

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Humán vérszérumminták diagnosztikai elemzése
atomspektrometriával**

Tóth Csilla Noémi

Témavezető: Prof. Dr. Fábián István



DEBRECENI EGYETEM

Kémia Doktori Iskola

Debrecen, 2020

I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A humán vérszérumok elemtartalmának meghatározása jelentőséggel bír az orvosi diagnosztikában, hiszen az emberi test különböző szervetlen vegyületeket, köztük ásványi anyagokat használ fel biológiai folyamatai során. A teljes vér elemösszetétele információt nyújthat a szervezet tápláltságáról, így a szállítási folyamatokat szabályozó homeosztatisz mechanizmusok működéséről, a fázisreakciókról és az oxidatív károsodás elleni védelemről, mindezek alapján pedig a diagnosztikai eredmények akut vagy krónikus elváltozásokra utalhatnak. A szérumban található fehérjék képesek megkötni a nyomelemeket, ezáltal meghatározó szerepet töltenek be azok transzportfolyamataiban. Az egyes fehérjékhez kötődő nyomelemek vizsgálatával átfogóbb képet kaphatunk a szervezet normál, valamint betegségek esetén fellépő nyomelem-státuszáról, ami segítheti a kórkép felállítását egyes nehezen felismerhető degeneratív elváltozások esetében.

A vér rutin laboratóriumi vizsgálata során csak néhány elem (Na, K, Mg, Fe, Cu) meghatározását végzik többnyire elektrokémiai módszerekkel, viszont a vérben található esszenciális és toxikus elemek vizsgálatára manapság számos elemanalitikai módszer is rendelkezésünkre áll. A leggyakoribb alkalmazott technikák az atomspektrometriai eszközök: a lángatomabszorpciós spektrometria (FAAS), a grafitkemencés atomabszorpciós spektrometria (GFAAS), az induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria (ICP-OES) és az induktív csatolású plazma tömegspektrometria (ICP-MS).

A nyomelemek fiziológiai funkciói az emberi szervezetben a különböző fehérjékhez való kötődésüktől függenek. Ezért fontos meghatározni nemcsak a teljes elemkoncentrációt, hanem a különböző fehérjék elemeinek eloszlását, hogy feltérképezzük a szervezet élettani folyamatait és a kóros folyamatok során bekövetkező változásokat. Emellett megbízható analitikai módszerek kifejlesztése is alapvető fontosságú ahhoz, hogy az ásványi anyagok és a betegségek közötti kapcsolat megértéséhez szükséges biológiai modelleket

alakítsunk ki. Az úgynevezett fehérje-speciációs analízis során először el kell választanunk a vérszérumban található fehérjéket, erre a leggyakrabban kromatográfiás technikákat alkalmazzuk. A frakcionált minták elemzésére a már említett eszközöket *off-line* és *online* módon is működtethetjük, azonban ezek nagyműszeres eljárások csupán korlátozott mértékben elérhetőek és speciális szakképzettséget igényelnek. További problémát jelenthet, hogy a vér egy bonyolult, nagy szervesanyag-tartalmú minta, amely esetleges zavaróhatásokat okozhat az ismert atomspektrometriai módszerek használata során, melyek kiküszöbölésére számos technika alkalmazására van lehetőség.

Jelen munkánkkal célul tűztük ki, hogy költséghatékonyabb módszereket dolgozzunk ki a humán vérszérumminták elemösszetételének mennyiségi elemzésére és valós analitikai feladatok megoldásában teszteljük azokat. Modelloldatokkal terveztük tanulmányozni a szérumban viszonylag nagy koncentrációban megtalálható, könnyen ionizálódó elemek hatását a vizsgálni kívánt elemek analitikai jelére. A méréseket Seronorm[®] liofilizált vérszérumminta referenciaanyagra nézve ellenőriztük. A végső cél az optimalizált módszerek alkalmazhatóságának megállapítása volt autoimmun betegektől származó vérszérumok elemösszetételének meghatározására.

További célunk volt egy egyszerűen alkalmazható és költséghatékony oszlopkromatográfiás technika (anioncserélő gyanta) finomhangolása a szérumminták legfontosabb extracelluláris transzportfehérjéinek elválasztására és az egyes fehérjékhez kötődő esszenciális elemtartalom meghatározása atomspektrometriai módszerek, többek között a MIP-AES technika *off-line* alkalmazásával.

A [Gd(DTPA-BMA)]-komplex humán vérszérumban (Seronorm[®]) lejátszódó disszociációjával felszabaduló Gd³⁺-ionok és fehérjefrakciók közötti kölcsönhatások kialakulását és megoszlásának meghatározását is terveztük ICP-OES módszerrel.

II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Vizsgálataink során egy új készüléken, a mikrohullámú plazma atomemissziós spektrométeren (4200 MP-AES, Agilent Technologies) végeztünk el optimálási kísérleteket. Kutatásokat folytattunk a nitrogén plazmában esetlegesen lejátszódó mátrixhatások felderítésére vérszérumminták alkalmazása során. Két modell kísérletet, egy teljes faktoriális tervet és egy hatásvizsgálatot állítottunk be a vérszérummintákban lévő nátriumkoncentráció K, Ca, Mg, Cu, Zn és Fe jelintenzitására gyakorolt hatásának tanulmányozására, valamint egy harmadik kísérletet is végeztünk a nátrium és kálium egymás analitikai jelére gyakorolt hatásának elemzésére.

A humán vérszérummintákat ETHOS UP (Milestone) mikrohullámú roncsoló készülékkel készítettük elő az elemanalízishez.

A vérszérumminták elválasztását egyszerű oszlopkromatográfias technikával valósítottunk meg egy speciális fehérjék elválasztására alkalmas DEAE Trisakryl[®] M anioncserélő gyanta segítségével. A fehérjéket UV/látható spektrofotometriával 280 nm-en történő fényelnyelésük alapján határoztuk meg. A frakcionált vérszérumminták minta-előkészítése során háromféle roncsolási technikát hasonlítottunk össze: atmoszférikus nedves roncsolás, atmoszférikus blokk roncsolás és mikrohullámú roncsolás ETHOS UP (Milestone) készülékkel. A frakcionált szérumminták K, Ca és Mg-koncentrációját 4200 MP-AES (Agilent Technologies) készülékkel határoztuk meg. A Cu és Zn elemanalízisét a nagyfokú hígulás miatt nem tudtuk ezzel a technikával elvégezni, így grafitkemencés atomabszorpciós spektrometriás módszerrel (240 Z GFAAS, Agilent Technologies) állapítottuk meg a koncentrációjukat.

Az Omniscan Gd(DTPA-BMA) MRI kontrasztanyag vérszérumban bekövetkező disszociációját és a szabaddá váló Gd³⁺-ion szérumfehérjékkel kialakított kölcsönhatását liofilizált humán vérszérumban tanulmányoztuk, ahol az elválasztás szintén a DEAE Trisakryl[®] M anioncserélő gyantával történt, majd a fehérjéket szintén UV/látható spektrofotometriával 280 nm-en azonosítottuk.

Az elemanalízishez a frakciók minta-előkészítését atmoszférikus nedves roncsolással végeztük el, a Gd-koncentrációját 5200 ICP-OES (Agilent Technologies) készüléssel határoztuk meg. A Gd³⁺-iont és szérumfehérjét tartalmazó mintákat Amicon[®] Ultra-2 ultraszűrővel szűrtük és centrifugálást követően (3000 rpm, 4 °C) a Gd³⁺-ion koncentrációját szintén 5200 ICP-OES (Agilent Technologies) eszközzel állapítottuk meg.

A különböző kísérletek eredményeit statisztikai módszerekkel értékeltük ki. A mátrixhatás vizsgálatok első modellkísérlete egy teljes 2ⁿ faktoriális terv alapján történt, amely válaszfüggvényének grafikus kiértékelésére Statgraphics Centurion XVII. szoftvert alkalmaztunk. A hatások vizsgálata szórásanalízissel (varianciaanalízis, ANOVA) történt. A nátrium és kálium egymás intenzitására való hatásának eredményeit kéttényezős varianciaanalízis (ANOVA, General Linear Model - GLM) segítségével értékeltük ki, a grafikus ábrázolást pedig szintén Statgraphics Centurion XVII. szoftverrel végeztük el.

A valós minták (egészséges és autoimmun humán vérszérumok) elemkoncentrációját egyutas varianciaanalízis (One-way ANOVA) segítségével hasonlítottuk össze SpSS IBM 22 for Windows programcsomag alkalmazásával. Az adatok transzformációja után a homogenitást Levene's tesztel ellenőriztük. A szignifikáns különbségeket Tukey tesztel értékeltük.

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Megállapítottuk, hogy a mikrohullámú plazma atomemissziós spektrométer alkalmazható humán vérszérumminták költséghatékony elemanalízisére.

1.1. A magnézium atom- és ionvonalának (MgII 280,271 nm / MgI 285,213 nm) intenzitásarányát meghatározva bizonyítottuk a mikrohullámú plazma robusztusságát.

Az MP-AES készülék két, felhasználó által állítható mérési paraméterét konfigurálva megállapítottuk, hogy a kiolvasási idő nem befolyásolja szignifikánsan a mérési eredményt, míg a porlasztógáz nyomása a legnagyobb, 240 kPa értéknél a legmegfelelőbb. A robusztusság vizsgálata alapján a MgII 280,271 nm / MgI 285,213 nm intenzitásarány az ICP-OES esetében a 8-14 tartományba esik, míg az MIP-AES esetében 0,5-1,0 közötti érték. Ennek magyarázata az, hogy az ICP-OES technikához képest a MIP-AES plazma hőmérséklete és elektronsűrűsége lényegesen kisebb. Megállapítottuk, hogy a MIP-AES módszerrel kapott intenzitásarány közvetlenül nem mérhető össze az ICP-OES módszerrel kapott eredményekkel.

1.2. Megállapítottuk a módszer nátriumra vonatkozó koncentrációtűrését a vérszérumban esszenciálisan megtalálható hat elem (K, Ca, Mg, Cu, Zn és Fe) analitikai jelének esetében.

A növekvő nátriumkoncentrációval végzett vizsgálat során azt tapasztaltuk, hogy a Mg és Zn esetében nem kell számolnunk a Na mátrixhatásával, viszont a többi elemnél a jel intenzitása függ a mátrix összetételétől.

1.3. Modellkísérletek segítségével megállapítottuk a vérszérum Na koncentrációjának hatását hat, a szérumban esszenciálisan megtalálható elem (K, Ca, Mg, Cu, Zn és Fe) analitikai jelére a mikrohullámú plazmában.

A faktoriális elrendezésben végzett kísérlet eredménye alapján a szérum nátriumtartalma a kalcium, réz és vas intenzitására hatást gyakorolt, míg a cink, magnézium és kálium esetében kereszthatást figyeltünk meg. A mátrixként

alkalmazott nátriumot a modelloldatokhoz növekvő koncentrációban adagolva, szignifikáns növekedést tapasztaltunk a mérendő elemekre kapott intenzitásokban. A mérési adatok alapján kiszámítottuk az intenzitások eltolódásának százalékos különbségeit és összességében arra a megállapításra jutottunk, hogy a nátrium befolyásolja a kapott analitikai jelet, de hatása a vizsgált koncentrációtartományban csekély mértékű. Tanulmányoztuk a nátrium növekvő koncentrációjának hatását a hat elem (K, Ca, Mg, Cu, Zn, és Fe) intenzitására nézve ICP-OES technikánál is. A kapott intenzitás értékeknél, ahogy az MP-AES esetében is, itt is szignifikáns jelnövekedést tapasztaltunk, azonban ez kisebb mértékű, mint a mikrohullámú plazmánál.

1.4 Leírtuk a nátrium-kálium egymás analitikai jelére gyakorolt hatását.

Azt tapasztaltuk, hogy a két elem egymás intenzitására kis mértékben hatással van, ami ionizációs puffer (cézium-klorid) adagolásával csökkenthető. A CsCl alkalmazása során azt tapasztaltuk, hogy a mikrohullámú plazmában az 1,0 és 2,0 g/l koncentráció megterheli a nitrogénnel fenntartott gerjesztőforrást, így 0,1 g/l CsCl alkalmazása a megfelelő.

1.5. Ellenőriztük az MP-AES készülék humán vérérumminták elemanalízisére való alkalmazhatóságát Seronorm[®] minőségtanúsított liofilizált vérérummal.

A hat elem (Ca, K, Mg, Cu, Zn és Fe) koncentrációjának visszanyerését mátrixillesztett kalibrálással és anélkül is elvégeztük, ahol jó egyezést kaptunk az irodalmi értékekkel.

2. Autoimmun betegektől származó vérmintákkal (SLE, SS) teszteltük a mikrohullámú plazmára optimalizált mérési módszert és szignifikáns eltérést állapítottunk meg a beteg és egészséges páciensektől származó minták elemtartalma között.

Eredményeink alapján nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a kontroll csoporthoz képest a Mg és Fe koncentrációjában, a Ca és K szintje azonban szignifikánsan kisebbnek bizonyult az SS és SLE csoport mintáiban. A Zn-tartalom szignifikánsan csökkent, míg a Cu-tartalom szignifikánsan nőtt az SS és SLE mintákban, a farmakológiából ismert kompetitív antagonizmus szerint. A két betegcsoport hasonló mintázatot mutatott a vizsgált elemek koncentrációjában megfigyelhető változásokat tekintve.

3. Költséghatékony, off-line fehérjespeciációs elemzést optimalizáltunk MIP-AES technikára és meghatároztuk az SS és SLE betegek szérummintájából mért elemek kötődését a legfontosabb transzportfehérjékhez.

A kontroll csoporttól származó mintákban cinket csak az Alb frakcióban detektáltunk kimutatási határ felett, míg az SS és az SLE csoportoknál az IgG és Cp tartalmú fehérjékben megjelent, és ezzel párhuzamosan az Alb frakcióban csökkent a Zn koncentrációja. A Cu a kontroll csoportban legnagyobb mennyiségben a Cp tartalmú fehérjében volt jelen, ezzel szemben az SS és SLE minták Cp frakciójának Cu-tartalma szignifikánsan lecsökkent és megnőtt az Alb-t tartalmazó frakcióban. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a vizsgált autoimmun mintákban az Alb-t tartalmazó fehérjefrakció Zn-tartalmának csökkenésével párhuzamosan a Cu koncentrációja nő.

A Mg koncentrációjában nem mutatkozott szignifikáns eltérés a kontroll és a két autoimmun csoport között, míg a káliumot a Trf fehérjefrakció nagyobb koncentrációban tartalmazta a kontroll és az SLE csoporthoz képest.

4. Modellt állítottunk fel az Omniscan® [Gd(DTPA-BMA)] kontrasztanyagot tartalmazó humán vérszérumminták esetében a komplex disszociációja során felszabaduló Gd³⁺-ion és a szérumfehérjék közötti kölcsönhatás értelmezésére.

4.1. Megállapítottuk, hogy a [Gd(DTPA-BMA)]-komplex disszociációja során felszabaduló Gd³⁺-ion a vérszérumban található fehérjékkel (IgG, Trf, Alb, Cp) kölcsönhatásba lép.

Két kísérlet végeztünk: ahol 5 ml Seronorm® (5 ml 0,025 M NaHCO₃, pH=7,4) mintát készítettünk, amelyek 1 mM Omniscan-t (1 mM [Gd(DTPA-BMA)]) és 50 µM Ca(DTPA-BMA) tartalmazott, az egyik esetben 19 órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk a mintát, a másik kísérletnél pedig nem történt inkubálás. Megállapítottuk, hogy az azonnal frakcionált minta esetében a Gd³⁺ szinte kizárólag az IgG fehérjefrakcióban figyelhető meg, míg a Trf, Alb és Cp frakcióban a Gd³⁺ mennyisége elhanyagolható volt. A 19 órán keresztül 37 °C-on inkubált minta frakcionált szérumfehérjéinek elemanalízisét követően a Gd³⁺ az IgG fehérjefrakcióban található a legnagyobb mennyiségben, míg az Alb és Cp frakciók Gd³⁺ tartalma lényegesen meghaladja a nem inkubált minta azonos fehérje frakcióiban talált Gd³⁺ arányokat. Mivel a [Gd(DTPA-BMA)]-komplex fiziológiás feltételek mellett semleges töltésű, ennek köszönhetően az IgG frakcióban megjelenő nagy mennyiségű Gd³⁺-ion az intakt [Gd(DTPA-BMA)]-komplex. Ez a DEAE Trisakryl® anioncserélő gyanta, a neutrális [Gd(DTPA-BMA)]-komplex, valamint az IgG közötti gyenge (gyakorlatilag elhanyagolható) kölcsönhatásnak köszönhető. Az inkubált minta frakcionálása során az Alb és Cp fehérje frakciókban talált Gd³⁺ mennyisége lényegesen meghaladja a nem inkubált minta azonos fehérjékben lévő Gd³⁺ mennyiségét, ami a [Gd(DTPA-BMA)] disszociációjával keletkező Gd³⁺-ionoknak az Alb, valamint a Cp fehérjékkel kialakított kölcsönhatásával értelmezhető. A [Gd(DTPA-BMA)] disszociációjával felszabaduló Gd³⁺-ionok és a szérumfehérjék közötti kölcsönhatások vizsgálata rámutatott arra, hogy a

vizsgált fehérjék közül a Trf, az Alb és a Cp vehet részt a szabad Gd^{3+} koordinációjában.

4.2. Igazoltuk a Gd^{3+} -ion és a humán szérumbalbumin (HSA) szérumbfehérje között kialakuló asszociációt.

Az előzőleg említett fehérjék és a Gd^{3+} -ion közötti kölcsönhatás kialakulására vonatkozó adataink alátámasztására tanulmányoztuk a Gd^{3+} és a humán szérumbalbumin (HSA) közötti kölcsönhatást. ICP-OES módszerrel meghatároztuk a Gd^{3+} - HSA rendszerben a szabad fémion koncentrációját. A kapott adatokat alapján feltételezhető a $Gd(HSA)$ -, $Gd_2(HSA)$ - és $Gd_3(HSA)$ -komplexek lépcsőzetes képződése. A mérési adatokat illesztve számítottuk a komplexek látszólagos stabilitási állandóit (pH=7,4, 0,025 M $NaHCO_3$, 0,15 M $NaCl$, 25°C). Igazoltuk, hogy az 1:1 és 3:1 komplex képződésének feltételezésével lehet statisztikailag a legjobban leírni kísérleti adatokat, míg a 2:1 komplex látszólagos stabilitási szorzatát nem tudtuk megbecsülni. A $Gd(HSA)$ - és $Gd_3(HSA)$ -komplexek számított látszólagos stabilitási szorzata $\beta_{11}=1040\pm 70 M^{-1}$, $\beta_{31}=(1,06\pm 0,03)\times 10^9 M^{-3}$.

IV. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

A doktori munkám során kapott eredmények segíthetik a jelen formájában újnak tekinthető mikrohullámú plazma készülék epidemiológiai vizsgálatokban történő alkalmazását. Az analitikai teljesítményjellemzők minta-specifikus meghatározásával, referenciaanyagok használata mellett végzett mérésekkel kiegészítve a technika megfelelő alternatíva lehet a jelenleg használt módszerek kiváltására. Az elvégzett mátrixhatás vizsgálatok hasznos alapot adhatnak egyéb, hasonló mátrixú mintatípus elemanalitikai módszerének optimalizálása során.

Az autoimmun betegektől származó vérszérumminták elemanalízise során kapott eredmények függvényében végzett későbbi vizsgálatok alapjául szolgálhatnak újabb biomarkerek felfedezésének. Az összehasonlító elemzéseket további szisztémás betegségtípusokkal kiegészítve olyan adatokhoz juthatunk, melyek segíthetnék a nehezen diagnosztizálható kórképek felállítását. A fehérje-speciációs elemanalízis pedig a degeneratív elváltozások hátterében húzódó biokémiai folyamatok mélyebb megértését szolgálhatja.

Az Omniscan [Gd(DTPA-BMA)] kontrasztanyag kísérletnél megállapítottuk, hogy a Gd^{3+} -komplexek disszociációjával szabaddá váló Gd^{3+} -ionok komplexeket képezhetnek szérumfehérjékkel (Trf, Alb, CP), amelyek aktív és passzív transzport folyamatokon keresztül felhalmozódhatnak különböző szövetekben, mint a máj vagy az agy.

A dolgozatomban foglalt alapkutatói eredmények az elemanalitikai vizsgálatok fontosságát bizonyítják az orvosdiagnosztikai tanulmányokban, és költséghatékony alternatívákat mutatnak be, melyek könnyen adaptálhatók leíró és összehasonlító jellegű kísérletes munkákhoz.

V. AZ ÉRTEKEZÉSBEN ELŐFORDULÓ RÖVIDÍTÉSEK

MIP-AES:	mikrohullámú plazma atomemissziós spektrometria
ICP-OES:	induktív csatolású plazma optikai emissziós spektrometria
GFAAS:	grafitkemencés atomabszorpciós spektrometria
FAAS:	lángatomabszorpciós spektrometria
ICP-MS:	induktív csatolású tömegspektrometria
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SS:	Sjögren szindróma
DTPA-BMA:	dietiléntriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaecetsav-biszmetilamid
MRI:	mágneses rezonanciás képalkotás
IgG:	immunoglobulin G
Trf:	transzferrin
Alb:	albumin
Cp:	cöruoplazmin
Tris:	trisz- (hidroxi-metil)-amino-metán $(\text{OH-CH}_2)_3\text{-C-NH}_2$
NSF:	nephrogén szisztémás fibrózis
HSA:	humán szérum albumin



Nyilvántartási szám: DEENK/331/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Csilla Noémi
Neptun kód: NFVH4N
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10048151

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. Fehérné Baranyai, E., **Tóth, C. N.**, Fábíán, I.: Elemental Analysis of Human Blood Serum by Microwave Plasma-Investigation of the Matrix Effects Caused by Sodium Using Model Solutions.
Biol. Trace Elem. Res. 191, 1-11, 2019. ISSN: 0163-4984.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-019-01743-1>
IF: 2.431 (2018)
2. **Tóth, C. N.**, Fehérné Baranyai, E., Csípő, I., Tarr, T., Zeher, M., Posta, J., Fábíán, I.: Elemental Analysis of Whole and Protein Separated Blood Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome.
Biol. Trace Elem. Res. 179 (1), 14-22, 2017. ISSN: 0163-4984.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-017-0945-y>
IF: 2.361

További közlemények

Idegen nyelvű, külföldi könyvrészletek (1)

3. Buzetzký, D. B., **Tóth, C. N.**, Nagy, N. M., Kónya, J.: Sorption of phosphate and arsenite ions on modified bentonites.
In: Proceedings the 6th International Conference on Carpathian Euroregion ECOLOGY CERECO 2017. Ed.: Bárány Sándor, Buczkó István, Kohut Erzsébet, Csoma Zoltán, Komonyi Éva, Szabó Marján, Filep Mihály, II. Rákóczi Ferenc Kárpátaljai Magyar Főiskola, Beregszász, 87-95, 2017. ISBN: 9786177404285





Magyar nyelvű tudományos közlemények hazai folyóiratban (1)

4. Lós, R., Izbékiné Szabolcsik, A., Ungvári, C., **Tóth, C. N.**, Fehérné Baranyai, E., Bodnár, I.:
Szintetikus fürdővizek makro- és mikroelem tartalmának vizsgálata.
Int. J. Eng. Manag. Sci. 4 (2), 61-69, 2019. EISSN: 2498-700X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21791/IJEMS.2019.2.7>.

Idegen nyelvű tudományos közlemények hazai folyóiratban (1)

5. Buzetzky, D. B., **Tóth, C. N.**, Nagy, N. M., Kónya, J.: Application of Modified Bentonites for
Arsenite (III) Removal from Drinking Water.
Period. Polytech.-Chem. Eng. 63 (1), 113-121, 2019. ISSN: 0324-5853.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3311/PPch.12197>
IF: 1.382 (2018)

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

6. **Tóth, C. N.**, Harangi, S., Károlyi, A., Fábíán, I., Fehérné Baranyai, E.: Method development for the
elemental analysis of organic rich soil samples by microwave plasma atomic emission
spectrometry.
Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem. 62 (4), 483-494, 2017. ISSN: 1224-7154.
DOI: <http://dx.doi.org/10.24193%2Fsubbchem.2017.4.41>
IF: 0.305
7. Harangi, S., Fehérné Baranyai, E., Fehér, M., **Tóth, C. N.**, Herman, P., Stündl, L., Fábíán, I.,
Tóthmérész, B., Simon, E.: Accumulation of Metals in Juvenile Carp (*Cyprinus carpio*)
Exposed to Sublethal Levels of Iron and Manganese: Survival, Body Weight and Tissue.
Biol. Trace Elem. Res. 177 (1), 187-195, 2016. ISSN: 0163-4984.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-016-0854-5>
IF: 2.399

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,878

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,792**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai
ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján
elvégezte.

Debrecen, 2019.09.30.

