



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0243

Molekulárny a klinický prejav účinku etnofarmaceutík detegovaný na živočíšnom modeli

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Marcela Capcarová, PhD.**

Príjemca **Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav aplikovanej biológie, Fakulta biotechnológie a potravinárstva, Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

University of the National Education Commission, Krakow, Faculty of Exact and Natural Sciences, Institute of Biology, ul. Podchorążych 2, 30-084 Kraków, Poland

University of Agriculture in Krakow, Faculty of Animal Sciences, Department of Animal Physiology and Endocrinology, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Mendel University in Brno, Faculty of Agrisciences, Department of Animal morphology, physiology and genetics, Zemědělská 1665, 613 00 Brno-sever-Černá Pole, Czech republic

Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Department of Environmental Analysis and Technologies, Institute of Environmental Science, Gödöllő, Páter Károly u. 1, 2100, Hungary

University of Rzeszów, Faculty of Biology and Agriculture, Department of Chemistry and Food Toxicology, aleja Tadeusza Rejtana 16C, 35-310 Rzeszów, Poland

Spanish National Research Council (CSIC), Department of Metabolism and Nutrition, Institute of Food Science, Technology and Nutrition (ICTAN-CSIC), José Antonio Nováis 10, 28040 Madrid, Spain

University of Sassari, Department of Biomedical Sciences-Histology, Viale San Pietro 43/B, 07100 Sassari, Italy

Assam University, Department of Life Science and Bioinformatics, Assam, Silchar, Assam 788011, India

University of Miguel Hernández, Faculty of Experimental Sciences, Department of Agro-Food Technology, Crta. de Beniel, Km. 3,2, 03312, Orihuela (Alicante), Spain

RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 61137 Brno, Czech Republic

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

Základný výskum

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

DUPÁK, R. - JASZCZA, K. - KALAFOVA, A. - SCHNEIDGENOVA, M. - IVANISOVA, E. - TOKAORVA, K. - BRINDZA, J. - CAPCAROVA, M. 2020. Characterization of compounds in Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) and its effect on interior milieu in ZDF. In *Emirates Journal of Food and Agriculture*, vol. 32, no. 5, pp. 368-375. ISSN 2079-0538. (2020: 1.041 - IF, Q3 - JCR Best Q, 0.198 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.304 - SJR, Q3 - SJR Best Q). IF: 1,041
Indexované v: SCOPUS, WoS. Citácie: 6

SPEVÁKOVÁ, I. - FERNANDEZ-CRUZ, M.L. - TOKÁROVÁ, K. GREIFOVÁ, H. CAPCAROVÁ, M. 2020. The protective effect of stilbenes resveratrol and pterostilbene individually and combined with mycotoxin citrinin in human adenocarcinoma HT-29 cell line in vitro. In *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, vol. 56, no. 1, pp. 75-88. ISSN 1093-4529. (2021: 2.582 - IF, Q3 - JCR Best Q, 0.309 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.462 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 2,582 Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 5

DUPÁK, R. - KOVÁČ, J. - KALAFOVÁ, A. - KOVÁČIK, A. - TOKÁROVÁ, K. - HAŠČÍK, P. - ŠIMONOVÁ, N. - KAČÁNIOVÁ, M. - MELLEN, M. - CAPCAROVÁ, M. 2021. Supplementation of grape pomace in broiler chickens diets and its effect on body weight, lipid profile, antioxidant status and serum biochemistry. In *Biologia*, vol. 76, pp. 2511–2518. ISSN 1336-9563. (2021: 1.653 - IF, Q3 - JCR Best Q, 0.248 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.339 - SJR, Q3 - SJR Best Q). IF: 1,653 Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 10

FIGUROVÁ, D. - TOKÁROVÁ, K. - GREIFOVÁ, H. - KNÍŽATOVÁ, N. - KOLESÁROVÁ, A. - LUKÁČ, N. 2021. Inflammation, Its Regulation and Antiphlogistic Effect of the Cyanogenic Glycoside Amygdalin. In *Molecules*, vol. 26, no. 19, p. 5972. ISSN 1420-3049. (2021: 4.927 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.671 - AIS, Q2 - AIS Q, 0.705 - SJR, Q1 - SJR Best Q). IF: 4,927
Indexované v: WoS, SCOPUS, CCC. Citácie: 18

KNÍŽATOVÁ, N. - GREIFOVÁ, H. - TOKÁROVÁ, K. - JAMBOR, T. - BINKOWSKI, L. - LUKÁČ, N. 2021. Assessment of the Effective Impact of Bisphenols on Mitochondrial Activity, Viability and Steroidogenesis in a Dose-Dependency in Human Adrenocortical Carcinoma Cells. In *Processes*, vol. 9, no. 8, art. no. 1471, 13 p. ISSN 2227-9717. (2021: 3.352 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.405 - AIS, Q3 - AIS Q, 0.474 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 3,352 Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 4

KNÍŽATOVÁ, N. - MASSÁNY, M. - ROYCHOUDHURY, S. - GUHA, P. - GREIFOVÁ, H. - OKÁROVÁ, K. - JAMBOR, T. - MASSÁNYI, P. LUKÁČ, N. 2021. Is there impact of the SARS-Cov-2 pandemic on steroidogenesis and fertility? In *Physiological Research*, vol. 70, suppl. 2, pp. S161-S175. doi: 10.33549/physiolres.934756. ISSN 1802-9973. (2021: 2.139 - IF, Q4 - JCR Best Q, 0.403 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.528 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 2,139
Indexované v: WoS, SCOPUS. Citácie: 4

KNÍŽATOVÁ, N. - MASSÁNY, M. - KOŁODZIEJCZYK, L. - KOVÁČIK, A. - TOKÁROVÁ, K. - GREN, A. - BINKOWSKI, L. - FORMICKI, G. - CAPCAROVÁ, M. - MASSÁNYI, P. - LUKÁČ, N. 2021. In vivo effects of aflatoxin B1 and benzo[a]pyrene on the heart muscle of chicken embryos. In *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, Published online: 23 Dec 2021, p. 1-6. (2021: 2.582 - IF, Q3 - JCR Best Q, 0.309 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.462 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 2,582 Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 1

DUPAK, R. – HRNKOVA, J. – SIMONOVA, N. – KOVAC, J. – IVANISOVA, E. – KALAFOVA, A. – SCHNEIDGENOVA, M. – SOLTESOVA PRNOVA, M. – BRINDZA, J. – TOKAROVA, K. – CAPCAROVA, M. 2022. The consumption of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) effectively alleviates type 2 diabetes symptoms in spontaneous diabetic rats. In *Research in Veterinary Science*, vol. 152, pp. 261-269. ISSN 0034-5288. (2022: 2.4 - IF, Q1 - JCR Best Q, 0.435 - AIS, Q2 - AIS Q, 0.577 - SJR, Q1 - SJR Best Q). IF: 2,400
Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 15

JAMBOR, T. – KOVACIK, A. – GREIFOVA, H. – KNIZATOVA, N. – LUKAC, N. 2022. Dose- and time-dependent toxicity of alkylphenols on mice Leydig cells in vitro. In *Toxicology Letters*, vol. 368, suppl. 1, pp. 124-125. ISSN 0378-4274. (2022: 3.5 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.659 - AIS, Q2 - AIS Q, 0.74 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 3,500 Indexované v: WoS.

HRNNKOVÁ, J. – DUPÁK, R. – CAPCAROVÁ, M. 2022. The toxic effect of hyperglycaemia in the pathogenesis of selected chronic complications of diabetes mellitus: a mini-review. In *Slovak Journal of Animal Science*, vol. 55, no. 1-4, pp. 71-76. ISSN 1337-9984.

GREIFOVÁ, H. – JAMBOR, T. – TOKÁROVÁ, K. – KNÍŽATOVÁ, N. – LUKÁČ, N. 2022. In vitro effect of resveratrol supplementation on oxidative balance and intercellular communication of Leydig cells subjected to induced oxidative stress. In *Folia Biologica*, vol.

70, no. 1, pp. 19-32. ISSN 0015-5497. (2022: 0.7 - IF, Q4 - JCR Best Q, 0.091 - AIS, Q4 - AIS Q, 0.176 - SJR, Q4 - SJR Best Q). IF: 0,700 Indexované v: WoS, SCOPUS. Citácie: 1
 KNIZATOVA, N. – GREIFOVA, H. – TOKAROVA, K. – JAMBOR, T. – MASSANYI, P. – KOLESAROVA, A. – KOVACIK, A. – LUKAC, N. 2022. Short review on protective effects of polyphenols against disorders caused by bisphenols. In Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences, vol. 12, no. 3, pp. e9475. ISSN 1338-5178. (2022: 0.9 - IF, 0.113 - AIS, Q3 - AIS Q, 0.223 - SJR, Q3 - SJR Best Q). IF: 0,900 Indexované v: WoS.
 GREIFOVÁ, H. - TOKÁROVÁ, K. - JAMBOR, T. - ŠTEFUNKOVÁ, N. - SPEVÁKOVÁ, I. - DUPÁK, R. - BALYTSKA, O. - BAŽÁNY, D. - CAPCAROVÁ, M. - LUKÁČ, N. 2023. Isorhamnetin Influences the Viability, Superoxide Production and Interleukin-8 Biosynthesis of Human Colorectal Adenocarcinoma HT-29 Cells In Vitro. In Life, vol. 13, no. 9, pp. 1921. (2022: 3.2 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.6 - AIS, Q2 - AIS Q, 0.634 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 3,200 Indexované v: CCC, WoS, SCOPUS. Citácie: 1
 ŠTEFUNKOVÁ, N. - GREIFOVÁ, H. - JAMBOR, T. - TOKÁROVÁ, K. - ZUŠČIKOVÁ, L. - BAŽÁNY, D. - MASSÁNYI, P. - CAPCAROVÁ, M. - LUKÁČ, N. 2023. Comparison of the Effect of BPA and Related Bisphenols on Membrane Integrity, Mitochondrial Activity, and Steroidogenesis of H295R Cells In Vitro. In Life, vol. 14, no. 1, pp. 3. (2022: 3.2 - IF, Q2 - JCR Best Q, 0.6 - AIS, Q2 - AIS Q, 0.634 - SJR, Q2 - SJR Best Q). IF: 3,200 Indexované v: CCC, WoS. Citácie: 2

Uplatnenie výsledkov projektu

Výskumný projekt zameraný na molekulárne a klinické účinky etnofarmák priniesol významné poznatky použiteľné v rôznych oblastiach biomedicínskeho výskumu a aplikácií. Projekt zahŕňal komplexný výskum tradičných plodín, prírodných zlúčenín, rastlinných produktov, ale aj kontaminantov a xenobiotík životného prostredia a protektívnych vlastností bioaktívnych látok proti ich toxickým účinkom. Tieto zlúčeniny boli študované pomocou rôznych modelov, od animálnych in vivo modelov po ľudské bunkové línie in vitro. Jednou z významných aplikácií tohto výskumu je potenciálny vývoj nových terapeutických činidiel na manažment ochorenia diabetes mellitus 2. typu, kedy rakytník rešetliakový aj drieň obyčajný preukázali potenciál zmierňovať symptómy cukrovky u diabetických potkanov, čo naznačuje, že tieto etnofarmaceutiká by mohli predstavovať cennú doplnkovú terapiu pri liečbe alebo prevencii cukrovky u ľudí. Dáta získané z analýz identifikácie účinkov drieňa obyčajného poskytujú pohľad na bioaktívne zlúčeniny tejto plodiny a ich priaznivé účinky na metabolické parametre u diabetických animálnych modelov. To by mohlo viesť k začleneniu výťažkov z drieňa do doplnkov stravy zameraných na zlepšenie metabolického zdravia. Protektívne účinky stilbénov, ako je resveratrol a pterostilbén, ktoré sa prirodzene vyskytujú v tradičných etnofarmakách, proti indukovanej cytotoxicite v ľudských bunkových líniiach, zdôrazňujú ich potenciálnu úlohu v prevencii a liečbe zápalových stavov, rakoviny a ochorení spojených s rozvojom oxidatívneho stresu. Výskum zameraný na účinky ďalších rastlinných produktov preukázal schopnosť zlepšenia telesnej hmotnosti, lipidového profilu a antioxidačného stavu u hospodárskych zvierat, čo naznačuje ich potenciálne využitie v chove zvierat na zlepšenie zdravia zvierat a kvality živočíšnych produktov. Okrem týchto terapeutických aplikácií poskytujú štúdie o toxikantoch a xenobiotikách v životnom prostredí zásadný pohľad na toxikologické účinky týchto zlúčenín, čo pomáha pri hodnotení rizík a vývoji bezpečnejších priemyselných chemikálií, ktoré nepredstavujú hrozby pre zdravie živočíchov a ľudí po vstupe do potravinového reťazca. Celkovo tento výskum podčiarkuje dôležitosť a efektivitu etnofarmaceutík pri vývoji nových liečebných postupov a zlepšovaní súčasných terapeutických a preventívnych stratégií pre rôzne ochorenia a patologické stavy, ako je oxidatívny stres. Finálne dáta experimentálnej časti projektu sú transformované do detailných a komplexných záverov, slúžiac ako podklad pre ďalšie štúdie v oblasti molekulovej biológie, biomedicíny a fytotherapie. Konceptia projektu bola kompatibilná aj so stratégiami univerzitného Výskumného centra AgroBioTech, čo prepojilo výskumné tímy pôsobiace na univerzitných pracoviskách. Dôležitou misiou projektu, ktorá bola splnená, bolo zvýšenie povedomia o slovenskej vede a výskume, ako aj posilnenie konkurencieschopnosti žiadateľskej inštitúcie pri tvorbe medzinárodných vedecko-výskumných projektov. Značná časť projektovej aktivity rozšírila ako výskumnú činnosť na našom pracovisku, tak praktické zapojenie študentov do výskumu, čo rozšírilo oblasť praktických zručností a teoretických znalostí študentov Fakulty biotechnológie a potravinárstva v oblasti aplikovanej a molekulárnej biológie, biotechnológií a biochémie.

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

Výskum projektu smeroval k preskúmaniu a identifikácii prospešných a ochranných, či potenciálne toxických účinkov tradičných plodín, bioaktívnych zlúčenín alebo alternatívnych biomolekúl na fyziologické i patologické procesy v modelových systémoch in vivo a in vitro s využitím experimentálnych zvierat a modelových bunkových línií. Benefity realizácie experimentálneho základného výskumu tohto projektu súvisia so systematickou a hĺbkovou analýzou prírodných extraktov z etnofarmaceutických plodín a biologicky aktívnych látok a ich dopad na komplexný živý systém, ako aj na základnú úroveň mechanizmov ich účinku v podmienkach in vitro. Kombinujúc tradičné výskumné metódy a postupy s inovatívnym prístupom v súlade so zásadami "3Rs", výskum priniesol nové a komplexné poznatky o tom, za akých podmienok vybrané prírodné zlúčeniny pôsobia efektívne. Výskumu a determinácii patologických pôsobení na živý systém zároveň podliehali environmentálne kontaminanty a xenobiotiká, voči ktorým biologicky aktívne látky vykázali ochranný či eliminačný efekt. Výsledkom je komplex výstupov a formulovaných záverov o vplyve vybraných extraktov, biologicky aktívnych látok a xenobiotík vyskytujúcich sa v životnom prostredí, ktoré boli testované v podmienkach in vivo na experimentálnom animálnom modeli ZDF potkanov, ktoré vykazujú mutovaný receptor leptínu s následnou hyperinzulinémiou, glukózovou intoleranciou a diabetickými vlastnosťami, ako aj v podmienkach in vitro bunkových línií H295R (humánne adrenokortikálne bunky), HT-29 (humánne bunky karcinómu hrubého čreva), TM3 (myšacie Leydigove bunky), HUVEC (humánne bunky endotelu) a.i., pričom experimentálne stratégie pokrývali identifikáciu antidiabetických, antioxidačných, hepatoprotektívnych, protirakovinových, protizápalových a celkovo adaptogénnych vlastností vybraných etnofarmaceutík alebo špecifických prírodných zlúčenín obsiahnutých v týchto plodinách. V zmysle determinácie konkrétnych inter a intracelulárnych dráh ovplyvnených týmito látkami na bunkovej úrovni, výskum mapoval zmeny niekoľkých parametrov životaschopnosti a proliferácie buniek, oxidatívnej rovnováhy, zápalových procesov, biosyntézy hormónov, angiogenézy a bunkovej signalizácie. Výsledky získané v rámci riešenia projektu popisujú špecifické účinky skúmaných látok na komplexný systém uceleného organizmu na jednej strane a na ohraničený systém základnej fyziologickej jednotky na strane druhej, reflektujú nevyhnutnosť uskutočnenia ďalších detailnejších výskumov, ktoré umožnia charakterizáciu a determináciu zložitých dráh a mechanizmov pôsobenia skúmaných biologicky aktívnych látok v systémovom ponímaní, ako aj stanovenie špecifických dávok pre ich praktickú aplikáciu v zmysle bezpečnejších alternatív konvenčných liečiv.

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

The research project aimed to explore and identify the beneficial, protective, or potentially toxic effects of traditional crops, bioactive compounds, or alternative biomolecules on physiological and pathological processes in in vivo and in vitro model systems using experimental animals and model cell lines. The benefits of conducting experimental basic research in this project relate to the systematic and in-depth analysis of natural extracts from ethnopharmaceutical crops and biologically active substances and their impact on complex living systems, as well as on the basic level of mechanisms of their action in in vitro conditions. Combining traditional research methods and procedures with an approach in accordance with the principles of the "3Rs," the research brought new and comprehensive knowledge about the conditions under which selected natural compounds act effectively. The research also focused on determining the pathological effects of environmental contaminants and xenobiotics on the living system, against which biologically active substances demonstrated protective or eliminative effects. The result is a comprehensive set of outputs and formulated conclusions of selected extracts, biologically active substances, and xenobiotics found in the environment, tested in in vivo conditions on an experimental animal model of ZDF rats, which exhibit a mutated leptin receptor with subsequent hyperinsulinemia, glucose intolerance, and diabetic characteristics, as well as in in vitro conditions on cell lines H295R (human adrenocortical cells), HT-29 (human colorectal carcinoma cells), TM3 (mouse Leydig cells), HUVEC (human endothelial cells), among others. The experimental strategies covered the identification of antidiabetic,

antioxidant, hepatoprotective, anticancer, anti-inflammatory, and overall adaptogenic properties of selected ethnopharmaceuticals or specific natural compounds contained in these crops. In terms of determining specific inter- and intracellular pathways affected by these substances at the cellular level, the research mapped changes in several parameters of cell viability and proliferation, oxidative balance, inflammatory processes, hormone biosynthesis, angiogenesis, and cell signaling. The results obtained within the project describe the specific effects of the studied substances on the complex system of an intact organism on one hand and on the confined system of the basic physiological unit on the other. They reflect the necessity for further detailed research, which will allow the characterization and determination of complex pathways and mechanisms of action of the studied biologically active substances in a systemic context, as well as the establishment of specific doses for their practical application as safer alternatives to conventional drugs.