
SZABADGYÖK-KUTATÁS ÉVTIZEDEI

Az MTA Természettudományi Kutatóközpontban és elődintézményeiben végzett orvosi-biológiai vonatkozású szabadgyökös kutatások

Free radical research on the medical-biological field in the Research Centre for Natural Sciences and its predecessors

Dr. Szentmihályi Klára PhD

MTA Természettudományi Kutatóközpont Anyag- és Környezatkémiai Intézet
szentmihalyi.klara@ttk.mta.hu

Initially submitted March 22, 2018; accepted for publication April 18, 2018

Abstract

In the Research Centre for Natural Sciences of HAS and its predecessors, the free radical research was an important field of science since 1954 (foundation of the Institution); the bioorganic–chemical and medical–biological approach and research started in the early 1960s.

Kulcsszavak: szabad gyökök, fémionok

Keywords: free radicals, metal elements

A Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont egyik elődintézménye az 1954-ban alapított MTA Központi Kémiai Kutatóintézet (MTA KKKI), mely 1998-ig működött ezen a néven. 1998-ban jött létre az MTA Kémiai Kutatóközpont, mely 2012-ben olvadt bele az MTA Természettudományi Kutatóközpontjába.

Korai szabadgyökös kutatások az MTA KKKI-ban

A szabadgyökös kutatásoknak az említett intézményekben jelentős hagyományai vannak. A téma orvosi-biológiai szempontú kutatásait a korábban intenzíven művelt, kémiai tárgyú szabadgyökös kutatások alapozták meg. Az első, orvosi-biológiai kutatásokhoz köthető szabadgyökös reakciók vizsgálatával és metalloenzimek funkcionális modellezésében használt fémkomplexek kutatásával a Katalízis Csoportban, illetve Osztályban foglalkoztak az 1960-as évek elejétől.

Az 1960-as évek elejétől Dr. Simándi László vezetésével olyan funkcionális enzim modelleket állítottak elő, melyek a biológiai rendszerekben jelenlévő oxidoreduktázokat képesek utánozni. Elsősorban dioxigént aktiválni képes kobalt-, vas-, mangán- és molidéntartalmú komplexeket (pl. kobaloxim, ferroxim) szintetizáltak [1-4]. Később, a 2000-es években, az élettani szempontból rendkívül fontos fenoxazinon szintetázok és katechol oxidáz metalloenzimek modellezésére állítottak elő vegyületeket. Dr. May Zoltán

Ph.D és Dr. Szigyártó Imola Ph.D. tudományos főmunkatársak kinetikai vizsgálatokat végeztek a szabad gyökök és gyökkanionok szerepének, valamint az enzimreakciók mechanizmusának feltárása céljából [5].

A Dr. Gál Dezső osztályvezető kezdeményezte a szabadgyökös kutatások kiterjesztését biológiai témakörben, mint pl. a szabad gyökök szerepe a fotodinamikus terápiában [6], fotoszenzibilizátorok hatásának modellezése [7], és szintézisük [8]. Dr. Jakus Judit Ph.D. és munkatársai 1999-től reakciókinetikai (ESR) és fotokémiai módszerekkel vizsgálták a szabad gyökök szerepét rákos, ill. más megbetegedések és szövödményeik kialakulásában [7-10]. A kutatások kooperációban folytak a Szent István Egyetem Állatorvosi Karával, az ELTE-vel, több dél-koreai, kínai kutatócsoporttal, valamint a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájával. Dr. Jakus Judit munkatársaival, Dr. Héberger Károly D.Sc. tanácsadóval, Dr. Farkas Orsolyával, Dr. Geréné Pászti Erzsébettel, Dr. Jenei Verával, Dr. Kriska Tamással, Dr. Stadler Krisztiánnal és Dr. Vanyúr Rozáliával, akkori Ph.D. hallgatókkal, több részterülettel is foglalkoztak, így pl. szenzibilizátorok szintézisével [8], azok fotodinamikus terápiában játszott szerepével, és antioxidánsokkal is [9]. A programozott sejthalállal (apoptózissal), és az állati szervekben mérhető szabad gyök szintekkel kapcsolatosan is folytattak vizsgálatokat [11], de foglalkoztak szerkezet-antioxidáns hatás összefüggések felderítésével [12] is.

Jelentős lépés volt az ESR (elektronspin-rezonancia) spektroszkópiai laboratórium bekapcsolódása a szabadgyökös kutatásokba. Dr. Mohos Béla és dr. Rockenbauer Antal D.Sc. irányításával már a 60-as évek elejétől vizsgáltak kompenzálatlan elektronspinű anyagokat, pl. szabad gyököket és bizonyos átmenetifémvegyületeket [13-14]. E tudományterület kutatásainak továbbfejlesztésében jelentős lépést jelentett a 2003-ban üzembe helyezett nagyérzékenységű, Bruker gyártmányú Elexsys spektrométer, ami a biológiai irányú alkalmazásokban, a rövid élettartamú gyökök kimutatásában és azonosításában biztosított lehetőségeket [15].

Kutatások a Fémkomplex Kutatócsoportban

Az élettanilag jelentős fémek és fémkomplexek kutatását Dr. Lakatos Béla csoportja kezdte el 1968-ban. Munkájuk során többféle természetes eredetű hordozóhoz (pl. huminsavak), kötöttek esszenciális fémeket abból a célból, hogy az emberi és állati szervezetek fém-hiányállapotainak megszüntetésére orálisan alkalmazható fémkomplexekhez jussanak. A szerző, Dr. Szentmihályi Klára az 1990-es évek elején került a Fémkomplex Kutatócsoportba, melynek irányítását a 2000-es évek elején vette át. A csoport eleinte a Biokomplex és Informatikai Osztály keretében működött Dr. Vinkler Péter (jelenleg D.Sc. professzor emeritus) irányítása alatt. A fémek ismert katalitikus hatásai miatt, a kutatások fokozatosan az egyes fémkomplexek kémiai sajátosságai és élettani szerepe közötti kapcsolatok felderítése felé fordultak [16]. Különösen érdekesnek találtuk a fémek és a vitaminok, valamint az oxidatív stressz kapcsolatát, amit eleinte csak elméletileg tanulmányoztunk [17-18].



1. fénykép A Fémkomplex Kutatócsoport a 2000-es évek közepén (Balról jobbra: Fodor Judit vegyészmérnök, Bíró Péterné technikus, Ailer László technikus, Dr. May Zoltán Ph.D., középen a szerző)

Később azonban *in vitro*, és az állatkísérletekhez szükséges engedélyeket beszerelve, *in vivo* is vizsgáltuk az egyes fémek és vegyületeik, pl. a Mg-, Mn- és Zn-vegyületek antioxidáns-prooxidáns tulajdonságát, mivel az irodalomban kevés információ állt rendelkezésre ebben a témában [19-20]. Régóta ismert, hogy az átmeneti fémionok szabad gyökök gerjesztésére képesek pl. a Fenton reakció által, és kulcsszerepet töltenek be az endogén szabadgyökös védekező rendszerben is. Ezért felmerült a gondolat, hogy a fémionok és -komplexek redoxi tulajdonságát az *in vivo* vizsgálatoknál használt rendszerekben teszteljük. Az eredmények azt mutatták, hogy a fémionok minőségüktől, ligandjaiktól és koncentrációjuktól függően gyökfogó vagy gyökgerjesztő tulajdonsággal rendelkeznek, módosítják a biológiai rendszerek szabadgyökfogó-képességét [19].

Bizonyos nem vegyértékváltó elemek is fontos szerepet töltenek be az antioxidáns rendszerben. A magnéziumvegyületek pl. ligandumtól függően gyökfogó tulajdonsággal rendelkeznek, azonban e vegyületek nem befolyásolták a hem(vas) oxidációt az LDL frakcióban. Irodalmi adatok alapján már 2003-óta tudtuk, hogy magnéziumhiány vagy a túlzott magnéziumbevitel megváltoztatja a kalciumhomeosztázist a Ca-Mg antagonizmuson keresztül, ami tranzienst kalciumkoncentráció-növekedést vagy -csökkenést okoz a sejten belül. A kalciumkoncentráció növekedése számos folyamatot, pl. a prooxidáns citokinek termelődését képes beindítani [21].

A magnézium antioxidáns rendszere gyakorolt hatásának bizonyítására, patkánykísérletben különböző magnéziumvegyületek *in vivo* hatását vizsgáltuk. A magnéziumterápia hiperlipidémiában kedvezően hatott az antioxidáns rendszerre és plazmaparaméterekre, valamint a mikroelem-homeosztázis is megváltozott. E kísérletekbe kapcsolódott be Virág Viktória, aki a korábbi Budapesti Corvinus Egyetem, ma Szent István Egyetem hallgatója volt [22].

Legújabb érdeklődési területünk a rákterápiában használt ciszplatin hatásosságára, mellékhatásaira és a káros hatásainak kivédésére vonatkozik, a ciszplatin által kiváltott oxidatív stressz, a fémakkumuláció és a fémion-metabolizmus változása közötti kapcsolat felderítése, amelyben Dr. Sebestény Andor állatorvossal és Dr. Máthé Csaba tüdőgyógyász, onkológussal dolgozunk együtt [23-24].

A Debreceni Egyetem Klinikai Központjában dolgozó Dr. Balla György akadémikussal és Dr. Balla József D.Sc. egyetemi tanárral az 1990-es évektől jó szakmai kapcsolatot ápolunk a közös szakmai érdeklődés: a vashiány, a hem és a lipidperoxidáció vizsgálatának kapcsán [25-26].

A Semmelweis Egyetemen közös kutatások

Az 1990-es évek végén volt lehetősége a szerzőnek bekapcsolódnia a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján folyó szabadgyökös kutatásokba. Eleinte a redox-homeosztázis megváltozását kísérő fémion-homeosztázis változásokra fókuszálódott az együttműködés. Számos, antioxidáns komponenset tartalmazó növényi kivonat, hatóanyag *in vivo* hatását vizsgáltuk. Így került sor pl. a kövirózsa, fekete retek, cékla, katángkóró, Beiquishen tea, citrus flavonoidok *in vitro* antioxidáns hatásának vizsgálatára, valamint a növényi kivonatok redox-homeosztázisra, illetve a fémion-háztartásra gyakorolt hatásának tanulmányozására patkányokban, amelynek kísérleteit és a szabadgyökös méréseit a Semmelweis Egyetemen Prof. Dr. Blázovics Anna D.Sc. irányította [27].



2. fénykép A szerző prof. Blázovics Anna társaságában egy szakmai megbeszélésen

Az együttműködés során a szerző több Ph.D. hallgató munkáját segítette konzulenseként is, a fémion- és redox-homeosztázis közötti összefüggés felderítésére, így Dr. Kocsis Ibolya Ph.D. (jelenleg a Semmelweis Egyetem Központi laboratóriumának igazgatóhelyettese), Dr. Rapavi Erika Ph.D., és Dr. Kleiner Dénes munkájában is segítséget nyújtott [28-30].

A patkánykísérletekkel párhuzamosan human vizsgálatok is folytak a következő területeken: porfiria cutanea tardában Dr. Székely Edittel (Ph.D., jelenleg laborvezető a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában), Wilson-kórban Dr. Bekő Gabriellával (Ph.D. osztályvezető főorvos, Uzsoki utcai kórház), prosztata carcinomában Dr. Nyirády Péterrel (Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika tanszékvezető egyetemi tanára) az antioxidáns és fémion státusz megállapítására, valamint a természetes eredetű

antioxidánsok (pl. fekete retek, E-vitamin) hatásának felderítésére [31-32]. E vizsgálatok újszerűsége nemcsak az alkalmazott növényi kivonatokra vonatkozott, hanem abban is új volt, hogy elsőként tanulmányoztuk egy-egy betegség tünetegyüttesét, a patológiás állapotot, és összefüggéseket kerestünk bizonyos paraméterek változásai között. Dr. Váli Lászlóval (Ph.D., jelenleg a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház orvosa) a máj patológiás állapotában a szabad gyökök és a fémstátusz változását figyeltük meg, Dr. Sípos Péterrel (Ph.D. sebész főorvos, gasztroenterológus, jelenleg a Duna Medical Centerben) az epe szabadgyökös folyamatainak hatására bekövetkező fémion-homeosztázis változását elemeztük az epékőképződés szempontjából [33-34].

A bélbetegségekben kialakuló oxidatív stressz és a felszívódási zavarok miatt kialakuló fémhiányos állapotok vizsgálata a 2000-es évek eleje óta folyik Dr. Kovács Ágota Ph.D., a Péterfi Sándor utcai Kórház és Rendelőintézet gasztroenterológus főorvosa segítségével [35].

Természetesen az *in vivo* kísérletekben alkalmazott növényi kivonatok is széleskörű elemzésnek vetettük alá [36]. Dr. Győry Hedvig Ph.D. egyiptológussal, a Szépművészeti Múzeum munkatársával, az egyiptomi gyógyászatban alkalmazott gyógynövények vizsgálatával foglalkoztunk [37].

A Semmelweis Egyetem Farmakognózi Intézetével a szakmai kapcsolat az 1990-es évek elejére tehető, ahol megszereztem doktori fokozatomat Prof. Dr. Petri Gizella akkori intézetigazgató hallgatójaként és Dr. Kéry Ágnes Ph.D. c. egyetemi tanár segítségével. Később az intézet számos dolgozójával dolgoztam és publikáltam, így Dr. Then Mária C.Sc., Prof. Dr. Szőke Éva D.Sc. volt intézetigazgató, Prof. Dr. Blázovics Anna D.Sc. volt intézetigazgató, Prof. Dr. Lemberkovics Éva D.Sc., Dr. Balázs Andrea Ph.D. és dr.pharm. Ditrői Kálmán munkatársakkal, valamint Dr. Apáti Pál, Dr. Czinner Erika, Dr. Hegedűs Viktor, Dr. Sárközi Ágnes, Dr. Máday Emőke, Dr. Ficsor Emese akkori Ph.D. hallgatók munkáját is segítettem [38-39].

A Farmakognózi Intézet munkatársaival először a diabetesben használt áfonya, babháj és különböző teakeverékek fémiontartalmait, lipidperoxidációt gátló és szabadgyök-fogó képességét (szuperoxidgyök, hidroxilgyök, alkoxi- és peroxigyök), reaktív oxigénintermedier (hidrogénperoxid) elimináló tulajdonságát és fémkelátor kapacitását határoztuk meg [40-41]. Az évek során számos gyógynövény és kivonat (pl. párlófű- és zsályafajták, vérehulló fecskefű), illatanyag antioxidáns értékét határoztuk meg [42-43]. Elsőként közzeltünk adatokat illóolajok antioxidáns tulajdonságára vonatkozóan vas-redukálóképességük (FRAP) megadásával. 16 illóolaj és főkomponenseik FRAP értékeit határoztuk meg, valamint vizsgáltuk koncentrációfüggő antioxidáns tulajdonságukat is [44].

E sokrétű közös kutatások elismeréseképpen a szerzőt 2014-ben a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kara Társult Oktatója címmel adományozta meg.

További együttműködések, oktatás

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem végzős analitika szakos hallgatói közül, László Csilla, Rábai Mária, Szabó Zoltán, Pál Erzsébet, Mohai Miklós hosszabb rövidebb időt töltött el az MTA-TTK Anyag- és Környezetkémiai Intézet Plazmakémia Kutatócsoportjának laboratóriumaiban. A növények és kivonataik fémiontartalom-vizsgálatai mellett antioxidáns tulajdonságokat is meghatároznak többféle módszerrel. EPR-spektroszkópiai módszerrel is vizsgáltuk a gyógynövénykivonatok a szabad gyökök és átmenetifémek minőségi és mennyiségi meghatározása céljából. E módszerrel sikerült teamintákban a paramágneses Mn(II) koncentrációját meghatároznunk [45].

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen diplomázott hallgató, Süle Krisztina, a Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola ösztöndíjas Ph.D. hallgatója, gyógynövények

és kivonataik fémtartalmával, antioxidáns tulajdonságaival és ezek hatásaival foglalkozik témavezetésemmel [46].

A Herceghalmi Állattenyésztési, Takarmányozási és Húsipari Kutatóintézetrel régóta tartó szakmai kapcsolat alakult ki, elsősorban a fémion-hiányok és fémion-akkumuláció területén, ami kiterjedt az antioxidáns státusz, redox-homeosztázis vizsgálatára is [47].

A Szent István Egyetem Alkalmazott Kémia Tanszékén oktató Dr. Stefanovits-Bányai Éva D.Sc. tanszékvezető egyetemi tanárral és Dr. Hegedűs Attila D.Sc. egyetemi tanárral, jelenleg tanszékvezető és dékán is régóta fennálló jó szakmai kapcsolat alakult ki, többek között a *Ginkgo biloba*, a meggy és a sárgabarack vizsgálatait végeztük el [48-49.].

A Szegedi Tudományegyetem Genetika és Molekuláris Biológiai Tanszékén Dr. Szöllősi-Varga Ilona C.Sc. mindig készségesen segített egy-egy kísérlet vizsgálatának elvégzésében, hallgatók betanításában. Az általa módosított FRAP módszert (ferric reducing ability of plants) gyakran használjuk növények, kivonatok, illóolajok, illatanyagok antioxidáns tulajdonságának tesztelésére [50].

A Lett Tudományos Akadémia és a Magyar Tudományos Akadémia kétoldalú Együttműködési Szerződés keretében 2010 és 2012 között dolgoztunk együtt a „Szabad gyökök és elemek gyulladásoz betegségekben és tumorokban” c. projekben Professzor Dr. Andrejs Skesters Ph.D. oktató-kutatóval, aki a Riga Stradins University Biokémiai Laboratórium vezetője. Kapcsolatunk a hivatalos program befejezése után is tart, közös szakmai érdeklődési körünkbe tartoznak többek közt a szelén mint antioxidáns, a természetes eredetű antioxidánsok és az étrend-kiegészítők is [51].



3. fénykép Dr. med. Alise Silova, Prof. Dr. Andrejs Skesters Ph.D., a szerző és Prof. Dr. Blázovics Anna Rigában egy szakmai megbeszélésen

Végezetül szeretném megköszönni mindenkinek, akik segítették munkámat a szabadgyökös kutatásokban, de elsősorban Dr. Blázovics Anna Professzornak és néhai Dr. Fehér János Professzornak, hogy elindítottak ezen az úton, mely a hatóanyagok és hatásaik, valamint a fémion-homeosztázis jobb megismeréséhez is vezetett számomra. Fehér János professzor volt az, aki a 2000-es évek elején meghívott a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola 2/1-es programjába témavezetőnek, majd később Dr. Szőke Éva Professzor is felkért témavezetőnek a Gyógyszertudományok Doktori Iskola programjába. Első nemzetközi szabadgyökös konferencia, melyen részt vettem, a 10th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International (SFRRRI 2000) Kyoto-ban volt 2000-ben. A kövirózsa és a fekete retek *in vitro* és *in vivo* szabadgyökös és fémtartalom vizsgálatainak összehasonlítását és értékelését annyira újszerűnek és érdekesnek ítélték, hogy kutatói díjat nyertem és a Japán Szabadgyökös Társaság éves rendezvényére is meghívást kaptam.



4. fénykép A szerző Dr. Lengyel Gabriella Ph.D., Prof. Dr. Blázovics Anna, Prof. Dr. Fehér János társaságában Kyotóban

2000-ben csatlakoztam a Magyar Szabadgyök-kutató Társasághoz, ahol 2008 és 2013 között a pénztáros tisztségét töltöttem be, 2014-től elnökségi tag vagyok. A szabadgyökös kutatásokban eltelt közel 20 év alatt többször aktív szerepet vállaltam konferenciaszervezésben, melyek a következők voltak:

2004. Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság munkaértekezlet,

2006. Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság munkaértekezlet,

2008. Szabad Gyökök és Mikroelemek munkaértekezlet,

2010. Szabad Gyökök és Mikroelemek Miniszimpozium.

Antoine de Saint-Exupéry szavaival zárom soraimat:

„Egy hivatás nagysága elsősorban talán abban van, hogy egyesíti az embereket; csak egyetlen igazi fényűzés van: az emberi kapcsolatoké.”

Összefoglalás

Az MTA Természettudományi Kutatóközpontban már az alapítás óta, több mint 50 éve jelentős szabadgyökös kutatások folynak, melyek eleinte kémiai témájú kutatásokhoz kapcsolódtak, azonban hamar,

már az 1960-as évek elejétől egyes kutató csoportok az orvos-biológia kutatások irányába nyitottak. A kutatásokra általában jellemző a széleskörű együttműködés, ami által az egyes folyamatok, összefüggések, hatóanyagok és hatásai, a redox- és fémion-homeosztázis jobban megismerhetővé válnak.

BIBLIOGRÁFIA

- [1] BUDÓ-ZÁHONYI, E., SZEVERÉNYI, Z., SIMÁNDI, L.I.: Reaction of cobaloxime(II) mixed-ligand complexes with molecular-hydrogen – Hydrogenation of coordinated dimethylglyoxime. Magyar Kémiai Folyóirat, 1977, 83, 268-274.
- [2] NÉMETH, S., SIMÁNDI, L.: Cobalt(II) ion catalyzed oxidative cyclization of orto-phenylenediamine in the presence of dioxigen - Synthesis of substituted 2H-benzimidazoles and 2,3-diaminophenazine. J.Mol. Cat., 1982, 14, 241-246. [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(82\)80041-2](https://doi.org/10.1016/0304-5102(82)80041-2)
- [3] NÉMETH, S., SZEVERÉNYI, Z., SIMÁNDI, L.I.: Catalytic oxidations with molecular-oxygen in the presence of cobaloxime(II) derivatives. Inorg. Chim. Acta Lett., 1980, 44, L107-L109. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)90970-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)90970-8)
- [4] SIMÁNDI, L.I.: Transition-metal dioxygen complexes as intermediates in homogeneous catalytic oxidations. Int. Rev. Phys. Chem., 1989, 8, 21-40. <https://doi.org/10.1080/01442358909353221>
- [5] SIMÁNDI, T.M., MAY, Z., SZIGYARTÓ, I.C., SIMÁNDI, L.I.: Hydrogen atom vs electron transfer in catecholase-mimetic oxidations by superoxometal complexes. Deuterium kinetic isotope effects. Dalton Trans., 2005, 2, 365-368. <https://doi.org/10.1039/B412500B>
- [6] NÉMETH, A., JAKUS, J., KRISKA, T., KESZLER, A., VANYUR, R., GÁL, D.: Physico chemical modeling of the role of free radicals in photodynamic therapy IV. Quantitative aspects of photodynamic effects on free radicals generated in cell cultures, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 255, 360-366. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0193>
- [7] VANYUR, R., HÉBERGER, K., KÖVESDI, I., JAKUS, J.: Prediction of tumoricidal activity and accumulation of photosensitizers in photodynamic therapy using multiple linear regression and artificial neural networks, Photochem. Photobiol., 2002, 75, 471-478. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2002\)075<3C0471:POTAAA>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)075<3C0471:POTAAA>2.0.CO;2)
- [8] WANG, J.J., LI, J.Z., JAKUS, J., SHIM, Y.K.: Synthesis of long-wavelength chlorins by chemical modification for methyl pyropheophorbide-a and their *in vitro* cell viabilities, J. Porphyrins Phthalocyan. 2012. 16, 122- 2012, 2012. <https://doi.org/10.1142/S1088424611004403>
- [9] VANYUR, R., HÉBERGER, K., JAKUS, J.: Prediction of anti-HIV-1 activity of a series of tetrapyrrole molecules, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2003, 43, 1829-1836. <https://doi.org/10.1021/ci0304627>
- [10] JAKUS, J., FARKAS, O., Photosensitizers and antioxidants: a way to new drugs? Photochem. Photobiol. Sci., 2005, 4, 694-698. <https://doi.org/10.1039/b417254j>
- [11] GALFI, P., JAKUS, J., MOLNÁR, T., NEOGRÁDY, S., CSORDÁS, A., Divergent effects of resveratrol, a polyphenolic phytoestrogen, on free radical levels and type of cell death induced by the histone deacetylase inhibitors butyrate and trichostatin A, J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 2005, 94, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.12.019>
- [12] FARKAS, O., JAKUS, J., HÉBERGER, K.: Quantitative structure-antioxidant activity relationships of flavonoid compounds. Molecules, 2004. 31, 1079-1088. <https://doi.org/10.3390/91201079>
- [13] ROCKENBAUER, A., BUDÓ-ZÁHONYI, E., SIMÁNDI, L.I.: Electron-spin resonance studies on bis(dimethylglyoximate)cobalt(II) and its complexes with pyridine. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1975, 18, 1729-1737. <https://doi.org/10.1039/dt9750001729>
- [14] ELEK, G., LAPIS, K., ROCKENBAUER, A., TIBAY, T.: Electron-spin resonance-spectra of chicken hepatoma and liver tissue. Acta Biochim. Biophys. Hung., 1975. 10, 181-184.
- [15] ROCKENBAUER, A., NAGY, N.V., LE Moigne, F., GIGMES, D., TORDO, P.: thermodynamic analysis of the chemical exchange of beta- phosphorylated cyclic nitroxides by using two-dimensional

(temperature versus magnetic fields) simulation of ESR spectra: the impact of labile solvent-solute interactions on molecular dynamics. L. Phys. Chem., 2006, 110, 9542-9548.

[16] LAKATOS, B., SZENTMIHÁLYI, K.: Az E-vitamin antioxidáns hatása és klinikai alkalmazásai. *Legis Artis Medicinæ*, 1999, 9, 716-725.

[17] LAKATOS, B., BALLA, J., SZENTMIHÁLYI, K., VINKLER, P.: Role of magnesium deficiency in the prooxidant effects. Antioxidant effects of the magnesium supplementation. *Magnes. Res.*, 2003, 16, 332-333.

[18] SZENTMIHÁLYI, K.: Fémelemhomeosztázis és szabad gyökök. In: Blázovics A., Mézes M., Róth E.: *Oxidative stressz és betegségek*. Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft. Nyomda, Gödöllő, 2015. pp. 53-57.

[19] SZENTMIHÁLYI, K., BLÁZOVICS, A., VINKLER, P.: Free radical properties of metal complexes. *Acta Biol. Szeged.*, 2003, 47, 107-109.

[20] SZENTMIHÁLYI, K., SZILÁGYI, M., BALLA, J., ÚJHELYI, L., BLÁZOVICS, A.: In vitro antioxidant activities of magnesium compounds used in food industry. *Acta Aliment. Hung.*, 2014, 43, 419-425. <https://doi.org/10.1556/AAlim.43.2014.3.8>

[21] SZENTMIHÁLYI, K., BLÁZOVICS, A., ÚJHELYI, J., BALLA, J., LAKATOS, B., VINKLER, P.: Antioxidant properties of magnesium compounds. *Magn. Res.*, 2003, 16, 337.

[22] VIRÁG, V., MAY, Z., KOCSIS, I., BLÁZOVICS, A., SZENTMIHÁLYI, K.: Magnéziumpótlás hatása a kalcium- és magnéziumszintekre, valamint a redox-homeosztázisra normolipidaemis és alimentárisan előidézett hyperlipidaemiás patkányokban. *Orv. Hetilap*, 2011, 152, 1075-1081. <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29152>

[23] MÁTHÉ, C., SZÉNÁSI, G., SEBESTÉNY, A., BLÁZOVICS, A., SZENTMIHÁLYI, K., HAMAR, P., ALBERT, M.: Protective effect of CV247 against cisplatin nephrotoxicity in rats. *Human Exp. Toxicol.*, 2014, 3, 789-799. <https://doi.org/10.1177/0960327113480972>

[24] SZENTMIHÁLYI, K., MAY, Z., SZÉNÁSI, G., MÁTHÉ, C., SEBESTÉNY, A., ALBERT, M., BLÁZOVICS, A.: Cisplatin administration influences on toxic and non-essential element metabolism in rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2014, 28, 317-321. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.02.005>

[25] BALLA, J., BALLA, Gy., LAKATOS, B., JENEY, V., SZENTMIHÁLYI, K.: A hemvas az emberi szervezetben. *Orv. Hetilap*, 2007. 148, 1699-1706. <https://doi.org/10.1556/OH.2007.28156>

[26] LAKATOS, B., SZENTMIHÁLYI, K., BALLA, Gy., VINKLER, P.: A táplálékok esszenciális összetevői és fontosságuk terheesség előtt, alatt és szoptatás idején. *Underground Kiadó és Terjesztő Kft.*, Budapest, 2016, p. 326.

[27] SZENTMIHÁLYI, K., FEHÉR, E., VINKLER, P., KÉRY, Á., BLÁZOVICS, A.: Metabolic alterations of toxic and nonessential elements by the treatment of *Sempervivum tectorum* extract in a hyperlipidemic rat model. *Toxicol. Pathol.*, 2004, 32, 50-57. <https://doi.org/10.1080/01926230490261069>

[28] KOCSIS, I., SZENTMIHÁLYI, K., RAPAVI, E., HUBAY, M., KÉRY, Á., STEFANOVITS-Banyai, É., SZŐKE, É., BLÁZOVICS, A.: Effect of *Cichorium intybus* (L.) extract on the redox balance and metal ion content of fatty liver in hyperlipidemic rats. *Trace Elem. Electrol.*, 2004, 21, 262-268. <https://doi.org/10.5414/TEP21262>

[29] RAPAVI, E., SZENTMIHÁLYI, K., LUGASI, A., VÁGI, E., BÁNYAI, É., BALÁZS, A., SZŐKE, É., BLÁZOVICS, A.: The influence of the steeping time on the antioxidant properties of Chinese tea. *Acta Aliment. Hung.*, 2006, 35, 213-222. <https://doi.org/10.1556/AAlim.35.2006.2.8>

[30] KLEINER, D., KURUCZ, D., BERSÉNYI, A., SZENTMIHÁLYI, K., SKESTERS, A., ZUKA, L., BLÁZOVICS, A.: Berries, the antioxidant sources of the boreal cold and arid regions. *Acta Aliment. Hung.*, 2016, 45, 317-322. <https://doi.org/10.1556/AAlim.2015.0011>

[31] SZÉKELY, E., SZENTMIHÁLYI, K., TASNÁDI, Gy., KURUCZ, T., PALLAI, Zs., SOMOGYI, A., BLÁZOVICS, A.: Element status of total and redox homeostasis of phlebotomised sporadic porphyria

- cutanea tarda patients with diabetes mellitus and in heavy drinkers. *Trace Elem. Electrol.*, 2006, 23, 43-49. <https://doi.org/10.5414/TEP23043>
- [32] BEKŐ, G., OSZTOVITS, J., VISNYEI, Z., SZALAY, F., SÁTORI, A., BLÁZOVICS, A., SZENTMIHÁLYI, K.: Significance of measurement and difference of special metal elements in Wilson's disease during penicillamine treatment. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, 47, W-A126.
- [33] VÁLI, L., SZENTMIHÁLYI, K., TABA, G., FÉBEL, H., KOCSIS, I., LUGASI, A., BLÁZOVICS, A.: Connection between redox homeostasis and metal ion homeostasis in hepatic ischemia reperfusion injury of the rat. *Trace Elem. Electrol.*, 2006, 23, 292-298. <https://doi.org/10.5414/TEP23292>
- [34] SZENTMIHÁLYI, K., SÍPOS, P., BLÁZOVICS, A., VINKLER, P., SZILÁGYI, M.: Concentration of biliary metal elements and gallstone formation in humans (cholelithiasis). *Trace Elem. Electrol.*, 2002, 19, 160-164.
- [35] SZENTMIHÁLYI, K., KOVÁCS, Á., RAPAVI, E., VÁLI, L., MOLNÁR, J., BLÁZOVICS, A.: Element concentration in erythrocyte in moderately active ulcerative colitis by the supplementary treatment with remedy containing black radish root. *Trace Elem. Electrol.*, 2008, 25, 69-74. <https://doi.org/10.5414/TEP25069>
- [36] BLÁZOVICS, A., SZENTMIHÁLYI, K., LUGASI, A., BALÁZS, A., HAGYMÁSI, K., BÁNYAI É., THEN M., RAPAVI E., HÉTHELYI É.: In vitro analysis of the properties of Beiquishen tea. *Nutrition*, 2003, 19, 869-875. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00157-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00157-6)
- [37] GYÓRY, H., SZENTMIHÁLYI, K., KATONA, J., BLÁZOVICS, A.: A szikomor története és fitoterápiás alkalmazása a népi gyógyászatban és az ókori Egyiptomban. *Kaleidoscope*, 2016, 7, 447-456. <https://doi.org/10.17107/KH.2016.13.447-456>
- [38] APÁTI, P., SZENTMIHÁLYI, K., KRISTO, T.Sz., PAPP, I., VINKLER, P., SZŐKE, É., KÉRY, Á.: Herbal remedies of Solidago - correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2003, 32, 1045-1053. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00207-3](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00207-3)
- [39] LEMBERKOVICS, É., CZINNER, E., SZENTMIHÁLYI, K., BALÁZS, A., SZŐKE, É.: Comparative evaluation of Helichrysi flos herbal extracts as dietary sources of plant polyphenols, and macro- and microelements. *Food Chem.*, 2002, 78, 119-127. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(02\)00204-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00204-2)
- [40] THEN, M., SZENTMIHÁLYI, K., GERE, A., JASZTRAB, Sz., SZŐKE, É.: Antioxidant properties of Myrtilli folium, Phaseoli fructus sine seminibus and drug mixture extracts. *Acta Alimen. Hung.*, 2005, 34, 169-176. <https://doi.org/10.1556/AAlim.34.2005.2.10>
- [41] SZENTMIHÁLYI, K., GERE, A., SZÖLLŐSI-VARGA, I., BLÁZOVICS, A., JASZTRAB, S., LADÓ, K., THEN, M.: Inhibition of lipid peroxidation of herbal extracts (obtained from plant drug mixtures of Myrtilli folium, Phaseoli fructus sine seminibus and Salviae folium) used in type 2 diabetes mellitus. *Acta Biol. Hung.*, 2010, 61, 45-51. <https://doi.org/10.1556/ABiol.61.2010.1.5>
- [42] THEN, M., SZENTMIHÁLYI, K., SÁRKÖZI, Á., SZÖLLŐSI-VARGA, I.: Examination on antioxidant activity in the greater celandine (*Chelidonium majus* L.) extracts by FRAP method. *Acta Biol. Szeged.*, 2003, 47, 115-117.
- [43] SZENTMIHÁLYI, K., SZÖLLŐSI-VARGA, I., GERGELY A., RÁBAI, M., THEN, M.: Antioxidant value and element content in some tinctures used in medication. *Acta Biol. Hung.*, 2015, 66, 293-303. <https://doi.org/10.1556/018.66.2015.3.5>
- [44] LADO, C., THEN, M., VARGA, I., SZŐKE, É., SZENTMIHÁLYI, K.: Antioxidant property of volatile oils determined by the ferric reducing ability. *Z. Naturforsch. C*, 2004, 59, 54-58. <https://doi.org/10.1515/znc-2004-5-611>
- [45] RÁBAI, M., NAGY, N.V., MAY, Z., LÁSZLÓ, Cs., SZENTMIHÁLYI, K.: Characterization of paramagnetic iron(III) and manganese(II) content of some medical herbs by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. *Jökull Journal*, 2016, 66, 295-305.

- [46] SÜLE, K., FEHÉR, E., BLÁZOVICS, A., FÉBEL, H., PAPP, N., MÁTIS, E., MAY, Z., STEFANOVITS-BÁNYAI, É., SZENTMIHÁLYI, K.: changes in metal homeostasis in experimentally induced fatty liver by the effect of sour cherry consumption. *Eur. Chem. Bull.*, 2012, 1, 360-363.
- [47] BLÁZOVICS, A., ABAZA, M., SÍPOS, P., SZENTMIHÁLYI, K., FEHÉR, E., SZILÁGYI, M.: Biochemical and morphological changes in liver and gallbladder bile of broiler chicken exposed to heavy metals (cadmium, lead, mercury). *Trace Elem. Electrol.*, 2002, 19, 42-47.
- [48] STEFANOVITS-BÁNYAI, É., SZENTMIHÁLYI, K., HEGEDŰS, A., KOCZKA, N., VÁLI, L., TABA, G., BLÁZOVICS, A.: Metal ion and antioxidant alterations in leaves between different sexes of *Ginkgo biloba* L. *Life Sci.*, 2006, 78, 1049-1056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.06.012>
- [49] PAPP, N., BLÁZOVICS, A., FÉBEL, H., SALODO, S., ALTAREJOS, J., FEHÉR, E., KOCSIS, I., SZENTMIHÁLYI, K., ABRANKÓ, L., HEGEDŰS, A., STEFANOVITS-BÁNYAI, É.: Antihyperlipidemic effects of sour cherries characterized by different in vitro antioxidant power and polyphenol composition. *Plant Foods Human Nutr.*, 2015, 70, 408-413. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0509-2>
- [50] SZENTMIHÁLYI, K., SZÖLLŐSI-VARGA, I., GERGELY, A., RÁBAI, M., THEN, M.: Antioxidant value and element content in some tinctures used in medication. *Acta Biol. Hung.*, 2015, 66, 293-303. <https://doi.org/10.1556/018.66.2015.3.5>
- [51] SKESTERS, A., KLEINER, D., BLÁZOVICS, A., MAY, Z., KURUCZ, D., SILOVA, A., SZENTMIHÁLYI, K.: Mineral element content and antioxidant capacity of some Latvian berries. *Eur. Chem. Bull.*, 2014, 3, 98-101.