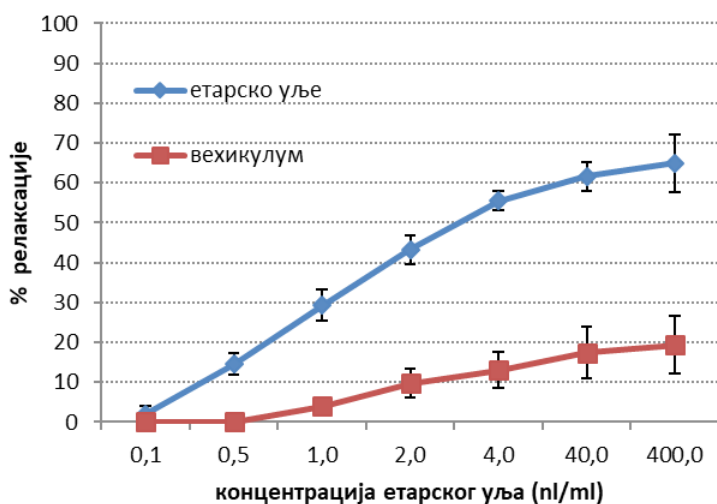
Етарско уље корена *S. pallasii* прикупљеног 2013. год. у истој фази биљног развоја (СПК2013б) показало је мањи спазмолитички ефекат. У тестираном опсегу концентрација (0-1600 nl/ml) 50% ефекта релаксације изолованог илеума пацова узроковала је концентрација од 719,75 nl/ml испитиваног етарског уља (Слика 15).



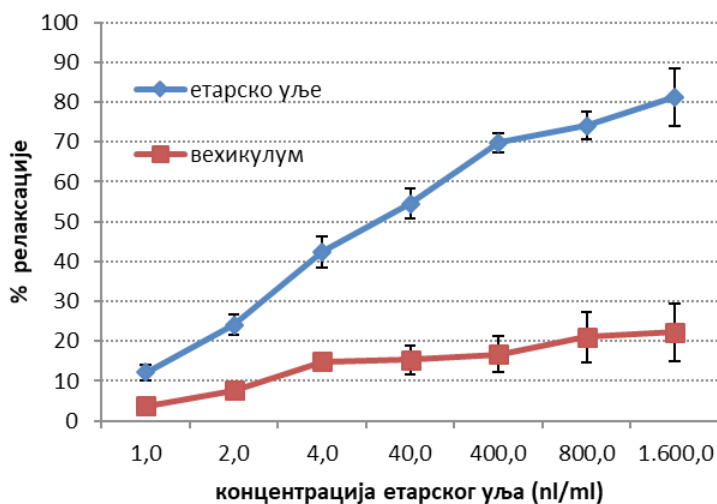
Слика 15. Спазмолитички ефекат растућих концентрација етарског уља корена *S. pallasii* (СПК2013б) на изоловани илеум пацова који је претходно контрахован додатком *KCl*

4.1.7. Вазорелаксантна активност одабраних етарских уља изолованих из *S. pallasii*

Испитивана је вазорелаксантна активност одабраних узорака етарских уља хербе (СПХ2012а) и корена (СПК2012а) *S. pallasii*. Ови узорци етарских уља су анализирани у концентрацијским опсезима од 0,1-400,0 nl/ml (херба) и 1-1600 nl/ml (корен). Етарско уље хербе је индуковало дозно-зависну релаксацију изоловане мезентеричне артерије пацова, претходно контраховане фенилефрином. У максималној тестираној концентрацији испитивано етарско уље је проузроковало 65% релаксације у односу на иницијални контрактилни ефекат фенилефрина који је означен као референтна вредност 100% контракције (Слика 16). Концентрација етарских уља хербе и корена која је довела до 50% релаксације на фенилефрин преконтрахованој мезентеричној артерији са очуваним ендотелом су $IC_{50}=3,10$ nl/ml и $IC_{50}=26,53$ nl/ml, редом.



Слика 16. Релаксација изоловане мезентеричне артерије пацова, која је претходно контрахована додатком фенилефрина, под утицајем етарског уља хербе *S. pallasii* (СПХ2012а)



Слика 17. Релаксација изоловане мезентеричне артерије пацова, која је претходно контрахована додатком фенилефрина, под утицајем етарског уља корена *S. pallasii* (СПК2012а)

4.1.8. Анализа молекуларног докинга компонената одабраних етарских уља изолованих из *S. pallasii* са *ACE*

Студије молекуларног докинга су спроведене на узорцима који су одабрани и за тестирање *ACE* инхибиторне активности *in vitro*. Тестирана је активност компоненти које су присутне у количини $\geq 0,3\%$ у узорку етарског уља. *Christopher Lipinski* је, на основу посматрања установио да већину лекова која се примењују орално чине релативно мали и умерено липофилни молекули. Он је поставио одређене критеријуме која треба да испуњава биолошки активна компонента, да би се могла сматрати орално активним леком. Данас је ово познато као “Правило пет *Lipinski*-ог” (193). Постоје и бројни други критеријуми којима се процењује тзв. “*druglikeness*” малих молекула као што су *Ghose*, *Veber*, *Egan* и *Muegge*-ови критеријуми (194-197). У спроведеној анализи молекуларног докинга ови критеријуми нису коришћени као елиминациони код избора компоненти за анализу, с обзиром да је процењиван утицај појединачних компоненти на *in vitro* одређену *ACE* инхибиторну активност етарског уља. Као позитивна контрола у овом истраживању је коришћен каптоприл, регистровани синтетски *ACE* инхибитор.

Резултати анализе молекуларног докинга за компоненте етарског уља *S. pallasii*, заједно са подацима о особинама молекула сличном леку по различитим критеријумима су представљени сумарно у **Табели 11**.

Табела 11. Састојци етарских уља *S. pallasi* са вредностима енергије везе (kcal/mol) у комплексу са ACE истим или нижим од стандарда каптоприла

	Енергија везе (Kcal/mol)	Формула	Молекуларна маса	Број могућих акцептора водоничне везе	Број могућих донора водоничне везе	MLOGP*	ГИ апсорпција	Број прекршених Липински правила	Биорасположивост
<i>α</i> -Кадинол	-7,4	C ₁₅ H ₂₆ O	222,37	1	1	3,67	Висока	0	0,55
<i>β</i> -Кариофилен оксид	-7,2	C ₁₅ H ₂₄ O	220,35	1	0	3,67	Висока	0	0,55
Спатуленол	-7,2	C ₁₅ H ₂₄ O	220,35	1	1	3,67	Висока	0	0,55
<i>α</i> -Муролол	-7	C ₁₅ H ₂₆ O	222,37	1	1	3,67	Висока	0	0,55
<i>α</i> -Копаен	-6,9	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	5,65	Ниска	1	0,55
<i>δ</i> -Кадинен	-6,9	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
Мурола-4,10(14)-диен-1- <i>β</i> -ол	-6,9	C ₁₅ H ₂₄ O	220,35	1	1	3,56	Висока	0	0,55
<i>γ</i> -Кадинен	-6,9	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
<i>α</i> -Бисаболол	-6,9	C ₁₅ H ₂₆ O	222,37	1	1	3,56	Висока	0	0,55
<i>α</i> -Кубебен	-6,8	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	5,65	Ниска	1	0,55
<i>α</i> -Муролен	-6,8	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
<i>β</i> -Бисаболен	-6,7	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,53	Ниска	1	0,55
<i>β</i> -Акоралиен	-6,7	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
14-хидрокси-9- <i>epi</i> -(<i>E</i>)-Кариофилен	-6,7	C ₁₅ H ₂₄ O	220,35	1	1	3,56	Висока	0	0,55

Табела 11. Састојци етарских уља *S. pallasi* са вредностима енергије везе (kcal/mol) у комплексу са *ACE* истим или нижим од стандарда каптоприла - *НАСТАВАК*

	Енергија везе (Kcal/mol)	Формула	Молекулска маса	Број могућих акцептора водоничне везе	Број могућих донора водоничне везе	MLOGP*	ГИ апсорпција	Број прекршених Липински правила	Биорасположивост
(+)- β -Барбаген	-6,6	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	5,65	Ниска	1	0,55
α -Куркумен	-6,6	C ₁₅ H ₂₂	202,34	0	0	5,75	Ниска	1	0,55
Кариофилен	-6,6	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
Гермакрен <i>D</i>	-6,6	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,53	Ниска	1	0,55
Изодауцен	-6,6	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
Седанолид	-6,5	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	194,27	2	0	2,65	Висока	0	0,55
α -Бергамотен	-6,4	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
<i>cis</i> -Вербенил-ацетат	-6,3	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	194,27	2	0	2,65	Висока	0	0,55
γ -Бисаболен	-6,2	C ₁₅ H ₂₄	204,35	0	0	4,53	Ниска	1	0,55
Фалкаринол (панаксинол)	-6	C ₁₇ H ₂₄ O	244,37	1	1	4,26	Висока	1	0,55
Вербенол	-6	C ₁₀ H ₁₆ O	152,23	1	1	2,3	Висока	0	0,55
δ -3-Карен	-6	C ₁₀ H ₁₆	136,23	0	0	4,29	Ниска	1	0,55
Каптоприл	-6	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S	217,29	4	1	0,45	Висока	0	0,56

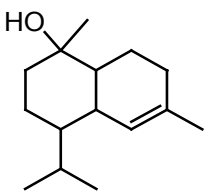
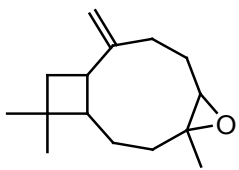
*MLOGP-партициони коефицијент октанол/вода суоптане израчунао по методи коју је описао *Moriguchi* (198)

Један од представљених података за компоненте из табеле је и гастроинтестинална апсорпција (ГИ). Овај податак је значајан јер се показало да и поред добрих података за ефикасност и токсичност, многи лекови у развоју имају проблем са биорасположивошћу. ГИ је процењен на основу “*Brain Or IntestinaL EstimateD permeation*” (*BOILED Egg*) методе која на основу прорачуна липофилности и поларности малих молекула даје тачан прогностички модел њихове апсорпције у гастро-интестиналном тракту (200).

Резултати анализе молекуларног докинга су показали да 26 компонената (Табела 11) присутних у етарском уљу *S. pallasii* показује исти или већи афинитет за *ACE* рецептор од стандарда каптоприла чија је енергија везе са *ACE* рецептором -6.0 kcal/mol. Према садржају компоненти које су имале исти или већи афинитет везивања за *ACE* од капторила, највећу активност би требало да покаже етарско уље хербе са садржајем од 22,2%, а затим етарско уље корена и плода са 20,5% и 0,9% *ACE* инхибиторних компоненти, редом.

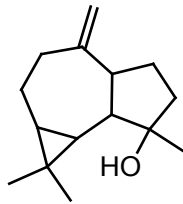
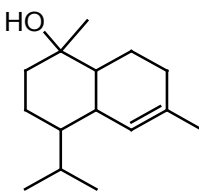
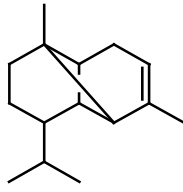
Из резултата анализе интеракција које су сумарно приказане у Табели 12 можемо да сагледамо аминокиселинске остатке рецептора које интерагују са лигандом, тип интеракције као и дужину хемијске везе. *Daisy* и *cap.* (2012) су предложили да добра рецептор-лиганд интеракција пресудно зависи од присуства водоничне везе чија је дужина краћа од 3.00 Å (201).

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и *ACE*

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 <p>α-Кадинол</p>	HIS383	2,78	Водонична веза
	<i>PHE457</i>	3,72	π-σ
	<i>VAL380</i>	4,87	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,53	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,74	Алкил
	<i>PHE457</i>	4,63	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,65	π-Алкил
 <p>β-Кариофилен оксид</p>	<i>HIS383</i>	3,97	π-σ
	<i>VAL380</i>	5,45	Алкил
	<i>VAL380</i>	5,25	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,87	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,77	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,25	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,59	π-Алкил

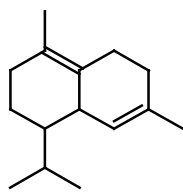
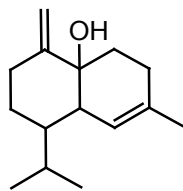
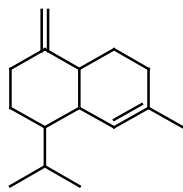
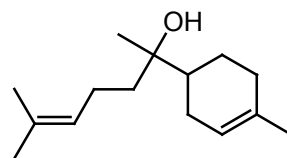
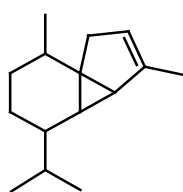
РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE
- НАСТАВАК

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 <p>Спатуленол</p>	GLN281	2,65	Водонична веза
	<i>HIS353</i>	5,07	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	5,42	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	4,01	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	5,24	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	3,89	π -Алкил
	<i>HIS513</i>	4,34	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,19	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,39	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,37	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,91	π -Алкил
 <p>α-Муролол</p>	<i>HIS353</i>	3,99	π - σ
	<i>TYR523</i>	3,87	π - σ
	<i>ALA354</i>	4,87	Алкил
	<i>ALA354</i>	4,17	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,37	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,46	π -Алкил
	<i>HIS353</i>	5,23	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	5,44	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	4,2	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,35	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,31	π -Алкил
	<i>HIS513</i>	5,24	π -Алкил
	<i>TYR520</i>	5,39	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,86	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,89	π -Алкил
<i>PHE527</i>	5,32	π -Алкил	
 <p>α-Копасен</p>	<i>HIS353</i>	3,92	π - σ
	<i>PHE457</i>	3,92	π - σ
	<i>ALA354</i>	5,1	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,6	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,21	π -Алкил
	<i>HIS353</i>	4,44	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	5,4	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,2	π -Алкил
	<i>HIS513</i>	4,79	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,13	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,02	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,06	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	5,32	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,62	π -Алкил

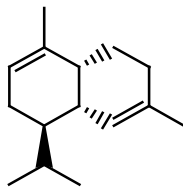
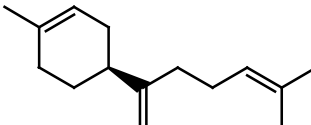
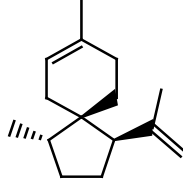
РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE - НАСТАВАК

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 δ -Кадинен	<i>PHE457</i>	3,97	π - σ
	<i>HIS383</i>	3,99	π - σ
	<i>VAL380</i>	5,14	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,27	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,35	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,03	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,76	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,89	π -Алкил
 Муурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	<i>ALA354</i>	4,27	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,5	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,55	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,88	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,31	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	4,46	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,78	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,39	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,65	π -Алкил
 γ -Кадинен	<i>PHE457</i>	3,95	π - σ
	<i>VAL380</i>	4,87	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,03	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,28	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	4,71	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,44	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,43	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,77	π -Алкил
 α -Бисаболол	<i>HIS383</i>	2,66	Водонична веза
	<i>PHE457</i>	3,73	π - σ
	<i>VAL380</i>	4,08	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,35	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	5,14	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,71	π -Алкил
	 α -Кубебен	<i>PHE457</i>	3,79
<i>VAL380</i>		4,36	Алкил
<i>VAL380</i>		4,09	Алкил
<i>HIS353</i>		4,67	π -Алкил
<i>HIS383</i>		5,37	π -Алкил
<i>HIS513</i>		4,48	π -Алкил
<i>TYR523</i>		4,77	π -Алкил
<i>TYR523</i>		4,58	π -Алкил
<i>PHE527</i>	4,45	π -Алкил	

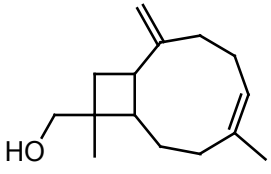
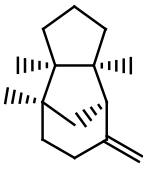
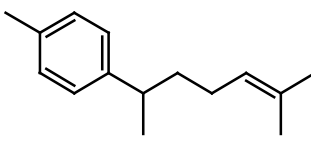
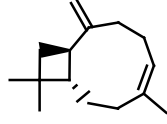
РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE
- НАСТАВАК

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 <p>α-Мулолен</p>	<i>HIS353</i>	3,99	π-σ
	<i>TYR523</i>	3,87	π-σ
	<i>ALA354</i>	4,87	Алкил
	<i>ALA354</i>	4,17	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,37	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,46	π-Алкил
	<i>HIS353</i>	5,23	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	5,44	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,2	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,35	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,31	π-Алкил
	<i>HIS513</i>	5,24	π-Алкил
	<i>TYR520</i>	5,39	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,86	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,89	π-Алкил
<i>PHE527</i>	5,32	π-Алкил	
 <p>β-Бисаболен</p>	<i>HIS353</i>	3,76	π-σ
	<i>PHE457</i>	3,87	π-σ
	<i>ALA354</i>	5,02	Алкил
	<i>ALA354</i>	3,78	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,37	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,23	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,34	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,75	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	5,09	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,56	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,65	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,73	π-Алкил
<i>PHE527</i>	5,05	π-Алкил	
 <p>β-Акорадие</p>	<i>PHE457</i>	3,9	π-σ
	<i>VAL380</i>	4,79	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,52	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,81	π-Алкил
	<i>HIS513</i>	5,35	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,41	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,61	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,96	π-Алкил
<i>PHE527</i>	5,02	π-Алкил	

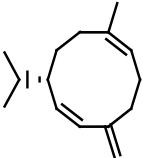
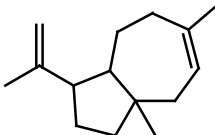
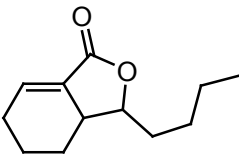
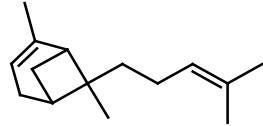
РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE
- НАСТАВАК

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 14-хидрокси-9-епи-(Е)-Кариофилен	<i>TYR520</i>	2,13	Водонична веза
	<i>VAL380</i>	5,43	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,77	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	5,5	π-Алкил
 (+)-β-Барбатен	<i>TYR523</i>	3,67	π-σ
	<i>VAL380</i>	4,7	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,34	π-Алкил
	<i>HIS353</i>	5,08	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,41	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,35	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,96	π-Алкил
	<i>HIS513</i>	4,24	π-Алкил
	<i>TYR520</i>	4,91	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,1	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,39	π-Алкил
	 α-Куркумен	<i>GLY2000</i>	3,59
<i>PHE457</i>		3,79	π-σ
<i>PHE457</i>		5,19	π-π
<i>HIS383</i>		5,65	π-π
<i>ALA354</i>		4,02	Алкил
<i>VAL380</i>		3,82	Алкил
<i>HIS353</i>		5,06	π-Алкил
<i>HIS353</i>		4,31	π-Алкил
<i>HIS513</i>		4,59	π-Алкил
<i>TYR523</i>		4,37	π-Алкил
 Кариофилен	<i>PHE527</i>	4,75	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	3,97	π-σ
	<i>VAL380</i>	5,45	Алкил
	<i>VAL380</i>	5,25	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,87	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,77	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,25	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,59	π-Алкил

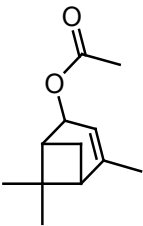
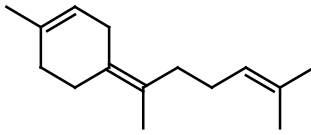
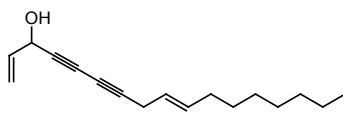
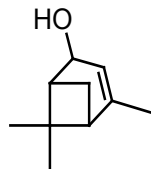
РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE - НАСТАВАК

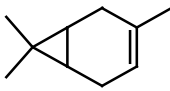
Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 Гермакрен D	VAL380	4,03	Алкил
	HIS383	4,24	π-Алкил
	HIS383	4,14	π-Алкил
	PHE457	4,65	π-Алкил
	TYR523	5,02	π-Алкил
	TYR523	4,81	π-Алкил
	PHE527	4,85	π-Алкил
 Изодауцен	TYR523	3,91	π-σ
	VAL380	4,99	Алкил
	VAL380	4,88	Алкил
	HIS353	4,9	π-Алкил
	HIS383	4,74	π-Алкил
	PHE457	4,96	π-Алкил
	PHE457	5,05	π-Алкил
	HIS513	5,1	π-Алкил
	TYR523	4,56	π-Алкил
PHE527	4,94	π-Алкил	
 Седанолид	HIS353	2,21	Водонична веза
	HIS513	2,28	Водонична веза
	TYR523	2,63	Водонична веза
	ALA354	5,42	Алкил
	VAL380	4,64	Алкил
	HIS353	5,3	π-Алкил
	PHE457	4,06	π-Алкил
	PHE527	5,21	π-Алкил
 α-Бергамотен	PHE457	3,88	π-σ
	ALA354	5,31	Алкил
	VAL380	4,49	Алкил
	VAL380	4,56	Алкил
	VAL380	4,74	Алкил
	HIS353	5,48	π-Алкил
	HIS353	5,05	π-Алкил
	HIS383	4,91	π-Алкил
	HIS383	4,01	π-Алкил
	HIS383	4,83	π-Алкил
	PHE457	5,04	π-Алкил
	TYR523	4,62	π-Алкил
	TYR523	4,58	π-Алкил
	PHE527	4,93	π-Алкил
	PHE527	5,17	π-Алкил

РЕЗУЛТАТИ

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE - НАСТАВАК

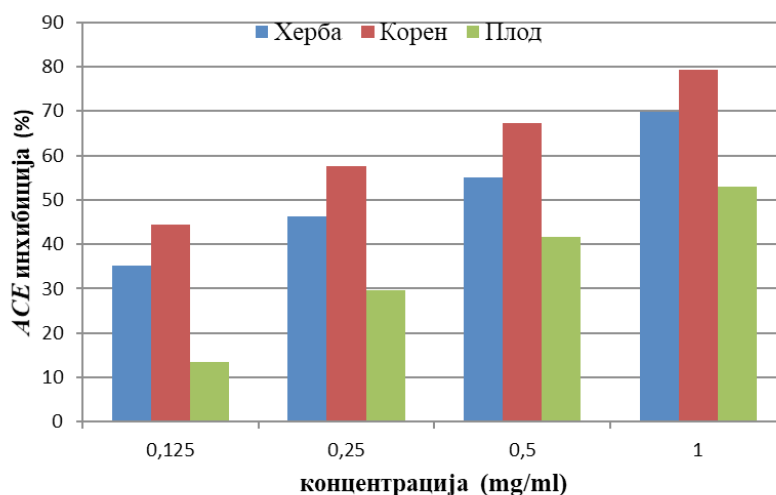
Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 cis-Вербенил-ацетат	HIS353	2,13	Водонична веза
	HIS513	2,24	Водонична веза
	TYR523	2,55	Водонична веза
	TYR523	3,62	π - σ
	VAL380	4,91	Алкил
	VAL380	3,98	Алкил
	HIS353	4,53	π -Алкил
	HIS383	4,37	π -Алкил
	HIS383	4,71	π -Алкил
	PHE457	5,43	π -Алкил
	HIS513	5,01	π -Алкил
	HIS513	4,49	π -Алкил
	TYR520	5,12	π -Алкил
	TYR523	4,94	π -Алкил
 γ-Бисаболен	HIS353	3,99	π - σ
	ALA354	3,63	Алкил
	VAL380	4,78	Алкил
	VAL380	5,27	Алкил
	HIS353	5,1	π -Алкил
	HIS383	5,24	π -Алкил
	HIS383	4,17	π -Алкил
	TYR523	4,57	π -Алкил
 Фалкаринол (панаксинол)	VAL380	3,75	Алкил
	HIS383	4,16	π -Алкил
 trans-Вербенол	GLN281	2,6	Водонична веза
	HIS383	3,67	π - σ
	PHE457	3,76	π - σ
	HIS383	4,22	π -Алкил
	PHE457	4,39	π -Алкил
	TYR523	4,58	π -Алкил
	TYR523	4,71	π -Алкил
	TYR523	4,8	π -Алкил
	PHE527	5,18	π -Алкил
PHE527	4,64	π -Алкил	

Табела 12. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и *ACE* - НАСТАВАК

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 <p>δ-3-Карен</p>	<i>PHE457</i>	3,81	π-σ
	<i>HIS353</i>	4,6	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,79	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,44	π-Алкил
	<i>HIS513</i>	4,57	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,59	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,06	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,83	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	5,11	π-Алкил

4.1.9. *ACE* инхибиторна активност одабраних етарских уља *S. pallasii*

Одабрани узорци етарског уља *S. pallasii* су у тестираном опсегу концентрација 0,125-1,00 mg/ml довели до 50% инхибиције *ACE*. Активност је имала дозно зависни карактер. Најизраженију *ACE* инхибиторну активност је показало етарско уље корена (СПК2010а) са $IC_{50}=0,18$ mg/ml, а затим етарско уље хербе (СПХ2012а) и плода (СПП2010б) са вредностима $IC_{50}=0,33$ mg/ml и $IC_{50}=0,75$ mg/ml, редом. У поређењу са каптоприлом ($IC_{50}=0,086$ μM) који је тестиран истом методом (191) активност тестираних етарских уља је мање изражена.



Слика 18. *ACE* инхибиција етарских уља изолованих из различитих биљних органа *S. pallasii*

Утицај појединачних компоненти етарског уља на *ACE* инхибиторну активност је анализиран *in silico* методом молекуларног докинга и резултати ове анализе су представљени у оквиру одговарајућег одељка.

4.2. Етарско уље *S. gracile*

4.2.1. Принос и органолептичке карактеристике изолованих етарских уља *S. gracile*

Етарско уље је изоловано посебно из различитих биљних органа (корен, херба, цвет и плод) *S. gracile* прикупљених од септембра 2013. год. до августа 2015. год. У истраживању је коришћен биљни материјал прикупљан на природном станишту (Мали Штрбац) и материјал од гајених биљака из приватне баште у Београду које су претходно пренесене са природног станишта. Добијена су етарска уља жуте до тамно жуте боје ароматичног мириса. Боја и принос етарског уља зависе од биљног органа из ког је вршена изолација. Принос етарског уља је износио од 0,37-4,03% (m/m), а највећи принос је добијен воденом дестилацијом плодова *S. gracile*.

Табела 13. Порекло, органолептичке особине и принос етарског уља *S. gracile*

Станиште	Биљни орган	Време прикупљања	Органолептичке карактеристике	Принос	Ознака узорка
Мали Штрбац (природно станиште)	корен	септембар 2013.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,71	СГК2013а
		јул 2015.	тамно жуте боје, ароматичног мириса	0,89	СГК2015а
	херба	септембар 2013.	жуте боје, ароматичног мириса	1,56	СГХ2013а
		јул 2015.	жуте боје, ароматичног мириса	1,07	СГХ2015а
	цвет	јул 2015.	жуте боје, ароматичног мириса	2,00	СГЦ2015а
Београд, приватна башта (култивисано од материјала са природног станишта)	херба	август 2014.	жуте боје, ароматичног мириса	0,42	СГХ2014б
		август 2015.	жуте боје, ароматичног мириса	0,37	СГХ2015б
	цвет	август 2015.	жуте боје, ароматичног мириса	2,09	СГЦ2015б
	плод	септембар 2014. год.	жуте боје, ароматичног мириса	4,03	СГП2014б

Резултати *GC-MS* и *GC-FID* анализе узорака етарских уља *S. gracile* су приказани у хроматограмима са назначеном најзаступљенијом компонентом и припадајућим табелама. У свакој табели представљени су резултати квалитативне и квантитативне анализе одговарајућег узорка, процентуални део укупно идентификованог анализираног узорка етарског уља као и сумарни приказ најзаступљенијих класа хемијских једињења.

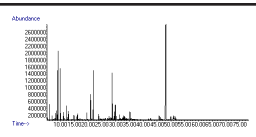
4.2.2. Састав етарских уља изолованих из различитих делова *S. gracile*

Сprovedена је *GC-FID* и *GC-MS* анализа (поступак описан у одељку **Материјали и методе**) узорака етарских уља која су изолована из гајеног и на природном станишту прикупљеног биљног материјала *S. gracile* у различитим фазама биљног развоја. Као и код врсте *S. pallasii* етарска уља су изолована одвојено из различитих биљних органа: корена, хербе, цвасти и плода.

4.2.2.1. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из подземних органа *S. gracile*

Резултати анализе етарских уља изолованих из подземних органа *S. gracile* су приказани у **Табели 14**. Идентификовано је 39 компоненти које представљају 92,7-98,6% укупне количине етарских уља. У тестираним узорцима по заступљености доминирају нетерпенски угљоводоници (59,6-90,8%). Најзаступљенија појединачна компонента је полиацетилен фалкаринол (38,8-87,0%). С обзиром да узорак етарског уља из биљног материјала прикупљеног 2015. год. карактерише висок садржај фалкаринола, значајно мање су заступљени монотерпенски и сесквитерпенски угљоводоници.

Табела 14. Резултати *GC-MS* анализе етарског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног на природном станишту

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*	
				СГК2013а	СГК2015а
					
				%	
1	901	900,1	Хептанал	1,7	-
2	932	933,5	α -Пинен	0,5	0,3

РЕЗУЛТАТИ

Табела 14. Резултати GC-MS анализе етарског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног на природном станишту - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*	
				СГК2013а	СГК2015а
				%	
3	946	948,0	Камфен	-	0,2
4	974	978,2	β -Пинен	0,8	-
5	984	989,1	2-Пентилфуран	0,9	-
6	998	1002,0	<i>n</i> -Октанал	10,1	0,5
7	1020	1020,0	<i>p</i> -Цимен	5,0	-
8	1024	1028,7	Лимонен	0,9	-
9	1049	1055,3	(2 <i>E</i>)-2-Октен-1-ал	0,4	-
10	1054	1060,8	γ -Терпинен	1,0	-
11	1086	1091,1	Терпинолен	1,4	0,2
12	1100	1102,0	<i>n</i> -Нонанал	1,1	-
13	1133	1145,2	<i>cis-p</i> -Мента-2,8-диен-1-ол	0,6	-
14	1157	1157,4	(2 <i>E</i>)-Нонен-1-ал	0,6	-
15	1177	1178,8	Дец-1-ен-3-ол	0,6	-
16	1179	1185,0	<i>p</i> -Цимен-8-ол	0,7	-
17	1260	1260,0	(2 <i>E</i>)-Деценал	1,1	-
18	1292	1292,1	(<i>E,Z</i>)-2,4-Декадиенал	4,2	0,2
19	1315	1316,3	(<i>E,E</i>)-2,4-Декадиенал	8,8	0,5
20	1357	1362,1	(<i>E</i>)-2-Ундеценал	0,8	-
21	1380	1414,1	2- <i>epi</i> - β -Фунебрен	-	0,2
22	1419	1422,6	β -Цедрен	-	0,2
23	1440	1443,0	β -Барбатен	-	0,4
24	1454	1456,7	(<i>E</i>)- β -Фарнезен	0,6	1,2
25	1469	1467,1	β -Акорадиене	-	0,2
26	1479	1482,0	<i>ar</i> -Куркумен	6,2	1,5
27	1504	1505,2	Купарен	1,1	0,2
28	1505	1508,1	β -Бисаболен	-	0,3
29	1514	1510,0	β -Куркумен	2,1	3,2
30	1521	1523,4	β -Сесквифеландрен	-	0,2
31	1532	1533,9	γ -Купренен	-	0,2
32	1523	1528,3	Додекадиенол	0,8	-
33	1555	1543	Елемицин	0,7	-
34	1959	1961	Хексадеканска киселина	2,4	-
35	2018	2000	Фалкаринон	-	0,6

РЕЗУЛТАТИ

Табела 14. Резултати *GC-MS* анализе етарског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног на природном станишту - *НАСТАВАК*

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*	
					
				СГК2013а	СГК2015а
				%	
36	2035	2034	Фалкаринол	38,8	87
37	2132	2125	Линолеинска киселина	2,2	-
38	2141	2130	Олеинска киселина	1,4	0,1
39	2159	2149	Етил линолеат	0,7	0,6
Укупно идентификовано				92,7	98,6
Монотерпени				19,6	6,8
угљоводоници				17,6	5,3
оксидовани				2,0	1,5
Сесквитерпени				13,5	1
угљоводоници				10	1
оксидовани				3,5	0
Остали				59,6	90,8

* изнад ознаке узорка дати су и њихови умањени прикази оригиналних *GC-MS* хроматограма (**Прилог 4**); КИЛ- литературни Ковачев индекс; КИЕ- експериментално одређен Ковачев индекс

4.2.2.2. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из хербе *S. gracile*

Резултати анализе етарских уља изолованих из хербе *S. gracile* са различитих станишта и у различитим фазама биљног развића приказани су у **Табели 15**. Међу 51 идентификованом компонентом које чине 91,0-96,6% укупне количине етарског уља најзаступљеније компоненте су: терпинолен (6,1-57,5%), γ -терпинен (3,3-23,0%) и *p*-цимен (2,3-25,2%).

РЕЗУЛТАТИ

Табела 15. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из хербе *S. gracile*

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СГХ2013а	СГХ2014б	СГХ2015а	СГХ2015б
%							
1	924	926,2	α -Тујен	-	0,2	0,3	0,3
2	932	933,0	α -Пинен	1,1	1,6	2,1	2,9
3	946	948,0	Камфен	-	-	0,1	0,2
4	969	973,4	Сабинен	0,8	1	1,7	1,4
5	974	978,2	β -Пинен	4,3	4,6	6,1	5,7
6	988	990,7	Мирцен	0,4	1,2	1,2	1,4
7	998	1002,0	<i>n</i> -Октанал	0,4	-	-	-
8	1002	1006,3	α -Феландрен	-	0,4	0,3	0,3
9	1014	1017,5	α -Терпинен	-	0,1	0,2	-
10	1020	1020,0	<i>p</i> -Цимен	25,2	1,3	9,4	11,7
11	1024	1028,1	Лимонен	3,4	3,9	3,7	4,7
12	1032	1036,1	(<i>Z</i>)- β -Оцимен	0,6	3,7	2,8	2,3
13	1044	1046,0	(<i>E</i>)- β -Оцимен	-	0,2	0,6	-
14	1054	1060,7	γ -Терпинен	3,3	17,3	23,0	11,6
15	1086	1091,0	Терпинолен	6,1	57,5	40,0	42,3
16	1095	1100,3	Линалол	0,2	-	-	-
17	1095	1100,7	6-Камфенон	0,2	-	-	-
18	1110	1112,1	1-Октен-3-ил-ацетат	-	-	0,2	0,1
19	1108	1109,1	1,3,8- <i>p</i> -Ментатриен	-	-	0,2	0,2
20	1146	1136,8	(1 <i>Z</i>)-2-Пропенил-фенол	-	0,1	0,4	0,2

Табела 15. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из хербе *S. gracile* - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СГХ2013а	СГХ2014б	СГХ2015а	СГХ2015б
%							
21	1135	1138,4	<i>trans</i> -Пинокарвеол	0,9	-	-	0,1
22	1133	1145,2	<i>cis-p</i> -Мента-2,8-диен-1-ол	3,6	0,2	0,7	2
23	1160	1162,7	Пинокарвон	0,5	-	-	-
24	1174	1177,0	1,8-Ментадиен-4-ол	2,6	-	0,1	4
25	1174	1177,7	Терпинен-4-ол	-	-	0,2	-
26	1179	1185,1	<i>p</i> -Метил-ацетофенон	1,2	-	-	1
27	1179	1185,5	<i>p</i> -Цимен-8-ол	5,5	0,2	1,2	3,3
28	1195	1196,7	Миртенал	1,2	-	-	0,2
29	1217	1214,8	β -Циклоцитрал	-	-	0,1	0,2
30	1289	1291,0	Тимол	0,8	-	-	-
31	1298	1301,3	Карвакрол	2,4	-	0,2	0,2
32	1374	1376,1	α -Копаен	0,7	0,2	0,2	0,1
33	1389	1389,2	β -Елемен	0,8	-	0,2	-
34	1417	1420,5	(<i>E</i>)-Кариофилен	0,4	1,1	0,6	0,6
35	1454	1456,0	(<i>E</i>)- β -Фарнезен	1,8	-	1,3	-
36	1484	1482,7	Гермакрен <i>D</i>	-	0,6	0,3	0,2
37	1479	1476,1	<i>ar</i> -Куркумен	0,8	-	-	-
38	1508	1505,2	Гермакрен <i>A</i>	-	-	0,1	-
39	1522	1524,3	δ -Кадинен	1,6	1,5	1,2	0,5
40	1559	1557,0	Гермакрен <i>B</i>	1	-	-	-

Табела 15. Резултати GC-MS анализе егарских уља изолованих из хербе *S. gracile* - НАСТАВАК

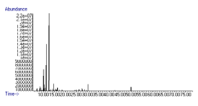
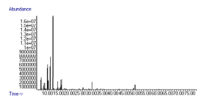
Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*			
				СТХ2013а	СТХ2014б	СТХ2015а	СТХ2015б
%							
41	1577	1579,1	Спагуленол	0,4	-	-	-
42	1582	1584,7	Кариофилен оксид	1,7	-	0,1	0,7
43	1630	1629,0	Мурола-4,10-(14)-диен-1- β -ол	0,6	-	-	-
44	1718	1718,3	Аморфа-4,9-диен-8-ол	0,7	-	-	-
45	1762	1762,1	Тетрадеканска (миристинска) киселина	0,7	-	-	-
46	1836	1836,4	Неофитадиен	-	0,1	-	-
47	1842	1842,0	Хексахидрофарнезил ацетон	0,9	-	-	-
48	1959	1961,6	Хексадеканска киселина	1,8	-	-	-
49	2035	2034,8	Фалкаринол	7,6	-	-	-
50	2059	2059,0	9-Октадецен-1-ол (Олеил алкохол)	0,7	0,3	-	-
51	2073	2073,0	2,13-Октадекадиен-1-ол	4,4	1,2	0,2	0,3
Укупно идентификовано							
Монотерпени				94	91	93,9	96,6
угљоводоници				19,3	28,3	62,7	64,4
оксидовани				18,2	24	59,4	58,1
Сесквитерпени				1,1	4,3	3,3	6,3
угљоводоници				27,3	19,8	19,8	18,7
оксидовани				16,5	10,7	10,4	9,3
оксидовани				10,8	9,2	9,4	9,4

РЕЗУЛТАТИ

4.2.2.3. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из цвасти *S. gracile*

У етарском уљу цвасти као хемијска класа доминирају монотерпенски угљоводоници (95,0-97,6%). Најзаступљенија појединачна компонента је терпинолен (44,5-51,6%), а затим следе γ -терпинен (13,7-18,4%) и *p*-цимен (6,8-7,7%).

Табела 16. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из цвасти *S. gracile*

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*	
				СГЦ2015а	СГЦ2015б
					
				%	
1	932	933,7	α -Пинен	1,1	5,0
2	946	948,0	Камфен	-	0,7
3	969	973,1	Сабинен	0,8	1,0
4	974	978,1	β -Пинен	1,9	2,0
5	988	990,3	Мирцен	1,1	2,0
6	1002	1006,6	α -Феландрен	0,3	0,3
7	1014	1017,0	α -Терпинен	0,1	-
8	1020	1020,1	<i>p</i> -Цимен	7,7	6,8
9	1024	1028,4	Лимонен	3,7	5,3
10	1032	1036,3	(<i>Z</i>)- β -Оцимен	2,0	2,6
11	1044	1046,4	(<i>E</i>)- β -Оцимен	1,0	-
12	1054	1060,0	γ -Терпинен	18,4	13,7
13	1086	1091,3	Терпинолен	51,6	44,5
14	1095	1100,3	Линалол	0,2	0,3
15	1108	1113,0	1,3,8- <i>p</i> -Ментатриен	0,3	0,2
16	1146	1136,7	(1 <i>Z</i>)-2-Пропенил-фенол	0,2	0,1
17	1135	1138,4	<i>trans</i> -Пинокарвеол	-	-
18	1133	1137,8	<i>cis-p</i> -Мента-2,8-диен-1-ол	1,6	1,8
19	1174	1177,0	1,8-Ментадиен-4-ол	0,4	3,9
20	1174	1177,3	Терпинен-4-ол	0,2	-
21	1179	1185,1	<i>p</i> -Цимен-8-ол	1,1	3,7
22	1217	1204	β -Циклоцитрал	0,4	0,2
23	1374	1376	α -Копаен	0,2	0,3
24	1389	1389	β -Елемен	0,2	-
25	1417	1420	(<i>E</i>)-Кариофилен	0,4	0,7
26	1454	1456	(<i>E</i>)- β -Фарнезен	0,6	-
27	1484	1482	Гермакрен <i>D</i>	0,3	0,2

РЕЗУЛТАТИ

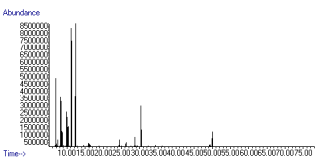
Табела 16. Резултати GC-MS анализе етарских уља изолованих из цвасти *S. gracile* - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*	
					
				СГЦ2015а	СГЦ2015б
				%	
28	1508	1505	Гермакрен А	0,2	-
29	1522	1524	δ -Кадинен	1,5	1,4
30	1582	1584	Кариофилен оксид	-	0,4
31	1630	1629	Муурола-4,10-(14)-диен-1- β -ол	-	0,2
32	2075	2073	2,13-Октадекадиен-1-ол	0,2	0,6
Укупно идентификовано				99,9	98,8
Монотерпени				97,4	98,1
угљоводоници				95,0	97,6
оксидовани				2,4	0,5
Сесквитерпени				0,8	0,1
угљоводоници				0,3	0,1
оксидовани				0,5	-
Остали				1,7	0,6

* изнад ознаке узорка дати су и њихови умањени прикази оригиналних GC-MS хроматограма (Прилог 6); КИЛ- литературни Ковачев индекс; КИЕ- експериментално одређен Ковачев индекс

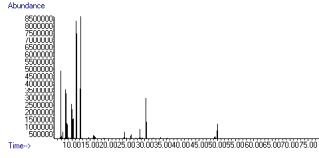
4.2.2.4. Резултати гасно хроматографске анализе етарских уља изолованих из плода *S. gracile*

Табела 17. Резултат GC-MS анализе етарског уља изолованих из плода *S. gracile*

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*
				
				СГП20146
				%
1	924	926,0	α -Тујен	0,2
2	932	933,5	α -Пинен	9,6
3	946	948,1	Камфен	0,9
4	969	973,1	Сабинен	1,7
5	974	978,1	β -Пинен	7,6
6	988	990,0	Мирцен	2,2

РЕЗУЛТАТИ

Табела 17. Резултат GC-MS анализе етарског уља изолованих из плода *S. gracile* - НАСТАВАК

Р. бр.	КИЛ	КИЕ	Компонента	УЗОРАК*
				 <p style="text-align: center;">SGPI20146</p>
				%
7	1002	1006,4	α -Феландрен	0,2
8	1014	1017,1	α -Терпинен	0,1
9	1020	1020,0	<i>p</i> -Цимен	4,1
10	1024	1028,3	Лимонен	4,5
11	1032	1036,7	(<i>Z</i>)- β -Оцимен	2,9
12	1054	1060,0	γ -Терпинен	24,2
13	1086	1091,7	Терпинолен	26,8
14	1095	1100,1	Линалол	0,1
15	1133	1145,0	<i>cis-p</i> -Мента-2,8-диен-1-ол	0,2
16	1174	1177,7	1,8-Ментадиен-4-ол	0,6
17	1179	1185,3	<i>p</i> -Цимен-8-ол	0,3
18	1374	1376,0	α -Копаен	0,9
19	1417	1420,4	(<i>E</i>)-Кариофилен	0,7
20	1478	1477,3	γ -Муролен	0,2
21	1484	1482,9	Гермакрен <i>D</i>	1,5
22	1522	1524,3	δ -Кадинен	5,9
23	1630	1629,0	Муурола-4,10-(14)-диен-1- β -ол	0,3
24	2075	2073,3	2,13-Октадекадиен-1-ол	1,6
Укупно идентификовано				99,1
Монотерпени				93,8
угљоводоници				91,6
оксидовани				2,2
Сесквитерпени				0,3
угљоводоници				0,1
оксидовани				0,2
Остали				5

* изнад ознаке узорка дат је и умањени прикази оригиналног GC-MS хроматограма (Прилог 7); КИЛ- литературни Ковачев индекс; КИЕ-експериментално одређен Ковачев индекс

У узорку етарског уља изолованог из плода идентификоване су 24 компоненте што чини 99,1% укупне количине етарског уља. Најзаступљенија класа једињења су

монотерпенски угљоводоници (91,6%). Терпинолен и γ -терпинен су најзаступљеније појединачне компоненте (26,8 и 24,2%, наведеним редом) у односу 1:1, а затим следе: α - и β -пинен (9,6 и 7,6%, наведеним редом), δ -кадинен (5,9%), лимонен (4,5%) и p -цимен (4,1%).

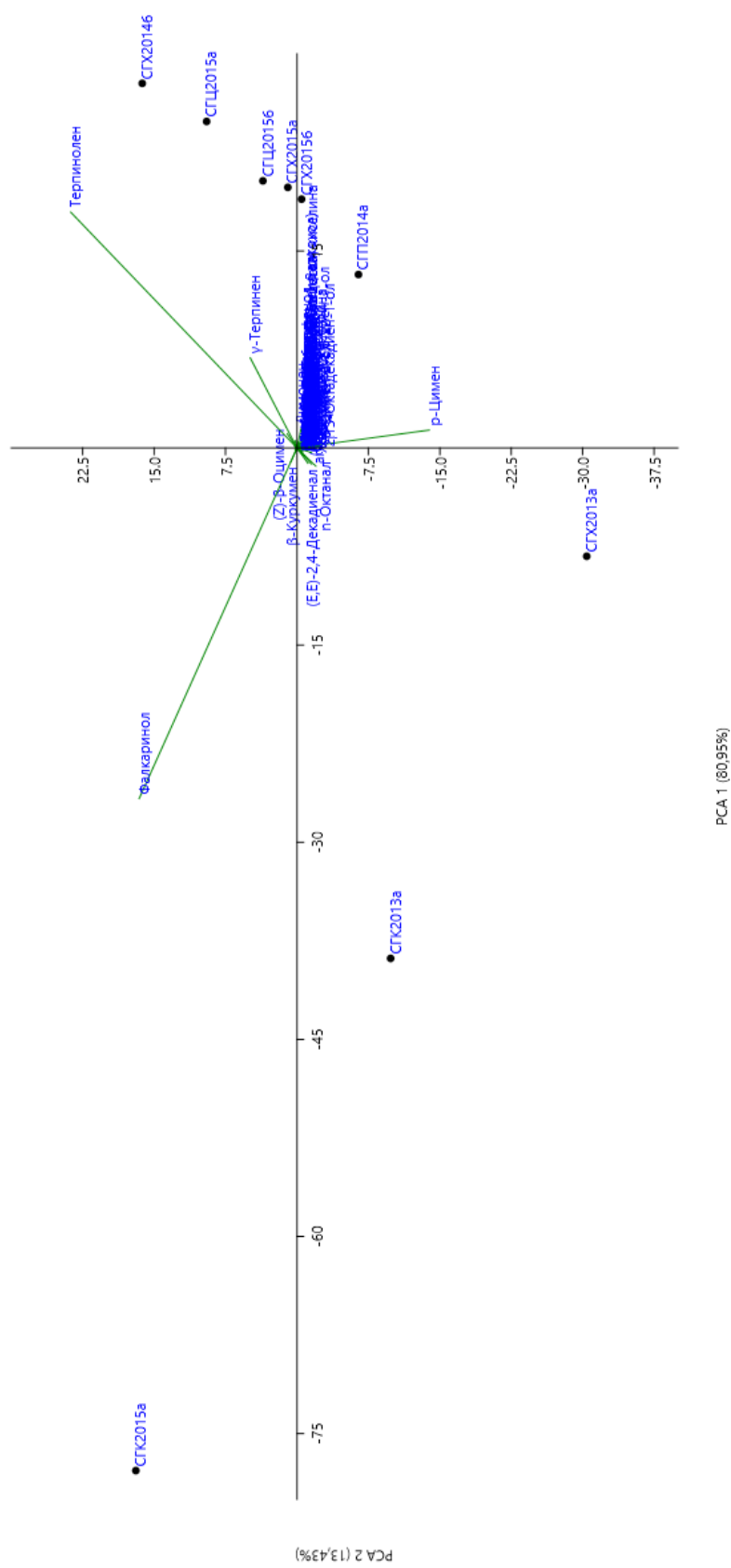
4.2.3. Мултиваријантна статистичка обрада резултата гасно хроматографске анализе узорака етарских уља изолованих из *S. gracile*

PCA анализом варијација у хемијском саставу етарских уља изолованих из различитих делова *S. gracile* добијен је редуковани простор од две главне компоненте које су одговорне за 94,38% варијација (Табела 18).

Табела 18. *Eigen* вредности компоненти етарских уља изолованих из различитих делова *S. gracile*

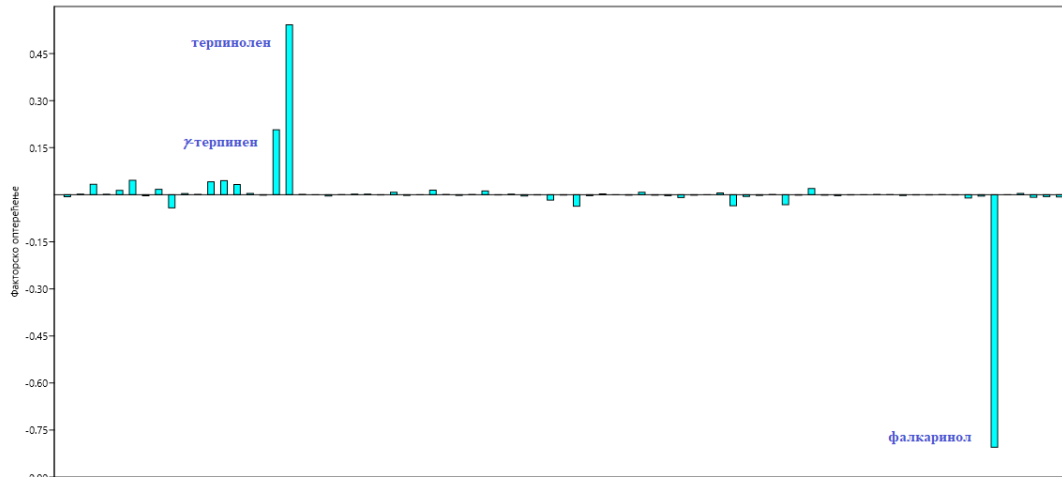
Компонента (PC)	<i>Eigen</i> вредност	Варијанса (%)	Кумулативно (%)
1	1294,95	80,95	80,95
2	214,842	13,43	94,38

Из графичког приказа резултата *PCA* анализе уочава се раздвајање узорака на основу биљног органа из ког је етарско уље изоловано (Слика 19).



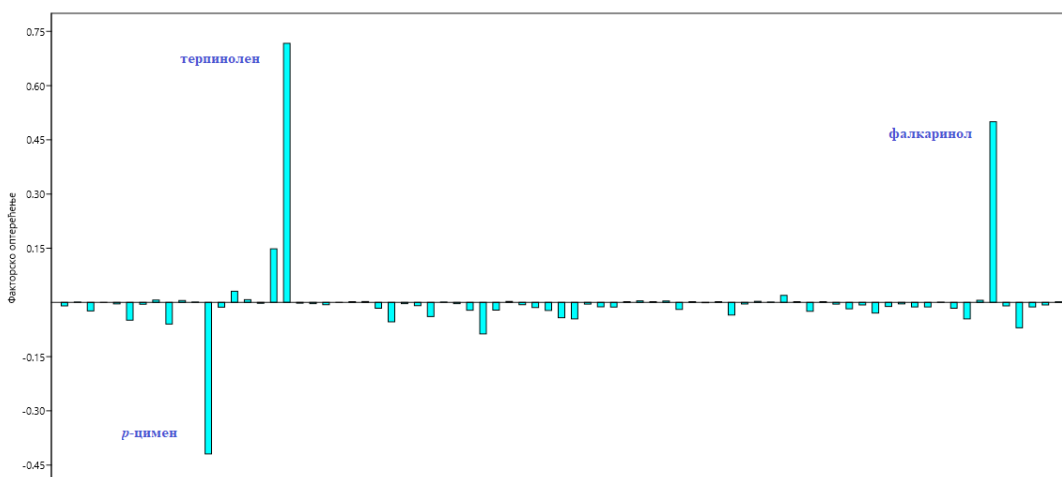
Слика 19. Резултати *PCA* анализе етарских уља изолованих из различитих биљних органа *S. gracile* представљени у форми бишлота са састојцима са највећим оптерећењем

PC1 компонента је одговорна за 80,95% варијација у хемијском саставу етарских уља *S. gracile*. Састојци са најзначајнијим факторским оптерећењем на *PC1* оси су позитивно корелисани терпинолен и негативно корелисани фалкаринол (Слика 20).



Слика 20. Факторско оптерећење на *PC1* оси компоненти које улазе у састав етарских уља изолованих из различитих биљних органа *S. gracile*

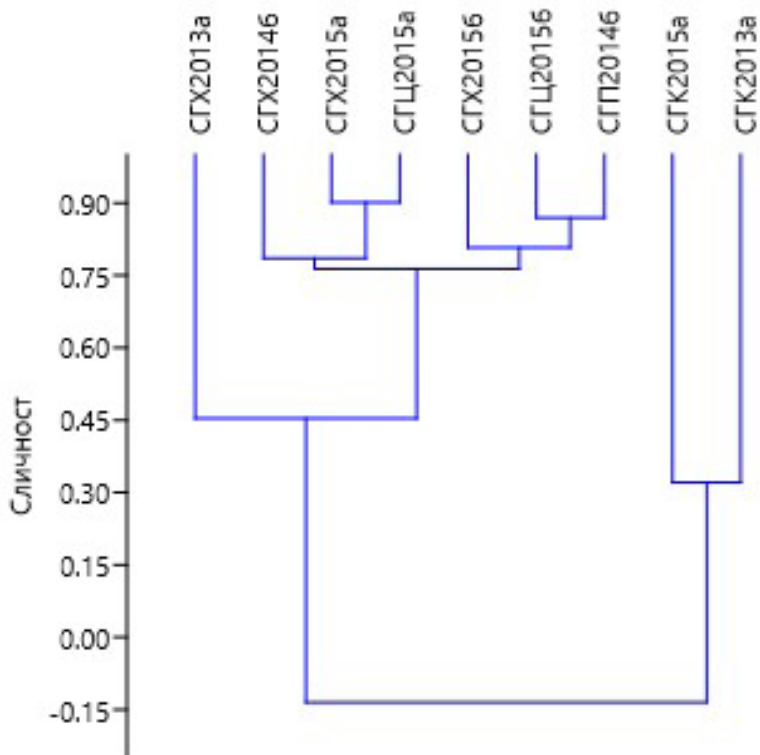
На *PC2* компоненти која је одговорна за 13,43% варијација у хемијском саставу највеће факторско оптерећење имају позитивно корелисани терпинолен и фалкаринол, као и негативно корелисани *p*-цимен (Слика 21).



Слика 21. Факторско оптерећење на *PC2* оси компоненти које улазе у састав

Уочава се већа сличност етарских уља изолованих из надземних у односу на подземне биљне органе. Етарско уље изоловано из корена са ознаком СГК2015а се на графику посебно издваја захваљујући изузетно високом садржају фалкаринола.

Ово раздвајање је визуелно уочљивије на дендограму последије спроведене клас-тер анализе (Слика 22), где су узорци етарских уља разврстани у два велика кластера. Један кластер обухвата узорке изоловане из подземних биљних органа, а други из надземних. У оквиру главних кластера формиран су подкластери који потврђују налазе *РСА* анализе. Раздвајање етарских уља хербе на узорке са природног станишта које карактерише нижи ниво терпинолена и γ -терпинена, а виши ниво *p*-цимена и узорке гајене биљке условљен је пре свега фенофазом у којој је биљни материјал прикупљан.



Слика 22. Дендограм добијен *UPGMA* анализом заснован на матрици сличности између анализираних узорака етарских уља *S. gracile*

4.2.4. Антирадикалска активност одабраних етарских уља изолованих из *S. gracile*

Антирадикалска активност етарских уља изолованих из *S. pallasii* и *S. gracile* је тестиран помоћу *DPPH* методе. У овом тесту добијене су вредности изражене као IC_{50} приказане у Табели 19.

Табела 19. DPPH антирадикалска активност (IC_{50}) етарских уља изолованих из различитих делова *S. pallasii*

Биљна врста	Биљни орган	Узорак	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	L-аскорбинска киселина ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. gracile</i>	Корен	СГК2015а	72,9	4,54
	Херба	СГХ2015а	78,6	
	Плод	СГП2014б	204,5	

Добијене IC_{50} вредности неутрализације DPPH за етарско уље *S. gracile* су у распону од 72,9-204,5 $\mu\text{g/ml}$. Ови резултати указују на значајнију антиоксидативну активност етарског уља ове биљне врсте у односу на *S. pallasii*. IC_{50} вредности етарског уља корена (СГК2015а) и хербе (СГХ2015а) *S. gracile* су веома блиске, али носиоци антирадикалске активности су једињења различитих хемијских класа. У уљу корена то је најзаступљенија компонента полиацетилен фалкаринол који је за разлику од етарског уља *S. pallasii* овде далеко најзаступљенија компонента (202).

4.2.5. Антимикробна активност одабраних етарских уља изолованих из *S. gracile*

Антимикробна активност етарских уља изолованих из различитих органа *S. gracile* прикупљеног у јулу 2015. год. на природном станишту анализирана је микродилуционом методом на седам стандардних сојева бактерија и два соја гљивица *C. albicans*. Резултати антимикробне активности су приказани у Табели 20.

Табела 20. Антимикробна активност тестираних узорка етарског уља *S. gracile*

	Микроорганизам	ATCC	<i>S. gracile</i>			Ампицилин	Амикацин	Нистатин
			Корен (СГК2015а)	Херба (СГХ2015а)	Цваст (СГЦ2015а)			
Gram (+)	<i>S. aureus</i>	25923	62,5	>500	>500	0,5	2,0	н.т.
	<i>E. faecalis</i>	29212	>500	>500	>500	0.5	н.т.	н.т.
	<i>B. subtilis</i>	6633	>500	>500	>500	н.т.	н.т.	н.т.

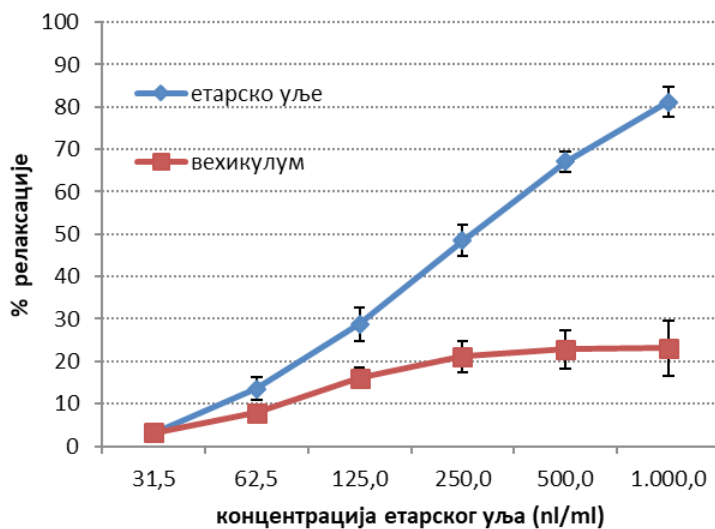
Табела 20. Антимикробна активност тестираних узорака етарског уља *S. gracile*- НАСТАВАК

Грам (-)	<i>E. coli</i>	25922	>500	500	500	2,0	5,0	н.т.
	<i>K. pneumoniae</i>	13883	>500	>500	>500	4,0	н.т.	н.т.
	<i>S. abony</i>	*	>500	>500	>500	н.т.	н.т.	н.т.
	<i>P. aeruginosa</i>	27853	>500	>500	>500	3,0	0,5	н.т.
Гљивице	<i>C. albicans</i>	10259	>500	>500	>500	н.т.	н.т.	3,0
	<i>C. albicans</i>	10231	>500	>500	>500	н.т.	н.т.	5,0

н.т.- није тестирано; **Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Abony* NCTC 6017

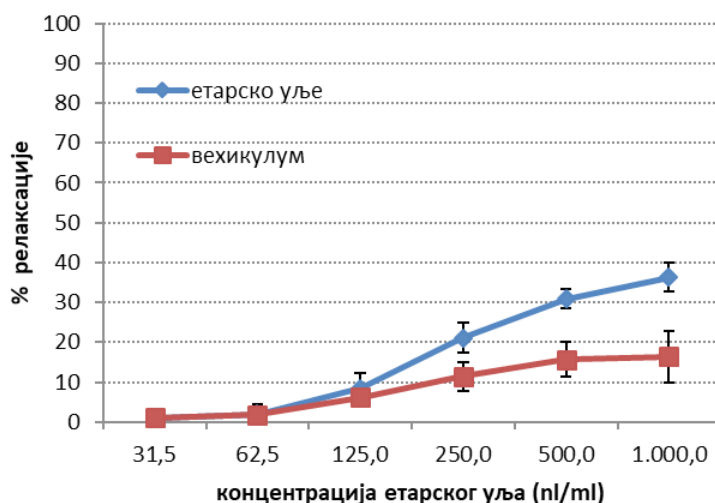
4.2.6. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља изолованих из *S. gracile*

Етарско уље хербе *S. gracile* (СГХ2013а) је довело до дозно-зависне релаксације контракције илеума узроковане високим концентрацијама K^+ ($C_{KCl}=80mM$). Концентрација уља која узрокује 50% инхибиције контракције је 271,4 nl/ml.



Слика 23. Спазмолитички ефекат растућих концентрација етарског уља хербе *S. gracile* (СГХ2013а) на изоловани илеум пацова који је претходно контрахован додатком *KCl*

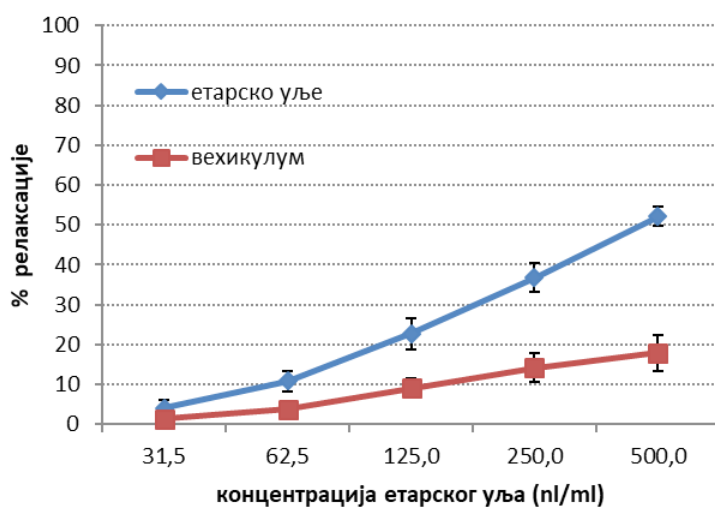
Етарско уље корена *S. gracile* (СГК2013а) у тестираним концентрацијама није довело до 50% инхибиторног ефекта. Максимална тестирана концентрација етарског уља од 1000 nl/ml узроковала је 36,33% релаксантног ефекта у односу на иницијални контрактилни ефекат *KCl* (за који је постављена вредност 100%).



Слика 24. Спазмолитички ефекат растућих концентрација етарског уља корена *S. gracile* (СГК2013а) на изоловани илеум пацова који је претходно контрахован додатком *KCl*

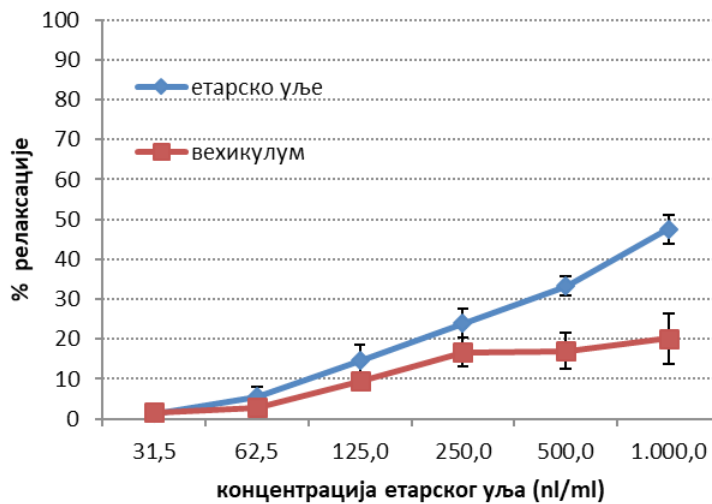
4.2.7. Вазорелаксантна активност одабраних етарских уља изолованих из *S. gracile*

Етарско уље хербе *S. gracile* (СГХ2014б) тестирано у концентрацијама од 31,5-500 nl/ml је показало далеко слабији вазорелаксантни ефекат од етарског уља *S. pallasii* изолованог из истих биљних органа. IC_{50} вредност вазорелаксантног ефекта износи 466,96 nl/ml.



Слика 25. Релаксација изоловане мезентеричне артерије пацова, која је претходно контрахована додатком фенилефрина, под утицајем етарског уља херба *S. gracile*

Иако и у овом уљу преовлађују монотерпенска једињења, очито квалитативне разлике утичу на ефекат вазорелаксације. *p*-Цимен, као једна од главних компоненти у етарском уљу хербе је дозно-зависно релаксирао изоловану аорту пацова преконтраховану фенилефрином (203). У тестираним концентрацијама од 31,5-1000 nl/ml етарско уља корена *S. gracile* (СГК2013а) није довело до ефекта вазорелаксације од 50%. Иако је уочен дозно-зависни ефекат, са концентрацијом од 1000 nl/ml ефекат вазорелаксације је износио 47,5%.



Слика 26. Релаксација изоловане мезентеричне артерије пацова, која је претходно контрахована додатком фенилефрина, под утицајем етарског уља корена *S. gracile*

С обзиром да најзаступљенија компонента фалакринол (38,8%) поседује слабо вазорелаксантно деловање, а да за остале заступљеније компоненте не постоје литературни подаци о вазорелаксантном деловању, вероватно и укупни вазорелаксантни ефекат потиче од фалкаринола (204).

4.2.8. Анализа молекуларног докинга компонената одабраних етарских уља изолованих из *S. gracile* са *ACE*

Анализа молекуларног докинга је показала да 11 компоненти присутних у овом уљу у интеракцији са *ACE* рецептором гради јаче или комплексе исте јачине као стандард

РЕЗУЛТАТИ

каптоприл. Према заступљености ових компоненти очекивани редослед *ACE* инхибиторне активности би био следећи: етарско уље корена (93,6%) > етарско уље плода (9,3%) > етарско уље хербе (3,7%). *In vitro* резултати су показали да је активније етарско уље плода у односу на корен. С обзиром да се висок проценат *ACE* инхибиторних компоненти етарског уља корена превасходно заснива на присуству једне компоненте (фалкаринола), могло би се претпоставити да су главни носиоци *ACE* инхибиторне активности сесквитерпенска једињења.

Табела 21. Састојци етарских уља *S. gracile* са вредностима енергије везе (kcal/mol) у комплексу са *ACE* истим или нижим од стандарда капгоприла

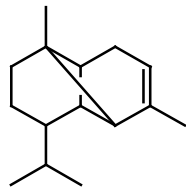
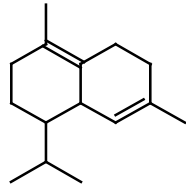
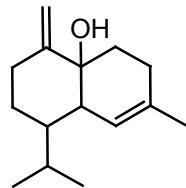
	Компонента	Енергија везе (kcal/mol)	Формула	Молекулска маса	Број могућих акцептора водоничне везе	Број могућих донора водоничне везе	MLOGP*	ГИ апсорпција	Број прекршених Липински правила	Биорасположивост
1	α -Копаен	-6,9	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	5,65	Ниска	1	0,55
2	δ -Кадинен	-6,9	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
3	Мурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	-6,9	$C_{15}H_{24}O$	220,35	1	1	3,56	Висока	0	0,55
4	β -Бисаболен	-6,7	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	4,53	Ниска	1	0,55
5	β -Куркумен	-6,7	$C_{10}H_{16}$	136,23	0	0	3,27	Ниска	0	0,55
6	(+)- β -Барбаген	-6,6	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	5,65	Ниска	1	0,55
7	α -Куркумен	-6,6	$C_{15}H_{22}$	202,34	0	0	5,75	Ниска	1	0,55
8	Кариофилен	-6,6	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	4,63	Ниска	1	0,55
9	Гермакрен <i>D</i>	-6,6	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	4,53	Ниска	1	0,55
10	Фалкаринол (панаксинол)	-6,0	$C_{17}H_{24}O$	244,37	1	1	4,26	Висока	1	0,55
11	β -Фарнезен	-6,0	$C_{15}H_{24}$	204,35	0	0	4,84	Ниска	1	0,55
	Каптоприл	-6,0	$C_9H_{15}NO_3S$	217,29	4	1	0,45	Висока	0	0,56

*MLOGP-партициони коефицијент октанола/вода супстанце израчунао по методи коју је описао Moriguchi (198)

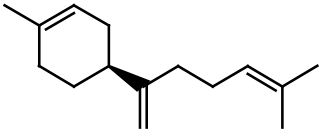
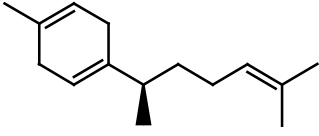
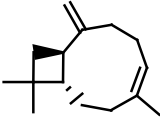
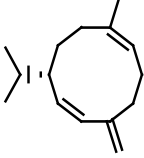
РЕЗУЛТАТИ

Анализом интеракција компоненти које су по резултатима молекуларног докинга градиле стабилније комплексе са рецептором (*ACE*) од каптоприла, уочавамо да ниједна од компоненти не интерагује водоничним везама са рецептором. Стабилизације комплекса су углавном остварене преко π -алкил типа интеракција.

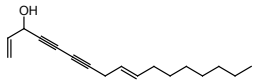
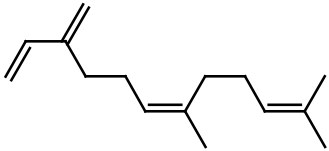
Табела 22. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. gracile* и *ACE*

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 α -Копаен	<i>HIS353</i>	3,92	π - σ
	<i>PHE457</i>	3,92	π - σ
	<i>ALA354</i>	5,1	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,6	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,21	π -Алкил
	<i>HIS353</i>	4,44	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	5,4	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,2	π -Алкил
	<i>HIS513</i>	4,79	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,13	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,02	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,06	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	5,32	π -Алкил
<i>PHE527</i>	4,62	π -Алкил	
 δ -Кадинен	<i>PHE457</i>	3,97	π - σ
	<i>HIS383</i>	3,99	π - σ
	<i>VAL380</i>	5,14	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,27	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,35	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	5,03	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,76	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,89	π -Алкил
 Мурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	<i>ALA354</i>	4,27	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,5	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,55	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,88	Алкил
	<i>HIS353</i>	4,31	π -Алкил
	<i>HIS383</i>	4,46	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,78	π -Алкил
	<i>PHE457</i>	4,39	π -Алкил
	<i>TYR523</i>	4,65	π -Алкил
	<i>PHE527</i>	4,73	π -Алкил

Табела 22. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. gracile* и ACE - НАСТАВАК

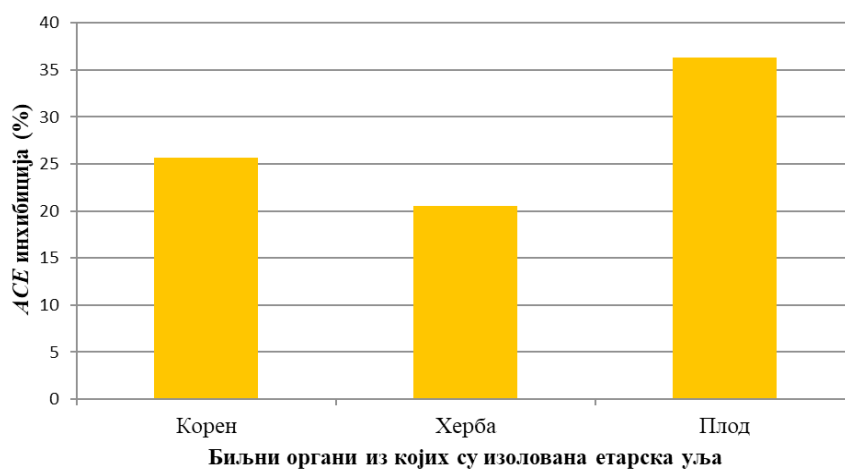
Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 <p>β-Бисаболен</p>	<i>HIS353</i>	3,76	π-σ
	<i>PHE457</i>	3,87	π-σ
	<i>ALA354</i>	5,02	Алкил
	<i>ALA354</i>	3,78	Алкил
	<i>VAL380</i>	4,37	Алкил
	<i>HIS353</i>	5,23	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,34	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,75	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	5,09	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,56	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,65	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,73	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	5,05	π-Алкил
 <p>β-Куркумен</p>	<i>ALA354</i>	4,3	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,82	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,22	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,08	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,80	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,76	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,66	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	5,01	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,83	π-Алкил
	<i>ALA354</i>	4,86	π-Алкил
	<i>VAL380</i>	4,41	π-Алкил
 <p>Кариофилен</p>	<i>HIS383</i>	3,97	π-σ
	<i>VAL380</i>	5,45	Алкил
	<i>VAL380</i>	5,25	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,87	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,77	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,25	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,59	π-Алкил
 <p>Гермакрен D</p>	<i>VAL380</i>	4,03	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,24	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,14	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	4,65	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	5,02	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,81	π-Алкил
	<i>PHE527</i>	4,85	π-Алкил

Табела 22. Анализа *in silico* интеракција састојака етарског уља *S. gracile* и *ACE* - *НАСТАВАК*

Компонента	Аминокиселински остатак	Дужина везе (Å)	Тип интеракција
 Фалкаринол (панаксинол)	<i>VAL380</i>	3,75	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,16	π-Алкил
 β-Фарнезен	<i>VAL380</i>	5,04	Алкил
	<i>VAL380</i>	3,91	Алкил
	<i>HIS383</i>	4,60	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,38	π-Алкил
	<i>HIS383</i>	4,37	π-Алкил
	<i>PHE457</i>	5,20	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,51	π-Алкил
	<i>TYR523</i>	4,71	π-Алкил
<i>PHE527</i>	5,08	π-Алкил	

4.2.9. *ACE* инхибиторна активност одабраних етарских уља *S. gracile*

За разлику од узорака *S. pallasii* етарска уља *S. gracile* у тестираном опсегу концентрација (0,0625-1,00 mg/ml) нису довела до 50 % инхибиције *ACE*. При концентрацији од 1 mg/ml највиши проценат инхибиције од 36,4% је забележен код етарског уља плода *S. gracile*, а затим следе етарска уља корена и хербе са 25,7% и 21,0%, редом (Слика 27).



Слика 27. *ACE* инхибиција етарских уља (1 mg/ml) изолованих из различитих билних органа *S. gracile*

ДИСКУСИЈА

5.1. Анализа састава етарских уља изолованих из *S. pallasii*

Прегледом литературних података о саставу етарских уља изолованих из различитих органа врста рода *Seseli* (Табела 3) уочава се да постоје разлике у најзаступљенијим састојцима код сваке врсте. Уопштено можемо закључити да се етарска уља изолована из надземних делова одликују високим садржајем монотерпенских и сесквитерпенских једињења, док у етарским уљима подземних биљних органа преовлађују нетерпенски састојци. Овде се посебно истиче полиацетилен фалкаринол који чини највећи део етарског уља изолованог из корена *S. rigidum* (134). Од појединачних састојака посебно се издваја α -пинен који је често главна компонента етарских уља из надземних делова различитих *Seseli* врста.

Када говоримо о врстама испитиваним у оквиру ове дисертације, у етарским уљима изолованим из различитих органа врсте *S. pallasii* укупно је идентификовано 185 компонената, што чини 90,5-99,9 % анализираних етарских уља. Анализом података из Табеле 3, закључено је да су монотерпенска једињења чине 19,3-98,1% етарских уља изолованих из надземних делова *Seseli* врста, док су у етарским уљима подземних делова ова једињења заступљена у распону од 3,4-19,6% укупног етарског уља.

Резултати анализе састава за етарска уља изолована из корена и ризома *S. pallasii* су показали високу заступљеност нетерпенских једињења. Главни састојци присутни у свим узорцима су засићени угљоводоници: *n*-нонан (14,1-56,3%) и *n*-ундекан (20,1-29,8%). Од терпенских састојака значајно је присуство (*Z*)- β -оцимена који је осим у узорку из 2013. год. детектован у свим осталим узорцима у количини од 0,8-12,4%. Прегледом литературе установљено је да, осим за врсту *S. rigidum*, не постоје подробни подаци о хемијском саставу етарског уља подземних органа врста рода *Seseli*. Поређењем добијених резултата са резултатима хемијске анализе етарских уља изолованих из врсте *S. rigidum* не могу се установити очигледне сличности. Главни састојак етарских уља изолованих из врсте *S. rigidum* из Србије и Бугарске је полиацетилен фалкаринол чији садржај варира до чак 88,8% укупне количине узорка из Србије (133, 134). Добијени резултати за анализиране узорке *S. pallasii* су, осим у узорку СПК20136

показали присуство овог полиацетилена али у значајно мањој количини од оне присутне код врсте *S. rigidum*. Највећи садржај фалкаринола је забележен у узорку изолованом из ризома *S. pallasii* (11,2%).

Постоји више литературних података о саставу етарских уља изолованих из надземних делова различитих *Seseli* врста у односу на етарска уља изолована из подземних биљних органа (Табела 3). Поред разлика у главним састојцима од врсте до врсте, могу се уочити и одређене сличности састава етарског уља *S. pallasii* и неких врста из овог рода. У погледу најзаступљенијих хемијских класа може се констатовати да етарско уље надземних делова различитих *Seseli* врста карактерише висок садржај терпенских састојака и то пре свега монотерпенских угљоводоника. Са аспекта најзаступљенијих појединачних компоненти у етарским уљима надземних делова сличности између *S. pallasii* и других врста се пре свега огледају у високом садржају α -пинена. Овај монотерпенски угљоводоник представља главну компоненту етарских уља изолованих из надземних делова: *S. campestre*, *S. peucedanoides* и *S. rigidum* (106, 116, 117, 129, 136). Етарско уље изоловано из надземних делова врсте *S. tortuosum* из Турске и Ирана такође садрже α -пинен као најзаступљенију компоненту, док је у истој врсти из Португала у етарском уљу надземних делова доминантно заступљен β -пинен (141-143).

Највећи принос етарских уља забележен је код плода *S. pallasii*. Међутим анализом хемијског састава ових етарских уља идентификован је најмањи број компоненти у односу на етарска уља подземних делова и хербе. Етарско уље плода карактерише висок садржај монотерпенских једињења који прелази 90% са учешћем α -пинена као појединачне најзаступљеније компоненте од преко 80%. Поређењем хемијских састава етарских уља плода *S. pallasii* и других *Seseli* врста уочавамо сличности са врстама: *S. campestre* и *S. rigidum* код којих је такође најзаступљенија компонента α -пинен (117, 138). Етарска уља плода *S. globiferum*, *S. libanotis*, *S. resinosum* и *S. tortuosum* као и анализирани узорке *S. pallasii* карактерише висока заступљеност монотерпенских угљоводоника али са различитим најзаступљенијим компонентама (118, 126, 130) .

Детаљнија мултиваријантна статистичка анализа сличности и веза анализираних узорака показала је да постоји јасна разлика хемијског састава етарских уља у

односу на биљни орган из кога су изоловани. На *PCA* биplotу (Слика 6) већ на оси прве главне компоненте (*PC1*) (која је одговорна за 80,31% варијанси) уочава се јасно раздвајање узорака према биљном органу из кога су изоловани. Појединачне компоненте са највећим факторским оптерећењем ($>0,75$) које значајно доприносе овом раздвајању су позитивно корелисани: α -пинен на *PC1* оси и *n*-нонан на другој оси главне компоненте (*PC2*). *PCA* анализа је показала да су састави етарских уља *S. pallasii* доминантно условљени пореклом биљног органа из ког су изоловани.

Сprovedена кластер анализа је такође показала раздвајање узорака на основу биљних органа из којих су изоловани. На добијеном дендограму (Слика 7) се види раздвајање свих анализираних узорака на два велика кластера, од којих један садржи узорке изоловане из надземних делова хербе и плода, а други узорке изоловане из подземних делова корена и ризома *S. pallasii*. У оквиру кластера који садржи узорке из надземних органа даље се раздвајају подкластери који показују већу међусобну сличност узорака плода у односу на узорке из хербе. Оваква хемијска подела је заснована на већем присуству монотерпенских угљоводоника, пре свега α -пинена чији садржај износи чак 82,2-87,4 % укупног уља изолованог из плодова. У оквиру другог кластера који обухвата узорке подземних биљних органа хемијска диференцијација је заснована на количини угљоводоника *n*-ундекана и *n*-нонана као најзаступљенијих појединачних компоненти. Приметно је раздвајање узорака према периоду развоја биљке, па су тако по сличности раздвојени узорци прикупљени у фази цветања од оних прикупљених у фази плодоношења.

Узорци етарског уља изолованог из подземних делова *S. pallasii* садрже полиацетилен фалкаринол, као и неки узорци етарских уља изолованих из хербе. У надземним деловима присуство овог полиацетилена је карактеристично за биљни материјал у ранијим вегетативним фазама развоја, што је у складу са заштитном улогом ових једињења

5.1.1. Анализа састава етарских уља изолованих из *S. gracile*

У различитим биљним органима (корен, херба, цваст и плод) *S. gracile* идентификовано је 78 компоненти, што чини 91,3-99,0 % укупног етарског уља. Ово су први резултати хемијске анализе састава етарског уља ове биљне врсте.

Резултати хемијске анализе етарских уља изолованих из подземних органа *S. gracile* су показала доминантно присуство нетерпенских једињења, пре свега полиацетилена фалкаринола. Узорак етарског уља изолованог из материјала прикупљеног 2015. год. је садржао 87,0% овог полиацетиленског једињења. Као појединачне компоненте поред најзаступљенијег фалкаринола присутни су још: алдехиди *n*-октанал (10,1% и 0,5%) и (*E,E*)-2,4-декадиенал (8,8% и 0,5%), као и сесквитерпен *ar*-куркумен (6,2% и 1,5%). Поређењем са етарским уљима изолованим из других *Seseli* врста уочавамо сличности са етарским уљима изолованим из врсте *S. rigidum* коју такође карактерише висок садржај фалкаринола.

Доминантна хемијска класа једињења у етарском уљу из надземних делова *S. gracile* су монотерпенски угљоводоници чији је садржај у херби 45,2-93,0%. Најзаступљеније појединачне компоненте у етарском уљу надземних делова су терпинолен (6,1-57,5%), γ -терпинен (3,3-23,0%) и *p*-цимен (1,3-25,2%).

Поређењем састава етарских уља хербе *S. gracile* са другим етарским уљима изолованим из надземних делова различитих *Seseli* врста можемо да констатујемо да најзаступљенија компонента терпинолен није присутна ни у једном до сада анализираном етарском уљу. Одређене сличности можемо да уочимо само када је у питању γ -терпинен, друга најзаступљенија компонента који је детектован и у етарском уљу изолованом из листа *S. bosconi* subsp. *praecox* у количини од 4,4% (114).

У односу на етарска уља изолована из хербе *S. gracile* етарска уља цвасти и плода карактерише још виши садржај монотерпенских угљоводоника који се креће у опсегу од 95,0-97,6% у узорцима из цвасти и 91,6% у узорцима из плода. И ова етарска уља представљају смеше терпинолена (26,8-51,6%), γ -терпинена (13,7-24,2%) и *p*-цимена (4,1-7,7%) као главних компоненти. Поред ових набројаних у етарском уљу плода *S. gracile* су у значајним количинама присутни и α -пинен (9,6%) и β -пинен (7,6%).

Поређењем ових етарских уља са етарским уљима изолованим из плода и цвасти других *Seseli* врста уочавамо одређене сличности. Ове сличности се као и у случају етарских уља изолованих из хербе *S. gracile* огледају пре свега у заступљености γ -терпинена и *p*-цимена. γ -Терпинен је детектован у етарским уљима плода *S. petraeum* (11,3%) *S. globiferum* (6,6-7,7%) и *S. rigidum* (5,5%) (111, 118, 132). С обзиром да су анализирани састојци етарског уља зелених и

зрих плодова *S. globiferum* уочавамо да зрењем долази до пада концентрације γ -терпинена. Осим у етарском уљу плода *S. rigidum*, γ -терпинен је детектован и у етарском уљу изолованом из штитова са цвастима (6,0%). У плоду врсте *S. libanotis* subsp. *libanotis* из Пољске детектовано је присуство *p*-цимена (7,3%) као једне од главних компонената етарског уља (126).

Мултиваријантна статистичка анализа је као и код узорака *S. pallasii* потврдила варијабилност хемијског састава етарских уља у односу на биљни орган из кога су изоловани. На *PCA* биплоту (Слика 19) већ на оси прве главне компоненте (*PC1*) (која је одговорна за 80,95% варијанси) уочава се јасно раздвајање узорака према пореклу биљног органа из кога су изоловани. Појединачне компоненте са највећим факторским оптерећењем које значајно доприносе овом раздвајању су позитивно корелисани терпинолен и негативно корелисани фалкаринол на *PC1* оси и позитивно корелисани терпинолен и фалкаринол, као и негативно корелисани *p*-цимен на *PC2* оси. *PCA* анализа је показала да су састави етарских уља *S. gracile* доминантно условљени биљним органом из ког су изоловани.

На дендограму добијеном кластер анализом (Слика 22) види се раздвајање свих тестираних узорака на два велика кластера, од којих један садржи узорке изоловане из надземних делова, а други узорке изоловане из подземних делова *S. gracile*. У оквиру кластера који садржи узорке из надземних органа даље се раздвајају подкластери који показују утицај фенофазе на садржај главних компоненти терпинолена, γ -терпинена и *p*-цимена. Утицај станишта коришћеног биљног материјала на варијације у хемијском саставу је мањи од утицаја фенофазе.

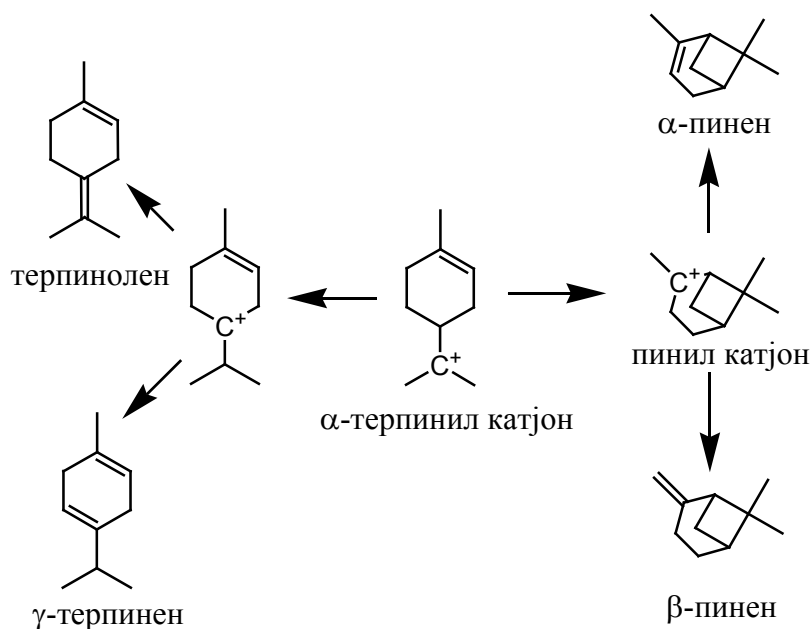
5.1.2. Упоредна анализа састава етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Поређењем састава етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*, уочавамо да су монотерпенски угљоводоници доминантна класа једињења у етарском уљу изолованом из надземних биљних делова, док је у подземним органима ова хемијска класа једињења значајно мање заступљена. Анализом најзаступљенијих појединачних компоненти етарског уља надземних биљних органа виде се значајне квалитативне разлике. У етарском уљу надземних делова *S. pallasii* најзаступљенија монотерпенска компонента и уопште је α -пинен, док су то код *S. gracile* терпинолен,

γ -терпинен и *p*-цимен. Према квалитативном профилу етарско уље надземних делова *S. pallasii* показује веће сличности са неким другим врстама овог рода као што су нпр. *S. rigidum* и , где је α -пинен доминантна компонента етарског уља (106).

γ -Терпинен је у значајнијем проценту заступљен у надземним деловима *S. petraeum* и *S. globiferum*, док је терпинолен углавном мање присутан и према литературним подацима *S. gracile* је једина врста рода која га садржи као најзаступљенију компоненту надземних биљних делова (111, 119).

И поред ових очигледних квалитативних разлика постоји веза између наведених једињења преко биосинтетских путева у биљним ткивима. Откриће *Rohmer*-а и *Arigoni*-ја, да се изопренске јединице поред мевалонатног могу синтетисати и другим независним и просторно одвојеним биосинтетским путем (метилеритритол фосфатним путем) указала је на већу повезаност неких монотерпенских једињења (205). На **Слици 28** се види да монотерпени терпинолен, γ -терпинен и α -пинен који су главни састојци етарских уља надземних делова испитиваних врста *S. pallasii* и *S. gracile* имају заједничког биосинтетског претходника (α -терпинил ацетат).



Слика 28. Заједнички биосинтетски прекурсор монотерпена терпинолена, γ -терпинена, α -и β -пинена (206)

5.2. Фармаколошка активност етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Након спроведене анализе састава етарских уља изолованих из обе испитиване *Seseli* врсте, извршена је фармаколошка карактеризација одабраних узорака етарских уља. На основу резултата састава и прегледом литературе посебна пажња је посвећена фармаколошким активностима које би указале на потенцијално корисно деловање на кардиоваскуларни систем.

У оквиру ове дисертације тестирана је *in vitro* антирадикалска, антимикробна, спазмолитичка, вазорелаксантна и ангиотензин-конвертујући ензим (*ACE*) инхибиторна активност етарских уља изолованих из различитих биљних органа врста *S. pallasii* и *S. gracile*.

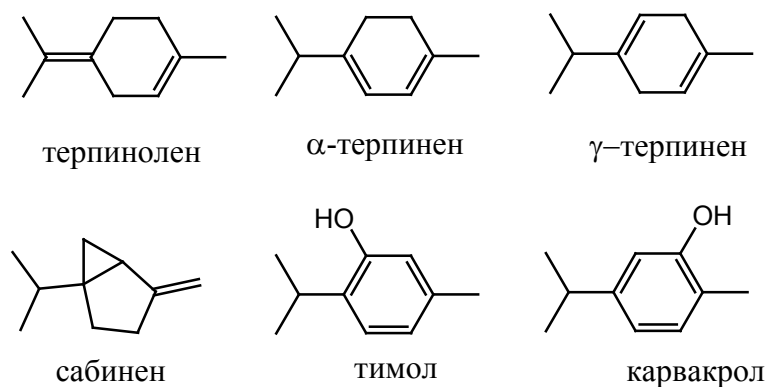
5.2.1. Антирадикалска активност одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Различити кисеонични слободни радикали као што су супероксидни анјон (O_2^-) и хидроксилни радикал ($HO\bullet$) настају метаболичким процесима у људском организму. Ови радикали чине део тзв. *ROS* (*reactive oxygen species*) система који обавља неке важне улоге у организму у процесима ћелијске сигнализације, пролиферације и диференцијације (207). С обзиром да су сви слободни радикали јаки оксиданси, њихово прекомерно стварање може довести до штетног деловања. Организам поседује већи број заштитних антиоксидативних ензима и молекула организованих у један сложени систем да до овога не дође, али понекад ни овај систем (из различитих разлога) није довољан. Када слободни радикали превладају овај ендогени заштитни систем тада говоримо о оксидативном стресу (208).

Од када је стање оксидативног стреса повезано са развојем бројних обољења велика пажња је усмерена и на антиоксидативну активност супстанци биљног порекла (209).

Истраживања бројних аутора су проучавала антиоксидантни потенцијал етарских уља изолованих из бројних биљних врста. Резултати ових истраживања су показала да терпенске компоненте које су најчешће главни састојци етарских уља имају добар антирадикалски потенцијал. Опсежно истраживање на преко

100 терпенских састојака етарских уља које су спровели *Ruberto* и *Baratta* (2000) показало је да по антирадикалској активности предњаче монотерпенски угљоводоници и оксидовани монотерпени са фенолном функционалном групом (Слика 29).



Слика 29. Структуре монотерпенских једињења са потврђеном антирадикалском активношћу

Сесквитерпенска једињења су показала мању активност, док су само оксидовани сесквитерпени са алилном алкохолном групом показали значајнију антирадикалску активност (210). Неки монотерпени као што су: цитрал, карвон, мирцен, γ -терпинен и пулегон веома брзо врше неутрализацију *DPPH*.

Анализом структуре и активности установљена је веза између присуства двоструке везе у структури и активности неутрализације *DPPH*. Присуство коњуговане двоструке везе у структури за последицу је имало брзо реакцију неутрализације слободног радикала где је плато достигнут већ после неколико минута реакције. Код цикличних монотерпена установљено је да присуство 1,4 циклохексадиенског дела структуре повећава антирадикалску активност (211).

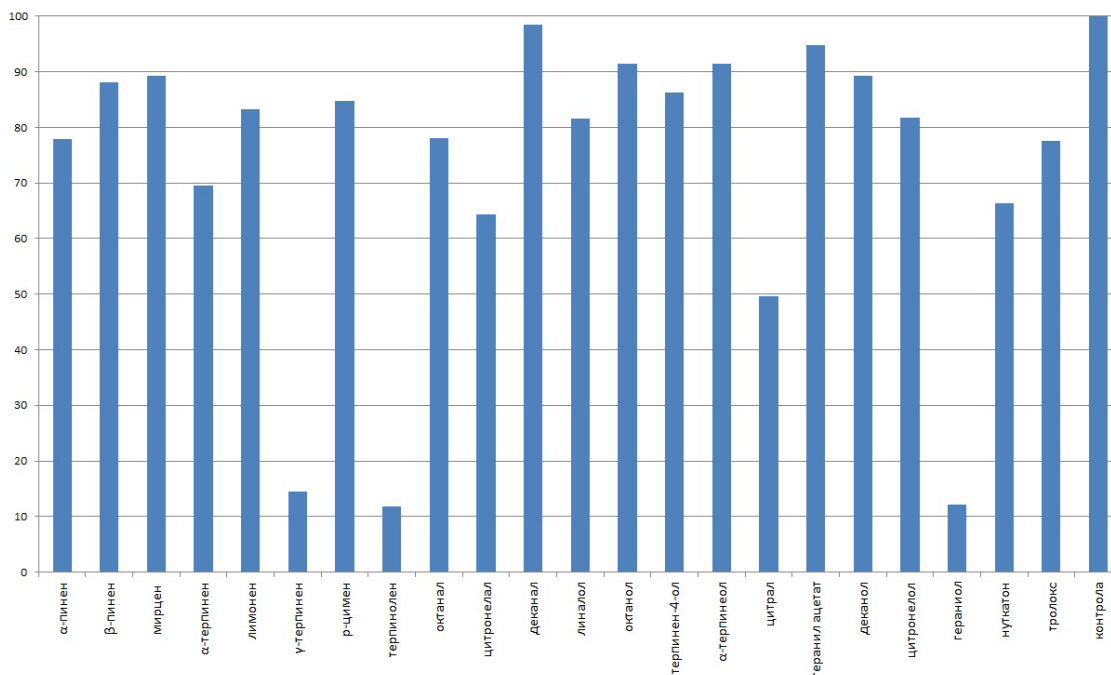
До сада спроведена истраживања антирадикалске активности етарских уља изолованих из *Seseli* врста су показала слаб антирадикалски потенцијал тестираних узорака.

Резултати испитивања антирадикалске активности добијени за етарска уља изолована из *S. pallasii* су у сагласности са ранијим испитивањима способности

неутрализације *DPPH* етарског уља исте врсте прикуљене на другом географском станишту. Потврђена је најизраженија антирадикалска активност узорка етарског уља изолованог из подземних биљних органа (192). Наш тестирани узорак етарског уља корена (СПК2013б) *S. pallasii* је показао нешто израженију антирадикалску активност према литературном податку, у ком је тестиран узорак *S. pallasii* који у свом саставу није садржао фалкаринол. С обзиром да је фалкаринол носилац антирадикалске активности и у етарском уљу *S. rigidum* и *Eryngium triquetrum* ове разлике су очекиване (202, 212).

У етарском уљу надземних делова доминира α -пинен који поседује веома слабу активност када је неутрализација *DPPH* радикала у питању, што је својствено и неким другим монотерпенима као што су: *p*-цимен, еукалиптол, ментол и терпинене-4-ол (211). Добијени резултати антирадикалске активности етарског уља надземних биљних делова *S. pallasii* су у складу и са ранијим испитивањима, која су показала ниску антирадикалску активност етарског уља изолованог из цветова *S. rigidum* (IC_{50} =257,51 mg/ml) који такође има висок садржај монотерпена и α -пинен као најзаступљенију компоненту (132).

Добијене IC_{50} вредности неутрализације *DPPH* за етарско уље *S. gracile* су у распону од 72,9-204,5 μ g/ml. IC_{50} вредности добијене за етарска уља корена и хербе *S. gracile* су веома блиске, али су према резултатима анализе састава носиоци антирадикалске активности једињења различитих хемијских класа. У уљу корена то је вероватно најзаступљенија компонента полиацетилен фалкаринол (202). У надземним деловима носиоци антирадикалске активности су и најзаступљеније компоненте γ -терпинен и терпинолен. Утицај ова два циклична монотерпена је подједнак јер иако γ -терпинен поседује 1,4 циклохексанску структуру и терпинолен поседује коњуговани систем двоструких веза што омогућава значајну стабилизацију радикала преко делокализације електрона. Ово је потврђено и *in vitro* тестирањем *DPPH* антирадикалске активности 21 најзаступљеније компоненте цитрусних етарских уља **Слика 30** (213).



Слика 30. Односи количина неинхибираног *DPPH* радикала након реакције неутрализације 21 компоненте цитрусних етарских уља (213)

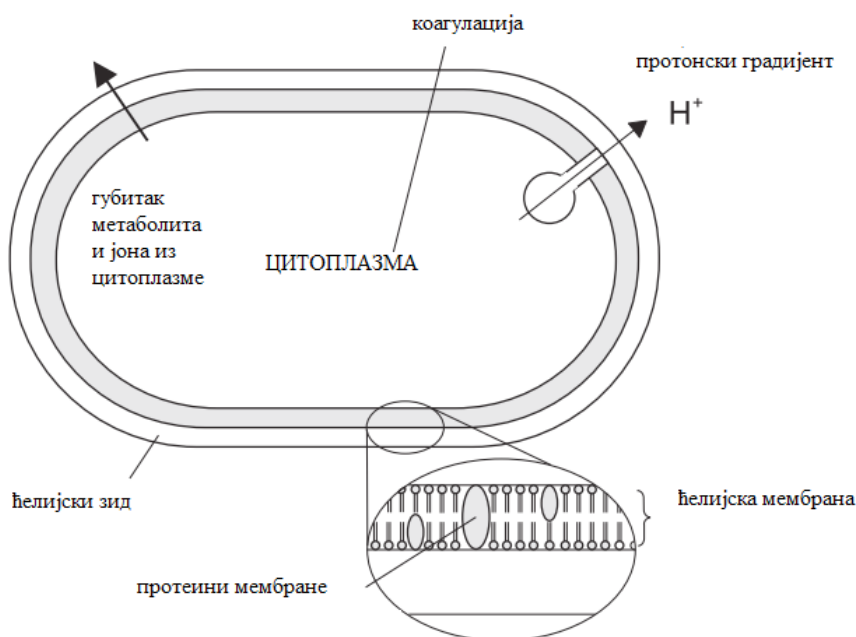
С обзиром на резултате хемијског састава одабраних узорака чији је антирадикалски капацитет тестиран и према доступним литературним подацима, очекивана је боља антирадикалска активност узорака *S. gracile* у односу на *S. pallasii*. Добијени резултати указују на значајнију антиоксидативну активност етарског уља биљне врсте *S. gracile* у односу на *S. pallasii* чиме су потврђена ова очекивања. У надземним деловима код обе врсте доминирају монотерпенски угљоводоници, али су пресудне разлике у најзаступљенијим компонентама. Циклични монотерпени терпинолен и γ -терпинен, чија је антирадикалска активност већ раније потврђена главни су носиоци активности етарских уља изолованих из надземних делова *S. gracile* (213).

У поређењу са позитивном контролом *L*-аскорбинском киселином (4,54 $\mu\text{g/ml}$) тестирана етарска уља *S. gracile* су показала умерену, а етарска уља *S. pallasii* слабу антирадикалску активност.

5.3. Антимикробна активност одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Фамилија Ариасеае је извор бројних врста које се користе у исхрани као зачини пре свега због присутног етарског уља које својим ароматичним састојцима побољшава органолептичке особине и олакшава варење хране. Поред тога етарска уља у зачинским биљкама имају и улогу конзерванса, због антимикробног деловања бројних њихових састојака (169). Појава резистенције бактерија на антибиотике који се широко и прекомерно користе у терапијској пракси, поново је актуелизовала потрагу за новим антимикробним агенсима, пре свега природног порекла. Велики број састојака у етарском уљу своје антимикробно деловање остварују различитим механизмима тако да и састојци који су у малим количинама могу дати значајан допринос укупном антимикробном деловању етарског уља (214). Нека од места у бактеријској ћелији преко којих етарска уља могу да остваре антимикробно деловање су приказана на **Слици 31**. Важна особина етарских уља за њихову антимикробну активност је њихова липофилност која им омогућава деловање на липидне компоненте у мембранама и ћелијском зиду микроорганизама. На тај начин повећавају њихову пропустљивост што за последицу има губитак есенцијалних компоненти и смрт ћелије. Састојци етарског уља делују и на мембранске протеине на тај начин узрокујући измењене интеракције протеина и липида у мембрани које за последицу имају губитак заштитне функције. Састојци неких етарских уља делују и на ензиме који учествују у производњи одређених структурних компоненти бактеријске ћелије, те на тај начин испољавају своје антимикробно деловање (215).

На основу података из литературе етарска уља бројних *Seseli* врста су испољила умерену антимикробну активност (118, 123, 127, 132, 139).



Слика 31. Места у бактеријској ћелији преко којих етарска уља могу остварити антимикробно деловање (215)

Ранија испитивања су показала добру антимикробну активност етарског уља корена (МИК=21,9 $\mu\text{g/ml}$) и плода (МИК=54,2 $\mu\text{g/ml}$) *S. pallasii* на Gram (+) *B. cereus* ATCC 10876, док су резултати антимикробне активности на ATCC сојеве *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, коришћене и у нашем испитивању као и ATCC сој 16404 *C. albicans* генерално у сагласности са нашим резултатима (192). Просто тумачење ових резултата кроз деловање најзаступљенијих компоненти етарског уља није увек једноставно. Ово се најбоље види на примеру α -пинена, најзаступљеније компоненте етарског уља хербе и плода *S. pallasii* који је у неким истраживањима показао изразито антимикробно деловање на одређене сојеве бактерија, док у другим није испољио антимикробно деловање ни при концентрацијама од 900 $\mu\text{g/ml}$ (216, 217).

У природи постоје два енантиомера α -пинена: (-)- α -пинен и (+)- α -пинен. Ови енантиомери, као што испољавају различите органолептичке особине, могу испољавати и различите биолошке активности. *Tabanca* и сар. (2001) су показали

да енантиомери бицикличног монотерпенског алкохола борнеола имају различито антимикубно деловање на стандардне сојеве патогена *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* (218). Због тога постоје и бројни захтеви да се при биолошком карактерисању, енантиомери једног једињења посматрају као различите супстанце. Са друге стране не треба занемарити ни мање заступљене компоненте овог уља које поседују антимикубно деловање као што су лимонен, *p*-цимен (219, 220).

Биљни изолати који испољавају антимикубну вредност изражену кроз МИК која је нижа од 100 µg/ml, могу се сматрати добрим антимикубним агенсима (221). Према наведеном критеријуму само је етарско уље корена *S. gracile* испољило значајну антимикубну активност на *Gram (+) S. aureus*. Остали тестирани узорци етарских уља изолованих из *S. gracile* нису испољили значајну антимикубну активност (МИК > 100 µg/ml). Добијени резултати етарског уља изолованог из корена *S. gracile* су у складу са истраживањем антимикубног деловања етарског уља корена *S. rigidum* где је такође полиацетилен фалкаринол најзаступљенија и компонента од које потиче антимикубно деловање (106). Узорци етарских уља хербе и цвасти у којима доминирају монотерпенска једињења превасходно, γ -терпинен и терпинолен нису испољила значајну антимикубну активност. На деловање ових тестираних узорака нешто већу осетљивост испољио је само сој *Gram (-) E. coli* са МИК вредностима од 500 µg/ml. У истраживању антимикубне активности етарског уља врсте *Melaleuca alternifolia*, испитивана је и антимикубна активност појединачних најзаступљенијих компоненти међу којима су: *p*-цимен, терпинолен и γ -терпинен. С обзиром да су у спроведеном истраживању γ -терпинен и терпинолен појединачно испољили добру антимикубну активност, очекивана је и значајнија активност тестираних узорака етарског уља надземних делова *S. gracile* (222).

Изостанак очекиване активности без додатних истраживања није могуће потпуно објаснити. Делимично објашњење за изостанак активности може бити у вези потенцијалним антагонистичким ефектом главних компонената који је већ потврђен за терпинен-4-ол и γ -терпинен (или *p*-цимен). Резултати истраживања *Сох-а* и *сар.* (2001) су указали на пад антимикубне активности смеше ових једињења на сој *S. aureus* у односу на њихове појединачне ефекте на исти бактеријски сој (223).

Према резултатима анализе састава тестираних узорака и литературним подацима боља антимикробна активност је очекивана од узорака изолованих из *S. gracile*, поготово од узорка етарског уља изолованог из хербе који као најзаступљеније компоненте садржи терпинолен (40,55%). У поређењу са узорцима етарског уља *S. pallasii* етарско уље *S. gracile* има значајно мањи антимикробни потенцијал.

5.4. Спазмолитичка активност одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Када говоримо о спазмолитичкој активности, сигурно је да је примена неких биљака у традиционалној терапији блажих дигестивних поремећаја повезана управо са оваквим деловањем њихових састојака. Истраживања су показала да су за спазмолитичко деловање често одговорни састојци етарских уља (224-226). У том смислу највише су истраживани ефекти монотерпенских једињења, па је успостављена и веза између структурних карактеристика које су у вези са спазмолитичким деловањем. У студији која је анализирала монотерпен ротундифолон и његове аналоге који поседују спазмолитичко деловање утврђено је да присуство одређених функционалних група и њихов положај у структури могу значајно утицати на спазмолитичку активност (227).

α -Пинен, главна компонента тестираног етарског уља хербе *S. pallasii* (42,7%) поседује потврђену спазмолитичку активност, показали су *Sadraei* и сар. (2001) у истраживању спазмолитичког потенцијала различитих изолата *Ferula gummosa*. У истом истраживању потврђен је и спазмолитички ефекат β -пинена на *KCl*-ом изазване контракције, који је чак израженији од ефекта α -пинена (224). β -Пинен је у етарском уљу хербе *S. pallasii* заступљен са 4,6%. Интересантно је да смеша α - и β -пинена показује мањи укупни спазмолитички ефекат од очекиваног као збира појединачних ефеката (224). Лимонен, као једна од заступљенијих компоненти (3,8%) тестираног етарског уља такође испољава спазмолитичку активност (227, 228).

Етарско уље корена *S. pallasii* прикупљеног 2013.год. у истој фази биљног развића је показало мањи спазмолитички потенцијал.

У тестираном опсегу концентрација (0-1600 nl/ml), до 50% ефекта релаксације изолованог илеума пацова довела је концентрација од 719,75 nl/ml тестираног уља.

Етарско уље хербе *S. gracile* је узроковало 50% релаксације почетног контрактилног ефекта у концентрацији 271,4 nl/ml. Најзаступљенија компонента етарског уља хербе је терпинолен (40%). Терпинолен је показао способност инхибиције серотонин-индуковане контракције изолованог илеума пацова (229). Друга најзаступљенија компонента етарског уља хербе *S. gracile* γ -терпинен (23%) испољила је антиспазматску активност на изолованом јејунуму зеца (230). Етарско уље изоловано из *Poliomintha longiflora* испољава антиспазматску активност која се заснива на присуству *p*-цимена и карвакрола. *p*-Цимен је показао добру спазмолитичку активност на карбахол-индукованим контракцијама са IC_{50} вредношћу од 9,85 μ g/ml (231). Према литературним подацима узевши у обзир три најзаступљеније компоненте етарског уља хербе *S. gracile* потенцијалну спазмолитичку активност поседује преко 70% овог етарског уља. Ипак, без даљих истраживања остаје непознато да ли ове компоненте у смеси имају синергистички ефекат или као у случају α - и β -пинена, слабији ефекат од збира појединачних.

Етарско уље корена *S. gracile* у тестираним концентрацијама није узроковало 50% релаксантног ефекта. Концентрација етарског уља од 1000 nl/ml узроковала је 36,33% релаксантног ефекта у односу на почетни контрактилни ефекат који представља 100% контракције.

Поређењем спазмолитичких ефекта на изолованом илеуму пацова етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile* уочавамо да етарска уља хербе обе врсте испољавају израженије деловање у односу на етарска уља корена. Етарска уља херби карактерише висок садржај монотерпенских угљоводоника. За главне компоненте обе испитиване врсте документовано је *in vitro* спазмолитичко деловање. На основу резултата који су добијени у овој дисертацији за спазмолитичко деловање значајније је присуство α -пинена, па је етарско уље *S. pallasii* показало израженије спазмолитичко деловање.

5.5. Вазорелаксантна активност одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Истраживања су показала да нека етарска уља која релаксирају глатку пре-контраховани глатки мишић дигестивног тракта могу исте ефекте остварити и на

преконтраховану глатку мускулатуру крвних судова узрокујући вазорелаксацију (232). Фенилефрин, који је коришћен за почетни контрактилни индукује вазоконстрикцију преко активације G -протеина куплованог са α_1 рецептором. Последични ефекат је пораст концентрације интрацелуларног Ca^{2+} и активација IP_3 сигналног пута, редом. До пораста концентрације Ca^{2+} може доћи кроз инфлукс јона преко волтажно-зависних Ca^{2+} канала или преко интрацелуларног ослобађања. Вазорелаксантни ефекти који су демонстрирани за етарска уља *S. pallasii* и *S. gracile* вероватно су повезани са инхибиторним деловањем етарских уља на волтажно-зависне Ca^{2+} канале. С обзиром да су у истраживању коришћене мезентеричне артерије са очуваним ендотелом, могуће је и да је ослобађање азотног монооксида (NO) делимично допринело овом ефекту.

Ове претпоставке у вези механизма релаксације глатке мускулатуре су у складности са истраживањем које су спровели *Pereira* и сар. (2013). Они су показали да етарско уље *Pectis brevipedunculata* доводи до релаксације аорте торакса преко $NO/cGMP$ пута и последичног инфлуksа Ca^{2+} јона кроз волтажно-зависне Ca^{2+} канале (233). С обзиром да механизам вазорелаксације није био предмет овог истраживања, за појашњење тачног механизма овог ефекта биће неопходно спровести додатна истраживања.

После *S. sibiricum* ово су прве врсте овог рода чија је вазорелаксантна активност тестирана. Из корена *S. sibiricum* изловано је етарско уље које је садржало α -пинен, β -пинен, мирцен, лимонен, p -цимен, β -феландрен (најзаступљенија компонента), фенхон, фенхил алкохол и ацетат, фенхил хидроксил цинамат, остол, p -хидрокси цинамат, сесибрицин, императорин и бергаптен (234). Етарско уље надземних делова ове биљке узрокује пад крвног притиска, вазоконстрикцију и стимулацију дисања. Овај ефекат је транквилизирајући, а такође потенцира ефекте пентобарбитала код пацова и не показује антиконвулзантну активност. Ово етарско уље инхибира активност глатких мишића, а на срчани мишић делује негативно инотроно и хронотропно.

α -Пинен, као главна компонента етарског уља хербе *S. pallasii* заједно са β -пиненом показао је значајну улогу у релаксацији ацетилхолин преконтрахованог илеума пацова (224). За α - и β -пинен *Menezes* и сар. (2010) су пријавили хипотензивни ефекат код пацова када су давани интравенски (176). У другом истраживању је по-

казано да је деловање смеше α - и β -пинена повезано са ацетилхолин индукованим инфлуксом Ca^{2+} јона кроз Ca^{2+} -зависне рецепторе (235).

Многи монотерпени су показали значајне кардиоваскуларне ефекте који се делимично доводе у везу са ефектом вазорелаксације. *p*-Цимен, миртенол и α -терпинеол примењени интравенски имали су хипотензивни ефекат код не-анестезираних пацова. (177). Лимонен је после оралне примене значајно умањио ефекте монокроталина у моделу пулмонарне хипертензије код пацова (236). α -Бисаболол инхибира контракције код трахеалних глатких мишића делујући као инхибитор волтажно-зависних Ca^{2+} канала (237). Према литературним подацима више од 50% састава етарског уља хербe *S. pallasii* је потенцијално вазорелаксантно активно.

Вазорелаксантна активност етарског уља корена *S. pallasii* је тестирана у концентрацијама од 1-1600 nl/ml. Етарско уље корена показало је мању способност вазорелаксације од етарског уља хербe. С обзиром, на мању заступљеност монотерпенских једињења од 14,9% овакав резултат је очекиван. Међутим поред монотерпенских једињења, вазорелаксантни потенцијал показују и друге класе хемијских једињења.

Полиацетиленска једињења која су често заступљена у етарском уљу подземних органа биљака из рода *Seseli* такође поседују вазорелаксантну активност. Метанолни екстракт изолован из корена *Angelica furcijuga* показао је вазорелаксантну активност на изолованој аорти пацова преконтрахованој високим концентрацијама K^+ (IC_{50} =66 μ g/ml). Из овог екстракта изолована су четири нова кумарина који су названи хјуганини *A*, *B*, *C* и *D* и петнаест других већ познатих једињења. Међу њима су и полиацетилени фалкаринол и фалкариндиол. Фалкаринол је у тестираној концентрацији од 100 μ M довео до 39,1% вазорелаксације. Контракције глатких мишића изазване високим концентрацијама K^+ последица су повећаног инфлуksа Ca^{2+} кроз волтажно-зависне Ca^{2+} канале тако да је вазорелаксација барем једним својим делом заснована на блокади активности Ca^{2+} , а могуће је да се истовремено остварује и другим механизмима (204).

Етарско уље хербe *S. gracile* тестирано у концентрацијама од 31,5-500 nl/ml је показало далеко слабији вазорелаксантни ефекат од етарског уља *S. pallasii* изолованог из истих биљних органа. IC_{50} вредност вазорелаксантног ефекта износи 466,96 nl/ml. Иако и у овом уљу преовлађују монотерпенска једињења, очито

квалитативне разлике утичу на ефекат вазорелаксације. *p*-Цимен, као једна од заступљенијих компоненти у етарском уљу хербе је дозно-зависно релаксирао изоловану аорту пацова преконтраховану фенилефрином. Тестови су вршени на крвним судовима са очуваним ендотелом и без њега. Резултати су показали да *p*-цимен испољава дозно-зависни вазорелаксантни ефекат, независно од васкуларног ендотеља. У механизам ове вазорелаксације су укључени калијумови канали, превасходно K_{IR} и K_{ATP} канали (203).

Друго истраживање је показало да из механизма вазорелаксације не треба искључити ни активности које се дешавају преко калцијумових канала (238). Даље, *p*-цимен апликован *i.v.* анестетисаним пацовима узроковао је хипотензију и брадикардију, највероватније путем инхибиције вазомоторног центра (239).

Што се тиче вазорелаксантног потенцијала осталих најзаступљенијих компоненти, етарско уље изоловано из семена *Trachyspermum ammi* је довело до ендотел-независне вазорелаксације. У овом етарском уљу значајно је заступљен γ -терпинен (33,3%), али и тимол (38,1%) и *p*-цимен (23,1%), компоненте за доказаном вазорелаксантном активношћу па је тешко проценити утицај самог γ -терпинена на овај ефекат (240, 241). Сам γ -терпинен има доказано спазмолитичко дејство, па је то можда главни механизам који доприноси ефекту вазорелаксације (230).

До сада није испитиван вазорелаксантни ефекат чистог терпинолена, који је у нашем узорку најзаступљенија компонента. Етарско уље изоловано из листова *Pogostemon elsholtzioides* и плодова *Alpiniae zerumbet* су показала значајне вазорелаксантне ефекте на изолованој аорти пацова са очуваним ендотелом, али је у овим уљима терпинолен заступљен у количини мањој од 1%, па не можемо проценити његов допринос укупном ефекту (242, 243). Терпинолен може да доведе до значајне редукције серотонином индуковане максималне контракције илеума пацова, па би као и код γ -терпинена релаксација глатке мускулатуре у зиду крвног суда могла да буде механизам за допринос укупном ефекту вазорелаксације (229). У сваком случају, ови механизми и стварни вазорелаксантни ефекат су још увек недовољно истражени.

У тестираним концентрацијама од 31,5-1000 nl/ml етарско уља корена *S. gracile* није узроковало ефекат вазорелаксације од 50%. Иако је уочен дозно-зависни ефекат, са концентрацијом од 1000 nl/ml ефекат вазорелаксације је износио 47,5%. С

обзиром да најзаступљенија компонента фалкаринол (38,8%) поседује слабо вазорелаксантно деловање, а да за остале заступљеније компоненте не постоје литературни подаци о вазорелаксантном деловању, вероватно и укупни вазорелаксантни ефекат потиче од фалкаринола (204).

Поређењем добијених резултата вазорелаксантне активности тестираних узорака етарског уља *S. pallasii* и *S. gracile*, уочава се да бољи вазорелаксантни ефекат показују узорци *S. pallasii*. Код етарских уља изолованих *S. pallasii* израженију вазорелаксантну активност прати виши садржај монотерпенских угљоводоника у тестираном узорку.

Истраживање у ком је проучаван утицај структуре монотерпена на вазорелаксантну активност је показало да одсуство оксидованих делова у молекулу није кључно за активност. Овим истраживањем су обухваћени ротундифолин, главни састојак етарског уља *Mentha x villosa* и његови структурни аналози. Даље, показало се да место кето или епоксидне групе у структури монотерпена утиче на вазорелаксантну активност (244).

Иако су састојци етарских уља, пре свега из надземних делова *S. gracile* на другим експерименталним моделима демонстрирали добру *in vitro* вазорелаксантну активност, према резултатима наших истраживања етарска уља *S. gracile* имају нижи потенцијал за вазорелаксацију од етарских уља *S. pallasii*.

5.6. Анализа молекуларног докинга састојака одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile* са ACE

Технике виртуелног скрининга, као што су студије молекуларног докинга омогућавају нам да предвидимо одговарајући положај и афинитет везивања малих молекула (лиганада) приликом везивања за протеин који представља биолошку мету (245). На тај начин је могуће приликом тестирања сложених смеша као што су етарска уља извршити процену индивидуалног доприноса компоненти посматраном ефекту. Постоји велики број програма који помоћу сложених рачунарских алгоритама врше предвиђање афинитета везивања лиганда за циљни рецептор (246).

Резултати истраживања молекуларног докинга су већ успешно предвидели *ACE* инхибиторну активност неких супстанци биљног порекла (247-249).

Студије молекуларног докинга су спроведене на узорцима чија је *ACE* инхибиторна активност накнадно тестирана *in vitro*. Тестирана је активност компоненти које су присутне у количини $\geq 0.3\%$ у узорку етарског уља. Кристофер Липински је, на основу посматрања установио да већину лекова која се примењују орално чине релативно мали и умерено липофилни молекули. Он је поставио одређене критеријуме која треба да испуњава биолошки активна компонента, да би се могла сматрати орално активним леком. Данас је ово познато као „Липински правило петице” (193). Постоје и бројни други критеријуми којима се процењује тзв. “druglikeness” малих молекула као што су они према *Ghose-у*, *Veber-у*, *Egan-у* и *Muegge-у* (194-197). У спроведеној анализи молекуларног докинга побројани критеријуми нису коришћени као елиминациони код избора компоненти за анализу, с обзиром да је процењиван утицај појединачних компоненти на *in vitro* одређену *ACE* инхибиторна активност етарског уља.

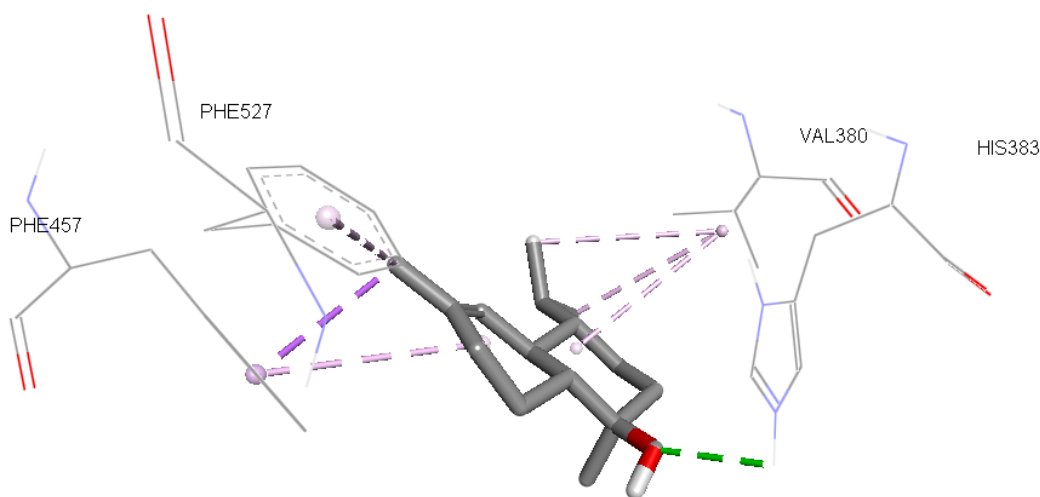
Као позитивна контрола у овом истраживању је коришћен каптоприл регистровани синтетски *ACE* инхибитор.

Резултати анализе молекуларног докинга су показали да 26 компоненти присутних у етарском уљу *S. pallasii* показује већи афинитет за *ACE* рецептор од стандарда каптоприла чија је енергија везе са *ACE* рецептором -6.0 kcal/mol (Табела 11). Према садржају компоненти које су имале већи афинитет везивања за *ACE* од капторила, највећу активност би требало да покаже етарско уље хербе са садржајем од 22,2%, а затим етарско уље корена и плода са 20,5% и 0,9% *ACE* инхибиторних компоненти, редом.

Анализом *in silico* интеракција установљено је да 7 компонената дају комплексе лиганд-рецептор са интеракцијама које су остварене водоничним везама чија је дужина до 3.00 \AA , што се сматра условом за значајну интеракцију (Табела 12) (200). Ове компоненте и њихове интеракције са *ACE* су приказане на (Сликама 32-38)

α -Кадинол са највишим афинитетом за *ACE* је сесквитерпенски алкохол чије *ACE* инхибиторно деловање није до сада испитивано. Етарско уље изоловано

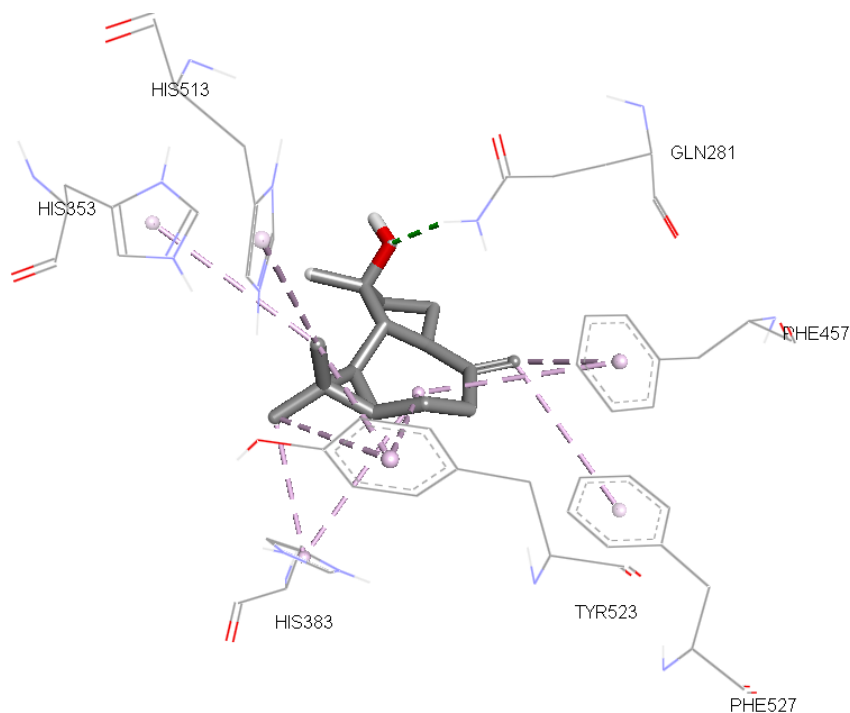
из листова *Pistacia lentiscus* као једну од заступљенијих компонената садржи α -кадинол (3,0%), а листови ове врсте се традиционално користе у терапији хипертензије (250). Плодови *A. zerumbet* се користе у традиционалној кинеској медицини у терапији кардиоваскуларних обољења и хипертензије. Етарско уље изоловано из ових плодова садржи α -кадинол, који је у претходном истраживању већ предложен као један од носилаца аналгетске и антиинфламаторне активности овог уља (251). Лист биљке гравиола (*Annona muricata*) садржи етарско уље чија је једна од главних компонената α -кадинол (252). Екстракт овог листа је показао *in vivo* хипотензивно деловање у истраживању на нормотензивним пацовима (253).



Слика 32. Приказ интеракција α -кадинола и аминокиселинских остатака ACE (водоничне интеракције су означене зеленом бојом)

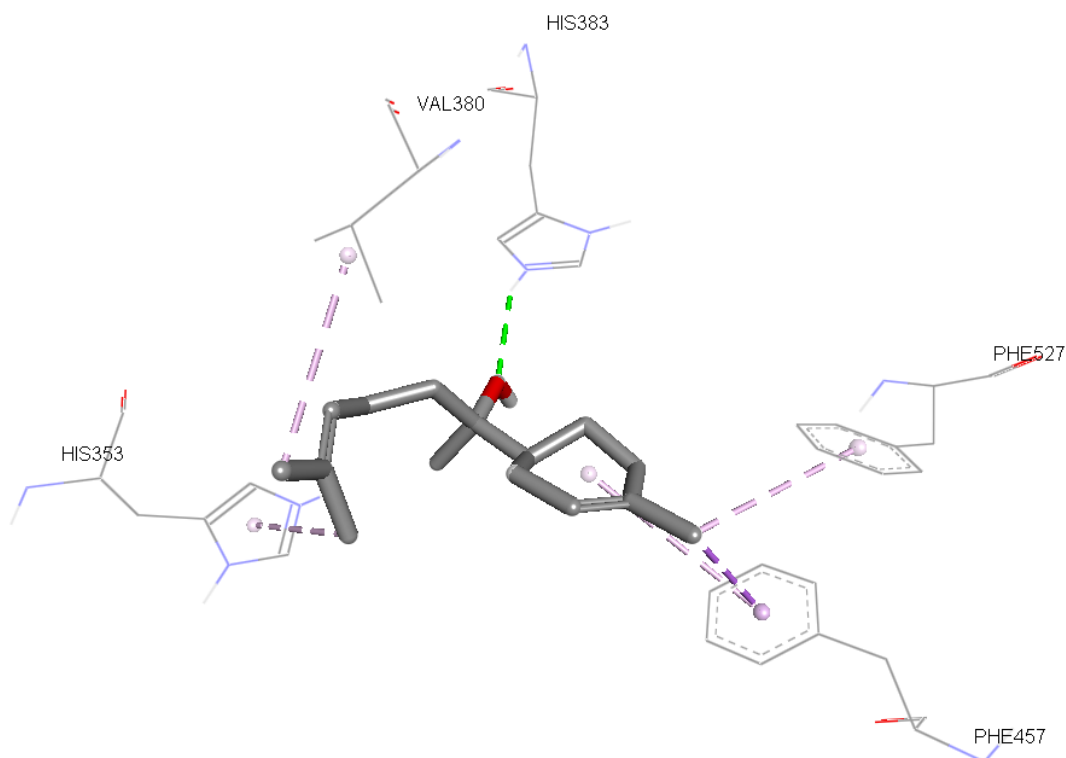
Спатуленол, трициклични сесквитерпен је састојак биљке *Leprechinia caulescens* која се традиционално користи у терапији дијабетеса и хипертензије у Мексику. У студији која је испитивала *in vivo* антихипертензивни ефекат метанолног екстракта ове биљке, допринос спатуленола овом ефекту је анализиран кроз његову раније утврђену релаксантну активност на глатку мускулатуру (254, 255). С обзиром на резултате анализе молекуларног докинга

као и сазнања да *ACE* инхибитори могу да спрече настанак дијабетеса, могуће је да поред вазорелаксације спатуленол испољава и *ACE* инхибиторно дејство (256). Присуство спатуленола би могло објаснити и традиционалну употребу *L. caulescens* код дијабетеса с обзиром да је потврђено да *ACE* инхибиција може да предупреди развој бројних компликација код дијабетеса (257).



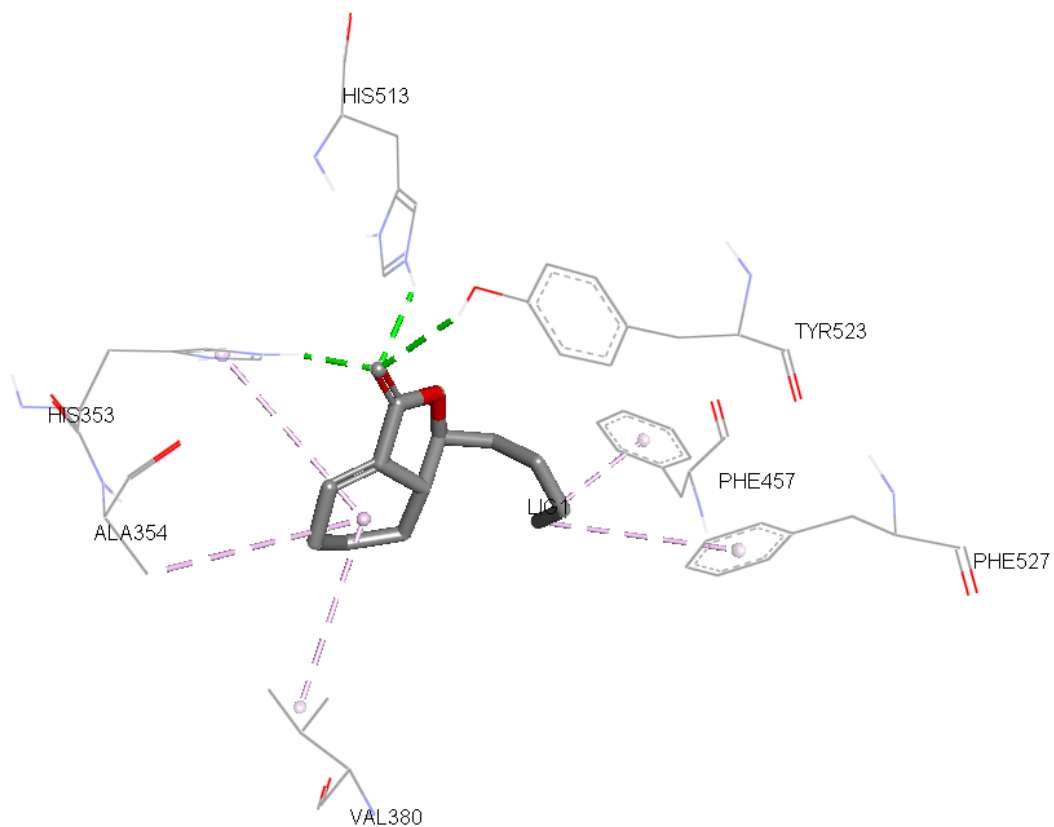
Слика 33. Приказ интеракција спатуленола и аминокиселинских остатака *ACE*

Испитивано је и хипотензивно деловање α -бисаболола, при чему је као механизам деловања предложено смањење минутног волумена због уочене брадикардије (176). Резултати анализе молекуларног докинга указују и на могућу *ACE* инхибицију као допринос укупном хипотензивном ефекту.



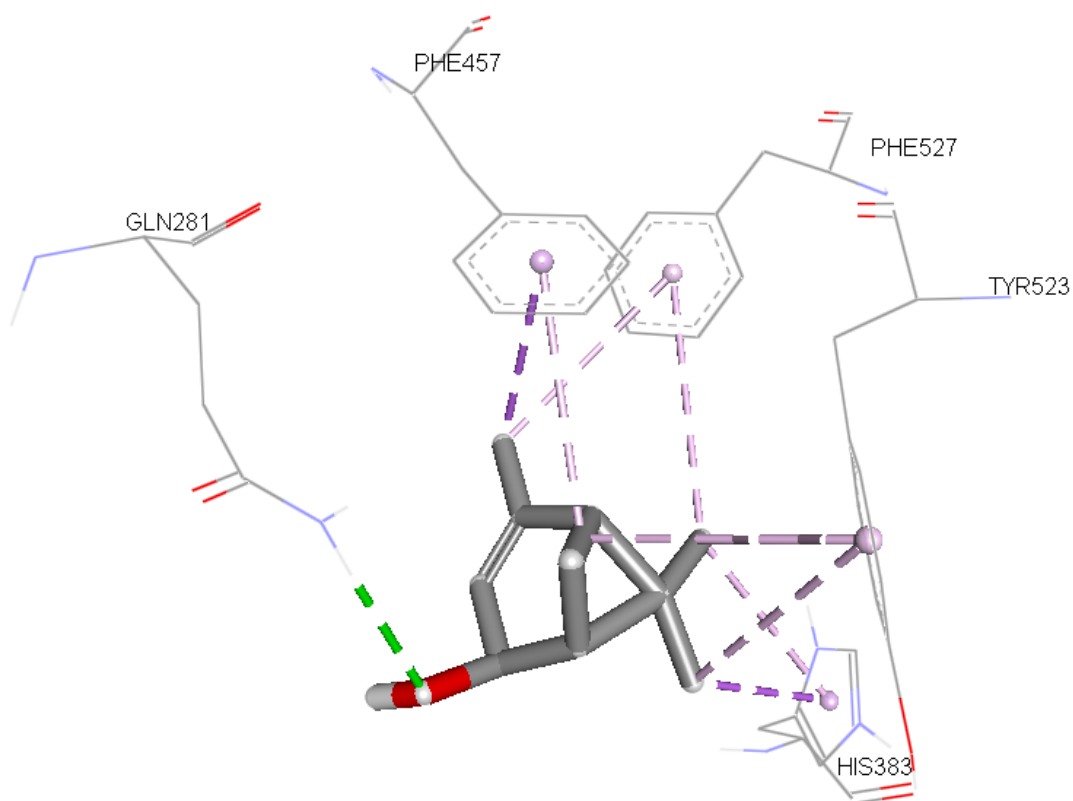
Слика 34. Приказ интеракција α -бисаболола и аминокиселинских остатака ACE

Анализа интеракција је показала да седанолид ствара комплекс са ACE са три водоничне везе које су краће од 3.00 Å. Седанолид је једињење фталидне структуре и заједно са *n*-бутилфталидом главна је компонента која доприноси ароматичном мирису и укусу целера (*Apium graveolens*) (258). Хексански екстракт семена целера је у студији на моделу на пацовима показао хипотензивни ефекат, а као главни носилац овог ефекта означен је *n*-бутилфталид. Посебно је наглашено да би и неполарне супстанце као што су апигенин, седаненолид и седанолид могле допринети посматраном хипотензивном ефекту (259).



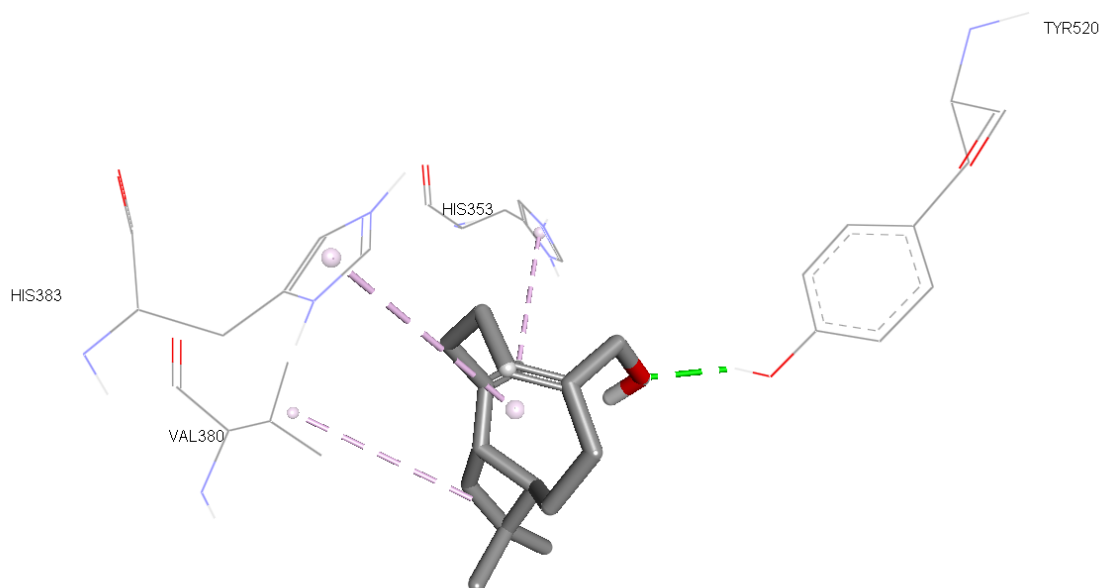
Слика 35. Приказ интеракција седанолида и аминокиселинских остатака ACE

Присуство вербенола као једног од заступљенијих терпена у надземним деловима *Otostegia persica* могло би бити повезано са антиоксидативним и антихипертензивним деловањем ектракта ове биљке на животињском моделу дексаметазон-индуковане хипертензије (260)

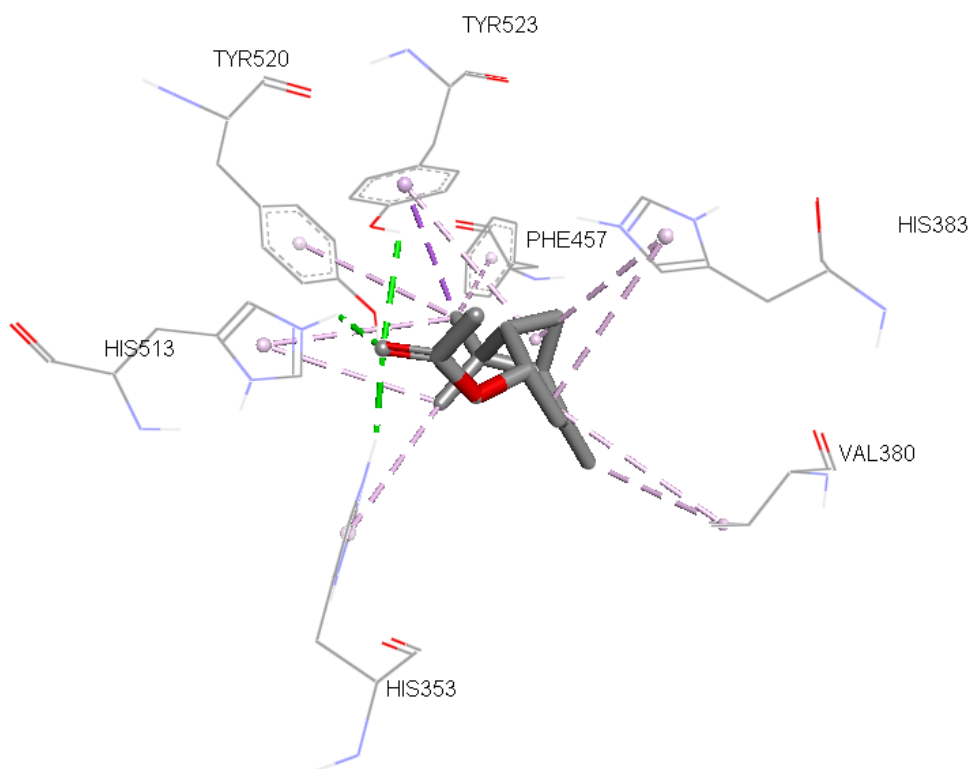


Слика 36. Приказ интеракција *t*-вербенола и аминокиселинских остатака ACE

Анализом интеракција састојака етарског уља *S. pallasii* и ACE утврђене су и значајне интеракције аминокиселинских резидуа са 14-хидрокси-9-*epi*-(E)-кариофиленом и *cis*-вербенил-ацетатом (Слике 37 и 38). За ове састојке не постоје литературни подаци који би их могли повезати са ACE инхибиторним деловањем



Слика 37. Приказ интеракција 14-хидрокси-9-*eri*-(*E*)-кариофилена и аминокиселинских остатака ACE



Слика 38. Приказ интеракција *cis*-вербенил ацетата и аминокиселинских остатака ACE

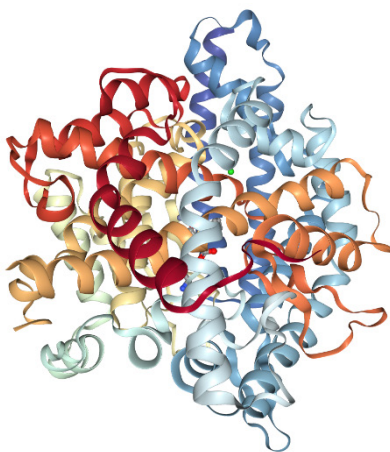
Етарско уље изоловано из *S. gracile* је показало далеко нижи потенцијал за инхибицију *ACE*. Ниједан од тестираних узорака етарског уља није довео до инхибиције 50% *ACE*. Анализа молекуларног докинга је показала да 11 компонената присутних у овом уљу у интеракцији са *ACE* рецептором граде јаче или комплексе исте јачине као стандард каптоприл. Према заступљености ових компоненти очекивани редослед *ACE* инхибиторне активности би био следећи: етарско уље корена (93,6%) > етарско уље плода (9,3%) > етарско уље хербе (3,7%). *In vitro* резултати су показали да је активније етарско уље плода у односу на корен. С обзиром да се висок проценат *ACE* инхибиторних компонената етарског уља корена превасходно заснива на присуству само једне компоненте (фалкаринола), могло би се претпоставити да су главни носиоци *ACE* инхибиторне активности сесквитерпенска једињења. Анализом интеракција компонената које су по резултатима молекуларног докинга градиле стабилније комплексе са рецептором од каптоприла, уочавамо да ниједна од компонената не интерагује водоничним везама са рецептором. Стабилизације комплекса су углавном остварене преко π -алкил типа интеракција, па можемо да закључимо да ове компоненте имају слаб потенцијал за инхибицију *ACE*.

На основу *in silico* анализе молекуларног докинга очекивана је израженија *ACE* инхибиторна активност етарских уља *S. pallasii*. Већи број састојака етарских уља *S. pallasii* показао је афинитет за везивање у активном месту *ACE* једнак или виши од стандарда каптоприла, а комплекси 7 састојака са ензимом одликовали су се значајним типом интеракција (водонична веза са растојањем мањим од 3 ангстрема).

5.7. *ACE* инхибиторна активност одабраних етарских уља *S. pallasii* и *S. gracile*

Ангиотензин конвертујући ензим (Слика 39) је металопептидаза која се синтетише у бројним ткивима у хуманом организму (261). Овај ензим представља саставни део ренин-ангиотензин система (*RAS*) који примарно регулише крвни притисак и хомеостазу телесних течности. Основна улога *ACE* у овом систему је конверзија ангиотензина I у ангиотензин II који је један од најјачих вазоконстриктора. Деловање

ACE није уско специфично, те постоји читав низ супстрата који ступају у интеракцију са овим ензимом што има за последицу различите биолошке ефекте. Неки од супстрата *ACE* су поред ангиотензина I и брадикинин, ангиотензини 1-9, енкефалини, супстанца *P*, фактори који ослобађају лутеинизирајући хормон, хеморегулаторни пептиди, хемотактични пептиди и ланац *B* инсулина. Са друге стране ни ангиотензин II не настаје искључиво деловањем *ACE* на ангиотензин I већ и другим алтернативним процесима. Постоје два облика *ACE* ензима: соматски и геминални, а основна разлика је што соматски садржи два домена у односу на један геминалног облика (262).



Слика 39. Хумани ензим *ACE* у комплексу са лизиноприлом (190)

Савремена истраживања која за циљ имају увођење нових *ACE* инхибитора у терапију углавном су усмерена на проучавање једињења протеинске структуре. Захтеви за увођење нових и поред задовољавајуће ефикасности постојећих *ACE* инхибитора, су пре свега мотивисани безбедносним профилем ових супстанци. Из године у годину бележи се све већи број нежељених ефеката. Холандски центар за фармаковигиланцу *Lareb* је у периоду од јануара 1996. год. до јуна 2014. год. забележио 15 извештаја о халуцинацијама повезаним са употребом *ACE* инхибитора, раније забележеном нежељеном ефекту (263). Све ово је узроковало повећења заинтересованости за *ACE* инхибиторно деловање различитих супстанци природног порекла и спровођења бројних истраживања у том смислу. Прегледом супстанци биљног поре-

кла са *ACE* инхибиторном активношћу уочавамо да су флавоноиди и пептиди најактивнији инхибитори *ACE* (264). Што се тиче етарских уља, мали је број истраживања проучавао ефекте ових секундарних метаболита на инхибицију *ACE* (265-268).

Иако је потврђено *in vivo* антихипертензивно деловање етарског уља *S. sibiricum* овај ефекат никада није разматран кроз евентуално *ACE* инхибиторно деловање (150). Сем тога према доступним подацима до сада није испитивана *ACE* инхибиторна активност етарских уља, нити било ког другог изолата из биљака рода *Seseli*.

ACE инхибиторна активност фенилпропанског једињења еугенола је потврђена у истраживању на пацовима којима индукован дијабетес помоћу алоксана (269). Осим за етарско уље изоловано из врсте *Zygophyllum album*, код кога је *ACE* инхибиторна активност повезана са присуством еугенола, у досадашњим истраживањима етарских уља није разматран утицај појединачних компоненти на *ACE* инхибиторну активност (270). Извештаји ових истраживања углавном пружају само податке о вредности концентрација које доводе до 50% инхибиције *ACE*. Поређењем наших добијених резултата са активношћу регистрованих *ACE* инхибитора алацеприла ($IC_{50}=3,6 \mu\text{M}$) и каптоприла ($IC_{50}=2,1 \text{ nM}$), можемо констатовати низак *ACE* инхибиторни потенцијал. Међутим, активност тестираних узорака испитиваних *Seseli* врста је упоредива са активношћу етарских уља изолованих из надземних делова *Ajuga pseudoiva* ($IC_{50}=65,5 \mu\text{g/ml}$), коре корена *Periploca laevigata* ($IC_{50}=22 \mu\text{g/ml}$), *Ocimum sanctum* ($IC_{50}=32,11 \mu\text{g/ml}$) и листова *O. basilicum* ($IC_{50}=0,89 \text{ mg/ml}$), врста које се традиционално користе у терапији хипертензије (266, 268, 271, 272).

Претходно истраживање је показало да етарско уље изоловано из праха црног бибера (*Piper guineense*) које у свом саставу као главне компоненте садржи монотерпене β -пинен (41,24%), 1,8-цинеол (17,22%), α -пинен (13,63%), γ -терпинен (5,68%) поседује умерену *ACE* инхибиторну активност. Ово етарско уље се традиционално користи у терапији дијабетеса и хипертензије (265). И етарско уље изоловано из *Thymus algeriensis*, у ком су доминантно заступљена монотерпенска једињења (74,34%) показало је умерену *ACE* инхибиторну активност ($IC_{50}=150,00 \mu\text{g/ml}$) (267). Утицај појединачних компоненти тестираних узорака етарског уља је процењен *in silico* методом молекуларног докинга и описан је у одговарајућем одељку.

Сви узорци етарског уља *S. pallasii* су у тестираном опсегу концентрација

0,125-1,00 mg/ml довели до 50% инхибиције *ACE*. Активност је имала дозно зависни карактер. Најизраженију *ACE* инхибиторну активност је показало етарско уље корена са $IC_{50}=0,18$ mg/ml, а затим етарско уље хербе и плода са вредностима $IC_{50} = 0,33$ mg/ml и $IC_{50} = 0,75$ mg/ml, редом.

Овај редослед мало одступа од резултата *in silico* испитивања. Из резултата *in silico* анализе уочавамо да су за *ACE* инхибиторно деловање вероватно заслужна сесквитерпенска и полиацетиленска једињења, па отуда и објашњење за најслабију активност етарског уља плода које је квалитативно веома слично уљу хербе. Иако су узорци етарског уља хербе и корена показали сличну активност, носиоци *ACE* инхибиторне активности су највероватније једињења различитих хемијских класа.

За разлику од узорака *S. pallasii* етарска уља *S. gracile* у тестираном опсегу концентрација (0,0625-1,00 mg/ml) нису довела до 50% инхибиције *ACE*. Највиши проценат инхибиције од 36,4% је забележен код етарског уља плода *S. gracile*, а затим следе етарска уља корена и хербе са 25,7% и 21,0%, редом. Резултати *in silico* испитивања су показали да поједине компоненте етарских уља имају висок афинитет за стварање комплекса са *ACE* у активном месту који доводе до инхибиције ензима. Међутим детаљна анализа интеракција које се при том процесу остварују између лиганда и протеина није показала значајне типове интеракција.

Иако су етарска уља обе испитиване врсте довеле до инхибиције *ACE* ензима, израженији ефекат су показали узорци етарског уља врсте *S. pallasii*. Сви тестирани узорци етарских уља *S. pallasii* (из корена, хербе и плода) су показали дозно-зависни *ACE* инхибиторни ефекат са преко 50% инхибиције активности ензима. Овакав исход *in vitro* *ACE* инхибиторне активности је очекиван и у сагласности са резултатима молекуларног докинга. *In silico* тестирање *ACE* инхибиторног ефекта компонената тестираних узорака је указало на присуство састојака са *ACE* инхибиторним потенцијалом у обе испитиване врсте. Међутим, анализа типа интеракција је показала да су само неки састојци присутни у узорцима *S. pallasii* интераговали са циљним рецептором преко водоничних веза, што указује на већи потенцијал за инхибицију *ACE*.

ЗАКЉУЧЦИ

У оквиру ове докторске дисертације анализирани су две врсте рода *Seseli*, *S. pallasii* и *S. gracile* у погледу садржаја, хемијског састава и варијабилности хемијског састава етарског уља изолованог из различитих биљних органа. Испитивана је и *in vitro* антимикуробна, антирадикалска, спазмолитичка, вазорелаксантна и *ACE*-инхибиторна активност етарских уља обе врсте. *ACE* инхибиторна активности састојака тестираних етарских уља је процењена и *in silico* методом молекуларног докинга, која је дала увид у могући допринос појединачних компоненти укупној активности тестираних узорака.

- Највиши принос етарског уља изолованог поступком дестилације воденом паром из биљног материјала *S. pallasii* прикупљаног у периоду од 2010-2013. год. у различитим фенофазама добијен је код узорака плода (1,1-1,3 %), док су приноси из хербе (0,1-0,3 %), корена (0,1-0,2 %) и ризома (0,1 %) сличних вредности.
- Највиши принос етарског уља *S. gracile* изолованог поступком дестилације воденом паром из биљних материјала прикупљаних у периоду од 2013-2015. је забележен код плода (4,03%), а затим следе приноси цвасти (2,0-2,09%), хербе (0,37-1,56%) и корена (0,71-0,89%).
- Етарска уља хербе и цвасти *S. gracile* су изоловани из гајених и биљака са природног станишта. Док се садржај етарског уља у цвасти није значајно разликовао у односу на географско порекло материјала, у херби са природног станишта је забележен значајно виши садржај етарског уља у односу на гајену хербу.
- У етарском уљу надземних делова обе испитиване врсте доминирају монотерпенска једињења која чине 19,3-98,1% укупног састава етарских уља *S. pallasii*, односно 18,2-97,6% етарских уља *S. gracile*.
- Етарско уље изоловано из плода *S. pallasii* се готово искључиво састоји из монотерпенских угљоводоника (91,6-97,6 %) где је α -пинен (82,2-87,4%) убедљиво најзаступљенија компонента, а у значајнијим процентима још су заступљени β -пинен (4,2-4,9 %) и камфен (2,2-2,8 %)
- Етарско уље хербе *S. pallasii* садржи мање монотерпенских угљоводоника (18,2-59,4 %) од етарског уља плода. И у овом уљу најзаступљенија

компонента је α -пинен (12,8-48,2 %), а у значајнијем проценту су заступљена монотерпенска једињења β -пинен (1,1-4,6 %) и лимонен (1,6-3,8 %). Од сесквитерпенских једињења заступљени су кариофилен оксид (3,2-5,6 %), спатуленол (1,1-3,1 %) и кариофилен (1,4-2,7 %).

Сесквитерпенска једињења гермакрен *D* и α -бисаболол у неким узорцима нису детектовани док је у другим узорцима њихов садржај варирао од 2,9-4,1 % (гермакрен *D*), односно 1,5-2,2 % (α -бисаболол). Исто тако полиацетилен фалкаринол у неким узорцима није детектован док је у другим његов садржај износио до 7,6 %.

- Хемијски профил етарског уља изолованог из подземних органа *S. pallasii* је значајно другачији од етарског уља изолованог из надземних делова. Садржај монотерпенских једињења је мањи (5,8- 19,6 %), а најзаступљеније компоненте су *n*-ундекан (16,5-29,8 %), *n*-октанал (2,2-10,4 %), деценал (0,9-4 %) и фалкаринол (0,7-11,2 %). Монотерпенски угљоводоник β -(*Z*)-оцимен у једном узорку није детектован, док је у другим његов садржај износио од 0,8-12,4 %.
- Кластер анализа је показала већу сличност етарског уља плода и хербе у односу на етарско уље изоловано из подземних биљних органа ризома и корена.
- *PCA* анализом узорака етарских уља изолованих из *S. pallasii* преко редукованог простора од две главне компоненте објаснила је 94,68% варијација у хемијском саставу свих тестираних узорака етарских уља.
- На биplot графику *PCA* анализе јасно је груписање узорака етарских уља према биљним органима из којих су изоловани.
- На дендограму кластер анализе види се одвајање тестираних узорака на два велика кластера од којих један садржи узорке надземних, а други подземних биљних органа. Даље разврставање узорака према пореклу биљног органа из кога су изоловани и фенофази биљног развоја.
- Највиши принос етарског уља *S. gracile* прикупљаног у периоду од 2013-2015. год. у различитим фенофазама развоја биљке добијен је из плода (4,03 %) и цвасти (2-2,09 %). Потом следе приноси остварени из корена (0,66-0,89 %) и хербе (0,37-1,56 %). На примеру етарског уље изолованог из хербе уочљиво је да је виши принос остварен из биљног материјала прикупљеног на природном станишту.

- У етарском уљу надземних делова *S. gracile* доминирају монотерпенски угљоводоници (45,2-93%).
- Најзаступљеније појединачне компоненте етарског уља хербе и цвасти *S. gracile* су: терпинолен (6,1-57,5%), γ -терпинен (3,3-24,2%) и *p*-цимен (1,3-25,2%), док су у етарском уљу плода такође најзаступљенији терпинолен (26,8 %) и γ -терпинен (24,2%) али у приближно истом омјеру, што није случај са етарским уљем хербе и цвасти где је терпинолен доста заступљенији. Етарско уље плода у значајном проценту садржи и β -пинен (7,6%), δ -кадинен (5,9%), лимонен (4,5%) и *p*-цимен (4,1 %).
- У етарском уљу подземних органа *S. gracile* најзаступљеније је полиацетиленско једињење фалкаринол (38,8-87%), а у значајнијим процентима још су заступљени *n*-октанал (0,5-10,1 %), (*E,E*)-2,4 декадиенал (0,5-8,8%), *ar*-куркумен (1,5-6,2 %), (*E,Z*)-2,4 декадиенал (0,2-4,2 %) и β -куркумен (2,1-3,2%).
- Упоредна анализа хемијског састава етарских уља изолованих из надземних биљних делова *S. gracile* и *S. pallasii*, показала је сличности у смислу доминантних хемијских класа (монотерпенски угљоводоници), али и разлике када су у питању појединачне најзаступљеније компоненте (терпинолен и α -пинен). У том смислу веће су сличности испитиваних врста са неким другим *Seseli* врстама, него међусобно.
- Кластер анализа је показала већу сличност етарских уља изолованих из надземних делова у односу на подземне биљне делове *S. gracile*.
- Антимикробна активност етарских уља изолованих из корена, хербе и плода *S. pallasii* је тестирана микродилуционом методом на девет стандардних сојева бактерија (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *M. flavus*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P.aeruginosa*) и два соја гљивица *C.albicans*.
- Антимикробна активност етарских уља изолованих из корена, хербе и цвасти *S. gracile* је тестирана микродилуционом методом на седам стандардних сојева бактерија (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *S.abony* и *P.aeruginosa*) и два соја гљивица *C.albicans*.
- Осетљивост тестираних микроорганизама је већа на деловање узорака етарских уља изолованих из *S. pallasii*. Тестирани узорци етарских уља *S. pallasii* су

показали активност на *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, те на оба тестирана соја *C. albicans*. Најбољу антимикуробну активност су показали узорци етарског уља плода на *S. aureus* (МИК=6,25 µg/ml) и *M. luteus*, као и етарско уље хербе на *B. subtilis*. Етарско уље корена је испољило умерену антимикуробну активност на *S. aureus* (МИК=50 µg/ml) и *Gram (-) E. coli* (МИК=50 µg/ml) и *P. aeruginosa* (МИК=50 µg/ml), као и слабу антифунгалну активност на оба тестирана соја *C. albicans* (МИК=100 µg/ml)

- Етарска уља *S. gracile* су показала активност на *S. aureus* (МИК=62,5 µg/ml) и *E. coli* (МИК=500 µg/ml). Антимикуробна активност етарског уља корена на *S. aureus* је слаба док се антимикуробна активност етарског уља хербе и цвасти на *E. coli* са вредностима МИК=500 µg/ml не сматра значајном у поређењу са стандардним антимикуробним агенсима.
- Поређењем МИК вредности закључујемо да су већу антимикуробну вредност показали узорци етарског уља *S. pallasii* у односу на узорке *S. gracile*.
- На тестирана етарска уља већу осетљивост су показали *Gram (+)* сојеви бактерија, а најбољу активност су показали узорци са високим садржајем монотерпенских једињења.
- Антирадикалска активност етарских уља корена, хербе и плода *S. pallasii* и *S. gracile* је тестирана *DPPH* методом.
- Сви тестирани узорци су у поређењу са стандардом *L*-аскорбинском киселином показали слабију антирадикалску активност.
- Већи капацитет за неутрализацију слободних радикала су показали узорци етарског уља изоловани из *S. gracile*. Узорци корена и хербе су довели до 50% неутрализације радикала у концентрација 72,9 и 78,6 µg/ml наведеним редом, док је активност етарског уља плода била нешто слабија ($IC_{50} = 204,5 \mu\text{g/ml}$).
- Етарска уља изолована из *S. pallasii* су показала слаб антирадикалски потенцијал са IC_{50} вредностима од 10,47-39,83 mg/ml
- Тестирана је спазмолитичка активност етарских уља корена и хербе *S. pallasii* и *S. gracile*, у експерименталном моделу на изолованом илеуму пацова. Тестирани узорци етарског уља изолованог из хербе обе биљне врсте су испољили дозно-зависну спазмолитичку активност са вредностима $IC_{50} = 271,4 \text{ nl/ml}$

(*S. gracile*). Етарска уља корена су испољила слабију могућност за релаксацију контрахованог илеума, па је тако 50% ефекта релаксације етарско уље корена *S. pallasii* узроковало у концентрацији од 719,75 nl/ml док је узорак корена *S. gracile* у максималној тестираној концентрацији (1000 nl/ml) узроковало тек 36,33% релаксантног ефекта.

- Тестирани узорци етарских уља обе испитиване врсте који су садржали више монотерпенских једињења су испољили боље спазмолитичке активности.
- Вазорелаксантна активност етарских уља хербе и корена обе испитиване врсте је тестирана на експерименталном моделу на мезентеричној артерији пацова. Етарска уља изолована из *S. pallasii* су испољила добру вазорелаксантну активност, па је тако етарско уље хербе 50% релаксантног ефекта узроковало у концентрацији од 3,10 nl/ml, а етарско уље из корена у концентрацији од 26,53 nl/ml.
- Етарска уља изолована из *S. gracile* су испољила далеко нижи потенцијал за вазорелаксацију. Етарско уље хербе је у концентрацији од 466,96 nl/ml узроковало 50% ефекта вазорелаксације, а етарско уље корена у максималној тестираној концентрацији (1000 nl/ml) је узроковало 47,5% ефекта вазорелаксације.
- *ACE* инхибиторни потенцијал етарских уља корена, хербе и плода испитиван је *in silico* и *in vitro* методама.
- Методом молекуларног докинга је испитана могућност састојака етарских уља да са *ACE* граде снажније комплексе од стандардних супстанци (каптоприла), на основу чега је процењена и могућност одабраних узорака етарских уља да инхибирају активност *ACE*.
- Резултати анализе молекуларног докинга су показали да етарско уље изоловано из *S. pallasii* садржи 26 компоненти које граде комплексе са *ACE* подједнаке стабилности или стабилније од каптоприла.
- Према уделу тих компоненти у узорцима који су одабрани за даљу *in vitro* анализу очекивани редослед *ACE* инхибиторне активности етарских уља у односу на биљни орган из кога су изоловани је следећи: херба > корен > плод.

- Резултати анализе молекуларног докинга састојака етарских уља *S. gracile* су издвојили 11 састојака који граде комплексе исте стабилности или стабилније од каптоприла.
- Очекивани редослед *ACE* инхибиторних активности одабраних етарских уља *S. gracile* према биљном органу из кога су изоловани је следећи: херба > корен > плод.
- Резултати анализе молекуларног докинга, преко стабилности комплекса које састојци граде са *ACE* и хемијских интеракција које се при томе јављају посебно издвајају сесквитерпенска једињења због њиховог потенцијалног *ACE* инхибиторног деловања.
- *ACE* инхибиторна активност испитивана *in vitro* методом је показала да тестирани узорци етарских уља *S. pallasii* могу довести до дозно-зависне инхибиције *ACE*.
- Најизраженију *ACE* инхибиторну активност је испољило етарско уље корена са $IC_{50}=0,18$ mg/ml, а затим етарска уља хербе ($IC_{50}=0,33$ mg/ml) и плода ($IC_{50}=0,75$ mg/ml).
- У *in vitro* тесту *ACE* инхибиторне активности испитивани узорци *S. gracile* су испољили слаб *ACE* инхибиторни потенцијал. Ниједан од тестираних узорака није довео до 50% инхибиције активности ензима. Највиши степен инхибиције је регистрован код етарског уља плода (36,4%), а затим следе етарска уља корена (25,7%) и хербе (21,0%).

На основу резултата из ове докторске дисертације може се закључити да етарска уља изолована из *S. gracile* и *S. pallasii* испољавају значајне *in vitro* фармаколошке активности које су у вези са традиционалном употребом у терапији дигестивних и кардиоваскуларних поремећаја. Добијени резултати, такође представљају добар основ за будућа испитивања ових активности у *in vivo* моделима, као и за детаљнија испитивања механизма преко којих се ове активности одвијају, те састојака који су главни носиоци ових активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николић, В. Apiaceae; Rod *Seseli* L., у: Јосифовић М., (уредник) Флора СР Србије. Београд: САНУ; 1973.
2. Pimenov, M., Leonov, M.V. The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) with particular reference to South-West Asian taxa. *Turkish Journal of Botany*. 2004;28(1):139-45.
3. Menglan, S., Fading, P., Zehui, P., Watson, M.F., Cannon, J.F.M., Holmes-Smith, I., Pimenov, M.G., Kljuykov, E.V. Apiaceae through Ericaceae, у: Zhu G.-H., Zhang L.-B., (уредници) *Flora of China* Beijing: Science Press; 2006.
4. Ball, P.W. *Seseli* L., у: Tutin T.G., Heywood V.H., Burges N.A., Valentine D.H., Walters S.M., Webb D.A., (уредници) *Flora Europaea*. London: Cambridge University Press; 1968.
5. DAISIE. List of Species Alien in Europe and to Europe, у: Drake J.A., (уредник) *Handbook of Alien Species in Europe*. Dordrecht/Heidelberg, London, New York: Springer; 2009.
6. The Plant List (2013). Version 1.1. [3.11.2018]. Доступно на: <http://www.theplantlist.org/>.
7. Pimenov, M.G., Kljuykov, E.V. Two new species of *Seseli* (Umbelliferae) from Turkey. *Flora Mediterranea*. 2010;20:19-27.
8. Doğan Güner, E., Duman, H. The revision of genus *Seseli* (Umbelliferae) in Turkey. *Turkish Journal of Botany*. 2013;37:1018-37.
9. Cetin, O., Seker, M.O., Duran, A. A new subspecies of *Seseli gummiferum* (Apiaceae) from Ilgaz Mountain National Park, northern Turkey. *PhytoKeys*. 2015(56):99-110.
10. Doğan Güner, E., Duman, H., Münevver, N. Pollen morphology of the genus *Seseli* L. (Umbelliferae) in Turkey. *Turkish Journal of Botany*. 2011;35:175-82.
11. Lyskov, D., Güner, E.D., Samigullin, T., Duman, H., Pimenov, M. Molecular data to elucidate the taxonomy of *Seseli* sect. *Seseli* (Apiaceae) in east Mediterranean and southern Europe. *Nordic Journal of Botany*. 2018;36(9):e01857.
12. Stjepanović, L., Kuznetsova, G.A., Ćorović, M., Pavlović, S., Nikolić, R., Shavarda, A.L. Morfološke i neke ekofiziološke osobine *Seseli varium* Trev., s osvrtom na količinu i kvalitet etarskog ulja. *Arhiv za farmaciju*. 1976;3:185-201.
13. Pavlović, S., Jančić, R., Kuznjecova, G., Klajn, R. Prilog proučavanju vrste *Seseli gracile* Waldst. et Kit. sa planine Veliki Štrbac. *Arhiv za farmaciju*. 1978.;30(1):9-20.

14. Kupeli, E., Tosun, A., Yesilada, E. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Seseli* L. species (Apiaceae) growing in Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;104(3):310-4.
15. Tosun, A., Baba, M., Okuyama, T. HPLC analysis of coumarins in Turkish *Seseli* species (Umbelliferae). *Journal of Natural Medicines*. 2007;61(4):402-5.
16. Murray, R.D.H. The Naturally Occurring Coumarins, y: Herz W., Falk H., Kirby G.W., Moore R.E., (уредници) *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Wien: Springer Verlag; 2002.
17. Sarker, S.D., Nahar, L. Progress in the Chemistry of Naturally Occurring Coumarins. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 2017;106:241-304.
18. Dukhovlinova, L.I., Avramenko, L.G., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of the roots of *Seseli abolinii*, *S. korovinni*, and *S. giganteum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1975;11(4):529-.
19. Vučković, I., Trajković, V., Macura, S., Tešević, V., Janačković, P., Milosavljević, S. A novel cytotoxic lignan from *Seseli annuum* L. *Phytotherapy Research*. 2007;21(8):790-2.
20. Florja, V., Kuznecova, G. On the coumarin content of some *Seseli* and *Bupleurum* spp. growing in Moldavia. *Rastitel'nye Resursy*. 1970;6:571-3.
21. Vučković, I., Vajs, V., Stanković, M., Tešević, V., Milosavljević, S. A new prenylated flavanonol from *Seseli annuum* roots showing protective effect on human lymphocytes DNA. *Chemistry & Biodiversity*. 2010;7(3):698-704.
22. Rabtti, E.H., Natić, M.M., Milojković-Opsenica, D.M., Trifković, J.Đ., Tosti, T., Vučković, I.M., Vajs, V., Tešić, Ž.L. Quantitative structure-toxicity relationship study of some natural and synthetic coumarins using retention parameters. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2012;77(10):1443-56.
23. Dukhovlinova, L.I., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of *Seseli asperulum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1974;10(6):806-.
24. Bellino, A., Venturella, P., Luisa Marino, M., Servettaz, O., Venturella, G. Coumarins from *Seseli bocconi*. *Phytochemistry*. 1986;25(5):1195-9.
25. Shavarda, A., Danchul, T.Y., Shagova, L., Bukreeva, T., Medvedeva, N. Coumarins compounds from inflorescens of *Seseli buchtormense* (Fisch. ex Spreng.) W. Koch. *Rastitel'nye Resursy*. 2001;37(4):62-4.

26. Kuznetsova, G., Florya, V. Coumarins from the Roots, Aboveground Parts, and Fruits of *Seseli campestre* Growing in Moldavia. *Zhurnal Prikindnoi Khimii*. 1970;43:1412.
27. Mikailova, N.K., Serkerov, S.V. New Monoesters of 3',4'-Dihydroseselin from *Seseli campestre* Root Resin. *Chemistry of Natural Compounds*. 2015;51(5):826-8.
28. Abyshev, A.Z., Sidorova, I.P., Abyshev, D.Z., Florya, V.N., Zmeikov, V.P., Kerimov, Y.B. Comparative characterization of the coumarin composition of *Seseli campestre* growing in Moldavia and in the Caucasus. *Chemistry of Natural Compounds*. 1982;18(4):400-7.
29. Shagova, L.I., Florya, V.N., Kuznetsova, G.A., Perel'son, M.E. Diesters of khellactone and rutarin (campesenin) from *Seseli campestre* growing in Moldavia. *Chemistry of Natural Compounds*. 1973;9(5):631-2.
30. Dukhovlinova, L.I., Sklyar, Y.E., Perel'son, M.E. Secorin-A new dihydrofurocoumarin from the roots of *Seseli coronatum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1973;9(5):626-7.
31. Dukhovlinova, L.I., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of the roots of *Seseli coronatum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1974;10(6):802-3.
32. Rasulov, F.A., Belyi, M.B. Coumarins of *Seseli cuneifolium*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1987;23(3):372-.
33. Widelski, J., Melliou, E., Fokialakis, N., Magiatis, P., Glowniak, K., Chinou, I. Coumarins from the fruits of *Seseli devenyense*. *Journal of Natural Products*. 2005;68(11):1637-41.
34. Dukhovlinova, L.I., Avramenko, L.G., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of *Seseli dichotomum*, *S. ponticum*, and *S. petraeum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1976;12(6):728-.
35. Tandan, S., Chandra, S., Tripathi, H., Jawahar, L. Pharmacological actions of seselin, a coumarin from *Seseli indicum* seeds. *Fitoterapia*. 1990;61(4):360-3.
36. Coassini Lokar, L.R., Delben, S. Photoactive furocoumarins in two populations of *Seseli elatum*. *Phytochemistry*. 1988;27(4):1073-7.
37. Sokolova, A.I., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of the roots of *Seseli eriocephalum*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1977;11(8):1066-7.

38. Chubinidze, G.D., Turabelidze, D.G., Kemertelidze, É.P. Coumarins of *Seseli foliosum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1986;22(3):341-.
39. Chunli, C., Tang, Z., Wang, M., Zhang, H., Song, X. HPLC in the Determination of the Content of Osthole in Extract of *Seseli Giraldii* Diels and Other Medicinal Materials *Modern Traditional Chinese Medicine*. 2008;4.
40. Kuznetsova, G.A.M., V. N.; Pavlovich, S. D.; Jancic, R. Coumarins from the roots and aboveground part of *Seseli gracille*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*. 1981:659-60.
41. Abyshv, A.Z., Denisenko, P.P., Abyshv, D.Z., Kerumov, Y.B. Coumarin composition of *Seseli grandivittatum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1977;13(5):531-5.
42. Balabudkin, M.A., Agaev, E.M., Abyshv, A.Z., Skiba, V.V. Intensive method for the extraction of coumarins from the roots of *Seseli grandivittatum*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1993;27(3):221-3.
43. Turabelidze, D.G., Kemertelidze, É.P. Coumarins of the roots of *Seseli grandivittatum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1976;12(4):476-.
44. Nielsen, B.E., Larsen, P.K., Lemmich, J., Tørset, O., Lagerlund, I., Ehrenberg, L. Constituents of Umbelliferous Plants. XVII. Coumarins from *Seseli gummiferum* Pall. The Structure of Two New Coumarins. *Acta Chemica Scandinavica*. 1971;25:529-33.
45. Tosun, A., Baba, M., Ozkal, N., Okuyama, T. Coumarins from *Seseli gummiferum* Pall, ex Sin. subsp. *corymbosum* PH Davis. *Natural medicines*. 2003;57(3):117.
46. Tosun, A., Özkal, N., Baba, M., Okuyama, T. Pyranocoumarins from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* growing in Turkey. *Turkish Journal of Chemistry*. 2005;29(3):327-34.
47. Barrero, A., Herrador, M., Arteaga, P. Cumarinas en especies del genero *Seseli* (Fam. Umbelliferae). *Ars Pharmaceutica*. 1990;31:241-56.
48. Nielsen, B.E., Larsen, P.K., Lemmich, J., Torssell, K., Shimizu, A. Constituents of Umbelliferous Plants. XIII. Coumarins from *Seseli gummiferum*. The Structure of Three New Coumarins. *Acta Chemica Scandinavica*. 1970;24:2863-7.
49. Tosun, A. Occurrence of coumarins in *Seseli hartvigii* growing in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*. 2006;42(5):608-9.

50. Tosun, A., Baba, M., Okuyama, T. Coumarins from *Seseli hartvigii* roots. *Natural product communications*. 2007;2(6):653-8.
51. Zhang, L., Tosun, A., Baba, M., Okada, Y., Wu, L., Okuyama, T. Coumarins from *Seseli hartvigii*. *Natural product communications*. 2010;5(7):1067-70.
52. Dukhovlinova, L.I., Perel'son, M.E., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of the roots of *Seseli iliense*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1974;10(3):316-9.
53. Vandyshev, V.V., Sklyar, Y.E., Dukhovlinova, L.I., Pimenov, M.G. Coumarins of the roots of *Seseli incanum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1975;11(4):530-.
54. Ayshev, A. Jumutinol-a new dihydrofurocoumarin from *Seseli jomuticum*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*. 1980(2):250-1.
55. Sokolova, A.I., Sklyar, Y.E., Sdobnina, L.I. Coumarins of *Seseli krylovii*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1974;10(6):805-.
56. Lemmich, J., Shabana, M. Coumarin sulphates of *Seseli libanotis*. *Phytochemistry*. 1984;23(4):863-5.
57. Hu, C., Lee, K. Coumarins from the roots of *Seseli mairei* and inhibition of DNA topoisomerase II activity. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*. 1992;4(1):6.
58. Zong, Y., Lin, Y., Ding, Q., He, H., Rao, G. Studies on the chemical constituents of the aerial parts of *Seseli mairei*. *Journal of Chinese medicinal materials*. 2007;30(1):42-4.
59. Lemmich, J., Havelund, S. Coumarin glycosides of *Seseli montanum*. *Phytochemistry*. 1978;17(1):139-41.
60. Dukhovlinova, L.I., Sklyar, Y.E., Sdobnina, L.I., Pimenov, M.G. Secrolin — A new dihydrofurocoumarin from *Seseli mucronatum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1979;15(5):635-6.
61. Belyi, M.B., Bagirov, V.Y., Rasulov, F.A. Coumarins of *Seseli peucedanoides*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1983;19(6):744-.
62. Bagirov, V.Y., Belyi, M.B. An investigation of *Seseli peucedanoides*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1981;17(6):586-7.
63. Ayshev, A.Z., Ayshev, D.Z. Coumarins of *Seseli peucedanoides*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1984;20(2):230-1.

64. Leonti, M., Casu, L., Solinas, M.N., Cottiglia, F., Caboni, P., Floris, C., Gertsch, J., Saba, A.R. A chromone from *Seseli praecox* (Apiaceae). *Natural product communications*. 2010;5(4):551-4.
65. Shehzad, O., Khan, S., Ha, I.J., Park, Y., Tosun, A., Kim, Y.S. Application of stepwise gradients in counter-current chromatography: a rapid and economical strategy for the one-step separation of eight coumarins from *Seseli resinosum*. *Journal of Chromatography A*. 2013;1310:66-73.
66. Tosun, A., Baba, M., Bahadir, O., Okuyama, T. Coumarins Isolated from the Roots of *Seseli resinosum* in Turkey. *Pharmaceutical Biology*. 2008;44(7):528-33.
67. Khan, S., Shehzad, O., Lee, K.J., Tosun, A., Kim, Y.S. Anti-inflammatory properties of samidin from *Seseli resinosum* through suppression of NF-kappaB and AP-1-mediated-genes in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Archives of Pharmacal Research*. 2014;37(11):1496-503.
68. Pavlović, S., Kuznetsova, G. Some evidence on the coumarins from the fruits of *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. *Rastitel'nye Resursy*. 1971.
69. Pavlović, S., Sokolova, E., Kuznetsova, G. Coumarins of the flowers and fruits of *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. *Rastitel'nye Resursy*. 1976.
70. Kuznetsova, G.A., Medvedev, V.N., Pavlovic, S., Jancic, R. Coumarins of some *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. populations from Serbia. *Acta Biologiae et Medicinae Experimentalis*. 1988;12(2):93-8.
71. Sokolova, A., Skl'yar, Y.E., Pimenov, M. Coumarins of *Seseli saxicolum*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*. 1980(5):715-6.
72. Duchovlinova, L., Sklyar, Y., Pimenov, M.G. Coumarins the roots of *Seseli seravschanicum*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*. 1980(6):832-3.
73. Savina, A.A., Nikonov, G.K., Ban'kovskii, A.I. Seseliflorin, a new coumarin from *Seseli sessiliflorum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1970;6(5):540-2.
74. Savina, A.A., Perel'son, M.E., Nikonov, G.K., Ban'kovskii, A.I. Floroselin, a new coumarin from the roots of *Seseli sessiliflorum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1970;6(5):536-9.

75. Savina, A.A., Perel'son, M.E. An ester of trans-dec-8-ene-4,6-diyne-1-ol and cis-3-methylthioacrylic acid from the roots of *Seseli sessiliflorum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1973;9(2):283-4.
76. Aminov, A.M., Nikonov, G.K. Coumarins of *Seseli tenuisectum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1972;8(1):33-6.
77. Aminov, A.M., Nikonov, G.K. The structure of chuin, a new coumarin from the roots of *Seseli tschuense*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1973;9(4):459-61.
78. Aminov, A.M., Nikonov, G.K. Structure of the coumarin sechulin. *Chemistry of Natural Compounds*. 1974;10(2):165-7.
79. Banerjee, S.K., Gupta, B.D., Kumar, R., Atal, C.K. New coumarins from the umbels of *Seseli sibiricum*. *Phytochemistry*. 1980;19(2):281-4.
80. Kumar, R., Gupta, B.D., Banerjee, S.K., Atal, C.K. New coumarins from *Seseli sibiricum*. *Phytochemistry*. 1978;17(12):2111-4.
81. Austin, P.W., Seshadri, T.R., Sood, M.S., Vishwapaul. Components of *Seseli sibiricum*: Constitution and synthesis of sibiricin, a new coumarin. *Tetrahedron*. 1968;24(8):3247-53.
82. Shavarda, A., Danchul, T.Y., Shagova, L., Bukreeva, T., Medvedeva, N. Coumarins from above-ground part of *Seseli strictum* Ledeb. *Rastitel'nye Resursy*. 2002;38(3):65-6.
83. Dukhovlinova, L.I., Sklyar, Y.E., Pimenov, M.G. Coumarins of *Seseli talassicum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1976;12(6):727-.
84. Aminov, A.M., Nikonov, G.K. The coumarins of *Seseli tenuisectum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1970;6(6):769-70.
85. Abyshev, A.Z., Abyshev, D.Z. The coumarin composition of *Seseli tortuosum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1983;19(6):668-72.
86. Ceccherelli, P., Curini, M., Marcotullio, M., Madruzzo, G., Menghini, A. Erratum: Tortuoside, a new Natural Coumarin Glucoside from *Seseli tortuosum*. *Journal of Natural Products*. 1990;53(2):536-8.
87. González, A.G., Barroso, J.T., López-Dorta, H., Luis, J.R., Rodríguez-Luis, F. Pyranocoumarin derivatives from *Seseli tortuosum*. *Phytochemistry*. 1979;18(6):1021-3.

88. Gonzalez, A., Barroso, J., Lopez Dorta, H., Luis, J., Rodriguez Luis, F. Componentes de umbelíferas: 17. Cumarinas sencillas del *Seseli tortuosum* L. *Anales de Química*. 1978;74:979-84.
89. Qurbanova, F., Sarkarov, S. About some components of *Seseli transcaucasica* (Schischk.) M. *Pimen Sdobina Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2011;11(1):31-3.
90. Savina, A.A., Bandyshv, V.V., Pimenov, M.G. A chemical study of the roots of *Seseli unicaula*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1972;8(5):651-.
91. Sagova, L.I., Kuznjecova, G.A., Pavlovic, S.D., Nikolic, R.T. Isolation and identification of coumurrayin from roots of seseli varium. *Acta Pharmaceutica Jugoslavica*. 1980;30(2):93-6.
92. Gonzalez, A., Dorta, H., Hierro, I., Medina, C., Luis, F. Components of Umbelliferae. 23. chemical components from *Seseli webbii* Cosson. *Anales de Química*. 1982;78(2):274-5.
93. Yongqing, X., Lixin, Y., Shunian, C., Xiaohong, L., Dai, L. Studies on Chemical Components of *Seseli yunanense* Franch. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 1995;5.
94. Skalicka-Wozniak, K., Mendel, M., Chlopecka, M., Dziekan, N. Isolation and evaluation of the myorelaxant effect of bergapten on isolated rat jejunum. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(1):48-54.
95. Khan, S., Shin, E.M., Choi, R.J., Jung, Y.H., Kim, J., Tosun, A., Kim, Y.S. Suppression of LPS-induced inflammatory and NF-kappa B responses by anomalin in RAW 264.7 macrophages. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(8):2179-88.
96. Zhang, Z.R., Leung, W.N., Cheung, H.Y., Chan, C.W. Osthole: A Review on Its Bioactivities, Pharmacological Properties, and Potential as Alternative Medicine. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-10.
97. Tosun, A., Akkol, E.K., Yesilada, E. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of coumarins from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* (Apiaceae). *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2009;64(1-2):56-62.
98. Keri, R.S., Budagumpi, S., Pai, R.K., Balakrishna, R.G. Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;78:340-74.

99. Savina, A.A., Perel'son, M.E., Ban'kovskii, A.I., Nikonov, G.K. The structure of seselirin: A new chromone from the roots of *Seseli sessiliflorum*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1970;6(4):419-22.
100. Chadwick, M., Trewin, H., Gawthrop, F., Wagstaff, C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6):12780-805.
101. F. Barrero, A., Mar Herrador, M., Arteaga, P. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Seseli vayredanum*. *Phytochemistry*. 1994;37(5):1351-8.
102. Matejić, J., Šarac, Z., Randelović, V. Pharmacological Activity of Sesquiterpene Lactones. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014;24(sup1):95-100.
103. Li, J., Gu, B.B., Sun, F., Xu, J.R., Jiao, W.H., Yu, H.B., Han, B.N., Yang, F., Zhang, X.C., Lin, H.W. Sesquiterpene Quinones/Hydroquinones from the Marine Sponge *Spongia pertusa* Esper. *Journal of Natural Products*. 2017;80(5):1436-45.
104. Minto, R.E., Blacklock, B.J. Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. *Progress in Lipid Research*. 2008;47(4):233-306.
105. Purup, S., Larsen, E., Christensen, L.P. Differential effects of falcarinol and related aliphatic C(17)-polyacetylenes on intestinal cell proliferation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(18):8290-6.
106. Marčetić, M., Božić, D., Milenković, M., Lakušić, B., Kovačević, N. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of different parts of *Seseli rigidum*. *Natural product communications*. 2012;7(8):1091-4.
107. Hu, C.-Q., Chang, J.-J., Lee, K.-H. Antitumor Agents, 115. Seselidiol, a New Cytotoxic Polyacetylene from *Seseli mairei*. *Journal of Natural Products*. 1990;53(4):932-5.
108. Barrero, A.F., Herrador, M.M., Arteaga, P. Sesquiterpenes and phenylpropanoids from *Seseli vayredanum*. *Phytochemistry*. 1992;31(1):203-7.
109. Matejić, J., Džamić, A., Mihajilov-Krstev, T., Randelović, V., Krivošej, Z., Marin, P. Total phenolic content, flavonoid concentration, antioxidant and antimicrobial activity of methanol extracts from three *Seseli* L. taxa. *Open Life Sciences*. 2012;7(6).
110. Coassini Lokar, L., Corsi, G. Taxonomical studies on *Seseli elatum* L. And allied species.-i. Systematic implications of some morpho-anatomical characters. *Studia Geobotanica*. 1986;6:131-43.

111. Tosun, A., Kürkçüoğlu, M., Dogan, E., Duman, H., Başer, K.H.C. Essential oil composition of *Seseli petraeum* M. Bieb. and *Seseli andronakii* Woron. growing in Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*. 2006;21(2):257-9.
112. Milosavljević, S., Tešević, V., Vučković, I., Jadranin, M., Vajs, V., Soković, M., Janačković, P., Jovanović, A. Composition and antifungal activity of the essential oil of *Seseli annuum* wild-growing in Serbia. *Fitoterapia*. 2007;78(4):319-22.
113. Kovačević, N.N., Marčetić, M.D., Lakušić, D.V., Lakušić, B.S. Composition of the Essential Oils of Different Parts of *Seseli annuum* L. (Apiaceae). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2016;19(3):671-7.
114. Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Tuveri, E., Maxia, A. Isolation of *Seseli bocconi* Guss., subsp. *praecox* Gamisans (Apiaceae) volatile oil by supercritical carbon dioxide extraction. *Natural Product Research*. 2006;20(9):820-6.
115. Tkachev, A.V., Korolyuk, E.A., König, W., Kuleshova, Y.V., Letchamo, W. Chemical Screening of Volatile Oil-Bearing Flora of Siberia VIII.: Variations in Chemical Composition of the Essential Oil of Wild Growing *Seseli buchtormense* (Fisch. ex Sprengel) W. Koch from Different Altitudes of Altai Region. *Journal of Essential Oil Research*. 2006;18(1):100-3.
116. Kaya, A., Demirci, B., Hüsnü, K., Baser, K.H.C. Composition of the essential oil of *Seseli campestre* Besser. Growing in the Northwest Anatolia. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;7(2):161-6.
117. Baser, K.H.C., Oözek, T., Kürkçüoğlu, M., Aytaç, Z. Essential Oil of *Seseli campestre* Besser. *Journal of Essential Oil Research*. 2000;12(1):105-7.
118. Stojković, D., Glamočlija, J., Soković, M., Grubišić, D., Petrović, S., Kukić, J., Ristić, M. Chemical composition, antimicrobial and antiradical properties of the essential oils of *Seseli globiferum* fruits. *Natural product communications*. 2008;3(11):1935-8.
119. Janačković, P., Soković, M., Vujisić, L., Vajs, V., Vucković, I., Krivosej, Z., Marin, P.D. Composition and antimicrobial activity of *Seseli globiferum* essential oil. *Natural product communications*. 2011;6(8):1163-6.
120. Tosun, A., Kodama, T., Nakanishi, H., Baba, M., Okuyama, T. The composition of essential oils from *Seseli* species growing in Turkey. *Natural medicines*. 2005;59:85-90.

121. Kurkcuoglu, M., Tabanca, N., Ali, A., Khan, I.A., Duran, A., Baser, K.H.C. Chemical Composition of a New Taxon, *Seseli gummiferum* subsp. *ilgazense*, and its Larvicidal Activity against *Aedes aegypti*. *Records of Natural Products*. 2018;12(2):184-9.
122. Dixit, S.M., Rao, A.S., Paknikar, S.K. Examination of essential oil from *Seseli indicum*. *Chemistry and Industry*. 1967;29:1256-&.
123. Ozturk, S., Ercisli, S. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of *Seseli libanotis*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2006;22(3):261-5.
124. Masoudi, S., Esmaeili, A., Ali khalilzadeh, M., Rustaiyan, A., Moazami, N., Akhgar, M.R., Varavipoor, M. Volatile constituents of *Dorema aucheri* Boiss., *Seseli libanotis* (L.) W. D. Koch var. *armeniacum* Bordz. and *Conium maculatum* L. three Umbelliferae herbs growing wild in Iran. *Flavour and Fragrance Journal*. 2006;21(5):801-4.
125. Miladinović, D., Ilić, B., Marković, M., уредници. Synergistic activity of *Seseli libanotis* essential oil and conventional antibiotics against some pathogenic bacteria. 5th BBBB International Conference; 2013 26-28 September; Athens, Greece.
126. Skalicka-Wozniak, K., Los, R., Glowniak, K., Malm, A. Comparison of hydrodistillation and headspace solid-phase microextraction techniques for antibacterial volatile compounds from the fruits of *Seseli libanotis*. *Natural product communications*. 2010;5(9):1427-30.
127. Šiljegović, J., Glamočlija, J., Soković, M., Vučković, I., Tešević, V., Milosavljević, S., Stešević, D. Composition and Antimicrobial Activity of *Seseli montanum* subsp. *tommasinii* Essential Oil. *Natural product communications*. 2011;6(2):263-6.
128. Gonçalves, M.J., Tavares, A.C., Cavaleiro, C., Cruz, M.T., Lopes, M.C., Canhoto, J., Salgueiro, L. Composition, antifungal activity and cytotoxicity of the essential oils of *Seseli tortuosum* L. and *Seseli montanum* subsp. *peixotoanum* (Samp.) M. Lainz from Portugal. *Industrial Crops and Products*. 2012;39:204-9.
129. Bulatović, V.M., Šavikin-Fodulović, K.P., Zdunić, G.M., Popović, M.P. Essential Oil of *Seseli peucedanoides* (MB) Kos.- Pol. *Journal of Essential Oil Research*. 2006;18(3):286-7.

130. Doğan, E., Duman, H., Tosun, A., Kürkçuoğlu, M., Baser, K.H.C. Essential Oil Composition of the Fruits of *Seseli resinosum* Freyn et Sint. and *Seseli tortuosum* L. Growing in Turkey. *Journal of Essential Oil Research*. 2006;18(1):57-9.
131. Todorova, M., Trendafilova, A., Ivanova, R., Stoitsova, S. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oil from Bulgarian Wild Growing *Seseli Rhodopeum*. *Acta Horticulturae*. 2012(955):155-9.
132. Stankov-Jovanović, V.P., Ilić, M.D., Mitić, V.D., Mihajilov-Krstev, T.M., Simonović, S.R., Nikolić Mandić, S.D., Tabet, J.C., Cole, R.B. Secondary metabolites of *Seseli rigidum*: Chemical composition plus antioxidant, antimicrobial and cholinesterase inhibition activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2015;111:78-90.
133. Todorova, M., Trendafilova, A., Dimitrov, D. Essential Oil Composition of *Seseli rigidum* Waldst. from Bulgaria. *Proceeding of the Bulgarian Academy of Sciences*. 2013;66(7).
134. Marčetić, M.D., Lakušić, B.S., Lakušić, D.V., Kovačević, N.N. Variability of the root essential oils of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae) from different populations in Serbia. *Chemistry & Biodiversity*. 2013;10(9):1653-66.
135. Marčetić, M., Kovačević, N., Lakušić, D., Lakušić, B. Habitat-related variation in composition of the essential oil of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae). *Phytochemistry*. 2017;135:80-92.
136. Šavikin-Fodulović, K.P., Zdunić, G.M., Tasić, S.R. Essential Oil of *Seseli rigidum* Waldst. et Kit. var. *rigidum*. *Journal of Essential Oil Research*. 2006;18(2):156-7.
137. Kuznjecova, G., Ševarda, A.I., Pavlović, S., Jančić, R. Količina i kvalitativni sastav etarskog ulja raznih delova devesilja – *Seseli rigidum* Waldst et Kit. iz klisura reke Grze, Jerme i Despotovice. *Arhiv za farmaciju*. 1982;32(5):291-9.
138. Ilić, M.D., Jovanović, V.P.S., Mitić, V.D., Jovanović, O.P., Mihajilov-Krstev, T.M., Marković, M.S., Stojanović, G.S. Comparison of chemical composition and biological activities of *Seseli rigidum* fruit essential oils from Serbia. *Open Chemistry*. 2015;13(1).
139. Stojković, S., Petrović, S., Kukić, J., Džamić, A., Ristić, M., Milenković, M., Glamočlija, J., Soković, M., Stojković, D. Chemical composition and antimicrobial

- and antioxidant activity of *Seseli rigidum* flower essential oil. *Chemistry of Natural Compounds*. 2009;45(2):253-6.
140. Bader, A., Caponi, C., Cioni, P.L., Flamini, G., Morelli, I. Acorenone in the essential oil of flowering aerial parts of *Seseli tortuosum* L. *Flavour and Fragrance Journal*. 2003;18(1):57-8.
141. Kaya, A., Demirci and, B., Baser, K.H.C. The essential oil of *Seseli tortuosum* L. growing in Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*. 2003;18(2):159-61.
142. Cabral, C., Lemos, M.F., Cavaleiro, C., Cruz, M.T., Salgueiro, L. Essential oil of *Seseli tortuosum* L. from Portugal: safety and anti-inflammatory potential evaluation. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. 2015;1(1):13.
143. Habibi, Z., Masoudi, S., Rustaiyan, A. Chemical Composition of the Essential Oil of *Seseli tortuosum* L. ssp. *Kiabii* Akhani. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*. 2003;15(6):412-3.
144. Adams, F., Society, S. The Genuine Works of Hippocrates, London: Sydenham Society; 1849.
145. Totelin, L.M.V. Hippocratic Recipes: Oral and Written Transmission of Pharmacological Knowledge in Fifth- And Fourth-Century Greece [Докторска дисертација]. London: University College London; 2009.
146. Evergetis, E., Haroutounian, S.A. The Umbelliferae (Apiaceae) of Dioscorides annotated in codex Neapolitanus Graecus #1. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;175:549-66.
147. Zhou, J., Xie, G., Yan, X. Isolated Compounds T—Z, References, TCM Plants and Congeners, y: *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicines - Molecular Structures, Pharmacological Activities, Natural Sources and Applications*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2011.
148. Sahranavard, S., Ghafari, S., Mosaddegh, M. Medicinal plants used in Iranian traditional medicine to treat epilepsy. *Seizure*. 2014;23(5):328-32.
149. Carretero Accame, M.E., Gómez-Serranillos Cuadrado, M.P., Ortega Hernández-Agero, M.T., Palomino Ruiz-Poveda, O.M. Medicinal Plants used in Folk Medicine for Digestive Diseases in Central Spain, y: Rai M., Acharya D., Rios J.L., (yе-дници) *Ethnomedicinal Plants: Revitalizing of Traditional Knowledge of Herbs*. Enfield, NH: Science Publishers; 2011.

150. Jamwal, K.S., Sethi, O.P., Chopra, I.C. Pharmacodynamical effects of a volatile fraction isolated from *Seseli sibiricum* (Benth.). *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1963;143:41-51.
151. Batsatsashvili, K., Mehdiyeva, N.P., Kikvidze, Z., Khutsishvili, M., Maisaia, I., Sikharulidze, S., Tchelidze, D., Alizade, V.M., Zambrana, N.Y.P., Bussmann, R.W. *Seseli transcaucasicum* Pimenov & Sdobnina Apiaceae, y *Ethnobotany of the Caucasus*. Springer International Publishing; 2017.
152. Widelski, J., Grzegorzcyk, A., Malm, A., Chinou, I., Głowniak, K. Antimicrobial activity of petroleum ether and methanolic extracts from fruits of *Seseli deveryense* Simonk. and the herb of *Peucedanum luxurians* Tamam. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2015;28(4).
153. Cardenas-Ortega, N.C., Perez-Gonzalez, C., Zavala-Sanchez, M.A., Hernandez-Ramirez, A.B., Perez-Gutierrez, S. Antifungal Activity of Seselin in Protecting Stored Maize from *Aspergillus flavus*. *Asian Journal of Plant Sciences*. 2007;6(4):712-4.
154. Magnussen, A., Parsi, M.A. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(10):1508-12.
155. Guo, H.F., Zhou, P.L., Gong, Z.H., Xie, L. [Synthesis and antinociceptive activity of seselin derivatives]. *Yao Xue Xue Bao*. 2008;43(9):930-3.
156. Abbaskhan, A., Choudhary, M.I., Ghayur, M.N., Parween, Z., Shaheen, F., Gilani, A.U., Maruyama, T., Iqbal, K., Tsuda, Y. Biological activities of Indian celery, *Seseli diffusum* (Roxb. ex Sm.) Sant. & Wagh. *Phytotherapy Research*. 2012;26(5):783-6.
157. Chun, J., Tosun, A., Kim, Y.S. Anti-inflammatory effect of corymbocoumarin from *Seseli gummiferum* subsp. *corymbosum* through suppression of NF-kappaB signaling pathway and induction of HO-1 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:207-15.
158. Lima, V., Silva, C.B., Mafezoli, J., Bezerra, M.M., Moraes, M.O., Mourao, G.S., Silva, J.N., Oliveira, M.C. Antinociceptive activity of the pyranocoumarin seselin in mice. *Fitoterapia*. 2006;77(7-8):574-8.
159. García-Argáez, A., Ramírez Apan, T., Delgado, H., Velázquez, G., Martínez-Vázquez, M. Anti-Inflammatory Activity of Coumarins from *Decatropis bicolor* on TPA Ear Mice Model. *Planta Medica*. 2000;66(03):279-81.

160. Čolović, M.B., Krstić, D.Z., Lazarević-Pasti, T.D., Bondžić, A.M., Vasić, V.M. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*. 2013;11(3):315-35.
161. Changwong, N., Sabphon, C., Ingkaninan, K., Sawasdee, P. Acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory activities of mansorins and mansonones. *Phytotherapy Research*. 2012;26(3):392-6.
162. Borges Bubols, G., da Rocha Vianna, D., Medina-Rejon, A., von Poser, G., Maria Lamuela-Raventos, R., Lucia Eifler-Lima, V., Cristina Garcia, S. The Antioxidant Activity of Coumarins and Flavonoids. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2013;13(3):318-34.
163. Najmanova, I., Dosedel, M., Hrdina, R., Anzenbacher, P., Filipisky, T., Riha, M., Mladenka, P. Cardiovascular Effects of Coumarins Besides their Antioxidant Activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15(9):830-49.
164. Jain, M., Surin, W.R., Misra, A., Prakash, P., Singh, V., Khanna, V., Kumar, S., Siddiqui, H.H., Raj, K., Barthwal, M.K., Dikshit, M. Antithrombotic activity of a newly synthesized coumarin derivative 3-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-N-{2-[3-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-chroman-6-yl)-propionylamino]-ethyl}-propionamide. *Chemical Biology & Drug Design*. 2013;81(4):499-508.
165. Zhang, Y., Cao, Y., Wang, Q., Zheng, L., Zhang, J., He, L. A potential calcium antagonist and its antihypertensive effects. *Fitoterapia*. 2011;82(7):988-96.
166. Powell, J.R., Tabachnick, W.J. History of domestication and spread of *Aedes aegypti*-a review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108 Suppl 1:11-7.
167. Mukandiwa, L., Eloff, J.N., Naidoo, V. Larvicidal activity of leaf extracts and seselin from *Clausena anisata* (Rutaceae) against *Aedes aegypti*. *South African Journal of Botany*. 2015;100:169-73.
168. Mukandiwa, L., Ahmed, A., Eloff, J.N., Naidoo, V. Isolation of seselin from *Clausena anisata* (Rutaceae) leaves and its effects on the feeding and development of *Lucilia cuprina* larvae may explain its use in ethnoveterinary medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;150(3):886-91.
169. Shelef, L.A. Antimicrobial Effects of Spices. *Journal of Food Safety*. 1984;6(1):29-44.

170. Tosun, A. Antimicrobial activity screening of some *Seseli* L. species growing in Turkey. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2004;33(3):151-5.
171. Özkırım, A., Keskin, N., Kürkçüoğlu, M., Başer, K.H.C. Evaluation of some essential oils as alternative antibiotics against American foulbrood agent *Paenibacillus larvae* on honey bees *Apis mellifera* L. *Journal of Essential Oil Research*. 2012;24(5):465-70.
172. Ray, P.G., Majumdar, S.K. Antimicrobial activity of some Indian plants. *Economic Botany*. 1976;30(4):317-20.
173. Singh, G., Kapoor, I.P., Pandey, S.K., Singh, U.K., Singh, R.K. Studies on essential oils: part 10; antibacterial activity of volatile oils of some spices. *Phytotherapy Research*. 2002;16(7):680-2.
174. Saljoughian, S., Roohinejad, S., Bekhit, A.E.A., Greiner, R., Omidzadeh, A., Nikmaram, N., Mousavi Khaneghah, A. The effects of food essential oils on cardiovascular diseases: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58(10):1688-705.
175. Ribeiro, T.P., Porto, D.L., Menezes, C.P., Antunes, A.A., Silva, D.F., De Sousa, D.P., Nakao, L.S., Braga, V.A., Medeiros, I.A. Unravelling the cardiovascular effects induced by alpha-terpineol: a role for the nitric oxide-cGMP pathway. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2010;37(8):811-6.
176. Menezes, I.A.C., Barreto, C.M.N., Antonioli, Â.R., Santos, M.R.V., Sousa, D.P.d. Hypotensive Activity of Terpenes Found in Essential Oils. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2010;65(9-10).
177. Santos, M.R.V., Moreira, F.V., Fraga, B.P., Souza, D.P.d., Bonjardim, L.R., Quintans-Junior, L.J. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2011;21(4):764-71.
178. Živković, L., Čabarkapa, A., Marčetić, M., Kovačević, N., Bajić, V., Jovičić, S., Spremo-Potparević, B. Evaluation of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oils of *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae). *Archives of Biological Sciences*. 2016;68(1):135-44.
179. Ph. Eur. 7.0, European Pharmacopoeia, 7th edition, Council of Europe, Strasbourg, 2011
180. Adams, R.P. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Quadrupole Mass Spectroscopy, Carol Stream: Allured Pub. Corporation; 2001.

181. Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001(4):1-9.
182. Blois, M.S. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*. 1958;181(4617):1199-200.
183. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology*. 1995;28(1):25-30.
184. Bondet, V., Brand-Williams, W., Berset, C. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH Free Radical Method. *LWT - Food Science and Technology*. 1997;30(6):609-15.
185. Pisoschi, A.M., Pop, A., Cimpeanu, C., Predoi, G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:9130976.
186. Abuin, E., Lissi, E., Ortiz, P., Henriquez, C. Uric Acid Reaction with Dpph Radicals at the Micellar Interface. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química*. 2002;47(2).
187. Bezerra, M.A.C., Leal-Cardoso, J.H., Coelho-de-Souza, A.N., Criddle, D.N., Fonteles, M.C. Myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Alpinia speciosa* on rat ileum. *Phytotherapy Research*. 2000;14(7):549-51.
188. Menezes, I.A., Moreira, I.J., Carvalho, A.A., Antonioli, A.R., Santos, M.R. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: involvement of ATP-sensitive potassium channels. *Vascular pharmacology*. 2007;47(1):41-7.
189. Trott, O., Olson, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(2):455-61.
190. Natesh, R., Schwager, S.L., Sturrock, E.D., Acharya, K.R. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 2003;421(6922):551-4.
191. Lam le, H., Shimamura, T., Sakaguchi, K., Noguchi, K., Ishiyama, M., Fujimura, Y., Ukeda, H. Assay of angiotensin I-converting enzyme-inhibiting activity based on the detection of 3-hydroxybutyric acid. *Analytical Biochemistry*. 2007;364(2):104-11.

192. Stankov Jovanović, V., Simonović, S., Ilić, M., Marković, M., Mitić, V., Đorđević, A., Nikolić-Mandić, S. Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Seseli pallasii* Besser. (syn *Seseli varium* Trev.) *Essential Oils Records of Natural Products*. 2016;10(3):277-86.
193. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;46(1-3):3-26.
194. Ghose, A.K., Viswanadhan, V.N., Wendoloski, J.J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 1999;1(1):55-68.
195. Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W., Kopple, K.D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(12):2615-23.
196. Egan, W.J., Merz, K.M., Baldwin, J.J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;43(21):3867-77.
197. Muegge, I., Heald, S.L., Brittelli, D. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001;44(12):1841-6.
198. Moriguchi, I., Hirono, S., Liu, Q., Nakagome, I., Matsushita, Y. Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1992;40(1):127-30.
199. Daina, A., Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*. 2016;11(11):1117-21.
200. Daisy, P., Lizzy Jaculine, A., Rajalakshmi, M. Identification of dual agonistic novel ligands for insulin receptor and PPAR γ through molecular docking. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(4):142-7.
201. Lusiyanti, S.J., K, K., R, R., Puspitasari, N. ACE Inhibitory Activity, Total Phenolic and Flavonoid Content of *Pereskia saccharose* Griseb. Leaves Extract. *Pharmacognosy Journal*. 2017;9(2):285-7.

202. Medbouhi, A., Merad, N., Khadir, A., Bendahou, M., Djabou, N., Costa, J., Muselli, A. Chemical Composition and Biological Investigations of *Eryngium triquetrum* Essential Oil from Algeria. *Chemistry & Biodiversity*. 2018;15(1).
203. Silva, M.T., Ribeiro, F.P., Medeiros, M.A., Sampaio, P.A., Silva, Y.M., Silva, M.T., Quintans, J.S., Quintans-Junior, L.J., Ribeiro, L.A. The vasorelaxant effect of p-cymene in rat aorta involves potassium channels. *The Scientific World Journal*. 2015; 2015: 1-6.
204. Matsuda, H., Murakami, T., Nishida, N., Kageura, T., Yoshikawa, M. Medicinal Foodstuffs. XX. Vasorelaxant Active Constituents from the Roots of *Angelica furcijuga* KITAGAWA: Structures of Hyuganins A, B, C, and D, y 2000.
205. Zhao, L., Chang, W.C., Xiao, Y., Liu, H.W., Liu, P. Methylerythritol phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Annual Review of Biochemistry*. 2013;82:497-530.
206. Dewick, P.M. The biosynthesis of C5–C25 terpenoid compounds. *Natural Product Reports*. 2002;19(2):181-222.
207. Gamaley, I.A., Klyubin, I.V. Roles of reactive oxygen species: signaling and regulation of cellular functions. *International Review of Cytology*. 1999;188:203-55.
208. Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*. 2012;5(1):9-19.
209. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*. 2010;4(8):118-26.
210. Ruberto, G., Baratta, M.T. Antioxidant activity of selected essential oil components in two lipid model systems. *Food Chemistry*. 2000;69(2):167-74.
211. Wojtunik, K.A., Ciesla, L.M., Waksmundzka-Hajnos, M. Model studies on the antioxidant activity of common terpenoid constituents of essential oils by means of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014;62(37):9088-94.
212. Marčetić, M.D. Varijabilnost sastava i biološka aktivnost etarskog ulja vrste *Seseli rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae) [Doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2014.

213. Choi, H.-S. Functional properties, у: Sawamura M., (уредник) *Citrus Essential Oils: Flavor and Fragrance*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2011.
214. Chouhan, S., Sharma, K., Guleria, S. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils-Present Status and Future Perspectives. *Medicines (Basel)*. 2017;4(3).
215. Silva, N., Fernandes Junior, A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2010;16(3):402-13.
216. Dorman, H.J.D., Deans, S.G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*. 2000;88(2):308-16.
217. Cosentino, S., Tuberoso, C.I.G., Pisano, B., Satta, M., Mascia, V., Arzedi, E., Palmas, F. In-vitro antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian Thymus essential oils. *Letters in Applied Microbiology*. 1999;29(2):130-5.
218. Tabanca, N., Kırımer, N., Demirci, B., Demirci, F., Başer, K.H.C. Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of *Micromeria cristata* subsp. *phrygia* and the Enantiomeric Distribution of Borneol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001;49(9):4300-3.
219. Espina, L., Gelaw, T.K., de Lamo-Castellvi, S., Pagan, R., Garcia-Gonzalo, D. Mechanism of bacterial inactivation by (+)-limonene and its potential use in food preservation combined processes. *PLoS One*. 2013;8(2):e56769.
220. Marchese, A., Arciola, C.R., Barbieri, R., Silva, A.S., Nabavi, S.F., Tsetegho Sokeng, A.J., Izadi, M., Jafari, N.J., Suntar, I., Daglia, M., Nabavi, S.M. Update on Monoterpenes as Antimicrobial Agents: A Particular Focus on p-Cymene. *Materials (Basel)*. 2017;10(8).
221. Rios, J.L., Recio, M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;100(1-2):80-4.
222. Carson, C.F., Riley, T.V. Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology*. 1995;78(3):264-9.
223. Cox, S.D., Mann, C.M., Markham, J.L. Interactions between components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Microbiology*. 2001;91(3):492-7.

224. Sadraei, H., Asghari, G.R., Hajhashemi, V., Kolagar, A., Ebrahimi, M. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine*. 2001;8(5):370-6.
225. Sadraei, H. Inhibitory effect of *Rosa damascena* Mill flower essential oil, geraniol and citronellol on rat ileum contraction. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2013;8(1):17-23.
226. Menezes, P.M.N., Oliveira, H.R., Brito, M.C., Paiva, G.O., Ribeiro, L.A.A., Lucchese, A.M., Silva, F.S. Spasmolytic and antidiarrheal activities of *Lippia thymoides* (Verbenaceae) essential oil. *Natural Product Research*. 2018:1-3.
227. de Sousa, D.P., Júnior, G.A.S., Andrade, L.N., Calasans, F.R., Nunes, X.P., Barbosa-Filho, J.M., Batista, J.S. Structure and Spasmolytic Activity Relationships of Monoterpene Analogues Found in Many Aromatic Plants. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2008;63(11-12).
228. de Sousa, D., Ferreira Mesquita, R., Ribeiro, L., Tolentino de Lima, J. Spasmolytic Activity of Carvone and Limonene Enantiomers. *Natural product communications*. 2015;10:1893-6.
229. Riyazi, A., Hensel, A., Bauer, K., Geissler, N., Schaaf, S., Verspohl, E.J. The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT₃ receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Planta Medica*. 2007;73(4):355-62.
230. Astudillo, A., Hong, E., Bye, R., Navarrete, A. Antispasmodic activity of extracts and compounds of *Acalypha phleoides* Cav. *Phytotherapy Research*. 2004;18(2):102-6.
231. Rivero-Cruz, I., Duarte, G., Navarrete, A., Bye, R., Linares, E., Mata, R. Chemical composition and antimicrobial and spasmolytic properties of *Poliomintha longiflora* and *Lippia graveolens* essential oils. *Journal of Food Science*. 2011;76(2):C309-17.
232. Rasheed, H.M., Khan, T., Wahid, F., Khan, R., Shah, A.J. Chemical Composition and Vasorelaxant and Antispasmodic Effects of Essential Oil from *Rosa indica* L. Petals. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-9.
233. Pereira, S.L., Marques, A.M., Sudo, R.T., Kaplan, M.A., Zapata-Sudo, G. Vasodilator activity of the essential oil from aerial parts of *Pectis brevipedunculata* and its main constituent citral in rat aorta. *Molecules*. 2013;18(3):3072-85.

234. Khare, C.P. *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary*, in Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
235. Lima, F.J., Brito, T.S., Freire, W.B., Costa, R.C., Linhares, M.I., Sousa, F.C., Lahlou, S., Leal-Cardoso, J.H., Santos, A.A., Magalhaes, P.J. The essential oil of *Eucalyptus tereticornis*, and its constituents alpha- and beta-pinene, potentiate acetylcholine-induced contractions in isolated rat trachea. *Fitoterapia*. 2010;81(6):649-55.
236. Touvay, C., Vilain, B., Carre, C., Mencia-Huerta, J.M., Braquet, P. Effect of limonene and sobrerol on monocrotaline-induced lung alterations and pulmonary hypertension. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1995;107(1-3):272-4.
237. de Siqueira, R.J., Freire, W.B., Vasconcelos-Silva, A.A., Fonseca-Magalhaes, P.A., Lima, F.J., Brito, T.S., Mourao, L.T., Ribeiro, R.A., Lahlou, S., Magalhaes, P.J. In-vitro characterization of the pharmacological effects induced by (-)-alpha-bisabolol in rat smooth muscle preparations. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012;90(1):23-35.
238. Barbosa, R.L., Santos, J.H., Cunha, P.S., Quintans-Júnior, L.J., Bonjardim, L.R., de Souza Araújo, A.A. Vasorelaxant activity of p-cymene in superior mesenteric artery of rats. *The FASEB Journal*. 2013;27(1 Supplement):1b599-1b.
239. El Tahir, K., Al-Ajmi, M., Al-Bekairi, A. Some cardiovascular effects of the dethymoquinonated *Nigella sativa* volatile oil and its major components α -pinene and p-cymene in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2003;11(3):104-10.
240. Sargazi Zadeh, G., Panahi, N. Endothelium-independent vasorelaxant activity of *Trachyspermum ammi* essential oil on rat aorta. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(2):133-8.
241. Peixoto-Neves, D., Silva-Alves, K.S., Gomes, M.D., Lima, F.C., Lahlou, S., Magalhaes, P.J., Ceccatto, V.M., Coelho-de-Souza, A.N., Leal-Cardoso, J.H. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2010;24(3):341-50.
242. Tao, L., Hu, H.S., Shen, X.C. Endothelium-dependent vasodilatation effects of the essential oil from fructus *Alpiniae zerumbet* (EOFAZ) on rat thoracic aortic rings *in vitro*. *Phytomedicine*. 2013;20(5):387-93.

243. Shiva Kumar, A., Jeyaprakash, K., Chellappan, D.R., Murugan, R. Vasorelaxant and cardiovascular properties of the essential oil of *Pogostemon elsholtzioides*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;199:86-90.
244. Cardoso Lima, T., Mota, M.M., Barbosa-Filho, J.M., Viana Dos Santos, M.R., De Sousa, D.P. Structural relationships and vasorelaxant activity of monoterpenes. *Daru*. 2012;20(1):23.
245. Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., Cui, M. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*. 2011;7(2):146-57.
246. Pagadala, N.S., Syed, K., Tuszynski, J. Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*. 2017;9(2):91-102.
247. Sharifi, N., Souri, E., Ziai, S.A., Amin, G., Amini, M., Amanlou, M. Isolation, identification and molecular docking studies of a new isolated compound, from *Onopordon acanthium*: a novel angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;148(3):934-9.
248. Muhammad, S.A., Fatima, N. In silico analysis and molecular docking studies of potential angiotensin-converting enzyme inhibitor using quercetin glycosides. *Pharmacognosy Magazine*. 2015;11(Suppl 1):S123-6.
249. Loizzo, M.R., Said, A., Tundis, R., Rashed, K., Statti, G.A., Hufner, A., Menichini, F. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) by flavonoids isolated from *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae). *Phytotherapy Research*. 2007;21(1):32-6.
250. Kivçak, B., Akay, S., Demirci, B., Başer, K. Chemical Composition of Essential Oils from Leaves and Twigs of *Pistacia lentiscus*, *Pistacia lentiscus* var. chia, and *Pistacia terebinthus* from Turkey. *Pharmaceutical Biology*. 2008;42(4-5):360-6.
251. Xiao, R.Y., Wu, L.J., Hong, X.X., Tao, L., Luo, P., Shen, X.C. Screening of analgesic and anti-inflammatory active component in *Fructus Alpiniae zerumbet* based on spectrum-effect relationship and GC-MS. *Biomedical Chromatography*. 2018;32(3).
252. Kossouh, C., Moudachirou, M., Adjakidje, V., Chalchat, J.-C., Figuérédo, G. Essential Oil Chemical Composition of *Annona muricata* L. Leaves from Benin. *Journal of Essential Oil Research*. 2007;19(4):307-9.

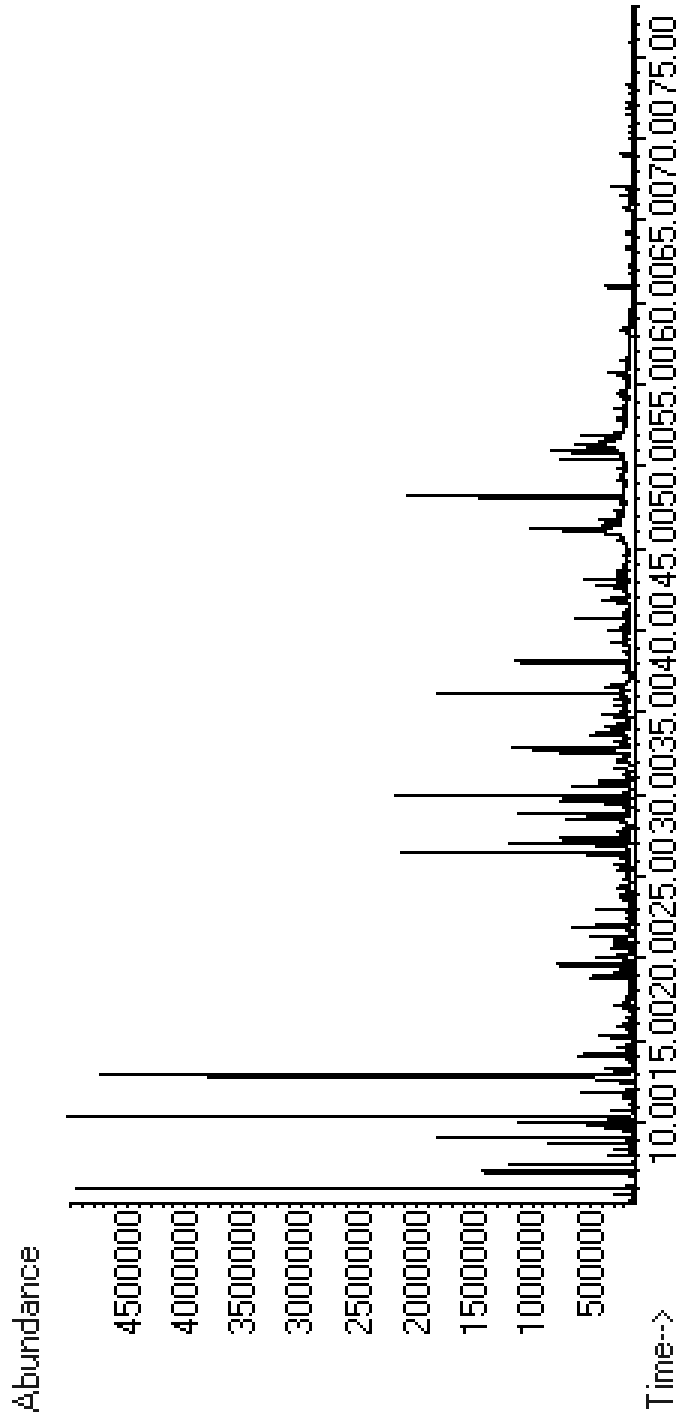
253. Nwokocha, C.R., Owu, D.U., Gordon, A., Thaxter, K., McCalla, G., Ozolua, R.I., Young, L. Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of *Annona muricata* (soursop) in normotensive Sprague-Dawley rats. *Pharmaceutical Biology*. 2012;50(11):1436-41.
254. Estrada-Soto. Antihypertensive effect of *Lepechinia caulescens* extract on spontaneously hypertensive rats. *Phytopharmacology*. 2012.
255. Perez-Hernandez, N., Ponce-Monter, H., Medina, J.A., Joseph-Nathan, P. Spasmolytic effect of constituents from *Lepechinia caulescens* on rat uterus. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;115(1):30-5.
256. McFarlane, S.I., Kumar, A., Sowers, J.R. Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(12):30-7.
257. Cordonnier, D.J., Zaoui, P., Halimi, S. Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2001;61(13):1883-92.
258. Sowbhagya, H.B. Chemistry, technology, and nutraceutical functions of celery (*Apium graveolens* L.): an overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;54(3):389-98.
259. Tashakori-Sabzevar, F., Razavi, B.M., Imenshahidi, M., Daneshmandi, M., Fatehi, H., Entezari Sarkarizi, Y., Mohajeri, S.A. Evaluation of mechanism for antihypertensive and vasorelaxant effects of hexanic and hydroalcoholic extracts of celery seed in normotensive and hypertensive rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2016;26(5):619-26.
260. Safaeian, L., Ghasemi-Dehkordi, N., Javanmard, S.H., Namvar, H. Antihypertensive and antioxidant effects of a hydroalcoholic extract obtained from aerial parts of *Otostegia persica* (Burm.) Boiss. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2015;10(3):192-9.
261. Paul, M., Wagner, J., Dzau, V.J. Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues. Quantitative analysis by the polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;91(5):2058-64.
262. Igić, R. Farmakologija renin-angiotenzin sistema, in Banjaluka: Medicinski fakultet; 2014.

263. The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb 2015 [01.09.2016]. Доступно f: на: <http://www.lareb.nl/Nieuws/2015/ACE-remmers-en-hallucinaties-C09A>.
264. Siddesha, J., D'Souza, C., Vishwanath, B.S. Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) by medicinal plants exhibiting antihypertensive activity, in: Govil J.N., Singh V.K., (editors) *Recent Progress in Medicinal Plants*. Houston: Studium Press LLC; 2010.
265. Oboh, G., Ademosun, A.O., Odubanjo, O.V., Akinbola, I.A. Antioxidative properties and inhibition of key enzymes relevant to type-2 diabetes and hypertension by essential oils from black pepper. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013;2013:926047.
266. Ben Mansour, M., Balti, R., Rabaoui, L., Bougatef, A., Guerfel, M. Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil from south Tunisian *Ajuga pseudoiva* Rob. Lamiaceae. *Process Biochemistry*. 2013;48(4):723-9.
267. Zouari, N., Fakhfakh, N., Zouari, S., Bougatef, A., Karray, A., Neffati, M., Ayadi, M.A. Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of Tunisian *Thymus algeriensis* Boiss. et Reut. (Lamiaceae). *Food and Bioproducts Processing*. 2011;89(4):257-65.
268. Hajji, M., Masmoudi, O., Souissi, N., Triki, Y., Kammoun, S., Nasri, M. Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil from *Periploca laevigata* root barks. *Food Chemistry*. 2010;121(3):724-31.
269. Mnafgui, K., Kaanich, F., Derbali, A., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Allouche, N., Elfeki, A. Inhibition of key enzymes related to diabetes and hypertension by Eugenol in vitro and in alloxan-induced diabetic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2013;119(5):225-33.
270. Mnafgui, K., Kchaou, M., Ben Salah, H., Hajji, R., Khabbabi, G., Elfeki, A., Allouche, N., Gharsallah, N. Essential oil of *Zygophyllum album* inhibits key-digestive enzymes related to diabetes and hypertension and attenuates symptoms of diarrhea in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(8):1326-33.

271. Chaudhary, S.K., Nema, N.K., Maity, N., Bahadur, S., Mukherjee, P.K. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition Activity of Standardized Extract of the *Ocimum sanctum* L. Leaves and its Fractions. *Planta Medica*. 2013;79(05):P71.
272. Ademiluyi, A.O., Oyeleye, S.I., Oboh, G. Biological activities, antioxidant properties and phytoconstituents of essential oil from sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) leaves. *Comparative Clinical Pathology*. 2015.

ПРИЛОГ

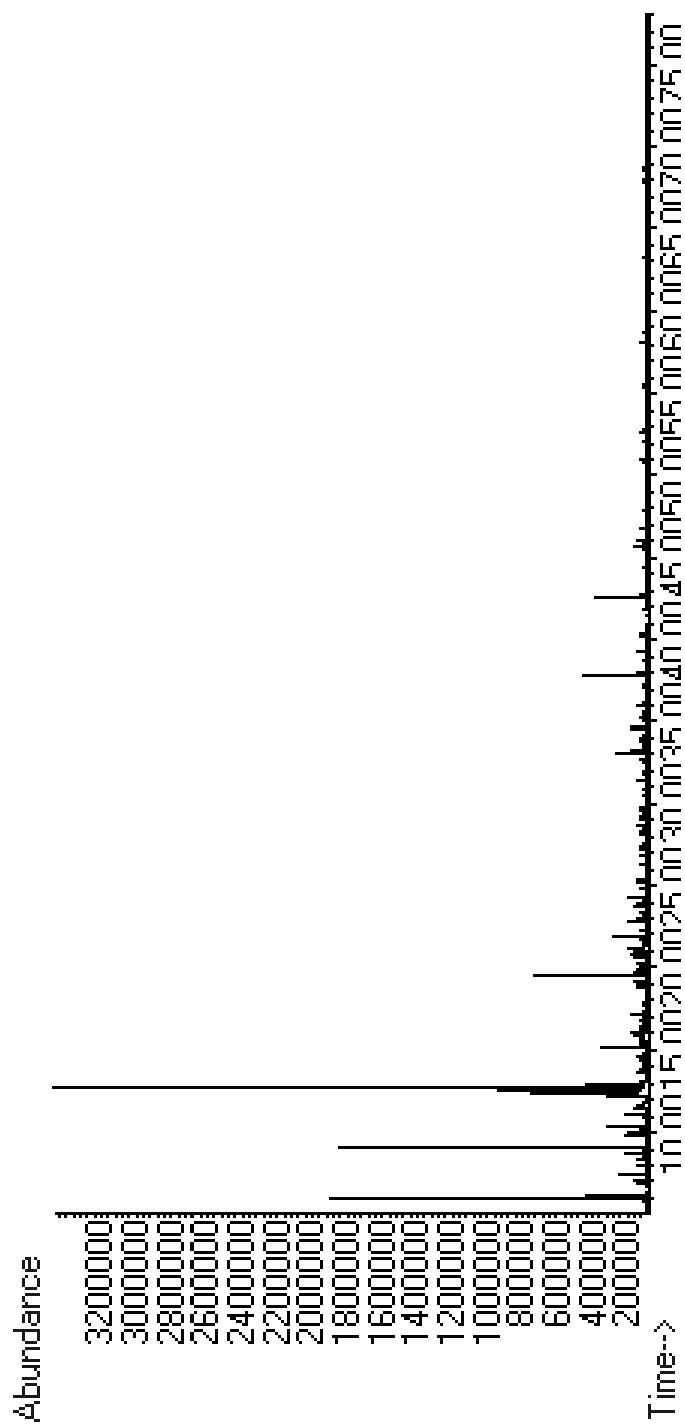
Прилог 1. Оригинални GC-MS хроматограми узорака етарских уља изолованих из подземних органа *S. pallasii* у различитим фазама развића



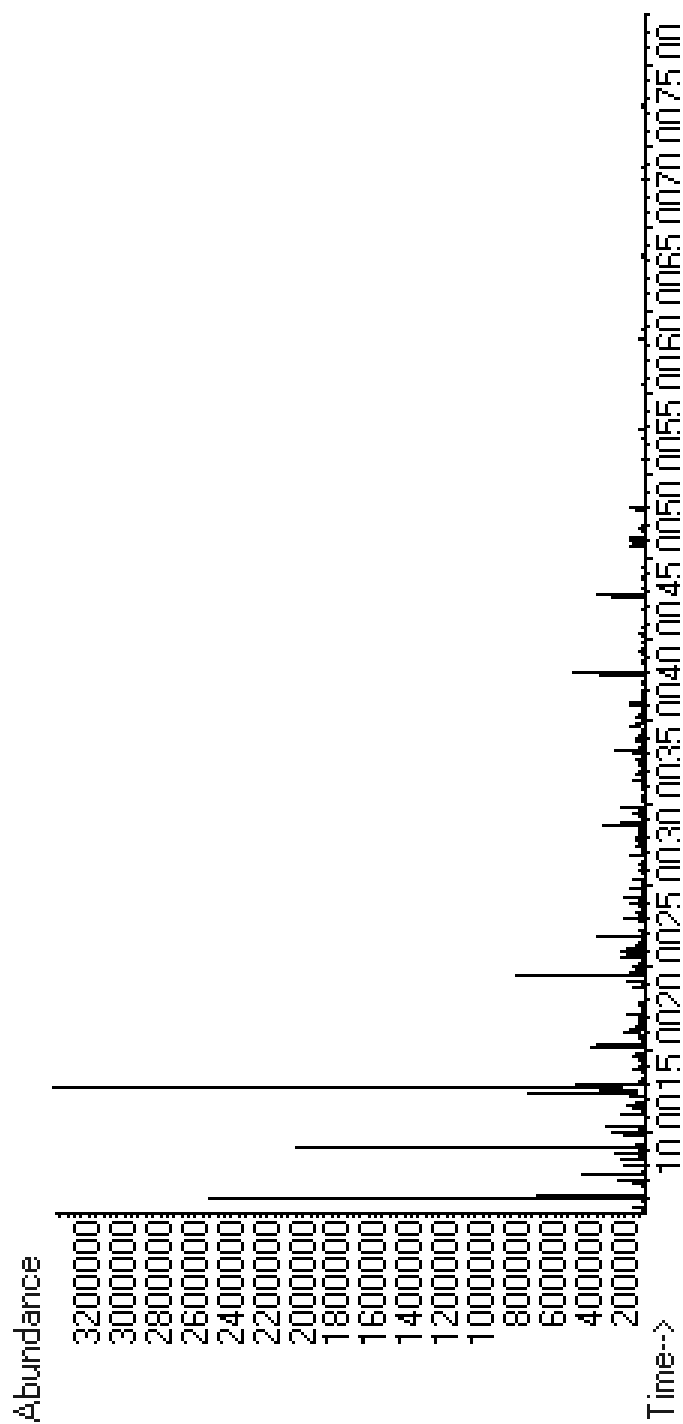
Слика 1. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из корена *S. pallasii* прикупљеног 2010. у фази цветања



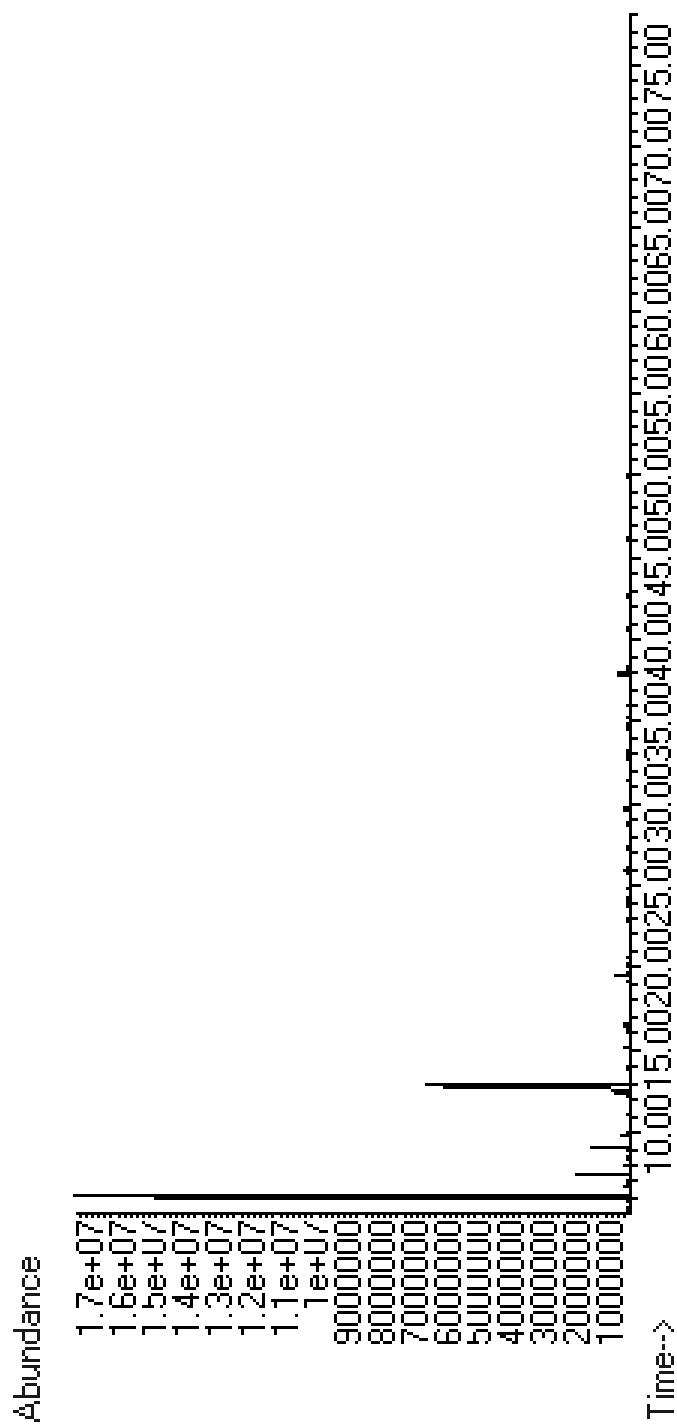
Слика 2. GC-MS хромаатограм етарског уља изолованог из корена *S. pallasii* прикупљеног 2010. у фази плодношења



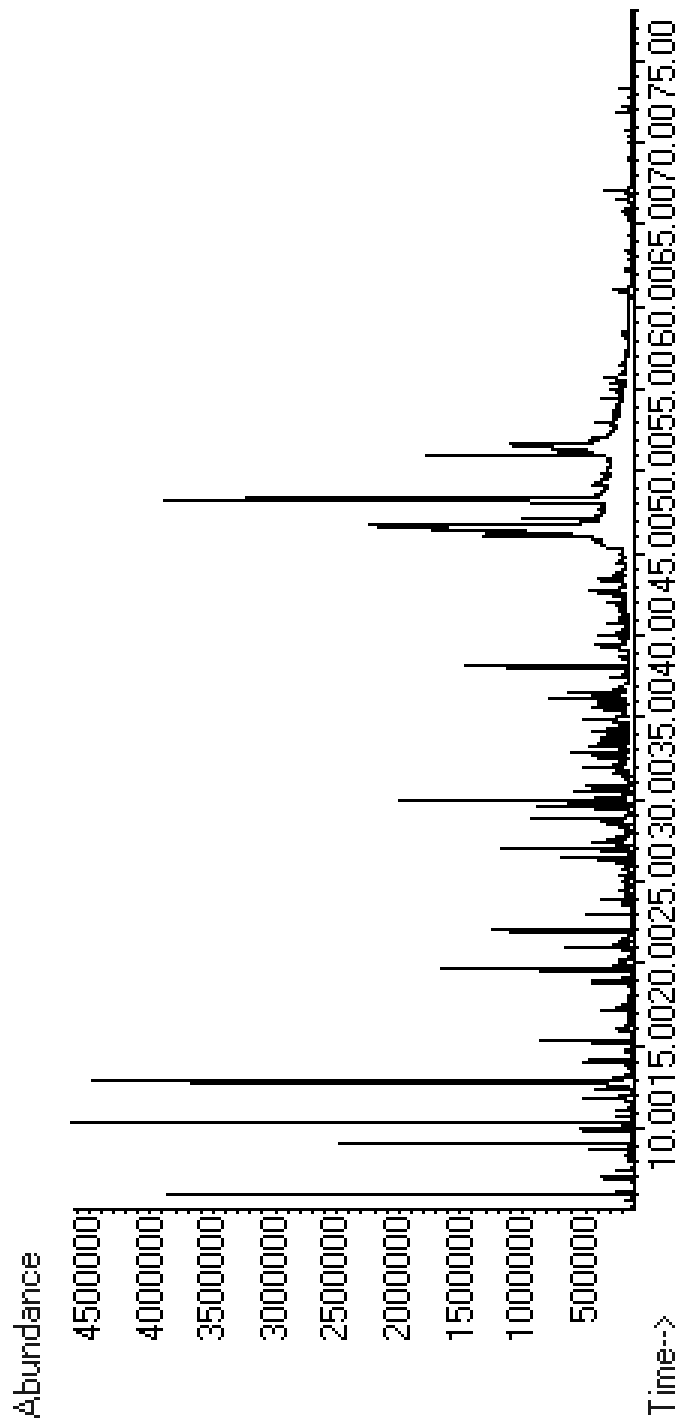
Слика 3. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из корена *S. pallasii* прикупљеног 2011. у фази плодноношења



Слика 4. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из корена *S. pallasi* прикупљеног 2012. у фази цветања

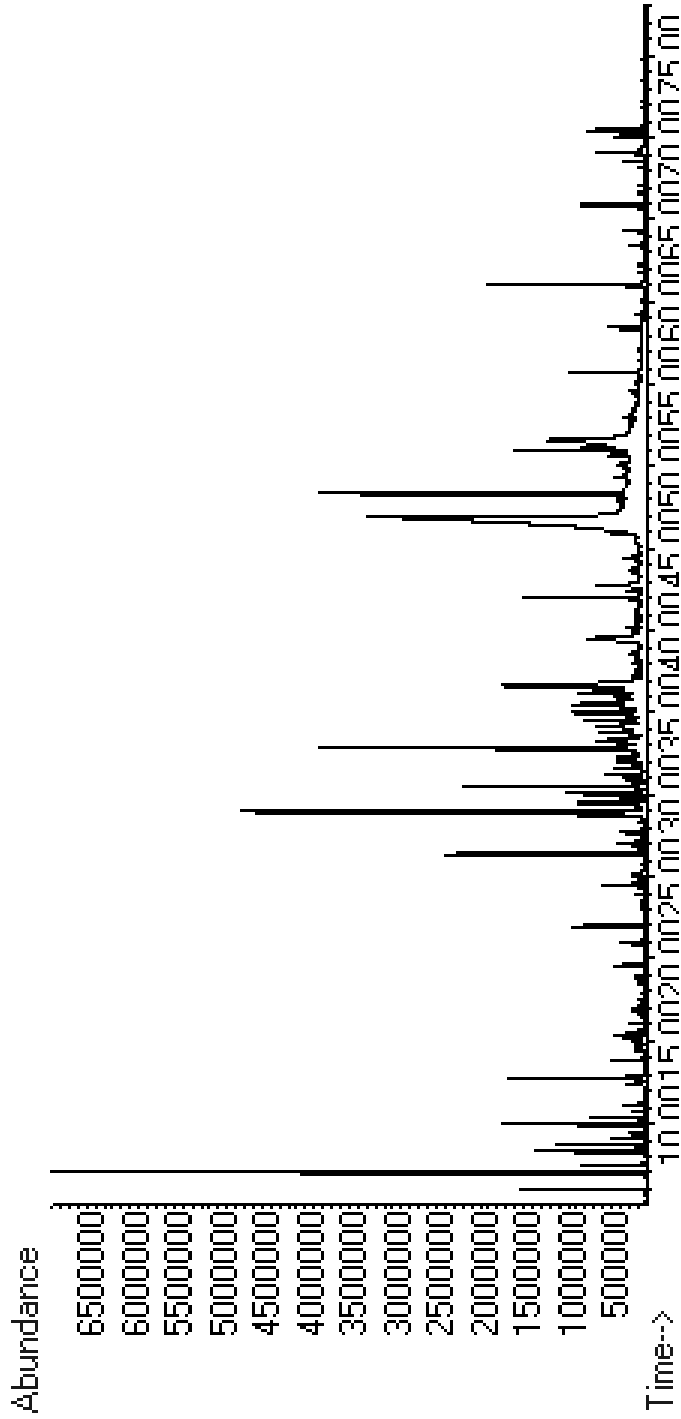


Слика 5. GC-MS хромаатограм етарског уља изолованог из корена *S. pallasii* прикупљеног 2013. у фази плодношења

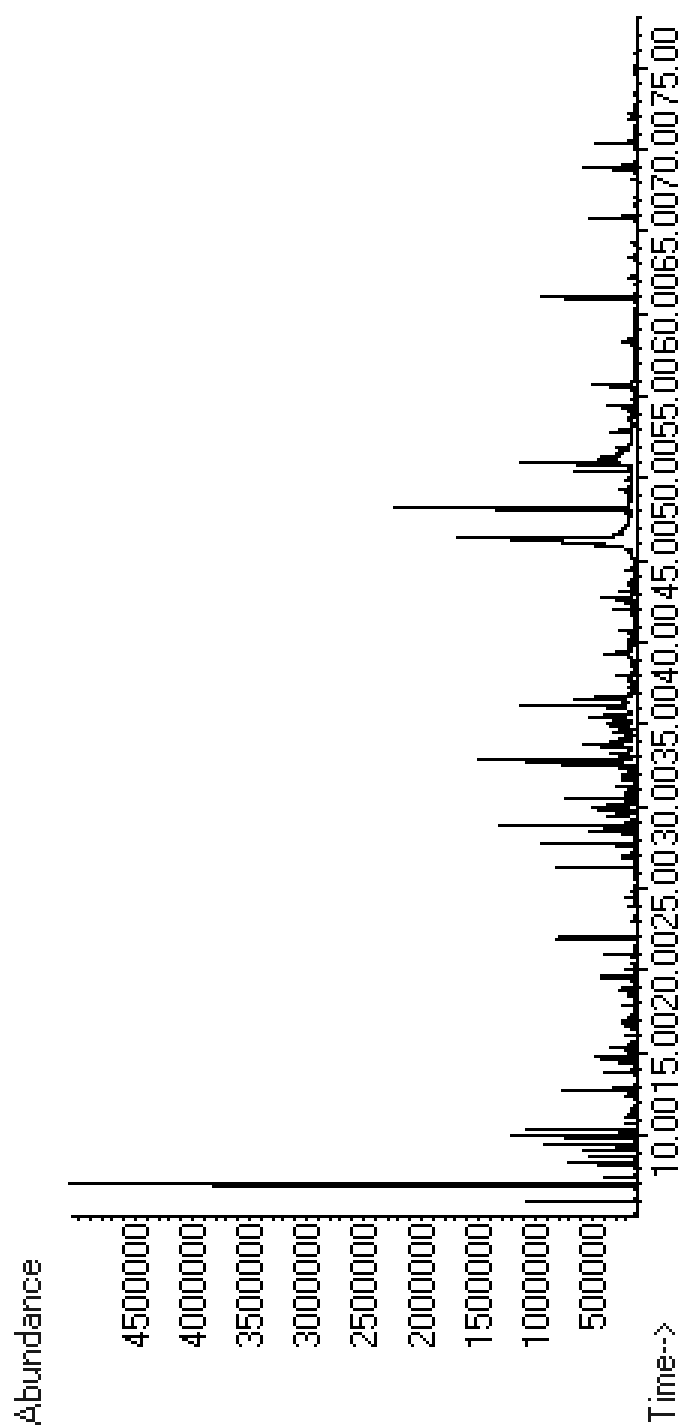


Слика 6. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из ризома *S. pallasii* прикупљеног 2010. у фази плодношења

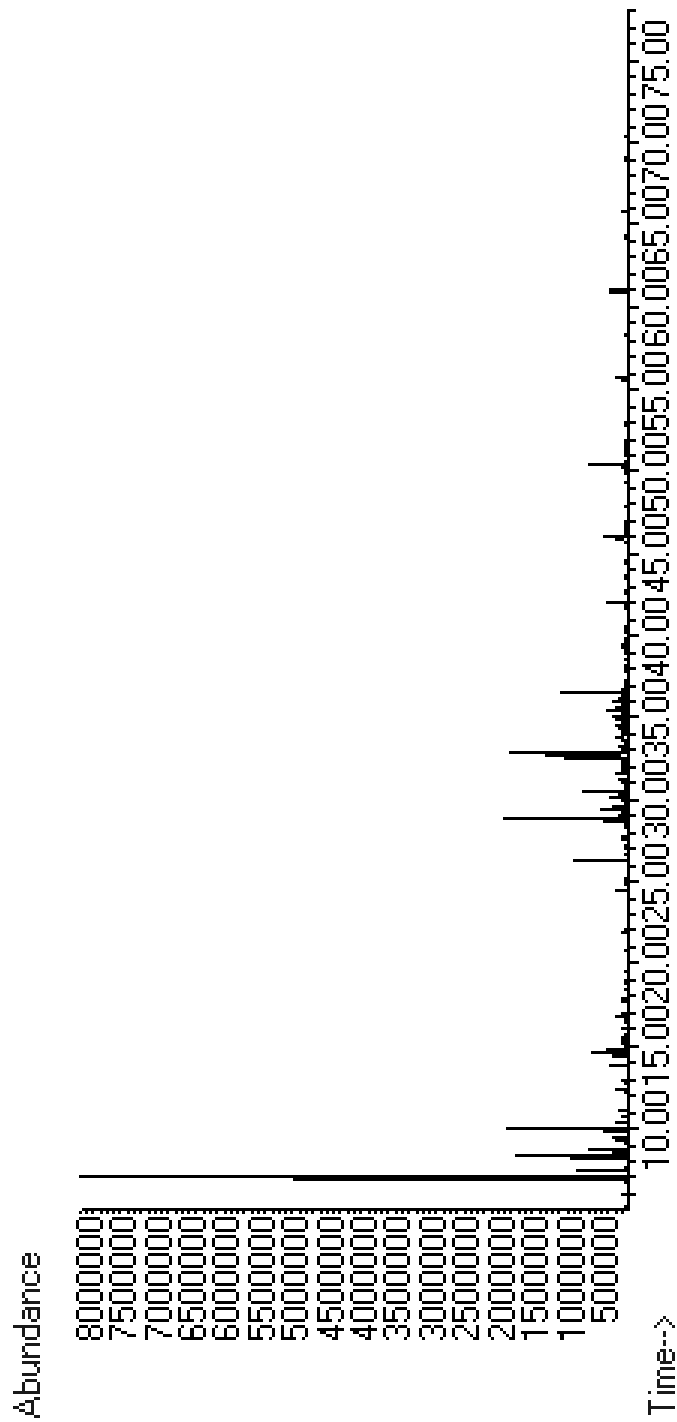
Прилог 2. Оригинални GC-MS хроматограми узорака етарских уља изолованих из херби *S. pallasii* у различитим фазама развића



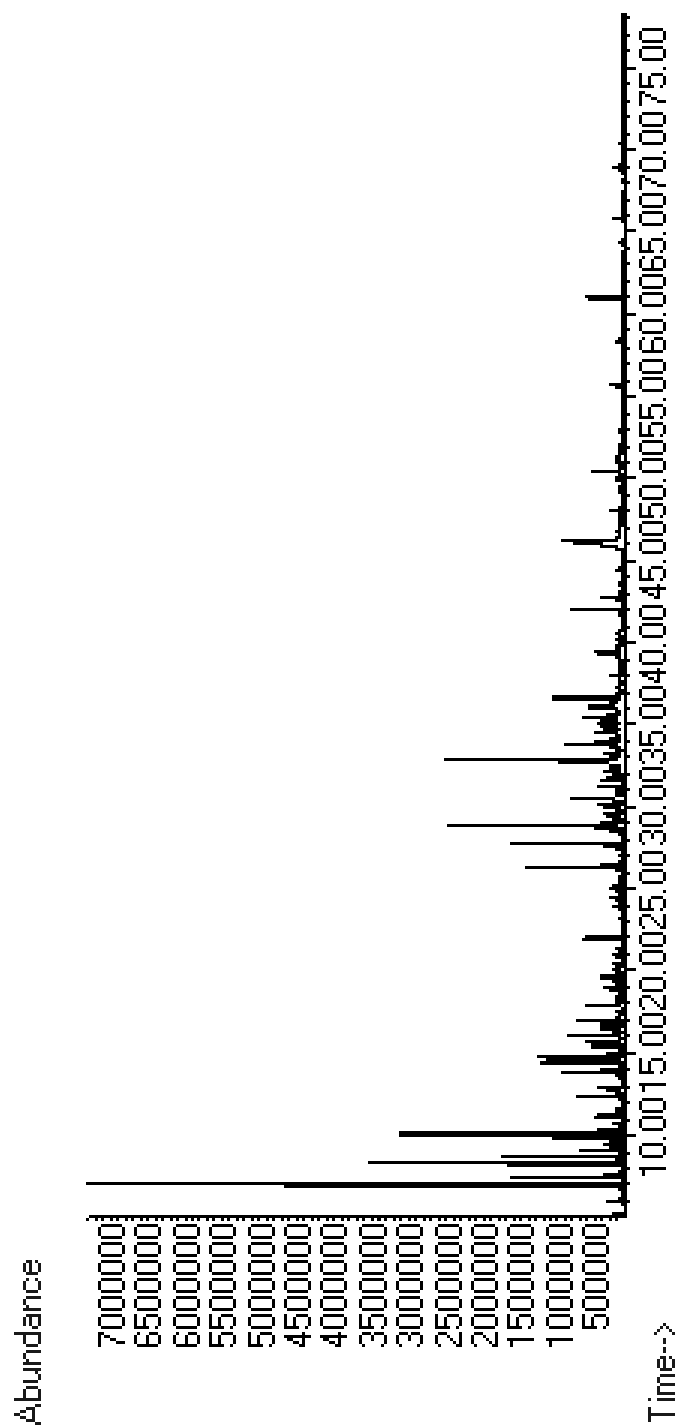
Слика 7. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из хербе *S. pallasii* прикупљене 2010. у фази цветања



Слика 8. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из хербе *S. pallasii* прикупљене 2010. у фази плодношења

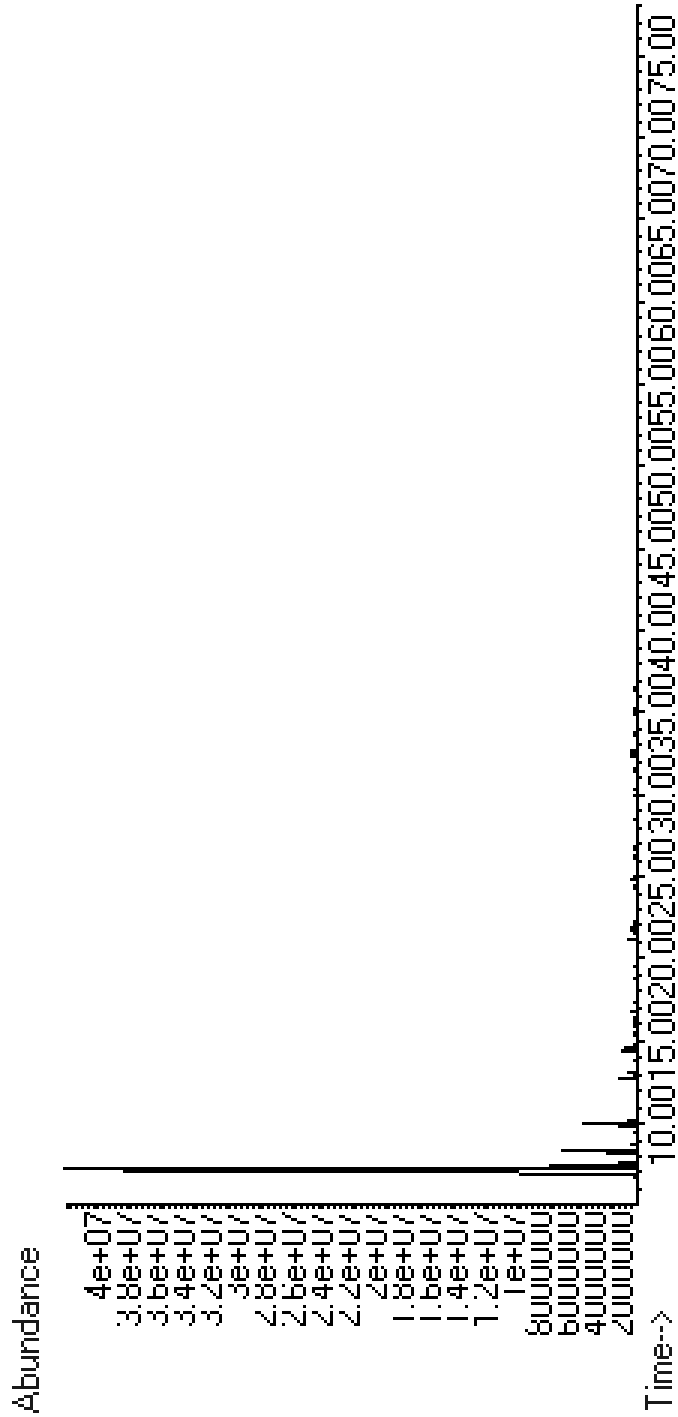


Слика 9. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из хербе *S. pallasi* прикупљене 2012. у фази цветања

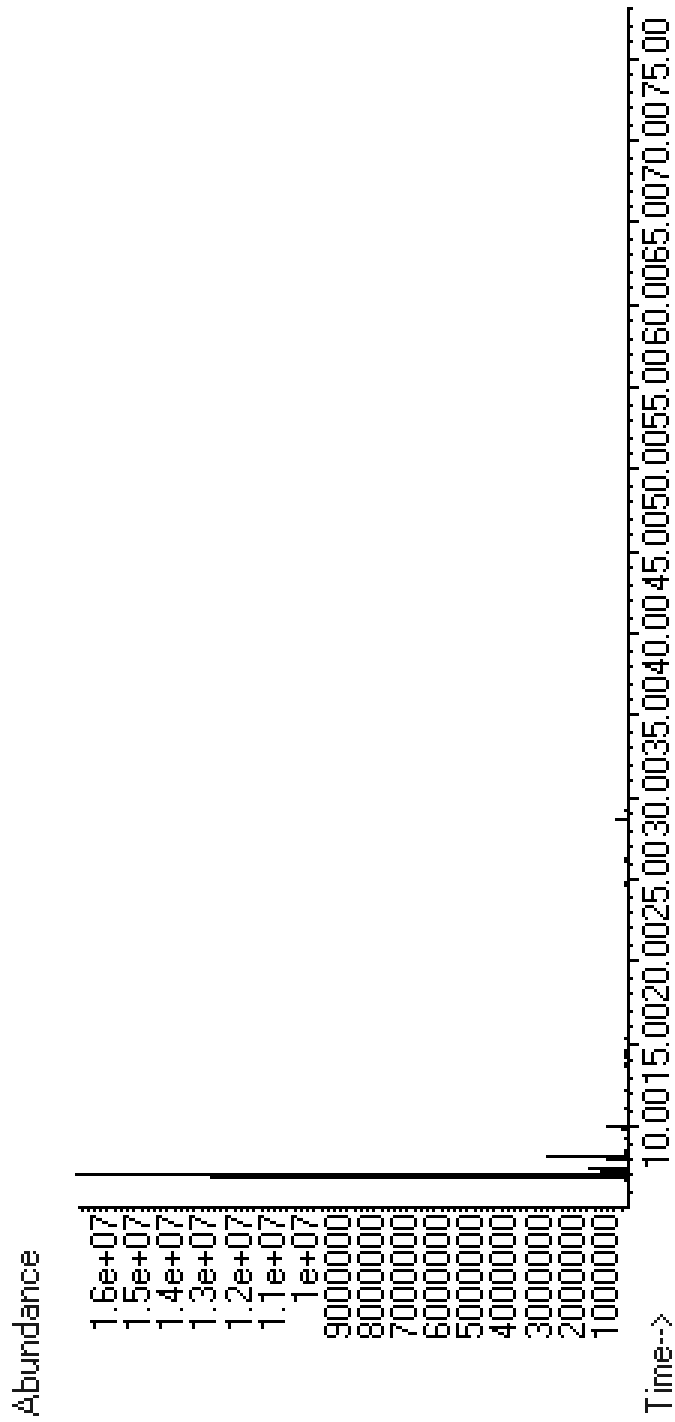


Слика 10. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из хербе *S. pallasi* прикупљене 2013. у фази плодношења

Прилог 3. Оригинални GC-MS хроматограми узорака етарских уља изолованих из плода *S. pallasii* прикупљеног у периоду од 2010-2013. године

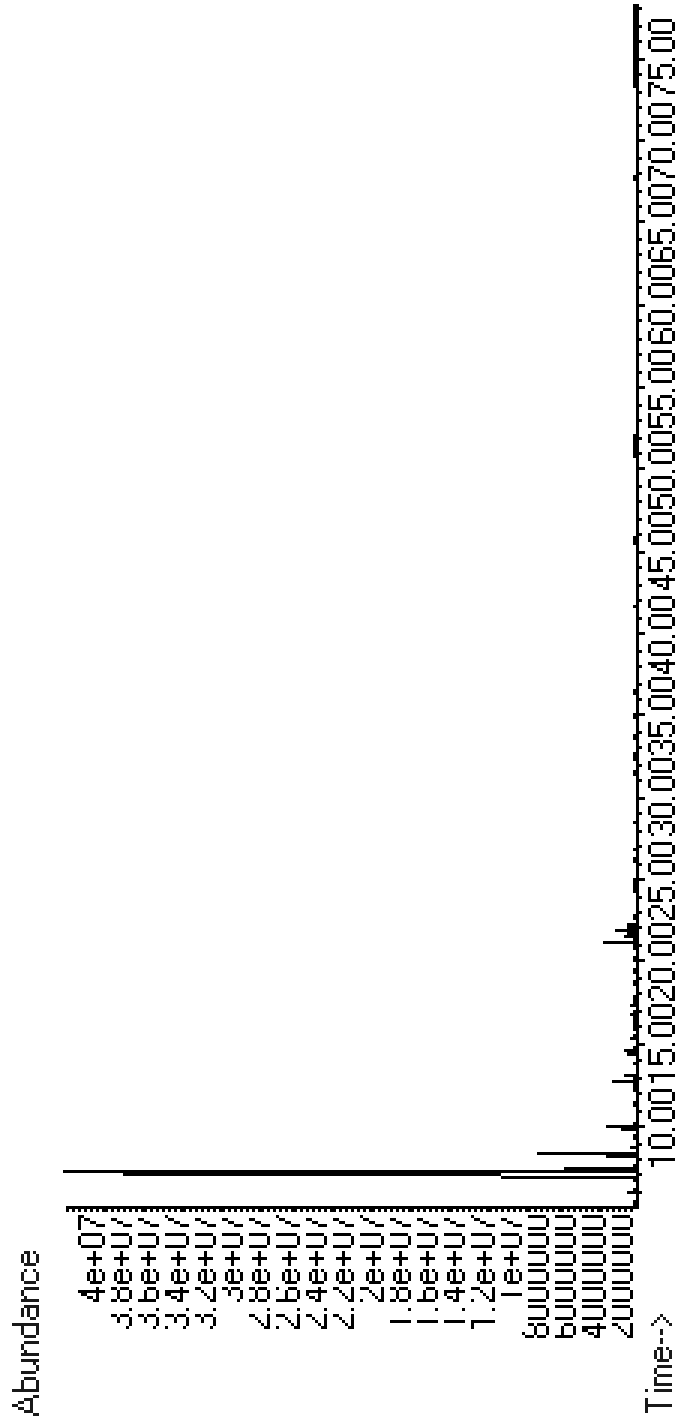


Слика 11. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из плода *S. pallasii* прикупљеног 2011. године

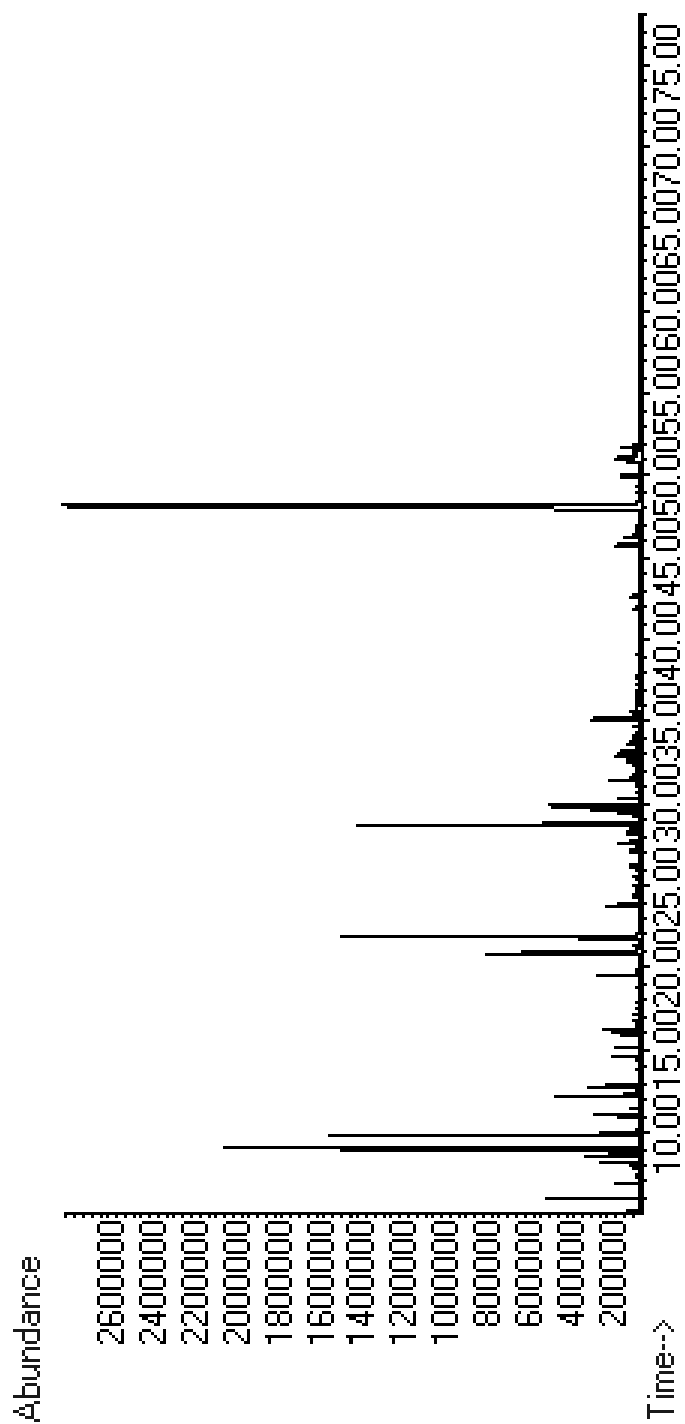


Слика 12. GC-MS хромаатограм етарског уља изолованог из плода *S. pallasii* прикупљеног 2013. године

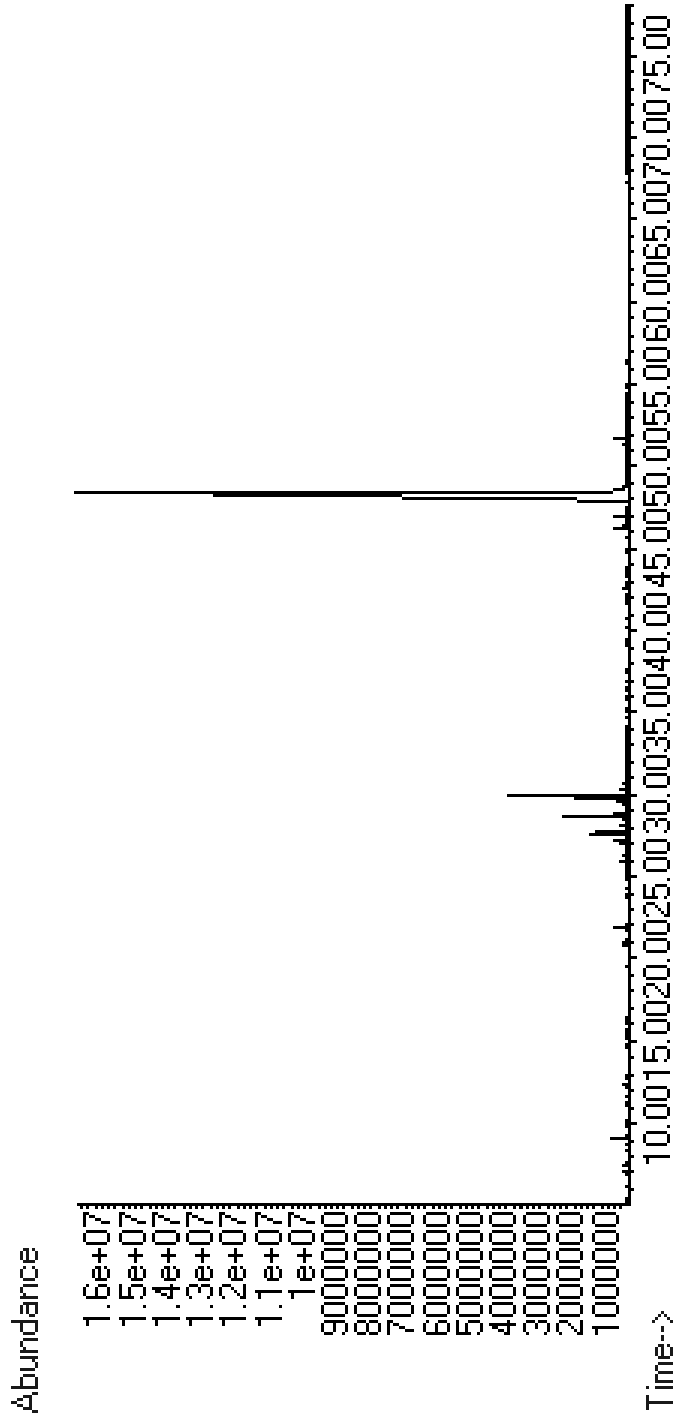
Прилог 4. Оригинални GC-MS хромагограми узорака старских уља изолованих из корена *S. gracile* прикупљених 2013. и 2015. године у фази цветања на природном станишту



Слика 13. GC-MS хромагограм старског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног 2013. године у фази цветања на природном станишту

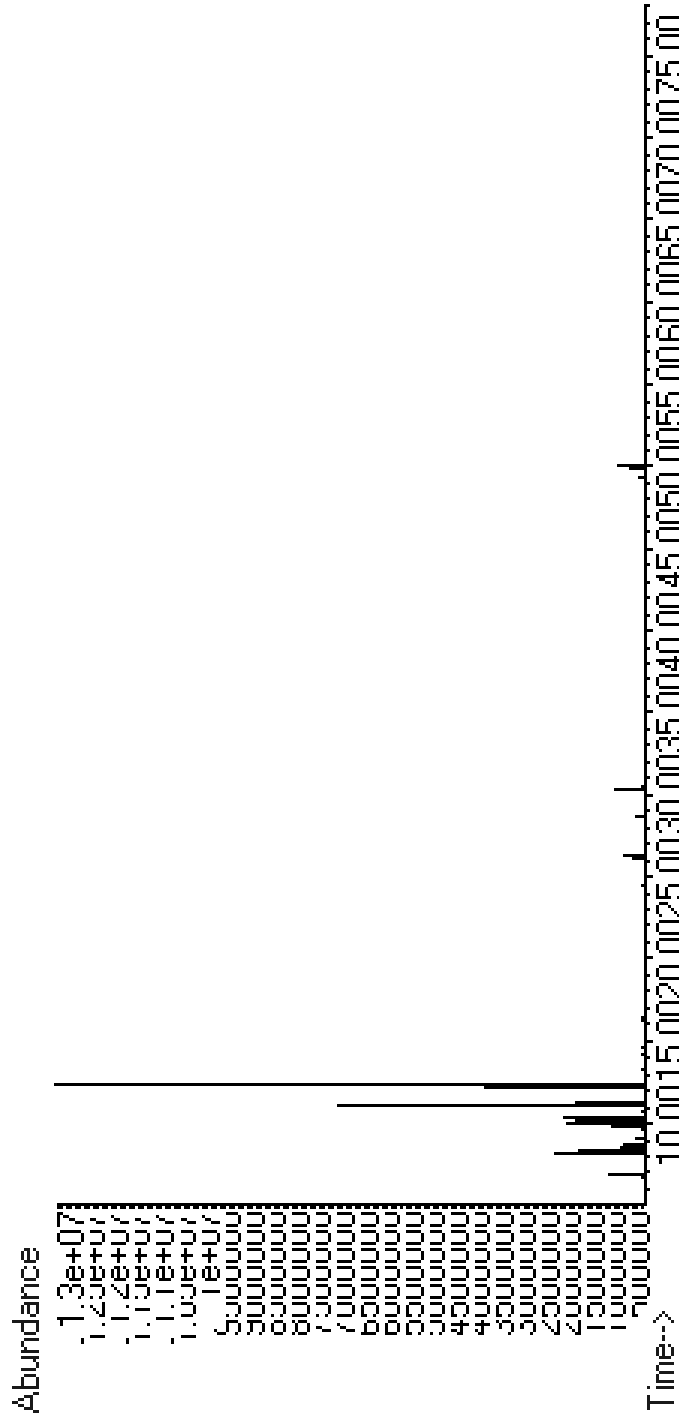


Слика 14. GC-MS хроматограм старског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног 2015. године на природном станишту

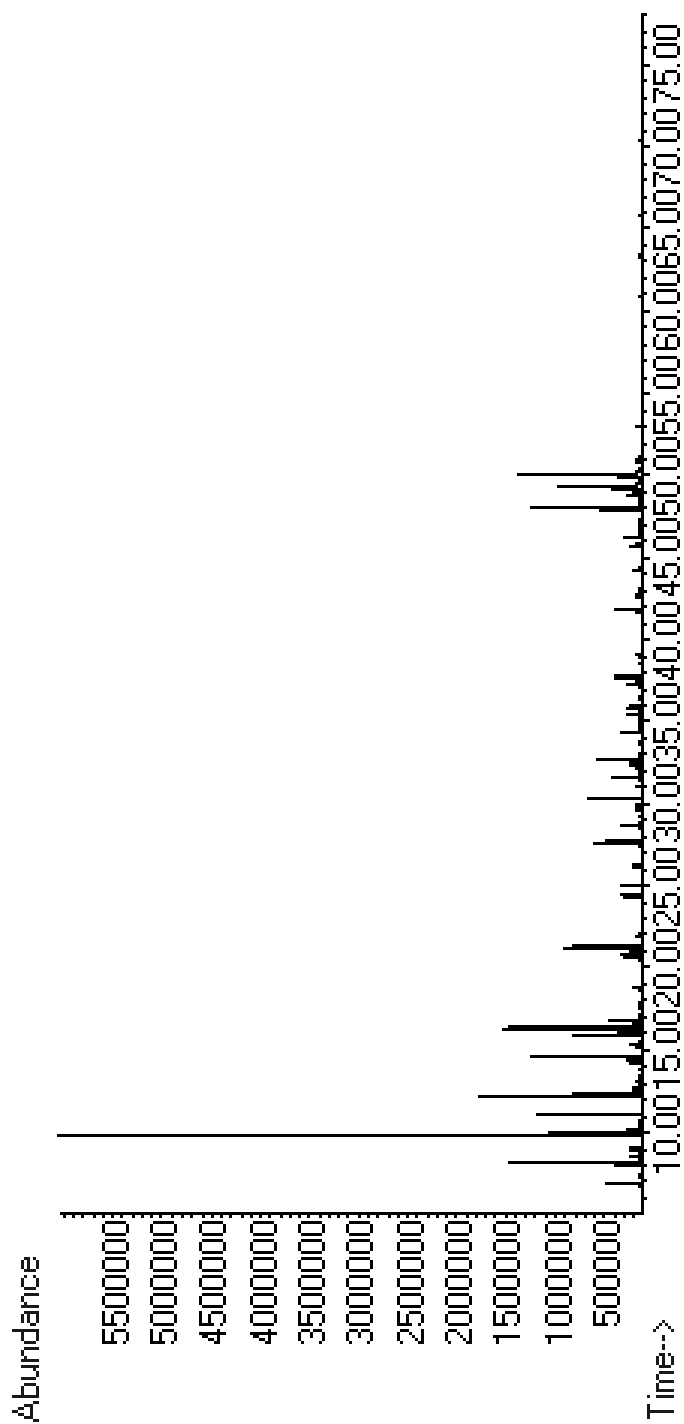


Слика 15. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из корена *S. gracile* прикупљеног 2015. године у на природном станишту

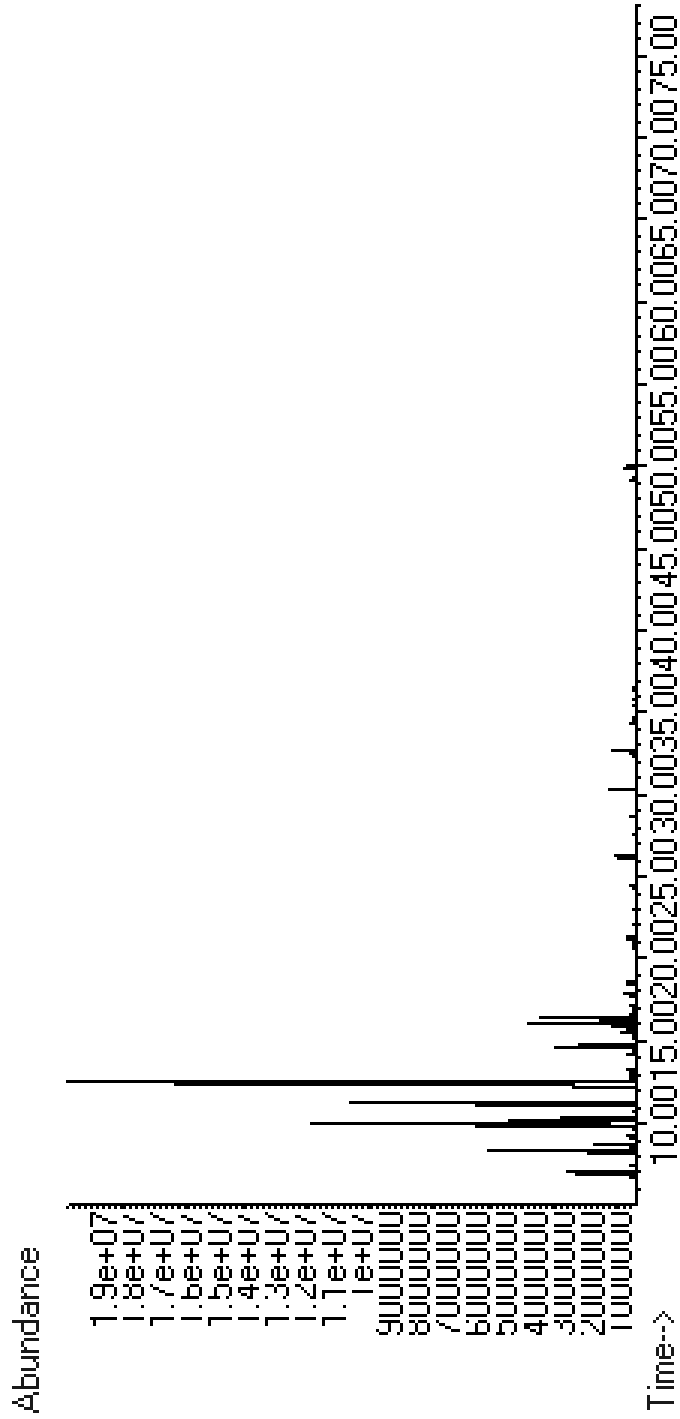
Прилог 5. Оригинални GC-MS хроматограми узорака етарских уља изолованих из хербе *S. gracile*



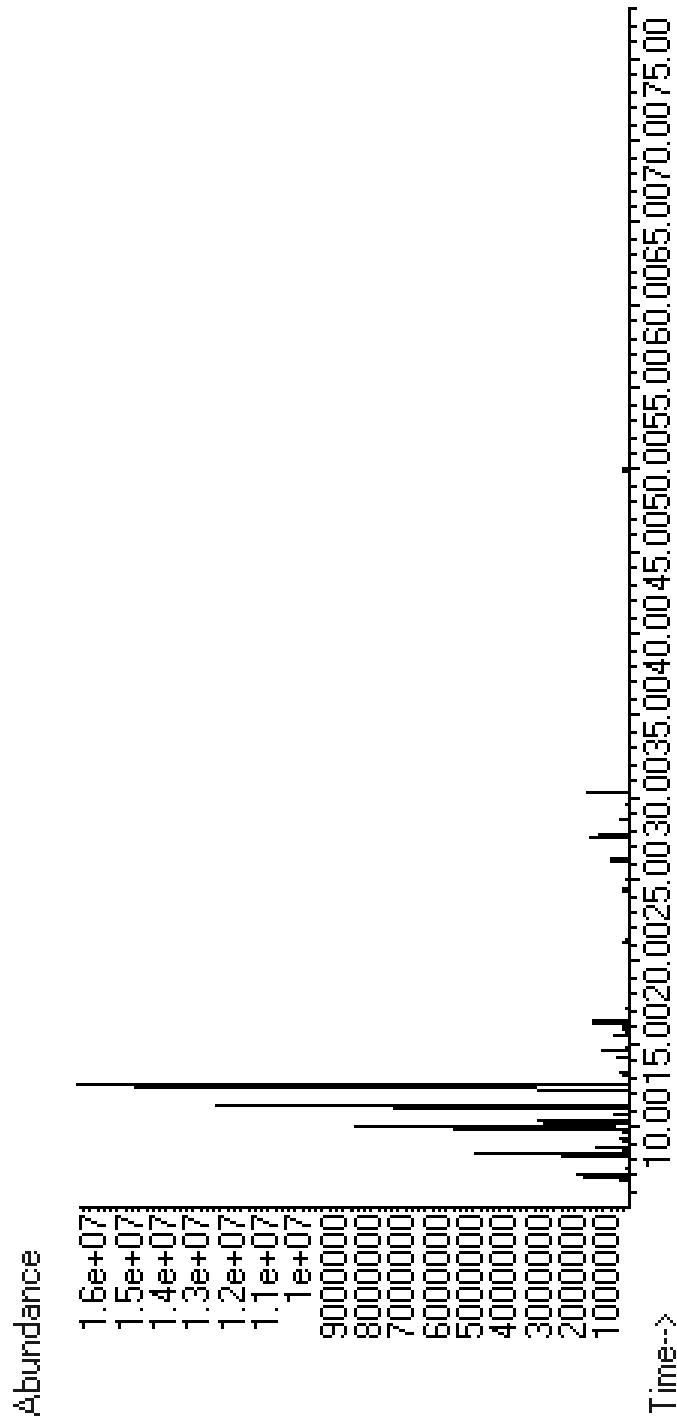
Слика 16. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из хербе *S. gracile* прикупљене 2013. године на природном станишту



Слика 17. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из гајене хербе *S. gracile* прикупљене 2014. године

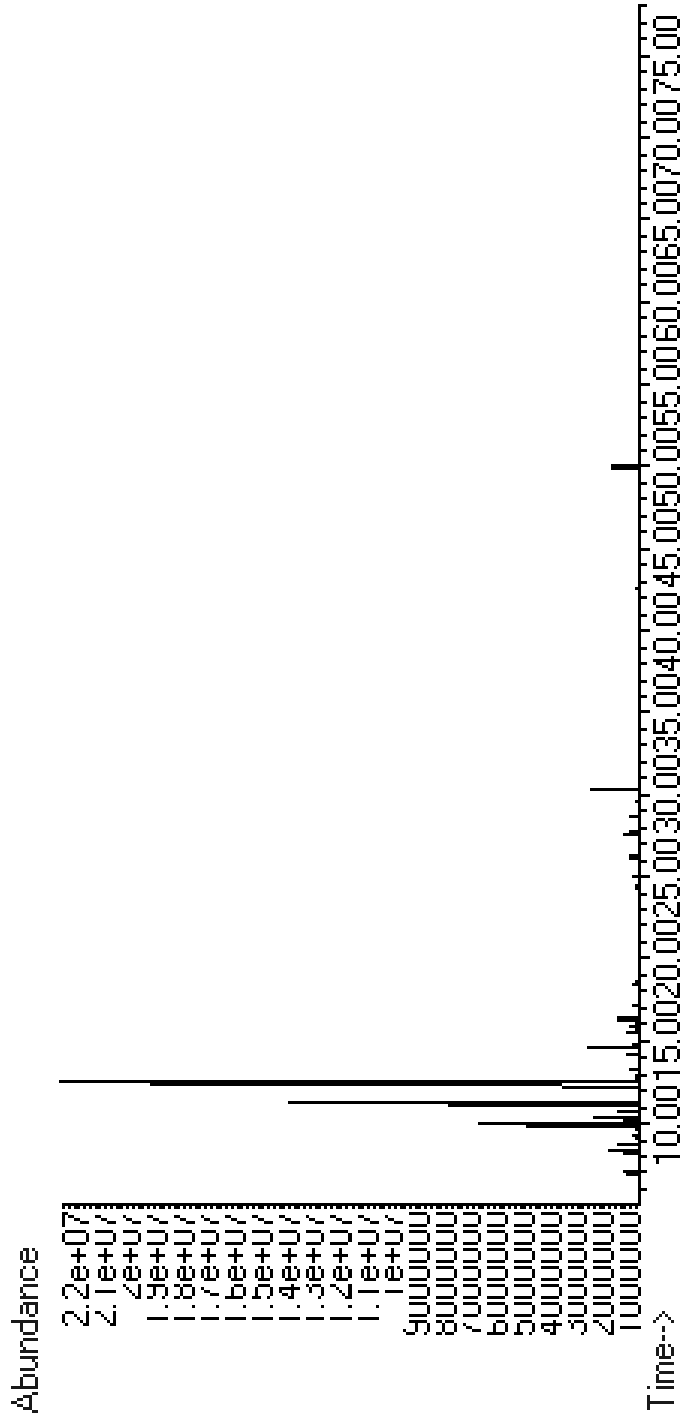


Слика 18. GC-MS хроматограм старског уља изолованог из хербе *S. gracile* прикупљене 2015. године на природном станишту

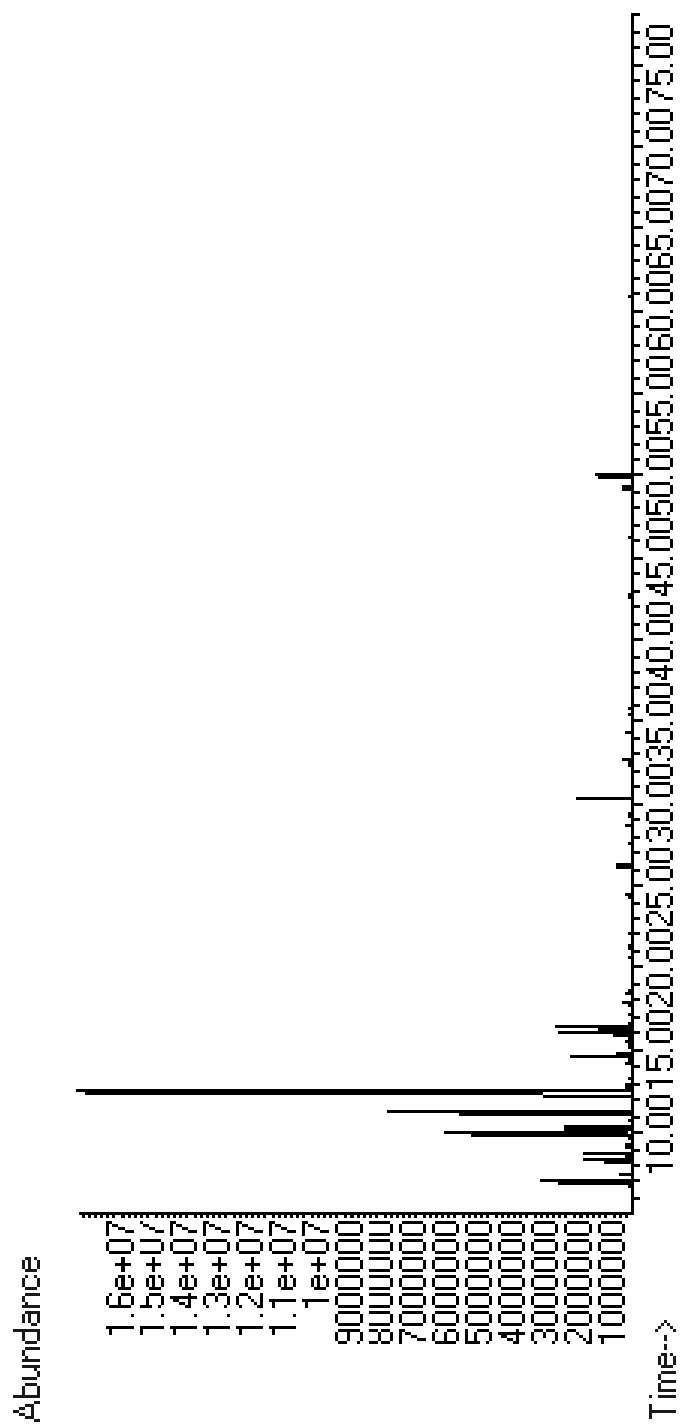


Слика 19. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из гајене хербе *S. gracile* прикупљене 2015. године

Прилог 6. Оригинални GC-MS хроматограми узорака етарских уља изолованих из цвасти *S. gracile* прикупљених 2015. године

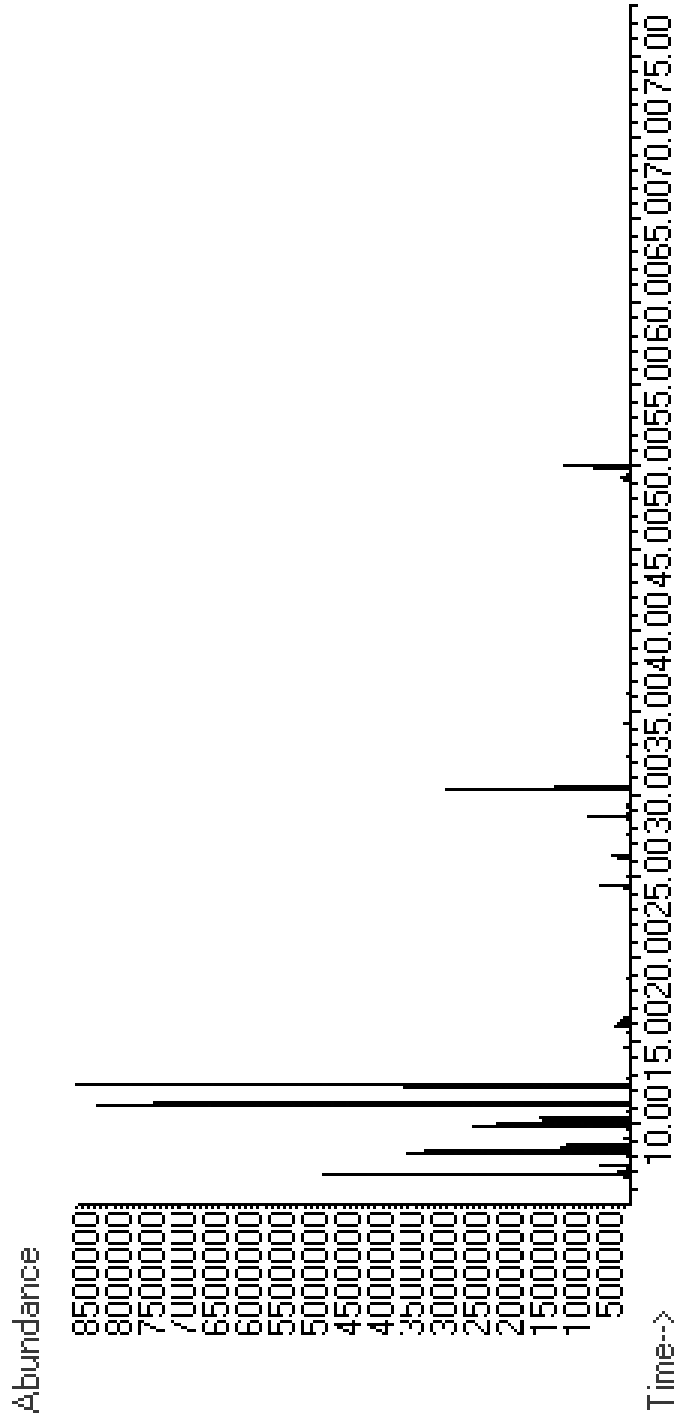


Слика 20. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из цвасти *S. gracile* прикупљене 2015. године на природном станишту



Слика 21. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из гајене цвасти *S. gracile* прикупљене 2015. године

Прилог 7. Оригинални GC-MS хроматограм узорка етарског уља изолованог из плода *S. gracile* прикупљеног 2014. године



Слика 22. GC-MS хроматограм етарског уља изолованог из плода *S. gracile* прикупљеног 2014. године на природном станишту

Прилог 8.

Табела 1. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. pallasii* на PC1 и PC2 главним компонентама које су одговорне за 94,69% варијација у хемијском саставу

	PC 1	PC 2
(2E)-Хексенал	-0.0013437	-0.0023115
n-Хексанол	0.00024654	-0.00037721
n-Нонан	-0.34777	0.79369
Хептанал	-0.0079339	-0.0061833
Трициклен	0.00031229	0.00028218
α -Тујен	0.00076103	0.00042211
α -Пинен	0.88921	0.37907
Камфен	0.0065362	0.046688
(2E)-Хептенал	0.00046665	-0.00081194
Туја-2,4(10)-диен	2,44E-31	-1,89E-24
n-Хептанол	-0.0027304	0.0019862
Сабинен	0.012837	-0.0036611
β -Пинен	0.049447	0.0083495
1-Октен-3-ол	-0.0010132	0.0018382
3-Октанон	-0.00095921	0.0035567
6-Метил-5-хептен-2-он	-0.00017032	1,89E-02
2-Пентил фуран	-0.0041616	0.0047912
2-Октанон	-0.0002398	0.00088917
Мирцен	0.0023457	-0.023028
n-Октанал	-0.062121	0.029607
n-Декан	-0.00064992	0.0017802
α -Феландрен	0.0003566	-0.00059457
(2E,4E)-Хептадиенал	0.00033016	-0.00065209
δ -3-Карен	0.00083069	-0.0091811
α -Терпинен	0.00011005	-0.00021736
p-Цимен	-0.00015235	-0.010663
o-Цимен	0.0012492	0.0011287
Лимонен	0.013821	-0.023493
(3E)-Октен-2-он	-0.0002398	0.00088917
(Z)- β -Оцимен	-0.038822	-0.095382
5-Метил хексанска киселина	-0.00071941	0.0026675
(E)- β -Оцимен	0.00049309	-0.00075442
(2E)-Октен-1-ал	-0.0019696	0.0011858
γ -Терпинен	0.00017159	-0.00054928
(2E)-Октен-1-ол	0.00022011	-0.00043472
n-Октанол	-0.0017607	0.00056362
Терпинолен	0.0014264	-0.0023783
2-Нонанон	-0.017069	0.019686

ПРИЛОГ

Табела 1. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. pallasii* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,69% варијација у хемијском саставу - *НАСТАВАК*

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
Изобутил тиглат	-0.0021828	0.0017973
α -Пинен оксид	0.0023898	-0.0017245
(<i>cis</i> -декахидро) Нафтален	0	0
<i>n</i> -Ундекан	-0.2754	0.2815
<i>n</i> -Нонанал	-0.0098219	-0.0033087
α -Фенхокамфорон	-0.0002398	0.00088917
α -Камфоленал	0.0015532	-0.0043701
(<i>Z</i>)-Епокси-оцимен	-0.0018961	-0.0049928
(<i>Z</i>)-Лимонен оксид	-0.0002398	0.00088917
(<i>E</i>)-Пинокарвеол	0.0052842	-0.0033242
<i>trans</i> -Сабинол	0	0
(<i>Z</i>)-Вербенол	0.00044022	-0.00086945
(<i>E</i>)-Вербенол	0.0046389	-0.0065645
Камфен-хидрат	0.00022011	-0.00043472
(<i>2E,6Z</i>)-Нонадиенал	0.00046665	-0.00081194
(<i>2E</i>)-Нонен-1-ал	-0.0095638	-0.0011493
<i>trans</i> -Пинокамфон	0	0
Пинокарвон	0.0023846	3,96E-02
<i>cis</i> -Хризантенол	0	0
Борнеол	0.00055027	-0.0010868
<i>n</i> -Нонанол	-0.00058044	0.00089295
<i>p</i> -Мента-1,5-диен-8-ол	0.00013649	-0.00015985
Октанска киселина	-0.002398	0.0088917
Терпинен-4-ол	-0.001201	-0.0017444
Дец-1-ен-3-ол	-0.0023217	0.0035718
<i>p</i> -Цимен-8-ол	9,96E-01	-0.00086566
<i>Z</i> -Деканон	-0.00085158	9,46E-02
α -Терпинеол	0.00022011	-0.00043472
(<i>E</i>)- <i>p</i> -Мента-1(7),8-диен-2-ол	0.0024722	0.002248
Миртенол	0.0024415	-0.0028548
Миртенал	0.00121	0.0010881
<i>n</i> -Деканал	-0.0017485	0.00012723
<i>p</i> -Цимен-9-ол	-0.0013663	0.0065063
Вербенон	0.00072159	0.00033346
(<i>E</i>)-Карвеол	0.00052319	-0.00073281
Карвон	0.00046665	-0.00081194
Карвакрол, метил етар	-0.00075075	0.00089484
<i>cis</i> -Пиперитон епоксид	-0.00085158	9,46E-02

ПРИЛОГ

Табела 1. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. pallasii* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,69% варијација у хемијском саставу - *НАСТАВАК*

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
Метил цитронелат	0	0
(2 <i>E</i>)-Деценал	-0.026869	0.0078012
Нонанонска киселина	-0.0027319	0.0044629
Перила алдехид	0.0016063	0.0011259
<i>cis</i> -Вербенил ацетат	0.0069478	0.0062465
5-Ундеканол	-0.0025915	0.0019635
Ундекан-4-ол	-0.00085158	9,46E-02
(2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i>)-Декадиенал	-0.0040581	-0.0051008
2-Ундеканон	-0.0002398	0.00088917
3-Ундеканол	-0.0002398	0.00088917
<i>p</i> -Мент-1-ен-9-ол	-0.00089579	-0.001541
Тридекан	-0.0026772	0.001042
2-Ундеканол	-0.00051095	5,68E-03
(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-Декадиенал	-0.010224	-0.024174
<i>Z</i> -Паченол	0.0026932	0.0024178
<i>p</i> -Мента-1,4,-диен-7-ол	0.00031229	0.00028218
Пиперитенон	0.00062458	0.00056435
α -Кубебен	-0.0008821	-0.0017725
(2 <i>E</i>)-Ундеценал	-0.0030218	-0.0017402
γ -Ноналактон	-0.0002398	0.00088917
Деканска киселина	-0.0011609	0.0017859
<i>n</i> -Ундеканол	-0.0002398	0.00088917
<i>trans-p</i> -Мент-6-ен-2,8-диол	0	0
α -Кобаен	-0.00025583	-0.0010628
β -Бурбонен	0.00083164	0.0001161
1-Тетрадецен	-0.00051095	5,68E-03
Тетрадекан	-0.0012225	8,55E-01
β -Фунебрен	-0.0021201	0.0053426
(<i>E</i>)-Кариофилен	0.0019378	-0.03665
4,8- β -епокси-Кариофилен	-0.00051095	5,68E-03
2,5-диметокси- <i>p</i> -Цимен	-0.0035458	-0.0075423
α - <i>trans</i> -Бергамотен	-0.003934	-0.010518
Нерил ацетоне	-0.00034063	3,79E-02
Аромадендрен	0.00049309	-0.00075442
β -Барбатен	-0.0020314	-0.0021928
α -Хумулен	0.0015567	-0.014788
Геранил ацетоне	0.0002237	-0.0021075
γ -Декалактон	-0.00034063	3,79E-02

ПРИЛОГ

Табела 1. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. pallasii* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,69% варијација у хемијском саставу - *НАСТАВАК*

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
<i>n</i> -Додеканол	-0.0010275	-0.008794
4 <i>E</i> -Деценал,диетил ацетал	-0.0017032	1,89E-01
10- <i>epi</i> - β -Акорадиен	-0.0013437	-0.0023115
γ -Муролен	0.00086355	-0.0054682
<i>ar</i> -Куркумен	-0.0035035	-0.01564
α -Аморфен	-0.0036579	-0.065228
Гермакрен <i>D</i>	0.0077763	-0.031411
(<i>E</i>)- β -Јонон	0.00040947	-0.00047955
β -Селинен	0.00033016	-0.00065209
Фенил етил 3-метил бутаноат	0.00027298	-0.0003197
α -Зингиберен	-6,52E-01	-0.001197
<i>trans</i> -Муурола-4(14),5-диен	0.00040947	-0.00047955
γ -Аморфен	0.00022011	-0.00043472
Бициклогермакрен	0.00092611	-0.011256
Изодауцен	-0.0042171	-0.015438
α -Мууролен	0.00076607	-0.0010741
Циклододеканон	-0.00075075	0.00089484
Купарен	-0.00047961	0.0017783
β -Бисаболен	-0.012454	-0.028167
γ -Кадинен	0.0006498	-0.012829
δ -Кадинен	-0.0003547	-0.034296
(<i>E</i>)- γ -Бисаболен	-0.00059719	-0.0010273
α -Кадинен	0.00046665	-0.00081194
α -Калакорен	0.00039522	-0.0025499
Елемицин	0.00068245	-0.00079925
<i>E</i> -Неролидол	-0.00070915	-0.0026624
Додеканска киселина	-0.00068126	7,57E-02
Кариофиленил алкохол	0.00098618	-0.0015088
Спатуленол	0.0023739	-0.038843
Кариофилен оксид	0.0035626	-0.088126
β -Копаен-4- α -ол	0.00011655	-0.0033088
Каротол	-0.0010219	1,14E-01
Хексадекан	-0.0017788	0.00019943
<i>Z</i> -Сесквилавандулол	-9,79E-02	-0.0017955
Додецил ацетате	-0.00061101	-0.003763
Хумулен епоксид II	0.0018134	-0.0095523
Муурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	0.00091839	-0.009755
<i>epi</i> - α -Кадинол (=τ-кадинол)	0.00073661	-0.011147

ПРИЛОГ

Табела 1. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. pallasii* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,69% варијација у хемијском саставу - *НАСТАВАК*

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
<i>allo</i> -Аромадендрен епоксид	-0.00058044	0.00089295
Кариофила-4(12),8(13)-диен-5- α -ол	0.0010698	-0.0017837
<i>epi</i> - α -Муролол (=τ-муролол)	-0.00019574	-0.0035909
α -Муролол	-0.00018278	-0.0058249
α -Кадинол	0.0011006	-0.01655
α -Бисаболол оксид <i>B</i>	1,76E-01	-0.0074683
<i>cis</i> -Каламенен-10-ол	-0.00022836	-0.0041894
14-хидрокси-(<i>Z</i>)-Кариофилен	-0.00013049	-0.002394
14-хидрокси-9- <i>epi</i> -(<i>E</i>)-Кариофилен	0.0009279	-0.0073217
<i>n</i> -Тетрадеканол	-0.0083222	-0.02901
<i>epi</i> - α -Бисаболол	0.0012149	-0.019424
Гермакра-4(15),5,10(14)-триен-1- α -ол	0.00065198	-0.017639
Аморфа-4,9-диен-2-ол	-0.00045673	-0.0083789
Неокнидилид (=Седанолид)	-0.013437	-0.018714
7,14-анхидро-Аморфа-4,9-диене	-0.0004241	-0.0077804
14-окси- α -Муролен	0.00099049	-0.0019563
Октадекан	-0.00034063	3,79E-02
14-хидрокси- δ -Кадинен	-0.00074649	-0.0012842
Хексахидрофарнезил ацетон	0.0014793	-0.0022633
<i>n</i> -Хексадеканол	-0.0037973	-0.0022403
Фитол	-1,41E-01	-0.013288
Хексадеканска киселина	-0.027983	-0.27577
<i>Z</i> -Фалкаринол	-0.033395	-0.16358
Метил линолеат	-0.006666	-0.025027
Хенеикозан	-0.00032623	-0.0059849
Линолеинска киселина	-0.010343	-0.074106
Докозан	-0.00034063	3,79E-02
<i>E</i> -Фитол ацетат	-0.00047961	0.0017783
Трикозан	-0.00080509	-0.014591
Тетракозан	-0.00034063	3,79E-02
Пентакозан	-0.0015017	-0.02708

ПРИЛОГ

Табела 2. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. gracile* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,38% варијација у хемијском саставу

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
Хептанал	-0.0063739	-0.0097305
α -Тујен	0.0019134	0.0012237
α -Пинен	0.033288	-0.023476
Камфен	0.0015752	4,49E-01
Сабинен	0.013904	-0.0040357
β -Пинен	0.046168	-0.049287
2-Пентилфуран	-0.0033744	-0.0051515
Мирцен	0.01712	0.0065145
<i>n</i> -Октанал	-0.041942	-0.059969
α -Феландрен	0.0037574	0.0053951
α -Терпинен	0.0010181	0.0012341
<i>p</i> -Цимен	0.041114	-0.4192
Лимонен	0.045053	-0.013162
(<i>Z</i>)- β -Оцимен	0.032594	0.030843
(<i>E</i>)- β -Оцимен	0.0040832	0.0077483
(<i>E</i>)-2-Октен-1-ал	-0.0014997	-0.0022895
γ -Терпинен	0.20707	0.14825
Терпинолен	0.54158	0.71697
Линалол	0.0010367	-0.0021879
6-Камфенон	-0.0001591	-0.0035406
<i>n</i> -Нонанал	-0.0041243	-0.0062962
1-Оцтен-3-ил-ацетат	0.00056576	8,41E-01
1,3,8- <i>p</i> -Ментагриен	0.0018606	0.0021284
(1 <i>Z</i>)-2-Пропенил-фенол	0.0020753	0.0024259
<i>trans</i> -Пинокарвеол	-0.00053314	-0.015961
<i>cis-p</i> -Мента-2,8-диен-1-ол	0.0080437	-0.053616
(<i>E</i>)-2-Нонен-1-ал	-0.0022496	-0.0034343
Пинокарвон	-0.00039776	-0.0088515
1,8-Ментадиен-4-ол	0.014813	-0.039025
Терпинен-4-ол	0.00086268	0.0012163
Дец-1-ен-3-ол	-0.0022496	-0.0034343
<i>p</i> -Метил-ацетофенон	0.00087363	-0.021524
<i>p</i> -Цимен-8-ол	0.012148	-0.087091
Миртенал	-0.00058896	-0.0213
β -Циклоцитрал	0.001909	0.0026244
(<i>E</i>)-2-Деценал	-0.0041243	-0.0062962
Тимол	-0.00063641	-0.014162
(<i>E,Z</i>)-2,4-Декадиенал	-0.01725	-0.022071
Карвакрол	-0.0011606	-0.042431
(<i>E,E</i>)-2,4-Декадиенал	-0.03675	-0.045446
(<i>E</i>)-2-Ундеценал	-0.0029995	-0.0045791
α -Копаен	0.0027599	-0.01207

ПРИЛОГ

Табела 2. Факторска оптерећења састојака етарских уља *S. gracile* на *PC1* и *PC2* главним компонентама које су одговорне за 94,38% варијација у хемијском саставу - *НАСТАВАК*

	<i>PC 1</i>	<i>PC 2</i>
β -Елемен	0.00022627	-0.012946
2- <i>epi</i> - β -Фунебрен	-0.0015024	0.0019694
(<i>E</i>)-Кариофилен	0.008099	0.0045224
β -Цедрен	-0.0015024	0.0019694
β -Барбаген	-0.0030047	0.0039387
(<i>E</i>)- β -Фарнезен	-0.0087674	-0.019442
β -Акорациене	-0.0015024	0.0019694
γ -Муролен	0.00025486	-0.0007513
Гермакрен <i>D</i>	0.0055707	0.0022226
<i>ar</i> -Куркумен	-0.03515	-0.03488
Бициклогермакрен	0	0
Купарен	-0.0056266	-0.0043269
β -Бисаболен	-0.0022535	0.0029541
Гермакрен <i>A</i>	0.00067121	0.0011602
β -Куркумен	-0.031911	0.01949
β -Сесквифеландрен	-0.0015024	0.0019694
δ -Кадинен	0.01982	-0.024579
γ -Купренен	-0.0015024	0.0019694
Додекадиенол	-0.0029995	-0.0045791
Гермакрен <i>B</i>	-0.00079551	-0.017703
Спатуленол	-0.0003182	-0.0070812
Кариофилен оксид	0.00090373	-0.029403
Мурола-4,10(14)-диен-1- β -ол	0.00029742	-0.011333
Елемицин	-0.0026245	-0.0040067
Аморфа-4,9-диен-8-ол	-0.00055686	-0.012392
Тетрадеканска (миристинска) киселина	-0.00055686	-0.012392
Неофитадиен	0.00026786	0.00094548
Хексахидрофарнезил ацетон	-0.00071596	-0.015933
Хексадеканска киселина	-0.01043	-0.045603
Фалкаринон	-0.0045071	0.0059081
Фалкаринол	-0.80505	0.50005
9-Октадецен-1-ол (Олеил алкохол)	0.00024671	-0.0095556
2,13-Октадекадиен-1-ол	0.0043414	-0.070177
Линолеинска киселина	-0.0082485	-0.012592
Олеинска киселина	-0.0060002	-0.0070287
Етил линолеат	-0.0071316	0.0019014

БИОГРАФИЈА

Реља В. Суручић је рођен 04.07.1979. године у Бањој Луци. Основну школу и гимназију завршио је у Бањој Луци и Београду, а студије фармације на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписао школске 1998/99. године. Током студија, био је стипендиста Министарства просвјете и културе Републике Српске, Фонда „Петар Кочић“ за надарене студенте и Апотекарске установе Бања Лука. Дипломирао је 2004. године на Катедри за ботанику са оценом 10 и просечном оценом 9,29 из целокупног студија.

Од 2009. године је запослен у звању асистента на Катедри за фармакогнозију Медицинског факултета у Бањој Луци где учествује у извођењу практичне наставе и лабораторијских вежби, као и у научно-истраживачком раду са студентима.

Школске 2013/14. год. уписао је докторске академске студије, изборни модул - Фармакогнозија на Универзитету у Београду, Фармацеутском факултету.

Аутор је и коаутор 2 рада категорије М20, 2 саопштења са међународних научних скупова штампаних у изводу, 1 саопштења са националног научног скупа штампаног у целини и 8 саопштења са националних научних скупова штампаних у изводу.

Аутор је и коаутор 5 саопштења са националних стручних скупова штампаних у изводу и 1 стручне књиге издате од домаћег издавача.

Активан је члан друштва за проучавање лековитих биљака и природних производа “Gesellschaft für Arzneipflanzen- und Naturstoff-Forschung” (GA) и Фармацеутске коморе Републике Српске.

Награђен је од стране Универзитета у Бањој Луци и Министарства за научно-технолошки развој, високо образовање и информационо друштво Републике Српске за остварене међународне резултате у научно-истраживачком раду за 2017.год.

До сада је био члан два научно-истраживачка пројекта (бројеви: 19/6-020/961-169/14 и 19/6-020/961-110/14) финансирана од стране Министарства науке и технологије Републике Српске.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора _____ РЕЉА В. СУРУЧИЋ _____

Број индекса _____ 34/13 _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Хемијска и фармаколошка карактеризација етарских уља биљних врста
Seseli gracile Waldst. & Kit. и *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, _____



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора РЕЉА В. СУРУЧИЋ

Број индекса 34/13

Студијски програм ФАРМАЦЕУТСКЕ НАУКЕ- МОДУЛ ФАРМАКОГНОЗИЈА

Наслов рада „Хемијска и фармаколошка карактеризација етарских уља
биљних врста *Seseli gracile* Waldst. & Kit. и *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)“

Ментор Dr sc. НАДА КОВАЧЕВИЋ, редовни професор и

Dr sc. ТАТЈАНА КУНДАКОВИЋ-ВАСОВИЋ, редовни професор

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, _____



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Хемијска и фармаколошка карактеризација етарских уља биљних врста *Seseli gracile* Waldst. & Kit. и *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.