

Alkaloid- és szeszkviterpénlakton-tartalmú gyógynövények kémiai, farmakológiai és toxikológiai vizsgálata

Doktori értekezés tézisei

Kiss Tivadar

Szegedi Tudományegyetem
Farmakognóziái Intézet

Szeged
2017.

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Farmakognózia PhD. program
Programvezető: Prof. Hohmann Judit DSc.

Farmakognóziai Intézet

Témavezetők:
Prof. Hohmann Judit DSc.
Dr. Csupor Dezső PhD.

Alkaloid- és szeszkviterpénlakton-tartalmú gyógynövények kémiai és toxikológiai vizsgálata

Doktori értekezés tézisei

Kiss Tivadar

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Prof. Máthé Imre DSc., SZTE Farmakognóziai Intézet

Tagok: Prof. Péter Antal DSc., SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Dr. Farkas Ágnes PhD., PTE Farmakognóziai Intézet

Bíráló Bizottság:

Elnök: Prof. Révész Piroska DSc., SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet

Opponensek: Dr. Ujváry István PhD., iKem Bt.

Dr. Kursinszki László PhD., SE Farmakognózia Intézet

Tagok: Dr. Lázár László PhD., SZTE Gyógyszerkémiai Intézet
Dr. Szakonyi Zsolt PhD., SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Szeged
2017.

1. BEVEZETÉS

A növények, állatok és gombák által szolgáltatott drogok évezredek óta részei gyógyszerkincsünknek. Ezen élőlények – elsősorban növények – a korszerű gyógyászatban is nagy érdeklődésre tartanak számot gyógyszeripari alapanyagként, valamint az általuk előállított természetes vegyületek a gyógyszerkutatásban ígéretes természetes vegyületek forrásai. Figyelembe véve az utóbbi években engedélyezett természetes eredetű hatóanyagok nagy számát, a természetes vegyületek – és ezáltal a gyógynövények – kutatása napjainkban is igen perspektivikus.

A tradicionális gyógyászatban alkalmazott növények racionális és biztonságos alkalmazása a régóta fennálló használaton alapul. A gyógynövények biztonságosságával kapcsolatban a farmakovigilanciai adatok, valamint az utóbbi idők kutatási eredményei óvatosságra intenek. Több, régóta használt és ártalmatlannak tekintett növény biztonságossága átértékelődik. A fekete nadálytő (*Symphytum officinale*) esetén a pirrolizidinalkaloid-tartalom, a vérehulló fecskefű (*Chelidonium majus*) esetén pedig a hERG ioncsatornán kifejtett gátló hatás miatt szükséges az alkalmazás korlátozása.

A modern növénykémiai, farmakológiai és toxikológiai kutatások új lendületet adhatnak a gyógyszerkutatásnak. A hagyományos drogok népgyógyászatban gyökerező indikációinak és a drogok tradicionális feldolgozásának jobb megértése újabb hatásmechanizmusok és új hatóanyag-jelölt molekulák felfedezéséhez vezethetnek. Így a hagyományos kínai gyógyászatban alkalmazott sisakvirág fajokkal kapcsolatos eredmények is új perspektívába helyezik az *Aconitum* drogok kutatását. Annak ellenére, hogy a tradicionális kínai gyógyászatban alkalmazott fajokat több mint ezer éve alkalmazzák, sem a nyers növények feldolgozása során végbemenő kémiai változások, sem a pontos hatásmechanizmus nem volt ismert. Kémiai vizsgálatok derítettek fényt a növény biológiailag aktív vegyületeire és a növények megfelelő feldolgozásának szükségességére. A

sisakvirágok biológiailag aktív vegyületei a diterpén-alkaloidok. A tri-,di- és monoészter-diterpénalkaloidok toxicitása az észtercsoportok számának függvényében nő. A legkevésbé toxikus komponensek a diterpén-alkaloidok C-8 és C-3 helyzetben hosszú szénláncú zsírsavakkal észterezett származékai, a lipo-alkaloidok. Az utóbbi vegyületcsoport tagjai a nyers növényi részekben minor komponensként vannak jelen, a feldolgozás során a mennyiségük növekszik, miközben a diterpénalkaloid-észterek mennyisége jelentősen csökken. Ezen felismerés, amellet, hogy magyarázza a feldolgozása szükségességét, rámutatott a lipo-alkaloidok lehetséges biológiai aktivitására. Az új lipo-alkaloidok előállítására és farmakológiai aktivitására új kutatási területet jelent. Annak ellenére tehát, hogy az *Aconitum* fajok a múlt század közepére eltűntek a nyugati gyógyszerkönyvekből, a belőlük nyert természetes vegyületek ígéretes gyulladáscsökkentő és antiaritmiás hatása miatt újra a gyógyszerkutatás látóterébe kerültek.

A gyógynövények az utóbbi években éntrend-kiegészítőként kerülnek forgalomba leggyakrabban. A termékekben olyan új növények is megjelennek, amelyek hagyományos és széles körű alkalmazása nem ismert. Ezen jogilag új élelmiszernek minősülő növények biztonságosságával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre a hosszú tradíció alapuló tapasztalatával kiegészített toxikológiai és farmakológiai adatok. Az utóbbi években parlagfű-tartalmú termékek jelentek meg gyógyászati indikációkkal a magyarországi piacon. Annak ellenére, hogy a parlagfű (*Ambrosia artemisiifolia*) gyógyászati alkalmazását sem népi gyógyászati, sem farmakológiai vizsgálatok nem támasztják alá, a fogyasztók köre egyre bővül. Mivel a hosszú távú tradicionális alkalmazás tapasztalatai, valamint egyéb toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok eredményei a parlagfű esetében nem állnak rendelkezésre, a növény hosszú távú fogyasztása biztonságossági és toxikológiai aggályoknak ad alapot.

2. CÉLKITÚZÉSEK

A Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézetében a 2000-ben indult kutatási program célja a boglárkafélék (Ranunculaceae) új, biológiailag aktív vegyületeinek azonosítása, valamint a mérgező fajok gyógyászati racionális alkalmazásának magyarázata. A későbbiekben a kutatási terület kiterjedt az új gyógynövények biztonságossági-, toxikológiai- és kémiai vizsgálataira is.

Munkánk célja – ezen széleskörű célkitűzésekhez igazodva – a diterpénalkaloid-tartalmú tradicionális gyógynövények kémiai, farmakológiai és toxikológiai vizsgálata. Kutatásunkba vontuk az utóbbi időben egyre népszerűbbé váló parlagfüvet abból a célból, hogy tisztázzuk a növény alkalmazásának kockázatait, és a modern gyógyászatban való potenciális gyógyászati alkalmazását.

Ennek érdekében a következő feladatokat végeztük el:

- Az *Aconitum* és a *Spiraea* nemzetség, valamint az *Ambrosia artemisiifolia* kémiai összetételével és farmakológiájával kapcsolatos szakirodalom rendszerezése
- Az *Aconitum napellus* subsp. *firmum* diterpén-alkaloidjainak izolálása és azonosítása
- A boglárkafélékből izolált diterpén-alkaloidok és félszintézissel előállított lipo-alkaloidok GIRK és hERG ioncsatorna-aktivitásának vizsgálata
- A boglárkafélék diterpén-alkaloidjainak antiaritmiás aktivitásának értékelése
- Diterpén-alkaloidok *in vivo* toxikológiai vizsgálata bdelloid kerekférgeken
- *Spiraea* fajok különböző módszerekkel készült kivonatai diterpénalkaloid-tartalmának vizsgálata, valamint a kivonatok antibakteriális és xantinoxidáz-gátló aktivitásának vizsgálata
- A parlagfű *in vivo* toxikológiai vizsgálata patkányokban.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Az *Aconitum napellus* subsp. *firmum* gyökerét a Retyezát hegységben gyűjtötték 2007 augusztusában. A *S. crenata* és *S. salicifolia* föld feletti hajtását Sepsibükszádon 2009 nyarán, a *S. nipponica*, *S. x vanhouttei* és *S. x billardii* gyökere és föld feletti hajtását a Szegedi Tudományegyetem Fűvészkertjében 2013 nyarán gyűjtöttük. A lettországi Daugavpilsben került begyűjtésre *S. media* és *S. chamaedryfolia* gyökere és föld feletti hajtása 2014 őszén. A „Keserű parlagfű készítmény 200 g” termék 2015-ben került megvásárlásra. A bioaktivitás szempontjából vizsgált 32 diterpén-alkaloid részben a feldolgozott *Aconitum* fajból származik, másrészt korábban a Ranunculaceae fajokból izolált vegyületek. A 14 lipo-alkaloidot félszintézissel állítottuk elő.

Az *A. napellus* subsp. *firmum* diterpén-alkaloidjainak izolálásához többlépéses kromatográfiai módszert [légköri nyomású oszlopkromatográfia (CC), centrifugális planárkromatográfia (CPC), gélkromatográfia (GFC) és preparatív rétegekromatográfia (PLC)] alkalmaztunk. A frakciók diterpénalkaloid-tartalmát SiO₂ rétegeken végzett TLC-vel, Dragendorff-reagenssel és 5%-os NaNO₂ oldattal detektáltuk. A vegyületek azonosítását és szerkezet-meghatározását LC-MS, valamint 1D és 2D NMR spektroszkópiás vizsgálatok segítségével történt.

A diterpén-alkaloidok és a lipo-alkaloidok GIRK és hERG ioncsatornákra kifejtett hatását teljes-sejt konfigurációban automata *patch clamp* berendezésen HEK239-GIRK (Kir3.1/3.4) és HEK293-hERG ioncsatornákon vizsgáltuk. A hERG vizsgálatokban amitriptilint, a GIRK vizsgálatokban propafenont használtunk pozitív kontrollként. A diterpén-alkaloidok *in vivo* toxicitását bdelloid kerekférgeken vizsgáltuk, az állat életképességének standardizált paramétereinek értékelésével (túlélési index, testméret index, rágógymorösszehúzódás-gyakoriság, sejtredukciós kapacitás).

A vizsgált *Spiraea* fajok közül csak a *Spiraea chamaedryfolia*-ban mutattunk ki alkaloidtartalmat, amelynek gyökéren belüli eloszlásának lokalizálását a növényi szervből készített metszetek specifikus festésével detektáltuk. A *S. chamaedryfolia*

frakcióinak antibakteriális aktivitását kilenc baktériumtörzsön [*Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619), *S. agalactiae* (ATCC 13813), *S. pyogenes* (ATCC 19613) *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *S. aureus* (ATCC 29213), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Moraxella catarrhalis* (ATCC 25238), *Staphylococcus aureus* (MRSA) (ATCC 43300)] vizsgáltuk. A frakciók xantinoxidáz-gátló aktivitásának mérése során allopurinolt alkalmaztuk referencia vegyületként.

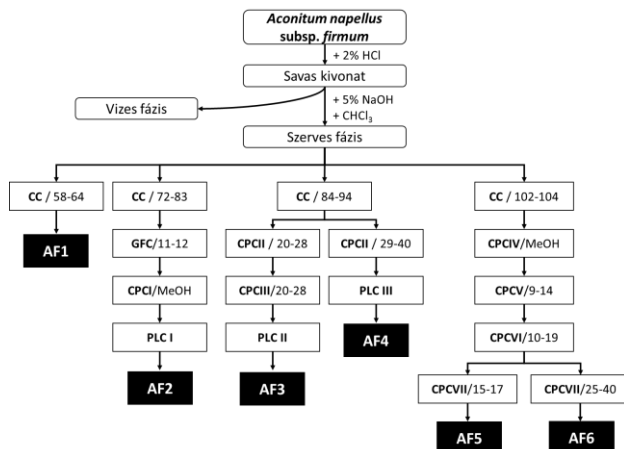
A parlagfű-tartalmú termék szeszkviterpén-tartalmát TLC és LC-MS módszerrel azonosítottuk. A szubakut toxicitási vizsgálatot egészséges hím Wistar patkányokon végeztük. A parlagfűtermék adagolása tésztagolyók segítségével történt. A 28 napos kezelés során az állatok alacsony (500 mg/ttkg) és magas dózisu (1000 mg/ttkg) parlagfüvet, a kontrollcsoport parlagfűmentes tésztát kapott *per os*. A toxicitás értékelése a klinikai tünetek értékelésével, a vér paramétereinek és a szervek relatív tömegének vizsgálatával történt.

A farmakológiai vizsgálatok kooperációban végeztük. Kooperációs partnerek: Rythmion Kft. (Szeged, Magyarország), SZTE ÁOK Népegészségtani Intézet és SZTE ÁOK Pszichiátriai Intézet.

4. EREDMÉNYEK

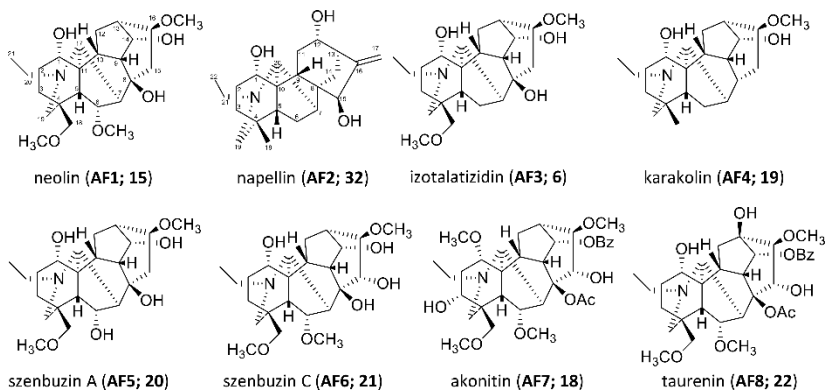
4.1. Alkaloidok az *A. napellus* subsp. *firmumból*

A ledarált száraz növényi nyersanyagot 2% sósavval vontuk ki. A fáziscserét követő folyadék-folyadék megosztással a szerves fázisban dúsítottuk fel az alkaloidokat. A szerves fázis bepárlása után nyertük a nyers alkaloidfrakciót, amelyből hat tiszta vegyületet [neolin (AF1), napellin (AF2), izotalatizidin (AF3), karakolin (AF4), szenbuzin A (AF5) és szenbuzin C (AF6)] többlépcsős kromatográfiás módszerekkel (CC, CPC, GFC, PLC) alkalmazásával izoláltuk (1. ábra).



1. ábra Alkaloidok izolálása az *A. napellus* subsp. *firmum*ból

Az izolált vegyületek azonosítása NMR spektroszkópiával történt. A műtermékképződés lehetőségének kizárása céljából a metanolos és lúgos kivonatok alkaloidtartalmát LC-MS módszerrel vizsgáltuk, amely során további két diterpén-alkaloidot [akonitin (**AF7**) és taurenin (**AF8**)] azonosítottuk. Az *A. napellus* subsp. *firmum*ból az **AF2-AF4** és **AF6** vegyületeket elsőként írtuk le.

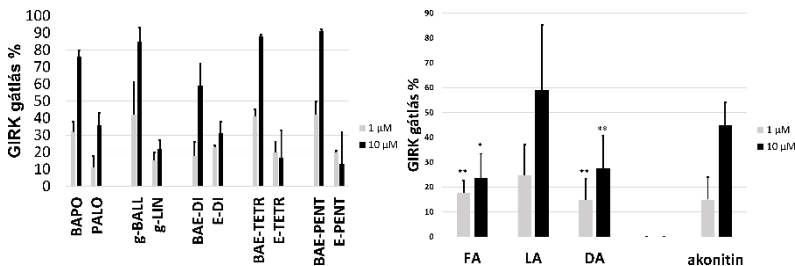


2. ábra Az *A. napellus* subsp. *firmum*ból izolált és azonosított diterpén-alkaloidok

4.2. Diterpén-alkaloidok GIRK és hERG aktivitása

A vizsgált diterpén-alkaloidok közül az akonitin GIRK és hERG gátló aktivitása volt a legmagasabb, bár ez az aktivitás is csak közepesnek tekinthető. Az akonitin GIRK-aktivitását munkacsoportunk írta le először, amely rámutat arra, hogy az akonitin szív működésre kifejtett hatása komplexebb, mint a nátriumcsatornákra kifejtett aktivitás.

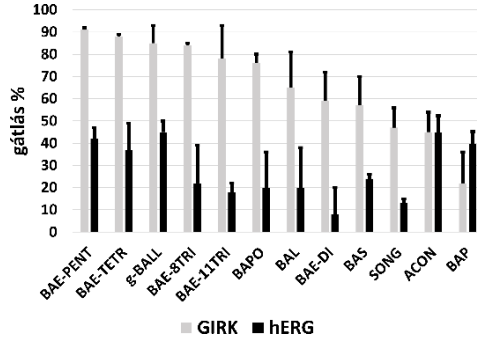
A lipo-alkaloidok jelentős GIRK és hERG aktivitással rendelkeznek. Az aktivitások elemzése szerkezet-hatás összefüggések megállapítására adott lehetőséget. A 14-benzoilakonin alapvázal rendelkező lipo-alkaloid GIRK gátlása szignifikánsan nagyobb volt, mint a szabad zsírsavaké, ami igazolta, hogy a hatásához szükséges az alkaloid alapváz. Az észterező zsírsavak telítetlen kötéseinek száma kedvezőbb GIRK aktivitás feltétele (3. ábra).



3. ábra Lipo-alkaloidok GIRK aktivitása

(BAPO: 14-BzA-8-O-palmitoleát, PALO: palmitoleinsav, g-BALL: 14-BzA-8-O- γ -linolénsav, g-LIN: γ -linolénsav, BAE-DI: 14-BzA-8-O-eikoza-11Z,14Z-dienoát, E-DI: eikoza-11Z,14Z-diénsav, BAE-TETR: 14-BzA-8-O-eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z-tetraenoát, E-TETR: eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z-tetraénsav, BAE-PENT: 14-BzA-8-O-eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-pentaenoát, E-PENT: eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-pentaénsav, FA: zsírsav, LA: lipo-alkaloid, DA: diterpén-alkaloid)

A vizsgált vegyületek potenciális gyógyászati alkalmazása szempontjából a nagy GIRK/hERG ioncsatorna-szelektivitás alapkövetelmény (4. ábra). A 14-benzoilakonin-8-O-eikoza-8Z,11Z,14Z-trienoát és a 14-benzoilakonin-8-O-eikoza-11Z,14Z,17Z-trienoát rendelkezett a legnagyobb szelektivitással, ezért további farmakológiai vizsgálatuk perspektivikus.

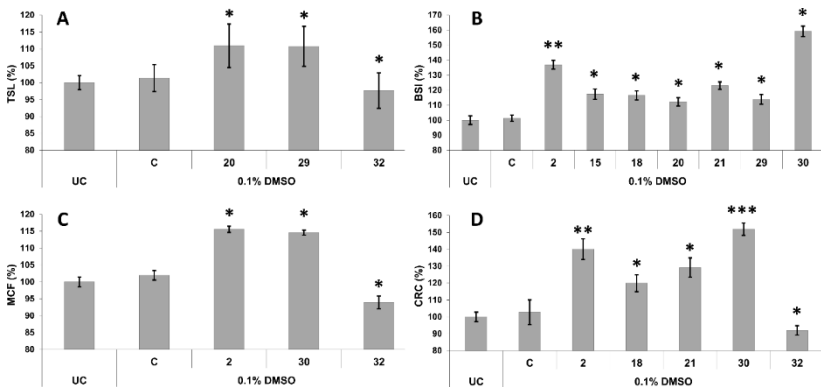


4. ábra A diterpén- és lipo-alkaloidok szelektivitása

(BAE-PENT: 14-BzA-8-O-eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-pentaenoát, BAE-TETR: 14-BzA-8-O-eikoza-5Z,8Z,11Z,14Z-tetraenoát, g-BALL: 14-BzA-8-O- γ -linolenát, BAE-STRI: 14-BzA-8-O-eikoza-8Z,11Z,14Z-trienoát, BAE-11TRI: 14-BzA-8-O-eikoza-11Z,14Z,17Z-trienoát, BAPO: 14-BzA-8-O-palmitoléát, BAL: 14-BzA-8-O-laurát, BAE-DI: 14-BzA-8-O-eikoza-11Z,14Z-dienoát, BAS: 14-BzA-8-O-sztearát, SONG: szongorin, ACON: akonitin, BAP: 14-BzA-8-O-palmitát)

4.3. Diterpén-alkaloidok toxicitása bdelloid kerekcsféreg modellen

A vizsgált 10 diterpén-alkaloid közül egyedül a napellin csökkentette az állatok életképességét, míg a többi alkaloid jellemzően szignifikánsan javította a vizsgált paramétereket (5. ábra). A kerekcsféregben a vizsgálataink nagy toleranciát mutattak a diterpén-alkaloidokkal szemben, még az emlősállatokra mérgező akonitin esetében is. Vizsgálatunk alátámasztja a szongorin szakirodalomban leírt alacsony toxicitását.

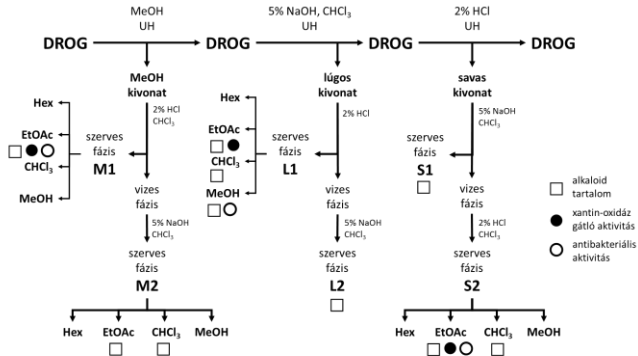


5. ábra Alkaloidok toxicitása a bdelloid kerekcsféreg modellen vizsgálva

(akonozin (2), neolin (15), akonitin (18), szenbuzin A (20), szenbuzin C (21), hetizon (29), szongorin (30), napellin (32))

4.4. *Spiraea* fajok növénykémiái és farmakológiai szűrővizsgálata

A hét vizsgált *Spiraea* faj közül egyedül a *S. chamaedryfoliában* azonosítottunk alkaloidtartalmat. Az alkaloidok a növény gyökerének másodlagos kérgében és a fasugarakban halmozódnak fel.



6. ábra *S. chamaedryfolia* növénykémiái és farmakológiai szűrővizsgálata

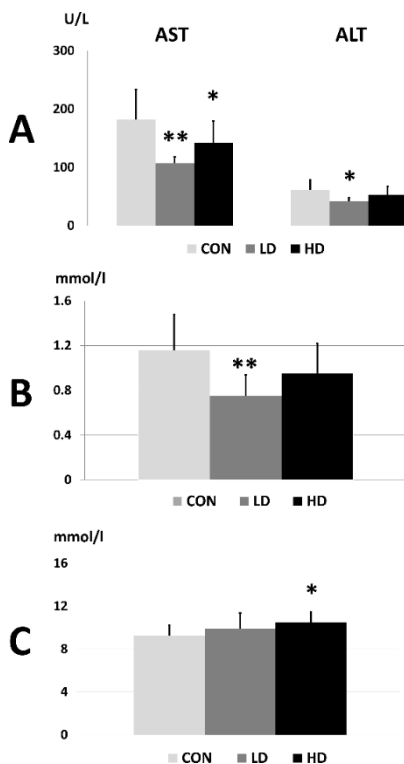
A *S. chamaedryfolia* preparatív léptékű feldolgozása során az alkaloid-tartalom a CHCl_3 és az EtOAc frakciókban dúsult fel. A *S. chamaedryfolia* frakciói a *Str. pneumoniae* (ATCC 49619), *S. aureus* (ATCC 29213), *B. subtilis* (ATCC 6633) Gram-pozitív törzsek, és a meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) (ATCC 43300) törzsek esetében antibakteriális aktivitást fejtenek ki. Az EtOAc, CHCl_3 és MeOH frakciók jelentős xantinoxidáz-gátló aktivitást (>80%) mutattak.

4.5. Parlagfűkészítmény vizsgálata

A termékből a parlagfűre jellemző szeszkviterpén lakton-tartalmat TLC és LC-MS módszerrel igazoltuk.

A toxikológiai vizsgálatban a kezelt állatoknál látható klinikai elváltozásokat nem tapasztaltunk. Szignifikáns eltérést tapasztaltunk azonban a kezelt és kezeletlen állatok vérparamétereiben. A májenzimek. (AST, ALT), a karbamid- és trigliceridszint

szignifikánsan csökkent (6. ábra). A máj és az agy relatív tömege szignifikánsan csökkent a kezelt csoportokban.



6. ábra A kezelt és kontroll állatok AST- és ALT- (A), triglicerid- (B), karbamid- (C) vérszérumszintje (CON: kontrol, LD: alacsony dózis, HD: nagy dózis)

ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánk célja diterpénalkaloid-tartalmú fajok (*Aconitum napellus* subsp. *firmum* és *Spiraea* fajok), valamint a szeszkviterpénlakton-tartalmú *Ambrosia artemisiifolia* növénykémiái, farmakológiai és toxikológiai vizsgálata volt.

Hat diterpén-alkaloidot izoláltunk és további két diterpén-alkaloidot azonosítottunk az *A. napellus* subsp. *firmum*-ból, ebből négy alkaloid elsőként került

leírásra a fajról. A hét *Spiraea* faj szűrővizsgálata során a *S. chamaedryfolia* alkaloidtartalmát azonosítottuk.

A sisakvirág alkaloidok kálium ioncsatorna-aktivitását vizsgáltuk. Az akonitin GIRK gátló aktivitását elsőként írtuk le. 14-BzA-8-O-eikoza-8Z,11Z,14Z-trienoát és 14-BzA-8-O-eikoza-11Z,14Z,17Z-trienoát optimális GIRK/hERG ioncsatorna szelektivitás mellett ígéretes GIRK aktivitással rendelkezik. Tíz diterpén-alkaloid toxicitását bdelloid kerekeshérgéken vizsgáltuk. Szenbuzin A, szenbuzin C, szeptentriodin és hetizinon esetében elsőként közöltünk toxicitási adatok. A *Spiraea chamaedryfolia* alkaloid-tartalmát elsőként írtuk le. A növényből készült frakciók ígéretes xantinoxidáz-gátló és antibakteriális aktivitást mutattak.

Az *Ambrosia artemisiifolia*-tartalmú termék *in vivo* szubakut toxicitását patkányokon vizsgáltuk. Bár a vizsgálat során látható klinikai elváltozások nem jelentkeztek, az agy- és a máj relatív tömege, valamint a vérszérum paraméterei (AST és ALT májenzimek, triglicerid, karbamid) szignifikáns eltérést mutatott a kezelt állatok esetében. Így a jogilag új élelmiszernek számító parlagfű-tartalmú termék toxikusnak bizonyult a patkánykísérletekben, ezért a hosszú távú humán fogyasztása nem biztonságos.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy a modern fitokémiai és farmakológiai vizsgálatok jelentősen bővíthetik a hagyományos gyógynövények alkalmazásával kapcsolatos tudást, és új utakat nyithatnak a gyógyszerkutatás számára. A toxikológiai vizsgálatok a tradicionálisan alkalmazott és a napjainkban gyógynövénné váló növények biztonságos alkalmazásának is nélkülözhetetlen alapjai.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet témavezetőimnek *Prof. Hohmann Judit*nak és *Dr. Csupor Dezső*nek, akik felbecsülhetetlen szakmai tudásukkal segítettek doktori munkámat.

Köszönöm *Dr. Szabó Andreának*, *Dr. Oszlánczi Gábornak* és *Dr. Lukács Anitának* a szubakut toxicitási vizsgálatokat, *Dr. Datki Zsoltnak* és *Mácsai Lillának* a bdelloid kerekférgeken végzett vizsgálatokat, *Dr. Tálosi Lászlónak* és *Dr. Orvos Péternek* az G1R/K/hERG ioncsatorna vizsgálatokat, *Prof. Csedő Károlynak*, *Dr. Borcsa Botondnak*, *Dr. Ványolós Attilának*, *Németh Anikónak*, *Dr. Santa Rutkovskának* és *Dr. Irena Pučkanak* a növények begyűjtését és azonosítását; *Dr. Forgó Péternek*, *Dr. Kúsz Norbertnek*, *Dr. Jedlinszki Nikolettának* és *Dr. Tímár Zoltánnak* az NMR és LC-MS méréseket. Őszinte köszönetem fejezem ki *Dr. Liktör-Busa Erikának* az antibakteriális, és *Dr. Orbán-Gyapai Orsolyának* a xantin-oxidáz aktivitás vizsgálat elvégzéséért. Külön köszönöm *Dr. Roza Orsolya*, *Dr. Vasas Andrea* és *Dr. Ványolós Attila* lektori munkáját.

Köszönöm *Dr. Vasas Andrea*, *Dr. Rédei Dóra*, *Dr. Veres Katalin*, *Dr. Jedlinszki Nikoletta*, *Horváth-Boros Klára*, *Horváth Attila*, *Dr. Zomborszki Zoltán*, *Dr. Ványolós Attila*, *Dr. Tóth Barbara*, *Dr. Orbán-Gyapai Orsolya*, valamint a Farmakognóziai Intézet összes munkatársának a munkám során nyújtott segítségét.

Őszinte hálával tartozok a volt biológia-kémia szakos tanárainak *Halápi Rozáliának*, *Ferencz Erzsébetnek*, *Jusztinné Nedelkovic Alíz*nek és *László Imrének*, hogy a természettudományok szépségeinek megismerésére ösztönöztek.

Köszönetet szeretnék mondani *Ft. Pósa László plébános*nak és az óbecsei Páduai Szent Antal Plébániaközösségnek mindazért a támogatásért és lelki javakért, amivel segítettek munkámat.

Hálásan köszönöm szüleimnek és bátyámnak, valamint rokonaimnak és barátaimnak azt a szeretet, támogatást, bizalmat és megértést, amivel erőt adtak a PhD munkámhoz.

A kutatást a GINOP-2.3.2-15-2016-00012 azonosító számú „Új utak a természetes anyag alapú gyógyszerkutatásban: Rendszermetabolomikai megközelítések növényi és mikrobiális eredetű bioaktív terpenoidok felkutatására” című projekt támogatta.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Kiss T; Orvos P; Bánsághi Sz; Forgó P; Jedlinszki N; Tálosi L; Hohmann J; Csupor D.
Identification of diterpene alkaloids from *Aconitum napellus* subsp. *firmum* and
GIRK channel activities of some Aconitum alkaloids

FITOTERAPIA 2013; **90**: 85-93. doi: 10.1016/j.fitote.2013.07.010

IF: 2,216

2. Kiss T; Szabó A; Oszánci G; Lukács A; Tímár Z; Tiszlavicz L; Csupor D.
Repeated-dose toxicity of common ragweed on rats

PLOS ONE 2017; **12**: e0176818 (18p) doi: 10.1371/journal.pone.0176818

IF: 3,54 * (2015/2016 alapján)

3. Kiss T; Borcsa B; Orvos P; Tálosi L; Hohmann J; Csupor D.

Diterpene lipo-alkaloids with selective activities on cardiac K⁺ channels

PLANTA MEDICA 2017; közlésre elfogadva doi: 10.1055/s-0043-109556

IF: 1,99 *

4. Kiss T; Mácsai L; Csupor D; Datki Zs.

In vivo screening of diterpene alkaloids using bdelloid rotifer assays

Acta Biologica Hungarica 2017; **68**: közlésre elfogadva

IF: 0,616 *

5. Kiss T; Cank K; Orbán-Gyapai O; Liktör-Busa E; Rutkovska S; Zomborszki Z; Pučka
I; Németh A; Csupor D.

Phytochemical and pharmacological investigation of *Spiraea chamaedryfolia* – A
contribution to the chemotaxonomy of *Spiraea* genus

BMC Research Notes 2017; benyújtva

Egyéb közlemények

1. Agapouda A; Booker A; Kiss T; Hohmann J; Heinrich M; Csupor D.

Quality control of *Hypericum perforatum* L. analytical challenges and recent progress
J PHARMACY AND PHARMACOLOGY 2017; közlésre elfogadva

doi: 10.1111/jphp.12711

IF: 2,363 *

* 2016 évi számítás alapján.

Előadások és poszterek

1. Kiss T.

Allergia a (növény)családban – Parlagfű és társai

XIII. Magyar Gyógynövény Konferencia (Kecskemét, 2013.09.27-28.)

2. Kiss T; Csupor D; Orvos P; Tálosi L; Hohmann J

Isolation and investigation of potassium channel activity of *Aconitum* diterpene alkaloids.

Phytokongressz 2013 (Lipcse, Németország, 2013.03.10.)

ZEITSCHRIFT FÜR PHYTOTHERAPIE 2013; **34**: V25 doi: 10.1055/s-0033-1338200

3. Kiss T; Borcsa B; Csupor D; Hohmann J

Növényi nyersanyagokból izolált diterpén-alkaloidok szerkezet-meghatározása és farmakológiai aktivitásának vizsgálata.

Fiatal Gyógynövénykutatók Fórum (Budakalász, 2014.02.14.)

4. Csupor D; Kiss T; Bauer R; Hohmann J

Phytochemical and pharmacological research on Chinese and European *Aconitum* species

The 3rd Annual Meeting of GP-TCM RA (Nainjing, Kína, 2014.07.18-20.)

EUR J OF INT MED 2014; **6**: 695. doi: 10.1016/j.eujim.2014.09.024

5. Kiss T; Cank K; Orbán-Gyapai O; Liktör-Busa E; Rutkovska S; Pučka I; Hohmann J; Csupor D.

Screening for diterpene alkaloids in the *Spiraea* genus

63rd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Budapest, 2015.08.23-27.)

PLANTA MEDICA 2014; **81**: PM_19. doi: 10.1055/s-0035-1565396

6. Borcsa B; Kiss T; Csupor D; Orvos P; Tálosi L; Hohmann J

The effect of diterpene alkaloids on the GIRK channels

63rd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (Budapest, 2015.08.23-27.)

PLANTA MEDICA 2014; **81**: PM_115. doi: 10.1055/s-0035-1565492

