

Válasz Prof. Dr. Harangi Mariann az MTA doktora cím elnyerése érdekében benyújtott pályázatomból bírálataira

Tisztelt Professzor Asszony!

Mindenekelőtt köszönöm, hogy elvállalta értekezésem bírálatait és hogy időt, energiát és fáradságot nem sajnálva elkészítette a bírálatot. A felvetett megjegyzésekre és kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

„A Következtetések fejezet foglalja össze, kissé terjengősen az új eredményeket, melyeket Új eredmények címmel, talán kissé tömörebben lett volna célszerűbb felsorolni. Meg kell azonban jegyezni, hogy ez a feladat kétségtelenül nem egyszerű az elvégzett munka szerteágazó jellege és az eredmények sokszínűsége miatt.”

Elfogadom a kritikát, valóban mértéktartóbb lett volna az új eredmények tömör összefoglalása. A szerteágazó témák miatt döntöttem a kísérleti eredmények részletes kifejtése mellett, amivel a művet olvasmányosabbá igyekeztem tenni.

1. „Ahogy azt a szerző a Transzlációs szempontok és jövőbeli irányok fejezetben is megjegyzi, nem minden állatfaj egyedei alkalmasak az atherosclerosis kutatások szempontjából. Mi a véleménye a jelöltnek a sertés, ezen belül a kisméretű sertésfajok alkalmazhatóságáról ezen a területen.”

Nagyon jó a felvetés, a preklinikai módszereket gyakran bírálják tudományos fórumokon azzal, hogy mennyire jelentenek adekvát modellt a klinikum számára. Azt már most leszögezném, hogy egyetlen sejtkultúrás, illetve állatkísérletes modell sem teljes mértékben azonos a humán szervezettel. A transzlációs medicina kihívása, hogy a kísérletes eredményeket hogyan alkalmazhatjuk a betegellátásban, az „alapkutatástól a betegágyig” („bench-to-bedside”) vitt eredményeket hogyan sikerül egy diagnosztikai vagy akár új terápiás eljárás javára fordítani.

Ha pl. egy jó kétirányú multidiszciplináris transzlációs medicinát tartunk szem előtt, akkor a betegség mellől egy betegség megoldására, azaz annak patomechanizmusára, diagnosztikájára, vagy terápiájára a kutatók próbálják a legjobb, leghasonlóbb modell rendszert kitalálni és alkalmazni. A sertés modell az egyik legjobb modellrendszernek tekinthető, főleg a kardiovaszkuláris és metabolikus kutatások tekintetében, hiszen gondoljunk csak bele, hogy a sertés inzulin hány ember életét mentette meg, illetve a vitiumos betegeknél mai napig alkalmaznak sertés billentyűket. Megjegyzendő, hogy ezek a hosszú távú prognózis szempontjából jobbak, mint az artifizialis billentyűk az additív farmakoterápia szükségessége miatt^{1,2}. A sertés a xenotranszplantáció egyik bázisállatának tekinthető³⁻⁵.

A sertés állatmodelleket az orvosi-gyógyszerészeti kutatásokban nagyon sokféle egyéb célra használják, mivel a sertés anatómiai, élettani, biokémiai és immunológiai szempontból nagyon hasonlít az emberhez.

A sertés szíve méretében és funkcionálisan (ioncsatorna összetétel) is közel áll az emberi szívhez, ezért használják infarktus⁶⁻⁸, szívelégtelenség, szívbillentyű-betegségek modelljeiben.

Nagyon jó lehetőséget biztosít új stentek, pacemakerek, bypass technikák tesztelésében és kifejlesztésében, anatómiai hasonlósága miatt invazív műtétek (pl. laparoszkópos technikák) vagy egyéb sebészeti technikák gyakorlására akár a szervtranszplantációk tökéletesítésében is^{9, 10}. Ki kell emelnem munkacsoportunk egyik módszerét, az echocardiographiát, ahol a sertésszív funkcionális és morfológiai paraméterei sokkal jobban korrelálnának az emberi szívével. A kardiometabolikus morbiditásokat szem előtt tartva sertéseken jól modellezhető az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes, illetve az obezitás^{11, 12}. Dermatológiai vizsgálatokban a sertés bőrének vastagsága és szerkezete jobban hasonlít az emberi bőrhöz, így égési sérülések^{13, 14}, sebgyógyulás^{15, 16}, bőrtranszplantációs modellek kutatására is kiváló^{17, 18}.

A sertés az immunológia és a fertőző betegségek területén is sok közös jellemzőt mutat az emberrel, ezért új vakcinák és fertőzésellenes terápiák tesztelésében is használják^{19, 20}. Nagyon jó lehetőségeket kínál genetikai manipulációra is.

Idegrendszeri kutatások terén is jó modellállat lehet, a neuroanatómiai alapstruktúrák hasonlósága miatt vizsgálják pl. traumás agysérülések vagy stroke modellezésére^{21, 22}. Mivel könnyen szaporítható és gyorsan nő, így reprodukciós tanulmányokhoz is használható.

A humán szervezettel összehasonlítva, a kognitív funkciós vizsgálatokat leszámítva felveszik a versenyt a főemlősökkel, ezért szinte ideális állatmodellek. Azonban tartásuk költséges és helyigényes, ezért nagyon kevés centrum állatháza alkalmas arra, hogy sertést tarthasson. Leszögezem, hogy a rágcsálók tartásának is egyre szigorúbb feltételeknek kell megfelelnie. Ha figyelembe vesszük, hogy kísérleteinkhez hány csoportot és hány állatot használunk, akkor elmondható, hogy még azokban az országokban, ahol a kutatás-fejlesztésre sokkal nagyobb költségvetés jut, sem engedhetik meg maguknak neves kutatócsoportok, hogy sertést használjanak. Az ár-haszon arányt figyelembe véve manapság egyre több kutató törpesertést használ²³.

A minipig (törpesertés) számos előnyt kínál a kutatásokban a hagyományos sertésekkel szemben. Sokkal kisebb testmérete (25-60 kg) miatt könnyebben kezelhető és kevesebb helyet igényel, miközben élettani és anyagcsere-folyamatai továbbra is szorosan hasonlítanak az emberéhez. Genetikailag jól standardizált törzseinek köszönhetően megbízhatóbb és egységesebb kísérleti eredmények érhetők el, így különösen alkalmas hosszú távú biztonságossági és gyógyszerfejlesztési vizsgálatokra. Emellett szelídebb természete és hosszabb élettartama lehetővé teszi a krónikus betegségek alaposabb modellezését is. Munkacsoportomnak is tervei között szerepel, hogy sertéssel kísérletezzon, amit Egyetemünk Agrár Karával karöltve megvalósíthatónak látunk.

2. „A funkcionális élelmiszerek egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek világszerte. Jelenthet e problémát a klinikai alkalmazás során, hogy az adott élelmiszer valós hatóanyagtartalma (pl. vörösborok esetén a resveratrol) eltérést mutathat a különböző termékekben? A hatóanyag kivonatok esetén pedig biztosak lehetünk-e a megfelelő minőségben, különösen az étrendkiegészítőként beszerezhető termékek esetén?”

A funkcionális élelmiszerek olyan élelmiszerek, amelyek nemcsak táplálók, hanem egészségmegőrző vagy betegségmegelőző hatással is rendelkeznek, bizonyított módon. Ezek a termékek általában természetes formában tartalmazzák az egészséget támogató összetevőket (pl. rostok, omega-3 zsírsavak, probiotikumok, növényi polifenolok, vitaminok), vagy dúsítással, kivonatokkal egészítik ki azokat. Tulajdonképpen olyan feldolgozott élelmiszerek, amelyek tápláló jellegük mellett kedvező hatású komponenseket tartalmaznak: erősítik a szervezet protektív mechanizmusait, hozzájárulnak betegségek kockázatának csökkentéséhez, javítják a fizikai állapotot és lassítják az öregedést. Néhány példa a funkcionális élelmiszerekre: Probiotikumot tartalmazó joghurtok (pl. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), növényi szterollal dúsított margarinok a koleszterinszint csökkentésére, D-vitaminnal gazdagított tejtermékek, élelmi rostokkal (inulin, béta-glükán) dúsított kenyerek, müzlik, fokhagymás, kurkumás, zöld teás termékek (polifenolok, antioxidánsok miatt). A jogi háttér tekintetében elmondható, hogy EU-s szabályozás érvényes Magyarországon is, így a funkcionális élelmiszerek ugyanazon szabályok alá esnek, mint pl. Németországban vagy Franciaországban. Az EFSA (European Food Safety Authority) szabályozza az egészségre vonatkozó állításokat, pl. mit lehet ráírni egy termékre (pl. „hozzájárul az immunrendszer normál működéséhez” – csak ha ezt tudományosan alátámasztják). Magyarországon az OGYÉI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) jogutódja, a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) felügyeli az élelmiszer- és étrend-kiegészítő piacot²⁴.

Igen, jelentős problémát okozhat a klinikai alkalmazás során, ha egy funkcionális élelmiszer – például a vörösborban található resveratrol – hatóanyag-tartalma nagymértékben eltér a különböző termékekben. Ez azért jelenthet problémát mert egyes klinikai vizsgálatokban alkalmazott resveratrol dózisok jellemzően 100–1000 mg/nap között mozognak, ehhez képest egy pohár vörösbor átlagosan csak 0,5–2 mg resveratrolt tartalmaz – és ez szőlőfajtától, évszaktól, technológiától, napsütéses órák számától, csapadékmennyiségtől, stb. is függ. Emiatt lehetetlen pontosan beállítani a terápiás dózist bor fogyasztásán keresztül. A funkcionális élelmiszerekkel végzett klinikai vizsgálatoknak standardizált beviteli forrást kellene használniuk (pl. kemény zselatin, lágyzselatin-kapszula, tableta, por, extraktum, stb.), hogy a hatóanyag-tartalom reprodukálható legyen. Ha az élelmiszer nem egységes, az eredmények megbízhatatlanok, nehezen értelmezhetők. Ha a vizsgálatban részt vevő személyek különböző termékeket (pl. különböző borokat, teákat, csokoládékat) fogyasztanak, akkor a hatásmechanizmus nem tisztázható. Ez gyenge belső validitást és alacsony szintű bizonyítékot eredményez. Ami még ennél is nagyobb veszélyt jelent, az a gyógyszeres interakciók megléte, ti. a nem szabályozott élelmiszerek más bioaktív anyagokat is tartalmazhatnak (pl. alkohol, tanninok), amelyek módosíthatják a resveratrol hatását. Bizonyos élelmiszerekben lévő összetevők indukálhatják vagy gátolhatják a felszívódást, így a biológiai hozzáférhetőség változhat.

Itt említénék meg néhány interakciót:

Antikoagulánsok és vérlemezke-gátlók: A resveratrol gátolja a trombocita aggregációt in vitro körülmények között, ezért nagy dózisban együtt adva fokozhatja a trombocitagátlók (pl. aszpirin, clopidogrel) hatását, növelve a vérzés kockázatát²⁵. Állatkísérletes modellben a

resveratrol fokozta a K-vitamin antagonistá antikoagulánsok pl. (warfarin, syncumar) hatását ezzel növelve a vérzésveszélyt²⁶.

Vérnyomáscsökkentők: Humán vizsgálatokban a resveratrol nagy dózisban csökkentette a vérnyomást, ami beállíthatatlan vérnyomást eredményezhet bizonytalan hatóanyagtartalom esetében²⁷. Ezért vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinálva a resveratrol túlzott vérnyomáscsökkentést (hipotenziót) idézhet elő.

Endokrin hatások: Hormonális szerek: A resveratrol egy fitoösztrogén vegyület, ami kísérleti modellekben ösztrogénagonista és -antagonista aktivitást is mutatott, ami miatt felmerül, hogy befolyásolhatja a hormonális gyógyszerek hatását. Emiatt ösztrogén-érzékeny betegségekben (emlő-, petefészek- vagy méhrák esetén) a resveratrol alkalmazását nem javasolják^{28, 29}.

Gyógyszer-metabolizmus (májenzimek): A resveratrol gátol több fontos gyógyszerlebontó májenzimet – köztük a CYP3A4-et, amely a gyógyszerek jelentős részét metabolizálja – így az ilyen enzimek által lebontott szerek lassabban ürülhetnek, magasabb gyógyszer-szinteket (pl. kalciumcsatorna-blokkoló esetén) és fokozott toxikus kockázatot eredményezve. Ugyanakkor bizonyos más enzimek működését serkentheti (gyenge CYP1A2-induktor), ami az ezeken az útvonalakon metabolizálódó gyógyszerek (pl. egyes antidepresszánsok vagy a paracetamol) gyorsabb lebomlását és hatékonyságuk csökkenését okozhatja³⁰⁻³³.

A hatóanyag-ingadozás miatt az adott élelmiszer önmagában nem tekinthető megbízható terápiás eszköznek, hacsak nincs szabványosítva és megfelelően dokumentálva a hatóanyag-tartalom. Klinikai kutatásban vagy terápiában emiatt standardizált formák (megfelelő gyógyszerformák) alkalmazása javasolt. Az étrend-kiegészítők, különösen a növényi hatóanyagokat tartalmazó készítmények minősége világszerte, így Magyarországon is fokozott figyelmet kap mind a közegészségügyi, mind a tudományos közösségek részéről. A gyógyszerek forgalomba hozatala szigorú engedélyeztetési eljárásához kötött, az étrend-kiegészítők esetében csak bejelentési kötelezettség áll fenn. Az Európai Unió irányelvvel összhangban lévő magyar jogszabály, a 37/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet értelmében az étrend-kiegészítők hatékony hatásági ellenőrzése érdekében legkésőbb a termék első forgalomba hozatalakor a gyártó vagy az importőr köteles bejelenteni a készítményt az NNGYK-hoz. Ez az úgynevezett bejelentési (notifikációs) kötelezettség, amely a gyakorlatban a termék címkéjének, a kitöltött adatlapnak, valamint a közigazgatási szolgáltatási díj megfizetéséről szóló igazolásnak az NNGYK-hoz történő benyújtását jelenti. Fontos kiemelni, hogy a bejelentés elsősorban a hatásági ellenőrzés lehetőségét szolgálja, de önmagában nem alkalmas a nem megfelelő összetételű vagy hatástalan készítmények kiszűrésére. A benyújtott dokumentáció alapján az NNGYK közegészségügyi kockázateértékelést végezhet, de ez nem jelent előzetes minőségi vagy hatásossági értékelést. Több európai uniós tagállamban még ilyen típusú bejelentés sem kötelező, a hatásági ellenőrzés ezekben az országokban kizárólag panaszbejelentésekre vagy szűrőpróbaszerű vizsgálatokra épül. Ez a folyamat tehát nem jelenti a termék hatásosságának, biztonságosságának vagy hatóanyag-tartalmának előzetes hatásági ellenőrzését. Az étrend-kiegészítők minőségéért elsődlegesen a gyártó és a forgalmazó felelős, a hatásági kontroll csak utólagos ellenőrzés formájában valósul meg. Az NNGYK hivatalos álláspontja szerint az étrend-kiegészítők nem alkalmasak betegségek megelőzésére, kezelésére

vagy gyógyítására. Ezen termékek alkalmazása során nem garantálható, hogy a feltüntetett hatóanyagmennyiséget valóban tartalmazzák. Különösen igaz ez a növényi kivonatok esetén, ahol a hatóanyagok standardizálása gyakran hiányzik, így azok bioaktív komponenseinek koncentrációja nem reprodukálható, és a készítmények hatékonysága jelentősen változhat^{34, 35}.

3. A resveratrollal végzett vizsgálatok is igazolták, hogy a statin és resveratrol kombinált terápiája eredményesebb, mint egyik vagy másik alkalmazása monoterápia formájában. A betegek statinokra vonatkozó már-már legendás rossz adherenciája esetleg javítható lehetne-e akkor, ha a betegek eleve kombináltan kapnák azt egy általuk sokkal inkább elfogadható terápiával?

A statinokra vonatkozó adherencia valóban rendkívül rossznak mondható. Ez nyilvánvalóvá vált nem csupán a szakellátásban dolgozók, hanem az alapellátásban szorgosan törekvő ellátók számára is. Véleményem szerint az egyik legnagyobb problémát a világháló korlátlan hozzáférése okozza, de nem szabad elfeledkeznünk a gyógyszerdobozban fellelhető betegtájékoztatóról sem, ahol láthatjuk, hogy a betegek a mellékhatások tüneteit betűről betűre produkálják magukon. A betegek elmondása alapján talán az izomfájdalom, izomgyengeség, ami vezető tünetként azonosítható. Ez a gyógyszercsoport azon hatásmechanizmusából származik, miszerint a HMG-CoA-reduktáz enzim gátlódik, amely a koleszterin szintézis szabályozásában kulcsfontosságú, mivel az enzim gátlásával nem csupán a koleszterin, hanem az ubikinon (Q10) szintézise is gátlódik, mivel a mevalonát az izoprenoid vegyületeknek is előanyaga. Az ubikinon a mitokondriális elektrontranszport-láncban (légzési láncban) 2 elektront szállít, így csökkenése elméletileg hozzájárulhat a mitokondriális működés gyengüléséhez, ami egyes páciensekben izomfájdalmakhoz (myalgia) vagy izomkárosodáshoz (myopathia) vezethet, bár ez nem mindenkinél jelentkezik. Emiatt bizonyos esetekben a koenzim Q10 kiegészítés is megfontolható, főleg, ha izompanaszok jelentkeznek a statin szedése mellett, bár ennek klinikai haszna nem egyértelműen bizonyított. Egy 2018-as meta-analízis szerint a CoQ10-kiegészítés szignifikánsan mérsékelhette a statin szedéshez társuló izomfájdalmat, gyengeséget, izomgörcsöket és fáradtságot³⁶. Ugyanakkor több randomizált klinikai vizsgálat és újabb összefoglaló elemzés nem igazolt érdemi előnyt: egy 120 fős, randomizált vizsgálatban a CoQ10 adása nem csökkentette a statin okozta izomfájdalom mértékét vagy az izomerő-csökkenést a placebohoz viszonyítva³⁷, illetve egy 2020-as tanulmány sem talált szignifikáns hasznót a myalgia enyhítésében³⁸. Azt azonban fontos kiemelni, hogy az ubikinon (Q10) orális adagolása során a biohasznosíthatósága legendásan rossznak minősíthető, valamint nagy egyéni variációt is mutat³⁹. *Attalah Nee Rezkallah et al.* (2020) *in vitro* sejtvizsgálatokban kimutatták, hogy resveratrol képes volt megvédeni bizonyos szívizomsejteket (H9c2), de nem volt hatása harántcsíkolt izomsejtekre (C2C12) simvastatin-expozíció mellett⁴⁰. Humán vizsgálatokra vonatkoztatott adatokat nem találtam a resveratrolról.

4. A vizsgált bioaktív anyagok közül több esetén is igazolódott a posztisztkémiás szívizom károsodás mértékének csökkenése. Elméletileg lehetséges-e a vizsgált hatóanyagok kombinált alkalmazása? Potencírozhatják-e esetleg ezen vizsgált hatóanyagok egymás hatékonyságát?

A vizsgált bioaktív hatóanyagok kombinációja új terápiás lehetőséget kínál a posztisztkémias szívizomkárosodás mérséklésében.

A különböző molekulák eltérő, de egymással potenciálisan szinergista hatásmechanizmusai lehetővé tehetik olyan kombinációs protokollok kialakítását, amelyek a szívizom-reperfúziós sérülések elleni védelem komplex molekuláris hátterét célozzák meg.

Kísérleteinkben a bromelain alkalmazása során kimutattuk annak antiapoptotikus hatását, amely az Akt–FOXO3A jelátviteli útvonal aktiválásán keresztül járult hozzá a szívizomzat I/R (iszkémia/reperfúzió) által kiváltott károsodásának mérsékléséhez. Ezt a védelmi mechanizmust hatékonyan egészítheti ki a meggybogyó kivonat (sour cherry seed extract (SCSE)), ami szignifikánsan fokozza a HO-1 expressziót – amelynek hiánya igazoltan súlyosbítja a miokardiális károsodást. A két hatóanyag együttes alkalmazása így fokozott citoprotektív hatást biztosíthat oxidatív stressz esetén.

További kombinációs lehetőséget kínál a niacinhoz kötött króm komplex (EF), amely az AMP/ATP arány növelésén keresztül aktiválja az AMPK útvonalat. Ennek következtében számos célmolekula foszforilációja indul meg, az energetikai homeosztázis stabilizálódik, és az ATP szint megőrizhető marad az iszkémiás stressz alatt.

A resveratrol szintén jelentős kardioprotektív hatást mutatott az Akt és eNOS foszforilációja révén, ami fokozott NO-szintézishez vezetett. Az így kialakuló NO-mediált jelátvitel serkenti az endotél funkciót és javítja a mikrokeringést, amely kritikus jelentőségű a reperfúziós szakaszban. A WGLL (*Allium ursinum* liofilizátum) hozzáadásával a NO–cGMP útvonal további erősítése érhető el, amely potenciálisan fokozza a kardioprotektív hatást. A resveratrol emellett Trx-1 és HO-1 indukción keresztül antioxidáns védelmet is biztosít a reperfúzióval járó oxidatív károsodással szemben. A resveratrol és WGLL együttes alkalmazása révén a NO–cGMP–PKG jelátviteli tengely hatékony modulálása valósulhat meg, amely kedvezően befolyásolhatja a szívfunkciót és mérsékelheti a reperfúziós károsodás következményeit. Azt azonban fontos megjegyezni, hogy gyógyszer technológiai szempontból nagyon nehézkes a készítmények elkészítése, még sokszor monoterápia esetében is, hiszen egy kapszulába viszonylag nagy mennyiségű kivonatot, liofilizátumot, stb. kell tölteni⁴¹⁻⁴⁷.

5. A medvehagyma rendelkezik antithrombotikus aktivitással, ezért véralvadásgátló szerekkel együtt fogyasztása nem javasolt, mert a vérzés kockázatát fokozza. Ugyanezért nem ajánlott a fogyasztás műtétek előtt, ill. a nem szteroid véralvadásgátlót, gyulladáscsökkentőt szedő betegek számára. A liofilizátumnak van-e ilyen hatása? Korlátozhatja-e esetleg a klinikai alkalmazhatóságot?

In vitro vizsgálatokból kiderült, hogy az *Allium ursinum* kivonatok dózisfüggően gátolják az ADP-indukálta vérlemezke-aggregációt, olykor akár a clopidogrel hatékonyságával megegyező mértékben⁴⁸. Lipofil komponensek között találtak olyan molekulákat, (galactolipid) melyek szintén erős antiaggregáló hatásúak⁴⁹. A medvehagyma hagyományosan ismert kénvegyületei

– mint az allicin, alliin és ajoén – továbbra is kulcsszereplők: ezek csökkentik a tromboxán-A₂ termelést és gátolják a P2Y₁₂ receptor-mediált aggregációs útvonalat. A gyógyszeres interakciók is teljes mértékben ismertek és befolyásolhatják a trombocita aggregáció gátlók, illetve az antikoagulánsok alvadási paramétereit. A friss növényi rész hatóanyag-tartalma (főként allicin és egyéb kénvegyületek) erősen függ a növény frissességétől, tárolásától, feldolgozásától és az évszaktól. Ez nehezíti a standardizált, reprodukálható gyógyászati alkalmazást. Mivel a liofilizátum tartalmazza ezen komponenseket, így igen, a medvehagyma antitrombotikus tulajdonságai bizonyos körülmények között korlátozhatják a klinikai alkalmazhatóságát, főleg, ha nem megfelelő dózisban, kontrollálatlanul, vagy más véralvadásgátlóval együtt alkalmazzák. A liofilizátumban pontosan meghatározható a komponensek hatóanyag-tartalma egy adott gyártási sarzsra vonatkozóan. Hosszútávú, nagy dózisú humán alkalmazás esetén nincsenek megbízható toxikológiai és farmakokinetikai adatok.

Ezúton szeretném még egyszer megköszönni Professzor Asszony munkáját, hogy olyan dolgokra világított rá, amivel egy másik szemléletet tárt elém, és ezzel bővíthettem a növényi kivonatokkal kapcsolatos saját szemléletemet és tudásomat.

Irodalom:

1. Sotade OT, Falster M, Girardi LN, et al. Age-stratified outcomes of bioprosthetic and mechanical aortic valve replacements in an Australian cohort of 13 377 patients. *BMJ Surg Interv Health Technol* 2020; 2: e000036. 20201027. DOI: 10.1136/bmjsit-2020-000036.
2. Yu J, Qiao E and Wang W. Mechanical or biologic prostheses for mitral valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2022; 45: 701-716. 20220605. DOI: 10.1002/clc.23854.
3. Bohmig GA, Diebold M and Budde K. Opinions on the Future of Clinical Pig Kidney Xenotransplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2024; 37: 13475. 20241126. DOI: 10.3389/ti.2024.13475.
4. Eisenson DL, Iwase H, Chen W, et al. Combined islet and kidney xenotransplantation for diabetic nephropathy: an update in ongoing research for a clinically relevant application of porcine islet transplantation. *Front Immunol* 2024; 15: 1351717. 20240227. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1351717.
5. Grimus S, Sarangova V, Welzel PB, et al. Immunoprotection Strategies in beta-Cell Replacement Therapy: A Closer Look at Porcine Islet Xenotransplantation. *Adv Sci (Weinh)* 2024; 11: e2401385. 20240617. DOI: 10.1002/advs.202401385.
6. Yuan X, Pan J, Wen L, et al. MiR-590-3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 227-237. 20191101. DOI: 10.1111/jcmm.14704.
7. Hobby ARH, Sharp TE, 3rd, Berretta RM, et al. Cortical bone-derived stem cell therapy reduces apoptosis after myocardial infarction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2019; 317: H820-H829. 20190823. DOI: 10.1152/ajpheart.00144.2019.

8. Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs. *Nature* 2019; 569: 418-422. 20190508. DOI: 10.1038/s41586-019-1191-6.
9. Jacob MO, Karatassas A, Hewett P, et al. The use of a porcine model to teach advanced abdominal wall dissection techniques. *Surgical endoscopy* 2023; 37: 9684-9689. 20231113. DOI: 10.1007/s00464-023-10547-3.
10. Lee JS, Lee J, Kim YH, et al. Porcine training models for endoscopic and robotic reconstructive breast surgery: a preliminary study. *Gland Surg* 2021; 10: 2346-2353. DOI: 10.21037/gs-21-398.
11. Renner S, Blutke A, Clauss S, et al. Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus. *Cell and tissue research* 2020; 380: 341-378. 20200113. DOI: 10.1007/s00441-019-03158-9.
12. Cluzel GL, Ryan PM, Herisson FM, et al. High-fidelity porcine models of metabolic syndrome: a contemporary synthesis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2022; 322: E366-E381. 20220228. DOI: 10.1152/ajpendo.00413.2021.
13. Aijaz A, Vinaik R and Jeschke MG. Large animal models of thermal injury. *Methods Cell Biol* 2022; 168: 191-219. 20220120. DOI: 10.1016/bs.mcb.2021.12.015.
14. Abdullahi A, Amini-Nik S and Jeschke MG. Animal models in burn research. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2014; 71: 3241-3255. 20140409. DOI: 10.1007/s00018-014-1612-5.
15. Tuca AC, Bernardelli de Mattos I, Funk M, et al. A Standardized Porcine Model for Partial-Thickness Wound Healing Studies: Design, Characterization, Model Validation, and Histological Insights. *Int J Mol Sci* 2024; 25 20240712. DOI: 10.3390/ijms25147658.
16. Seaton M, Hocking A and Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J* 2015; 56: 127-138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.
17. Haller HL, Blome-Eberwein SE, Branski LK, et al. Porcine Xenograft and Epidermal Fully Synthetic Skin Substitutes in the Treatment of Partial-Thickness Burns: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 20210430. DOI: 10.3390/medicina57050432.
18. Zhou Q, Li T, Wang K, et al. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. *Front Immunol* 2022; 13: 928173. 20220728. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928173.
19. Pabst R. The pig as a model for immunology research. *Cell and tissue research* 2020; 380: 287-304. 20200430. DOI: 10.1007/s00441-020-03206-9.
20. Meurens F, Summerfield A, Nauwynck H, et al. The pig: a model for human infectious diseases. *Trends Microbiol* 2012; 20: 50-57. 20111205. DOI: 10.1016/j.tim.2011.11.002.
21. Sorby-Adams AJ, Vink R and Turner RJ. Large animal models of stroke and traumatic brain injury as translational tools. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2018; 315: R165-R190. 20180314. DOI: 10.1152/ajpregu.00163.2017.
22. Kinder HA, Baker EW and West FD. The pig as a preclinical traumatic brain injury model: current models, functional outcome measures, and translational detection strategies. *Neural Regen Res* 2019; 14: 413-424. DOI: 10.4103/1673-5374.245334.

23. Heining P and Ruyschaert T. The Use of Minipig in Drug Discovery and Development: Pros and Cons of Minipig Selection and Strategies to Use as a Preferred Nonrodent Species. *Toxicol Pathol* 2016; 44: 467-473. 20151216. DOI: 10.1177/0192623315610823.
24. Authority EFS. Health claims. 2025.
25. Higdon J. Dietary Factors - Resveratrol, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/resveratrol> (2015).
26. Shaito A, Posadino AM, Younes N, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21 20200318. DOI: 10.3390/ijms21062084.
27. Theodotou M, Fokianos K, Mouzouridou A, et al. The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. *Experimental and therapeutic medicine* 2017; 13: 295-301. 20161206. DOI: 10.3892/etm.2016.3958.
28. Hendler SS. *PDR for nutritional supplements*. Thomson Reuters, 2008.
29. Bagchi D. *Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention* 2004.
30. Chen ZH, Hurh YJ, Na HK, et al. Resveratrol inhibits TCDD-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1 and catechol estrogen-mediated oxidative DNA damage in cultured human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2005-2013. 20040513. DOI: 10.1093/carcin/bgh183.
31. Ciolino HP and Yeh GC. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. *Molecular pharmacology* 1999; 56: 760-767.
32. Piver B, Berthou F, Dreano Y, et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicology letters* 2001; 125: 83-91. DOI: 10.1016/s0378-4274(01)00418-0.
33. Regev-Shoshani G, Shoseyov O and Kerem Z. Influence of lipophilicity on the interactions of hydroxy stilbenes with cytochrome P450 3A4. *Biochemical and biophysical research communications* 2004; 323: 668-673. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.141.
34. Egészségügyi SéCM. 37/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet az étrend-kiegészítőkről. In: Egészségügyi SéCM, (ed.). 2004.
35. Központ NNéG. Étrend-kiegészítő bejelentéséhez szükséges tudnivalók. In: Központ NNéG, (ed.). 2018.
36. Qu H, Guo M, Chai H, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009835. DOI: 10.1161/JAHA.118.009835.
37. Taylor BA, Lorson L, White CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015; 238: 329-335. 20141217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016.
38. Kennedy C, Koller Y and Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020; 299: 1-8. 20200307. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006.

39. Mantle D and Dybring A. Bioavailability of Coenzyme Q(10): An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 20200505. DOI: 10.3390/antiox9050386.
40. Attalah Nee Rezkallah C, Thongkum A, Zhu C, et al. Resveratrol for protection against statin toxicity in C2C12 and H9c2 cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2020; 34: e22484. 20200320. DOI: 10.1002/jbt.22484.
41. Mahmoud F, Haines D, Al-Awadhi R, et al. Sour cherry (*Prunus cerasus*) seed extract increases heme oxygenase-1 expression and decreases proinflammatory signaling in peripheral blood human leukocytes from rheumatoid arthritis patients. *International immunopharmacology* 2014; 20: 188-196. 20140312. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.031.
42. Szekeres R, Priksz D, Kiss R, et al. Therapeutic Aspects of *Prunus cerasus* Extract in a Rabbit Model of Atherosclerosis-Associated Diastolic Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2023; 24 20230826. DOI: 10.3390/ijms241713253.
43. Varga B, Priksz D, Lampe N, et al. Protective Effect of *Prunus Cerasus* (Sour Cherry) Seed Extract on the Recovery of Ischemia/Reperfusion-Induced Retinal Damage in Zucker Diabetic Fatty Rat. *Molecules* 2017; 22 20171021. DOI: 10.3390/molecules22101782.
44. Bombicz M, Priksz D, Varga B, et al. Anti-Atherogenic Properties of *Allium ursinum* Liophyllisate: Impact on Lipoprotein Homeostasis and Cardiac Biomarkers in Hypercholesterolemic Rabbits. *Int J Mol Sci* 2016; 17 20160810. DOI: 10.3390/ijms17081284.
45. Juhasz B, Varga B, Gesztelyi R, et al. Resveratrol: a multifunctional cytoprotective molecule. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; 11: 810-818. DOI: 10.2174/138920110793262079.
46. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free radical biology & medicine* 2007; 43: 720-729. 20070510. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.004.
47. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Juhasz B, et al. Niacin-bound chromium enhances myocardial protection from ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2006; 291: H820-826. DOI: 10.1152/ajpheart.00134.2006.
48. Hiyasat B, Sabha D, Grotzinger K, et al. Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Pharmacology* 2009; 83: 197-204. 20090128. DOI: 10.1159/000196811.
49. Sabha D, Hiyasat B, Grotzinger K, et al. *Allium ursinum* L.: bioassay-guided isolation and identification of a galactolipid and a phytosterol exerting antiaggregatory effects. *Pharmacology* 2012; 89: 260-269. DOI: 10.1159/000337380.