

Elemösszetétel és redox-homeosztázis vizsgálata növényi-, állati- és humán szervezetekben

Doktori értekezés

Süle Krisztina

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szentmihályi Klára, Ph.D., tudományos főmunkatárs
Konzulens: Dr. Blázovics Anna, D.Sc., professor emerita

Hivatalos bírálók: Dr. Balogh Krisztián, Ph.D., egyetemi oktató
Dr. Várkonyi Judit, az MTA doktora, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szőke Éva, D.Sc., professor emerita
Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lemberkovics Éva Ph.D., nyugalmazott egyetemi tanár
Dr. Somogyi Anikó D.Sc., professor emerita
Dr. Mézes Miklós, az MTA rendes tagja, egyetemi tanár

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1 BEVEZETÉS	8
1.1 Fémekről általában	10
1.1.1 Makro-, és mikro-, fémes és nemfémes komponensek	11
1.1.2 Fémkomponensek és bioaktív anyagok kapcsolata	18
1.2 Szabad gyökök, a fém- és redox-homeosztázis	19
1.2.1 Szabad gyökök képződése	19
1.2.2 Fémionok szerepe a szabadgyök-képződésben	21
1.2.3 Szignál jelátviteli utak és a fémionok.....	22
1.2.4 Antioxidáns védelmi rendszer	23
1.3 Gyógynövény- és gyümölcshatóanyagok és az oxidatív stressz	27
1.3.1 Gyógynövények és gyümölcsök esszenciális tulajdonságú komponensei, fiziológiás és patológiás hatásaik.....	28
1.3.2 Gyógynövények és gyümölcsök nem esszenciális komponensei.....	30
1.3.3 Mikotoxinok okozta oxidatív stressz és a lehetséges gyógynövény eredetű hatóanyagok védő hatása	31
2 CÉLKITŰZÉSEK.....	33
3 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	34
3.1 Anyagok és vegyszerek	34
3.2 Növényminták	34
3.2.1 Étrendkiegészítők	36
3.2.2 Meggyliofilizátumok	36
3.2.3 Mikotoxinos takarmányminták.....	37
3.3 Módszerek	38
3.3.1 Állatkísérletek.....	38
3.3.1.1 Patkányokon végzett meggyliofilizátum-kezelés.....	38
3.3.1.2 Mikotoxinnal szennyezett tápot fogyasztó kacsák <i>Silybum marianum</i> magolaj- és préselvény-kezelése	38
3.3.2 Humán tanulmány.....	39
3.3.3 Mintaelőkészítések	40
3.3.3.1 Kivonatkészítés	40
3.3.3.2 Takarmányminták előkészítése	40
3.3.3.3 Májhomogenizátum előkészítése	41
3.3.3.4 Humán vérminták előkészítése.....	41
3.3.3.5 Növényi minták előkészítése elemösszetétel meghatározásra	41

3.3.3.6	Szövetminták előkészítése elemösszetétel meghatározásra	41
3.3.4	Elemösszetétel meghatározása ICP-OES módszerrel.....	42
3.3.4.1	Az elemösszetétel analízisének módszertani megbízhatóságát igazoló mérések	42
3.3.5	Fehérjetartalom meghatározása biológiai mintákban	44
3.3.6	Hemoglobintartalom meghatározása humán mintákban	45
3.3.7	Hatóanyagtartalom vizsgálatok	45
3.3.7.1	Összes polifenoltartalom meghatározása	45
3.3.7.2	Aszkorbinsavtartalom meghatározása.....	45
3.3.8	Redox-paraméterek meghatározása	45
3.3.8.1	H-donor aktivitás meghatározása	45
3.3.8.2	Szabadgyökfogó-kapacitás meghatározása	46
3.3.8.3	Redukálóképesség meghatározása	46
3.3.8.4	Szabad SH-csoport meghatározása	46
3.3.8.5	Konjugált diének meghatározása	46
3.3.8.6	Malondialdehyd-tartalom meghatározása	47
3.3.9	Egyéb vizsgálatok.....	47
3.3.9.1	Rutinlaboratóriumi paraméterek meghatározása.....	47
3.3.9.2	Hisztológiai vizsgálatok	47
3.3.10	Statisztika.....	48
4	EREDMÉNYEK	49
4.1	Növényi minták vizsgálata	49
4.1.1	Gyógynövény drogok és porkészítmények.....	49
4.1.2	Kivonatok vizsgálatai	53
4.1.2.1	Gyógynövény alapú kivonatok vizsgálatai	53
4.1.2.2	Gyümölcsalapú kivonatok vizsgálatai.....	58
4.1.2.2.1	Liofilizált meggy minták elemösszetétele	61
4.1.3	Étrendkiegészítő készítmények	61
4.2	Állatkísérletes vizsgálatok eredményei	64
4.2.1	Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása meggyliofilizátum-fogyasztás hatására patkányban	64
4.2.1.1	Hisztológia vizsgálatok meggyliofilizátum-kezelés után patkánymájból	64
4.2.1.2	Meggyliofilizátum-kezelés hatása a patkánymáj elemösszetételére .	65
4.2.1.3	Meggyliofilizátum-kezelés hatása a redox-homeosztázisra patkánymájban.....	68

4.2.1.4	Elemösszetétel változása meggyliofilizátum-kezelés hatására patkányszívben	69
4.2.1.5	Elemösszetétel változása meggyliofilizátum-kezelés hatására patkánytüdőben.....	72
4.2.2	Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása mikotoxinos táp fogyasztásának hatására <i>Silybum marianum</i> magolaj- és préselmény-kiegészítés mellett kacsamájban.....	74
4.2.2.1	Hisztológiai eredmények kacsamájból.....	74
4.2.2.2	A takarmányok elemösszetétele és antioxidáns tulajdonsága.....	75
4.2.2.3	Elemösszetétel és redox-paraméterek kacsamájban.....	76
4.3	Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása D ₃ -vitamin-kezelés hatására prosztatarákos betegekben.....	78
4.3.1	Rutinlaboratóriumi eredmények prosztatarákos betegekben	80
4.3.2	Elemösszetétel eritrocitában	81
4.3.3	Redox-paraméterek humán eritrocitában és plazmában	83
5	MEGBESZÉLÉS	85
5.1	Növényi minták értékelése	85
5.1.1	Gyógynövények- és gyümölcsök, valamint kivonataik és étrendkiegészítők összehasonlító értékelése	85
5.1.2	Gyógynövény- és gyümölcs kivonatokkal a szervezetbe vihető ásványi elemek mennyisége	92
5.2	Állatkísérletes vizsgálatok	94
5.2.1	Meggyliofilizátum-kezelés hatása a patkányszervek elemösszetételére és a redox-homeosztázisra	94
5.2.2	<i>Silybum marianum</i> magolaj és préselmény hatása a mikotoxinnal szennyezett tápot fogyasztó kacsák májának elemösszetételére és redox-homeosztázisára	101
5.3	Humán tanulmány.....	106
5.3.1	D ₃ -vitamin-kezelés hatására kialakuló elemösszetétel és redox-homeosztázis változás prosztatarákos betegekben.....	106
6	KÖVETKEZTETÉSEK	112
7	ÖSSZEFOGLALÁS	114
8	SUMMARY	115
9	IRODALOMJEGYZÉK	116
10	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	137
10.1	Disszertációhoz kapcsolódó közlemények	137
10.2	Disszertációhoz nem közvetlen kapcsolódó közlemények.....	137
11	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	139

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

4-HNE = 4-hidroxi-2-nonenal

AP-1 = aktivátor protein 1

ATP = adenzin-trifoszfát

Bcl2-L1 = apoptózist szabályozó gén

BK = betegkontroll-csoport

CD95 = Fas receptor (cluster of differentiation 95)

COX1 = ciklooxigenáz1-enzim

COX2 = ciklooxigenáz2-enzim

CREA = kreatinin

CRM = hitelesített referenciaanyag (Certified Reference Material)

CRP = C-reaktív fehérje (C-reactive protein)

CTGF = kötőszövet növekedési faktor

CuZnSOD = réz-cink-szuperoxid-dizmutáz

CYP24A1 = citokróm P450 család 24 alcsalád A tag 1 (Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1)

CYP27B1 = citokróm P450 család 27 alcsalád B tag 1 (Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1)

CYP2R1 = citokróm P450 család 2 alcsalád R tag 1 (Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1)

D₃+BK = D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport

D₃+MKPR = D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákos csoport

D₃+PR = hormonnal és D₃-vitaminnal kezelt- prosztatatarákos csoport

D₃-vitamin = kolekalciferol

DL = detektálási határ (detection limit)

DNS = dezoxiribonukleinsav

DON = deoxinivalenol

DPPH = difenil-pikrilhidrazil

DRE = rektális digitális vizsgálat (Digital Rectal Examination)

EGF- α = epidermális növekedési faktor- α (Epidermal growth factor- α)

eNOS = endoteliális nitrogén-oxid-szintetáz

ESR = vörösvérsejt-üledék arány (Erythrocyte Sedimentation Rate)
FGF- α = fibroblaszt növekedési faktor- α (Fibroblast Growth Factor- α)
fPSA = szabad prosztata-specifikus antigén fehérje (free Prostate Specific Antigene)
FVS = fehérvérsejtszám
G1-S = az első növekedési szakasz és a DNS duplázódás helye a sejtciklusban (G1 = growth 1 phase, S=synthesis phase. Az S fázis a DNS duplázódás helye.
GGT = γ -glutamil transzferáz
GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT = glutamát-piruvát-transzamináz
GSK-3 = glikogén-szintáz-kináz-3
GSH = glutation
GTP = guanozin-trifoszfátok
Hgb = hemoglobin
HIF-1 = hipoxia-indukálta faktor-1 (Hypoxia-inducible factor)
ICAM-1 = intercelluláris adhéziós molekula-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
IFN- α , - γ = interferon- α , - γ
IL-1 β , 6, 8, 13 = interleukinek
IL-4 és IL- β = interleukinek
iNOS = indukálható nitrogén monoxid szintáz
IP3 = inozitol-trifoszfát;
I- κ B = ihibítor κ B
I- κ B-kinázok = transzkripció faktorok
LDH = laktát-dehidrogenáz
LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein (Low-density lipoprotein)
LT- α , - β = limfotaxin- α , - β
LOX = lizil-oxidáz
M1 = Pipacs 1 meggyfajta
M2 = Fanal meggyfajta
M3 = Újfehértói fürtös meggyfajta
MAPK, MAPKKK = mitogénaktivált proteinkinázok
MCV = vörösvértest-térfogat (Mean Cell Volumen)
MDA = malondialdehid

MFO = mikroszomális-drog metabolizáló enzimrendszer (mixed-function oxidase)
MGP = csont matrix γ -karboxiglutaminsav fehérje (Matrix Gla protein)
MKPR = magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja
MMP-1, -19 = mátrix metalloproteináz-1, -19
MnSOD = mangán-szuperoxid-dizmutáz
MT = mikotoxinnal szennyezett kukorica táp
NADPH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NE = nemzetközi egység
NEUT = neutrofil granulocita
NF-AT = aktivált T-sejt nukleáris faktor
NF- κ B = nukleáris faktor κ B
NMDA = N-metil-D-aszparaginsav
NOS = nitrogén-oxid-szintetáz
NRV = tápanyag referenciaérték (Nutrient Reference Value)
p27 = transzkripciót szabályozó faktor
p53 = tumor szupresszor gén
PDGF = trombocita eredetű növekedési faktor (Platelet-derived Growth Factor)
PGE2 = prosztaglandin E2
PKC = protein kináz C
PPAR- γ = peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ)
PSA = prosztata-specifikus antigén (Prostate-specific Antigen)
Raf-kináz = protein szerin/treoninkináz
RLU = relatív fényintenzitás (Relative Light Unit)
ROS = reaktív oxigén származékok (Reactive Oxygen Species)
SM = *Silybum marianum* máriatövis
SM1 = *Silybum marianum* olaj
SM2 = *Silybum marianum* olaj és préselvény
SOD = szuperoxid-dizmutáz
SRC-kináz = protoonkogén nem receptor-tirozinkináz (Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine kinase)
TGF- β = transzformáló növekedési faktor- β

TNF- α , - β = tumornekrózis faktor- α , - β

UA = húgysav (Uric Acid)

VDR = D-vitamin receptor (Vitamin D receptor)

VEGF = vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)

ZEA = zearalenon

ZIP = cink transzporter fehérje (Zinc transporter protein)

ZnT = cink-tionein

α -TTP = α -tokoferol-transzferprotein

A dolgozatban ritkán előforduló egyéb rövidítéseket a szövegben magyarázom.

A kémiai, biokémiai, valamint orvosi szakszavak helyesírását az „Orvosi Helyesírási Szótár” (Akadémiai Kiadó, 1992) és „A magyar kémiai elnevezés és helyesírás szabályai. Szervetlen kémiai nevezéktan” (Akadémiai Kiadó, Budapest, 2008) c. könyvek alapján ellenőriztem.

1 BEVEZETÉS

Az ásványi anyagok és a természetes eredetű bioaktív hatóanyagok jelentős szerepet játszanak az egészség megőrzésében és a betegségek leküzdésében, immunstimuláns, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és apoptózis-induktor hatásaik miatt.

A táplálkozás szempontjából a növényi-, állati- és humán szervezetek szoros összefüggésben vannak egymással, mert az alacsonyabb szinten bekerülő tápanyagok, ásványi elemek vagy szerves hatóanyagok a tápláléklánc magasabb szintjein is megmutatkoznak. Az ember számára elengedhetetlen makro-, és mikro-, fémes és nem fémes komponensek legfontosabb forrása a növényi és állati eredetű élelmiszerek. A talaj-, ill. a takarmányszennyezettség miatt azonban a táplálékláncon keresztül az emberi szervezet ki van téve az indirekt egészségkárosodásnak.

A betegségek kialakulása esetén a szervezet antioxidáns védekező rendszere legyengül, amely a kívülről bevitt antioxidánsok és ásványi elemek pótlásával javítható.

Azonban, ha az antioxidánsok és vitaminok, valamint a nyomelemek túlzott mennyiségben kerülnek a szervezetbe, azok kedvezőtlenül alakítják a szervezet redox- és fémion-homeosztázisát. A túlzott mennyiségű antioxidáns tulajdonságú hatóanyagok bevitele során számolni kell az antioxidánsok prooxidáns hatásával is, amely idővel a kóros állapotok fokozódásához, ill. az immunrendszer gyengüléséhez vezet. A természetes hatóanyagtartalmú étrendkiegészítőkben és gyógyhatású készítményekben a hivatalos szervek előírásai alapján, csupán egyes toxikus fémkomponensek koncentrációit adják meg, azonban szükség lenne más fémek jelenlétének meghatározására is a redox-, illetve a fém-homeosztázisban betöltött szerepük miatt. Ezért a fémekkel kapcsolatos vizsgálatoknak kiemelt jelentőségük van. Kevés adat áll rendelkezésre, a flavonoid-flavonoid szinergizmusról, antagonizmusról vagy a gyógyszer-flavonoid, ill. ásványi elem interakciókról. Bizonyították, hogy a gyógynövények és azok készítményeiben lévő fenolszármazékok antioxidáns tulajdonságát nagymértékben befolyásolja a bennük jelenlévő fémkomponensek minősége és mennyisége. A fenolszármazékok fémkelátor tulajdonságuk révén erősebb antioxidáns tulajdonságú vegyületeket képeznek, mint maguk a fenolszármazékok. Kedvező befolyással vannak továbbá az ásványi elemek biológiai hasznosulására, valamint eliminálják a szabad gyökök képződését katalizáló szabad fémionokat.

A növényekben és a növényi alapú étrendkiegészítőkben megtalálható bioaktív anyagok molekuláris biológiai hatásáról és adjuváns terápiás szerként történő alkalmazásáról a gyógyszer- és az orvostudomány nem tudja elegendő információval ellátni a betegeket, ezért azok részletesebb analitikai és hatástani vizsgálata kiemelt jelentőséggel bír. A hazai lakosság helytelen táplálkozási szokásai hozzájárulnak a népbetegségnek számító metabolikus szindrómához és a daganatok kialakulásához [1]. A betegségek kialakulásának kockázata azonban megelőzhető, ill. jelentősen csökkenthető természetes antioxidánsokban gazdag élelmiszerek kiegyensúlyozott fogyasztásával. A táplálkozási szempontból fontos antocián színanyagot tartalmazó bogyós gyümölcsök, kiemelve a meggyet, e szempontból ígéretesek lehetnek.

Az ásványi anyagokat a mindennapi étkezés során az állati eredetű termékek fogyasztásával is bejuttathatjuk a szervezetbe. A mikotoxinok jelenlétének megemelkedett mennyisége nagy kihívást jelent az élelmiszeriparban különös tekintettel a gabonafélékre, így például a búzára vagy a kukoricára, úgy is mint a gazdasági állatoknak szánt takarmánykeverékek fő komponenseire.

A növényi és állati eredetű élelmiszerek elfogyasztásával az emberi szervezet ki van téve a mikotoxikózisnak, mert a mikotoxinnal szennyezett takarmány által az állatok szervezetébe került mikotoxinokat az ember is elfogyasztja. A kacsamáj például egészségi megfontolásból és gasztronómiai szempontból világszerte elismert élelmiszer. Megoldást jelenthet például a gyógynövény eredetű hatóanyagok felhasználásának lehetősége a takarmányokban, amelyek a mikotoxinok hatásának csökkentése mellett egyes állatbetegségek prevenciójában is jelentőséget nyer.

A magyarországi lakosság körében végzett kutatási eredmények alapján megállapításra került, hogy a népesség jelentős része D-vitamin hiányos, ezért 2012-ben a hazai konszenzus a D-vitamin ajánlott napi beviteli mennyiségét 200 NE-ről 2000 NE-re emelte felnőttekre vonatkozóan. A napi beviteli mennyiség meghatározásával kapcsolatos ajánlások azonban ellentmondásosak, túladagolása pedig egészségügyi kockázatokat von maga után. Az irodalmi adatok hiányosak arra vonatkozóan, hogy a hosszútávú D₃-vitamin-kezelés befolyásolhatja-e az elemösszetételt és ezzel összefüggésben a redox-homeosztázist. Emiatt a D₃-vitamin orvosi kontroll mellett történő hosszútávú szedésének tudományos vizsgálata prosztatarákos betegek esetén kiemelt jelentőségű lehet.

1.1 Fémekről általában

A fémvegyületek humán szervezetben lezajló metabolikus folyamatainak kutatási eredményei egyre átfogóbb képet adnak az egyes elemek (fémes és nem fémes komponensek, valamint azok szerves vegyületei) élettani hatásairól. A nyomelemek a szervezetben számos biokémiai folyamatban vesznek részt. Így például szerepük van a véralvadásban, a vérvérvzésben, a membrán transzportfolyamatokban, ill. enzimalkotóként a bioszintetikus és lebontó folyamatokban. A fémkomponensek fehérjékhez kompetitív mechanizmussal történő kötődésük révén szerepet játszanak a sejtmembrán áteresztőképességének megváltoztatásában is. Emiatt feltételezhetően az ásványi anyagok közvetlen vagy közvetett befolyással vannak a szívizomsejtekre, az érfalra, valamint a kardiovaszkuláris funkciókra a lipid- és a szénhidrát anyagcsere megváltoztatása révén [2].

A humán szervezetben kimutatott fémes és nemfémes, ionosan vagy kovalensen kötött elemeket mikro- és makrokomponensek osztályába sorolhatjuk. Az adott elemek mikro- vagy makrokomponens voltát az dönti el, hogy mekkora a szükséges fiziológiai koncentrációjuk. Ezen belül megkülönböztetünk a táplálkozás szempontjából létfontosságúnak és nem létfontosságúnak számító makro- és mikro-, fémes és nem fémes komponenseket. A jelen disszertáció szempontjából jelentős makrokomponensek közé a káliumot (K), a kalciumot (Ca), a magnéziumot (Mg), a nátriumot (Na), a foszfort (P) és a ként (S) soroljuk. Az esszenciális mikrokomponensek vagy nyomelemek közé pedig a vasat (Fe), a kobaltot (Co), a rezt (Cu), a jódot (I), a mangánt (Mn), a nikkelt (Ni), a molibdént (Mo), a cinket (Zn), a krómot (Cr), és a szelént (Se) soroljuk. A táplálkozás szempontjából létfontosságúnak nevezzük azokat a mikro- vagy makro-, fémes és nem fémes komponenseket, amelyek az alapvető életfunkciókhoz szükségesek, valamint hiányuk következtében betegségek, súlyosabb esetben akár fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki [3]. Ezekre az elemekre a táplálkozástudományban ajánlott napi átlagos beviteli referencia értékeket (Nutrient Reference Value, NRV) határoztak meg.

A táplálkozás szempontjából a nem létfontosságúnak számító fémkomponensek különböző vegyületformái is a szervezetbe kerülhetnek, melyek kémiai hasonlóságot mutatnak a létfontosságú mikro- és makrokomponensekkel, azonban azokat nem képesek teljes mértékben helyettesíteni a fiziológias folyamatokban az egészséges enzimfunkciók és a sejtműködés fenntartása során. Bizonyított, hogy a táplálkozás szempontjából nem

létfontosságúnak számító fémkomponensek (arzén (As), bór (B), bárium (Ba), germánium (Ge), lítium (Li), rubídium (Rb), ón (Sn), stroncium (Sr), vanádium (V), alumínium (Al), kadmium (Cd), ezüst (Ag), higany (Hg), az ólom (Pb), platina (Pt)) vegyületformáinak hiánya és túladagolása is betegségek kialakulásához vezethet [4-6]. A tudományban nem határoztak meg ezekre a fémkomponensekre és vegyületeikre tápanyag referencia értékeket.

Vitatott kérdés továbbá, hogy milyen értelemben alkalmazható a „toxikus” kifejezés az egyes fémkomponensekre. Paracelsus a XVI. században a mérge definícióját a dózishoz kötötte. „*Dosis sola facit venenum.*” vagyis „A mennyiség teszi a mérget.” [7]. Tehát, ami kis adagban gyógyszer az nagy dózisban mérgeként számít. Paracelsus volt az első, aki megfogalmazta, hogy a betegség a test pillanatnyi ásványi elem-egyensúlyának megbomlása által előidézett állapot, amelyet a test kémiai állapotának helyreállításával lehet gyógyítani. Ő volt az első orvos, aki a higany-, a kén- és a vasvegyületeket gyógyító szerként alkalmazta, amelyek azonban nem megfelelő dózisban alkalmazva káros hatást fejtettek ki [8, 9]. A vegyi anyagok „belső szerként” történő alkalmazásának módszerét akkoriban iatrokémia-nak, vagyis kémiai úton történő gyógyításnak nevezték. Megállapodás szerint tehát egy elem, csupán minőségi megjelölésével nem tekinthető mérgezőnek. A toxikus kifejezés az adott elem vegyületformájának és annak koncentrációjának megadásával jellemezhetjük. Az As^{3+} és As^{5+} már nyomnyi mennyiségben is közismerten veszélyesek katalitikus mennyiségben azonban az As-vegyületekre szüksége van a szervezetnek például a hemoglobin szintézishez [10]. Továbbá az sem egyértelműen bizonyított, hogy azok a fémkomponensek, melyeknek a táplálkozástudományban nincsenek megadva tápanyag referencia értékei egyáltalán nem rendelkeznek élettani hatással, vagy egészségügyi szempontból egyáltalán nem lenne rájuk szükség.

1.1.1 Makro-, és mikro-, fémes és nemfémes komponensek

A Ca^{2+} az egyik leggyakrabban előforduló makroelem szervezetünkben. Szerepe elsősorban a csontok megfelelő struktúrájának kialakításában és fenntartásában, valamint a megfelelő izomműködés biztosításában jelentős. Emellett az idegsejteket és az idegterület átvitelt szabályozásában vesz részt. A hormonokhoz és növekedési-faktorokhoz hasonlóan első- és másodrendű jelátvivőként is működik. A Ca^{2+} -hiány a

csont- és izomfejlődésben, valamint az idegrendszer normális működésében okoz károsodásokat. A Ca-vegyületeinek túladagolása (>3000 g) [11] következtében megemelkedik a vérkalcium szint és csökken a foszforszint, amely az erek, a szívbillentyűk és az ízületek elmeszesedéséhez, valamint szívritmuszavarok kialakulásához vezet.

A Mg^{2+} több mint 600 enzim aktivitásáért felelős makroelem. Elengedhetetlen szerepe van a sejtek működésének stabilitásában, az RNS és a DNS szintézisében, valamint a sejt antioxidáns státuszának fenntartásában. Részt vesz továbbá a DNS-lánc struktúrájának kiépítésében, valamint a fehérjeszintézisben a DNS-polimeráz katalízisén keresztül. A Mg^{2+} az adenzin trifoszfát (ATP) részét képezve az összes olyan enzimfolyamatban jelen van, ahol molekuláris szinten energiafelhasználás történik. Jelentős szerepet játszik továbbá a hem szintézisben, a vitaminok felszívódásában (D-vitamin) valamint azok anabolikus és katabolikus folyamataiban. A Mg^{2+} -függő kinázok felelősek például a funkcionális fehérjék 30%-ának aktiválásáért [12]. Ennek következtében a szervezetnek az egészséges működéshez Mg^{2+} -ra nagy mennyiségben van szüksége. A Mg^{2+} antioxidáns hatású ásványi elemként is funkcionál, mert képes kiszorítani a Fe^{+2} és Cu^{2+} nem stabil kötőhelyeikről, gátolva ezzel a reaktív szabad gyökök képződését [13]. A Mg-ion Ca^{2+} antagonistaként a szabadgyök-termelést csökkentő folyamatokban is részt vesz [14]. A Mg^{2+} hiánya fáradékonyságot és gyengeséget okoz, valamint az alacsony Mg^{2+} -szint következtében megemelkedik a Ca^{2+} -koncentráció, amely kedvez a szabadgyökös folyamatok felerősödésének [15, 16].

A P-vegyületek a Ca-vegyületek után a szervezetben legnagyobb mennyiségben előforduló makro-komponensek. A P-vegyületek elengedhetetlen szerepet játszanak a fehérjék működésének reverzibilis módosításában, valamint részt vesznek számos ásványi anyag metabolizmusának szabályozásában a szisztémás jelátviteli mechanizmusokon keresztül. A P a foszfátvegyületek alkotójaként számos esszenciális szerves biomolekulában (nukleotidok, nukleozidok, foszfoaminosavak és fehérjék, valamint a foszfolipidek és foszfoglikánok) van jelen. A plazmában a P mind $H_2PO_4^-$, mind HPO_4^{2-} formában előfordul. Jelentős szerepet játszik a sejtek energia-anyagcseréjében és a jelátvitelben, pl. az adenzin- és a guanozin-trifoszfát (ATP, GTP) molekulák alkotórészeként. A foszfolipid membránok, a csontok, valamint a DNS és az RNS alkotóeleme. Fontos puffer összetevő a vérben és a vizeletben, amely hozzájárul a

szervezet sav-bázis egyensúlyának fenntartásához. A szervezet teljes P-vegyületek összetevőinek közel 85%-a van jelen a csontokban és csak 1% az extracelluláris folyadékokban. A szervezetben szinte minden fontosabb molekuláris és sejtfunkcióban részt vesz. A táplálékkal a szervezetbe kerülő nagymennyiségű P-vegyületek a szérum P-szintjének emelkedését okozhatja, amely negatív hatást fejt ki a mellékpajzsmirigy hormontermelésének zavarán keresztül a szervezet kalcium-foszfor egyensúlyára [17]. Továbbá, a P-vegyületek akkumulációja fokozott szív- és érrendszeri morbiditást is okozhat [18].

A S esszenciális szerepet tölt be az élethez szükséges biokémiai folyamatokban résztvevő enzimek, fehérjék és vitaminok alkotórészeként. A S a fehérjékben és az aminosavakban szulfid-, diszulfid- és szulfihidril-csoportok formájában van jelen. Kéntartalmú aminosavak közé tartozik a metionin, a cisztein és a homocisztein. Ezek közül a cisztein részt vesz a glutation és az N-acetil-cisztein antioxidánsok szintézisében. Jelentős szerepe van továbbá olyan metallotionein izoenzimek felépítésében is, amelyek a szennyező fémkomponensek (Cd^{2+} , Pb^{2+}) szervezetből történő hatékony eliminációját teszik lehetővé [19].

A vas főleg Fe^{2+} és Fe^{3+} formában kötötten található a humán szervezetben, de előfordul Fe^{4+} és Fe^{5+} formában is. A Fe^{2+} elsődleges élettani szerepe a vérképzésben van. A protoporfirinnel Fe^{2+} stabil komplexet alkot (hem), amelynek segítségével az oxigén és a széndioxid szervezeten belüli anyagcseréje biztosított. Emellett számos más hemoprotein prosztetikus csoportjaként (pl. citokróm P450 enzimes család, flavin-monooxigenázok) van jelen. A Fe-ionok megtalálhatók továbbá a ferritinben, különböző oxigenázokban, a katalázban és a hidrolázokban [20, 21]. Emellett az izmok és az agy teljesítőképességének biztosításában is elengedhetetlen nyomelem. A vashiány jól ismert módon vérszegénységet okoz. A vasakkumuláció egyik következménye a hemokromatózis, amelynek során a felhalmozódó szabad vas oxidatív stresszt generál a Fenton-reakción keresztül, amely sejt, majd szervi károsodásokhoz vezet [22]. A vasanyagcsere zavara a porfíria cutanea tardában a hem bioszintézisének károsodása következtében is kialakulhat bizonyos kiváltó körülmények megléte mellett. [23].

A Zn^{2+} létfontosságú enzimek alkotóeleme, amelyek részt vesznek a szénhidrát-, a fehérje-, a lipid- és a nukleinsav-anyagcserében [24-26]. Továbbá, a sejt - sejt kommunikációban elsődleges jelátvivő. A DNS bázisszekvenciájának felismerésében

szerepet játszó „cink ujjak” nélkülözhetetlen alkotóeleme. A Zn^{2+} -hiány következményei közé sorolhatjuk a vérben a limfociták számának csökkenését, a csecsemőmirigy sorvadását, az immunrendszer gyengülését és számos allergiás reakció kialakulását.

A Cu^{2+} fontos szerepet játszik a szervezet energiatermelő folyamataiban a citokróm-c-oxidáz alkotójaként. Az érfal megfelelő struktúráját biztosító elasztin- és kollagén rostok szintézisének elengedhetetlen feltétele a Cu^{2+} tartalmú lizil-oxidáz (LOX) enzim jelenléte. A Cu^{2+} szerepet játszik, továbbá az ATP-szintézisben, így a Cu^{2+} -hiánya következtében kialakuló ATP-hiány szívizom degenerációhoz (hypertrophiás cardiomyopathia) vezethet. A Cu/Zn-szuperoxid-dizmutáz (CuZnSOD) antioxidáns enzim alkotóeleme, amely a szuperoxid anion semlegesítésével szorítja vissza a szabadgyökös folyamatokat. A rézanyagcsere-zavar következtében a szövetekben (máj, agy, vese) akkumulálódó Cu^{2+} -vegyületek viszont kóros elváltozásokat okoznak (Wilson-kór), amelynek következménye súlyos májkárosodás és neurológiai tünetek [27].

A Mn^{2+} kiemelt szerepet játszik a szénhidrátanyagcserében, a koleszterin- és a kötőszövetes mukopoliszacharidok képződésében [28, 29]. A jelátviteli folyamatokban és az antioxidáns védekező mechanizmusokban, a Mn-szuperoxid-dizmutáz (MnSOD) alkotójaként vesz részt [30]. Hiánya csontbetegségeket, valamint a haj és a köröm növekedési zavarát okozza. Túladagolása következtében az úgynevezett „manganizmus” alakul ki, amely a Parkinson-kórhoz hasonló központi idegrendszeri megbetegedés. Befolyással van a Fe-anyagcsere folyamataira is, mert felszívódásához és metabolizmusához részben azonos enzimekre van szüksége, mint a Fe^{2+} -nek. Ennek következtében a túladagolt Mn^{2+} károsan befolyásolhatja a Fe^{2+} -függő kulcsfontosságú fiziológiai funkciókat [31].

A Mo^{4+} fontos szerepet játszik a nukleotid szintézisben és lebomlásban, a xantin-oxidáz alkotórészeként [32]. Hiányában agyi és perifériás idegrendszeri működési zavarok léphetnek fel. Túladagolása következtében köszvényyszerű tünetek alakulnak ki a térd, a kéz és a lábfej ízületek fájdalmas tüneteivel [32, 33].

A Cr^{3+} jelentős szerepet játszik a vércukorszint szabályozásában, az inzulinrezisztencia csökkentésén keresztül [34]. Hiányában kóros glükóz intolerancia tünetei léphetnek fel, túladagolása során pedig vese-, máj- és akár genetikai károsodások is kialakulhatnak.

A Co^{2+} fontos szerepet játszik a vasanyagcserében és az eritropoetin szintézisében, amelynek az eritrocita termelés szabályozásában van szerepe [35, 36]. Vegetáriánusoknál különösen oda kell figyelni a Co^{2+} -hiányra, mert a Co^{2+} főként a B_{12} -vitamin bevitelével fedezhető, amely viszont elsősorban az állati eredetű élelmiszerekben található meg.

Ma már általánosan elfogadott, hogy a Ni^{2+} az egészség szempontjából alapvető fémkomponens a növényekben, az állatokban és az emberben. Annak ellenére, hogy a Ni^{2+} biológiai funkciója az emberi testben nem teljesen tisztázott, jelentős mennyiségben van jelen a nukleinsavakban, különösen az RNS-ben. Részt vesz a fehérje szerkezetének kialakításában és azok működésében. Feltételezik továbbá, hogy a Ni^{2+} kofaktorként szerepet játszik a glükóz lebontásához és hasznosulásához kapcsolódó folyamatokban résztvevő enzimek aktivitásában. A Ni^{2+} elősegítheti az anyatej termelését a prolaktin termelés stimulálásával [37, 38]. A Ni^{2+} toxikus mennyisége azonban képes kiszorítani a vasat a vaskötő helyeiről. Akkumulációjának súlyosabb következménye a májsejtek nekrotikus elváltozása [39]. A Ni^{2+} felhalmozódása továbbá a bőrön megjelenő súlyos allergiás reakciót idéz elő [40].

Mintegy 50 éve sikerült bebizonyítani, hogy a glutation-peroxidáz szeléntartalmú enzim. A glutation-peroxidáz és annak kofaktora a redukált glutation a szerves peroxidok (lipid-hidroperoxidok) és a hidrogén-peroxid eliminálásában vesznek részt. A glutation-peroxidáz enzim fontos szerepet játszik a véralvadásban és a hemoglobinok védelmében. A Se (IV, VI) hiánya következtében a glutation-peroxidáz a szervezet számára nélkülözhetetlen szerepét nem képes betölteni. Az egyik fontos szelén-hiánybetegség a Keshan-kór, amelyben a legyengült immunrendszer nem képes kivédeni a betegséget kiváltó vírusfertőzést, amely súlyos szívizomkárosodást okoz [41]. Egy másik fontos Se-hiánybetegség a Kashin-Beck-kór, amelynek következménye a csontok és az ízületek fejlődésének rendellenessége, illetve a kretinizmus [42]. A szelén-akkumuláció ugyanakkor a szervezetben szelenózis kialakulásához vezet, amelynek tünetei gyomor-bélrendszeri panaszok, hajhullás, fehér foltok kialakulása a körmön, fokhagyma szagú lehelet, fáradtság és ingerlékenység.

A táplálkozás szempontjából nem létfontosságú fémkomponensek (pl.: Ba^{2+} , Sr^{2+}) szervezeten belüli működését az endogén létfontosságú fémionokhoz (pl.: Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) való méretbeli és kémiai hasonlóságuk határozza meg. A nem létfontosságú

fémkomponensek fiziológias fémkomponensekkel történő vetélkedésük során az enzimek, a fehérjék és a neurotranszmitterek valamint a sejtek jelátviteli folyamataiban résztvevő molekulák funkcionális szerepét károsíthatják.

A V fiziológiai környezetben +4 (vanadil) és +5 (vanadát) ionos formában van jelen. Fontos szerepet játszik a pajzsmirigy működésében, a vas-, szénhidrát-, koleszterin- és trigliceridháztartásban [43]. A szénhidrát-anyagcserében aktiválja az inzulinreceptorokat, emellett részt vesz a csontsejtek proliferációjának stimulálásában és a kollagén termelésében [44]. A V-ot só formájában alkalmazzák az 1-es és 2-es típusú diabétesz kezelésében, feltételezett inzulint imitáló hatása miatt, mert növeli a glükózfelvételt és a glikogénszintézist, de gátolja a lipolízist [45]. Ismert a V- és a Cr-vegyületeinek kölcsönhatása is a szénhidrát-anyagcserében [46, 47]. Az irodalomban azonban arra is találhatunk kutatási eredményeket, hogy a vanadát gátolja a Na^+/K^+ ATP-áz működését [48].

A B-vegyületei a hormonháztartás szabályozásában, a sejtmembrán felépítésében, valamint a szignálreakciókban játszanak szerepet, a Ca^{2+} és a Cu^{2+} funkcionális folyamatain keresztül. Hiányának következtében bizonyították a kognitív képességek gyengülését [49]. Akkumulációja során csökken a csont Ca^{2+} -tartalma [50], továbbá ösztrogénhatást fejt ki [51].

A Ca^{2+} funkcionális folyamataiba a Ba^{2+} is képes bekapcsolódni, mert a Ca^{2+} kémiaiag nagyon hasonló tulajdonságokkal rendelkezik. A Ba^{2+} a Ca^{2+} -ioncsatornákon keresztül jut a sejtekbe, amelynek következtében gátolja a szív repolarizációjában jelentős szerepet játszó Ca^{2+} -aktivált K^+ -csatornák működését. A Ba-vegyületek hiánya következtében izomgyengeség, a reflexek gyengülése, valamint máj és veseproblémák léphetnek fel. Akkumulációja következtében szív-érrendszeri betegségek, szívritmuszavar és magas vérnyomás következhet be [52].

A Ca^{2+} -hoz kémiai hasonlóságot mutat továbbá a Sr^{2+} és az Pb^{2+} is. A Sr^{2+} -tartalmú vegyületeknek kedvező hatása van a csontképzésre, ezért osteoporózisban terápiát kiegészítő hatóanyagként is alkalmazható [53]. Hiányával kapcsolatosan az irodalomban nincsenek adatok. Akkumulációja következtében viszont hemodialízist igénylő vesekárosodás léphet fel. Az Pb^{2+} a Ca^{2+} -metabolizmusba beavatkozva blokkolja a depolarizáció kiváltásában szerepet játszó Ca-érzékeny receptorokat [54],

valamint felhalmozódik a csontokban a Ca^{2+} funkcióját imitálva a hidroxipatitba történő beépülése révén [55].

A Li- és a Pt-vegyületeit a gyógyászatban előszeretettel alkalmazzák terápiás hatásuk miatt. A Li^+ -ot a mániás depresszióban [56], a Pt^{4+} -t pedig a citosztatikumok alkotórészeként a rákterápiában alkalmazzák [57]. A Li^+ -hiány neurológiai betegségek kialakulásához vezet [58] a foszfinozítid-ciklus szignál transzdukciós útjának gátlása révén, amely a memória károsodását és depresszió kialakulását okozza. A Li^+ a NADH-dehidrogenáz és a mitokondriális elektrontranszport lánc citokróm b-c1 komplexeinek szabályozásával védhet az idegrendszeri rendellenességek során fellépő oxidatív károsodás ellen [59]. Noha táplálkozási referenciaértéke nincs meghatározva, a szervezetnek nyomokban szüksége van Li^+ -ra az idegrendszer normális működéséhez.

A Li^+ kémiai tulajdonságaiban a Na^+ -és K^+ -hoz hasonlít. A Li^+ kisebb, mint a Na^+ és a K^+ , ezért képes akadály nélkül bejutni az ideg- és izomsejtekbe, amelynek következtében izgalmi tüneteket válthat ki a Na- és K-ionokhoz kötött metabolikus útvonalakon keresztül. A Li^+ akkumulációja következtében viszont negatívan befolyásolja a sejt tökéletes repolarizációját, amelynek következményei akár visszafordíthatatlan károsodások is lehetnek [60, 61].

A Hg^{2+} , az Ag^+ vagy a Cd^{2+} a szervezet számára, a létfontosságú átmeneti fémionokhoz hasonlóan, elektrofil jellegűek, ezért nagy affinitással kötődnek a nukleofil, negatív töltésű atomokat hordozó (tiolát anionok RS^- , tiolok RSH) fehérje-, neurotranszmitter molekulákhoz és receptorokhoz, amelynek következtében azok működését negatívan befolyásolják.

Az egészséges szervezetben a táplálkozás szempontjából létfontosságúnak számító átmeneti fémes és nemfémes vegyületek koncentrációja szigorúan szabályozott. Ezzel szemben a táplálkozás szempontjából nem létfontosságú fémkomponensek és azok vegyületeinek metabolizmusa nem kontrollált, kiürülésük pedig lassú. A szennyező fémvegyületek sejten belüli mozgása és eliminációja metallotionein fehérjék segítségével történik. A Cd^{2+} , az Pb^{2+} és a Hg^{2+} erőteljesen indukálják a metallotionein gének expresszióját [62]. Az Pb^{2+} és az As(III, V)-ionjai az enzimek SH-csoportjaihoz kötődve károsítják azokat. Kiemelt szerepük van továbbá a δ -aminolevulinsav-dehidratáz két tiolcsoportjához történő kötődésük révén a hemszintézis gátlásában [63, 64].

A szennyező fémkomponensek rejtetten előfordulhatnak a természetes hatóanyagot tartalmazó élelmiszerekben és étrend-kiegészítőkben is. Így például kiemelkedően nagy mennyiségben lehetnek jelen az Pb-vegyületek a teatermékekben [65].

1.1.2 Fémkomponensek és bioaktív anyagok kapcsolata

Az ásványi anyagok flavonoidokkal és egyes vitaminokkal a szervezetben lejátszódó hatásmechanizmusa általában egymással összehangolt folyamatokban történik. Ismeretes, hogy az antioxidánsok és az antioxidáns tulajdonságú szerves vegyületek (pl. flavonoidok és egyes vitaminok) szerkezetüktől függő fémkelátor tulajdonságuk révén nagymértékben képesek befolyásolni a fémvegyületek biológiai hasznosulását.

A makro- és mikro-fémkomponensek önmagukban ugyan nem antioxidánsok, de egyes fémvegyületeik különböző mértékben már mutathatnak antioxidáns tulajdonságot, amelyet *in vitro* rendszerekben bizonyítottak. Ezek a fémkomponensek *in vivo* a szignál útvonalakon keresztül a szabad gyökök képződését és lipidperoxidációt gátló hatást képesek aktiválni (pl. Mg) [66]. A fémionok emellett flavonoidokkal és egyes vitaminokkal koordinációs kötést képezve könnyebben és hatékonyabban szívódnak fel, valamint szinergizálhatják egymás antioxidáns hatását [67, 68].

A Co^{2+} például a B_{12} -vitamin központi atomja, amely a központi idegrendszer működésében és a vércépzésben játszik fontos szerepet. Hiányában a hem és hemoglobin szintézis károsodik, túladagolása következtében azonban szívizomkárosodás lép fel [69, 70].

A D_3 -vitamin metabolizmusa során a szervezet számos makro- és mikrokomponens vegyületeinek felszívódását segíti elő (pl.: Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}), amelyekkel interakcióba lépve azok jobb biohasznosulását és aktiválódását [71] teszi lehetővé. Emellett azonban, a szennyező fémkomponensek felszívódását is elősegíti [72]. A Ca^{2+} felszívódása és metabolizmusa a D_3 -vitaminnal közvetlen kölcsönhatásban van [73]. A D_3 -vitamin stimulálja a Ca^{2+} és az inorganikus foszfát (Pi) bélből történő felszívódását [74], valamint szabályozza a Ca^{2+} csontokba történő beépülését is részben a mellékpajzsmirigy (parathormon) és a pajzsmirigy (kalcitonin) szabályozásán keresztül [75].

A Mg^{2+} -nak jelentős szerepe van a D-vitamin inaktív formájából az aktív formájába (1,25-dihidroxikolekalciferol, kalcitriol vagy D_3 -vitamin) történő átalakulásában. A folyamatban résztvevő három D-vitamin-konvertáló enzim (CYP2R1, CYP24A1, CYP27B1) aktiválásához ugyanis Mg-ionra van szükség [76]. A D-vitamin receptorhoz (VDR) történő kötődése is nagymértékben Mg^{2+} -függő folyamat [77]. Azoknál a betegeknél például, akiknél a D-vitamin szintje alacsony, megfelelő Mg-szupplementációval a szérum D-vitamin-szint emelhető. A Mg^{2+} nélkülözhetetlen emellett számos más vitamin, mint például a B_1 -, B_2 -, B_3 - és B_6 -vitaminok aktív formáinak képződésében [78].

A Zn^{2+} abszorpcióját is elősegíti a D_3 -vitamin, amely elengedhetetlenül fontos szerepet játszik az immunfolyamatokban és részben védi az eritrocitákat az oxidatív stresszel szemben [79].

Ismeretes továbbá, hogy a természetes formában felvett antioxidánsok és az ásványi anyagok biológiai hasznosulása jobb, mint a szintetikusán előállított hatóanyagoké [80, 81]. Számos irodalmi adat számol be a flavonoidok (például rutin, dehidrokvercetin, epikatekin) Fe^{2+} -, Cu^{2+} - és Zn^{2+} -komplexeinek sokkal erősebb szabadgyökfogó-kapacitásáról a szabad fenolokhoz és flavonoidokhoz képest. A magyarázat SOD-hoz hasonló szerkezetükből ered, így szabadgyökfogó tulajdonságaikban is nagy a hasonlóság [82].

A flavonoidok fémkelátképző tulajdonságuk révén nemcsak a fémkomponensek biohasznosulását képesek pozitív irányban befolyásolni, hanem gátolják a reaktív oxigén gyökök keletkezéséért felelős reakciókat, így a szabad gyökök képződését [83, 84]. A fenolos vegyületek, mint fémkelátorok, a metallothioneinekhez hasonlóan, a mérgező fémkomponensek megkötésében is szerepet játszanak. A toxikus fémvegyületekhez kötődve ugyanis gátolják endogén molekulákkal történő reakciójukat, valamint elősegítik azok vizelettel történő ürülését [85, 86]

1.2 Szabad gyökök, a fém- és redox-homeosztázis

1.2.1 Szabad gyökök képződése

Szabad gyöknek nevezünk minden olyan atomot, molekulát vagy iont, amelynek legkülső elektronhéján egy párosítatlan elektron helyezkedik el, amely fokozott

reakciókészséget eredményez. A szabad gyökök reagálhatnak egymással vagy más szerves molekulákkal, ennek révén szabadgyökös láncreakciókat indukálva.

A szabad gyök- antioxidáns egyensúly megfelelő kontrolljával a sejtek működését fenntartó folyamatok anélkül mehetnek végbe, hogy a funkcionális sejtalkotók károsodnának. A szabad gyökök megnövekedett mennyisége azonban a redox-egyensúly felborulását eredményezi, amelynek következtében a szabadgyökös folyamatok fiziológiásan kontrollálatlanná válnak, így azok oxidatív károsodáshoz, majd betegségek kialakulásához és azok progressziójához vezet [87].

Fiziológiás körülmények között számos folyamat során keletkeznek szabad gyökök, amelyeknek azonban hasznos élettani funkciója van a jelátviteli folyamatokban, a sejtosztódásban és a programozott sejthalálban. A fagociták, a monociták, a makrofágok és a Kupffer-sejtek „respiratory burst”-je során szabad gyököket is termelnek, amelyek a káros mikroorganizmusokkal szemben biztosítanak közvetlen védelmet.

A nitrogén-monoxid gyöknek (NO•) az érfalak tónusváltoztatásában van esszenciális fiziológiai szerepe, amely gátolja a vérlemezkék adhézióját. Részt vesz továbbá a neurotransmitter folyamatokban, valamint a sejtek mitokondriális sejtlégzésének szabályozásában [88].

A mitokondriális oxidatív metabolizmus és az elektrontranszport során, a koenzim Q és a citokróm b-ről származó elektronok oxigénnel történő reakciója következtében szuperoxid anion-gyök ($\bullet\text{O}_2^-$) keletkezik a citokrómoxidáz és a Cu^{2+} segítségével. A folyamatban termelődő szabad gyököket a mitokondriális SOD és a glutation rendszer eliminálja. A máj endoplazmás retikulumának belső membránjában található kevert funkciójú mikroszomális-drog metabolizáló enzimrendszer (MFO) flavoprotein és hemprotein tagjainak (NADPH-citokróm P450 reduktáz, NADH-citokróm b5-reduktáz, citokróm c, citokróm b5) működése oxidációs reakciókat eredményez, amelynek során szabad gyökök is keletkeznek. A MFO-rendszer kiemelten fontos szerepet játszik az endo- és xenobiotikumok oxidációval történő semlegesítésében, amelynek során elektronátadással szabad gyökök képződnek. A prosztaglandin bioszintézisben a ciklooxygenáz enzimek (COX1, COX2) által indukált kaszkád is számos oxidált peroxi-származékot eredményez [89].

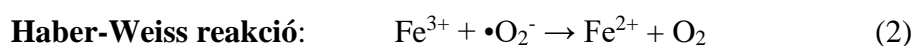
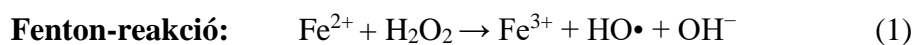
Az oxidatív stressz során reaktív oxigén származékok (ROS) keletkeznek, melyek a többszörösen telítetlen zsírsavak oxidációja, a lipidperoxidáció, révén sejtmembrán

károsodást okoznak. A reaktív oxigén specieszek képződésük szerint lehetnek enzimátikus és nem enzimátikus úton keletkező intermedierek [90]. A nem enzimátikus úton képződő szabad gyökök egy része Fenton-típusú reakciók során keletkezik [91]. Hatásukra megváltozik a sejtek permeabilitása, az enzimek és a receptorok struktúrája, amelynek következtében módosulnak azok funkciói is. A ROS a géneexpressziót is negatívan befolyásolja a DNS-bázisok, elsősorban a guanin, károsításán keresztül. Hatásukra aktiválódnak a citokinek és az adhéziós molekulák indukciójáért felelős transzkripciós faktorok (pl. NF- κ B és AP-1). Az oxidatív stresszt előidéző folyamatok során keletkező szuperoxid anion-gyök ($\bullet\text{O}_2^-$) viszont inaktíválja a NO \bullet alapvetően kedvező fiziológiai funkcióját és termelődését. A folyamat során ugyanis aktiválódik a NADPH-oxidáz, majd a lehasadó endoteliális nitrogén-oxid-szintetáz (eNOS) következtében a potenciális ROS aktivitás megemelkedik, amelynek során peroxinitrit (ONOO $^-$) keletkezik. Az oxidatív károsodás ezen kezdeti fázisa endotél diszfunkciót, a folyamat fokozódása viszont már atheroszklerózist eredményez [92].

1.2.2 Fémionok szerepe a szabadgyök-képződésben

A fémionok mennyiségének eltolódása, az elemek szervezetben belüli hiánya, vagy éppen túladagolása következtében kialakuló egyensúlytól való eltérés esetén jellegzetes biokémiai reakciók indulnak be [93, 94].

Az akkumuláció során, a szabad, tehát nem kötésben lévő átmeneti fémionok spontán szabadgyökös reakciókat direkt és indirekt módon egyaránt képesek indukálni a Fenton- és Haber-Weiss reakciókon keresztül [95, 96]. Az említett folyamatok a sejt minden egyes alkotóját károsítják. A Fenton-reakciót a Fe $^{2+}$ -ion indukálja (1. egyenlet) és a reakcióban hidroxilgyök ($\bullet\text{OH}$) keletkezik. A Haber-Weiss reakcióban (2. egyenlet) a sejtben belül termelődő $\bullet\text{O}_2^-$ szabadítja fel a komplexben lévő kötött Fe $^{3+}$ -at, amelynek következtében Fe $^{2+}$ és oxigén (O_2) keletkezik. Más redox aktív fémeket (pl. Cu $^{2+}$, V $^{5+}$) a szuperoxid gyök szintén képes redukálni. A Haber-Weiss reakcióban keletkező redukálódott Fe $^{2+}$ a Fenton-, a további redox aktív fémek pedig Fenton-típusú reakciókban képeznek szabad gyököket, amelyek végeredményben oxidatív stresszt eredményeznek.



Jelenlegi ismereteink szerint a fémionok által indukált oxidatív stressz befolyásolja a receptorokat, a kinázokat, a nukleáris transzkripció faktorokat (NF- κ B, AP-1, p53, HIF-1), a növekedési faktorokat, az SRC kinázt, a RAS szignál útját, valamint a mitogén aktivált protein kinázokat, amelyek a tumor növekedési folyamatokat támogatják.

A szabad átmeneti fémionok fémkatalízissel képesek lipidperoxidációs folyamatokat indukálni, amelyekben alkoxi- és peroxigyökök, diénkonjugátumok és malondialdehid keletkeznek, amelyek különböző gyulladásos folyamatokban mérhető paraméterek. Hiperlipidémiás májban a Cr- és a Ni-vegyületek, epében a Fe-, a Zn-, a Ni- és a Cr-vegyületek akkumulációját figyelték meg [97]. A felhalmozódó szabad Cu^{2+} vagy Fe^{2+} által kiváltott oxidatív stressz hatására a sejtek endoplazmás retikuluma és mitokondriuma is károsodik, amelynek következménye a sejtek majd a szövetek kóros elváltozása. A magas Cu^{2+} -, Ni^{2+} - és Cr^{3+} -koncentráció esetén a kromoszómákban a DNS fragmentálódása is megfigyelhető, amely növeli a daganatos megbetegedések kialakulásának kockázatát [98].

1.2.3 Szignál jelátviteli utak és a fémionok

A sejtműködés szabályozásában különösen fontos szerepet tölt be a Ca^{2+} , mint elsődleges és másodlagos jelátvivő. A Ca^{2+} hatását az immunfolyamatok lezajlásában az NF- κ B és AP-1 aktiválásán keresztül fejt ki [99-101]. Az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció növekedése által, és az ezzel egy időben történő Mg^{2+} -koncentráció arányos csökkenésének eredményeként beindul az inozitol-trifoszfát (IP3) termelődése. Mindez további Ca-ionok felszabadulását eredményezi a kalszekvesztrinen és kalretikulinon keresztül. Az így mobilizálódó Ca-ionok hatására a citoplazmában felszabaduló proteinkináz C (PKC) további foszforilálással aktiválja a protein szerin-treonin-kinázt (Raf kinázt) és az NF- κ B transzkripció faktort [102-105]. A leírt jelátviteli kinázkaszkád a mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) aktiválódásait eredményezi, amelynek hatására a mitogénaktivált proteinkinázok kináz–kináz–kináz (MAPKKK) család tagjai foszforilálják a MAP kináz–kinázokat, amelyek aktiválódnak és foszforilálják a MAPK-at, melyek további transzkripció faktorok (NF- κ B/I κ B, AP-1, aktivált T-sejt nukleáris faktor-AT) működését indukálják. Az így aktiválódó NF- κ B bejut a sejtmagba,

amelynek hatására indukálódnak egyes immun- és gyulladási folyamatokban jelentős gének. A felhalmozódott szabad fémionok ugyanakkor spontán oxidatív stresszt indukálnak az 1.2.2 alfejezetben leírt Fenton- és Fenton-típusú reakciókon keresztül.

A Zn^{2+} -nak szintén jelentős szerepe van az intracelluláris jelátviteli utak szabályozásában, az immunrendszer működésében és a citokin termelésben az Zrt-protein (ZIP), és az endoplazmás retikulumban található Zn-tionein (ZnT) transzporter családon keresztül. A Zn^{2+} , mint szekunder messenger, hatással van több szignálmolekula, így például a PKC, Ca-kalmodulin függő protein kináz és a kaszpáz 3 működésére [106].

1.2.4 Antioxidáns védelmi rendszer

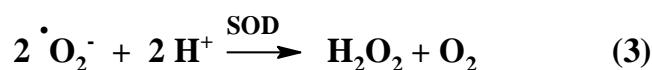
A szervezetben természetesen is előforduló kis molekulatömegű antioxidáns vegyületek és az antioxidáns enzimek, valamint a táplálékkal bevitelre képes természetes bioaktív hatóanyagok (vitaminok, flavonoidok, polifenolok) feladata a szabad gyökök inaktiválása. Antioxidánsnak tekintjük azokat a vegyületeket, amelyek védelmet nyújtanak a reaktív oxigénvegyületek (ROS) oxidáló hatása ellen, azáltal, hogy elektron átadással redukálják, ezzel semlegesítve azokat.

A szervezet antioxidáns védelmi mechanizmusa több szinten biztosítja a redox-egyensúly fenntartását. Az elsődleges antioxidáns védekezés az oxidatív stressz ellen az antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutázok, kataláz, peroxidázok, glutation-S-transzferázok és reduktázok), valamint a fémkötő fehérjék (pl. cöruoplazmin, ferritin, metallothionein) segítségével valósul meg. A szervezet a másodlagos antioxidáns vonalát az endogén szintetizálódó szabadgyökfogó antioxidáns molekulákkal (redukált glutation, húgysav stb.) valamint ilyen molekulák táplálékkal történő bevitelével (vitaminok, polifenolok, flavonoidok stb.) biztosítja. Mivel a kontrollálatlan szabadgyökös reakciók következtében módosul a nukleinsavak, fehérjék és szénhidrátok szerkezete, mely mutagenézishoz, membránkárosodáshoz, lipidperoxidációhoz és fehérje-oxidációhoz vezet, ezért a károsodott DNS-, fehérje-, és lipid-molekulákat úgynevezett eltakarító vagy helyreállító (repair) mechanizmusok távolítják el, amelyek az antioxidáns védelmi rendszer harmadik védelmi vonalát képezik.

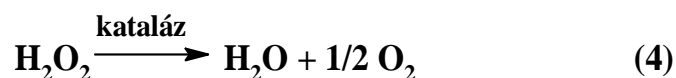
Az antioxidáns védelmi rendszerben a legfontosabb átmeneti mikrofézionok a Fe-, Cu-, Zn-, Mn- és a Mg-makrofézion. Ezeknek esszenciális szerepük van az antioxidáns enzimműködésben és a szignáltranszdukcióban enzim alkotóként és

kofaktorként betöltött szerepük miatt [107]. A vegyértékváltásra hajlamos mikrofézionok (Fe-, Cu-, Zn-, Mn-ionok), valamint a szelén nélkülözhetetlenek a redox-egyensúly fenntartásában. A CuZnSOD és a MnSOD enzimek a szuperoxid anion-gyök ($\cdot\text{O}_2^-$) H_2O_2 -á történő redukciója révén fejtik ki antioxidáns hatásukat (3. egyenlet). A keletkező H_2O_2 -ből Fe-ionok (Fe^{2+}) jelenlétében spontán szabadgyökös reakcióban (Fenton-reakció) $\cdot\text{OH}$ gyökök keletkezhetnek, melyek ellen azonban nincs közvetlen enzimes védekezés. Ez a hidroxilgyök nanoszekundum nagyságrendű (10^{-9} másodperc) életidejének köszönhető. A szervezet ezért úgy védekezik a hidroxilgyökök ellen, hogy annak prekursorát, a H_2O_2 -ot eliminálja, csökkentve ezáltal a $\cdot\text{OH}$ gyökök keletkezését. A H_2O_2 -ot részben a peroxiszóma hemtartalmú enzimje, a kataláz alakítja át vízzé a 4. egyenlet szerint [108].

Szuperoxid-dizmutáz (SOD) által katalizált reakció:



Kataláz által katalizált reakció:



A szeléntartalmú glutation-peroxidáz és kofaktora, a redukált glutation a hidrogén-peroxid és a szerves peroxidok (lipidhidroperoxidok) eliminálásában vesznek részt. A glutation-peroxidáz enzim fontos szerepet játszik a véralvadásban és a hemoglobinok védelmében. Megfelelő mennyiségű Se-vegyületek bevitele azért is fontos, mert annak hiányában a peroxidszint megemelkedik, amely például a hemoglobin károsodásához vezet [109]. A fézionok tehát nemcsak mint szabadgyök-képzők (Fenton-reakció), hanem az antioxidáns enzimek alkotóiként is szerepet játszanak a szervezet redox-homeosztázisának fenntartásában.

A másodlagos antioxidáns védelmi rendszerbe tartozó molekulák (pl. egyes vitaminok, polifenolok, glutation) hatásmechanizmusuk szerint lehetnek peroxidgyök-, alkilgyök-, szuperoxidgyök-, hidroxilgyökfogók és fémkelátor tulajdonságúak, melyek hatásukat azáltal fejtik ki, hogy egy elektront/hidrogénatomot adnak át az oxidált vegyületeknek. Ennek következtében időlegesen az antioxidánsok is szabad gyökké alakulnak (pl. fenoxigyök), de a keletkező molekulák viszonylag stabil gyökök, amelyek

alacsony reakcióképességgel rendelkeznek, így csak lassabban kezdeményeznek újabb gyökös láncreakciókat. Az így keletkezett stabil gyökök regenerációja redox potenciáljuk függvényében történhet például más antioxidánsok segítségével (például az aszkorbinsav vagy a glutation képes regenerálni a tokoferoxilgyököt) [110, 111].

Az A-vitamin és az aktív retinoid metabolitok, mint transzkripciós faktorok vesznek részt a génszabályozás folyamataiban. A retinoidok hatásmechanizmusában a sejtmag retinsav-receptor és a retinolkötő fehérjék kiemelten fontos szerepet játszanak a sejtmagban végbemenő szignálok szabályozásában, amellyel képesek a sejt túléléséért felelős mechanizmusokat stimulálni. Az A-vitamin előnyaga, a β -karotin, a rákos folyamatokban gátolja a sejtproliferációt és a jelátvitelen keresztül beindítja az apoptózist indukáló folyamatokat [112].

A C-vitamin megfelelő dózisban szintén jól ismert antioxidáns hatású vegyület, amely a jelátviteli utakon keresztül képes apoptózist indukálni és megakadályozni a fehérjék glikációját, amelynek következtében csökken a diabetes mellitus kockázata. Apoptózist indukáló képessége az aszkorbinsav prooxidáns hatásának köszönhető. A folyamat során elősegíti a Ref-1 által szabályozott AP-1 DNS-hez történő kötődését. Az oxidálódott C-vitamint a glutation redukálja vissza aszkorbinsavvá [113].

Az E-vitamin, elsősorban a DL- α -tokoferol, számos gén szabályozásában vesz részt, amelynek öt nagy csoportja van (**1.**, α -tokoferol-transzferprotein (α -TTP) és a citokróm P450 (CYP3A) gének; **2.**, a CD36, SR-B1 és az SR-AI/II gének, **3.**, tropomyozin, kollagén (C-1), MMP-1, MMP-19 és a kötőszövet növekedési faktor (CTGF) gének; **4.**, az E-szelektin, ICAM-1, integrinek, glikoprotein IIb, II-2, IL-4 és IL- β szintéziséért felelős gének; és a **5.**, a PPAR- γ , a ciklin-D1, ciklin E, Bcl2- L1, p27 és CD95 (Apo-1/Fas ligand) génjei) [114, 115]. A többi antioxidánshoz hasonlóan az E-vitamin is részt vesz az NF- κ B és az AP-1 transzkripciós faktorok szabályozásában, részlegesen csökkenti az arachidonsav kaszkád során keletkező gyulladási faktorok termelődését, valamint növeli az IL-1-termelést, amely a fertőzések elleni immunfolyamatok indukálásáért felelős citokin enzimesalád egyik tagja. Emellett gátolja a prosztaglandin E2 (PGE2) szintézisét [116, 117], amely a tumorsejtek proliferációjáért és a mátrix metalloproteinázok képződéséért felelős, amely felgyorsítja a metasztázis kialakulását. Az E-vitamin antioxidáns tulajdonságát poszttranszlációs szinten is képes kifejteni, amelynek során gátolja a proteinkináz C-t (PKC), az 5-lipoxigenázt és a

membrán foszfolipidek zsírsavainak felszabadulásához szükséges foszfolipáz-A2-t [115]. Az E-vitamin képes gátolni a lipidperoxidációs folyamatokat, mert megakadályozza a lipidperoxidációs láncreakció kiteljesedését. A lipidperoxil-gyökök ugyanis elektront vonnak el az E vitaminról, amelynek következtében stabil tokoferoxil gyök képződik, a lipidhidroperoxil-gyökök pedig semlegesítődnek.

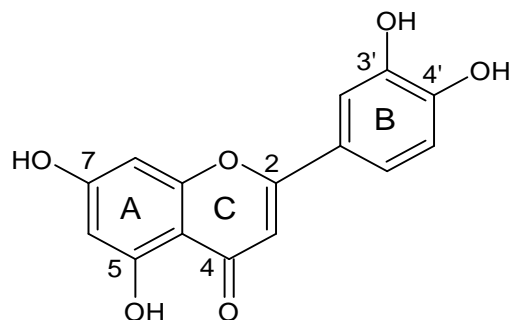
A D-vitaminhoz, annak prekursorai átalakulásán keresztül (7-dehidro-koleszterol, ergoszterol) részben a táplálékból jut a szervezet, részben pedig az a bőrben, a napfény UV sugárzásának hatására keletkezik prekursoraiból. A D-vitamin antioxidáns hatású mikronutriens, mert jelátviteli folyamatokon keresztül képes védeni a sejteket az oxidatív károsodásoktól, amelynek következtében visszaszorítja a szabad Fe^{2+} -indukálta lipidperoxidációs folyamatokat [118]. A D-vitamin szervezetre kifejtett pozitív hatása számos orvosi szakterületet érint. Kedvezően befolyásolja például az immunrendszert, a csontokat, a szív működését és a vérnyomást [119], továbbá a D-vitamin tumorelles hatásától is született már számos eredmény [120-122].

A molekuláris biológiai vizsgálatoknak és a klinikai kutatásoknak köszönhetően megállapították, hogy a D_3 -vitamin képes gátolni a prosztata tumorsejtek proliferációját az androgén AR-pozitív és AR-negatív receptorokon keresztül [120-122]. Mindazonáltal a D-vitamin aktív formája (1,25-dihidroxi-kolekalciferol) aktiválja az apoptotikus utakat a p53 tumorszuppresszor fehérje expresszióján keresztül, továbbá gátolja a sejtciklust az első növekedési és a DNS duplázódás helyének átmeneti szakaszában (G1-S) [123-125]. A K-vitamin fontos szerepet játszik a csontok szilárdságának megőrzésében az oszteoblasztok differenciálódásához szükséges gének aktiválásával (pl. alkalikus foszfatáz, inzulin szerű növekedési faktorok). Bevitelével csökken az érfalban a kalcium lerakódás kockázata a csont mátrix Gla fehérje (MGP) aktiválásán keresztül [126]. Az irodalomban azonban arra is találunk utalást, hogy a K-vitamin redukált formája szabadgyökös reakciókat is indukálhat [127].

A glutation a legfontosabb és legnagyobb mennyiségben jelenlévő antioxidáns hatású tripeptid a citoszolban, amelynek segítségével fenntartható az intracelluláris redukált állapot. A homeosztázis fenntartásának feltétele azonban a glutation oxidált/redukált formájának megfelelő aránya. Az oxidatív vegyületek hatására a redukált glutation SH-csoportja a glutation-peroxidáz segítségével oxidálódik.

Regenerálódását a glutation-reduktáz enzim katalizálja a NADPH, mint hidrogén donor, segítségével.

A flavonoid antioxidánsok szerkezetükből adódóan képesek a szabad gyökök (lipidperoxidációs termékek, oxidált molekulák) semlegesítésére hidrogén átadásával és fémkelátor tulajdonságuknak köszönhetően.



1. *ábra:* A flavonoidok antioxidáns tulajdonságának feltételei a megfelelő pozícióban lévő hidroxilcsoportok, oxocsoport és a C₂-C₃ közötti kettőskötés jelenléte

A flavonoidok antioxidáns hatásának feltétele a B gyűrűn a 3', 4' pozícióban lévő két OH-csoport, továbbá a 4-oxocsoport jelenléte. Lényeges még ezek mellett egy kettőskötés megléte a 2-3 szénatom között [128]. Ezek a molekulák jó hidrogéndonor aktivitással rendelkeznek, mert szerkezetükből adódóan könnyen adnak le hidrogénatomot a 7-es pozícióból (1. ábra).

Az antioxidáns hatású vegyületek alkalmazásának tehát alapvető jelentősége van az oxidatív stressz okozta oxidatív folyamatok visszaszorításában. Kiegyensúlyozott táplálkozás során az élelmiszerekkel a szervezetbe juttatott antioxidánsok indirekt módon növelik a sejtek szabad gyökök elleni védekező képességét, valamint az intracelluláris redox egyensúly fenntartását jó hidrogéndonor aktivitásuknak köszönhetően.

1.3 Gyógynövény- és gyümölcshatóanyagok és az oxidatív stressz

Az életminőséget javító növényi hatóanyagokkal történő gyógyítás már évezredek óta ismert az emberiség történelmében. A betegségek gyógyítása során szerzett tapasztalatok alapján tettek szert olyan ismeretekre, amelyek hozzásegítettek azok gyógyászatban történő alkalmazásához. Napjainkban a gyógynövényeket világszerte tudatosan alkalmazzák a gyógyszeres kezelést kiegészítő terápiaként, vagy a betegségek

megelőzése érdekében. A gyógynövények legfontosabb hatóanyagai a poliszacharidok, amelyek a baktériumok sejtfalát alkotó anyagokkal kémiaiilag hasonló szerkezetűek, így a szervezetben közvetett módon is kifejtik hatásukat azáltal, hogy aktiválják a makrofágok fagocitotikus tevékenységét [129].

A gyógynövények hatóanyag- és ásványielem-tartalmának szervezetbe történő bejuttatása különböző készítményformák elfogyasztásával történhet (teák, tinktúrák, kapszulák, sűrítmények). A kivonatokba sokféle bioaktív komponens (vitaminok, polifenolok, flavonoidok) oldódik be a növényi drogokból, amelyek feltehetően az antioxidáns folyamatokban kulcsszerepet játszó fémionok (Fe-, Mn-, Cu-ionok) metabolizmusára is befolyással vannak. A gyógynövények hatóanyag- és ásványielemtartalmát azonban jelentős mértékben meghatározzák a termesztés környezeti adottságai (időjárás, hőmérséklet), a termesztési körülmények (talaj minőség, éghajlat), valamint a földrajzi elhelyezkedés.

1.3.1 Gyógynövények és gyümölcsök esszenciális tulajdonságú komponensei, fiziológiás és patológiás hatásai

Esszenciálisnak számítanak azok a tápanyagok, amelyek nélkül a normális biológiai fejlődés és a szervezet egészséges működése nem biztosított, hiányuk pedig betegségek kialakulásához vezet. Az esszenciális tulajdonságú faktorok közé soroljuk a zsírokat, bizonyos aminosavakat, cukrokat, vitaminokat és néhány ásványi elemet. Hiányuk és túladagolásuk következtében ugyanakkor bizonyos patológiás folyamatok indukálódhatnak, amelyek betegségek kialakulásához vezethetnek, amelyek közül csak néhány példát említek a disszertáció ezen részében.

Az antioxidáns tulajdonságú vegyületeket az élelmiszerekkel megfelelő mennyiségben és természetes formában juttathatjuk a szervezetbe. Az étrendkiegészítők és a gyógynövény alapú készítmények kúraszerű fogyasztásával azonban, jóval nagyobb mértékben fedezhetjük a szervezet számára aktuálisan szükséges antioxidáns mennyiséget. Számolnunk kell az antioxidánsok potenciális prooxidáns hatása következtében kialakuló egészségügyi kockázatokkal is [93].

A mértéktelen antioxidáns-bevitel következtében különböző, a terápiát befolyásoló hatások is felléphetnek. A kemoterápia például azáltal fejt ki a daganatos sejteket elpusztító hatását, hogy megnöveli a szervezetben a reaktív oxigén származékok

(ROS) mennyiségét. Ebből következően a terápia során nagy antioxidáns-tartalmú kiegészítő kezelések alkalmazásával a kívánt ráksejt pusztító hatás mérséklődik [130]. Az is előfordulhat, hogy a kemoterápiában alkalmazott gyógyszerek metabolitjai, vagy a sugárterhelés során keletkező reaktív oxigén szabad gyökök az antioxidánsokkal nem kívánatos interakciókba lépnek. Ennek következtében az antioxidánsokból szabad gyökök képződhetnek, amelynek során az antioxidánsok prooxidáns hatása érvényesülhet [131, 132]. Nagymennyiségű C-vitamin például indukálja a citokróm P450 2E1 monooxigenázokat, amelynek hatására szuperoxid anion szabadul fel [133]. A P450 rendszer befolyásolása révén a gyógyszerek vagy az alkohol metabolikus folyamataiban prokarcinogének is aktiválódnak. A nagy dózisú C-vitamin genotoxicitása például a xantinoxidáz működésének fokozódása következtében szuperoxid anion keletkezésében nyilvánul meg. E-vitamin túladagolásakor a belőle keletkező tokoferoxilgyök az LDL-oxidációját indukálja, amennyiben más antioxidáns nincs jelen [134]. A β -karotin túladagolása során a provitamin autooxidációja, vagy a dohányzás során felszabaduló szabad gyökök következtében karotinoidgyökök képződnek, amelyek gátolják a glutation-S-transzferáz funkcióját, amely a fokozott DNS-addukt képződésért és dohányosokban a nem kívánt mértékű halálozásért felelős [135].

A fiziológias antioxidáns védelem folyamatos gyengülésével megnő számos betegség, így például a kardiovaszkuláris- és a daganatos betegségek kialakulásának kockázata [136]. A redox-homeosztázis fenntartásához a vitaminok mellett elengedhetetlen néhány fémkomponens vegyületének megfelelő mennyiségben történő bevitele is. Az ásványi anyagokat a mindennapi étkezés során elfogyasztott táplálékkal, gyógynövény készítményekkel, teákkal és állati eredetű termékek fogyasztásával juttathatjuk a szervezetbe. Az ételekben előforduló fémionok általában komplexben kötött formában vannak jelen, ezért ebben az esetben a túladagolás lehetősége csekély.

Az ásványi elemek nagyobb koncentrációban történő bevitele táplálékkiegészítő készítmények fogyasztásával történhet, amelyekben olyan szerves fémkomplexeket alkalmaznak, amelyek segítségével az ásványi elemek hatékonyabban abszorbeálódnak a bélrendszerből. Az étrendkiegészítővel történő tápanyagbeviteli formával az ásványi elemek felszívódásának mechanizmusa eltérhet, amelynek köszönhetően az ásványi elemek biológiai hasznosulása is különbözik. Emiatt fémakkumuláció következhet be, amely különböző patológias folyamatokat indukálhat [137].

1.3.2 Gyógynövények és gyümölcsök nem esszenciális komponensei

A gyógynövények nem esszenciális komponensei közé számos vegyület (egyres aminosavak, alkaloidok, terpének, stb.) és a táplálkozás szempontjából nem létfontosságú fémkomponensek sorolhatók. Az oxidatív stressz elleni védekezés szempontjából legfontosabbak a flavonoidok, amelyek a polifenolok közé tartoznak. A flavonoidok (katechin, epikatechin, taxifolin, procianidin, proantocianidin, stb.) antioxidáns hatása közvetlen szabadgyök-befogásban és a lipidperoxidációt gátló hatásukban nyilvánul meg [138]. Immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatásukat feltehetően a prooxidáns enzimek (pl. NADPH-oxidáz) gátlásával, a redoxi-szabályozás alatt álló szignálmolekulákkal (pl. NF- κ B, kinázok stb.) történő kötődéssel és a nitrogén-monoxid keletkezésében szerepet játszó enzimek (pl. NOS) aktivitásának növelésén keresztül fejtik ki. A kvercetin például általa váltja ki gyulladáscsökkentő hatását, hogy gátolja a kezdeti oxidációs lépésben résztvevő enzimek, így például a lipoxigenázok aktivitását. Hasonlóképpen gyulladáscsökkentő hatása van a kempferolnak is, amely blokkolja a COX2 enzimet és indukálja az iNOS-t [139, 140]. A flavonoidok és más fenolsavak daganatellenes hatása pedig az NF- κ B- és AP-1-aktivitását gátló hatásával is magyarázható.

Az antocián színyanyagot tartalmazó bogyós gyümölcsök fogyasztása ígéretes lehet a gyulladással járó folyamatok és a lipidperoxidáció gátlásának szempontjából, amely potenciális antioxidáns és lipidszintcsökkentő hatásuknak köszönhető, annak ellenére, hogy felszívódásuk csak kismértékű [141, 142]. Az elmúlt években a gyümölcsfogyasztásra irányuló orvos-biológiai kutatások számos epidemiológiai tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy fogyasztással csökkenthető a kardiovaszkuláris betegségek, a szív- és agyi rendellenességek, valamint a különböző típusú daganatos megbetegedések kialakulásának kockázata. Lényeges, hogy az erek endotheliális diszfunkciójának javításában is kiemelkedő szerepet játszanak [143].

Számos, a táplálkozástudományban nem esszenciálisként nyilvántartott mikro-fémionok vegyületeit is a szervezetbe juttathatjuk a flavonoidtartalmú élelmiszerek és étrendkiegészítők fogyasztásával. A táplálkozási szempontból nem létfontosságú fémkomponensek azonban nem helyettesítik az esszenciális fémkomponensek enzimaktivátorként és enzimalkotóként betöltött funkcióit, ennek ellenére szükség van

jelenlétükre a szervezetben, mert hiányuk az 1.1. fejezetben már részletezett következményekhez vezethet [144].

1.3.3 Mikotoxinok okozta oxidatív stressz és a lehetséges gyógynövény eredetű hatóanyagok védő hatása

Az élelmiszerek minőségromlása következtében különböző penészgombafajok által termelt másodlagos metabolikus termékek (mikotoxinok) keletkeznek, amelyek a szervezetbe kerülve oxidatív stresszt indukálnak, mely a mikotoxikózis kialakulásához vezet. A mikotoxinok világszerte jelentős táplálkozási, állatorvosi és élelmiszerellátási problémává váltak. Az éghajlatváltozás következtében kialakult globális felmelegedés nagymértékben befolyásolja a toxinogén penészgombák szaporodását, és a mikotoxinok növényekben és élelmiszerekben történő terjedését. Ez a probléma nagy kihívást jelent az élelmiszeriparnak, különösen a búza és kukorica alapú élelmiszerek esetén.

A mikotoxinokkal szennyezett növényi és állati eredetű táplálékok fogyasztásával, mint például a gabona, vagy a kacsamáj, az emberi szervezet ki van téve a mikotoxikózis veszélyének. A kacsamáj nemcsak gasztronómiai szempontból értékes, de a benne lévő bio- és ásványi anyagok miatt az emberi szervezet egyik fontos tápanyag forrása.

A *Fusarium* gombafajok által termelt trichotecén típusú mikotoxinok között kiemelt fontossággal bír a deoxinivalenol (DON) és a zearalenon (ZEA), amelyek a növényi és állati eredetű élelmiszerekkel juthatnak a szervezetbe. Fogyasztásuk következtében oxidatív folyamatok is indukálódnak, amelynek hatására csökken a szervezet betegségekkel szembeni ellenállóképessége [145, 146]. A mikotoxinok okozta káros hatások csökkentésének egyik lehetősége az antioxidáns hatással rendelkező gyógynövények, illetve kivonataik alkalmazása. A mezőgazdaságban egyre több kutatást végeznek a természetes bioaktív anyagok fungicid és mikotoxinokkal szemben kifejtett hatásának vizsgálataival kapcsolatosan, részben azok gombaellenes, részben antioxidáns tulajdonságaik miatt. A természetes hatóanyagok alkalmazása lehetővé teheti a szintetikus gombaellenes szerek használatának elkerülését, az élelmiszerekben [147, 148]. A mikotoxinok a legtöbb esetben fokozzák a szervek, szövetek lipidperoxidációs folyamatait, és egyúttal csökkentik a természetes antioxidánsok mennyiségét [149].

Megfelelő tápanyag és antioxidáns ellátottság mellett a szervezet hatékonyabban

képes ellenállni a mikotoxinok okozta oxidatív károsodásnak, valamint elősegíthetik azok károsító hatásának mérséklését és a szervezetből történő kiürülését. A máriatövis (*Silybum marianum*) flavonoidokban és flavanolignánokban gazdag, májregeneráló gyógynövény, amelynek hatóanyagai előnyösek lehetnek a mikotoxinnal szennyezett takarmány- és élelmiszerfogyasztás következtében kialakuló májkárosodásban. Számos kutatás szól a máriatövisben jelenlévő szilibinin hatóanyag immunstimuláns, gyulladáscsökkentő és hepatoprotektív hatásáról [150]. A máriatövis magjából kinyert olaj jelentős mennyiségben (20-25%) tartalmaz esszenciális zsírsavakat, foszfolipideket és szterol alapú komponenseket [151], amelyek jelentős antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek [152, 153].

2 CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásom célja volt, hogy a növényi- állati- és humán szervezetekben megjelenő elemösszetétel, antioxidáns tulajdonság, és a redox-homeosztázis vizsgálata során összefüggéseket keressek a növények beltartalmi értékei, az antioxidánsok mennyisége és a fémkomponensek koncentrációi között, valamint ezek kapcsolatára a humán szervezet elemösszetételével és a redox-homeosztázisával.

- Céлом volt, hogy megvizsgáljam néhány szárított gyógynövény drog, porkészítmény, tinktúra és étrendkiegészítő készítmény elemösszetételét, és antioxidáns tulajdonságát.
- Összefüggést kívántam keresni az antioxidáns paraméterek és a növények ásványi elemtartalma között.
- Vizsgálni kívántam, hogy a készítmények napi ajánlott adagjával elfogyasztott ásványi anyagok mennyisége képes-e jelentős mértékben fedezni a napi ajánlott átlag beviteli referenciaértékek mennyiségét.
- Alimentáris eredetű zsírmájmodellben tanulmányozni kívántam a különböző meggyfajták hatóanyagainak és elemösszetételének hatását. A kutatásban arra kerestem a választ, hogy különböző meggyfajták beltartalmi értékeinek eltérései milyen metabolikus különbségeket eredményeznek *in vivo*. Erre short-term patkánykísérletben kívántam választ kapni, hogy a különböző fajtájú meggyekből készült liofilizátummal történő kezelések hogyan befolyásolják bizonyos szervekben az elemösszetételt és a redox-homeosztázist egészséges és zsírmájú állatokban.
- Kíváncsi voltam arra is, hogy a fuzariumtoxinnal (DON és ZEA) szennyezett takarmánnyal etetett kacsákban a mikotoxinterhelés miatt kialakuló májkárosodás kivédhető-e a *Silybum marianum* (SM) magolajjal és préselmennyel, és hogy a SM-el történő kezelések hatására milyen változások következnek be az elemösszetételben és a redox-homeosztázisban kacsamájban.
- A D₃-vitamin élettani fontossága vitathatatlan, különösen prosztatatarákos betegek esetén, ezért humán tanulmányban azt vizsgáltam, hogy orvosi kontroll mellett történő hosszútávú D₃-vitamin-kezelés hogyan befolyásolja egészséges önkéntesek és különböző stádiumú prosztatatarákos betegek vérmintáinak elemösszetételét és redox-paramétereit.

Fontos célkitűzésnek tartottam továbbá a kísérletek eredményeiből levont következtetések tudományos ismeretterjesztését is.

3 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Anyagok és vegyszerek

Az analitikai és laboratóriumi vizsgálatokhoz az alábbiakban felsorolt analitikai, ill. spektroszkópai tisztaságú standard vegyületeket alkalmaztuk:

Reanal Laborvegyszer Kft.: formaldehid, salétromsav, sósav, metil-alkohol, izooktán.

Sigma-Aldrich Kft.: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil stabil gyök, hidrogén-peroxid, luminol, mikroperoxidáz, dikálium-hidrogén-foszfát, kálium-dihidrogén-foszfát, Trisz(hidroximetil)-aminometán-maleát, redukált glutation standard (GSH standard), bovin szérumalbumin, L-aszkorbinsav, triklóracetát, 2-tiobarbitursav, kálium-hexacianoferrát, vas(III)klorid, Folin-Ciocalteu fenolreagens, galluszsav, Bovine liver Certified Reference Material, BCR®-185R, koleszterin, kólsav, napraforgóolaj, ketamin/xilazin elegy.

Merck Kft.: metil-alkohol, etil-alkohol.

Fluka Chemie AG: 5,5-ditiobisz-nitrobenzoesav.

Safimpex Ltd.: *Silybum marianum* magolaj és préselvény.

Reagents Ltd.: CHR hemoglobin reagens.

CPA Chem– Molar Chemicals Kft.: Spectro multi-element standard oldatok.

Slovak Institute of Metrology: lucerna p-alfalfa 128/03

Az oldatok készítéséhez minden esetben ioncserélt (18,2 MΩ, 28 °C; Purelab Ultra MK2. ULXXXI0M2 modell) vizet használtunk.

3.2 Növényminták

Vizsgálatainkhoz különböző drogokat használtunk (1. táblázat): a cickafark herbáját, a csalán levelét, a galagonya virágos ágvégét, a kisvirágú füzike virágát, a körömvirág szirmát, a fehér fagyöngy bogyóját és levelét, a csipkebogyót és a hársfa virágzatát. Vizsgáltuk továbbá a cickafark herba, a csalánlevél, a galagonya virágos ágvég, a kisvirágú füzikevirágzat, és a körömvirágszirom 25 v/v% etil-alkoholos kivonatát. A drogok és a 25 v/v% etil-alkoholos kivonatok a Bioextra Zrt. termékei voltak. A fehér fagyöngybogyó és -levél, a csipkebogyó, a hársfavirágzat, a kisvirágú füzikevirágzat és a körömvirágszirom drogaiból 70 v/v%-os etil-alkoholos oldatot készítettünk, amelynek elemösszetételét és antioxidáns tulajdonságát is meghatároztuk.

1. táblázat: A vizsgált gyógynövény- és gyümölcsminták magyar és tudományos neve, valamint származási helye

Növényi minta és gyümölcs közösségi neve	Növény tudományos neve	Származási hely
cickafark herba	<i>Achillea millefolium</i> L.	Bioextra
csalánlevél	<i>Urtica dioica</i> L.	Herbaház
galagonya virágos ágvég	<i>Crataegus monogyna</i> Jacq.	Györgytea (Bükkszentkereszt)
kisvirágú füzikevirágzat	<i>Epilobium parviflorum</i> Schreb.	Bioextra
körömvirágszirom	<i>Calendula officinalis</i> L.	Bioextra
fehér fagyöngybogyó és - levél	<i>Viscum album</i> L.	Bioextra
csipkebogyó	<i>Rosa canina</i> L.	Bioextra
hársfavirágzat	<i>Tilia cordata</i> Mill.	Bioextra
csüdfügyökér	<i>Astragalus membranaceus</i> Schischkin	Belső Mongólia (Chen Patika)
kínai hernyógomba	<i>Cordyceps sinensis</i> Berk.	Tibet (Chen Patika)
pecsétviaszgomba spóra	<i>Ganoderma lucidum</i> Fr. Karst.	Lian Yun Gang város (Chen Patika)
páfrányfenyőlevél	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Jiang Shu tartomány (Chen Patika)
ginzenggyökér	<i>Panax ginseng</i> L.	Jin Lin tartomány (Chen Patika)
kurkumagyökér	<i>Curcuma longa</i> L.	Hó Si Chuan tartomány (Chen Patika)
máriatövistermés kivonata	<i>Silybum marianum</i> L. Gaertn.	Liao Ling tartomány (Chen Patika)
fekete áfonyatermés	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	GPS Powder Kft.
fekete ribizlitemés	<i>Ribes nigrum</i> L.	GPS Powder Kft.
fekete bodzabogyó	<i>Sambucus nigra</i> L.	GPS Powder Kft.
meggytermés	<i>Prunus cerasus</i> L.	GPS Powder Kft.
homoktövistermés	<i>Hippophae rhamnoides</i> L.	GPS Powder Kft.
tőzegáfonyatermés	<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.	GPS Powder Kft.

A vizsgálatokhoz különböző gyümölcsökből készült sűrítményeket is felhasználtunk. A fekete áfonya, a fekete ribizli, a fekete bodza, a meggy, a homoktövis

és a tőzegáfonya terméseiből készült sűrítményeket a GPS Powder Kft.-től kaptuk. A készítmények vákuumszárítási eljárással készültek.

3.2.1 Étrendkiegészítők

Az étrendkiegészítők esetében a máriatövis termést tartalmazó Máj meridián; a kurkumagyökér őrlemény tartalmú Kurkuma kollagén forte; a gránátalma, rózsagyökér és galagonya kivonatot tartalmazó Szív meridián; a kínai hernyógomba és pecsétviaszgomba spóra őrleményt tartalmazó Immunogold; valamint a csüdfügyökér és ginzenggyökér őrlemény tartalmú King of Kings férfiaknak készítményeket vizsgáltuk. A mintákat a Chen Patika bocsátotta rendelkezésünkre. Az egyes készítményekben lévő, a forgalmazó által feltüntetett komponensek a 2. táblázatban találhatóak.

2. táblázat: A Távol-Keletről származó gyógynövényekből készült étrendkiegészítő termékeken feltüntetett komponensek

Étrendkiegészítő	Hatóanyagai
Máj meridián	articsókalevél, máriatövistermés kivonata, kínai kúszómagnólia, C-vitamin
Kurkuma kollagén forte	kurkumagyökér őrlemény, citrus bioflavonoid, kollagén, hialuronsav
Szív meridián	gránátalma kivonat, galagonyatermés, gyümölcs kivonat, sáfrányvirág kivonat, bazsarózsa-gyökér kivonat, rózsagyökér kivonat, allicin, szelén
Immunogold	kínai hernyógomba őrlemény, pecsétviaszgomba spóra őrlemény, C-vitamin, B ₁ -vitamin
King of kings férfiaknak kapszula	ginzenggyökér őrlemény, csüdfügyökér őrlemény, kínai angyalgöyökér őrlemény

3.2.2 Meggyliofilizátumok

A vizsgálathoz három különböző meggyfajtát a Pipacs 1, a Fanal és az Újfehértói fűrtös liofilizált mintáját használtuk fel (3. táblázat). A mintákat a Szent István Egyetem Élelmiszertudományi Kara bocsátotta rendelkezésünkre. A minták előkészítése Papp és munkatársai (2015) szerint történtek. [142].

3. táblázat: A vizsgált meggyfajták főbb jellemvonásai és származási helyük

Meggyfajta	Rövidítés	Származási hely	Érés		
				Héj	Hús
‘Pipacs 1’	M1	Kecel	jún. vége	világos piros	sárga
‘Fanal’	M2	Németország	júl. eleje	sötét bordó	bordó
‘Újfehértói fürtös’	M3	Újfehértó	júl. eleje	piros	piros

3.2.3 Mikotoxinos takarmányminták

A mikotoxinnal szennyezett kukoricát tartalmazó tápot fogyasztó kacsákkal végzett kísérlethez alkalmazott alap takarmánymintákat az Állattenyésztési, Takarmányozási és Húsipari Kutatóintézet Takarmányozás-életleni Kutatócsoportjától kaptuk, amelynek összetételét és beltartalmi értékeit a 4. táblázatban mutatom be. A *Silybum marianum* magolajat (SM1) és préselményt (SM2) a Safimpex Ltd.-től (Vác, Magyarország) kaptuk.

A mikotoxinnal természetes módon szennyezett kukoricát (4,9 µg/g DON, 0,66 µg/g ZEA) tartalmazó takarmány mikotoxintartalmát a Wessling Hungary Kft-ben határozták meg.

4. táblázat: A mikotoxinnal szennyezett kukoricát tartalmazó takarmányt fogyasztó kacsákkal végzett kísérletben alkalmazott indító és a nevelő tápok összetétele, valamint beltartalmi értékei

Összetevők	Indító táp (1-14 nap)	Nevelő táp (15-47 nap)
Kukorica (%)	70,0	76,0
Szójadara (%)	26,6	21,0
Kalcium (%)	0,86	0,77
Foszfor (%)	0,61	0,55
Vas (mg/kg)	119,4	112,6
Magnézium (%)	0,067	0,053
Mangán (mg/kg)	115,5	113,7
Réz (mg/kg)	19,4	18,5
Cink (mg/kg)	90,2	89,2
Szárazanyag (%)	88,7	88,6
Nyers fehérje (%)	18,5	16,5
Nyers zsír (%)	3,1	3,2
Nyers rost (%)	2,79	2,59
Nyers hamu (%)	5,32	4,67
Lizin (%)	0,95	0,79
Metionin (%)	0,502	0,38

3.3 Módszerek

3.3.1 Állatkísérletek

3.3.1.1 Patkányokon végzett meggylioofilizátum-kezelés

A patkánykísérlethez hím Wistar patkányokat alkalmaztunk, amelyeket a TOXI-COOP Zrt.-től szereztünk be. A kísérlethez a 3.2. alfejezetben ismertetett liofilizált meggytípusokat használtuk fel. A kontrolltáp a Biofarm Farm Promt Kft., BFP Gödöllő, származott.

A patkányokban „short-term” kísérletben alimentárisan hyperlipidaemiát, és következményes zsírmájat idéztünk elő a kontrolltáphoz adott 1 m/m% koleszterin, 0,3 m/m% kólsav és 11 m/m% napraforgóolaj etetésével [154]. Az alaptápból, a zsírdús tápból és a 0,75 g/ttkg meggylioofilizátummal kiegészített alaptápból az állatok naponta ad libitum fogyasztottak.

A patkányokat 8 csoportba osztottuk, csoportonként 5-5 állattal. Az 1. csoport kontrolltápot kapott (egészséges), a 2. csoport zsírdús tápot (zsírmájjas), a 3-5. csoportok a kontrolltápbba kevert meggylioofilizátumot (0,75 g/ttkg, M1, M2, M3), a 6-8. csoportok a zsírdús tápbba keverve meggylioofilizátumot kaptak (0,75 g/ttkg, M1, M2, M3). Végül a patkányokat ketaminnal (75 mg/ttkg) és xilazinnal (7,5 mg/ttkg) narkotizáltuk, majd a laparotomiát követően a hasi vénából vért gyűjtöttünk, és az állatokat elvégeztettük.

A patkányszerveket eltávolítottuk és jéghideg izotóniás NaCl-oldattal (0,9 m/m%) mostuk. A vértől megtisztított májdarabokat Potter-Elvehjem (Corning Life Sciences, USA) készülékben homogenizáltuk. Ezt követően a mintákat -20 °C-on tároltuk a mérések megkezdéséig. Az összes előkészítő műveletet jeges hűtés mellett végeztük. Állatkísérleti engedélyszám: 243/1998 és MÁB 1.81.4/2006.

3.3.1.2 Mikotoxinnal szennyezett tápot fogyasztó kacsák *Silybum marianum* magolaj- és préselvény-kezelése

A vizsgálatainkhoz Szarvas Duckfarm Ltd.-től származó, 24 nőtény fehér hibrid kacsát (Szarvasi K94) alkalmaztunk, amelyeket 3 csoportba osztottunk csoportonként 8 állattal. A kacsák 14 napig indító, ezt követően pedig (14-47 nap) nevelő tápot fogyasztottak. Az alap tápok összetételét és a vonatkozó Magyar Szabvány módszerekkel mért beltartalmi értékeit a 4. táblázatban mutattam be. Mindegyik csoport mikotoxinnal természetes módon szennyezett kukoricát (4,9 µg/g DON, 0,66 µg/g ZEA) tartalmazó takarmányt fogyasztott, de két csoport tápja a *Silybum marianum* (SM) mag kivonatát is

tartalmazta különböző formában. Az 1. csoport (MT) mikotoxinnal szennyezett kukoricát tartalmazó tápot fogyasztott. A 2. csoport (MT+SM1) mikotoxinnal szennyezett tápja 0,1% *Silybum marianum* olajat; a 3. csoport (MT+SM2) mikotoxinnal szennyezett tápja 0,1% *Silybum marianum* olajat és 0,5% préselmenyt tartalmazott. A jeges hűtés mellett kivéreztetett állati májakat 0,9 m/m% NaCl-oldattal mostuk majd aprítottuk. A vértől megtisztított májdarabokat Potter-Elvehjem készülékben homogenizáltuk, majd -20 °C-on tároltuk a mérések megkezdéséig. A kacsák terminálása széndioxiddal történt a 47. napon.

Az állatkísérleteket „1998. évi XXVIII. törvény az állatok védelméről és kíméletéről”, és az az alapján kiadott „243/1998. (XII. 31.) Korm. rendelet az állatkísérletek végzéséről”, valamint a „A Kormány 40/2013. (II. 14.) Korm. rendelete az állatkísérletekről” jogszabályok által meghatározott jogi kereteknek megfelelően végeztük.

3.3.2 Humán tanulmány

42 önkéntes, 62,1±15,9 életkorban lévő páciens adatait értékeltük ki, akik közül 25-en a Dunakeszi Rendelő Intézet, 17-en pedig a Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika járóbetegei voltak. A páciensek által szedett D₃-vitamin a gyógyszertárban kapható általános kereskedelmi forgalomban elérhető termék volt. Mindegyik zselatin kapszula 3000-3300 NE (75-82,5 µg) D₃-vitamint tartalmazott. A 42 önkéntes csoportokba történő besorolását a kezelőorvos végezte a betegvizsgálatokból megállapítható prosztatatarák progressziója és a D₃-vitamin-kezelésnek megfelelően. A betegek vizsgálata a prosztatata-specifikus antigén (PSA) érték mellett kiterjedt a digitális rektális vizsgálatra (méret- és denzitás növekedés), a prosztatata biopsziára és kórszövetteni vizsgálatra is. A rákos betegek csoportjába olyan betegeket soroltunk, akiknél a szövettani vizsgálatok alapján rákos elváltozást állapított meg a szakorvos. A kórelőzményekből ismert Gleason score alapján kerültek kiválasztásra azok a páciensek, akiknek a tumora nem terjeszkedett agresszíven, nem törte át a prosztatata kötőszövetes tokját, tehát 1-2. stádiumban lévő prostatadaganatos betegek voltak. Ennek alapján soroltuk be a betegeket 5 csoportba. 1. csoport: BK (betegkontroll-csoport, n=8 PSA<2 µg/l); 2. csoport: D₃+BK (D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport, n=9, PSA<2 µg/l); 3. csoport: MKPR (magas kockázatú prostatatarákosok csoportja, n=6, PSA> 9 µg/l); 4.

csoport: D₃+MKPR (D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja, n=8, PSA> 4,1 µg/l); 5. csoport: D₃+PR (hormon és D₃-vitamin kezelésben részesült rákos betegek csoportja, n=11, PSA<9 µg/l).

A rutinlaboratóriumi paraméterek mellett figyelembe vettük a páciensek esetleges káros szokásait és egyéb komorbiditását (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás, diabetes mellitus, más típusú rákos megbetegedések). Az utóbbival összhangban két beteget ki kellett zárni a vizsgálatból.

A betegek táplálkozása a hagyományos magyar étrendtől nem tért el jelentősen, állapotuk szerint normális étrendet követtek étrend-kiegészítők szedése nélkül [155]. A páciensek nem dolgoztak szélsőséges körülmények között és nem voltak kitéve direkt fém-toxicitásnak (öntödék, akkumulátor újrahaznosítása stb.). A mérések megkezdése előtt, a betegek három éven át folyamatosan részesültek D₃-vitamin-kezelésben szigorú orvosi ellenőrzés mellett.

A tanulmány az etikai engedélyekkel összhangban történt, melyet a Magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (engedély szám: TUKEB 167/1997, 15/2004) és a Semmelweis Egyetem Intézeti Kutatásetikai Bizottsága (engedély szám: IKEB 3944/2004) engedélyezett.

3.3.3 Mintaelőkészítések

3.3.3.1 Kivonatkészítés

A kivonatok a tiszta, aprított drog- vagy pormintákból egységesen 2,5 g–ot tartalmaztak 25 ml 70 v/v%-os etil-alkoholban. Az így kapott oldatot időnkénti rázogató és kevergetés közben 1 hétig, szobahőmérsékleten (25 °C) állni hagytuk majd szűrtük és 70 v/v% etil-alkohollal történő többszörös hígítás után mértük a redox-paramétereket.

3.3.3.2 Takarmányminták előkészítése

A minták 15 g-ját 150 ml ioncserélt vízzel hígítottuk, majd négy órán keresztül hűtőben (4 °C) tároltuk. Ezt követően a folyadékfázist dekantáltuk és a szűrletet ioncserélt vízzel (100 mg/ml) hígítottuk. Az így kapott minták kerültek felhasználásra a redox-paraméterek meghatározása céljából.

3.3.3.3 Májhomogenizátum előkészítése

A 3.3.1.1 és a 3.3.1.2 fejezetben leírt módszerrel előkészített és a vértől megtisztított májdarabokat Potter-Elvehjem készülékben homogenizáltuk és a mérésekig -20 °C-on levegőtől elzárva üvegcsövekben tároltuk.

3.3.3.4 Humán vérminták előkészítése

A vérmintákat 3,2%-os nátrium-citrát antikoaguláns Vacutainer csövekbe (Greiner Bio-One, Magyarország, Vacutainer, USA) gyűjtöttük és 4 °C-on tároltuk. A vérminták előkészítése szabványos rutin-laboratóriumi módszerekkel történt. A vér szeparálási folyamatot a vérvételt követő 1,5 órán belül megkezdjük, melynek során az eritrocita frakciót elkülönítettük a vérplazmától 2500 rpm fordulatszámon 10 perc ülepedési idő mellett. Ezt követően az eritrocita frakcióról eltávolítottuk a „buffy coat”-ot, majd izotóniás (0,9 m/m%) NaCl sóoldattal mostuk. Az eritrocitákból és vérplazmából határoztuk meg a redox-státuszt és az elemösszetételt. A vizsgálatokig mintáinkat -20 °C-on tároltuk.

3.3.3.5 Növényi minták előkészítése elemösszetétel meghatározásra

Az elemtartalom meghatározásához analitikai pontossággal bemért, ismert mennyiségű szárított gyógynövényt (0,5 g), légszáraz gyógynövény porkészítményeket (0,5 g) tinktúrát (2 g 25 v/v% és 3 g 70 v/v% etil-alkoholos oldatok), étrendkiegészítőt (1 g), gyümölcszúrtményt (0,5 g), liofilizált meggy mintát (0,25 g) és légszáraz takarmány mintát (0,5 g) roncsoltunk el 67 m/m% HNO₃, 36 m/m% HCl (3:1) és 33 m/m% H₂O₂ elegyével nyitott rendszerű blokkroncsolóban.

3.3.3.6 Szövetminták előkészítése elemösszetétel meghatározásra

A patkánymáj és kacsamáj elemösszetételének meghatározásához 10 mg/ml fehérjetartalomra beállított homogenizátumokat alkalmaztunk, melyeket analitikai pontossággal mértük be a vizsgálatához. A kivéreztetett és izotóniás (0,9 m/m%) NaCl oldattal mosott patkányszervek elemösszetételét határoztuk meg. A patkányokból származó szívet és tüdőt az állatok boncolása után egészben lefagyasztottuk, melyeket az elemösszetétel analízisre történő előkészítésig -20 °C-on tároltunk.

A patkányszervek közül a szív esetében mindhárom meggyfajtával (Pipacs 1 (M1), Fanal (M2) és az Újfehértói fürtös (M3)); a tüdő esetében a Pipacs 1 és a Fanal

meggyfajtákkal történő kezelésből származó egészséges és zsírmájjas csoportokban határoztuk meg az elemösszetételt.

A humán eritrociták elemösszetételének meghatározása egységes hemoglobin tartalomra beállított minták (0,5-1,0 g) felhasználásával történt.

A mintákat 67 m/m% HNO₃, 36 m/m% HCl (3:1) és 33 m/m% H₂O₂ elegyében roncsoltuk. A máj és az eritrocita savas roncsolása óraüveggel fedett főzőpoharakban a szervek feltárása blokkroncsolóban történt. A savas roncsolást követően a mintákat ioncserélt vízzel meghatározott térfogatra hígítottuk, mintától függően 10 vagy 25 ml-re.

3.3.4 Elemösszetétel meghatározása ICP-OES módszerrel

A feltárást követően az elemösszetétel (Al, As, B, Ba, Ca, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Sr, Ti, V, Zn) meghatározása CCD detektorral ellátott, szimultán ICP-OES spektrométerrel (Spectro Genesis ICP-OES, Nr. ICP-43, Kleve, Németország) történt. A készüléket Spectro multi – element és Spectrum 3D standard folyadékokkal kalibráltuk. A mintákkal megegyező módszerrel készített vakból mért eredménnyel vaklevonást alkalmaztunk. Az As, Hg, Cd koncentrációja a kimutatási határ alá esett, ezért a legtöbb táblázatban ezek a fémkomponensek nem szerepelnek. A minták kimutatási határait (*kh*) a készülék kimutatási határából (*Ikh*), a minta végső térfogatából (*V*) és a minta tömegéből (*W*) számoltuk: $kh = Ikh \cdot V/W$. A kimutatási határ alatt lévő elemek koncentrációját a ‘kisebb, mint’ (<) jelzéssel jelöltem. Amennyiben a minták egyikében sem volt kimutatható valamely fémkomponens, azt nem tüntettük fel a táblázatban.

3.3.4.1 Az elemösszetétel analízisének módszertani megbízhatóságát igazoló mérések

A növényi mintákban az elemösszetétel meghatározásához alkalmazott módszer megbízhatóságának igazolására hitelesített lucerna p-alfalfa referenciaanyagból (Certified Reference Material, CRM) készült mintát alkalmaztunk. Az eredményeket a 5. táblázat foglalja össze. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a legtöbb fémkomponens jó visszanyerési értékekkel sikerült megmérni, a CRM mintában található elemösszetétel névleges referenciaértékéhez képest.

5. táblázat: A p-alfalfa referenciaanyagból mért elemösszetétel (mg/l, g/100 ml) és visszanyerési tényező (%) (n=3)

	Mértékegység	Hitelesített érték (CRM)	Mért érték	Visszanyerési tényező (%)
Al	mg/l	330	313±25	94,9
As	mg/l	0,262±0,021	<kh	Nsz
B	mg/l	30	45,6±1	152,0
Ca	g/100 ml	1,75±0,2	1,73±0,36	98,9
Cu	mg/l	11,7±2,0	12±2,4	102,6
Fe	mg/l	355±44	338±45,74	95,2
K	g/100 ml	1,87±0,18	1,86±0,58	99,5
Mg	g/100 ml	0,352±0,038	0,348±0,04	98,9
Mn	mg/l	34,2±3,2	32,3±2,3	94,4
Na	mg/l	474±60	475±12,5	100,2
Ni	mg/l	2,54±0,5	3,7±0,1	145,7
P	g/100 ml	0,303±0,032	0,282±0,016	93,0
Pb	mg/l	1,84±0,48	2,2±0,5	119,6
S	g/100 ml	0,343±0,043	0,303±0,077	88,3
Sr	mg/l	78,7±6,2	91,63 ± 7,36	116,4
Zn	mg/l	33,2±3,4	33,8±4,1	101,8

kh = kimutatási határ; Nsz= nem számolható

Az állati szövetminták elemösszetételének meghatározásához alkalmazott módszer megbízhatóságának és pontosságának igazolására Bovine liver hitelesített referenciaanyagot (CRM, BCR[®]-185R) alkalmaztunk. A Bovin liver referenciaanyag nem tartalmazott minden fémkomponenst, csak a Cd, Cu, Mn, Pb, Zn-t ezért a többi elemhez egy- vagy többkomponensű hitelesített referenciaoldatokat alkalmaztunk. Az eredményeket a 6. táblázat foglalja össze. Az eredmények alapján a névleges koncentráció és a mért értékek között minimális eltérést kaptunk, mely a módszer megbízhatóságáról és pontosságáról ad információt.

6. táblázat: A referenciaanyagból (Bovine liver CRM, BCR[®]-185R) és standard-oldatból mért elemösszetétel (µg/g, µg/ml) és a visszanyerési tényező (%) (n=3)

	Bovin liver	Standard oldat	Mért érték	Visszanyerési
	Hitelesített érték	névleges	(µg/g és µg/ml)	tényező
	(CRM)	koncentráció		(%)
	(µg/g)	(µg/ml)		
Al		0,5	0,502±0,002	100
B		0,5	0,503±0,006	101
Ba		0,5	0,501±0,002	100
Ca		10	9,99±0,04	99,9
Cd	0,544		0,534±0,027	98,2
Co		0,5	0,500±0,002	100
Cr		0,5	0,497±0,001	97,5
Cu	277		279±6	99,4
Fe		10	9,99±0,04	99,9
Li		0,5	0,501±0,005	100
Mg		0,5	0,510±0,002	102
Mn	11,07		10,8±0,6	97,6
Ni		0,5	0,498±0,006	99,6
P		50	49,9±0,5	99,8
Pb	0,172		0,171±0,006	99,4
S		50	50,5±0,6	101
Sr		0,5	0,502±0,003	100
Ti		10	9,99±0,052	99,9
V		0,5	0,498±0,007	99,6
Zn	138,6		140±6	101

3.3.5 Fehérjetartalom meghatározása biológiai mintákban

A szövethomogenizátumok fehérjetartalmának meghatározása során Folin fenolreagenssel adott színreakciót mértük, Lowry módszere alapján 650 nm-en [156] A homogenizált májminták fehérjetartalmát egységesen 10 mg/ml koncentrációra állítottuk be meghatározott mennyiségű 0,9 m/m% NaCl-oldattal. Standardként bovin

szérumalbumint alkalmaztunk. Az elemösszetétel és a redox-paraméterek meghatározására az így elkészített 0,9 m/m% NaCl-oldattal kiegészített 10 mg/ml fehérjetartalmú szuszpenziókból azonos térfogatokat (50-100 μ l) vittünk be a mérőrendszerekbe.

3.3.6 Hemoglobintartalom meghatározása humán mintákban

A 3.3.3. pontban leírtak alapján a megtisztított eritrocita nyers frakcióját (20 μ l) 1%-os hemoglobintartalomra standardizáltuk CHR (5 ml) hemoglobinreagenssel. A hemoglobintartalmat kalibrációs görbe alapján számoltuk. Az abszorbanciát 540 nm-en mértük. A számolás során adott belső standardhoz viszonyítottunk [157].

3.3.7 Hatóanyagtartalom vizsgálatok

3.3.7.1 Összes polifenoltartalom meghatározása

Az összes polifenoltartalmat Singleton és Rossi módszere (1965) alapján határoztuk meg [158]. A módszer lényege, hogy a Folin-Ciocalteu reagens Mo(VI)-tartalma antioxidáns vegyületek hatására Mo(V)-té képes redukálódni. Az abszorbancia értékeket 760 nm-en mértük. Referenciaoldatként galluszsavat alkalmaztunk. Az eredményeket galluszsav egység/g minta mértékegységben tüntettük fel. A reakció lúgos pH-n (pH 10) játszódik le [159]. A módszer nem szelektív a polifenolos komponensekre.

3.3.7.2 Aszkorbinsavtartalom meghatározása

Az aszkorbinsav meghatározását a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (Pharmacopoeia Hungarica VIII. 2006) szerint végeztük (Nemzeti Gyógyszerészeti Intézet, 2006). A minták 0,5 ml-ét 0,1 ml vas(III)-ammónium-szulfáttal (0,1 g $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2/100$ ml 2 M foszforsav), 0,5 ml 20 m/m% ammónium-acetát oldattal, 0,5 ml 1 m/m% citromsav oldattal, és 0,02 ml α,α -dipiridil (1 g/100 ml etil-alkohol) elegyítettük. Referenciaoldatként aszkorbinsavat alkalmaztunk. Az abszorbanciát 525 nm-en mértük. Az eredményeket mg aszkorbinsav /g minta mértékegységben tüntettük fel.

3.3.8 Redox-paraméterek meghatározása

3.3.8.1 H-donor aktivitás meghatározása

Az 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) stabil szabad gyökkel szembeni semlegesítő hatást Hatano (1988) és Blois (1958) módszere alapján végeztük [160, 161].

Az abszorbanciát $\lambda=517$ nm-en mértük, metil-alkohol vakkal szemben. A DPPH stabil szabad gyök, a hidrogéndonor molekuláktól hidrogént vesz fel, így a hozzáadott szöveti minta vagy szuszpenzió hatására a minta abszorbanciája csökken. Az eredményeket gátlás %-ban, vagyis az intenzitáscsökkenés %-ában fejeztük ki ($\text{gátlás\%} = 100 \times (A_{\text{kontroll}} - A_{\text{minta}}) / A_{\text{kontroll}}$).

3.3.8.2 Szabadgyökfogó-kapacitás meghatározása

A szabadgyökfogó-kapacitás meghatározása Berthold Lumat 9501 Luminométerrel (Berthold Technologies GmbH & Co.KG, Svájc) történt Blázovics et al. (1999) által kidolgozott módszer alapján [162]. A módszer alapja a $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}$ -mikroperoxidáz–luminol rendszer kémiai reakciója. A reakcióelegy 300 μl hidrogén peroxidot, 300 μl mikroperoxidázt, 50 μl luminolt tartalmazott. A vizsgálatokhoz 50 μl növényi kivonatot, 50 μl 10 mg/ml fehérjekoncentrációra beállított májhomogenizátumot, 50 μl 10 mg/ml hemoglobintartalmú eritrocitát és 150 μl plazmát alkalmaztunk. A luminométerrel a kibocsájtott fény kemilumineszenciás intenzitását mértük, melyet relatív fényegység százalékban (RLU%, $\text{RLU} = \text{relative light unit}$) fejeztük ki a háttér fényintenzitáshoz képest.

3.3.8.3 Redukálóképesség meghatározása

A redukálóképesség meghatározása Oyaizu módszere alapján [163] történt A reakció során a Fe^{3+} - Fe^{2+} átalakulásból adódó színváltozás abszorbanciáját spektrofotometriás eljárással 700 nm-en határoztuk meg. A minták által emittált fény intenzitása arányos a minta redukálóképességével, mely a szövet teljes antioxidáns kapacitásáról ad információt. Az eredményeket mg aszkorbinsav /ml-ben adtuk meg.

3.3.8.4 Szabad SH-csoport meghatározása

A szabad SH-csoport koncentrációjának meghatározása Ellman és Lysko módszere [164] alapján történt. Az abszorbanciát 412 nm-en mértük. Az eredményeket mmol glutation/l-ben fejeztük ki.

3.3.8.5 Konjugált diének meghatározása

A szöveti homogenizátumokat izo-oktánnal (1 g minta/5 ml izooktán) 2 percig intenzíven összeráztuk, majd 24 órán át, 25 °C-on levegőtől és fénytől védve tároltuk. A

minták felülúszójából határoztuk meg a dién-konjugátum-tartalmat AOAC módszer alapján spektrofotometriás eljárással [165]. Az abszorbanciát 234 nm-en mértük.

3.3.8.6 Malondialdehid-tartalom meghatározása

A mérésben az indukált lipidperoxidáció végtermékét, a malondialdehid (MDA) koncentrációját Ottolenghi módszerének (1959) módosított változata alapján határoztuk meg [166]. A mintákat 40 percig, 37 °C – on inkubáltuk, majd a tiobarbitursav hozzáadása után 15 percen keresztül 100 °C forró vízfürdőben forraltuk. A minták centrifugálása után (2500 rpm, 10 perc) az MDA-tartalmat a mért abszorbanciából (535 nm) számoltuk, melyet nmol MDA/mg proteinben fejeztünk ki. A moláris extinkciós koefficiens $156 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

3.3.9 Egyéb vizsgálatok

3.3.9.1 Rutinlaboratóriumi paraméterek meghatározása

A laboratóriumi paraméterek vizsgálatát a Synlab Hungary Kft. végezte. A vizsgálat során hematológia, hemosztázis, klinikai kémiai és immunkémiai paraméterek vizsgálata történt kiegészítve a tumormarker meghatározásával (PSA).

A D₃-vitamin-kezelés monitorozása a szérum 25-(OH)-D-vitamin (25-OH-kalciferol) mérésével történt. A meghatározást laboratóriumi automatákkal és labordiagnosztikai eszközökkel végezték az ISO 9001:2008 szabványnak megfelelően. A következő laboratóriumi paramétereket mérték vérben: fehérvérsejt (FVS), hemoglobin (Hgb), vörösvértest-volumen (MCV), neutrofil granulocita (NEUT), kreatinin (CREA), húgysav (UA), össz.- kalcium, össz.- koleszterin, triglicerid, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), γ -glutamil-transzferáz (GGT), prosztata-specifikus antigén (PSA), szabad prosztata specifikus antigén (fPSA), laktát dehidrogenáz (LDH).

3.3.9.2 Hisztológiai vizsgálatok

A hisztológiai vizsgálatokhoz a patkánymáj mintákat 4% formaldehid, a kacsamáj mintákat 10% pufferolt formalin oldatban fixáltuk, majd paraffinba helyeztük. 5 μm vastagságú metszetek festése haematoxilin-eozinnal, a morfológiai vizsgálata pedig fénymikroszkóppal történt.

3.3.10 Statisztika

A számításokhoz és a statisztikai analízishez Microsoft Office Excel 2016-ot és Statistica 7 programokat használtuk (StatSoft Inc., Tulsa. USA).

A méréseket a növényminták vizsgálata során 3 párhuzamossal ($n=3$), az állatkísérletekben és humán tanulmányban pedig az egyes csoportokban megjelölt mintaszámmal végeztük, minden egyes mintánál 3 ismétléssel.

Az adatok normalitás vizsgálatához a Shapiro-Wilks és a Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztuk. A csoportok varianciájának homogenitását Levene's tesztel határoztuk meg. Kettőnél több független minta kiértékelése ANOVA varianciával, vagy Kruskal Wallis próbával történt, amennyiben a minták normalitása vagy a varianciák inhomogenitása miatt az ANOVA nem volt alkalmazható. Továbbá, ANOVA Tukey post hoc teszt segítségével állapítottuk meg, hogy mely kezelések okoznak szignifikáns eltérést. Amennyiben a minták normalitása vagy a varianciák inhomogenitása miatt nem volt alkalmazható a t-próba vagy az ANOVA Tukey post-hoc teszt, abban az esetben a nem paraméteres Mann-Whitney U-tesztet, vagy a Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztuk. Az állatkísérletekből származó májmintákban mért eredmények összehasonlításához szignifikáns különbségnek a $p<0,05$ szintet, a humán plazma és eritrocita eredmények összehasonlításához a $p<0,01$ szintet tekintettük. Az adatok közötti korreláció kiszámításához Spearman rangsor korrelációt használtunk. A korrelációkat $p<0,05$ szignifikancia szintnél tekintettük szignifikánsnak. A táblázatok a mérési eredmények átlagát és szórásait ($\bar{x}\pm Stdev$) tartalmazzák.

4 EREDMÉNYEK

4.1 Növényi minták vizsgálata

4.1.1 Gyógynövény drogok és porkészítmények

A 7. táblázatban néhány gyógynövény drog elemösszetételét mutatom be. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a drogok elemösszetételében (Al, B, Ba, Ca, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, S, Sr, Ti, Zn) szignifikáns különbségek vannak az alkalmazott Kruskal-Wallis próba alapján ($p < 0,05$). Megfigyelhető volt továbbá, hogy a csalánlevél Ca-, Mg-, Zn- és Li-tartalma jelentős mértékben eltér a többi gyógynövénydrogban mért értékektől. A gyógynövények közül a csalánlevélben és a körömvirágsziromban együttesen nagy mennyiségben mértünk Cr-ot, Al-ot, Fe-at és Ti-t.

A 8. táblázat néhány Távol-Keletről származó szárított gyógynövény örlemény minta elemösszetételét foglalja össze. Az elemösszetétel szignifikánsan különbözik az Al, Ba, Ca, Cd, Cr, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, S, Sr, Ti, V és Zn esetében a statisztikai vizsgálatok alapján (Kruskal-Wallis próba). A ginzenggyökér mintában jelentősen eltér a Ca, és a Fe, valamint a Ba, a Sr és a Li a csüdfügyökér és a kurkumagyökér mintában mért értékekhez képest. A csüdfü- és ginzenggyökér örleményben viszont a Ni-tartalom volt jelentős. A mikrofémkomponensek közül Mn-t és Zn-et, a makro-fémes és nem-fémes komponensek közül pedig K-ot, Mg-ot és P-t kiemelkedő mennyiségben tartalmaz a kurkumagyökér örlemény. A csüdfügyökér mintája ugyanakkor a legnagyobb mennyiségben a Co-t, a Cu-t és a Ni-t tartalmazott.

A 9. táblázat néhány Távol-Keletről származó gyógynövény porkészítményének elemösszetételét foglalja össze. Az elemkoncentrációk szignifikánsan különböznek az Al, B, Ca, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, P, S, Sr, V és Zn esetében. A kínai hernyógomba mintájának Ca-, Mn-, P- és Zn-tartalma kiemelkedően magasabb a többi porkészítményben mért értékekhez képest. Ugyanebben a mintában jelentős Co- és Ni-tartalmat mértünk. A pecsétviaszgomba spóra porkészítményének kiemelkedően nagy a B-, a Cr-, a Cu- és a Ti-tartalma. A páfrányfenyőlevél mintájában jelentős Fe-at és Li-ot, a ginzenggyökér porkészítményének mintájában pedig kiemelkedően nagy K-t, Mg-t és Al-t mértünk. A pecsétviaszgomba spóra, a kínai hernyógomba és a ginzenggyökér mintáiban kis mennyiségű Cd-ot is találtunk.

7. táblázat: Néhány szárított gyógynövény elemösszetétele (átlag±szórás, µg/g szárazanyag, n=3)

	Cickafark herba	Csalánlevél	Galagonya virágos ágvég	Kisvirágú füzikevirágzat	Fehér fagyöngy- bogyó és -levél	Csipkebogyó	Hársfavirágzat	Körömvirág- szírom
<i>Al</i> *	145,7±10,7	476,8±6,3	367,8±3,6	98,6±4,7	102,3±9,7	37,3±1,2	102,3±7,6	1558±3
<i>B</i> *	91,2±10,3	48,3±1,2	95,5±0,8	18,9±0,4	114,5±10,5	123,2±4,1	95,9±9,4	142,1±19,7
<i>Ba</i> *	6,38±0,22	67,03±1,91	51,89±0,88	17,83±0,29	52,09±1,29	3,68±0,09	15,01±0,65	6,88±0,29
<i>Ca</i> *	7185±418	53869±571	6665±11	10377±45	8362±282	4483±159	7512±603	5788±239
<i>Co</i>	<0,02	<0,02	1,18±0,01	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
<i>Cr</i> *	4,65±0,37	1,56±0,21	1,51±0,03	0,71±0,30	13,06±2,62	1,61±0,08	2,25±0,25	6,17±0,34
<i>Cu</i> *	6,51±0,73	8,10±0,28	1,28±0,17	7,16±0,32	8,08±0,22	2,17±0,34	5,07±0,54	8,26±0,216
<i>Fe</i> *	138,4±10,1	443,3±3,2	880,2±3,7	120,7±1,9	104,9 ±3,9	35,2±3,3	90,6±5,9	1401±65
<i>K</i> *	17536±895	30282±42	12047 ±32	13883±96	13452±433	14771±1255	10385±577	23539±136
<i>Li</i> *	1,06±0,10	15,04±2,36	5,45±0,20	<0,004	0,421±0,006	0,141±0,053	0,195±0,013	0,69±0,05
<i>Mg</i> *	2074±70	5326±63	1193±9	2312±24	1711±73	1759±258	2050±66	2312±52
<i>Mn</i> *	42,81±1,91	52,71±0,21	67,92±0,49	88,01±2,10	19,49±3,84	11,75±1,56	125,0±5,7	28,47±1,51
<i>Na</i> *	223,6±52,4	227,2±4,3	178,7±1,0	373,1±7,9	132,0±2,9	149,0±19,6	204,0±1,7	4844±520
<i>Ni</i> *	3,72±0,16	<0,24	2,62±0,07	2,29±1,57	6,39±1,91	1,09±0,06	1,86±0,22	3,56±0,15
<i>P</i> *	2579±214	6040±37	2792±19	2729±57	1921±57	1278±129	1682±207	1139±26
<i>S</i> *	1594±63	3933±62	**	1713±48	1704±143	719±50	1460±36	1347±64
<i>Sr</i> *	42,25±1,38	<0,08	48,49±0,07	<0,08	53,31±0,41	30,41±7,51	30,22±3,82	46,91±3,61
<i>Ti</i> *	3,95±0,16	32,21±0,30	<0,004	2,26±0,49	3,15±0,14	0,52±0,11	3,83±0,10	87,31±2,10
<i>V</i>	<0,15	1,08±0,06	0,65±0,08	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	3,72±0,12
<i>Zn</i> *	25,59±2,45	95,70±6,36	31,02±0,33	26,45±0,36	24,37±1,68	9,62±0,80	19,41±1,88	20,41±2,33

*Szigifikáns eltérés ($p < 0,05$) a Kruskal-Wallis próba alapján

**Nincs adat

8. táblázat: Néhány Távól-Keletről származó szárított gyógynövény örlemény elemösszetétele (átlag±szórás, µg/g szárazanyag n=3)

	Csúdfűgyökér	Kurkumagyökér	Ginzenggyökér
<i>Al</i> *	650±26	502±52	1240±15
B	95,39±6,53	66,83±4,71	73,37±13,80
<i>Ba</i> *	9,24±0,12	10,44±1,35	223,2±1,4
<i>Ca</i> *	3068±354	1285±121	4447±79
<i>Cd</i> *	0,050±0,007	1,09±0,10	0,140±0,009
Co	0,655±0,664	0,294±0,039	0,563±0,123
<i>Cr</i> *	1,72±0,26	0,877±0,075	2,52±0,24
Cu	9,58±1,41	6,60±0,42	6,54±0,12
<i>Fe</i> *	628,0±25,9	373,0±34,9	1242±23
<i>K</i> *	4932±50	16456±1433	8223±147
<i>Li</i> *	0,585±0,004	0,404±0,055	1,23±0,06
<i>Mg</i> *	1399±26	2187±194	1811±40
<i>Mn</i> *	20,96±0,95	161,7±15,1	54,20±0,69
<i>Na</i> *	1489±109	118,6±7,8	588±16
Ni	1,61±0,02	1,00±0,10	1,58±0,11
<i>P</i> *	1822±34	3210±289	2503±21
Pb	<0,2	0,888±0,017	<0,2
<i>S</i> *	1648±35	2425±224	1492±19
<i>Sr</i> *	27,39±0,97	6,17±0,53	56,22±0,56
<i>Ti</i> *	24,24±1,34	8,87±1,03	28,07±0,70
<i>V</i> *	1,26±0,08	0,788±0,108	2,06±0,02
<i>Zn</i> *	19,74±1,06	39,37±4,69	26,18±0,49

*Szignifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

9. táblázat: Távol-Keletről származó gyógynövények porkészítményeinek elemösszetétele (átlag±szórás, µg/g szárazanyag, n=3)

	Kínai hernyógomba	Pecsétviaszgomba spóra	Páfrányfenyőlevél	Máriatövistermés	Kurkumagyökér	Ginzenggyökér
<i>Al</i> *	92,19±5,49	151,4±16,9	159,0±5,5	29,25±5,82	27,71±4,11	166,9±5,8
<i>B</i> *	91,21±3,37	120,0±32,3	64,50±2,32	90,08±8,57	61,84±2,24	72,57±3,64
Ba	8,89±0,19	4,08±0,069	2,76±0,16	0,366±0,084	0,240±0,020	14,21±0,41
<i>Ca</i> *	8409±252	789±41,5	2691±43	44,57±3,32	83,12±14,32	2817±87
Cd	0,087±0,019	0,261±0,012	<0,03	<0,03	<0,03	0,084±0,002
Co	0,180±0,041	0,060±0,011	0,232±0,089	<0,02	<0,02	0,253±0,160
<i>Cr</i> *	2,23±0,03	7,83±0,85	2,81±0,27	0,291±0,010	0,422±0,032	0,809±0,031
<i>Cu</i> *	12,04±0,49	14,10±0,76	4,37±0,82	0,751±0,251	0,289±0,029	8,26±0,43
<i>Fe</i> *	279,4±4,8	183,2±6,62	298,7±9,5	10,00±2,06	4,74±0,85	232,9±25,4
<i>K</i> *	7864±77	1017±33	11105±183	179,7±5,7	24,97±1,61	12843±739
<i>Li</i> *	0,120±0,010	0,120±0,001	0,402±0,081	0,068±0,026	0,09±0,01	0,152±0,019
<i>Mg</i> *	1487±15	260,2±5,2	1528±32	21,67±0,77	58,88±1,28	1645±34
<i>Mn</i> *	70,77±0,93	14,10±1,12	15,65±0,491	0,449±0,005	0,189±0,030	38,80±0,45
<i>Na</i> *	350,1±12,8	198,2±17,7	503,7±42,2	149,5±1,88	233,06±8,02	175,9±10,1
Ni	5,51±0,091	0,683±0,051	3,33±0,06	<0,04	0,09±0,03	0,672±0,007
<i>P</i> *	9338±329	1394±27	1318±40	656±11	45,67±1,15	3133±39,4
<i>S</i> *	3561±78	1086±31	1039±25	149,8±3,4	98,72±1,21	1112±15
<i>Sr</i> *	17,62±0,45	6,01±0,22	13,49±0,05	0,469±0,005	0,924±0,035	20,73±0,31
Ti	3,22±0,34	5,71±0,58	4,56±0,41	0,438±0,081	0,420±0,026	6,23±0,68
<i>V</i> *	0,303±0,033	0,175±0,012	0,273±0,049	0,049±0,002	<0,15	0,298±0,005
<i>Zn</i> *	44,67±0,69	22,18±1,81	23,54±1,21	2,89±0,48	2,93±0,14	22,25±0,44

*Szigifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

4.1.2 Kivonatok vizsgálata

4.1.2.1 Gyógynövény alapú kivonatok vizsgálata

A kivonatok hatóanyagtartalma és elemösszetétele függ a gyógynövény drog hatóanyagtartalmától és elemösszetételétől, a kivonatkészítés módjától (főzet, forrázat, áztatás) és az oldószer minőségétől (víz, etil-alkohol) [167].

10. táblázat: BIOEXTRA gyógynövénytinktúrák (25 v/v%-os etil-alkoholos oldatok) elemösszetétele (átlag \pm szórás, $\mu\text{g/g}$ oldat, $n=3$)

	Cickafark herba	Csalánlevél	Galagonya virágos ágvég	Kisvirágú füzikeyvirágzat	Körömvirág-szirom
Al	0,283 \pm 0,049	6,01\pm0,150	0,170 \pm 0,148	0,046 \pm 0,002	0,344 \pm 0,435
B*	0,461 \pm 0,098	0,380 \pm 0,019	0,293 \pm 0,050	0,184 \pm 0,027	0,648\pm0,046
Ba*	0,031 \pm 0,005	0,034 \pm 0,003	0,080 \pm 0,022	0,076 \pm 0,004	0,060 \pm 0,010
Ca	116,8 \pm 17,4	348,3\pm1,5	129,9 \pm 29,3	140,6 \pm 15,9	126,4 \pm 14,3
Co	0,013 \pm 0,001	0,031 \pm 0,019	0,032\pm0,018	0,025 \pm 0,024	0,026 \pm 0,011
Cr	0,189 \pm 0,176	0,242 \pm 0,110	0,069 \pm 0,012	0,103 \pm 0,029	0,063 \pm 0,002
Cu*	0,306 \pm 0,041	0,274 \pm 0,001	0,191 \pm 0,044	0,262 \pm 0,056	0,536\pm0,038
Fe	1,300 \pm 0,491	1,193 \pm 0,191	0,442 \pm 0,153	0,755 \pm 0,162	1,11 \pm 0,397
K*	1885 \pm 80	1819 \pm 41	1272 \pm 175	1194 \pm 50	1994\pm43
Li	0,411 \pm 0,036	0,077 \pm 0,019	0,065 \pm 0,015	0,133 \pm 0,008	0,078 \pm 0,033
Mg*	237,1 \pm 18,4	449,5\pm8,0	328,9 \pm 37,6	254,0 \pm 5,0	300,4 \pm 7,4
Mn*	0,809 \pm 0,013	1,17 \pm 0,019	1,081 \pm 0,112	2,30\pm0,078	0,528 \pm 0,044
Na*	29,02 \pm 4,06	17,59 \pm 0,33	13,79 \pm 5,22	46,13 \pm 1,52	195,1 \pm 3,1
Ni	0,263 \pm 0,053	0,154 \pm 0,065	0,287 \pm 0,104	0,261 \pm 0,079	0,200 \pm 0,048
P*	215,1 \pm 31,2	14,87 \pm 0,57	208,7 \pm 21,8	295,6 \pm 7,9	447,8\pm19,7
Pb	0,118 \pm 0,005	0,078 \pm 0,006	0,062 \pm 0,005	0,033 \pm 0,002	0,059 \pm 0,018
S*	108,6 \pm 14,9	155,2\pm6,2	140,18 \pm 23,3	127,9 \pm 4,7	126,4 \pm 4,2
Ti	0,021 \pm 0,008	0,042 \pm 0,050	0,013 \pm 0,004	0,017 \pm 0,005	0,022 \pm 0,016
Zn	1,53 \pm 0,06	3,21\pm0,71	1,70 \pm 0,59	1,02 \pm 0,17	2,18 \pm 0,03

*Szignifikáns eltérés ($p<0,05$) a Kruskal-Wallis próba alapján

A 10. táblázat tartalmazza a cickafark herba, a csalánlevél, a galagonya virágos ágvég, a kisvirágú füzikeyvirágzat és a körömvirág-szirom Bioextra® 25 v/v% etil-

alkoholos tinktúráinak elemösszetételét. Az elemösszetétel szignifikánsan különbözik a B, a Ba, a Cu, a K, a Mg, a Mn, a Na, a P és a S esetében a Kruskal-Wallis próba alapján. A csalánlevél etil-alkoholos kivonatában jelentős a Mg- és a S-, valamint az Al-, a Ca-, és a Zn-tartalom. A körömvirágszirom cseppek kiemelkedő nagy mennyiségben tartalmaz B-t, Cu-t, a K-t és P-t. A galagonya virágos ágvég cseppekben a legnagyobb mennyiségben a Co van jelen, míg a kisvirágú füzikeyvirágzat cseppekben jelentős a Mn-tartalom.

A 11. táblázat néhány gyógynövény 70 v/v%-os etil-alkoholos oldatából mért elemösszetételt tartalmazza. A drogokban mért Cr, Al, Fe és Ti jelenléte a kivonatokban is megfigyelhető, bár jelentősen alacsonyabb koncentrációban. A Kruskal-Wallis próba alapján a Ca-, a Cu-, a Fe-, a K-, a Li-, a Mg-, a Mn-, a Na-, a P-, a S- és a Sr-koncentrációk szignifikáns különbséget mutatnak. A Cu- és a K-tartalom kiemelkedően a legnagyobb, a B- és Zn-koncentráció jelentős a körömvirágszirom tinktúrájában a többi gyógynövénymintában mért értékekkel összehasonlítva. A hársfavirágzat alkoholos kivonatának Mn-tartalma jelentős mértékben eltér a többi tinktúrában mért értékekhez viszonyítva. A legnagyobb Ca, Mg és Sr-tartalmat a csipkebogyó tinktúrájában mértük. A fehér fagyöngybogyó és -levél mintájában mért Co-, Mo- és Ni-tartalom jelentős, összehasonlítva a többi kivonatban mért értékekhez képest, továbbá kiemelkedő Cu-tartalmat mértünk ebben a mintában.

A 12. táblázatban néhány Távol-Keletről származó gyógynövény porkészítményeiből készült 70 v/v%-os etil-alkoholos oldataiban mért elemösszetételét foglaltam össze. Az eredmények ebben az esetben is azt mutatják, hogy a tinktúrákban is mérhetők a talajalkotó fémkomponensek (Cr, Al, Fe, Ti), de jelentősen alacsonyabb koncentrációban, mint a porkészítményekben. A legtöbb talajalkotó fémkomponens a páfrányfenyő levél tinktúrájában van jelen. Szignifikáns különbségek vannak a kivonatok mintacsoportjainak értékei között Ca-, Cu-, Fe-, K-, Li-, Mg-, Mn-, Na-, Ni-, P-, S-, Sr-, Ti- és Zn-koncentrációi között a szignifikancia vizsgálatok alapján. A páfrányfenyőlevél tinktúra Ca-, Li-, K-, Mg-, Mn-, Ni-, S- és Zn-tartalma kiemelkedően a legnagyobb a többi kivonathoz képest, valamint jelentős a Co-tartalma is. Megfigyelhető továbbá, hogy a pezsétviaszgomba spóra, a kínai hernyógomba és a ginzenggyökér tinktúrájában mért Cd-koncentráció detektálási határ alá esett ($<0,002 \mu\text{g/g}$), míg a porkészítményekben detektálható mennyiségben mértünk Cd-ot (9. táblázat). A kínai hernyógomba P-tartalma

kiemelkedően nagy volt a többi tinktúrában mért értékhez viszonyítva, míg a ginzenggyökér tinktúrájában kimagasló volt a Cu-tartalom.

11. táblázat: Néhány gyógynövény tinktúra (70 v/v%-os etil-alkoholos oldatok) elemösszetétele (átlag±szórás, µg/g oldat, n=3)

	Fehér fagyöngy- bogyó és -levél	Csipkebogyó	Hársfavirágzat	Cickafark herba	Körömvirág- szirm
Al	2,75±0,71	2,70±0,35	36,77±18,65	4,41±3,60	10,90±7,24
B	18,86±3,41	19,00±8,21	21,61±7,61	9,385±2,243	40,08±32,75
Ba	0,210±0,095	0,151±0,016	0,213±0,154	0,035±0,003	0,101±0,010
Ca*	115,6±8,3	327,3±150,6	317,3±47,1	200,6±9,9	277,0±7,86
Cd	0,167±0,105	0,094±0,018	<0,002	<0,002	<0,002
Co	0,223±0,006	0,115±0,008	<0,0012	<0,0012	0,090±0,020
Cr	0,236±0,09	0,191±0,014	0,471±0,098	0,097±0,028	0,253±0,125
Cu*	4,24±0,24	0,959±0,078	2,39±0,08	1,91±0,12	5,52±0,10
Fe*	3,31±0,53	3,64±0,16	6,03±1,73	1,89±0,32	5,09±1,63
K*	8365±797	7662±1091	4596±179	9254±922	15500±642
Li*	0,255±0,058	0,094±0,012	0,158±0,154	0,714±0,043	0,049±0,002
Mg*	808,5±57,7	954,7±79,2	519,9±11,7	502,8±42,47	798,3±17,4
Mn*	1,21±0,14	4,27±0,34	6,54±0,43	1,02±0,09	2,13±0,07
Mo	0,522±0,116	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Na	1237±411	<0,003	1507±96	1570±193	<0,003
Ni*	1,51±0,04	0,28±0,04	0,550±0,079	0,820±0,074	1,03±0,08
P*	463,1±38,2	710,3±71,8	218,7±5,7	276,9±25,2	494,4±24,5
S*	293,1±23,1	78,90±10,3	56,94±2,99	127,4±13,9	202,3±9,4
Sr*	0,243±0,088	0,520±0,089	0,464±0,152	0,133±0,020	0,337±0,084
Ti	0,206±0,088	0,166±0,031	0,301±0,042	0,257±0,225	0,218±0,018
V	0,246±0,007	0,113±0,009	<0,01	<0,01	<0,01
Zn	4,84±0,27	3,83±4,58	3,74±1,68	2,22±0,43	7,05±2,10

*Szignyifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

12. táblázat: Távol-Keletről származó gyógynövényekből készült tinktúrák (70 v/v%-os etil-alkoholos oldatok) elemösszetétele.

(átlag±szórás, µg/g oldat, n=3)

	Kínai hernyógomba	Pecsétviaszgomba spóra	Páfrányfenyőlevél	Máriatövis-termés	Kurkumagyökér	Ginzenggyökér
Al	3,42±1,07	3,20±0,75	4,32±1,31	2,84±0,24	4,74±0,93	2,53±0,51
B	10,19±4,02	3,95±3,35	17,92±8,75	10,11±0,91	9,96±6,71	5,56±0,89
Ba	0,100±0,117	0,052±0,01	0,053±0,015	0,082±0,004	0,043±0,011	0,035±0,007
Ca*	55,84±4,97	79,40±39,81	372,9±32,2	147,2±17,7	118±11	74,73±2,12
Co	<0,0012	<0,0012	0,134±0,02	<0,0012	<0,0012	0,084±0,007
Cr	0,147±0,019	0,148±0,042	1,061±0,048	0,133±0,016	0,133±0,001	0,149±0,100
Cu*	2,74±0,06	0,43±0,16	3,45±0,22	0,617±0,078	0,281±0,091	3,80±0,19
Fe*	3,36±0,23	1,77±0,47	22,30±1,38	6,84±0,38	1,28±0,380	1,79±0,35
K*	4130±279	428,3±57,1	8898±921	313,5±46,6	8,580±3,259	7404±589
Li*	0,112±0,160	0,042±0,020	0,159±0,026	0,027±0,012	0,045±0,006	0,009±0,001
Mg*	30,59±0,98	15,29±2,62	1058±74	27,47±2,52	62,97±4,62	396,5±25,2
Mn*	0,198±0,075	0,187±0,072	2,78±0,28	0,232±0,024	0,126±0,073	0,907±0,071
Na*	1961±38	2008±141	3739±138	2198±135	3046±193	1426±164
Ni*	1,58±0,06	0,160±0,096	2,28±0,13	0,510±0,051	0,345±0,029	0,338±0,048
P*	2483±89	234,9±23,3	351,3±19,4	528,7±61,2	19,25±3,33	750,7±57,8
S*	398,3±11,9	11,26±5,46	409,2±34,1	127,2±16,2	9,34±3,76	150,8±15,4
Sr*	0,025±0,011	0,066±0,035	0,254±0,030	0,324±0,046	0,146±0,026	0,053±0,006
Ti*	0,086±0,004	0,058±0,017	0,476±0,080	0,075±0,019	0,108±0,045	0,061±0,011
Zn*	2,14±0,27	1,29±1,65	14,07±1,49	0,937±0,13	0,811±0,674	2,44±0,03

*Szigifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

A 13. táblázat az alkalmazott gyógynövények tinktúrájából mért összes polifenol- és C-vitamin-tartalmat, valamint az antioxidáns tulajdonságukat jellemző paraméterek eredményeit tartalmazza. A tinktúrák minden egyes antioxidáns paramétere szignifikáns különbséget hordoz a Kruskal Wallis szignifikancia vizsgálatok alapján. Kiemelkedő antioxidáns tulajdonsággal rendelkezik (RLU%) a csipkebogyó, a hársfavirágzat, a páfrányfenyőlevél és a máriatövistermés tinktúrái, hiszen ezek a minták csökkentették a legnagyobb mértékben a háttérintenzitást, ami gyakorlatilag 100%-os szabadgyökfogást jelent.

13. táblázat: Néhány gyógynövény tinktúrájának (70 v/v%-os etil-alkoholos oldatok) antioxidáns tulajdonsága (átlag±szórás, n=3)

Eu-Tinktúrák	Össz.polifenol C-vitamin-tartalom* (mg galluszsav/g minta)	C-vitamin-tartalom* (mg aszkorbin-sav/g minta)	Redukáló-képesség* (mg aszkorbinsav /ml)	H-donor aktivitás* (gátlás% 10 mg/ml**)	Szabadgyök-fogó képesség* (RLU% 20 mg/ml**)
Fehér fagyöngybogyó és -levél	12,14±0,76	0,04±0,01	0,23±0,01	34,91±0,78	262±12,2
Csipkebogyó	13,17±0,40	0,26±0,02	0,83±0,02	91,08±1,09	0,003±0,001
Hársfavirágzat	25,70±0,14	0,64±0,08	1,06±0,01	93,17±0	0,772±0,029
Cickafark herba	13,38±0,31	0,19±0,09	0,54±0,01	82,71±1,4	256±5,74
Körömvirág-szirom	18,15±0,63	-	0,24±0,01	21,15±5,92	33,14±1,12
Kínai hernyógomba	8,51±0,1	-	-	10,13±1,56	201±7,98
Pecsétviasz-gombaspóra	1,01±0,09	-	0,07±0,01	-	364±5,64
Páfrányfenyő-levél	12,8±0,31	-	1,29±0,03	93,61±0	0,007±0,001
Máriatövistermés	13,8±1,02	1,01±0,32	1,50±0,06	90,97±0	0,003±0,001
Kurkumagyökér	6,8±0,56	-	0,28±0,01	64,43±1,09	321±7,98
Ginzenggyökér	8,04±0,28	-	0,19±0,01	15,75±0,78	241±1,05

*Szignifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

**0,1g/ml törzsoldatból hígított minták

A körömvirág-szirom tinktúrájának mintájában mért szabadgyökfogó-képesség szintén jelentősen alacsonyabb RLU% értéket mutatott a 100%-os háttérintenzitáshoz

képest. Az említett gyógynövények tinktúrája mutatja a legmagasabb H-donor aktivitást is 10-szeres hígításból (10 mg minta/ml), és összes polifenoltartalmuk is jelentős. Kiemelkedően nagy mennyiségű C-vitamin-tartalmat mértünk a máriatövistermésből készült tinktúrában és ugyanennek a mintának volt a legnagyobb redukálóképessége is.

A C-vitamin-tartalom a körömvirágszirom, a páfrányfenyőlevél, a kurkumagyökér, a ginzenggyökér és a pecsétviaszgomba spóra mintákban a detektálhatósági határérték alatt volt.

Megjegyzendő, hogy a fehér fagyöngybogyó és -levél, a cickafark herba, a kínai hernyógomba, a pecsétviaszgomba spóra, a kurkumagyökér és a ginzenggyökér tinktúrák a vizsgált koncentrációban nem antioxidáns, hanem prooxidáns tulajdonságot mutatnak, amelyet 100% feletti RLU% értékük bizonyított.

4.1.2.2 Gyümölcsalapú kivonatok vizsgálatai

A 14. táblázatban néhány antociánban gazdag gyümölcsűrítmény elemösszetétele látható. Az eredmények alapján megfigyelhető, hogy a táplálkozási szempontból esszenciális fémösszetevők (Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, etc.) mellett a nem létfontosságú fémkomponensek (Al, Sr, Ti, Ba, Li) egyaránt jelentős mennyiségben vannak jelen a gyümölcsűrítményekben is. Az elemösszetétel szignifikánsan különbözik az Al, Ba, Ca, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, S, Sr, V és Zn esetében a statisztikai kiértékelések (Kruskal-Wallis próba) alapján. Kiemelhető a fekete bodzabogyó termésének Mg-tartalma, a fekete áfonya Mn-tartalma, a fekete ribizli Ca- és Sr-tartalma és a meggy Cu-tartalma, amelyek koncentrációja jelentősen eltérnek a többi vizsgált mintában mért értékektől. A homoktövis termésének viszont a Zn-, a Fe-, a Ni-, valamint a V-, a Co-, és a Ti-tartalma jelentősen eltér a többi gyümölcsűrítmény mintában mért értékektől. A tőzegáfonyában mért Fe-tartalom viszont a legalacsonyabb volt a többi mintában mért Fe-koncentrációhoz képest.

A 15. táblázat foglalja össze a gyümölcsűrítményekből mért antioxidáns tulajdonságot jellemző paraméterek eredményeit, melyek szignifikánsan eltérnek egymástól a statisztikai vizsgálatok alapján (Kruskal-Wallis próba). A feltüntetett értékek alapján a 10 mg/ml koncentrációjú minták mindegyike 100%-os gátlást mutatott a rendkívül kicsi RLU% értékek alapján, ezek tehát jó szabadgyökfogónak tekinthetők. A sűrítvényekből készített 2 mg/ml koncentrációjú minták közül a fekete áfonyatermés,

a fekete bodzabogyó és a meggy mintájában azonban kisebb koncentrációk esetén a 100% háttérintenzitáshoz képest magasabb RLU% értékeket kaptunk, ami szabad gyökök gerjesztésére utal. Ez feltehetően a kisebb koncentrációknál függ az elemösszetételtől is. A meggy H-donor aktivitása volt az összes vizsgált minta közül a legalacsonyabb, nem jelentős továbbá polifenoltartalma sem, amely eredmények jól korrelálnak a szabadgyökfogó-képességgel.

14. táblázat: Gyümölcs-sűrítmények elemösszetétele (átlag±szórás, µg/g sűrítmény, n=3)

	Fekete áfonya-termés	Fekete ribizli-termés	Fekete bodzabogyó	Meggy-termés	Homok-tövistermés	Tőzegáfonyatermés
<i>Al</i> *	60,60±10,20	37,31±2,63	50,01±2,79	50,98±4,66	57,50±10,79	41,99±3,32
B	28,51±18,72	8,316±0,412	100,5±6,5	68,71±22,40	48,80±43,12	35,55±18,99
<i>Ba</i> *	8,56±0,21	2,68±0,06	4,68±0,12	0,97±0,09	2,10±0,04	4,14±0,25
<i>Ca</i> *	1427±23	1772±26	1295±56	145,8±26,4	290,5±24,7	1036±36
Co	0,103±0,011	0,111±0,011	0,091±0,018	0,120±0,038	0,178±0,070	0,182±0,127
Cr	0,250±0,0268	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04	<0,04
<i>Cu</i> *	0,224±0,037	0,344±0,081	0,299±0,025	3,81±0,98	0,600±0,119	0,831±0,289
<i>Fe</i> *	27,70±2,55	34,17±0,88	24,45±0,43	37,81±0,81	43,74±1,78	6,42±2,64
<i>K</i> *	4795±52	7915±199	14458±263	6358±79	8426±285	5034±203
<i>Li</i> *	0,042±0,032	0,027±0,011	0,032±0,006	0,077±0,043	0,148±0,005	0,079±0,036
<i>Mg</i> *	439,8±6,9	426,9±4,4	2475±106	797,9±16,5	758,9±7,8	496,5±12,4
<i>Mn</i> *	186,1±3,4	19,22±0,35	12,78±0,28	3,96±0,02	12,30±0,07	15,07±0,25
<i>Na</i> *	604,9±42,3	414,4±14,2	617,4±20,1	445,98±33,15	1005±259	1085±63
<i>Ni</i> *	0,401±0,113	0,343±0,088	0,089±0,025	0,101±0,110	0,895±0,038	0,328±0,117
<i>P</i> *	206,7±2,3	716,6±15,1	1859±56	785,2±20,7	1094±4	194,6±9,3
Pb	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	3,12±1,53
<i>S</i> *	174,2±2,9	387,3±5,4	922,6±29,8	177,1±4,8	781,8±10,9	243,2±9,3
<i>Sr</i> *	4,62±0,08	8,29±0,16	5,50±0,24	1,13±0,02	5,27±0,07	4,59±0,15
Ti	0,031±0,016	0,297±0,147	0,509±0,529	0,748±0,108	0,778±0,071	0,326±0,360
<i>V</i> *	0,131±0,049	0,130±0,066	1,04±0,05	<0,03	1,53±0,01	<0,03
<i>Zn</i> *	6,61±0,65	6,61±0,13	5,73±0,42	2,01±0,41	7,23±0,09	2,25±0,51

*Szignifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

A statisztikai vizsgálatok alapján (Kruskal-Wallis próba) megállapítható, hogy az összes polifenol-tartalom szignifikáns különbséget hordoz a mintacsoportok értékei között. Jelentős polifenoltartalmat mértük a fekete ribizli, a fekete bodza és a tőzegáfonya mintákban, amely összefüggésben állhat a bennük mért H-donor aktivitással.

15. táblázat: Gyümölcs-sűrítmények antioxidáns tulajdonsága (átlag±szórás, n=3)

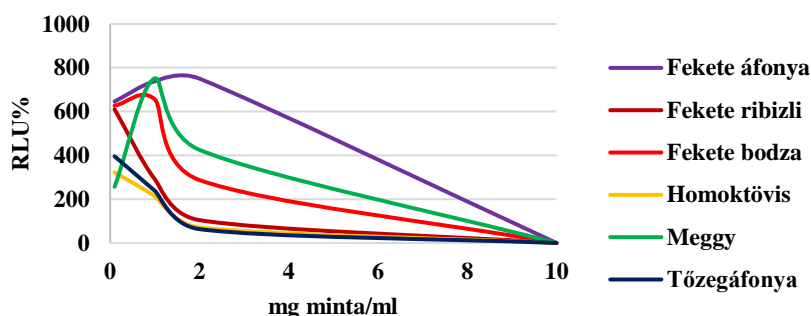
Gyümölcs-sűrítmények	Szabadgyök-fogóképesség* (RLU%) 10 mg minta/ml**)	Szabadgyök-fogóképesség* (RLU%) 2 mg minta/ml**)	H-donor aktivitás* (gátlás%) 10 mg minta/ml* (*)	Össz. polifenol-tartalom* (mg galluszsav/g minta)
Fekete áfonyatermés	0,003±0,001	750,4±20,3	95,28±0,78	5,98±0,02
Fekete ribizlitemés	0,0022±0,001	93,9±18,4	86,83±0,31	3,08±0,11
Fekete bodzabogyó	0,011±0,001	287,4±14,8	96,38±0,16	4,55±0,05
Meggytermés	0,019±0,001	425,3±18,1	42,7±0,31	1,8±0,04
Homoktövistermés	0,0024±0,001	71,5±2,6	53,9±2,17	1,46±0,03
Tőzegáfonyatermés	0,0019±0,001	63,3±7,2	62,79±0,78	2,98±0,02

*Szignifikáns eltérés ($p < 0,05$) a Kruskal-Wallis próba alapján

** 0,1g/ml törzsoldatból hígított minták

Látható továbbá, hogy a tőzegáfonya gyümölcséből és a homoktövis terméséből mért alacsonyabb H-donor aktivitás nem mutat fordítottan arányos tendenciát szabadgyökfogó-képességükkel. A homoktövis termésben mért összes polifenoltartalom volt a legalacsonyabb, de H-donor aktivitása ellentétesen korrelál szabadgyökfogó-képességével.

A gyümölcs-sűrítményekben mért szabadgyökfogó-képesség eredmények alapján három minta mutatott jelentős antioxidáns tulajdonságot nagyobb koncentrációtartományban a görbe lefutása alapján: a fekete ribizli, a homoktövis és a tőzegáfonya termése, mert a rendszerben jelen lévő szabadgyök-szint a legnagyobb mértékben csökkent le már a 2 mg minta/ml koncentrációban (2. ábra).



2. *ábra*: A gyümölcs-sűrítvények szabadgyökfugó-képessége (RLU%) a koncentráció függvényében

4.1.2.2.1 Liofilizált meggy minták elemösszetétele

A 16. táblázat foglalja össze a patkányokkal végzett állatkísérletben alkalmazott három meggyfajta mintájának elemösszetételét. Az eredményekből látható, hogy mindhárom meggyfajta jelentős mennyiségben tartalmaz makro- és mikrofémeteket. A típusok között szignifikáns különbség található az Al-, Ca-, Cr-, Cu-, K-, Mn-, P-, S- és Sr-tartalomban. A Zn-et, Fe-at, Mn-t, Ca-ot, Sr-ot és Mg-ot legnagyobb koncentrációban az Újfehértói fürtös tartalmazza. Emellett jelentős még a Fanalban a B- és a P-, valamint a Pipacs 1-ben mért Cr- és K-tartalom is.

4.1.3 Étrendkiegészítő készítmények

Az étrendkiegészítők elemösszetétele szignifikánsan különbözik az Al, B, Ba, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Na, Ni, P, S, Sr és Ti esetében a Kruskal-Wallis próba alapján (17. táblázat). Az eredményekből látható, hogy a csüdfügyökeret (King of kings), a ginzenggyökér és páfrányfenyőlevél (Ginzeng és Ginkgo biloba), valamint a pecsétviaszgomba spóra őrleményt (Ganoderma (Reishi)) tartalmazó kapszulában az Al, a Fe, a Cr és a Ti talajalkotó elemek együttesen jelentős mennyiségben vannak jelen. Jelentős továbbá a Fe- és a Ti-koncentráció a máriatövistermés kivonatát (Máj meridián), valamint a Fe, Cr, és a Ti koncentrációja a kínai hernyógomba őrleményt (Immunogold) tartalmazó kapszulákban. A ginzenggyökér és páfrányfenyőlevél őrleményt tartalmazó kapszulában mért B-tartalom a legmagasabb volt a többi mintához viszonyítva. Ugyanez a kapszula tekintélyes mennyiségben tartalmaz Mg-ot és Mn-t is.

A táplálkozás szempontjából esszenciálisnak számító elemek közül kiemelkedő mennyiségű Ca-ot és Co-ot mértünk a kínai hernyógombában, a ginzenggyökeret és páfrányfenyőlevelet, valamint a csüdfügyökeret tartalmazó kapszulákban (King of kings). Ezek a minták emellett kiemelkedő mennyiségű Mo-t is tartalmaztak. A csüdfügyökeret tartalmazó kapszulában kiemelkedően nagy a Ni-tartalom. Az eredmények alapján a kurkuma kapszula Mn-tartalma és a pecsétviaszgomba spóra Cu- és Ni-tartalma jelentősen eltér a többi kapszulában mért értékekhez képest. A gránátalma kivonatot tartalmazó kapszulában (Szív meridián) jelentős Ba-tartalmat mértünk.

Detektálási határ feletti Cd-koncentrációt mértünk a pecsétviaszgomba spóra őrleményt, a máriatövistermés kivonatot és a kurkumagyökér őrleményt tartalmazó kapszulákban. Jelentős volt továbbá a ginzeng- és a csüdfügyökér őrleményt tartalmazó kapszulák Li-tartalma is.

16. táblázat: Elemösszetétel a Pipacs 1, a Fanal és az Újfehértói fürtös meggyfajták liofilizált mintáiban. (átlag±szórás, µg makro- és mikro-komponens/g liofilizált gyümölcs, n=3)

	Pipacs1	Fanal	Újfehértói fürtös
Al*	8,10±3,070	4,19±1,10	6,27±0,05
B	18,02±2,13	27,31±2,86	17,89±1,46
Ca*	796±13	739±20	1272±22
Cr*	0,253±0,160	0,100±0,010	0,070±0,033
Cu*	2,98±0,02	2,13±0,15	2,56±0,17
Fe	7,99±0,03	11,96±1,18	13,93±1,83
K*	5632±53	6740±181	16379±214
Li	0,109±0,094	0,013±0	0,014±0,002
Mg	479±8	466±5	736±11
Mn*	1,93±0,13	2,17±0,02	4,92±0,08
Na	10,21±5,91	11,26±2,46	14,78±7,08
P*	697±240	931±29	793±30
S*	291±8	240±4	383±30
Sr*	2,76±0,11	1,42±0,03	5,63±0,05
Zn	1,63±0,39	1,65±0,44	2,17±0,51

* Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) ANOVA próba alapján

17. táblázat: A Távol-Keletről származó gyógynövény őrleményekből készült kapszulákban mért elemösszetétel (átlag±szórás, µg/g, n=3)

	Ginzeng és Ginkgo biloba (ginzeng és páfrányfenyőlevél őrlemény)	Ganoderma (Reishi) (pecsétviaszgomba spóra őrlemény)	Máj meridián (máriatövis- termés kivonat)	Kurkuma kollagén forte (kurkumagyökér őrlemény)	Szív meridián (gránátalma kivonat)	Immunogold (kínai hernyógomba őrlemény)	King of kings (csüdfügyökér őrlemény)
<i>Al</i> *	1136±92	216±18	86,59±6,99	198,5±2,3	29,37±2,54	157,4±14,2	944,6±41,9
<i>B</i> *	61,65±1,90	3,56±0,51	16,42±1,89	3,94±1,29	12,97±0,95	7,93±0,52	16,29±1,03
<i>Ba</i> *	57,15±1,71	6,912±0,078	3,15±0,07	7,04±0,10	108,5±3,9	6,86±0,25	16,36±0,61
<i>Ca</i> *	3785±14	861±14	1743±181	785±67	1357±31	4070±94	3054±126
Cd	<0,0011	0,571±0,043	0,124±0,024	0,593±0,015	<0,0011	<0,0011	<0,0011
<i>Co</i> *	0,335±0,077	<0,002	<0,002	0,072±0,024	0,043±0,020	0,078±0,015	0,252±0,007
<i>Cr</i> *	3,12±0,13	20,11±0,68	1,08±0,06	1,04±0,13	3,31±0,05	14,57±0,65	2,39±0,34
<i>Cu</i> *	5,68±0,42	20,87±0,350	5,52±0,35	5,70±0,54	1,30±0,08	10,19±0,01	8,19±0,32
<i>Fe</i> *	1136±52	412±38	692±64	152±5	82,2±8,6	373±14	970±23
<i>K</i> *	5503±112	901±14,9	5476±552	7053±183	8518±290	5651±100	6093±188
<i>Li</i> *	1,12±0,02	0,247±0,015	0,339±0,066	0,243±0,019	0,572±0,019	0,138±0,005	1,00±0,16
<i>Mg</i> *	5444±191	288±11	3395±284	1878±57	2464±10	1516±36	1943±20
Mn	50,96±4,31	41,46±6,28	52,96±4,49	76,47±0,55	19,98±0,45	34,58±0,41	31,38±0,85
Mo	7,00±0,34	0,557±0,012	1,60±0,846	<0,4	<0,4	6,38±0,75	10,37±1,39
<i>Na</i> *	1194±1	161±6	422±42	196±8	1740±26	255±2	1296±29
<i>Ni</i> *	2,80±0,17	4,25±0,23	3,82±0,03	1,85±0,22	2,01±0,07	2,69±0,01	3,79±0,24
<i>P</i> *	1958±132	2641±96	5341±467	1573±78	2242±120	4453±14	2233±102
<i>S</i> *	5423±131	1047±55	1724±181	1315±12	2329±57	3534±35	3737±85
<i>Sr</i> *	31,25±0,63	5,98±0,01	6,71±0,90	3,31±0,01	16,14±0,36	8,85±0,23	26,65±1,17
<i>Ti</i> *	61,13±1,51	8,53±1,44	7,64±1,39	5,94±1,39	2,89±0,31	6,56±0,13	35,42±1,42
V	2,29±0,10	0,798±0,079	1,10±0,18	<0,015	<0,015	<0,015	2,18±0,20
Zn	29,38±3,04	28,69±1,01	17,26±2,18	14,45±0,79	11,06±1,10	44,20±5,50	25,72±2,81

*Szignifikáns eltérés (p<0,05) a Kruskal-Wallis próba alapján

4.2 Állatkísérletes vizsgálatok eredményei

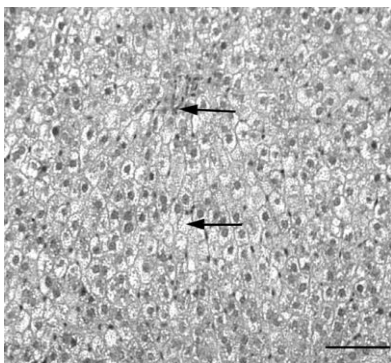
Patkánykísérletben különböző meggyliofilizátumokat (*Prunus cerasus*) tartalmazó tápok fogyasztása következtében kialakuló elemösszetétel és redox-homeosztázis változásokat vizsgáltuk egészséges és alimentárisan előidézett májkárosodásban szenvedő állatok különböző szövetmintáiban. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a különböző meggyfajták beltartalmi értékei okoznak-e, és ha igen milyen mértékű és irányú változást az egészséges és zsírmájjas patkányok szerveinek elemösszetételében és redox-homeosztázisában.

A kacsákkal végzett kísérletben azt vizsgáltuk, hogy a *Sylibum marianum* hatóanyagai képesek-e kivédeni a *Fusarium* mikotoxinokkal (DON és ZEA) szennyezett kukoricát nagy mennyiségben tartalmazó táp fogyasztása következtében kialakuló oxidatív károsodást a kacsamájban, és ezzel párhuzamosan milyen változások következnek be az elemösszetételben és a redox-homeosztázisban.

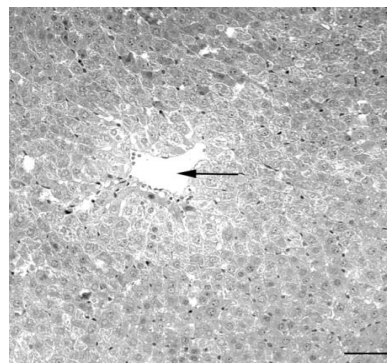
4.2.1 Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása meggyliofilizátum-fogyasztás hatására patkányban

4.2.1.1 Hisztológia vizsgálatok meggyliofilizátum-kezelés után patkánymájából

A 3. és a 4. ábrákon látható szövettani felvételek alapján kisebb mennyiségű lipidcsepp akkumuláció volt megfigyelhető a májsejtekben a meggyliofilizátummal kiegészített diéta hatására, a meggy aktív hatóanyagai ennek alapján hatékonynak bizonyultak zsírmájban.



3. *ábra:* Zsír máj (A nyilak a diffúz hepatocelluláris degenerációt mutatják a zsírban gazdag táplálékot fogyasztó állatok májában. Lépték: 100 μ m, 500x nagyítás)



4. *ábra:* Az Újfehértói fürtös meggyliofilizátum-fogyasztás hatása zsírmájás állatokban (a nyíl a vena centralis-t mutatja. Lépték: 100 μ m, 500x nagyítás)

4.2.1.2 Meggyliofilizátum-kezelés hatása a patkánymáj elemösszetételére

Az egészséges és a zsírdús tápot fogyasztó csoportok májában mért elemösszetétel eredményeit a 18. táblázat foglalja össze. Az egészséges csoportban mért eredmények alapján látható, a Fanal (M2) típusú meggyliofilizátum fogyasztása következtében a legtöbb fémes és nem fémes komponens koncentrációja, nem szignifikánsan, de jelentősen alacsonyabb volt a kontroll és a két másik meggyfajtából származó liofilizátumot fogyasztó csoportban mért értékekkel összehasonlítva (Al, B, Ba, Co, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, Ni, P, Pb, Sr, Zn). A különbség a Ba-koncentráció esetében volt szignifikáns ($p < 0,05$) az egészséges kontrollcsoport átlagértékéhez viszonyítva. Az Újfehértói fürtös (M3) meggyfajtából származó liofilizátum fogyasztása következtében viszont magasabb B-, Cu-, Fe-, Mg-, P-, Ni- és Zn-koncentráció alakult ki a többi csoportban mért egészséges csoportok értékeihez képest. Megfigyelhető volt továbbá, hogy ugyanebben a csoportban az Al-, a B-, a Ba-, a Mn-, a Li- és a P-értékek a legkisebb mértékben térnek el az egészséges kontrolltól. A Co és az Pb koncentrációja mindhárom meggyfajtából származó liofilizátum-fogyasztás következtében alacsonyabb értéket eredményezett az egészséges csoportok májában.

A zsírdús tápot fogyasztó csoportokban mért elemösszetétel eredményei alapján megállapítható, hogy a meggyliofilizátum-fogyasztás következtében az eredményekben jelentős eltérések tapasztalhatók összehasonlítva a kizárólag csak zsírdús diétát fogyasztó

csoportban mért fémkomponensek értékeivel. A Pipacs1-el (M1) kiegészített diétát fogyasztó zsírmájjas csoportban a B, a Cu, a Mg, a P és a Zn koncentrációja tért el legnagyobb mértékben az M2 és M3 diétát, valamint a csak zsírdús tápot fogyasztó csoportokhoz képest. Annak ellenére, hogy az M1 meggylifolizátum Cu-tartalma szignifikánsan magasabb az M2 és M3 meggyfajtákban mért értékekhez képest (16. táblázat), nem kaptunk szignifikáns korrelációt az M1 meggytípus és az M1 kezelésben részesülő csoportok májának Cu-tartalma között.

A Fanal (M2) fogyasztása következtében szignifikánsan ($p < 0,05$, ANOVA Tukey post-hoc teszt) alacsonyabb B-, Ba-, Ca- és Sr-koncentrációt mértünk. Megfigyelhető volt továbbá, hogy noha nem szignifikánsan, de a legalacsonyabb makro- és mikrokomponens koncentrációt, egyúttal a legnagyobb eltéréssel, az M3 diétát fogyasztó csoportban mértük, mind a kezelésben nem részesült egészséges, mind a zsírmájjas csoportban mért értékekkel történő összehasonlítás során.

Az Al-koncentráció mind az M1, mind pedig az M3-al kiegészített diétát fogyasztó zsírmájjas és egészséges csoportban magasabb volt, a kezelésben nem részesült egészséges és zsírmájjas csoportokban mért értékekhez képest. A különbség szignifikáns mértékű volt ($p < 0,05$) az M3-kiegészítésben részesült zsírmájjas csoportban. Az M1 és M3 meggyfajták Al-tartalma szintén szignifikáns (16. táblázat), azonban nem kaptunk szignifikáns korrelációt az M1 és M3 meggyfajta Al-tartalma és a patkánymájban mért Al-tartalom között. Mindhárom meggytípus fogyasztása (M1, M2, M3) következtében alacsonyabb koncentrációt mértünk a zsírmájjas csoportokban a Ba, a Ca, a Co, a Li, az Pb és a Sr esetében a zsírmájjas kontrollcsoporthoz képest. A különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt az M1 meggyfajtából származó liofilizátummal kiegészített tápot fogyasztó csoportban a Ba, Fe, Sr esetében; az M2 zsírmájjas csoportban a Ba, Ca, és Sr értékeinél; valamint az M3 meggyet fogyasztó csoportban a Ba, a Ca, a Fe és a Sr értékeinél.

Kiemelendő, hogy az Pb átlagértékei a zsírmáj+M1 csoportban az egészséges csoportok átlagértékeinél ugyan magasabbak voltak, de a zsírmájjas kontrollcsoport értékeihez viszonyítva jelentősen alacsonyabbak.

18. táblázat: Meggylioofilizátum-kezelés következtében kialakuló elemösszetétel patkánymájban (átlag±szórás, µg/g nedves tömeg, n=5)

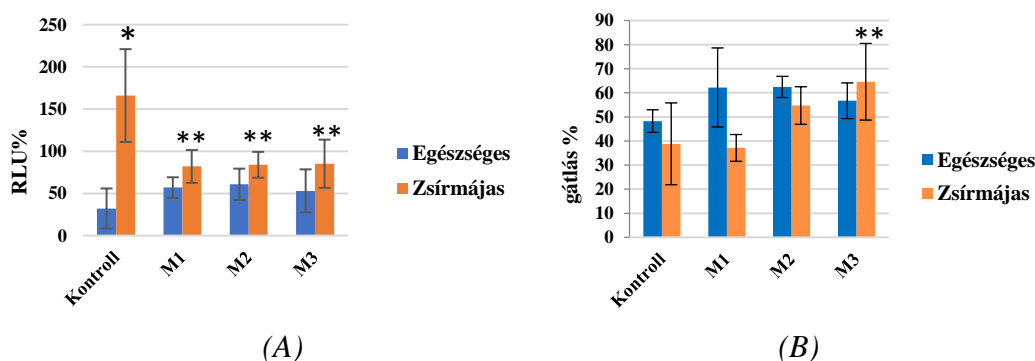
	Egészséges	Zsírmájás	Egészséges +M1	Egészséges +M2	Egészséges +M3	Zsírmájás +M1	Zsírmájás +M2	Zsírmájás +M3
Al	0,388±0,330	0,268±0,221	1,01±1,63	0,117±0,082	0,479±0,382	0,437±0,466	0,141±0,0795	0,913±0,395**
B	1,62±1,43	0,769±0,266	1,51±0,279	0,635±0,416	1,58±0,945	1,92±1,22	0,358±0,108**	1,30±0,59**
Ba	0,035±0,014	0,037±0,003	0,028±0,003	0,020±0,006*	0,032±0,013	0,028±0,003**	0,029±0,021**	0,027±0,007**
Ca	2,00±0,85	2,75±0,799	3,15±1,29	2,03±0,84	1,77±0,66	2,562±1,288	1,49±0,399**	1,66±0,75**
Co	0,005±0,001	0,003±0,001	0,004±0,001	<0,0012	<0,0012	<0,0012	<0,0012	0,002±0,0015
Cu	0,186±0,019	0,155±0,029	0,180±0,027	0,175±0,036	0,252±0,101	0,176±0,025	0,175±0,029	0,135±0,030
Fe	6,78±1,37	7,14±1,23	7,79±1,67	6,27±1,69	8,83±5,83	4,51±0,484**	5,61±2,24	4,01±1,63**
Li	0,0043±0,003	0,0041±0,0040	0,002±0,001	0,0019±0,001	0,0029±0,001	0,0034±0,0016	0,0031±0,0022	0,0023±0,001
Mg	8,52±0,94	7,91±0,708	8,23±0,954	8,08±1,41	9,37±1,41	8,10±0,569	8,013±0,884	7,01±1,23
Mn	0,102±0,025	0,069±0,005	0,107±0,023	0,086±0,017	0,099±0,016	0,071±0,008	0,079±0,017	0,061±0,014
Ni	0,011±0,006	0,007±0,004	0,008±0,003	0,007±0,006	0,021±0,019	0,029±0,026	0,007±0,006	<0,0027
P	187,9±18,9	162±11,9	179±17,9	169,3±31,3	196±28,7	168±16,7	161±17,6	140±31,4
Pb	0,037±0,030	0,098±0,156	0,026±0,020	0,028±0,001	0,014±0,001	0,052 ± 0,02	<0,014	<0,014
Sr	0,005±0,004	0,006±0,002	0,0031±0,001	0,0024±0,002	0,003±0,002	0,003±0,002**	0,0021±0,0019**	0,002±0,001**
Zn	1,34±0,168	1,34±0,326	1,44±0,251	1,29±0,284	1,48±0,278	1,41±0,181	1,30±0,17	1,13±0,277

M1: 'Pipacs 1'; M2: 'Fanal'; M3: 'Újfehértói fürtös', *Szigifikáns különbség az egészséges kontrollcsoporthoz képest, **Szigifikáns különbség a zsírmájás csoporthoz képest ($p<0,05$); ANOVA Tukey post-hoc teszt.

4.2.1.3 Meggyliofilizátum-kezelés hatása a redox-homeosztázisra patkánymájban

A meggyliofilizátum-fogyasztás következtében a patkánymájban kialakuló redox-paraméterek (szabadgyök-szint és H-donor aktivitás) eredményei az 5. ábra foglalják össze.

Az indukált szabadgyök-szint értékeit standard fény százalékban (RLU%) adtuk meg, amelyben a 100%-nál alacsonyabb értékek a szabad gyökök kisebb mennyiségére utalnak. Minél nagyobb a májban mért RLU% értéke annál kevésbé érvényesül a rendszerben az antioxidáns védelem. A száznál magasabb RLU% értékekből a májban jelenlévő szabad gyökök megnövekedett mennyiségére következtethetünk. Az 5. ábra eredményeiből kiderül, hogy a meggyliofilizátum-fogyasztás következtében az egészséges csoportok májában mért H-donor aktivitás értékek nagyobbak voltak az egészséges kontrollcsoportokban mért értékeknél ($48,25 \pm 4,69$ gátlás%). Ezzel szemben az egészséges kontrollcsoportban mért indukált szabadgyök-szintnél ($32,13 \pm 23,75$ RLU%) magasabb volt az átlag érték a meggyliofilizátumot fogyasztó egészséges csoportokban.



5. ábra: Meggyliofilizátum-kezelés következtében kialakuló indukált szabadgyök-szint (A) és H-donor aktivitás (B) patkánymájban, egészséges és zsír májas csoportokban (n=5); *Szigifikáns ($p < 0,05$ Mann-Whitney) különbség az egészséges kontrollcsoporthoz képest, **Szigifikáns ($p < 0,05$) különbség a zsír májas kontrollcsoporthoz képest; M1: 'Pipacs 1' típusú meggy, M2: 'Fanal' típusú meggy, M3: 'Újfehértói fürtös' típusú meggy

Az eredményekből látható továbbá, hogy a zsírdús tápot fogyasztó csoportokban alacsonyabb H-donor aktivitást ($38,81 \pm 16,98$ gátlás%) mértünk, amely összhangban van a magas indukált szabadgyök-szint eredményével (166 ± 55 RLU%). Ez az eredmény az

antioxidáns védekezés gyengülésére utal zsírmájban, és az eltérés szignifikáns ($p < 0,05$) az egészséges csoport átlagos RLU% értékétől.

Zsírmájban a H-donor aktivitás értékei általában magasabbak a meggyel kiegészített diétát fogyasztó csoportokban (Zsírmáj+M1: $37,13 \pm 5,55$, Zsírmáj+M2: $54,71 \pm 7,79$, Zsírmáj+M3: $64,59 \pm 15,90$) a csak zsírdús tápot fogyasztó csoporthoz képest. A különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt az Újfehértói fürtöst (M3) fogyasztó zsírmáj+M3 csoport és a csak zsírdús kezelésben részesült csoport között. Az indukált szabadgyök-szint értékei jól egybevágnak a H-donor aktivitás eredményeivel zsírmájban, mert a meggyliofilizátum-fogyasztás hatására az RLU% értékek szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabbak voltak mindhárom meggyel kiegészített zsírdús diétát fogyasztó csoport májában (Zsírmáj+M1: $81,97 \pm 19,46$, Zsírmáj+M2: $83,95 \pm 15,32$, Zsírmáj+M3: $85,18 \pm 28,60$) a csak zsírdús tápot fogyasztó csoporthoz viszonyítva. Továbbá, mindhárom meggyliofilizátum-kiegészítés következtében a zsírmáj+ csoportokban a redox-státuszt jellemző paraméterek értékei (RLU%, gátlás%) az egészséges kontrollcsoportban kapott átlagértéket közelítik.

4.2.1.4 Elemösszetétel változása meggyliofilizátum-kezelés hatására patkányszívben

A 19. táblázat adatai tartalmazzák a meggyliofilizátum-fogyasztás hatására kialakuló makro- és mikrokomponensek eredményeit, egészséges és zsírmáj+ állatok szívéből mérve.

A meggyliofilizátum-fogyasztás az egészséges állatok szívének elemösszetételében jelentős változásokat eredményezett. A Ba-, a Fe-, a Mg-, a K-, a P-, a S-, a Ni- és a Zn-koncentráció mindhárom meggyel (M1, M2, M3) kiegészített normál-diéta következtében magasabb az egészséges kontrollcsoportéhoz képest.

A Pipacs1-el (M1) kiegészített diétát fogyasztó egészséges csoport szívében mért Mn-koncentráció szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt az egészséges kontrollban mért értékhez képest. A zsírmáj+, meggyliofilizátum-kiegészítésben részesülő csoportokban (M1, M2, M3) a Mn-koncentráció szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb volt a kizárólag zsírdús diétát fogyasztó csoporthoz képest, valamint értékük az egészséges kontroll szintjét közelíti.

Az Újfehértói fürtőssel (M3) kiegészített diétát fogyasztó egészséges állatok szívében a K, a S és a Zn koncentrációja szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt az egészséges kontroll csoportban mért értékhez viszonyítva. Az M3 meggyliofilizátumban szignifikánsan nagyobb K- és S-tartalmat mértünk, valamint a Zn-tartalma is jelentős volt (16. táblázat), azonban nem kaptunk szignifikáns korrelációt az M3-liofilizátum és a szívben mért elemösszetétel között. Jelentősen magasabb volt az M3-kiegészítés következtében a szívben mért Al-koncentráció mind az egészséges ($20,47 \pm 12,46 \mu\text{g/g}$), mind pedig a zsírmájjas csoportokban ($16,72 \pm 5,95 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,05$)-zsírmájjas) a kezelésben nem részesült csoportok értékeihez viszonyítva (egészséges: $11,84 \pm 2,65 \mu\text{g/g}$, zsírmájjas: $6,82 \pm 3,11 \mu\text{g/g}$).

A Ca-koncentráció mindhárom meggyel (M1, M2, M3) kiegészített normál tápon tartott csoport szívében alacsonyabb volt az egészséges kontrollcsoport értékéhez képest. A Mg-koncentráció ezzel szemben mindhárom meggyel kezelt egészséges csoport szívében magasabb volt, valamint szignifikáns különbséget találtunk az egészséges csoport, az egészséges+M1 és egészséges+M2 csoportok között. Az M3-kiegészített zsírdús diétán tartott csoportban a Mg koncentrációja az egészséges kontroll értékét közelíti.

A Cu koncentrációja a Pipacs1-el (M1) és a Fanallal (M2) kiegészített diétát fogyasztó egészséges csoportok szívében magasabb, míg a zsírmájjas csoportokban alacsonyabb koncentrációt kaptunk a kezelésben nem részesülő kontrollokhoz viszonyítva. Az Újfehértói fürtös (M3) meggykiegészítés következtében zsírmájban a Cu-koncentráció szignifikánsan alacsonyabb a kezelésben nem részesülő zsírmájjas csoport értékéhez képest, továbbá az egészséges kontroll értékét közelíti.

Az M2- és M3-kiegészítés hatására egységesen szignifikánsan magasabb P, S és Zn koncentrációt kaptunk a kezelésben nem részesülő kontroll csoportok értékeihez viszonyítva. A Fanal meggyel (M2) kiegészített zsírdús tápot fogyasztó csoportban az Al-, a Mn-, és a Zn-koncentrációja szignifikánsan, a Ca-, Cr-, Fe-, Mg-, Ni-, Sr-, V-koncentrációi pedig jelentősen magasabbak voltak a csak zsírdús tápot fogyasztó kontrollcsoport szívében mért értékekkel összehasonlítva. A zsírmájjas kontrollcsoport szívének elemösszetételét tekintve a legtöbb esetben szignifikáns ($p < 0,05$) különbséget az Újfehértói fürtőssel (M3) kiegészített zsírdús tápot fogyasztó csoportban kaptunk a csak zsírdús tápot fogyasztó csoportban mért értékekhez viszonyítva.

19. táblázat: Meggyliofilizátum-kezelés következtében kialakuló elemösszetétel *patkányszívben*, egészséges és zsírmájjas csoportokban (átlag±szórás, µg/g nedves tömeg, n=5)

	Egészséges	Zsírmájjas	Egészséges+M1	Egészséges+M2	Egészséges+M3	Zsírmájjas +M1	Zsírmájjas +M2	Zsírmájjas +M3
Al	11,84±2,65	6,82±3,11	6,86±2,57	8,33±4,70	20,47±12,46	5,17±3,65	17,59±3,92**	16,72±5,95**
Ba	≤0,003	0,15±0,07	0,104±0,011	0,131±0,050	0,165±0,081	0,115±0,013	0,124±0,053	0,134±0,048
Ca	81,01±23,49	59,20±6,73	60,42±6,11	66,06±15,37	62,88±29,58	53,9±7,88	101,2±52,4	54,17±14,53
Cr	≤0,022	≤0,022	2,30±0,25	1,19±0,814	≤0,022	0,649±0,320	7,64±4,83	≤0,022
Cu	3,21±1,34	5,48±2,71*	5,46±1,52	4,97±0,602	2,91±0,333	4,78±1,100	5,08±0,71	2,78±0,539**
Fe	67,73±9,91	64,04±13,12	77,79±10,77	81,85±8,69*	73,35±4,74	69,07±8,19	69,07±18,56	61,31±5,42
K	2636±189	2525±271	2762±211	2664±201	3669±285*	2749±165	2385±222	3553±215**
Li	0,128±0,189	0,599±0,848	0,387±0,429	0,067±0,041	≤0,0032	0,312±0,474	0,113±0,101	≤0,0032
Mg	209±14	221±39	244±33*	288±24*	221±16	224±43	257±23*	204±7
Mn	0,353±0,167	4,79±2,84*	3,19±0,975*	0,390±0,096	0,369±0,063	2,28±0,21**	0,569±0,484**	0,310±0,054**
Na	365±234	467±287	459±293	872±85*	≤0,037	444±329	907±81,6*	≤0,037
Ni	≤0,028	≤0,028	1,17±0,341	0,798±0,275	0,534±0,126	0,384±0,212	3,99±2,65	0,401±0,192
P	802±309	987±446	1159±579	2075±229*	2260±129*	1074±513	1771±177*	2179±89*
S	1614±35	1807±23	2240±79	2408±299*	2365±156*	2022±136*	2085±171*	2175±70*
Sr	0,092±0,05	0,068±0,019	0,073±0,023	0,060±0,019	0,064±0,054	0,049±0,011	0,127±0,123	0,032±0,014**
V	≤0,003	0,116±0,001	0,012±0,001	0,06±0,007	0,020±0,012	≤0,003	0,137±0,239	0,005±0,002
Zn	10,97±0,81	10,80±4,75	11,10±4,13	18,02±3,44*	20,15±4,29*	11,03±7,66	16,26±3,73**	16,78±0,57**

M1: 'Pipacs 1' típusú meggy; M2: 'Fanal' típusú meggy; M3: 'Újfehértói fürtös' típusú meggy; *Szignifikáns különbség az egészséges kontrollcsoporthoz képest $p < 0,05$, **Szignifikáns különbség a zsírmájjas csoporthoz képest $p < 0,05$; ANOVA Tukey post-hoc teszt.

4.2.1.5 Elemösszetétel változása meggyliofilizátum-kezelés hatására patkánytüdőben

A patkányok tüdejében mért elemösszetételt a 20. táblázat összesíti. A tüdőben a mikro- és makro mennyiségű fémes- és nemfémes komponensek koncentrációváltozásait egészséges és zsírmájás állatokban két fajta meggytípussal (M1, M2) kiegészített diétát fogyasztó csoportban vizsgáltuk, technikai okok miatt.

A meggyliofilizátummal kiegészített diétán tartott egészséges csoportok tüdejében mért elemösszetételben az eltérés jelentős volt az egészséges kontrollcsoport értékeitől. A különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt az egészséges+M1 meggyfajtánál az Al és a Li esetében. Az egészséges+M2 meggytípus fogyasztásakor az Al, a Ca, a Cr, a Cu, a Li, a Mn, a Ni, a P és a V koncentrációja esetén kaptunk szignifikáns ($p < 0,05$) különbséget az egészséges kontrollcsoport értékeihez képest.

Az egészséges csoportokban a Pipacs1 (M1) és a Fanal (M2) meggyliofilizátum-fogyasztás hatására a kontrollhoz képest a tüdőben megemelkedett a Mg és a Zn koncentrációja. A Fe koncentrációja is jelentősen magasabb volt mindkét fajta meggyliofilizátum fogyasztása (M1, M2) következtében a kontrollcsoport átlagértékeihez viszonyítva. Az Al koncentrációja az egészséges csoportok tüdejében kevesebb volt mindkét meggytípus (M1, M2) fogyasztásának következtében a normál tápot fogyasztó egészséges csoporthoz viszonyítva, azonban a zsírdús tápot fogyasztó csoportban az Al-koncentráció magasabb volt a meggykiegészítés hatására a kezelésben nem részesülő csoporthoz képest.

A zsírmájás patkányok tüdejében szignifikánsan ($p < 0,05$) nagyobb volt a Cr-, Li- és V-, ugyanakkor szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb az Al- és Ca-koncentráció az egészséges csoportban mért értékekhez képest.

Az M1 diétát fogyasztó zsírmájás patkányok tüdejében szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb volt a Cr-, Li-, Sr- és V-koncentráció a csak zsírdús tápot fogyasztó zsírmájás kontrollcsoport átlagértékéhez viszonyítva. Megállapítható volt továbbá, hogy a Li-koncentráció mindkét meggyfajta fogyasztása következtében a zsírmájás csoportok tüdejében jelentős mértékben alacsonyabb volt a meggyliofilizátum-kiegészítésben nem részesült zsírmájás állatok tüdejében mért értékekhez viszonyítva, amelyek az egészséges kontrollcsoport értékeit közelítik.

20. táblázat: Meggyliofilizátum-kezelés következtében kialakuló elemösszetétel *patkánytüdőben*, egészséges és zsírmájás csoportokban (átlag±szórás, µg/g nedves tömeg, n=5)

	Egészséges	Zsírmájás	Egészséges +M1	Egészséges +M2	Zsírmájás +M1	Zsírmájás +M2
Al	9,59±1,09	3,54±1,33*	5,50±1,19*	3,56±1,96*	4,86±1,39	5,77±5,13
Ba	0,084±0,014	0,097±0,023	0,077±0,030	0,087±0,021	0,076±0,037	0,078±0,022
Ca	121±43	78,41±25,7*	96,31±41,61	45,42±6,61*	71,51±20,10	58,59±8,28*
Cr	≤0,02	12,91±5,60*	≤0,02	0,61±0,50*	≤0,02	18,10±30,70
Cu	1,55±0,405	1,79±0,886	1,85±0,738	0,971±0,15*	1,37±0,352	2,20±1,87
Fe	81,91±10,91	94,72±55,80	97,70±12,11	92,89±12,31	78,84±20,31	131,0±97,1
K	2375±98	2257±177	2390±85	2334±228	2341±145	2197±196
Li	≤0,003	0,767±0,176*	0,870±0,113*	0,015±0,014*	0,450±0,054**	0,074±0,065
Mg	145±16	143±31	162±21	153±15	139±24	151±14
Mn	0,639±0,852	1,08±1,27	0,911±1,104	0,12±0,059*	0,509±0,621	1,23±2,28
Na	1228±173	1092±160	997±153	873±104*	1185±198	1016±75
Ni	0,164±0,060	2,255±3,037	≤0,03	0,578±0,34*	0,187±0,200	12,20±14,40
P	960±678	1178±748	1407±729	2033±199*	1205±676	1936±189*
S	1658±52	1538±63	1625±3	1518±142	1547±39	1505±121
Sr	0,106±0,039	0,093±0,013	0,118±0,079	0,070±0,006	0,070±0,012**	0,113±0,038
V	≤0,003	0,036±0,031*	≤0,003	0,044±0,03*	≤0,003	0,054±0,095
Zn	13,90±2,67	12,80±4,01	16,40±5,26	14,80±1,38	12,07±2,99	19,70±11,05

M1: 'Pipacs 1' típusú meggy; M2: 'Fanal' típusú meggy; *Szigifikáns különbség az egészséges kontrollcsoporthoz képest $p<0,05$; **Szigifikáns különbség a zsírmájás csoporthoz képest $p<0,05$; ANOVA Tukey post-hoc teszt

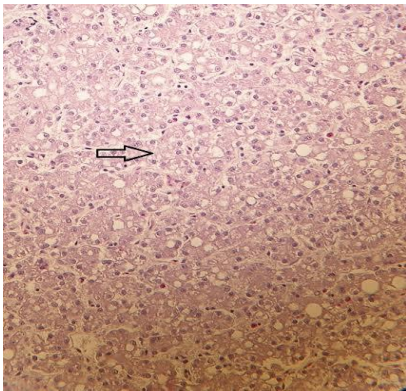
Alacsonyabb Ca-koncentráció alakult ki mind a két meggytípus (M1, M2) fogyasztásának hatására az egészséges és a zsírmájás egyedek tüdejében egyaránt a kezelésben nem részesült kontroll csoportok átlagértékeihez viszonyítva. A különbség szignifikáns volt az M2 diéta esetében.

4.2.2 Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása mikotoxinos táp fogyasztásának hatására *Silybum marianum* magolaj- és préselvény-kiegészítés mellett kacsamájban

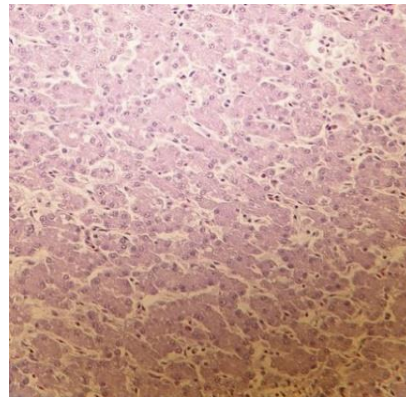
A mikotoxinnal szennyezett kukoria alapú táp etetésével kacsamájban azt vizsgáltuk, hogy a kialakuló májkárosodás kivédhető-e a *Silybum marianum* (SM) hatóanyagaival, valamint a máriatöviskiegészítés milyen változásokat idéz elő a kacsák májának elemösszetételében és redox-homeosztázisában mikotoxin terhelés mellett.

4.2.2.1 Hisztológiai eredmények kacsamájból

A szövettani eredmények alapján az SM-kezelés előnyösnek bizonyult, a mikotoxinok (MT) hatásaival szemben. A 6. ábrán a mikotoxin terhelés következtében a májsejtek degenerációja felismerhető. A 7. ábrán látható, hogy a *Silybum marianum* kiegészítésben részesült állatok májában jelentősen csökkent a máj zsíros degenerációja. A SM hepatocitákra gyakorolt jótékony hatása jól felismerhető, ugyanis kevesebb lipidcsepp figyelhető meg a májsejtekben, mint a 6. ábrán.



6. ábra: A mikotoxinnal terhelt csoport hepatocitái; lépték 50 μ m, 400x nagyítás



7. ábra: A mikotoxinos táp és a *Silybum marianum* magolaj és préselvény keverékét fogyasztó csoport (MT+SM2) májában ép hepatociták láthatók; lépték 50 μ m, 400x nagyítás)

4.2.2.2 A takarmányok elemösszetétele és antioxidáns tulajdonsága

A takarmányban mért elemösszetétel eredményeit a 21. táblázat foglalja össze

21. táblázat: Takarmányban mért elemösszetétel (átlag±szórás µg/g légszáraz minta, n=3)

	MT	MT+SM1	MT+SM2
Al	58,19±5,25	61,89±10,26	73,67±9,08
B	20,94±7,26	18,01±4,74	24,70±5,93
Ba	6,74±0,308	6,928±1,691	6,333±0,473
Ca	10909±459	8684±163	10438±656
Cd	0,080±0,020	0,095±0,030	0,123±0,031
Cr	1,831±0,1200	1,793±0,292	2,15±0,304
Cu	18,94±8,94	14,55±11,35	10,18±3,323
Fe	173,8±38,2	125,1±3,7	204,9±99,9
K	7403±287	6885±109	7534±197
Mg	1344±85	1272±94	1381±66
Mn	165,3±51,8	122,2±60,4	108,8±16,8
Mo	0,481±0,051	0,435±0,031	0,458±0,26
Ni	1,37±0,168	1,89±1,111	1,37±0,092
P	4266±45	4433±532	4930±547
Pb	0,868±1,485	<0,17	<0,17
S	1293±44	1274±33	1366±56
Sr	4,39±0,156	3,94±0,087	4,59±0,329
Ti	2,25±0,29	2,27±0,506	2,38±0,738
V	2,20±0,234	2,41±0,515	2,81±0,466
Zn	111,4±14,9	82,74±1,28	92,66±12,45

MT: Mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú táp,

MT+SM1: *Silybum marianum* olaj-kiegészítés, MT+SM2:

Silybum marianum olaj- és préselvény-kiegészítés

Az eredmények azt mutatják, hogy a B, a Cr, a Fe, a K, a P, a S, a Sr és a V a legnagyobb koncentrációban a MT+SM2 takarmányban van jelen. A legnagyobb Ba- és Ni-tartalmat a MT+SM1 takarmányban mértük. A legtöbb Cu, Mn, Mo és Zn a mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú tápban (MT) van jelen. A különböző csoportok takarmányaiból mért fémkomponensek átlag koncentrációi között azonban nem volt kimutatható szignifikáns ($p < 0,05$) különbség.

A 22. táblázat a takarmányokban mért redox-paraméterek eredményeit tartalmazza. A tápban mért szabadgyökfogó-képesség értékei (RLU%) alapján megállapítható, hogy a MT+SM2, a máriatövis olaj- és préselvény-kiegészítést egyaránt tartalmazó takarmány rendelkezik a legjobb szabadgyökfogó-képességgel. Ugyanebben a csoportban mértük a legjobb redukálóképességet is. Szintén jó redukálóképességet, valamint a legjobb H-donor aktivitást mértünk MT+SM1 (máriatövis olaj-kiegészítés) csoportban, noha ezzel az eredménnyel a szabadgyökfogó-képesség értékei nem korrelálnak. A különbség a H-donor aktivitás tekintetében a MT csoport tápjából mért értékekhez képest szignifikáns ($p < 0,05$) volt. A legtöbb polifenoltartalmat szintén az MT+SM1 csoportban mutattuk ki.

22. táblázat: Takarmányban mért redox paraméterek ((100 mg/ml), átlag±szórás, n=3)

Redox-paraméterek (takarmány)	MT	MT+SM1	MT+SM2
Szabadgyökfogó-képesség (RLU%)	32,19±3,81	39,62±6,84	29,65±4,62
H-donor aktivitás (gátlás%)	24,99±1,41	33,52±5,81*	26,43±0,84
Redukálóképesség (mg aszk. sav/ml)	0,061±0,01	0,067±0,01	0,067±0,01
Össz.polifenoltartalom (mg galluszsav/g minta)	12,53±0,83	13,13±0,77	11,82±0,94

*MT-hez képest szignifikáns különbség $p < 0,05$; Mann-Whitney próbával, MT: Mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú táp, MT+SM1: *Silybum marianum* olaj-kiegészítés, MT+SM2: *Silybum marianum* olaj- és préselvény-kiegészítés

4.2.2.3 Elemösszetétel és redox-paraméterek kacsamájban

A kacsamájban mért elemösszetétel eredményeit a 23. táblázat foglalja össze. Az eredményekből látható, hogy a SM olajjal kiegészített takarmányt fogyasztó csoportokban (MT+SM1) mért Zn- és Mg-koncentráció szignifikánsan ($p < 0,05$) nagyobb volt a MT csoportban mért értékekhez képest a Mann-Whitney próba alapján. Ugyanakkor a Zn

koncentrációja szignifikánsan magasabb volt az MT+SM2 csoportban is a MT csoport átlagértékéhez viszonyítva. Az Al-koncentrációra minden SM-kiegészítésben részesült csoportban alacsonyabb értéket kaptunk a MT csoportban mért értékhez képest. A különbség a MT+SM2 csoportban szignifikáns ($p < 0,05$) volt.

23. táblázat: Elemösszetétel kacsamájban (átlag±szórás µg/g nedves tömeg, $n=8$)

	MT	MT+SM1	MT+SM2
Al	0,709±0,450	0,648±0,341	0,341±0,222*
Ca	24,65±6,33	31,81±9,33	29,78±12,57
Cu	42,13±12,45	38,56±9,62	35,59±15,77
Fe	130,4±36,2	164,2±47,2	164,9±66,7
Mg	48,36±10,86	70,11±21,25*	56,23±11,51
Mn	1,444±0,392	1,407±0,753	1,568±0,191
P	1139±175	1166±236	1079±128
S	628,7±138,8	656,4±127,9	593,7±65,1
Zn	16,7±2,14	26,08±4,83*	23,19±7,16*

*szignifikáns eltérés $p < 0,05$ az MT csoporttól, Mann-Whitney próbával, MT: Mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú táp, MT+SM1: *Silybum marianum* olaj-kiegészítés, MT+SM2: *Silybum marianum* olaj- és préselvény-kiegészítés

A májhomogenizátumokból négy redox paramétert (indukált szabadgyök-szint, H-donor aktivitás, redukálóképesség és szabad SH-csoport koncentrációja), valamint két lipidperoxidációs paramétert (dién-konjugátum és indukált lipidperoxidáció) is meghatároztunk. Az eredményeket a 24. táblázat foglalja össze.

A redukálóképesség és a szabad SH-csoport koncentrációjának eredményei hasonló tendenciát mutatnak minden csoportban. Mindkét paraméter esetében az értékek meghaladják az MT csoport májában mért értékeket. A szabad SH-csoport koncentrációja közötti különbség az MT+SM2 és az MT csoportok átlagértékei között szignifikáns ($p < 0,05$) volt. A H-donor aktivitás eredményei szintén magasabb értékeket mutatnak az SM

kiegészített takarmányt fogyasztó csoportok májában, ahol az MT+SM1 csoport szignifikánsan eltért a MT csoportban mért értékekhez képest.

24. táblázat: Redox-paraméterek kacsamájban (átlag±szórás, $n=8$)

Redox-paraméterek (kacsamáj)	MT	MT+SM1	MT+SM2
Indukált szabadgyök-szint (RLU%)	1,24±0,57	1,07±0,34	0,69±0,29*
H-donor aktivitás (gátlás%)	35,92±13,61	57,21±5,49*	50,21±18,73
Redukálóképesség (mg aszk. sav/ml)	0,48±0,06	0,49±0,05	0,53±0,07
Szabad SH-csoport (mmol glutation/l)	0,70±0,05	0,79±0,11	0,94±0,15*
Dién-konjugátum (A234)	0,18±0,04	0,33±0,07*	0,29±0,09*
MDA-koncentráció (nmol/mg)	0,93±0,13	3,33±0,67*	1,20±0,18*

*szignifikáns eltérés $p<0,05$ az MT csoporttól, Mann-Whitney próbával, MT: Mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú táp, MT+SM1: *Silybum marianum* olaj-kiegészítés, MT+SM2: *Silybum marianum* olaj- és préselvény-kiegészítés.

Az indukált szabadgyök-szint értékei ellentétes tendenciát mutatnak, a szabad SH-csoport és a redukálóképesség eredménnyel. Az alacsonyabb RLU% értékek nagyobb szabadgyökfogó-kapacitásra, a magasabb szabad szulfhidril-szint és a redukálóképesség pedig a redukált májszövetre utal.

A dién-konjugátum és az indukált lipidperoxidáció eredményei egymással hasonló tendenciát mutatnak az MT, MT+SM1, MT+SM2 csoportokban. Szignifikáns különbséget ($p<0,05$) találtunk mindkét lipidperoxidációs paraméter eredményében, az összes SM-al kiegészített, mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó csoportban a MT csoport májában mért értékekhez képest.

4.3 Elemösszetétel és redox-homeosztázis változása D₃-vitamin-kezelés hatására prosztatarákos betegekben

A D₃-vitamin a nukleáris válaszokon keresztül az antioxidáns folyamatokhoz hasonlóan a jelátviteli utak aktiválásával és szabályozásával nyújt védelmet a gyulladáshoz vezető folyamatok és a tumorigenezis ellen. Az irodalmi adatok azonban hiányosak arra

vonatkozóan, hogy a betegség megelőzésére és immunerősítés céljából alkalmazott D-vitamin-kezelés, hogyan befolyásolja az elemösszetételt, és az ezzel összefüggésben álló redox-homeosztázist.

25. táblázat: Három év kezelés után mért rutinlaboratóriumi paraméterek eredményei (átlag±szórás)

Rutinlabor eredmények	BK (n=8)	D₃+BK (n=9)	MKPR (n=6)	D₃+MKPR (n=8)	D₃+PR (n=11)
FVS (g/l)	8,39±1,38	7,03±2,69	7,78±1,29	12,5±12,03	6,95±1,64
Hgb (g/l)	145±17,9	149±8,15	143±8,26	149±10,6	130,7±12,50
MCV (fl)	89,4±5,06	91,51±1,05	87,68±3,43	92,42±2,64	91,30±2,95
NEUT (%)	66,1±10,2	54,62±7,8	59,93±6,58	55,23±19,92	57,49±12,31
CREA (µmol/l)	118±72,4	97±17,2	104±12,5	79,72±18,94	83,21±14,23
Hugysav (µmol/l)	332±81,6	406±128	336±67	343±45,9	282±65,6
össz Ca (mmol/l)	2,44±0,08	2,41±0,11	2,39±0,05	2,43±0,15	2,42±0,079
Összkoleszterin (mmol/l)	4,97±1,27	5,48±0,52	5,78±1,47	6,35±1,16	5,37±1,29
Triglicerid (mmol/l)	1,63±0,56	1,23±0,71	2,02±1,34	1,69±0,59	2,08±1,48
GOT (U/l)	23,21±7,42	20,82±5,34	26,58±6,17	21,71±6,41	21,22±7,53
GPT (U/l)	25,01±16,39	18,01±5,69	23,00±11,29	20,33±6,82	20,41±9,57
GGT (U/l)	24,9±18,17	20,67±9,97	25,333±6,86	29,5±19,37	27,6±15,6
LDH (U/l)	255±125	339±21,5	341±69,4	355±42,2	382±65,4
fPSA (µg/l)	0,33±0,17	0,32±0,17	1,39±0,68*	0,82±0,33	0,16±0,28**

*szignifikáns eltérés a BK csoporttól $p<0,01$; **szignifikáns eltérés a MKPR csoporttól $p<0,01$; Mann-Whitney próba; BK: betegkontroll-csoport; D₃+BK: D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport; MKPR: magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+MKPR: D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+PR: hormon és D₃-vitaminnal kezelt rákos betegek csoportja

Célunk volt a D₃-vitaminpótlás hatásának bemutatása az elemösszetételre és a redox-homeosztázisra eltérő kockázatú prosztatatarákos betegcsoportokban, mivel számos irodalmi adat igazolja, hogy a D₃-vitamin megváltoztatja az egyes fémkomponensek felszívódását, ami hatással van a szervezet redox-homeosztázisára.

4.3.1 Rutinlaboratóriumi eredmények prosztatatrákos betegekben

A rutinlaboratóriumi, hematológiai, klinikai kémiai és immunkémiai paraméterek eredményeit a 25. táblázat foglalja össze. A vizsgálatban meghatározott értékek többsége a normál tartományon belül volt, valamint nem adtak szignifikáns eltérést ($p < 0,01$) a D₃-vitamin-kezelésben részesülő és az abban nem részesülő csoportok között.

Az 26. táblázat foglalja össze a betegekben mért PSA tumormarker és a D-vitamin-szint eredményeit. Az összes kezelt csoport és a betegkontroll-csoport D-vitamin szintje a normál (28-80 ng/ml (70–200 nmol/l) tartományon belül volt, kivéve a MKPR csoport, amely szignifikánsan alacsonyabb (10–20 ng/ml 25–50 nmol/l) értéket mutatott. A kezelőorvos célja volt, hogy a D-vitamin-kezeléssel a betegek plazmájában mérhető 25-hidroxi-D-vitamin-szintet 100-150 nmol/l (40-60 ng/ml) körüli értéken belül tartsa.

26. táblázat: Három év kezelés után a betegek vérében mért PSA ($\mu\text{g/l}$) és a D₃-vitamin-szint (nmol /l) (átlag \pm szórás)

Betegcsoportok	PSA ($\mu\text{g/l}$)	D-vitamin-szint (25-(OH)-D-vitamin) (nmol /l)
BK ($n=8$)	1,11 \pm 0,45	74,3 \pm 12,3
D ₃ +BK ($n=9$)	0,75 \pm 0,40	99,2\pm31,5**
MKPR ($n=6$)	13,0\pm5,4*	36,6\pm13,4*
D ₃ +MKPR ($n=8$)	5,68\pm1,11*, **	116\pm24*, **
D ₃ +PR ($n=11$)	1,40\pm2,44**	133\pm80**

*szignifikáns eltérés a BK csoporttól $p < 0,01$; **szignifikáns eltérés a MKPR csoporttól $p < 0,01$; Mann-Whitney próba; BK: betegkontroll-csoport; D₃+BK: D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport; MKPR: magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+MKPR: D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+PR: hormon és D₃-vitaminnal kezelt rákos betegek csoportja

4.3.2 Elemösszetétel eritrocitában

A 27. táblázat foglalja össze a 3 évig tartó D₃-vitamin-kezelést követően az eritrocitából mért elemösszetételt. A D₃-vitaminnal-kezelt, valamint a szuplementációban nem részesült csoportokban mért makro- és mikrofémkomponensek koncentrációjának átlagértékei között szignifikáns eltérés volt tapasztalható.

Az eredmények alapján megfigyelhető, hogy a Ca-koncentráció általában magasabb a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban, a D₃-vitamin-kezelésben nem részesült csoportok értékeinel (BK, MKPR). Megfigyelhető továbbá, hogy a D₃-vitaminnal kezelt, magas kockázatú rákosok (D₃+MKPR) és rákos betegek (D₃+PR) csoportjaiban a Ca-koncentráció (2,939±1,791 µg/g, 3,321±1,467 µg/g) megközelíti a BK-ban kapott átlagértéket (2,840±2,361 µg/g). A különbség a D₃+BK és BK csoportok között szignifikáns ($p < 0,01$). Egyes átmenetifém-komponensek, mint például a Co, a Cr, a Fe, a Mg, a Mn és a Zn hasonló tendenciát mutatnak az előző eredménnyel, amely szerint a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban (D₃+BK, D₃+MKPR, D₃+PR) koncentrációjuk jelentősen magasabb a kezelésben nem részesült csoportokban mért értékekhez viszonyítva. A különbség szignifikáns ($p < 0,01$) volt a Cr esetében a D₃-vitamin-kiegészítésben nem részesült betegkontroll (BK) és a magaskockázatú prosztatarákosok (MKPR) átlagértékeihez képest. Kiemelendő még a Fe, Mg, Mn és Zn, amelyek koncentrációi szintén figyelemre méltóan magasabbak voltak a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban. A Fe szintje szignifikánsan ($p < 0,01$) eltér a prosztatarákos betegek (D₃+PR) csoportjában (34,92±3,41 µg/g), a MKPR csoportban kapott átlagértéktől (24,81±5,90 µg/g). A Ni koncentrációja, a Ca-hoz és Cr-hoz hasonlóan, szignifikánsan magasabb ($p < 0,01$) volt a D₃+BK csoportban a BK csoporthoz viszonyítva.

Hasonló tendencia figyelhető meg néhány nem létfontosságú fémkomponens esetében is. Az Pb, B, V, Ti koncentrációja magasabb volt az összes D₃-vitaminnal kezelt csoportban a kezelésben nem részesülő csoportokban mért értékekhez képest (BK, MKPR); ebbe beleértve a betegkontrollt (D₃+BK), a magas kockázatú prosztatarákosok csoportját (D₃+MKPR), valamint a rákos betegeket (D₃+PR). A különbség szignifikáns ($p < 0,01$) volt az Pb-koncentráció esetén a D₃-vitaminnal kezelt prosztatarákos csoport (D₃+PR) és a kezelésben nem részesült magas kockázatú rákos betegek között (MKPR).

27. táblázat: Eritrocitában mért elemösszetétel (átlag±szórás, µg/g) három év D₃-vitamin-kezelés után

	BK (n=8)	D₃+BK (n=9)	MKPR (n=6)	D₃+MKPR (n=8)	D₃+PR (n=11)
Al	<0,058	<0,058	<0,058	<0,058	<0,058
B	4,57±5,89	6,18±3,11	2,39±2,42	7,04±1,97	9,39±5,05
Ba	0,447±0,273	0,245±0,172	0,316±0,311	0,115±0,149	0,113±0,136
Ca	2,84±2,36	4,32±0,99*	2,44±1,91	2,94±1,79	3,32±1,47
Co	<0,004	0,057±0,024	<0,004	0,012±0,01	0,005±0,002
Cr	0,044±0,029	0,101±0,056*	0,026±0,015	0,097±0,025**	0,097±0,038**
Cu	0,054±0,048	0,021±0,014	0,080±0,042	0,043±0,060	0,027±0,025**
Fe	29,01±4,92	35,01±5,06	24,81±5,90	37,21±3,90	34,92±3,41**
Li	0,106±0,087	0,006±0,004	0,113±0,061	0,007±0,003	0,007±0,004
Mg	1,67±0,30	2,03±1,04	1,29±0,49	1,74±0,28	1,74±0,52
Mn	0,011±0,007	0,033±0,065	0,010±0,010	0,013±0,012	0,015±0,015
Ni	0,051±0,026	0,150±0,050*	0,461±0,500	0,170±0,109	0,248±0,304
P	14,10±3,61	10,72±2,70	12,10±3,31	12,54±3,32	10,50±2,91
Pb	0,132±0,046	0,197±0,129	0,131±0,053	0,723±0,919	1,36±0,78**
S	54,90±1,66	51,30±5,32	54,33±2,82	55,22±6,01	50,81±4,22
Sr	0,027±0,013	0,021±0,033	0,023±0,012	0,010±0,014	0,012±0,011
Ti	0,072±0,069	0,776±1,083	<0,004	0,216±0,174	0,236±0,294
V	<0,031	0,047±0,032	<0,031	0,042±0,011	0,046±0,011
Zn	0,372±0,082	0,518±0,259	0,307±0,132	0,521±0,173	0,436±0,215

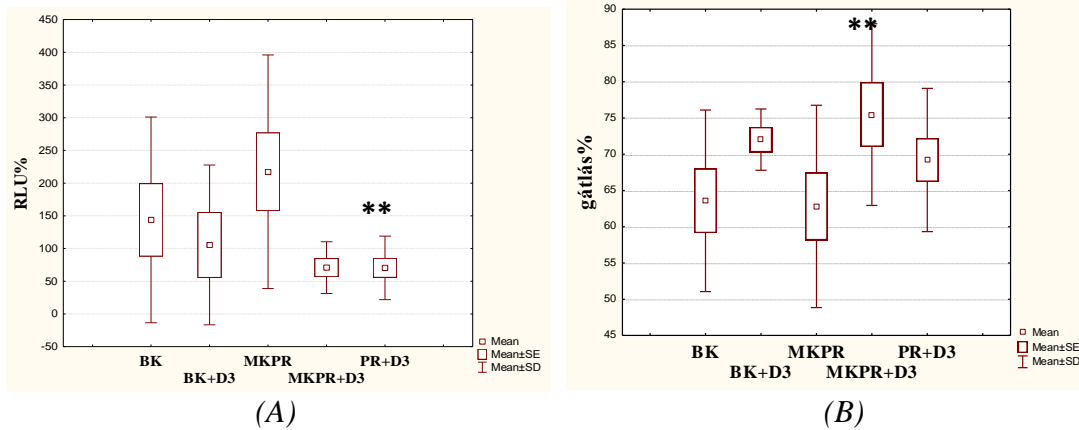
*szignifikáns eltérés a BK csoporttól $p<0,01$; **szignifikáns eltérés a MKPR csoporttól $p<0,01$; Mann-Whitney próba; BK: betegkontroll-csoport; D₃+BK: D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport; MKPR: magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+MKPR: D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+PR: hormon és D₃-vitaminnal kezelt rákos betegek csoportja.

A Cu és Li koncentrációja viszont ellentétes tendenciát mutatott az előzőekben említett fémkomponensek értékeit tekintve, mert a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban (D₃+BK, D₃+MKPR, D₃+PR) koncentrációjuk alacsonyabb volt a D₃-vitaminnal nem kezelt csoportokban (BK, MKPR) mért értékekhez képest. A különbség szignifikáns ($p < 0,01$) volt a Cu koncentrációjában a magas kockázatú rákos betegek (MKPR) és a D₃+PR csoportok között. Az eredmények azt is mutatják, hogy annak ellenére, hogy a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban a Cu szintje alacsonyabb volt a D₃-vitaminnal kezelt magaskockázatú prosztatarákosok csoportjában (D₃+MKPR), annak értéke megközelíti a betegkontroll-csoport (BK) átlagértékét, a Ca-nál megfigyelthez hasonlóan.

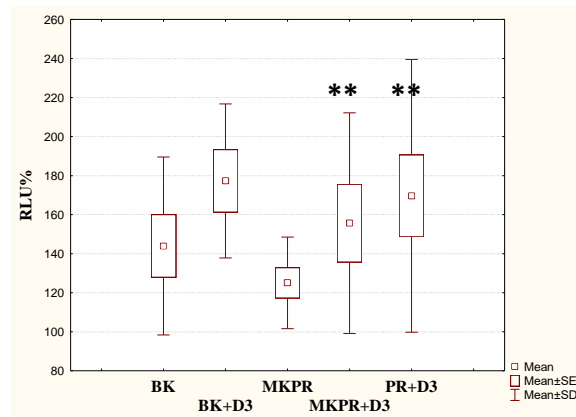
4.3.3 Redox-paraméterek humán eritrocitában és plazmában

A 8. és 9. ábrák foglalják össze a plazmában és az eritrocitában mért redox-paraméterek eredményeit. A plazmában mért indukált szabadgyök-szint (8. ábra) átlagértéke alacsonyabb volt a D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoportban (D₃+BK=105±122 RLU%) a kezelésben nem részesült betegkontrollokban kapott átlagértékhez (BK=144±157 RLU%) viszonyítva. A D₃+PR (71±49 RLU%) csoport szignifikánsan ($p < 0,01$), míg a D₃+MKPR (71±40 RLU%) csoport RLU% átlagértéke nem adott szignifikáns különbséget, de átlagértéke jelentősen alacsonyabb volt, mint a kezelésben nem részesült MKPR (217±179 RLU%) csoport. A szignifikáns eltérést befolyásolta a csoportokba sorolt páciensek száma (D₃+PR: n=11, D₃+MKPR: n=9). A plazmában mért H-donor aktivitásban kapott értékek magasabbak voltak a D₃+BK (72,0±4,2 gátlás%), a D₃+MKPR (75,5±12,5 gátlás%) és a D₃+PR (69,2±9,9 gátlás%) csoportokban, mint a D₃-vitamin-kezelésben nem részesült csoportokban (BK=63,6±12,5 gátlás% és MKPR=62,8±14,0 gátlás%), amely jól korrelál a plazmában mért indukált szabadgyök-szint eredményeivel. Az eritrocitákban és a plazmában mért indukált szabadgyök-szint átlagértékei ellentétes tendenciát mutatnak egymással. A 9. ábrán láthatóan a D₃-vitaminnal kezelt csoportok eritrocitájában mért RLU% értékei magasabbak voltak (BK+ D₃: 144±46 RLU%, D₃+MKPR: 156±57 RLU%, D₃+PR: 170±70 RLU%) a kezelésben nem részesült csoportok értékeinél (BK: 144±46 RLU%, MKPR: 125±23 RLU%). A különbség szignifikáns ($p < 0,01$) volt a D₃+MKPR és a D₃+PR betegek

csoportjai és a kezelésben nem részesült magas kockázatú rákos betegek (MKPR) csoportja között.



8. ábra: A vérplazmában mért indukált szabadgyök-szint (A) és H-donor aktivitás (B); **szignifikáns különbség a MKPR csoporthoz képest ($p < 0,01$, Mann-Whitney próba); BK: betegkontroll-csoport; D₃+BK: D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport; MKPR: magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+MKPR: D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+PR: hormon és D₃-vitaminnal kezelt rákos betegek csoportja



9. ábra: A 3-évig tartó D₃-vitaminnal kezelt csoportok eritrocitájában mért indukált szabadgyök-szint (RLU%), **szignifikáns különbség a MKPR csoporthoz képest ($p < 0,01$, Mann-Whitney próba); BK: betegkontroll-csoport; D₃+BK: D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoport; MKPR: magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+MKPR: D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú prosztatatarákosok csoportja; D₃+PR: hormon és D₃-vitaminnal kezelt rákos betegek csoportja

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 Növényi minták értékelése

5.1.1 Gyógynövények- és gyümölcsök, valamint kivonataik és étrendkiegészítők összehasonlító értékelése

A gyógynövény drogokban mért elemösszetétel eredmények (7. és 8. táblázatok) alapján megállapítható, hogy a talajalkotó fémkomponensek (Al, Cr, Fe, Ti) az átlagos növényi koncentrációt (Al>200 µg/g, Cr>0,2 µg/g, Fe>300 µg/g, Ti>2 µg/g) [168-170] meghaladó mértékben voltak jelen a csalánlevél, a körömvirágszirom, a csüdfügyökér, a kurkumagyökér és a ginzenggyökér mintákban, mely irodalmi adatok alapján a minták talajszennyezettségére vagy a talaj savasságára utal. A szakirodalmi adatokból ismeretes, hogy a növénytermesztés során meghatározott környezeti tényezők hatásának következtében bizonyos ionok együttesen akkumulálódhatnak a növényekben. A savas eső és a talaj pH-jának csökkenése szennyező fémkomponensek (Fe, Cr, Al, Ti, Ni) és azok vegyületeinek könnyebb felszívódását teszi lehetővé [171-173]. A körömvirágszirom mintájában mért Al-, Cr-, Fe-, és Ti fémkomponensek együttesen kiemelkedő koncentrációban vannak jelen.

Az irodalomban talált adatok alapján több száz különböző fajtájú növény vizsgálatainak eredményei alapján határozták meg az elemösszetétel átlagos koncentrációtartományát. A vizsgálatban haszonnövények, kultúrnövények, gyomok, gyógynövények szerepelnek. A Li a növényekben általánosan megtalálható koncentrációjához képest (0,55 µg/g) magasabb volt a körömvirág (0,69±0,052 µg/g), a cickafark herba (1,06±0,10 µg/g), a csalánlevél (15,04±2,36 µg/g), a galagonya virágos ágvég (5,45±0,2 µg/g) és a ginzenggyökér (1,23±0,065 µg/g) drogjában [169]. A Ni a tudomány szempontjából esszenciálisként nyilvántartott fémkomponens. Mindegyik gyógynövénydrog tartalmaz Ni-t, kivéve a csalánlevél drogja. Egyedül a fehér fagyöngy Ni-tartalma (6,39±1,91 µg/g) haladta meg az átlagos, növényekben megtalálható, Ni koncentrációt (Ni<4 µg/g). A növényben megtalálható emelkedettebb koncentrációjú Ni szintén a talaj savasságára utalhat [174].

A gyógynövény drogokban mért Ca- és Mg-tartalom aránya az átlagos Ca:Mg koncentráció arányhoz (2,5:1,0) képest [168] jelentősen nagyobb volt a csalánlevél (10:1), a galagonya virágos ágvég (5,6:1), a kisvirágú füziikevirág (4,5:1) és a fehér fagyöngybogyó

és -level (5:1) drogjában (7. és 8. táblázatok). A táplálkozás szempontjából az alacsony Ca:Mg arány a kedvező, tekintettel a Mg-ion a gyulladási folyamatokra kifejtett gátló hatására.

A távol-keleti eredetű drogokban mért Cd-koncentráció a kimutatási határ feletti ($Cd > 0,03$) értéket adott. Az eredmények ugyan nem haladják meg a hivatalos előírásokban megadott határértéket, az átlagos, növényekben megtalálható Cd-koncentrációt ($Cd > 0,2 \mu\text{g/g}$) a kurkumagyökér mintájában azonban igen [175, 176]. Az Al, a Cr, a Fe és a Ti talajalkotó elemek koncentrációja a csüdfű-, a kurkuma-, a ginzenggyökérben és a körömvirágsziromban egységesen magasabb volt a növényekben megtalálható átlagos koncentrációkhoz képest [177].

A Távol-Keletről származó gyógynövények és gombák porkészítményeiben is (9. táblázat), főként a gombafajokra jellemzően, az egyes szennyező fémkomponensek akkumulálódnak (Cd, Pb) [178], mely valószínűséggel környezetszennyezéssel állhat összefüggésben. A kínai hernyógomba kivonatában a B, Ba, Cd, Fe, Ni és V; a pecsétviaszgomba spóra porkészítményében pedig az Al, B, Cd, Cr és Ti együttesen kiemelkedően nagy mennyiségben volt mérhető a többi porkészítményben mért értékhez viszonyítva. Az irodalomban rámutattak arra, hogy hasonló módszereket alkalmazva az Al, a Cr, a Fe, a Ni és a Ti emelkedett koncentrációban volt megtalálható más típusú, Kínából származó gyógynövényalapú gyógyhatású készítményekben [179, 180]. Ezek a megállapítások összhangban vannak saját eredményeinkkel.

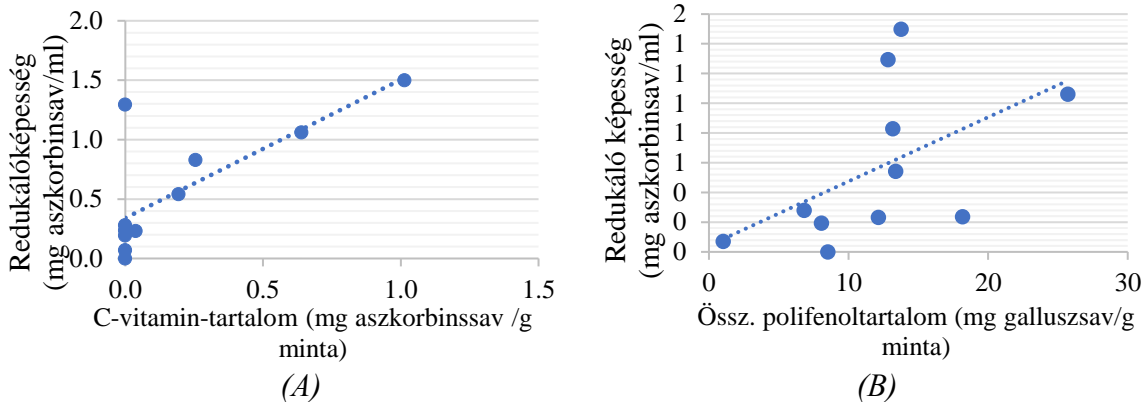
Köztudott, hogy a vadon élő, táplálékként fogyasztható gombák világszerte egyre gyakrabban fordulnak elő az étrend-kiegészítőkből, mert az immunrendszer erősítése szempontjából kedvező hatású fehérjéket, aminosavakat, pektint, poliszacharidokat, alfa-glükánokat, antioxidánsokat és ásványi anyagokat tartalmaznak [181]. A gombákból készült készítmények nagy dózisban történő fogyasztásával azonban a kedvező hatású aktív anyagok mellett szennyező fémkomponenseket is bejuttatunk szervezetünkbe, azok jól ismert fémakkumuláló képessége miatt [182].

A porkészítmények eredményeiből megállapítható, hogy az Pb-tartalom a kimutatási határ alá esik, amely kedvező eredménynek tekinthető a belőlük előállítandó gyógyhatású készítmények szennyező ásványi elemtartalmát tekintve.

A tinktúrák elemösszetételének eredményei (10., 11. és 12. táblázatok) alapján megállapítható, hogy a kivonatkészítéssel a drogban lévő esszenciális és toxikus elemek egyaránt kioldódnak, amelyek később az élő szervezetbe kerülhetnek. A tinktúrák fémkomponenseinek abszolút koncentrációja általában nem számottevő, nagyságrendileg kisebb a gyógynövénydrogok és a porkészítmények elemtartalmához képest. A bennük jelenlévő Ca, Mg, Zn, Mn és Cu mennyiségével nem fedezhető a teljes napi ajánlott beviteli mennyiség, azonban kulcsfontosságú lehet a szervezet fémellátottságát tekintve. A tinktúrákban a Cd, az Pb és a V több esetben egyáltalán nem, vagy alig detektálható mennyiségben, van jelen. A körömvirágszirom a páfrányfenyő és a hársfavirágzat tinktúrájában viszont jelentős az Al- és a Fe-tartalom.

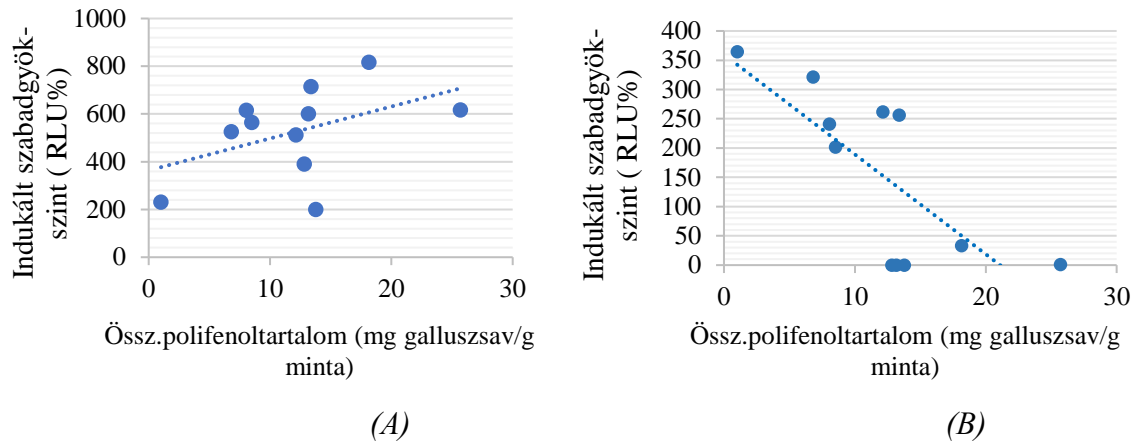
A növénydrogokban és porkészítményekben a Ca:Mg aránya magas (2:1 és 10:1 közötti arányok), míg a tinktúrákban alacsony (1 alatti Ca:Mg arány értékek). Az általunk vizsgált alkoholos kivonatokban megfigyelhető volt a tinktúrákra jellemző alacsony Ca:Mg arány, ami nagyságrendileg 1:2 - 2:3 közötti értéket jelent. A Ca- és Mg-vegyületek alkoholban történő oldhatósága különbözik, ezért 70v/v% tinktúrákban eltérő az elemösszetétel aránya és feltehetően nem egyforma a vegyületformájuk sem. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a tinktúrákban a Mg-vegyületek kioldódása jobb, mint a Ca-vegyületeké. Korábbi kutatásokban gyulladáscsökkentő folyamatokban kedvező hatású gyógynövény kivonatokban is elemösszetételt vizsgáltak (Tinctura Ipecacuanhae normata, Tinctura Strychni, Tinctura Chinae), és itt is megfigyelhető volt a Ca:Mg koncentrációarány Mg felé történő eltolódása [183]. Az emelkedett Mg mennyisége pedig segíthet a gasztrointesztinális betegségekben lejátszódó proinflammatorikus folyamatok enyhítésében. Ennek alapján a tinktúrák kedvező hatással lehetnek a Mg felszívódására [105].

Az antioxidáns tulajdonságot leíró paraméterek általában egyenes arányban függenek össze. A gyógynövények 70 v/v% -os tinktúrájából készült minták antioxidáns tulajdonságai összefüggést mutatnak a bennük lévő elemösszetétellel és hatóanyagtartalommal. Pozitív szignifikáns korrelációt kaptunk a gyógynövények 70 v/v%-os tinktúrájának redukálóképessége, a C-vitamin-tartalma (+0,649), valamint az összes polifenoltartalma (+0,645) között, a Spearman rang korreláció analízis alapján (10. ábra).



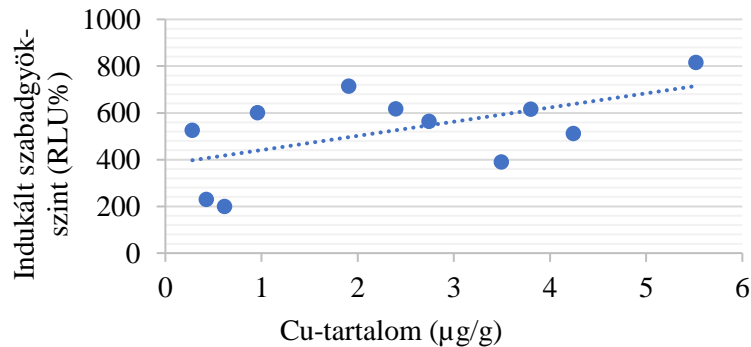
10. ábra: A gyógynövények 70 v/v% -os tinktúrájában mért C-vitamin-tartalom (A), valamint összes polifenoltartalom (B) és redukálóképessége közötti összefüggés

Azonban nem minden esetben kapunk egyértelmű összefüggést, amely a minta koncentrációjával és az elemösszetételével állhat összefüggésben. A tinktúrák töményebb oldataiban az összes polifenoltartalom és az RLU% között szignifikánsan negatív korreláció alakul ki ($-0,746$), amely a szakirodalmi adatokkal összhangban van. Azonban a hígabb koncentrációkban az irodalmi összefüggéstől eltérő pozitív korrelációk alakultak ki, amely a nagyobb szabadgyök-szinttel függ össze (11. ábra). A 100%-nál alacsonyabb RLU% értékek a szabad gyökök kisebb mennyiségére utalnak. Minél nagyobb a mért RLU% értéke annál kevésbé érvényesül az antioxidáns hatás. A 100%-nál magasabb RLU% értékekből a rendszerben jelenlévő szabad gyökök megnövekedett mennyiségére következtethetünk.



11. ábra: Összefüggés az összes polifenoltartalom és az indukált szabadgyök-szint között a minták koncentrációinak (2 mg/ml (A), 20 mg/ml (B)) függvényében

Alacsonyabb koncentrációban (2 mg/ml) a polifenoltartalom és az indukált szabadgyök-szint között kialakult nem szignifikáns, de pozitív korrelácó összefüggésben állhat például a tinktúrákban mért Cu-összetétellel (11. táblázat). A Cu katalizálhatja a szabadgyökös folyamatokat a mi általunk használt rendszerekben, mert alacsonyabb koncentrációkban, nagyobb-Cu-tartalom esetén az indukált szabadgyök-szint 100%-nál nagyobb RLU értéket mutat.



12. ábra: A tinktúrák Cu-tartalma és az indukált szabadgyök-szint közötti összefüggés alacsonyabb (2 mg/ml) koncentrációkban

A hársfavirágzatból készült tinktúrában például jelentős antioxidáns kapacitást mértünk a szabadgyökfogó-képesség, a redukálóképesség és a H-donor aktivitás alapján. A

jó antioxidáns tulajdonság feltehetően a kimagasló összes polifenoltartalom és jelentős C-vitamin-tartalommal lehet összefüggésben. Kiemelendő a páfrányfenyőlevél tinktúrájának jó antioxidáns tulajdonsága az RLU%, a H-donor aktivitás és a redukálóképesség alapján. Ez összefüggésben állhat nemcsak a jelentős összes polifenoltartalmával, de a benne lévő jelentős, potenciálisan antioxidáns tulajdonságú, elemösszetétellel (Mg, Mn, Zn, 12. táblázat) is [66, 184]. A páfrányfenyő jelentős antioxidáns tulajdonsága a benne lévő ginkgoflavon glikozidok (ginkgolid, bilobalid), kempferol, kvercetin és miricetin hatóanyagoknak is köszönhető [185].

A körömvirágszirom tinktúrájának szabadgyökfogó-képessége nem kiemelkedően erős. Emellett sem redukálóképessége, sem H-donor aktivitása nem jelentős. A nem jó antioxidáns tulajdonsága a benne lévő jelentős Cu-, Fe- és Cr-tartalommal is összefüggésben állhat (11. táblázat).

A máriatövistermés, a csipkebogyó, és a hársfavirágzat tinktúra szabadgyökfogó-képessége, H-donor aktivitása és redukálóképessége egységesen kimagasló, amely nagyon jó antioxidáns tulajdonságra utal, mely valószínűleg összes polifenol- (pl. máriatövis: szilibinin, silimarin és szilikrisztin), valamint C-vitamin-tartalmuknak köszönhető (13. táblázat).

A gyümölcsűrítményekben mért elemösszetétel és a redox-paraméterek eredményei alapján (14. és 15. táblázatok) különböző összefüggéseket találtunk a szabadgyökfogó-képesség és a bennük mért fémkomponensek koncentrációja között.

A vizsgált gyümölcsök közül a fekete ribizli, a homoktövistermés és a tözegáfonya gyümölcsök mutattak egyértelműen antioxidáns tulajdonságot, mert nagyobb koncentrációkban a rendszerben jelen lévő szabad gyökök csökkenő tendenciáját mutattuk ki (2. ábra). Pozitív, de nem szignifikáns korrelációt kaptunk a sűrítmények H-donor aktivitása és azok összes polifenoltartalma között (+0,839) a Spearman rang korreláció analízis alapján. A 15. táblázatban feltüntetett indukált szabadgyök-szint eredményeit figyelembe véve, két koncentrációt kiemelve (10 mg/ml és 2 mg/ml), ugyanaz a tendencia figyelhető meg a mért sűrítmények között. Kivétel a fekete áfonyatermés sűrítménye, amely hígabb koncentrációban szabadgyök-gerjesztést mutatott, hasonlóan a fekete bodzabogyó és a meggytermés sűrítményéhez. A fekete áfonyatermés indukált szabadgyök-szintje a 2 mg/ml

koncentrációban nagy ($750,4 \pm 20,3$ RLU%), mely indukált szabad gyökök jelenlétét jelzi. A 100%-nál magasabb RLU% értékek a szabad gyökök megemelkedett mennyiségére utalnak a vizsgált rendszerben, amely összefüggésben állhat a jelentős Cr- ($0,25 \pm 0,026$ $\mu\text{g/g}$) és Fe- ($27,7 \pm 2,55$ $\mu\text{g/g}$) tartalommal, valamint azoknak katalitikus hatásával. A fekete bodzabogyó ($287,4 \pm 14,8$ RLU%) szintén nem mutatott antioxidáns tulajdonságot a mért kemilumineszcencia eredmények alapján a 2 mg/ml és annál hígabb koncentrációkban (2. ábra) mely összefüggésben állhat jelentős Fe-tartalmával ($24,5 \pm 0,43$ $\mu\text{g/g}$).

A tőzegáfonya gyümölcsének mintája rendelkezik a legjobb szabadgyök-fogó képességgel mindkét kiemelt koncentráció esetén ($0,0019 \pm 0,0001$ RLU% (10 mg/ml), $63,3 \pm 7,2$ RLU% (2 mg/ml)), és ebben a mintában mértük a legkisebb Fe-tartalmat is.

A legjobb H-donor aktivitást a kiemelkedően nagy polifenoltartalommal rendelkező fekete áfonya ($95,3 \pm 0,77$ gátlás%), a fekete ribizli ($86,8 \pm 0,33$ gátlás%) és a fekete bodza gyümölcsének ($96,4 \pm 0,15$ gátlás%) mintájában mértük.

A jó szabadgyökfogó-képesség összefüggésben állhat továbbá olyan fémkomponensek jelenlétével is, amelyek az antioxidáns folyamatokban kedvező szerepet töltenek be. Az antioxidáns folyamatokat kedvezően befolyásolják a Zn-ionok is [186]. A Zn a Kruskal Wallis próba alapján szignifikáns különbséget hordoz a csoportok értékei között és jelentős koncentrációban van jelen a homoktövistermésben ($7,23 \pm 0,09$ $\mu\text{g/g}$), valamint, kiemelkedően magas koncentrációban van jelen fekete ribizlitemésben ($6,61 \pm 0,13$ $\mu\text{g/g}$) melyek jó szabadgyökfogó-képességet mutattak (2. ábra). Ezzel szemben a meggy Zn-tartalma alacsony ($2,01 \pm 0,41$ $\mu\text{g/g}$), amely összefügghet annak alacsony antioxidáns kapacitásával. A meggy mintában továbbá kiemelkedően magasabb Cu-koncentrációt mértünk, emellett pedig a Fe-tartalma is jelentős, amely hozzájárulhat gyenge antioxidáns tulajdonságához (RLU%: $425,3 \pm 18,1$) a 2 mg/ml és annál hígabb koncentrációkban (2. ábra).

Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a tinktúrák és gyümölcssűrítmények elemösszetétele és hatóanyagtartalma eltérő módon befolyásolja azok antioxidáns tulajdonságát különböző koncentrációkban, amely hozzájárulhat a betegségek során lejátszódó proinflammatorikus folyamatok befolyásolásához.

5.1.2 Gyógynövény- és gyümölcs kivonatokkal a szervezetbe vihető ásványi elemek mennyisége

A táplálkozástudományban az esszenciálisnak számító nyomelemekre és vitaminokra vonatkozóan tápanyagbeviteli referenciaértékeket határoztak meg (NRV), amelyek azonban folyamatosan változnak. Az esszenciális nyomelemek csoportjába tartozó Ni esetében azonban eddig még nem határoztak meg referenciaértéket [187].

A gyógynövény- és gyümölcs kivonatok napi átlagos adagjának elfogyasztásával a szervezetbe juttatható esszenciális makro és mikro mennyiségű, fém és nem fém komponensek mennyiségét a hivatalos táplálkozási referenciaértékekhez (NRV: Ca=800 mg/nap, Cr=0,04 mg/nap, Cu=1 mg/nap, Fe=14 mg/nap, K=2000 mg/nap, Mg=375 mg/nap, Mn=2 mg/nap, Mo=0,05 mg/nap, P=700 mg/nap, Zn=10 mg/nap) képest viszonyíthatjuk. Az Európai Unió 1169/2011/EU rendelet XIII. melléklete alapján a felnőttek számára ajánlott napi ásványianyag-bevitel akkor tekinthető jelentősnek, ha az adott termék egy adagjában lévő ásványi elemtartalom meghaladja a táplálkozási referenciaérték 10-15%-át [188]. A tinktúrák esetében napi 3 g elfogyasztásával (a felnőtteknek általánosan ajánlott napi átlagos adagolásnak megfelelő 3-szor 20-30 csepp bevétel, egyszeri adagolás esetén napi 1 teáskanál mennyiségnek felel meg), a mért eredmények alapján az elemösszetétel tekintetében nem éri el a táplálkozási referenciaérték 10-15%-át. Emiatt a napi szükséges ásványi anyag mennyiségét nem lehet tinktúra formájában pótolni, de ez nem is lenne célszerű annak jelentős etil-alkoholtartalma miatt.

A gyógynövény- és a gyümölcskészítmények napi dóziséval fedezhető ásványi anyag mennyiségét összevetve az NRV értékekkel azt tapasztalhatjuk, hogy egyes készítmények napi bevitelével viszont jelentős mértékben fedezhető néhány esszenciális elem iránti szükséglet.

A kapszulák napi ajánlott dóziséval például jelentős mértékben fedezhető a Cr- és Mo-igény. A Ganoderma (Reishi) 3 kapszulájában (1,2 g) lévő Cr mennyisége az NRV értékének (0,04 mg/nap/70 kg ttm.) 60%-át éri el, az Immunogold kapszula 2 kapszulájával (0,8 g) pedig a Cr NRV értékének 29%-a fedezhető (28. táblázat).

A King of Kings 2 kapszulájában (1 g) a Mo-tartalom jelentős, amely az NRV értékének (0,05 mg/nap/70 kg ttm.) 21%-át adja. A Mo azért létfontosságú nyomelem, mert

a purinanyagcserében, a xantin-oxidáz, nitrát-reduktáz és szulfid-oxidáz enzimek kofaktoraiként, továbbá a purinbázisok húgsavvá történő lebontásában vesz részt.

A gyümölcsűrítmények ajánlott dózisa alapján (3 g=1 teáskanál) a fekete áfonya a Mn NRV értékének (2 mg/70 kg ttm.) közel 30%-át fedezi (29. táblázat). Ez egyértelműen pozitív eredménynek tekinthető, mert a Mn fontos membránösszetevő, amely kedvező hatással van a vérképzésre, a szénhidrátanyagcserére, a koleszterin- és a nukleotidszintézis folyamataiban [189].

28. táblázat: A Távol-Keletről származó gyógynövényekből készült kapszulák napi ajánlott bevitelével fedezhető ásványianyagtartalom az NRV értékekhez (ajánlott mennyiség/nap/70 ttkg) képest, %-ban kifejezve

Kapszula	Ca	Cr	Cu	Fe	K	Mg	Mn	Mo	P	Zn
Ginseng ginkgo biloba	0,2	3,1	0,2	3,2	0,1	0,6	1	5,6	0,11	0,12
Ganoderma (Reishi)	0,1	60,3	2,5	3,5	0,1	0,1	2,5	1,3	0,45	0,34
Máj meridián	0,2	2,3	0,5	4,3	0,2	0,8	2,3	2,8	0,66	0,15
Kurkuma kollagén forte	0,1	2,3	0,5	1	0,3	0,4	3,4	-	0,2	0,13
Szív meridián	0,2	9,9	0,2	0,7	0,5	0,8	1,2	-	0,38	0,13
Immunogold	0,4	29,1	0,8	2,1	0,2	0,3	1,4	10,2	0,51	0,35
King of kings férfiaknak kapszula	0,4	6	0,8	6,9	0,3	0,5	1,6	20,7	0,32	0,26

29. táblázat: Gyümölcsűrítmények bevitelével fedezhető ásványianyagtartalom az NRV értékekhez képest %-ban, a napi 3 g =1 teáskanál fogyasztásával számolva (3 g/70 ttkg)

Gyümölcsűrítmény	Ca	Cr	Cu	Fe	K	Mg	Mn	Mo	P	Zn
Fekete áfonyatermés	0,5	1,9	0,1	0,6	0,72	0,4	27,9	0	0,1	0,2
Fekete ribizlitemés	0,7	0	0,1	0,7	1,2	0,3	2,9	0	0,3	0,2
Fekete bodzabogyó	0,5	0	0,1	0,5	2,2	2	1,9	0	0,8	0,2
Meggytermés	0,1	0	1,1	0,8	0,95	0,6	0,59	0	0,3	0,1
Homoktövistermés	0,1	0	0,2	0,9	1,3	0,6	1,8	0	0,5	0,2
Tőzegáfonyatermés	0,4	0	0,3	0,1	0,76	0,4	2,3	0	0,1	0,1

Végző konklúzióként elmondható, hogy a mért gyógynövény- és gyümölcskészítmények jelentős esszenciális és nem létfontosságú fémkomponenseket (Al, Sr, Ti, Ba, V) tartalmaznak. A gyógynövény és gyümölcs kivonatok napi adagjával bevihető fémkomponensek mennyiségét összevetve az NRV értékekkel azt tapasztalhatjuk, hogy egyes kapszulák és gyümölcsűrtmények fogyasztásával fedezhető a Cr-, a Mn- és a Mo-szükséglet jelentős hányada, míg a tinktúrákba kioldódó makro- és mikrofémmkomponensek NRV-fedezeti értéke nem jelentős.

A toxikusnak tartott fémkomponensek mennyisége a megengedett határértékeket nem haladta meg a szárított gyógynövényekben, a készítményekben és a gyümölcsűrtményekben. A vizsgált szárított gyógynövények, porkészítmények, étrendkiegészítők és a kivonatok tisztasági szempontból megfeleltek a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv és az Élelmiszerkönyv előírásainak, mert szennyező fémkomponenseket nem tartalmaztak a megengedett határértékek felett [176]. Mind az esszenciális, mind pedig a nem esszenciális elemek képesek átjutni a sejtmembránokon, ezáltal az emberi és az állati szervezet szerveibe kerülve sok esetben kedvező, de ugyanakkor káros, folyamatokat is előidézhetnek. A drogok és a kivonatok elemtartalmának vizsgálatával képet kaphatunk minőségükről tisztasági szempontból, míg azok kivonatokban történő meghatározása a tápérték és az esetleges terápiás hatás és kockázatok szempontjából lehet releváns.

Vizsgálataink eredményei ennek alapján felhívják a figyelmet a természetes alapanyagú készítmények elemtartalom meghatározásának jelentőségére.

5.2 Állatkísérletes vizsgálatok

5.2.1 Meggylioofilizátum-kezelés hatása a patkányszervek elemösszetételére és a redox-homeosztázisra

Eredményeink alapján a meggylioofilizátum-fogyasztás következtében a májban, a szívben és a tüdőben kialakuló elemösszetétel jelentős eltérést mutat a meggykezelésben nem részesült egészséges és kísérletesen előidézett zsírmájjas csoportokban mért értékekhez képest.

Az eredmények azt mutatják, hogy a zsírmájás állatok májában mért elemösszetétel közül az Újfehértói fürtös (M3) fogyasztása következtében alakult ki szignifikáns különbség a legtöbb mikro- és makro mennyiségű fémes és nem fémes komponensnél (18. táblázat). Megfigyelhető továbbá, hogy az M3-kiegészítés következtében zsírmájban a legtöbb fémes és nem fémes komponens (Ba, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, Ni, P, Pb, Sr, Zn) mennyisége jelentősen alacsonyabb a meggydiétában nem részesülő zsírmájás csoportban mért elemtartalmához képest. Ennek alapján úgy tűnik, hogy zsírmájban a M3 meggyfajta fogyasztása következtében a legtöbb fémkomponens ürül a májból.

Az M3-kezelés hatására szignifikánsan nagyobb koncentráció alakult ki az Al esetében, ill. jelentős eltérést tapasztaltunk a Ca-, a Fe- és a Sr-koncentrációknál zsírmájás állatokban, mely összefüggésben állhat az M3 meggyben jelenlévő jelentős mennyiségű Al-, Ca-, Fe- és Sr-koncentrációkkal.

A Fanallal (M2) kiegészített zsírdús tápot fogyasztók csoportjában a kezelés szintén hatásosnak bizonyult, mert a Ca-koncentráció szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0,05$ ANOVA Tukey post-hoc teszt) ($1,493 \pm 0,399 \mu\text{g/g}$) a csak zsírdús tápot fogyasztók csoportjában mért értékhez ($2,751 \pm 0,799 \mu\text{g/g}$) képest.

Összességében a meggyel kiegészített diéta kedvezően hatott a zsírdús tápot fogyasztó csoportokban, mert több fémes és nem fémes komponens (Ca, Cu, Fe, Li, Mg, Mn, P, Sr, Zn) koncentrációja megközelítette az egészséges kontrollcsoportban mért átlagértékeket. Megfigyelhető továbbá, hogy a Cu, Mn, Mg, P, Zn koncentrációja következetesen alacsonyabb mind a meggyliofilizátum- (M1, M2, M3) kiegészítésben, mind pedig a kezelésben nem részesült a zsírmájás egyedek májában, a kezelésben nem részesült egészséges csoportokban mért értékekhez viszonyítva. Ez az eredmény összefügg az irodalomban található korábbi tanulmány adataival, melyben azt találták, hogy a máj mikro- és makroelem metabolizmusa megváltozik a zsíros degeneráció következtében, valamint egyes mikro-fémkomponens (Cr, Mn) és makroelem (Mg, P, K) gyorsabban kiürül a májból, feltehetően a májkárosodás során felgyorsuló detoxifikáló funkciók aktiválódásának következtében [190].

A zsírmájás patkányok májában mért globális antioxidáns paraméterek (H-donor aktivitás és indukált szabadgyök-szint) eredményei alapján, a három eltérő típusú

meggyliofilizátumával (M1, M2, M3) történt kezelés hatására, pozitív tendencia figyelhető meg a rendszer antioxidáns kapacitását illetően. Az indukált szabadgyök-szint a zsírmájias kezeltknél szignifikánsan csökkent (zsírmájias+M1: $81,97 \pm 19,46$ RLU%, zsírmájias+M2: $83,95 \pm 15,32$ RLU%, zsírmájias+M3: $85,18 \pm 28,60$ RLU%) a nem kezelt zsírmájias kontrollcsoportban mért átlagértékhez (zsírmájias kontroll: 166 ± 55 RLU%) képest, míg a H-donor aktivitás magasabb az M2 és M3 meggyliofilizátummal kezelt csoportokban (zsírmájias kontroll: $38,81 \pm 16,98$ gátlás%, zsírmájias +M2: $54,71 \pm 7,79$ gátlás%, zsírmájias +M3: $64,59 \pm 15,90$ gátlás%). Mindkét paraméter az M3 meggykezelésben részesülő zsírmájias csoport esetén tért el szignifikánsan a kezelésben nem részesült zsírmájias kontrollcsoporttól, amely arra utal, hogy a meggyliofilizátum-kiegészítés hatására a zsírmájban kialakuló szabadgyök-szint mérséklődött.

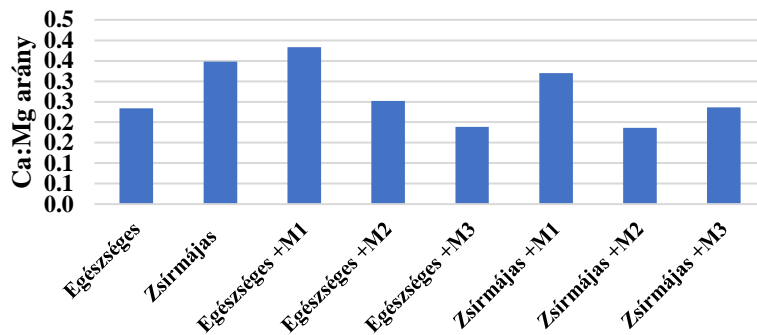
A meggykezelésben részesült egészséges kontrollcsoportok májában mért H-donor aktivitás értékei (egészséges+M1: $62,20 \pm 16,40$ gátlás%, egészséges+M2: $62,43 \pm 4,40$ gátlás%, egészséges+M3: $56,69 \pm 7,40$ gátlás%) magasabbak voltak a kezelésben nem részesült egészséges kontrollcsoportban mért átlagértékhez képest ($48,25 \pm 4,69$ gátlás%) (5. ábra). Ez az eredményünk a meggyliofilizátum-kiegészítés következtében a rendszerben megtalálható nagymennyiségű H-donor molekula jelenlétére utal. Ugyanezekben a csoportokban az RLU% átlagértékei magasabbak (egészséges+M1: $56,90 \pm 12,22$ RLU%, egészséges+M2: $60,80 \pm 18,55$ RLU%, egészséges+M3: $53,10 \pm 25,41$ RLU%) voltak a kiegészítésben nem részesült egészséges kontrollcsoportban kapott átlagértékhez ($32,13 \pm 23,75$ RLU%) képest. Ennek alapján elmondható, hogy az antioxidánsok ugyanazon mennyisége zsírmájban kedvezően hat, de az antioxidáns túlsúly az egészséges állatokban, ebben a dózisban és időintervallumban, még nem utal egyértelműen kedvező hatásra.

Az elemösszetétel és a redox-eredmények alapján megállapítható, hogy a meggy szerves beltartalmi értékei kedvező hatással vannak az elzsírosodás következtében felborult redox-homeosztázisra. A meggy antioxidáns tartalmának köszönhetően csökkent a szabad gyökök szintje, amelynek háttérében az antioxidáns védelem javulása állt a májban. A hisztológiai vizsgálatok eredményei szintén alátámasztják az előző megállapításokat, mert a 3., 4. ábrákon látható, hogy a meggyliofilizátummal történt kiegészítés visszaszorította a máj zsíros degenerációját.

Az intracelluláris Ca-szint emelkedésével aktiválódnak az immun- és gyulladásos folyamatokban jelentős szerepet játszó jelátviteli faktorok (PLC, PIP2, IP3 és DAG), amelynek következtében oxidatív stressz alakul ki. A Mg ezzel szemben gátolja az oxidatív folyamatok indukcióját a citokinek képződésének és a reaktív oxigéngyökök képződésének gátlásán keresztül.

Irodalmi adatok alapján a Ca:Mg aránya egészséges csoportok esetében általában kisebb a hiperlipidémiás csoportok értékeihez viszonyítva [191]. A patkánymájban általunk mért eredményekből látható (18. táblázat), hogy a Ca:Mg aránya a meggykezelésben részesült zsírmájjas csoportokban eltolódott a Mg javára. A zsírmájjas kontrollcsoportban ugyanis magasabb (0,348) volt, mint a meggykezelésben részesült csoportokban (egészséges+M2=0,252; egészséges+M3=0,189; zsírmájjas+M2=0,186; zsírmájjas+M3=0,237), amely értékek egészséges kontrollcsoport értékeit (0,234) közelítik (13. ábra).

A különböző típusú meggyliofilizátumok Ca-tartalma szignifikánsan eltér. A legtöbb Ca-ot és a legnagyobb Ca:Mg arányt az M3 meggyliofilizátum mintában kaptuk. Ennek ellenére az M3 meggy lifolizátumot fogyasztó egészséges és zsírmájjas csoport májában volt a legalacsonyabb, így a legkedvezőbb a Ca:Mg aránya. Megállapítható volt az eredmények alapján az is, hogy a meggyliofilizátumokban lévő Ca:Mg arány nem függ össze a májmintákban mért Ca:Mg arányokkal. A zsírmájjas csoportokban megfigyelhető tendencia viszont a Ca:Mg arányát tekintve alátámasztja a redox-paraméterek eredményét, amelyek szerint a zsírmájban kialakuló káros szabadgyökös folyamatok mérséklődtek a meggyliofilizátum-kiegészítés hatására (13. ábra).



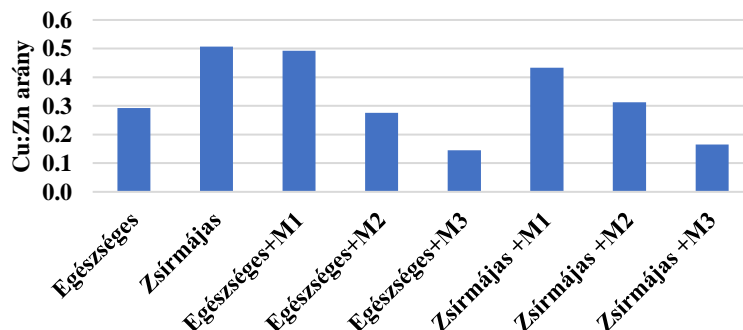
13. ábra: Patkánymáj Ca:Mg aránya meggyliofilizátum-kezelésben részesülő csoportokban; M1: ‘Pipacs 1’, M2: ‘Fanal’, M3: ‘Újfehértói fürtös’

A meggy antocianintartalmának kedvező egészségi hatása jól ismert [192-195]. Seymour és mtsai [196] rutin-laboratóriumi és antioxidáns-kapacitás vizsgálati eredményei is azt bizonyítják, hogy a különböző mennyiségű polifenolt felhalmozó meggyfajták eltérő módon hatnak zsír májban [142]. Ezt a megállapítást saját vizsgálatunk eredményei is alátámasztották, illetve kiegészítették az elemösszetétel és a redox-homeosztázis eredményeivel.

Az anyagcserefolyamatok során a salakanyagok elsősorban a májon keresztül választódnak ki. Azok a káros anyagok, amelyek a máj által nem képesek kiválasztódní a vérben cirkulálnak tovább és jutnak el a különböző szövetekbe. Ennek következtében az akkumulálódó anyagok a szervek szöveteiben is kimutathatóvá válnak.

A patkányok szívében mért elemösszetétel-eredmények alapján (19. táblázat) a meggyliofilizátummal kiegészített diétában részesült zsír májas csoportokban a Ba, a Ca, a Cu, a Li és a Mn koncentrációja egységesen alacsonyabb volt a meggykiegészítésben nem részesült zsír májas csoportban mért értékekhez képest. A szív normál pumpafunkciója szempontjából a Cu és Zn megfelelő arányának (1:4) fenntartása rövid- és hosszútávon egyaránt elengedhetetlen. Ennek hiánya hozzájárulhat a különböző (pl. dilatív, vagy hipertrófiás) kardiomiopátiák kialakulásához. Az Újfehértói fürtös (M3) fogyasztása következtében szignifikánsan csökkent a Cu-koncentráció a zsír májas állatok szívében (ami szívbetegségekben általában szignifikánsan magasabb), emellett szignifikánsan megemelkedett a Zn-koncentráció is, amellyel feltételezhetően a meggy

hatóanyagtartalmának protektív hatása magyarázható. Ez ugyanis beindítja a Zn, mint szekunder messenger által aktiválódó immunfolyamatokat [106, 197]. A jelentős Zn-mennyiség összefüggésben állhat az Újfehértói fürtös (M3) Zn-tartalmával, amely a másik két meggytípusban mért Zn-koncentrációhoz viszonyítva, noha nem szignifikánsan, de a legmagasabb volt (16. táblázat). A Zn-szupplementáció következtében általában csökken a Cu:Zn arány, ezzel együtt pedig csökken az oxidatív stressz állapot és a gyulladási válaszreakciók mértéke a vérben [198, 199]. Nagyobb Cu:Zn arány figyelhető meg zsírmájás (0,51), valamint zsírmájás és a Pipacs1 meggyfajtával (M1) kiegészített csoportban (M1:0,43), az egészséges kontrollban számított Cu:Zn arányhoz képest (0,29) (14. ábra). A Cu:Zn arány gyulladási mutató is egyben, ami szoros pozitív összefüggést mutat a CRP-, az ESR- és az IL-6 szinttel [200]. Korábbi tanulmányokban igazolták, hogy a beteg szervezet plazmájában az oxidatív stresszfolyamatában általában szignifikáns mértékben emelkedik a Cu-koncentráció a proinflammatorikus citokinek mennyiségével együtt [201, 202]. A Fanal típusú meggyliofilizátummal (M2) kiegészített zsírmájás és egészséges csoportokban az arány közel azonos (0,31, illetve 0,28) volt; az Újfehértói fürtös (M3) fogyasztásának következtében viszont a Cu:Zn arány alacsonyabb (0,17, illetve 0,14) volt a kezelésben nem részesült csoportokban kapott Cu:Zn arányhoz képest (0,29). Ebből arra következtethetünk, hogy a Fanal (M2) és az Újfehértói fürtös (M3) nagyobb mértékben képesek kompenzálni zsírmájás egyedekben a magas Cu:Zn gyulladási mutató alapján esetlegesen kialakuló gyulladási károsodásokat a szívben, amely megerősíti a meggy gyulladáscsökkentő hatását [142].



14. ábra: Meggyliofilizátum-kezelés következtében patkányszívben kialakuló Cu:Zn arány; M1: ‘Pipacs 1’, M2: ‘Fanal’, M3: ‘Újfehértói fürtös’

Az egészséges csoportokban a Pipacs1 (M1) és Fanal (M2) meggyliofilizátum-kiegészítés hatására a kontrollhoz képest a szívben és a tüdőben is tendenciózan és részben szignifikánsan megemelkedett a Mg és a Zn koncentrációja.

A Pipacs1-el (M1) kiegészített tápot fogyasztó egészséges patkánycsoportokban a Li-koncentráció a szívben és a tüdőben is nagymértékben megemelkedett az egészséges csoporthoz képest, amely összefüggésben állhat a Pipacs1-ben (M1) lévő nagyobb Li-koncentrációval (19. és 20. táblázatok). Ezzel szemben a Fanal- (M2) kiegészítés következtében a májban, a tüdőben és a szívben, az egészséges és zsírmájás csoportokban egyaránt alacsonyabb volt a Li-koncentráció a meggyliofilizátumot nem tartalmazó diétát fogyasztó csoportokban mért értékekhez képest. Emellett utalni kell arra is, hogy az eredmények az egészséges kontrollcsoportot közelítik [203]. Az Újfehértói fürtös (M3) meggyliofilizátum fogyasztása következtében a Cu, a Fe, a Mg, a Mn, és a Li koncentrációja a zsírmájás egyedek szívében az egészséges kontrollcsoportban mért elemösszetétel mennyiségét közelítik, amely a meggyliofilizátum kedvező hatására utal kísérletesen előidézett zsírmájban. Az Al koncentrációja a meggyliofilizátum-kiegészítésben részesült egészséges csoportok szívében és tüdejében alacsonyabb volt az egészséges kontrollértékhez képest [204].

Az egészséges táplálkozás szempontjából jelentős a megfelelő növény, illetve növényfajta kiválasztása. A meggy, különösen a vad típushoz közelálló fajták, beltartalmi értékei (polifenoltartalma és elemösszetétele) jelentős mértékben befolyásolják a különböző szövetek redox-homeosztázisát és elemösszetételét [37]. A három meggyfajtával kezelt zsírmájás patkányok egyes szerveiben mért elemösszetételben szignifikáns különbségek alakultak ki a csak zsírdús tápot fogyasztó csoporthoz képest, míg az egészséges csoportokban nem látható ugyanez a tendencia. A meggyliofilizátum és a patkányszervek elemösszetétele közötti összefüggések statisztikai analízise során nem kaptunk szignifikáns ($p < 0,05$) korrelációt.

Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a különböző meggyfajták, mint általános táplálkozási faktorok, fogyasztásának hatására megváltozik a máj, a szív és a tüdő elemösszetétele mind az egészséges, mind pedig a zsírmájás egyedekben. Mindhárom

meggytípus jelentős mennyiségben tartalmaz a táplálkozás szempontjából esszenciálisnak számító fémkomponensek mellett nem esszenciális fémes és nem fémes komponenseket is, amelyek tendenciózusan szintén megjelennek a szervekben. Ennek alapján joggal feltételezhetjük, hogy a meggyfajták elemösszetétele mellett azok polifenoltartalma is befolyásolhatja a fémvegyületek felszívódásának és a szövetekbe történő beépülésének mértékét [142].

Az eredmények alapján azt is megállapíthatjuk, hogy a szervek különbözőképpen veszik fel a keringésből a fémionokat mind az egészséges, mind a zsírmájú egyedekben. A témakör további vizsgálata különösen fontos lehet a fémkomponensek felhalmozódásával járó betegségek (porfíria cutanea tarda, Wilson kór, stb.) esetében, illetve a fémionpótlást igénylő kórképek kezelésekor, a táplálkozási szokások figyelembevételével.

Összességében az is elmondható, hogy a vizsgált meggyfajták természetes hatóanyagainak a kísérletben alkalmazott dózisa nem bizonyult ártalmasnak a patkányok szervezetre. Ezek a kutatási eredmények támogatják azt az elképzelést, amely szerint a helyes táplálkozás csökkentheti a zsírmáj során jelentkező tüneteket, amelyek háttérben szabadgyökös reakciók is igazolhatók.

5.2.2 *Sylibum marianum* magolaj és préselvény hatása a mikotoxinnal szennyezett tápot fogyasztó kacsák májának elemösszetételére és redox-homeosztázisára

A mikotoxinok, mint például a DON és a ZEA, citotoxikus hatású vegyületek, amelyek a szervezetben oxidatív stressz-, lipidperoxidációs, és a tumorképződését elősegítő folyamatokat (MDA, 4-HNE termelődést) indukál. A szervezetben kialakuló oxidatív stressz összefügg az elemösszetétel megváltozásával, ezért kacsák májában a mikotoxinnal szennyezett táp és a *Sylibum marianum* magolaj és préselvény fogyasztásának következtében kialakuló redox-homeosztázist, valamint elemösszetétel és fémkomponens mennyiségének alakulását vizsgáltuk.

A 47 napig tartó kezelést követően a kacsamájából mért redox-paraméterek és az elemösszetétel eredményei alapján a mikotoxinnal szennyezett kacsatáphoz adott SM-kivonat fogyasztásának következtében jelentős, esetenként szignifikáns különbségek alakultak ki a csoportok között a kacsák májában mind az elemösszetételben (Al, Fe, Mg,

Mn, Zn), mind pedig a redox-paraméterekben (23. és 24. táblázat). Pozitív eltérés figyelhető meg az SM-kiegészített takarmányt fogyasztó csoportok és a MT csoport között. A szabad SH-csoport koncentráció és a H-donor aktivitás az SM-kiegészített tápot fogyasztó csoportban szignifikánsan magasabb volt a csak mikotoxinnal szennyezett tápot fogyasztó csoporthoz képest (MT). Az eredmények az SM-kiegészített csoportban jobb redox-állapotot tükröznek, amelynek alapján arra következtethetünk, hogy fiziológias körülmények között az intracelluláris környezet erősen redukált, mert a reverzibilis folyamatok egyensúlya a szulfhidril-csoportok és más redukáló komponensek irányába tolódik el.

A kacsák takarmányaiból mért indukált szabadgyök-szint (22. táblázat) a MT+SM2 takarmányban volt a legalacsonyabb ($RLU\%=29,65\pm 4,62$), ami a takarmány jó antioxidáns tulajdonságára utal. Ez az eredmény jól korrelál a MT+SM2 csoport májában mért indukált szabadgyök-szinttel, mert ebben a csoportban szignifikánsan alacsonyabb értéket ($RLU\%=0,69\pm 0,29$) kaptunk összevetve a MT csoporttal ($RLU\%=1,24\pm 0,57$). Szintén a MT+SM2 csoport májában kaptuk a legjobb redukálóképesség és szignifikánsan magasabb SH-csoport eredményt (24. táblázat), amely az SM-kiegészítésnek köszönhetően szintén kedvező redox-állapotra utal. A májban mért indukált szabadgyök-szint eredményei jól korrelálnak a H-donor aktivitással, a redukálóképességgel, valamint a szabad SH-csoport eredményeivel a MT+SM1 és a MT+SM2 csoportokban, amely egyértelműen jobb szabadgyökfogó-kapacitásra utal mind az SM olaj, mind pedig a SM préselvény fogyasztásának következtében.

A dién-konjugátum és az indukált lipidperoxidáció következtében képződő malondialdehid koncentráció (MDA) eredményeiben szintén megfigyelhetők az SM-kezelt csoportok és a mikotoxinnal terhelt csoport (MT) közötti szignifikáns eltérések. Ez részben az eltérő összetételű tápok fogyasztásának következtében a májban lezajló lipidmetabolizmus bizonyos eltérésére utal. A lipid peroxidációs paraméterek értékei általában megemelkednek a mikotoxinok által indukált oxidatív folyamatok következtében kialakuló májsejtkárosodásnak köszönhetően [205]. Azonban, a szakirodalomban ellentmondásos eredményeket találhatunk a mikotoxin szennyezés által a szervezetben kialakuló májkárosodással kapcsolatosan, a mikotoxinterhelés időtartamától és dózistól függően [206].

Szignifikánsan nagyobb értékeket kaptunk a lipidperoxidációt jellemző paraméterekre (dién-konjugátum és MDA) az SM-el kiegészített tápot fogyasztó csoportok májmintáiban (dién-konjugátum: MT+SM1: $0,33\pm 0,07$ A234, MT+SM2: $0,29\pm 0,09$ A234, MDA: MT+SM1: $3,33\pm 0,67$ nmol/mg, MT+SM2: $1,20\pm 0,18$ nmol/mg), a kiegészítésben nem részesülő MT csoporthoz viszonyítva (dién-konjugátum: MT: $0,18\pm 0,04$ nmol/mg, MDA: MT: $0,93\pm 0,13$ nmol/mg). Egy korábbi, szintén kacsákkal végzett kísérletünkben megállapítottuk, hogy a DON és ZEA-val szennyezett táp fogyasztása következtében SM kiegészítés mellett az MDA és a dién-konjugátum szintje meghaladta a SM kiegészítésben nem részesülő, mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó csoportban mért értékeket, és azok a kontroll értékét közelítették. Emellett megfigyelhető, hogy az MT csoport májhomogenizátumában mért lipidperoxidációs paraméterek értékei (dién-konjugátum: $0,18\pm 0,04$ nmol/mg, MDA: $0,93\pm 0,13$ nmol/mg) alacsonyabbak az irodalomban mért kontrollcsoport (dién-konjugátum: $0,2\pm 0,07$ nmol/mg, MDA: $16,86\pm 0,49$ nmol/mg) értékeinél [207]. Irodalmi adatok alátámasztják, hogy dózistól és expozíciós időtől függően a szervezetbe kerülő mikotoxinok oxidatív stresszfolyamatokat indukálnak, amelynek következtében a szervezet enzimatisz antioxiidáns rendszere aktiválódik, melynek hatására csökken a lipidperoxidáció, valamint az indukált szabadgyök-szint májban [206, 208].

Az SM-kiegészítésben részesült csoportok májában kiemelkedően jó szabad-SH csoport, redukálóképesség és alacsony szabadgyök-szintet mértünk (24. táblázat) összehasonlítva az MT csoportban mért értékekkel, mely az irodalmi adatokkal összefüggésben emelkedettebb antioxiidáns vegyületek jelenlétére utal. Továbbá, az is megfigyelhető, hogy eredményeinkben, az antioxiidáns-kiegészítésben nem részesült mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó egyedekben a szabad-SH csoport jelentősen magasabb értéket mutatott ($0,70\pm 0,05$ nmol/mg), az irodalomban szintén kacsamájból mért kontrollcsoport ($0,41\pm 0,04$ nmol/mg) értékénél. Ez az eredmény alátámasztja azt a feltételezést, hogy a mikotoxin terhelés által a májban kiváltott oxidatív stresszfolyamatok következtében olyan endogén antioxiidáns enzimek (pl.: glutation-redox rendszer) aktiválódnak, amelyek képesek mérsékelni a lipidperoxidációs és szabadgyökös folyamatokat [207]. A szabad-SH csoport, a redukálóképesség és az alacsony szabadgyök-szint eredmények alapján feltételezhetjük, hogy a máriatövis-kiegészítés a máj antioxiidáns

válaszát javította, mert redukáltabb környezet alakult ki a májban. Irodalomból ismeretes, hogy a máriatövis fogyasztásával fokozható a máj antioxidáns védekezőképessége annak lipidperoxidációt gátló és hepatoprotektív antioxidáns hatóanyagainak (szilibinin, silimarin és szilikrisztin) köszönhetően [209].

Eredményeinkből megállapítható, hogy az SM-kiegészített mikotoxinnal szennyezett takarmány fogyasztása során a máj antioxidáns rendszere képes volt mérsékelni a mikotoxinok által generált peroxidatív folyamatokat, részben az alkalmazott SM-dózisok hatására. Továbbá, a rövidtávú mikotoxin terhelés okozta szabadgyök-károsodás mérséklődik a májban megtalálható endogén antioxidáns enzimek aktivitása révén.

Az egyes csoportok májában mért redox eredmények közötti különbségek jól korrelálnak az elemösszetételben mért különbségekkel. A két különböző SM-kombinációval kiegészített és mikotoxinnal szennyezett takarmány fogyasztása következtében jelentősen megváltozott a kacsák májának elemösszetétele a MT csoporthoz képest. Irodalmi adatok alátámasztják, hogy az oxidatív stresszel terhelt szervezet fém-anyagcseréje különbözik az egészséges szervezetben mérhető elemösszetételtől [210]. A takarmányokban mért elemösszetétel között nem volt szignifikáns különbség (21. táblázat), ami arra utal, hogy a kacsamájban mért redox-paraméterek és fémkomponensek közötti eltérések a táp szerves hatóanyagtartalmának és antioxidáns tulajdonságának tudható be.

Az SM-kiegészített diétát fogyasztó csoportokban néhány makro- és mikrofémmkomponens koncentrációja magasabb (Ca, Fe, Mg, Zn) volt az MT csoportban mért értékekhez képest. A táplálkozási szempontból nem létfontosságú Al viszont alacsonyabb volt, tehát feltételezhetően az kiürült májból a SM-kiegészítés hatására. Egy korábbi vizsgálatban megállapították, hogy az atherogén csoportban mért mikroelem (Zn, Cu, Mn) szintje alacsonyabb, ugyanakkor az egészség szempontjából nem létfontosságú fémkomponensek (Al, Cd, Pb, V) koncentrációja magasabb volt az egészséges csoportban mért értékekhez képest. Feltehetően tehát, a beteg májból az esszenciálisnak számító mikrofémmkomponensek gyorsabban ürülnek, míg a nem létfontosságú fémkomponensek esetében akkumuláció figyelhető meg [97].

A Mn-vegyületek a szervezetben létfontosságú szerepet töltenek be, mert antioxidáns enzimalkotóként (MnSOD) az immunrendszer védelmében játszik fontos

szerepet. A MT csoportban a Mn-koncentráció és a redukálóképesség is alacsonyabb volt az SM-kezelt csoportok értékeihez viszonyítva, amely gyengébb antioxidáns kapacitásra és csökkent MnSOD aktivitására utalhat [100]. Továbbá, a MT csoportban a redukálóképesség és a Mn-tartalom között szignifikáns ($r=+0,8214$) ($p<0,05$) korrelációt találtunk a nem-parametrikus Spearman rangsor korreláció alkalmazásával. Végső konklúzióként tehát elmondható, hogy a SM-kiegészített mikotoxinnal szennyezett kukorica alapú takarmány fogyasztása következtében kialakult redox-állapot pozitív tendenciát mutat a mikotoxin szennyezés okozta oxidatív károsodással szemben kacsamájban. Eredményeink alapján az SM-ben lévő bioaktív hatóanyagok protektív hatást fejtenek ki a májra a kis koncentrációban jelenlévő mikotoxinok ellen, mert indukálhatják a természetes antioxidáns védelmet, melyet a kórszövettani eredmények is alátámasztanak (6. és 7. ábrák). Egy korábbi tanulmányban kimutatták, hogy broiler csirkében a SM hatóanyagai javították az immunrendszer működését aflatoxin B1 terhelés okozta károsító hatásokkal szemben, valamint az SM-kiegészítés a csirkék növekedését is elősegítette [211].

Az általunk elvégzett vizsgálat példáján képet kaphatunk egy, a mikotoxin-terhelés mellett alkalmazott természetes bioaktív hatóanyag elfogyasztása következtében a májban kialakuló elemösszetétel és redox-homeosztázis változásairól. Az állati és a növényi eredetű élelmiszerek minőségének védelmére hozott intézkedések nagymértékben befolyásolhatják az ember egészségét a táplálékláncon keresztül. A mikotoxinokkal szennyezett növényi és állati eredetű táplálékok fogyasztásával az emberi szervezetben oxidatív stresszfolyamatok indukálódhatnak, amelyek negatívan befolyásolják az egészséget. A nagymértékű mikotoxin-terhelés az antioxidáns enzimrendszer károsítása során a fémkomponensek metabolizmusát és az általuk szabályozott enzimfolyamatokat is negatívan befolyásolja.

Ebből kiindulva a jövőben szükséges volna nagyobb figyelmet fordítani az élelmiszerminőség megóvásával kapcsolatos intézkedések betartására.

5.3 Humán tanulmány

5.3.1 D₃-vitamin-kezelés hatására kialakuló elemösszetétel és redox-homeosztázis változás prosztatatarákos betegekben

Az eredmények értékelése során a D₃-vitaminnal kezelt csoportok eritrocitájában magasabb Ca-koncentrációt mértünk a D₃-vitamin-kezelésben nem részesülő csoportokban mért értékekhez képest (27. táblázat). Szignifikáns különbséget találtunk a D₃-vitaminnal kezelt betegkontroll-csoportban ($D_3+BK=4,322\pm 0,993 \mu\text{g/g}$), 100 nmol/l körüli 25-(OH) D₃-vitamin szérumszint esetében a kezelésben nem részesülő betegkontroll-csoportban ($BK=2,840\pm 2,361 \mu\text{g/g}$) mért értékhez képest. A többi csoportban látható nagy egyedi varianca feltehetően a betegek eltérő étkezési szokásaival magyarázható. Ez az eredmény felhívja a figyelmet az egészséges szervezetben a Ca-felhalmozódás lehetőségére nagyobb dózisú (>5 $\mu\text{g} = 200 \text{ IU} / \text{nap}$ (NRV)) D-vitamin-bevitel esetén. A D₃-vitamin-túladagolás káros következményeinek egyike a hiperkalcémia. A megnövekedett Ca-szint viszont növeli a prosztatatarák kockázatát, amely egészséges egyének esetében kedvezőtlen [212].

Az Pb-koncentráció általában magasabb volt a D₃-vitamin-kiegészítésben részesülők esetén a kezelésben nem részesülő csoportok értékeinél. A különbség szignifikáns (volt a D₃-vitaminnal kezelt rákos csoportban ($1,360\pm 0,780 \mu\text{g/g}$) az MKPR csoporthoz képest ($0,131\pm 0,053 \mu\text{g/g}$). Korábbi tanulmányok is megerősítették, hogy a prosztatatarák korai és előrehaladott stádiumában különböző szennyező fémkomponensek képesek felhalmozódni [213], amelyet eredményeink alapján a D₃-vitamin-kezelés is elősegíthet [214].

A Ca és Pb metabolizmusa [215-217] számos ponton összefügg, mert mindkettő ugyanazon kalcium-kötő helyekért verseng. Irodalmi adatok alapján az Pb nagyobb affinitással képes a Ca kötő fehérjékhez kötődni, ezért akár kis mennyiségű Pb is képes beépülni a szervezet különböző helyeire a Ca helyett [218].

A D₃-vitamin-kezelésben nem részesülő, magas kockázatú prosztatatarákos betegek csoportjában magasabb Cu-koncentrációt ($0,080\pm 0,042 \mu\text{g/g}$), de alacsonyabb Fe- ($24,81\pm 5,90 \mu\text{g/g}$), és Zn-szintet ($0,307\pm 0,132 \mu\text{g/g}$) mértünk a betegkontroll-csoport értékeihez képest ($0,054\pm 0,048 \mu\text{g/g}$, $29,01\pm 4,92 \mu\text{g/g}$, illetve $0,372\pm 0,082 \mu\text{g/g}$). Ezek az eredmények több prosztatatarákos beteget vizsgáló tanulmány adataival is hasonlóságot mutatnak, amelyek alátámasztják, hogy a prosztatatarákos betegek vérének elemösszetétele

különbözik az egészségesektől, különös tekintettel az átmeneti-fémekre [219, 220]. Néhány esszenciális átmeneti fémiont tartalmazó vegyület (Co, Cu és Fe) felhalmozódása receptor és enzim funkciók (pl. tirozin-kinázok) aktivitásának csökkenését okozhatják, valamint kedvezőtlenül befolyásolják egyes szignálmolekulák (EGF, PDGF, VEGF, NF- κ B, AP-1, p53, NFAT és HIF-1) működését is [221]. Számos betegséggel kapcsolatos kísérlet és klinikai vizsgálat alapján mind a szabad gyökök mind az antioxidánsok szintje különbözik a normál stádiumtól. A daganatos betegek redox-homeosztázisa általában szignifikánsan eltér az egészséges egyénekétől, mert a szervezet szabad gyökök elleni védekező képessége alacsonyabb az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Kivéve a metasztázis végső szakaszában, melyben szignifikánsan megemelkednek az antioxidáns védekezésre utaló paraméterek [222].

Az irodalmi adatokhoz hasonlóan magasabb Fe-koncentrációt mértünk a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban, mind a beteg kontrollokban (D₃+BK), mind a magaskockázatú rákosokban (D₃+MKPR) és a rákos csoportokban (D₃+PR) egyaránt a kezelésben nem részesült csoportokhoz képest (BK és MKPR). Ennek háttérében feltehetően az áll, hogy irodalmi adatok alapján a D₃-vitamin részt vesz a Fe eritrocitákba történő beépülésében [223]. Az eritrocitákban mért eredményeink alapján látható, hogy a kezelés elősegítette a Fe felszívódását, amely eljutott az eritrocitákba. Ennek ellenére a rutinlaboratóriumi paraméterek értékelése során nem tapasztaltunk hemoglobinszint emelkedést.

A Zn anyagcseréje is meghatározó prosztatatarákban. Eredményeink alapján látható, hogy a D₃-vitaminnal kezelt D₃+BK, D₃+MKPR és D₃+PR csoportokban egységesen magasabb volt a Zn-koncentráció, a magaskockázatú prosztatatarákos csoportban (MKPR) és a betegkontrollban mért (BK) értékhez képest. Ismeretes, hogy a daganatos prosztatasejtekben a Zn koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, mint a rákkal nem diagnosztizált csoportban mért értékek [224-226], valamint a Zn-koncentráció csökkenése prosztatatarákban korrelál a Gleason-pontszám emelkedésével [227]. Eredményeink alapján a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban jól látható a Zn-szint emelkedése, amely a D-vitamin pozitív hatására utal prosztatatarákos betegekben (27.táblázat).

A Cr szintjét elemezve (27. táblázat) megfigyelhető, hogy a D₃-vitaminnal kezelt csoportokban (D₃+BK, D₃+MKPR, D₃+PR) szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb a Cr-koncentráció ($0,101 \pm 0,056 \mu\text{g/g}$, $0,097 \pm 0,025 \mu\text{g/g}$, $0,097 \pm 0,038 \mu\text{g/g}$), a kezelésben nem részesült csoportokhoz (BK, MKPR) viszonyítva ($0,044 \pm 0,029 \mu\text{g/g}$, $0,026 \pm 0,015 \mu\text{g/g}$). Az irodalomban kevesen számolnak be a Cr prosztatatarákban vagy a D₃-vitamin anyagcserében betöltött szerepéről. Ismeretes azonban, hogy a Cr a glükóz anyagcserében játszik fontos szerepet a kis molekulatömegű Cr-kötő fehérjén keresztül (LMWCr) [228]. Korábbi tanulmányokban az is megállapításra került, hogy a glükóz hatására indukálódik a sejtproliferáció prosztatatarákban [229], ezért eredményeink további kérdéseket vetnek fel a szénhidrát-anyagcsere és a Cr kölcsönhatásának szerepéről prosztatatarákban, D₃-vitamin-kezelés mellett.

Eredményeinkben látható néhány további fémkomponens is, amelyek koncentrációja a csoportok között nem különbözött szignifikánsan, ám a tendenciózus eltérések is értékes információt hordoznak. A Mg szintje például magasabb a D₃+BK, D₃+MKPR és D₃+PR csoportokban. Ez az eredmény jól korrelál azokkal az irodalmi adatokkal, amelyek szerint a D₃-vitamin-kiegészítés facilitálja a Mg-felszívódást [230]. Mindezen eredmények ellenére a Mg prosztatatarákban betöltött szerepének pontosabb meghatározásához további vizsgálatok szükségesek.

A betegség előrehaladott állapotában előfordulhat a Ni felhalmozódásának veszélye is, mely a D₃-vitamin-kezelésben részesülő csoportokban nem jellemző. Eredményeink alapján látható, hogy a D₃-vitamin-kezelésben nem részesült magas kockázatú prosztatatarákosok csoportjában (MKPR) a Ni-koncentráció kiugróan magas ($0,461 \pm 0,500 \mu\text{g/g}$), míg a Fe szintje jelentősen alacsonyabb volt a többi csoportban mért értékhez képest. Ezzel szemben a D₃-vitamin-kezelésben részesülő csoportokban ennek ellenkezője volt tapasztalható. A Ni szerepe prosztatatarákban és a D-vitamin-anyagcserében még nem tisztázott. Irodalmi adatokból azonban ismeretes, hogy a Fe és a Ni egymás antagonistái, amelyben a Ni kompetitív módon verseng a Fe kötőhelyeiért [231]. Eredményeink alapján a D₃-vitamin és a Ni metabolizmusában lehet valamilyen pozitív kölcsönhatás, mert megfigyelhető, hogy a D₃-vitamin-kezelésben részesült betegcsoportokban a Ni-koncentráció a kontrollértékeket közelíti.

A D₃-vitamin-kezelés következtében az eritrocitában tendenciózusan alacsonyabb Li-koncentrációt mértünk, a kezelésben nem részesült csoportok értékeivel összehasonlítva. Noha nem kaptunk a csoportok között szignifikáns eltérést, de ez az eredmény a D₃-vitamin rendszeres, nagy dózisban történő fogyasztásának veszélyes mellékhatása lehet mind egészséges mind pedig beteg szervezetben. A Li-hiány ugyanis ideggyengeséget okoz, de az irodalomban a Li prosztatarákban betöltött szerepéről nem áll rendelkezésre elegendő adat. Potenciális rákellenes szerepét a glikogén-szintáz-kináz-3 (GSK-3) gátlásán keresztül fejti ki, aminek aktivációja a prosztatarák progressziójával is együtt jár [232].

A PSA (26. táblázat) tumormarker átlageredményei alapján látható, hogy a D₃-vitaminnal kezelt betegcsoportokban az érték alacsonyabb (D₃+BK: 0,75±0,40, D₃+MKPR: 5,68±1,11, D₃+PR: 1,40±2,44) a kezelésben nem részesült csoportokban mért értékekhez képest (BK: 1,11±0,45, MKPR: 13,0±5,4). A PSA a prosztata mirigyhám sejtjeiben termelődő enzimfehérje, amely az egészséges egyénekben is termelődik, de kóros állapotban termelődése és vérszintje jóval meghaladhatja az egészségesekben mérhető határértékeket. Az eredményekből az is észrevehető, hogy a szérumban mért D-vitamin szintje a PSA értékekkel ellentétesen korrelál, amely a D₃-vitamin-kezelés kedvező hatására utal. A D-vitamin-szint tendenciájával (26. táblázat) jól korrelál a plazmában mért indukált szabadgyök-szint is (8. ábra), amely szerint a D₃-vitamin-kiegészítésben részesült betegcsoportok (D₃+BK; D₃+MKPR; D₃+PR) RLU% átlagértékei alacsonyabbak (RLU% plazma: 105±122, 71±40; 71±49), a H-donor aktivitás pedig magasabb (plazma: 72,0±4,2; 75,5±12,5, 69,2±9,9) volt a kezelésben nem részesült csoportokban (BK; MKPR) mért átlagértékekhez (RLU% plazma: 144±157, 217±179; H-donor aktivitás plazma: 63,6±12,5, 62,8±14,0) viszonyítva. A redox-paraméterek érzékeny és pontos adatokat szolgáltatnak az egyén redox állapotáról, valamint információt nyújtanak a beteg szabadgyök és antioxidáns egyensúlyáról.

A PSA szignifikáns csökkenése és a redox-paraméterek kedvező eredményei alapján valószínűsíthető a D₃-vitamin antioxidáns rendszerre gyakorolt kedvező hatása, továbbá feltételezhető a D₃-vitamin-kezelés potenciális gyulladáscsökkentő szerepe. A különbség szemmel láthatóan nagyobb a D₃-vitaminnal kezelt magas kockázatú rákos csoportban (D₃+MKPR). Az irodalomban a D₃-vitamin oxidatív stressz ellenes pozitív hatását már

bizonyították a SOD-aktivitás növekedésén, valamint az oxidatív és nitrozatív stressz faktorok által beindított káros folyamatok mérséklésén keresztül [233]. A D₃-vitaminnal kezelt csoportok plazmájában mért nagyobb antioxidáns kapacitás alapján úgy tűnik, hogy a D₃-vitamin-kezelés hozzájárulhat a redox-homeosztázis egyensúlyának visszaállításához, amely pozitív befolyással lehet a rák progressziója ellen.

A prosztatarákos betegek eritrocitáiban a D₃-vitamin-kezelés kedvező hatással volt az esszenciális fémkomponensek (Ca, Co, Cr, Mn, Mg, Ni és Zn) metabolizmusára, mivel koncentrációjuk a kontroll értékét közelítették. Ugyanakkor, a D₃-vitamin-kezelés következtében a prosztatarákos betegekben kialakuló Li-hiány lehetősége további vizsgálatot igényel.

Az eritrocitákat érő szabadgyök-terhelés feltételezhetően összefüggésben áll az elemösszetétellel. Az eritrocitából mért eredmények alapján, azokban a csoportokban kaptunk magasabb indukált szabadgyök-szintet (9. ábra), amelyekben a Fe, Cr és Pb-koncentrációja is magasabb (D₃+BK, D₃+MKPR, D₃+PR). Az átmenetifémek és szennyező ásványi anyag komponensek emelkedett koncentrációja által az eritrocitában kiváltott oxidatív stressz a Fenton-és Fenton-típusú reakciók aktiválódásán keresztül valósul meg [234]. A Fe/hemoglobin aránya azokban a csoportokban emelkedett meg, ahol az indukált szabadgyök-szint az eritrocitában magasabb volt (D₃+BK, D₃+MKPR, D₃+PR). Ennek alapján ezekben a csoportokban kisebb szabadgyökfogó kapacitásra következtethetünk.

Az elemösszetétel- és a redox-paraméterek eredményei alapján jelentős különbségek alakultak ki a csoportok között a D₃-vitamin-kezelés következtében, melynek alapján feltételezhetjük, hogy a D₃-vitamin rendszeres kontrollált bevitele befolyással van a szervezet elemösszetételére és a redox-homeosztázisra a betegek szervezetében. A fém- és a redox-homeosztázis szoros kölcsönhatásban van egymással ezért, ha az elemösszetétel megváltozik a redox-homeosztázisban is változás következik be, annak ellenére, hogy a D₃-vitamin nem közvetlen antioxidánsként funkcionál. A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a D₃-vitamin alapvető szerepet játszik a prosztatarákosokban lezajló makro- és mikro-fémek és nem fémek komponensek metabolizmusában. Ennek következtében a kialakuló elemösszetétel hatással lehet a rákos folyamat kimenetelére, bár arra vonatkozóan nem adnak egyértelmű magyarázatot.

Szükséges figyelembe venni néhány foglalkozási megbetegedésben szenvedőnél, hogy a D₃-vitamin-kezelés során Pb halmozódik fel. A D₃-vitamin-kezelés következtében a csoportokban mért paraméterek értékei között kialakult különbségek alapján felvetődhet a kérdés a D₃-vitamin jelenlegi utasítások szerinti tartós szedésének mértékéről.

Vizsgálatunk eredményei újabb lépést jelenthetnek a prosztaták megfelelő időben történő felismeréséhez. Emellett segítséget nyújthat abban, hogy különbséget lehessen tenni az alacsony és a magas kockázatú rákosok csoportjai között a betegség progressziójában. Ehhez azonban további átfogó vizsgálatokra lenne szükség a D-vitamin eritrocita elemösszetételére kifejtett hatásának megértéséhez prosztatata adenokarcinómában.

6 KÖVETKEZTETÉSEK

Munkám során összefüggéseket találtam a növényi-, állati- és humán szervezetekben az elemösszetétel és a redox-homeosztázis viszonylatában.

Vizsgálataim eredményei hozzásegítenek a gyógynövények, gyümölcsök, és kivonataik, valamint az étrendkiegészítők élettani, egészségmegőrző szerepének feltárásához, valamint az adjuváns terápiában történő biztonságos alkalmazásukhoz.

1. Megállapítottam, hogy a nagymennyiségű Cu-tartalom negatívan befolyásolja néhány gyógynövény- és gyümölcskészítmény antioxidáns tulajdonságát kis koncentrációkban.
2. Igazoltam, hogy a pecsétviaszgomba, a kínai hernyógomba és a csüdfügyökér őrleményt tartalmazó, a Távol-keletről származó étrendkiegészítő készítmények, valamint a fekete áfonya gyümölcssűrítmény napi ajánlott dózisének bevitelével a napi szükségleti érték bizonyos elemekre (Cr, Mn, Mo) meghaladja a 10%-ot, így jelentős ásványianyagforrásnak tekinthetők.
3. Állatkísérletben bebizonyítottam, hogy az alkalmazott meggyliofilizátum beltartalmi értékei (polifenoljai, elemösszetétele) különbözőképpen befolyásolják az egészséges és zsírdús tápot fogyasztó állatok szöveteiben mért elemösszetételt és redox-homeosztázist.
4. Állatkísérletben igazoltam, hogy az alkalmazott meggyliofilizátum beltartalmi paraméterei (polifenoljai, elemtartalma) valamint antioxidáns hatása képes mérsékelni patkányok zsírmájában kialakult károsodásokat, ugyanakkor egészséges állatokban az antioxidáns túlsúly átmenetileg visszaszorítja az endogén antioxidáns rendszer aktivitását.
5. Megállapítottam, hogy a meggyliofilizátum-kezelés következtében patkánymájában kialakuló Ca:Mg arány tendenciózus eltolódása a kisebb értékek felé a zsírmáj szabadgyök-szint csökkenésével korrelál.
6. Igazoltam, hogy zsírmájás állatok szívében a meggyliofilizátum-kezelés következtében csökkent a Cu:Zn arány és közelíti az egészséges kontroll értékét.
7. Megállapítottam, hogy a *Silybum marianum* magolajjal és préselménnyel kiegészített mikotoxinnal szennyezett táp fogyasztásának következtében a kacsák májában mérséklődik a mikotoxin-terhelés hatására kialakuló szöveti károsodás. A *Silybum marianum* magolaj és préselmény hatóanyagai pozitívan befolyásolják a máj fém- és redox-homeosztázisát.

8. Megállapítottam, hogy a D₃-vitamin-kiegészítés javítja a prosztatárakos betegek plazmafrakcióiban mérhető redox-státuszt, és kedvezően hat eritrocitákban a legfontosabb esszenciális fémkomponensek (Ca, Co, Cr, Mn, Mg, Ni és Zn) metabolizmusára is. Ugyanakkor a hosszútávú D₃-vitamin-kezelés a Fe és az Pb felhalmozódását okozza eritrocitában, ami terápiás megfontolást igényel.

7 ÖSSZEFOGLALÁS

Értekezésemben a növényi-, állati- és humán szervezetekben megjelenő elemösszetételt, antioxidáns tulajdonságot, illetve a redox-homeosztázist vizsgáltam.

A növényi eredetű mintákat kiterjedt vizsgálatnak vettem alá az elemösszetétel, a hatóanyagtartalmuk, valamint az antioxidáns tulajdonságaik meghatározásával. Megállapítottam, hogy a gyógynövény- és a gyümölcskészítmények egyaránt jó antioxidáns kapacitást mutatnak, azonban a készítmények szabadgyökfogó-képességére a szerves hatóanyagtartalom mellett azok elemösszetétele is hatással van, mert a nagymennyiségű Cu-tartalom negatívan befolyásolja a gyógynövény- és gyümölcskészítmények antioxidáns tulajdonságát. Összességében megállapítottam, hogy a növényi anyagok és kivonataik szerves hatóanyagtartalmának, antioxidáns tulajdonságának és elemösszetételének együttes vizsgálata fontos lenne a táplálkozási érték és a hatásosság megállapításakor.

Patkánykísérletben zsírmájban a meggylioofilizátum kedvező hatását igazoltam. Az elzsírosodás következtében felborult redox-homeosztázist és a májsejtek károsodását a meggylioofilizátum-kezelés képes visszaszorítani, amelyet a redox-paraméterek mellett az elemösszetételben tapasztalt szignifikáns eltérések, valamint a hisztológiai eredmények is igazolnak. Megállapítottam, hogy a meggylioofilizátum jelentős mértékben befolyásolta az elemösszetételt és a redox-homeosztázist egészséges és zsírmájjas egyedek különböző szöveteiben. Egy további állatkísérletben igazoltam, hogy a *Silybum marianum* magolaj és préselvény mikotoxinnal szennyezett tápba keverve pozitívan befolyásolja a kacsamáj elemösszetételét és redox-homeosztázisát, mert mérsékelte a mikotoxin-szennyezés által előidézett szöveti károsodást, amely megfigyeléseket a hisztológiai eredmények is alátámasztják.

Humán vizsgálatban 3 évig tartó, szigorú orvosi kontroll mellett történő D₃-vitamin-kezelés következtében kialakuló elemösszetételt és redox-homeosztázist vizsgáltam különböző stádiumú prosztatarákos betegekben. A plazmában és az eritrocitában végzett vizsgálatok alapján a D₃-vitamin-kezelés hatására kedvező elemösszetétel és redox-homeosztázis igazolható. Az is megállapítást nyert azonban, hogy a hosszútávú D₃-vitamin-kezelés elősegítheti a Fe és Pb nagyobb mértékű felhalmozódását az eritrocitában, amely megemelheti az eritrocitákat érő szabadgyökterhelést.

8 SUMMARY

In my dissertation, I investigated the metal element content, the antioxidant properties, and the redox homeostasis in the plant, animal, and human organism.

Samples of plant origin were subjected to a complex test to determine their metal ion and bioactive compounds (polyphenols, Vitamin-C), as well as their antioxidant properties. As a result, I have found that both herbal and fruit preparations have good antioxidant capacity, however, their free radical scavenging capacity is presumably affected by their metal content. The high Cu concentration seemed to negatively affect the antioxidant properties of herbs and fruit samples. As a conclusion, the investigation of the metal elements, the organic bioactive compounds and the antioxidant properties in plants and extracts would be important to determine due to their nutritional value and efficacy.

In a rat experiment, the beneficial effect of sour cherry lyophilizate consumption was proven in hyperlipidemia caused by fatty enriched food. It was found that the sour cherry lyophilizate diet can suppress the redox-homeostasis disorder and hepatocellular damage in fatty liver, which is confirmed by the significant differences calculated in the metal element concentration and the redox parameters. The beneficial effect was confirmed by the histological results too. It was established that the bioactive compounds in cherry lyophilizate significantly affected the metal- and redox-homeostasis in various tissues in healthy and hyperlipidemic individuals.

In our second animal study, it was shown that the consumption of *Silybum marianum* seed oil and pressed biomass mixed into mycotoxin contaminated feed had positive effect on the metal- and redox-homeostasis in ducks' liver because it reduced the tissue damage caused by the mycotoxins' contamination. The observations were confirmed by the histology results.

In a human study, the metal- and redox-homeostasis was investigated in the erythrocyte of prostate cancer patients treated with vitamin D₃. The patients were under strict medical supervision during the three-year treatment. After the third year, favorable results of the metal and redox status were shown in plasma and erythrocyte due to the Vitamin D₃ treatment. However, it has also been found that the long-term Vitamin D₃ intake may promote to greater accumulation of Fe and Pb in erythrocytes, that may increase the free radical load on the red blood cells.

9 IRODALOMJEGYZÉK

1. Devaux M, Goryakin Y, Cecchini M, Huber H, Colombo F. In: OECD (szerk.) Obesity Update, Paris, France, 2017: 1-17.
2. Sun J, Wang S, Zhao D, Hun F H, Weng L, Liu H. (2011) Cytotoxicity, permeability, and inflammation of metal oxide nanoparticles in human cardiac microvascular endothelial cells. *Cell Biol Toxicol*, 27: 333-342.
3. King N J, Klein SR. (2001) Essential elements. *Vanderbilt Law Rev*, 54: 1467.
4. Mertz W. (1981) The essential trace elements. *Science*, 213: 1332-1338.
5. Liebscher K, Smith H. (1968) Essential and nonessential trace elements: A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Arch Env Health*, 17: 881-890.
6. Ulmer DD. (1977) Trace elements. *N England J Med*, 297: 318-321.
7. Paracelsus in Neuburg "Allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist"-: Ausstellung vom 10.7. bis 11.12. im Biohistoricum, Neuburg an der Donau, 2005.
8. Crone H. Paracelsus. The man who defied medicine: His real contribution to medicine and science. Albarello Press, Melbourn, 2004.
9. Altazan MAH. (1960) Drugs used by Paracelsus: A brief survey. *J Chem Educ*, 37: 594-596.
10. Nielsen FH. Evidence of the essentiality of arsenic, nickel, and vanadium and their possible nutritional significance. In: Draper HH. (szerk.), *Advances in Nutrition Research*. Springer, Boston, 1980: 157-172.
11. Balch PA. Prescription for nutritional healing. Penguin Group Inc, New York, 2006.
12. Swaminathan R. (2003) Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*, 24: 47-66.
13. Lakatos B, Balla J, Vinkler P, Szentmihályi K. (2006) The role of macro-elements in the human body. *Orv Hetil*, 147: 925-930.
14. Levine BS, Coburn JW. (1984) Magnesium, the mimic/antagonist of calcium. *Mass Medical Soc*, 310:1253-1255.

15. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT. (1992) Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett*, 311: 187-191.
16. Zhang Y, Davies LR, Martin SM, Bawaney I, Buettner GR, Kerber RE. (2003) Magnesium reduces free radical concentration and preserves left ventricular function after direct current shocks. *Resuscitation*, 56: 199-206.
17. Jacquillet G, Unwin RJ. (2019) Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch*, 471: 83-98.
18. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. (2014) Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health. *Adv Nutr*, 5: 92-97.
19. Colovic MB, Vasic VM, Djuric DM, Krstic DZ. (2018) Sulphur-containing amino acids: protective role against free radicals and heavy metals. *Curr Med Chem*, 25: 324-335.
20. Aebi H. (1974) Catalase, in *Methods of Enzymatic Analysis*. Elsevier sci, 2: 673-684.
21. George P. (1952) The specific reactions of iron in some hemoproteins, in *Advances in Catalysis*. Elsevier sci, 4: 367-428.
22. Toyokuni S. (2002) Iron and carcinogenesis: from Fenton reaction to target genes. *Redox Report*, 7: 189-197.
23. Hermosilla N, Toro GD, Molgó M. (2018) Porfiria cutánea tarda. Caso clínico. *Rev Med Chil*, 146: 943-946.
24. Auerbach G, Herrmann A, Bracher A, Bader G, Gütlich M, Fischer M, Neukamm M, Garrido-Franco M, Richardson J, Nar H. (2000) Zinc plays a key role in human and bacterial GTP cyclohydrolase I. *PNAS*, 97: 13567-13572.
25. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou M E. (2012) Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*, 86: 521-534.
26. Prasad AS. (2014) Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr*, 1: 14.
27. Huster D. (2010) Wilson disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24: 531-539.

28. Henderson RW. (1994) Glucosamine, chondroitin and manganese composition for the protection and repair of connective tissue. Google Patents, 5:364-845.
29. Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner M. (2005) Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19: 415-421.
30. Fujimoto H, Kobayashi H, Ohno M. (2010) Age-induced reduction in mitochondrial manganese superoxide dismutase activity and tolerance of macrophages against apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein. *Circ*, 0912100547-0912100547.
31. Finley J. W, Davis C D. (1999) Manganese deficiency and toxicity: are high or low dietary amounts of manganese cause for concern? *Biofactors*, 10: 15-24.
32. Johnson JL, Hainline BE, Rajagopalan K. (1980) Characterization of the molybdenum cofactor of sulfite oxidase, xanthine, oxidase, and nitrate reductase. Identification of a pteridine as a structural component. *J Biol Chem*, 255: 1783-1786.
33. Rajagopalan K. (1988) Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Annu Rev Nutr*, 8: 401-427.
34. Mertz W, Schwarz K. (1959) Relation of glucose tolerance factor to impaired intravenous glucose tolerance of rats on stock diets. *Am J Physiol-Legacy Content*, 196: 614-618.
35. Simonsen LO, Brown AM, Harbak H, Kristensen BI, Bennekou P. (2011) Cobalt uptake and binding in human red blood cells. *Blood Cells Mol Dis*, 46: 266-276.
36. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. (2012) Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Sci Total Environ*, 432: 210-215.
37. Anke M, Angelow L, Gleis M, Müller M, Illing H. (1995) The biological importance of nickel in the food chain. *Fresenius J Anal Chem*, 352: 92-96.
38. Anke M, Groppe B, Kronemann H, Grün M. (1984) Nickel—an essential element. *IARC Sci Publ*, 53: 339-365.
39. Athikesavan S, Vincent S, Ambrose T, Velmurugan B. (2006) Nickel induced histopathological changes in the different tissues of freshwater fish, *Hypophthalmichthys molitrix* (Valenciennes). *J Environ Biol*, 37(2): 391-395.

40. Ahlström M, Thyssen J, Menné T, Midander K, Julander A, Lidén C, Johnsen C, Johansen J. (2018) Short contact with nickel causes allergic contact dermatitis: an experimental study. *Br J Dermatol*, 179(5): 1127-1134.
41. Chen X, Yang G, Chen J, Chen X, Wen Z, Ge K. (1980) Studies on the relations of selenium and Keshan disease. *Biol Trace Elem Res*, 2: 91-107.
42. Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, Begaux F, Zhu D, Rivera MT, Boelaert M, Nève J, Perlmutter N, and Vanderpas J. (1998) Kashin–Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med*, 339: 1112-1120.
43. Fallahi P, Foddis R, Elia G, Ragusa F, Patrizio A, Benvenga S, Cristaudo A, Antonelli A, Ferrari SM. (2018) Vanadium pentoxide induces the secretion of CXCL9 and CXCL10 chemokines in thyroid cells. *Oncol Rep*, 39: 2422-2426.
44. Byrne AR, Kosta L. (1978) Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Sci Total Environ*, 10: 17-30.
45. Mooney RA, Bordwell KL, Luhowskyj S, Casnellie JE. (1989) The insulin-like effect of vanadate on lipolysis in rat adipocytes is not accompanied by an insulin-like effect on tyrosine phosphorylation. *Endocrinology*, 124: 422-429.
46. Crans DC. (2000) Chemistry and insulin-like properties of vanadium (IV) and vanadium (V) compounds. *J Inorg Biochem*, 80: 123-131.
47. Cupo MA, Donaldson W. (1987) Chromium and vanadium effects on glucose metabolism and lipid synthesis in the chick. *Poult Sci J.*, 66: 120-126.
48. Blázovics A, Vodnyánszky L, Somogyi J, Horváth I. (1983) Vanadate inhibition of Na⁺ K⁺. ATPase and K⁺-dependent p-nitrophenylphosphatase: a kinetic analysis. *Acta Biochim Biophys Acta Acad Sci Hung*, 18(3-4): 199-209.
49. Penland JG. (1994) Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environ Health Perspect*, 102: 65-72.
50. Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F. (1998) In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elem Med Biol*, 12: 2-7.
51. Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ. (1992) Boron enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. *J Trace Elem Med Biol*, 5: 237.

52. Bakirdere S, Orenay S, Korkmaz M. (2010) Effect of boron on human health. *Int J Miner Process*, 3: 54-59.
53. Saidak Z, Marie P J. (2012) Strontium signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. *Pharmacol Ther*, 136: 216-226.
54. Domann R, Wunder L, Büsselberg D. (1997) Lead reduces depolarization-induced calcium entry in cultured DRG neurons without crossing the cell membrane: fura-2 measurements. *Cell Mol Neurobiol*, 17: 305-314.
55. Bigi A, Ripamonti A, Brückner S, Gazzano M, Roveri N, Thomas S. (1989) Structure refinements of lead-substituted calcium hydroxyapatite by X-ray powder fitting. *Acta Crystallogr B Struct*, 45: 247-251.
56. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. (1969) Lithium-carbonate treatment in depression and mania: a longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry*, 21: 486-496.
57. Loehrer PJ, Einhorn LH. (1984) Cisplatin. *Ann Intern Med*, 100: 704-713.
58. Młyniec K, Davies CL, De Agüero Sánchez IG, Pytka K, Budziszewska B, Nowak G. (2014) Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacol Rep*, 66: 534-544.
59. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. (2013) Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 27: 135-153.
60. Asim K, Selman Y, Suleyman Y, Ozgur K, Ozlem B, Gokhan E. (2016) Heart Attack in the Course of Lithium Overdose. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(7): e21731.
61. Canan F, Kaya A, Bulur S, Albayrak ES, Ordu S, Ataoglu A. (2008) Lithium intoxication related multiple temporary ECG changes: A case report. *Cases J*, 1: 156.
62. Maret W. (2000) The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state. *J Nutr*, 130: 1455S-1458S.
63. Kelada SN, Shelton E, Kaufmann RB, Khoury MJ. (2001) δ -Aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 154: 1-13.

64. Costa CA, Trivelato GC, Pinto AM, Bechara EJ. (1997) Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clin Chem*, 43: 1196-1202.
65. Adams M. *Food forensics: The hidden toxins lurking in your food and how you can avoid them for lifelong health*. Ben Bella Books, Inc, 2016.
66. Szentmihályi K, Szilágyi M, Balla J, Ujhelyi L, Blázovics A. (2014) In vitro antioxidant activities of magnesium compounds used in food industry. *Acta Aliment*, 43: 419-425.
67. Fazary AE, Ju YH, Rajhi AQ, Alshihri AS, Alfaifi MY, Alshehri MA, Saleh KA, Elbehairi SE I, Fawy KF, Abd-Rabboh HS. (2016) Bioactivities of novel metal complexes involving B vitamins and glycine. *Open Chem J*, 14: 287-298.
68. Hamed E, Attia M, Bassiouny K. (2009) Synthesis, spectroscopic and thermal characterization of copper (II) and iron (III) complexes of folic acid and their absorption efficiency in the blood. *Bioinorg Chem Appl*, Article ID 979680.
69. Czarnek K, Terpiłowska S, Siwicki AK. (2015) Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent Eur J Immunol*, 40: 236.
70. Linna A, Oksa P, Groundstroem K, Halkosaari M, Palmroos P, Huikko S, Uitti J. (2004) Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup Environ Med*, 61: 877-885.
71. Schwalfenberg GK, Genus SJ. (2015) Vitamin D, essential minerals, and toxic elements: exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine. *Sci World J*, Article ID 318595.
72. Kemp FW, Neti PV, Howell RW, Wenger P, Louria DB, Bogden JD. (2007) Elevated blood lead concentrations and vitamin D deficiency in winter and summer in young urban children. *Environ Health Perspec*, 115: 630-635.
73. Horst R, Goff J, Reinhardt T. (2003) Role of vitamin D in calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis. *Acta Vet Scand*. 97: 35-50.
74. Lips P. (2012) Interaction between vitamin D and calcium. *Scand J Clin*, 72: 60-64.

75. Lemaire V, Tobin FL, Greller LD, Cho CR, Suva LJ. (2004) Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *J Theor Biol*, 229: 293-309.
76. Holick MF. (2011) Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*, 12: 4-18.
77. Rude RK. (1985) Skeletal adenylate cyclase: Effect of Mg^{2+} , Ca^{2+} , and PTH. *Calcif Tissue Int*, 37: 318-323.
78. Lakatos B, Szentmihályi K, Vinkler P, Balla G. (2004) Az esszenciális fémionok szerepe az emberi szervezet működésében, hiányuk pótlása orális úton. *Orv Hetil*, 145: 1315-1319.
79. Shankar AH, Prasad AS. (1998) Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*, 68: 447S-463S.
80. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers M. (2013) A randomized steady-state bioavailability study of synthetic versus natural (kiwifruit-derived) vitamin C. *Nutrients*, 5: 3684-3695.
81. Hoppe P, Krennrich G. (2000) Bioavailability and potency of natural-source and all-racemic α -tocopherol in the human: a dispute. *Eur J Nutr*, 39: 183-193.
82. Kostyuk V, Potapovich A, Strigunova E, Kostyuk T, Afanas' Ev I. (2004) Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys*, 428: 204-208.
83. Huang M T, Ferraro T. Phenolic compounds in food and cancer prevention. In phenolic compounds in food in the effects of health II: antioxidants and cancer prevention. In: Huang MT., Ho CT, Lee CY (szerk.), ACS Symposium Series 507, Am Chem Soc, Washington DC, 1992: 8-34.
84. Kinsella J, Frankel E, German B, Kanner J. (1993) Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods: physiological mechanisms by which flavonoids, phenolics, and other phytochemicals in wine and plant foods prevent or ameliorate some common chronic diseases are discussed. *Food Technol (Chicago)*, 47: 85-89.

85. Li X, Jiang X, Sun J, Zhu C, Li X, Tian L, Liu L, Bai W. (2017) Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Ann N Y Acad Sci*, 1398: 5-19.
86. Michalak A. (2006) Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress. *Pol J Environ Stud*, 15:523-530.
87. Blázovics A. A redox–homeosztázis változása és az antioxidánsok jelentősége máj-és bélbetegségekben. MTA Doktori Értekezés, Budapest, 2005.
88. Moncada S, Higgs E. (2006) The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*, 147: S193-S201.
89. Phd OIA. (1999) Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr*, 8: 53-63.
90. Blázovics A, Fehér J. Az oxidatív stressz és a máj. In: Fehér J, Lengyel G (szerk.) *Hepatológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, Magyarország, 2001: 50-88.
91. Fenton H. (1894) Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc, Trans*, 65: 899-910.
92. Cai H, Harrison DG. (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*, 87: 840-844.
93. Blazovics A. (2007) Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy. *Curr Signal Transduct Ther*, 2: 226-239.
94. Lakatos B, Szentmihályi K, Vinkler P, Balla G, Balla J. (2004) Physiologic and pathologic role of iron in the human body. Iron deficiency anemia in newborn babies. *Orv Hetil*, 145: 1853-1859.
95. Jomova K, Valko M. (2011) Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des*, 17: 3460-3473.
96. Sutton HC, Winterbourn CC. (1989) On the participation of higher oxidation states of iron and copper in Fenton reactions. *Free Radic Biol Med*, 6: 53-60.
97. Blazovics A, Szentmihályi K, Rapavi E, Feher E, Vinkler P. (2003) Accumulation of toxic elements in liver and bile in hyperlipidemy. *Trace Elements Electrolytes*, 20: 211-216.

98. Prasad R, Kaur G, Nath R, Walia B. (1996) Molecular basis of pathophysiology of Indian childhood cirrhosis: role of nuclear copper accumulation in liver. *Mol Cell Biochem*, 156: 25-30.
99. Devasagayam T, Tilak J, Boloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. (2004) Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*, 52: 794-804.
100. Matés JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. (1999) Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, 32: 595-603.
101. Vanacore M, Eskew JD, Morales PJ, Sung L, Smith A. (2000) Role for Copper in Transient Oxidation and Nuclear Translocation of MTF-1, but not of NF- κ B, by the heme-hemopexin transport system. *Antioxid Redox Signal*, 2: 739-752.
102. Baeuerle PA, Henkel T. (1994) Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev of Immunol*, 12: 141-179.
103. Gopalakrishna R, Jaken S. (2000) Protein kinase C signaling and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 28: 1349-1361.
104. Stefanovits-Bányai É, Szentmihályi K, Hegedűs A, Koczka N, Váli L, Taba G, Blázovics A. (2006) Metal ion and antioxidant alterations in leaves between different sexes of *Ginkgo biloba* L. *Life Sci*, 78: 1049-1056.
105. Szentmihályi K, May Z, Süle K, Then M. (2013) Az emésztőrendszer betegségeiben alkalmazható, gyulladáscsökkentő hatással rendelkező néhány gyógynövény és-kivonat ásványelem-tartalmának jelentősége. *Orv. Hetil*, 154: 538-543.
106. Murakami M, Hirano T. (2008) Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling. *Cancer Sci*, 99: 1515-1522.
107. Lovat R, Preiser JC. (2003) Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care*, 9: 266-270.
108. McCord J M, Fridovich I. (1968) The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem*, 243: 5753-5760.
109. McCord JM. (2000) The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*, 108: 652-659.

110. Kadoma Y, Ishihara M, Okada N, Fujisawa S. (2006) Free radical interaction between vitamin E (alpha-, beta-, gamma- and delta-tocopherol), ascorbate and flavonoids. *In Vivo*, 20: 823-827.
111. Potters G, De Gara L, Asard H, Horemans N. (2002) Ascorbate and glutathione: guardians of the cell cycle, partners in crime? *Plant Physiol Biochem*, 40: 537-548.
112. Gloria N F, Soares N, Brand C, Oliveira FL, Borojevic R, Teodoro AJ. (2014) Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer Res*, 34: 1377-1386.
113. Tram NK, Mclean RM, Swindle-Reilly KE. (2020) Glutathione improves the antioxidant activity of vitamin C in human lens and retinal epithelial cells: implications for vitreous substitutes. *Curr Eye Res*, 46: 470-481.
114. Mustacich DJ, Leonard SW, Devereaux MW, Sokol RJ, Traber MG. (2006) α -Tocopherol regulation of hepatic cytochrome P450s and ABC transporters in rats. *Free Radic Biol Med*, 41: 1069-1078.
115. Zingg JM, Azzi A. (2004) Non-antioxidant activities of vitamin E. *Curr Med Chem*, 11: 1113-1133.
116. Bendich A, D'apolito P, Gabriel E, Machlin LJ. (1984) Interaction of dietary vitamin C and vitamin E on guinea pig immune responses to mitogens. *J Nutr*, 114: 1588-1593.
117. Meydani S N. (1996) Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acidson cytokine production and their biologic function. *Nutr*, 12: S8-S14.
118. Wiseman H. (1993) Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett*, 326: 285-288.
119. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. (2009) Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 27: 1948-1954.
120. Fife R, Sledge Jr G, Proctor C. (1997) Effects of vitamin D3 on proliferation of cancer cells in vitro. *Cancer Lett*, 120: 65-69.
121. Moreno J, Krishnan A V, Peehl DM, Feldman D. (2006) Mechanisms of vitamin D-mediated growth inhibition in prostate cancer cells: inhibition of the prostaglandin pathway. *Anticancer Res*, 26: 2525-2530.

122. Van Den Bemd GJ, Pols HA, Van Leeuwen JP. (2000) Anti-tumor effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*, 6: 717-732.
123. Jenab M, Bueno-De-Mesquita H, Ferrari P, Van Duijnhoven F, Norat T, Pischon T, Jansen E, Slimani N, Byrnes G. and Rinaldi S. (2010) Diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 340: B5500.
124. Mathiasen IS, Lademann U, Jäättelä M. (1999) Apoptosis induced by vitamin D compounds in breast cancer cells is inhibited by Bcl-2 but does not involve known caspases or p53. *Cancer Res*, 59: 4848-4856.
125. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. (2008) Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 2958-2969.
126. Gast GCM, De Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, Van Der Schouw Y T. (2009) A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19: 504-510.
127. Valko M, Morris, Mazúr M, Raptá P, Bilton RF. (2001) Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochim Biophys Acta*, 1527: 161-166.
128. Rajendran M, Manisankar P, Gandhidasan R, Murugesan R. (2004) Free radicals scavenging efficiency of a few naturally occurring flavonoids: a comparative study. *J Agric Food Chem*, 52: 7389-7394.
129. Wang WS, Hung SW, Lin YH, Tu CY, Wong ML, Chiou SH, Shieh MT. (2007) The effects of five different glycans on innate immune responses by phagocytes of hybrid tilapia and Japanese eels *Anguilla japonica*. *J Aquat Anim Health*, 19: 49-59.
130. Labriola D, Livingston R. (1999) Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology (Williston Park, NY)*, 13: 1003-1008; discussion 1008, 1011-1012.

131. Conklin KA. (2000) Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutr Cancer*, 37: 1-18.
132. D'andrea GM. (2005) Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin*, 55: 319-321.
133. Hagymási K, Blázovics A. (2004) Antioxidants in liver protection. *Orv Hetil*, 145: 1421-1425.
134. Witting LA. (1980) Vitamin E and lipid antioxidants in free-radical-initiated reactions. *Free Radic Biol Med*, 4: 295-319.
135. Hagymási K, Egresi A, Lengyel G. (2015) Antioxidánsok–antioxidánsokk: tények és kérdések, 2015. *Orv Hetil*, 156: 1884-1887.
136. Blazovics A. (2011) Small molecules in cancer therapy: cytotoxics and molecularly targeted agents. *Curr Signal Transduct Ther*, 6: 2-19.
137. Szentmihályi K. (2019) Fémelem-homeosztázis és oxidatív stressz patológiás folyamatokban. *Orv Hetil*, 160: 1407-1416.
138. Van Acker SA, Tromp MN, Griffioen DH, Van Bennekom WP, Van Der Vijgh WJ, Bast A. (1996) Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med*, 20: 331-342.
139. Packer L, Rimbach G, Virgili F. (1999) Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radic Biol Med*, 27: 704-724.
140. Polyá G, Polyá Z, Kweifio-Okai G. (2002) Biochemical pharmacology of anti-inflammatory plant secondary metabolites. *Rec Progr Med Plants*, 8: 1-22.
141. Karakaya S. (2004) Bioavailability of phenolic compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 44: 453-464.
142. Papp N, Blázovics A, Fébel H, Salido S, Altarejos J, Fehér E, Kocsis I, Szentmihályi K, Abrankó and Hegedűs A. (2015) Antihyperlipidemic effects of sour cherries characterized by different in vitro antioxidant power and polyphenolic composition. *Plant Foods Hum Nutr*, 70: 408-413.

143. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. (2014) Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, 349: g4490.
144. Gallicchio V. (2011) Lithium-still interesting after all these years. *Trace Elements Electrolytes*, 28: 56-69.
145. Awad WA, Zentek J. (2015) The feed contaminant deoxynivalenol affects the intestinal barrier permeability through inhibition of protein synthesis. *Arch Toxicol*, 89: 961-965.
146. D'Mello JPF, Placinta CN, Macdonald AMC. (1999) Fusarium mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Anim Feed Sci Technol*, 80: 183-205.
147. Da Cruz Cabral L, Pinto VF, Patriarca A. (2013) Application of plant derived compounds to control fungal spoilage and mycotoxin production in foods. *Int J Food Microbiol*, 166: 1-14.
148. Tiwari BK, Valdramidis VP, O'donnell CP, Muthukumarappan K, Bourke P, Cullen P. (2009) Application of natural antimicrobials for food preservation. *J Agric Food Chem*, 57: 5987-6000.
149. Dvorska J, Surai P. (2001) Effects of T-2 toxin, zeolite and Mycosorb on antioxidant systems of growing quail. *Asian-Australas J Anim Sci*, 14: 1752-1757.
150. Sonnenbichler J, Goldbero M, Hane L, Madubunyi I, Vogl S, Zetl I. (1986) Stimulatory effect of Silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem Pharmacol*, 35: 538-541.
151. Hadolin M, ŠKerget M, Knez ZE, Bauman D. (2001) High pressure extraction of vitamin E-rich oil from *Silybum marianum*. *Food Chem*, 74: 355-364.
152. Fathi-Achachlouei B, Alirezalu K, Azadmard-Damirchi S. (2016) Evaluation of oil content, fatty acids profile and phytosterols of milk thistle (*Silybum marianum* L.) oil in several different ecotypes in North-West of Iran. *J Food Sci Technol*, 52: 25-34.

153. Hermenean A, Stan M, Ardelean A, Pilat L, Mihali CV, Popescu C, Nagy L, Deák G, Zsuga M, Kéki S. (2015) Antioxidant and hepatoprotective activity of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) seed oil. *Open Life Sci*, 10: 225-236.
154. Blázovics A, Fehér E, Fehér J. Role of Free Radical Reactions in Experimental Hyperlipidemia in the Pathomechanism of Fatty Liver. In: Csomós G, Fehér J (szerk.), *Free radicals and the liver*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1992: 96-123.
155. Erdei G, Kovács V A, Bakacs M, Martos É. (2017) Országos Táplálkozás és Tápláltsági Állapot Vizsgálat 2014. I. A magyar felnőtt lakosság tápláltsági állapota. *Orv Heti*, 158: 533-540.
156. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265-275.
157. Blázovics A, Kursinszki L, Papp N, Kleiner D, Szőke É, Hegyi G, Szilvás A. (2016) Is professional prescription of a commercially derived dietary supplement in colectomised patients necessary? *Eur J Integr Med*, 8: 219-226.
158. Singleton VL, Rossi JA (1965) Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *AJEV*, 16: 144-158.
159. Frankel EN, Meyer AS. (2000) The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J Sci Food Agric*, 80: 1925-1941.
160. Hatano T, Kagawa H, Yasuhara T, Okuda T. (1988) Two new flavonoids and other constituents in licorice root: their relative astringency and radical scavenging effects. *Chem Pharm Bull*, 36: 2090-2097.
161. Blois M S. (1958) Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1199-1200.
162. Blázovics A, Sárdi É. (2018) Methodological repertoire development to study the effect of dietary supplementation in cancer therapy. *Microchem J*, 136: 121-127.
163. Oyaizu M. (1986) Studies on products of browning reaction. *Japan J Nutr Diet*, 44: 307-315.
164. Ellman GL, Lysko H. (1967) Disulfide and sulfhydryl compounds in TCA extracts of human blood plasma. *J Lab Clin Med*, 70, 518-527.

165. Williams S. AOAC official methods of analysis Association of Official Analytical Chemists, 14th Edition, Arlington, VA, 1984: 8-34.
166. Ghani MA, Barril C, Bedgood DR, Jr. Prenzler PD. (2017) Measurement of antioxidant activity with the thiobarbituric acid reactive substances assay. *Food Chem*, 230: 195-207.
167. Szentmihályi K, Hajdú M, Then M. Trace elements in medicinal plants and extracts and their potential beneficial and toxic effects. In: Szilágy M, Szentmihályi K (szerk.), Trace elements in the food chain. Working Committee on Trace Elements of the Complex Committee Hungarian. Budapest, Hungary, 2006: 130-134.
168. Szentmihályi K, Hajdú M, Then M. (2008) Inorganic biochemistry of medicinal plants. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol*, 2: 57-62.
169. Kabata-Pendias A. Trace elements in soils and plants. CRC Press, Boca Raton, 2010.
170. Pais I, Jones Jr JB. The handbook of trace elements. CRC Press, Boca Raton, 1997.
171. Adamczyk-Szabela D, Markiewicz J, Wolf W M. (2015) Heavy metal uptake by herbs. IV. Influence of soil pH on the content of heavy metals in *Valeriana officinalis* L. *Water Air Soil Pollut*, 226: 1-8.
172. Ezeabara CA, Okanume OE, Emeka AN, Okeke C, Mbaekwe E. (2014) Heavy metal contamination of herbal drugs: implication for human health-a review. *IJTDH*, 1044-1058.
173. Tyler G, Olsson T. (2001) Concentrations of 60 elements in the soil solution as related to the soil acidity. *Eur J Soil Sci*, 52: 151-165.
174. Kabata P, Pendias H. Trace Elements in the soil and plants. CRC Press, Boca Raton FL, 1984.
175. Szegedyné FÁ, Dömölki M, Kuti B, Izsó T, Szakos D, Bognár L, Kasza Gy. (2016) Minőségi magyar termékek nyomában – a Magyar Élelmiszerkönyv működése. *Élelmiszervizsgáló közlemények*, 62: 1339-1350.
176. VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (Hungarian Pharmacopoeia VIII.). Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004.
177. Süle K, Kurucz D, Kajári Á, May Z. (2015) Európai és távol-keleti gyógynövények és kivonatok fémelemtartalom-vizsgálata. *Orv Hetil*, 156: 1261-1269.

178. Konuk M, Afyon A, Yagiz D. (2007) Minor element and heavy metal contents of wild growing and edible mushrooms from western Black Sea region of Turkey. *Fresenius Environ Bull*, 16: 1359.
179. Ting A, Chow Y, Tan W. (2013) Microbial and heavy metal contamination in commonly consumed traditional Chinese herbal medicines. *J Tradit Chin Med*, 33: 119-124.
180. Blázovics A, Szentmihályi K, Lugasi A, Balázs A, Hagymási K, Bányai É, Then M, Rapavi E, Héthelyi É. (2003) In vitro analysis of the properties of Beiqishen tea. *Nutrition*, 19: 869-875.
181. Ikekawa T. (2001) Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms on health care. *Int J Med mushrooms*. 3: DOI:10.1615/IntJMedMushr.v3. i4.20.
182. Gast C, Jansen E, Bierling J, Haanstra L. (1988) Heavy metals in mushrooms and their relationship with soil characteristics. *Chemosphere*, 17: 789-799.
183. Newnham R. E. (1994) The role of boron in human nutrition. *Journal of Applied Nutrition*, 46: 81-85.
184. Szentmihályi K, Blázovics A, Vinkler P. (2003) Free radical properties of metal complexes. *Acta Biol Szeged*, 47: 107-109.
185. Qa'dan F, Nahrstedt A, Schmidt M, Mansoor K. (2010) Polyphenols from Ginkgo biloba. *Sci Pharm*, 78: 897-908.
186. Powell SR. (2000) The antioxidant properties of zinc. *Nutr J*, 130: 1447S-1454S.
187. Yates A A. (2007) Establishing new principles for nutrient reference values (NRVs) for food labeling purposes. *Nutr Res Pract*, 1: 89-93.
188. Szentmihályi K, Taba G, Lado C, Fodor J, Then M, Szőke É. (2005) Medicinal plant teas recommended as nutritional source for element supplementation. *Acta Aliment*, 34: 161-167.
189. Haase H. (2018) Innate Immune Cells Speak Manganese. *Immunity*, 48: 616-618.
190. Szentmihályi K, Blázovics A, Kocsis I, Fehér E, Lakatos B, Vinkler P. (2000) The effect of fat rich diet and alcohol on ion concentration in bile fluid in rats. *Acta Aliment*, 29(4): 359-366.

191. Virág V, May Z, Kocsis I, Blázovics A, Szentmihályi K. (2011) Magnéziumpótlás hatása a kalcium-és magnéziumszintekre, valamint a redox-homeosztázisra normolipidaemiás és alimentárisan előidézett hyperlipidaemiás patkányokban. *Orv Hetil*, 152: 1075-1081.
192. Cassidy A, Mukamal K J, Liu L, Franz M, Eliassen A H, Rimm E B. (2013) High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women clinical perspective. *Circulation*, 127: 188-196.
193. Kang SY, Seeram NP, Nair MG, Bourquin LD. (2003) Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in ApcMin mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Lett*, 194: 13-19.
194. Kim DO, Heo HJ, Kim YJ, Yang HS, Lee CY. (2005) Sweet and sour cherry phenolics and their protective effects on neuronal cells. *J Agric Food Chem*, 53: 9921-9927.
195. Seeram NP, Momin RA, Nair MG, Bourquin LD. (2001) Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine*, 8: 362-369.
196. Seymour EM, Singer AA, Kirakosyan A, Urcuyo-Llanes DE, Kaufman P , Bolling SF. (2008) Altered hyperlipidemia, hepatic steatosis, and hepatic peroxisome proliferator-activated receptors in rats with intake of tart cherry. *J Med Food*, 11: 252-259.
197. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. (2015) Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*, 14: 277-285.
198. Mezzetti A, Pierdomenico S D, Costantini F, Romano F, De Cesare D, Cucurullo F, Imbastaro T, Riario-Sforza G, Di Giacomo F, Zuliani G. (1998) Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*, 25: 676-681.
199. Guo CH, Wang CL. (2013) Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int J Med Sci*, 10: 79-89.
200. Escobedo-Monge MF, Barrado E, Alonso Vicente C, Escobedo-Monge MA, Torres-Hinojal MC, Marugán-Miguelsanz JM, Redondo Del Río MP. (2020) Copper and copper/zinc ratio in a series of cystic fibrosis patients. *Nutrients*, 12(11): 3344.

201. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 360(9328): 219-223.
202. Týmł K. (2011) Critical role for oxidative stress, platelets, and coagulation in capillary blood flow impairment in sepsis. *Microcirculation*, 18: 152-162.
203. Süle K, Fehér E, Blázovics A, Fébel H, Papp N, Mátis E, May Z, Stefanovits ÉB, Szentmihályi K. (2012) Changes in metal homeostasis in experimentally induced fatty liver by the effect of sour cherry consumption. *Eur Chem Bull*, 1: 360-363.
204. **Süle K**, Blázovics A, Fébel H, Papp N, Stefanovics Bányai E., Szentmihályi K. (2020) A meggy, mint általános ásványi anyagokban gazdag élelmiszer fogyasztásának következtében kialakuló fémionegyensúly egészséges és hiperlipidémiás patkányok szerveiben. In: *Oxidatív stressz és antioxidáns védekezés a növényvilágtól a klinikumig*. Poór P, Mézes M, Blázovics A (szerk.), 158-166. (ISBN: 978-615-6203-00-7).
205. Rezar V, Frankič T, Narat M, Levart A, Salobir J. (2007) Dose-dependent effects of T-2 toxin on performance, lipid peroxidation, and genotoxicity in broiler chickens. *Poult*, 86: 1155-1160.
206. Kulcsár S, Kövesi B, Balogh K, Zándoki E, Ancsin Zs, Balláné EM, Mézes M. (2021) Effects of fusarium mycotoxin exposure on lipid peroxidation and glutathione redox system in the liver of laying hens. *Antioxidants*, 10: 1313.
207. Egresi A, Süle K, Szentmihályi K, Blázovics A, Fehér E, Hagymási K, Fébel H. (2020) Impact of milk thistle (*Silybum marianum*) on the mycotoxin caused redox-homeostasis imbalance of ducks liver. *Toxicon*, 187: 181-187.
208. Surai P, Kochish I, Kidd M. (2021) Redox homeostasis in poultry: regulatory roles of NF- κ B. *Antioxidants*, 10: 186.
209. Mira L, M Silva, Manso C. (1994) Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochem Pharmacol*, 48: 753-759.
210. Gatiatulina ER, Popova EV, Polyakova VS, Skalnaya AA, Agletdinov EF, Nikonorov AA, Skalny AV, Tinkov AA. (2017) Evaluation of tissue metal and trace element

content in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease using ICP-DRC-MS. *J Trace Elem Med Biol*, 39: 91-99.

211. Chand N, Muhammad D, Durrani F, Qureshi M S, Ullah SS. (2011) Protective effects of milk thistle (*Silybum marianum*) against aflatoxin B1 in broiler chicks. *Asian-Australas J Anim Sci*, 24: 1011-1018.
212. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, Vatten LJ, Norat T. (2015) Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 101: 87-117.
213. Nyirády P, Sárdi É, Bekő G, Szűcs M, Horváth A, Székely E, Szentmihályi K, Romics I, Blázovics A. (2010) Effects of bioactive molecules of *Beta vulgaris* L. ssp. *esculenta* var. *rubra* on metastatic prostate cancer. *Orv Hetil*, 151: 1495-1503.
214. Süle K, Szentmihályi K, Szabó G, Kleiner D, Varga I, Egresi A, May Z, Nyirády P, Mohai Jr M, Blázovics A. (2018) Metal-and redox homeostasis in prostate cancer with vitamin D3 supplementation. *Biomed Pharmacother*, 105: 558-565.
215. Fullmer CS. (1997) Lead-calcium interactions: involvement of 1, 25-dihydroxyvitamin D. *Environ Res*, 72: 45-55.
216. Pounds J. (1984) Effect of lead intoxication on calcium homeostasis and calcium-mediated cell function: a review. *Neurotoxicology*, 5: 295-331.
217. Sorrell M, Rosen JF, Roginsky M. (1977) Interactions of lead, calcium, vitamin D, and nutrition in lead-burdened children. *Arch Environ Health*, 32: 160-164.
218. Bressler J, Kim K, Chakraborti T, Goldstein G. (1999) Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Neurochem Res*, 24: 595-600.
219. Leonard SS, Harris GK, Shi X. (1999) Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radic Biol Med*, 37: 1921-1942.
220. Salnikow K, Zhitkovich A. (2008) Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol*, 21: 28-44.
221. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. (1997) Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med*, 22: 269-285.

222. Blázovics A, Szilvás Á, Székely G, Tordai E, Székely E, Czabai G, Pallai Z, Sárdi É. (2008) Important bioactive molecules of erythrocytes in colorectal cancer patients after colectomy. *Open J Med Chem*, 2: 6-10.
223. Sooragonda B, Bhadada SK, Shah VN, Malhotra P, Ahluwalia J, Sachdeva N. (2015) Effect of vitamin D replacement on hemoglobin concentration in subjects with concurrent iron-deficiency anemia and vitamin D deficiency: a randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. *Acta Haematol*, 133: 31-35.
224. Costello L, Franklin R. (1998) Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate*, 35: 285-296.
225. Gómez Y, Arocha F, Espinoza F, Fernández D, Vásquez A, Granadillo V. (2007) Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. *Invest Clin*, 48: 287-294.
226. Platz EA, Helzlsouer KJ. (2001) Selenium, zinc, and prostate cancer. *Epidemiol Rev*, 23: 93-101.
227. Banas A, Kwiatek W, Banas K, Gajda M, Pawlicki B, Cichocki T. (2010) Correlation of concentrations of selected trace elements with Gleason grade of prostate tissues. *J Biol Inorg Chem*, 15: 1147-1155.
228. Cefalu WT, Hu FB. (2004) Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*, 27: 2741-2751.
229. Singh G, Lakkis CL, Laucirica R, Epner DE. (1999) Regulation of prostate cancer cell division by glucose. *J Cell Physiol*, 180: 431-438.
230. Krejs GJ, Nicar MJ, Zerwekh JE, Norman DA, Kane MG, Pak CY. (1983) Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. *Am J Med*, 75: 973-976.
231. Davidson T, Chen H, Garrick MD, D'angelo G, Costa M. (2005) Soluble nickel interferes with cellular iron homeostasis. *Mol Cell Biochem*, 279: 157-162.
232. Sun A, Shanmugam I, Song J, Terranova PF, Thrasher JB, Li B. (2007) Lithium suppresses cell proliferation by interrupting E2F–DNA interaction and subsequently reducing S–phase gene expression in prostate cancer. *Prostate*, 67: 976-988.
233. Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, Nava U, Bolis G, Vacca G, Squarzanti D, Cisari C., Molinari C. (2014) Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative

stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 1367-1374.

234. Comporti M, Signorini C, Buonocore G, Ciccoli L. (2002) Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. *Free Radic Biol Med*, 32: 568-576.

10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Süle K**, Szentmihályi K, Szabó G, Kleiner D, Varga I, Egresi A, May Z, Nyirády P, Mohai M Jr, Blázovics A. (2018) Metal-and redox homeostasis in prostate cancer with vitamin D3 supplementation. **Biomed Pharmacother**, 105: 558-565. Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: **Q1**, Scopus -Pharmacology SJR indikátor: **Q2**, **IF: 3,743**
2. **Süle K**, Kurucz D, Kajari A, May Z. (2015) Európai és távol-keleti gyógynövények és kivonatok fémelemtartalom-vizsgálata. Investigation of metal element content of some European and Far Eastern herbs. **Orv Hetil**, 156: 1261-1269. Scopus -Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: **Q3**, **IF: 0,291**, *Dr. Fehér János Díj*
3. **Süle K**, Fehér E, Blázovics A, Fébel H, Papp N, Mátis E, May Z, Stefanovits-Bányai É, Szentmihályi K. (2012) Changes in metal homeostasis in experimentally induced fatty liver by the effect of sour cherry consumption. **Eur Chem Bull** 1: 360-363.
4. **Süle K**, Blázovics A, Fébel H, Papp N, Stefanovics Bányai É, Szentmihályi K. (2020) A meggy, mint általános ásványi anyagokban és antioxidánsokban gazdag élelmiszer fogyasztásának következtében kialakuló fémionegyensúly egészséges és zsírmájás patkányok szerveiben, In: Poór Péter, Mézes Miklós, Blázovics Anna (szerk.) Oxidatív stressz és antioxidáns védekezés a növényvilágtól a klinikumig, Budapest, Magyarország: Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság, 218: 158-166.

10.2 Disszertációhoz nem közvetlen kapcsolódó közlemények

1. Egresi A, **Süle K**, Szentmihályi K, Blázovics A, Fehér E, Hagymási K, Fébel H. (2020) Impact of milk thistle (*Silybum marianum*) on the mycotoxin caused redox-homeostasis imbalance. **Toxicon**, 187: 181-187. **IF: 3,033**.
2. Szentmihályi K, Blázovics A, May Z, Mohai Jr M, **Süle K**, Albert M, Szénási G, Sebestyén A, Máthé Cs. (2020) Metal element alteration in the lung by cisplatin and CV247 administration. **Biomed Pharmacother**, 128: 110-307. **IF: 6,530**.

3. Szentmihályi K, Süle K, Egresi A, Blázovics A, May Z. (2021) Metronidazole does not show direct antioxidant activity in in vitro global systems. **Heliyon**, 7:4 Paper e06902.
4. Kleiner D, Szilvás Á, Szentmihályi K, Süle K, Blázovics A. (2016) Changes of erythrocyte element status of colectomised cancerous patients: Retrospective study. **J Trace Elem Med Biol**, 33: 8-13. **IF: 3,225**.
5. Szentmihályi K, May Z, Süle K, Then M. (2013) Az emésztőrendszer betegségeiben alkalmazható, gyulladáscsökkentő hatással rendelkező néhány gyógynövény és kivonat ásványi elem tartalmának jelentősége/ Mineral element content of some herbs with antiinflammatory effect used in gastrointestinal diseases. **Orv Hetil**, 154: 538-543.
6. Szentmihályi K, May Z, Kocsis I, Süle K, Blázovics A. (2012) Magnesium supplementation and microelement homeostasis. **Eur Chem Bull**, 1: 307-310.
7. Kleiner D, Mátyás E, Süle K, Molnár J. (2015) A szelén élettani szerepe és jelentősége. **Gyógyszerészet**, 58: 148-153.
8. Pham TS, Gönczi K, Kardos G, Süle K, Hegedűs L, Kállay M, Kubinyi M, Szabó P, Petneházy I, Tőke L, Jászay Zs, (2013) Cinchona based squaramide catalysed enantioselective Michael addition of α -nitrophosphonates to aryl acrylates: Enantioselective synthesis of quaternary α -aminophosphonates. **Tetrahedron Asymmetry**, 24: 1605-1614. **IF: 2,165**

Össz. IF: 18,987

11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm **Prof. Dr. Zelkó Románának**, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Doktori Iskola vezetőjének, az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet intézetigatgatójának, valamint **Dr. Antal Istvánnak**, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Doktori Iskola **titkárának**, a **Gyógyszerésztudományi Kar dékánjának**, hogy lehetőséget kaptam a Gyógyszertudományok Doktori Iskolában a doktori képzés elvégzésére a „A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai” szakirányon belül. Köszönöm **Dr. habil Béni Szabolcs dékánhelyettesnek (Ph.D.)** a lehetőséget a Farmakognózia Intézet biokémiai laboratóriumában folytatott szabadgyökös kutatások elvégzéséhez.

Köszönettel tartozom **Dr. Tompos András** intézetigazgatónak és **Dr. Károly Zoltán** csoportvezetőnek, hogy helyet és lehetőséget biztosítottak a Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézetének Plazmakémiai kutatócsoportjában folytatott fémion-analitikai kísérletek elvégzéséhez.

Őszintén köszönöm **Dr. Szentmihályi Klárának (Ph.D.)** a Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémia Intézet (TTK AKI) tudományos főmunkatársának, hogy vezette és támogatta a kutatómunkámat és doktori disszertációm elkészítését. Köszönöm a türelmet, útmutatást és a szakmai segítséget, melyet a fémionmeghatározások, és a disszertáció megírása során kaptam.

Hálásan köszönöm **Dr. Blázovics Annának (D.Sc.)** a Semmelweis Egyetem Farmakognózia Intézet volt igazgatójának, jelenleg nyugalmazott egyetemi tanárnak, hogy konzulensemként folyamatosan figyelemmel kísérte, vezette a Farmakognózia Intézetben folytatott szabadgyökös kutatói munkámat, lehetővé tette munkám kiszélesítését e területen, valamint felbecsülhetetlen és nélkülözhetetlen szakmai támogatást nyújtott a tudományos munkám végzéséhez és a dolgozat elkészítéséhez.

Köszönöm **Dr. Fehér Erzsébetnek (D.Sc.)**, a Semmelweis Egyetem Szövet-és Fejlődéstani Intézet emerita professzorának a szövettani vizsgálatokban és azok eredményeinek kiértékelésében nyújtott támogatását. Köszönöm **Dr. Fébel Hedvignek (Ph.D.)**, az Állattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet tudományos főmunkatársának a kacsákkal végzett kísérlet kivitelezésében nyújtott támogatását és szakmai tanácsait.

Köszönetem fejezem ki Stefanovitsné Dr. Bányai Évának, a Szent István Egyetem Alkalmazott Kémia Tanszék egyetemi tanárának a patkánykísérletekben nyújtott támogatásáért.

Köszönöm **Prof. Dr. Héberger Károlynak (D.Sc.)** a doktori munkám során az eredmények matematikai statisztikai feldolgozásához kapott szakmai tanácsait. Köszönet **Dr. Varga Imre** urológus főorvosnak a humán vizsgálatok lebonyolításáért és a humán vizsgálatok eredményeinek kiértékelésében nyújtott orvosi, szakmai tanácsaiért.

Köszönettel tartozom továbbá **Dr. Egresi Anna Ph.D.** doktorjelöltnek, a közös kutatások elményeiért és baráti támogatásokért, **Dr. May Zoltán (Ph.D.)** a TTK-AKI tudományos főmunkatársának, az ICP-OES műszeres analitika gyakorlati alkalmazásában nyújtott szakmai kutatói tanácsaiért, **Dr. Kleiner Dénesnek (Ph.D.)**, a Farmakognózia Intézetben folytatott biokémiai mérési módszerek gyakorlati és elméleti elsajátításában nyújtott szakmai tanácsaiért.

Köszönöm a támogatást és az évek során nyújtott segítséget az **Anyag- és Környezetkémia Intézetben**, a **Farmakognózia Intézetben dolgozó munkatársaknak**, a **Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság tagjainak**, akik részt vettek a közös kutatásokban. Őszintén köszönöm a GPS Powder Kft.-nek és Pap Ginának, valamint a Chen patikának a kutatásban nyújtott önzetlen segítséget!

Végezetül hálával köszönöm meg szüleimnek, egész családomnak és barátaimnak, hogy önzetlen támogatásukkal, szeretetükkel és türelmükkel lehetővé tették a tudományos munkám elkészülését, valamint számíthattam rájuk, mellettem álltak és bíztattak a nehézségekkel teli időszakokban.