

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0263****Výskum magnetických foriem železa v rozvoji kardiovaskulárnych chorôb a porúch správania**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Iveta Bernátová, DrSc.**Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV - Ústav normálnej a patologickej fyziologie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Žiadateľ: Centrum experimentálnej medicíny SAV v Bratislave
spoluriešiteľské organizácie: Ústav merania SAV v Bratislave, Lekárska fakulta UK v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Ústav makromolekulárnej chémie Akadémie vied Českej republiky, Praha, Česká republika

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

žiadne

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. BERNÁTOVÁ, Iveta. Biological activities of (-)-epicatechin and (-)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. In Biotechnology Advances, 2018, vol. 36, no. 3, p. 666-681. (2017: 11.452 - IF, Q1,D1 - JCR, 3.006 - SJR, Q1,D1 - SJR). (43 citácií)
2. RAVINGEROVÁ, Táňa - KINDERNAY, Lucia - BARTEKOVÁ, Monika - FERKO, Miroslav - ADAMEOVÁ, Adriana - ZOHDl, Vladislava - BERNÁTOVÁ, Iveta - FERENCZYOVÁ, Kristína - LAZOU, Antigone. The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection. In International Journal of Molecular Sciences, 2020, vol. 21, no. 21, article no. 7889.(18 citácií)
3. ŠKRÁTEK, Martin - DVUREČENSKIJ, Andrej - KLUKNAVSKÝ, Michal - BARTA, Andrej - BALIŠ, Peter - MIČUROVÁ, Andrea - CIGÁŇ, Alexander - ECKSTEIN ANDICSOVÁ, Anita - MAŇKA, Ján - BERNÁTOVÁ, Iveta. Sensitive SQUID bio-magnetometry for determination and differentiation of biogenic iron and iron oxide nanoparticles in the biological samples. In Nanomaterials, 2020, vol. 10, no. 10, art. no. 1993. (2019: 4.324 - IF, Q2 - JCR, 0.858 - SJR, Q1 - SJR). (cit 2)
4. OLEKSA, Viktoriia - BERNÁTOVÁ, Iveta - PATSULA, Vitalii - LÍŠKOVÁ, Silvia - BALIŠ, Peter - RADOŠINSKÁ, Jana - MIČUROVÁ, Andrea - KLUKNAVSKÝ, Michal - JASENOVEC, Tomáš - RADOŠINSKÁ, Dominika - MACKOVÁ, Hana - HORÁK, Daniel. Poly(ethylene glycol)-alendronate-coated magnetite nanoparticles do not alter cardiovascular functions

- and red blood cells' properties in hypertensive rats. In *Nanomaterials*, 2021, vol. 11, no. 5, art. no. 1238, 16 p. (2020: 5.076 - IF, Q1 - JCR, 0.919 - SJR, Q1 - SJR) (cit 1)
5. MIČUROVÁ, Andrea - KLUKNAVSKÝ, Michal - LÍŠKOVÁ, Silvia - BALIŠ, Peter - ŠKRÁTEK, Martin - OKRUHLICOVÁ, Ľudmila - MAŇKA, Ján - BERNÁTOVÁ, Iveta. Differences in distribution and biological effects of F3O4@PEG nanoparticles in normotensive and hypertensive rats—focus on vascular function and liver. In *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 12, art. no. 1855. (2020: 6.081 - IF, Q1 - JCR, 1.511 - SJR, Q1 - SJR). (cit 0)
6. RADOŠINSKÁ, Jana - JASENOVEC, Tomáš - RADOŠINSKÁ, Dominika - BALIŠ, Peter - PÚZSEROVÁ, Angelika - ŠKRÁTEK, Martin - MAŇKA, Ján - BERNÁTOVÁ, Iveta. Ultra-small superparamagnetic iron-oxide nanoparticles exert different effects on erythrocytes in normotensive and hypertensive rats. In *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 4, art. no. 377. (2020: 6.081 - IF, Q1 - JCR, 1.511 - SJR, Q1 - SJR) (cit 0)
7. BERNÁTOVÁ, Iveta - PÚZSEROVÁ, Angelika - BALIŠ, Peter - ŠESTÁKOVÁ, Natália - HORVÁTHOVÁ, Martina - KRALOVIČOVÁ, Zuzana - ŽITŇANOVÁ, Ingrid. Chronic stress produces persistent increases in plasma corticosterone, reductions in brain and cardiac nitric oxide production, and delayed alterations in endothelial function in young prehypertensive rats. In *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, art. no. 1179, p. 1-11. (2017: 3.394 - IF, Q1 - JCR, 1.590 - SJR, Q1 - SJR) (cit 7)
8. KLUKNAVSKÝ, Michal - BALIŠ, Peter - ŠKRÁTEK, Martin - MAŇKA, Ján - BERNÁTOVÁ, Iveta. (-)-Epicatechin reduces the blood pressure of young borderline hypertensive rats during the post-treatment period. In *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 2, article no. 96. (2019: 5.014 - IF, Q1 - JCR, 1.100 - SJR, Q1 - SJR) (cit 9)
9. LÍŠKOVÁ, Silvia - BALIŠ, Peter - MIČUROVÁ, Andrea - KLUKNAVSKÝ, Michal - OKULIAROVÁ, Monika - PÚZSEROVÁ, Angelika - ŠKRÁTEK, Martin - SEKAJ, Ivan - MAŇKA, Ján - VALOVIČ, Pavol - BERNÁTOVÁ, Iveta. Effect of iron oxide nanoparticles on vascular function and nitric oxide production in acute stress-exposed rats. In *Physiological Research*, 2020, vol. 69, no. 6, p. 1067-1086. (2019: 1.655 - IF, Q4 - JCR, 0.651 - SJR, Q2 - SJR) (cit 1)
10. DVUREČENSKIJ, Andrej - CIGÁŇ, Alexander - LOBOTKA, Peter - RADNÓCZI, G. - ŠKRÁTEK, Martin - BENYÓ, J. - KOVÁČOVÁ, Eva - MAJEROVÁ, Melinda - MAŇKA, Ján. Colloids of HEA nanoparticles in an imidazolium-based ionic liquid prepared by magnetron sputtering: Structural and magnetic properties. In *Journal of Alloys and Compounds*, 2022, vol. 896, art. no. 163089. ISSN 0925-8388. 5.316 - IF2020, Q1, D1.
11. CIGÁŇ, Alexander - LOBOTKA, P. - DVUREČENSKIJ, Andrej - ŠKRÁTEK, Martin - RADNÓCZI, G. - MAJEROVÁ, Melinda - CZIGÁNY, Z. - MAŇKA, Ján - VÁVRA, I. - MIČUŠÍK, M. Characterization and magnetic properties of nickel and nickel-iron nanoparticle colloidal suspensions in imidazolium-based ionic liquids prepared by magnetron sputtering. In *Journal of Alloys and Compounds*, 2018, vol. 768, p. 625-634. ISSN 0925-8388. (3.779-IF2017), Q1, D1. Dostupné na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925838818327063> (cit. 2)
12. Vyžiadaná prednáška: I. Bernátová: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles in the cardiovascular system of rats: Is there a role of blood pressure? Boonshoft School of Medicine, Wright State University, Dayton, Ohio, USA, 10.4.2019.

Uplatnenie výsledkov projektu

1. V rámci projektu sme vypracovali a publikovali metódu, ktorou je možné identifikovať malé množstvá železa pochádzajúceho z nanočastíc na báze magnetitu pokrytého polyetylénglykolom (NP), ktoré nebolo možné stanoviť a odlíšiť od železa prirodzene sa nachádzajúceho v tkanivách alebo krvi histochemickou metódou. Metóda môže byť využitá na identifikáciu a kvantifikáciu NP v tuhých aj kvapalných biologických vzorkách v experimentálnom výskume, prípadne aj v klinickej praxi pri potrebe identifikovať intravenózne podané nanočasticové Fe v tkanivách alebo v krvi. Metóda je výrazne efektívnejšia ako meranie pri 2K - je rýchlejšia a finančne menej náročná. Pripravené vzorky negenerujú dodatočný magnetický signál, sú stabilné a je možné ich uchovávať pri izbovej teplote pre ďalšie použitie.
2. Zistili sme, že chronicky vysoký krvný tlak (pri opakovanej infúzii NP hypertenzným potkanom), ale aj náhle opakované zvýšenie krvného tlaku v dôsledku akútneho stresu (pri jednorazovej infúzii NP normotenzným potkanom), ovplyvňujú tkanivovú distribúciu a

biologické účinky NP, čo môže viesť k náhlemu poklesu krvného tlaku. Výsledky tak môžu mať význam pre klinickú prax, keďže poukazujú na skutočnosť, že v prípade podávania NP, napr. ako kontrastných látok pri MRI alebo pri iných medicínskych aplikáciách, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť hodnotám krvného tlaku pred, ale aj po intravenózne inúzii NP.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Získali sme viaceré originálne výsledky o zmenách metabolizmu železa počas starnutia v závislosti od genetickej predispozície u potkanov. V prvom ciele sme ukázali, že hraničné hypertenzné potkany (BHR) sa v mnohých parametroch nelíšili významne od normotenzných WKY potkanov, čo je v súlade s predchádzajúcimi zisteniami, že hypertenzia sa u BHR vyvíja najmä v interakcii so stresom. Na druhej strane, u BHR sme ukázali, že krvný tlak (KT) môže byť redukovaný podávaním (-)-epikatechínu, čo bolo spojené so znížením saturačnej magnetizácie krvi, pravdepodobne v dôsledku poklesu koncentrácie Fe. V porovnaní WKY a spontánne hypertenzných potkanov (SHR) sme zistili, že zmeny v magnetických vlastnostiach tkanív u WKY a SHR boli najvýraznejšie u mladých potkanov a nepotvrdil sa predpoklad rozvoja vekom-podmienených zmien správania v závislosti od zvýšenej akumulácie Fe v orgánoch a tkanivách WKY a SHR potkanov. V druhom ciele sme získali originálne výsledky o vplyve dvoch typov nanočastíc (NP) magnetitu u WKY a/alebo SHR. Zistili sme tkanivovo-špecifické účinky NP najmä na funkciu a vybrané metabolické a genomické parametre v srdci, cievach a pečeni a na defomabilitu erytrocytov. Dôležitý je nález významného účinku akútneho stresu na biodistribúciu NP, funkciu cievnej steny a pokles KT v prípade pôsobenia akútneho stresu u WKY. U SHR jedna dávka NP nemala vplyv na KT. Avšak opakované podanie NP znižovalo KT, čo bolo spojené so zvýšenou produkciou NO a zvýšenou expresiou iNOS mRNA v pečeni. Publikovali sme metódu na prípravu biologických vzoriek a kvantifikáciu a odlíšenie biogénneho Fe od Fe pochádzajúceho z NP pomocou SQUID magnetometrie. Ciele projektu boli splnené, získané výsledky boli zatiaľ publikované celkovo v 18 publikáciách s impakt faktorom a doteraz cca 100-krát citované.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

In the project, we found several original results on changes in iron metabolism during aging depending on genetic predisposition in rats. In the first aim, we showed that borderline hypertensive rats (BHR) did not differ significantly in many parameters from normotensive WKY rats, which is consistent with our previous findings that hypertension in BHR develops primarily in interaction with stress. On the other hand, in BHR we have shown that blood pressure (BP) can be reduced by the administration of (-)-epicatechin, which has been associated with a reduction in blood saturation magnetization, probably due to a decrease in Fe concentration. Comparing WKY and spontaneously hypertensive rats (SHR), we found that changes in tissue magnetic properties in WKY and SHR were most pronounced in young rats and the assumption of age-related behavioural changes due to increased Fe accumulation in organs and tissues of WKY and SHR was not confirmed. In the second aim, we obtained original results on the effect of two types of magnetite nanoparticles (NP) in WKY and / or SHR. We found tissue-specific effects of NP, especially on function and selected metabolic and genomic parameters in the heart, blood vessels and liver, and on erythrocyte deformability. The important finding is a significant effect of acute stress on NP biodistribution, vascular wall function and a decrease in BP in stress-exposed WKY. In SHR, one dose of NP had no effect on BP. However, repeated administration of NP in SHR reduced BP, which was associated with increased NO production and iNOS mRNA expression in the liver. We have published a method for the preparation of biological samples and the quantification and differentiation of biogenic Fe from Fe originating from NP using SQUID magnetometry. The aims of the project have been met, the results obtained have so far been published in a total of 18 publications with impact factor and so far about 100-times cited.