

## PROJEKT ZÁKLADNÉHO VÝSKUMU

### ***Nové metódy pre zlepšenie diagnostiky, prevencie a liečby kardiovaskulárnych ochorení so zameraním na oxidačný stres. Ochrana pred radiáciou indukovaným poškodením srdca. Reperfúzne poškodenie - transplantácia srdca.***

*Evidenčné číslo projektu 2018/7838:1-26C0*

*Dátum podania 25.10.2018, ukončenie projektu 31.12. 2019*

#### **Ciele:**

Vypracovať **metódu aplikácie H<sub>2</sub>** pre radiáciou liečených onkologických pacientov a **minimalizovať tak vznik radiáciou indukovaného poškodenia srdca.**

Vypracovať **metódu aplikácie H<sub>2</sub>** pre pacientov ohrozených ischemiou srdca a mozgu a **pacientov so zlyhávajúcim srdcom.**

Vypracovať vhodnú **aplikáciu H<sub>2</sub>** pre **optimalizáciu odberu srdca** s H<sub>2</sub> predprípravou, **skladovanie srdca** a optimalizovať **reimplantáciu srdca** s patričnou H<sub>2</sub> predprípravou pre bezproblémové prevzatie fyziologickej funkcie srdca ako pumpy.

Aj keď sa transplantácia srdca stáva rutinnou metódou liečby, ischemicko- reperfúzne poškodenie srdca po chladnom ischemickom skladovaní a následnej reperfúzii sú najkritickejšou súčasťou obnovenia srdcovej funkcie ako pumpy. Po indukovanej hypotermickej ischemickej asystólíi srdcového štetu spôsobuje následná postimplantačná reperfúzia teplou okysličenou krvou nadmernú tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a toxických hydroxylových a nitrozylových radikálov. Produkty oxidačného stresu poškadzujú kardiomyocyty, produkciu ATP mitochondriami a vnútrobunkové pohyby vápnika, čo vedie k zmenám vo funkcii štetu, fibrilácii komôr a problémom s prevzatím fyziologickej pumpovacej funkcie srdca.

Reaktívne formy kyslíka a dusíka sa tvoria ako vedľajší produkt energetického metabolizmu v každom aeróbnom organizme. Volné radikály sú vysoko reaktívne a schopné poškodiť bunkové komponenty, ako sú proteíny, lipidy a nukleové kyseliny. Majú priame škodlivé účinky na bunkové štruktúry, ako sú membrány, mitochondrie a jadrá, a majú modulačné účinky na niekoľko bunkových signálnych dráh. Štúdie ukázali, že nadmerná produkcia, alebo nedostatočná eliminácia týchto oxidantov, je jedným z najdôležitejších patogénnych mechanizmov mnohých chorôb vrátane radiačného poškodenia a sprievodnej symptomatologie ako aj ischemicko-reperfúzneho poškodenia srdca, mozgu a iných orgánov.

Škodlivý účinok nadmerného množstva volných radikálov môže byť zmiernený rôznymi antioxidantmi.

Molekulárny vodík je dôležitá patofyziologická regulačná molekula s antioxidantnými, protizápalovými a antiapoptotickými vlastnosťami, ktoré ovplyvňujú rôzne molekulárne signálne dráhy. Biologické účinky vodíka pri znižovaní oxidačného stresu sú prevážne pripisované trom hlavným molekulárnym mechanizmom: selektívnemu vychytávaniu hydroxylových nitrozylových radikálov, zmenám génových expresii vrátane miRNA a aktivácii Nrf2 a modulácii signálnej transdukcie.

#### Výsledky:

- Vypracovala sa metóda aplikácie H<sub>2</sub> pre radiáciou liečených onkologických pacientov a minimalizoval sa vznik radiáciou indukovaného poškodenia srdca a vedľajších

symptómov. Ako najoptimálnejší spôsob sa ukázala perorálna konzumácia molekulárneho vodíka vo forme nasýteného roztoku. Na sýtenie vody molekulárnym vodíkom sme vypracovali niekoľko technických riešení.

- Vypracovala sa metóda aplikácie H<sub>2</sub> pre pacientov ohrozených ischémiou srdca a mozgu a pacientov so zlyhávajúcim srdcom. Najvýhodnejším spôsobom sa ukázala inhalácia 3% vodíka vo vzduchu a to 3 x 30 minút.
- Vypracovala sa inhalačná a infúzna aplikácia vodíka pre optimalizáciu odberu srdca, skladovanie srdca a optimalizovali sme postup pre reimplantáciu srdca s použitím vodíka pre bezproblémovejšie prevzatie fyziologickej funkcie srdca ako pumpy. Pred uvedením výsledkov do klinickej praxe sú potrebné ďalšie overovacie predklinické experimenty.

Podávanie vodného roztoku nasýteného molekulárnym vodíkom v koncentrácii 0,6 - 4 mg/L  
Podávanie 3% plynného vodíka vo vzduchu inhaláciou zmiernuje poškodenie oxidačným stresom selektívnou redukciovou hydroxylových radikálov, primárnych mediátorov ischemicko-reperfúzneho poškodenia, významne znižuje markery ischémie, zlepšuje morfológické zmeny kardiomyocytov a endotelu, zmeny markerov lipidovej peroxidácie a zápalu, zvyšuje natívne antioxidantné enzýmy cestou Nrf2, znižuje frekvenciu výskytu závažnej fibrilácie komôr a zlepšuje obnovenie čerpacej aktivity po 3 hodinách hypotermického ischemického skladovania a následnej implantácii srdca. Predbežné pozitívne výsledky boli dosiahnuté na prasatách, na ktorých plánujeme uskutočniť aj overovacie predklinické skúšky.

S týmto cieľom bola konštrukčne navrhnutá, vyrobená a odskúšaná hyperbarická komora umožňujúca umiestnenie ležiaceho pacienta, vybavená príslušným snímačom koncentrácie vodíka.

Pleiotropické účinky molekulárneho vodíka na rôzne proteíny, molekuly a signálne dráhy môžu aspoň čiastočne vysvetliť jeho takmer univerzálny pluripotentný terapeutický potenciál. Je však potrebný ďalší výskum na objasnenie primárnych cieľov molekulárneho vodíka a stanovenie jeho účinkov v závislosti od dávky, ako aj pre optimalizáciu jeho podania. Pri riešení projektu boli niektoré parciálne výsledky publikované.

### **Zoznam publikácií za rok 2019:**

Ďašie práce sú podané na publikovanie v roku 2020

### **Vedecké práce v zahraničných karentovaných časopisoch impaktovaných**

ADCA01 KURA, Branislav - BAGCHI, A. K. - SINGAL, Pawan - BARANČÍK, Miroslav - LE BARON, Tyler W. - VALACHOVÁ, Katarína - ŠOLTÉS, Ladislav - **SLEZÁK, Ján\*\***. Molecular hydrogen: potential in mitigating oxidative-stress-induced radiation injury. In *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, vol. 97, no. 4, p. 287-292. (2.041 - IF2018). ISSN 0008-4212.

ADCA02 KURA, Branislav - KALOČAYOVÁ, Barbora - LE BARON, Tyler W. - FRIMMEL, Karel - BUDAY, J - SUROVY, J - **SLEZÁK, Ján\*\***. Regulation of microRNAs by molecular hydrogen

contributes to the prevention of radiation-induced damage in the rat myocardium. In *Molecular and Cellular Biochemistry : an international journal for chemical biology in health and disease*, 2019, vol. 457, iss. 1-2, p. 61-72. (2.884 - IF2018). ISSN 0300-8177.

ADCA03 LE BARON, Tyler W.\*\* - LAHER, I. - KURA, Branislav - **SLEZÁK, Ján**. Hydrogen gas: from clinical medicine to an emerging ergogenic molecule for sports athletes. In *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, vol. 97, no. 9, p. 797-807. (2.041 - IF2018). ISSN 0008-4212.

ADCA05 LE BARON, Tyler W. - KURA, Branislav - KALOČAYOVÁ, Barbora - TRIBULOVÁ, Narcisa - **SLEZÁK, Ján\*\***. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. In *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 11, art. no. 2076. (3.060 - IF2018). (2019 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1420-3049.

ADCA07 GVOZDJAKOVÁ, Anna - KUCHARSKÁ, Jarmila - KURA, Branislav - VANČOVÁ, Olga - RAUSOVÁ, Zuzana - SUMBALOVÁ, Zuzana - ULIČNÁ, Oľga - **SLEZÁK, Ján\*\***. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. In *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2019, vol. 98, iss. 1, p. 29-34. (2.041 - IF2018). ISSN 0008-4212.

ADCA08 KALOČAYOVÁ, Barbora - KOVAČIČOVÁ, Ivona - RADOŠINSKÁ, Jana - TÓTHOVÁ, Ľubomíra - FULOP, M. - **SLEZÁK, Ján** - VRBJAR, Norbert\*\*. Localization dependent sensitivity of cerebral Na,K-ATPase to irradiation induced oxidative imbalance in rats. In *Journal of Physiology and Pharmacology : formerly Acta Physiologica Polonica*, 2019, vol. 70, no. 4, p. 573-584. (2.544 - IF2018). ISSN 0867-5910.

#### **ADMB Vedecské práce v zahraničných neimpaktovaných časopisoch registrovaných vo WOS Core Collection alebo SCOPUS**

ADMB01 KALOČAYOVÁ, Barbora - KOVAČIČOVÁ, Ivona - RADOŠINSKÁ, Jana - TÓTHOVÁ, Ľubomíra - JAGMAŠEVIČ-MÉZEŠOVÁ, Lucia - FULOP, M. - **SLEZÁK, Ján** - BABÁL, P. - JANEĽA, Pavol - VRBJAR, Norbert\*\*. Alteration of renal Na,K-ATPase in rats following the mediastinal  $\gamma$ -irradiation. In *Physiological Reports*, 2019, vol. 7, no. 3, p. e 13969. ISSN 2051-817X.

#### **AEMA Abstrakty vedeckých prác v zahraničných impaktovaných časopisoch registrovaných vo**

## WOS Core Collection alebo

AEMA02 TRIBULOVÁ, Narcisa - KNEZL, Vladimír - EGAN BEŇOVÁ, Tamara - SZEIFFOVÁ BAČOVÁ, Barbara - SLEZÁK, Ján - BARANČÍK, Miroslav. Non-pharmacological interventions may decrease a risk of malignant arrhythmias by targeting myocardial Cx43 channels in experimental hypertension. In *Journal of Hypertension*, 2019, vol. 37, suppl. 1, p. e101. (4.209 - IF2018). ISSN 0263-6352.

## AFH Abstrakty príspevkov z domácich konferencií

AFH01 SLEZÁK, Ján - KURA, Branislav - RAVINGEROVÁ, Táňa - OKRUHLICOVÁ, Ľudmila - TRIBULOVÁ, Narcisa. Radiation-induced heart disease. Pathophysiology - mechanism of injury, prevention & treatment. In *47. pracovná konferencia Komisie Experimentálnej Kardiológie. Kardioprotekcia: od buniek a proteínov až po celý organizmus. Senec, október 7-9, 2019, SR : Zborník abstraktov. - Ústav pre výskum srdca CEM SAV : Občianske združenie Preveda, 2019, p. A/21. ISBN 978-80-972360-5-2.*

## AFK Postery zo zahraničných konferencií

AFK01 KALOČAYOVÁ, Barbora - KOVAČIČOVÁ, Ivona - RADOŠINSKÁ, Jana - TÓTHOVÁ, Ľubomíra - MÉZEŠOVÁ, Lucia - FÜLÖP, Marko - SLEZÁK, Ján - VRBJAR, Norbert. Vplyv  $\gamma$ -žiarenia v oblasti mediastína na vlastnosti renálnej NA,K-ATPázy potkana. In *95. Fyziologické dny : zborník. - Praha : 3. Lékařská fakulta UK, 2019, p. XVII-XVIII.*

AFK03 KURA, Branislav - ŠAGÁTOVÁ, A. - FULOP, M. - SLEZÁK, Ján. Molecular hydrogen attenuates oxidative stress in heart injury. In *6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS): "Cardiometabolic Diseases: How New Research May Lead to New Cardioprotective Therapy". September 11th-14th, 2019, Vrnjacka Banja, Serbia : Abstract Book. - Kragujevac, Srbsko : Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, 2019, p. 192. ISBN 978-86-7760-136-2.*

AFK04 SZEIFFOVÁ BAČOVÁ, Barbara - VICZENCZOVÁ, Csilla - KURA, Branislav - EGAN BEŇOVÁ, Tamara - YIN, Ch. - KUKREJA, R. C. - SLEZÁK, Ján - TRIBULOVÁ, Narcisa. Irradiation-induced cardiac connexin-43 and miR-21 responses are hampered by treatment with atorvastatin and aspirin. In *RAD 7 seventh international conference on radiation in various fields of reserach : book of abstracts. - Niš, Serbia : RAD centre, 2019, p. 237. ISBN 978-86-901150-0-6.*

## **AFL Postery z domácich konferencií**

AFL01 KURA, Branislav - **SLEZÁK, Ján**. Molekulárny vodík - účinná látka proti oxidačnému stresu pri poškodení srdca. In *47. pracovná konferencia Komisie Experimentálnej Kardiológie. Kardioprotekcia: od buniek a proteínov až po celý organizmus. Senec, október 7-9, 2019, SR : Zborník abstraktov.* - Ústav pre výskum srdca CEM SAV : Občianske združenie Preveda, 2019, p. A/15. ISBN 978-80-972360-5-2.