

## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**APVV-0214-07****Vplyv narušených rytmických podmienok prostredia na cirkadiánnu rytmicitu a funkcie kardiovaskulárneho a gastrointestinálneho systému**Zodpovedný riešiteľ **Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.**Príjemca **Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
2. Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, III. Interná klinika LF a NP ak. Dérera, Kramáre,
3. Univerzitná nemocnica Bratislava, I. Chirurgická klinika, Bratislava
4. Súkromná kardiologická ambulancia, MUDr. K. Dulková, PhD., Bratislava
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Oddelenie patofyziológie, Lekárska Univerzita Viedeň, Rakúsko
2. Oddelenie experimentálnej medicíny, Inštitút klinickej a experimentálnej medicíny, Praha
3. BIOCOS, Halberg's Chronobiological Center, University of Minnesota, USA

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

- 1.
- 2.
- 3.

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

1. Zeman, M., Szántóová, K., Stebelová, K., Mravec, B., Herichová, I.: Effect of rhythmic melatonin administration on clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus and the heart of hypertensive TGR(mRen2)27 rats. *Journal of Hypertension*, 27 (SUPPL. 6), pp. S21-S26, 2009.
2. Beňová M., Herichová I., Stebelová K., Paulis L., Krajčirovičová K., Šimko F., Zeman M.: Effect of L-NAME induced hypertension on melatonin receptors and melatonin levels in the pineal gland and the peripheral organs of rats. *Hypertension Research*, 32: 242-247, 2009
3. Stebelova, K., Anttila, K. Manttari, S., Saarela, S., Zeman, M. Immunohistochemical

definition of MT2 receptors and melatonin in the gastrointestinal tissues of rat. Acta Histochemica, 112: 26-33, 2010

4. Dzirbiková Z., Kiss A., Okuliarova M., Kopkan L., Červenka L., Zeman M. Expressions of per1 clock gene and genes of signaling peptides vasopressin, vasoactive Intestinal peptide, and oxytocin in the suprachiasmatic and paraventricular nuclei of hypertensive TGR[mREN2]27 rats. Cellular and Molecular Neurobiology, 31, 325-232, 2011

5. Szántóová K., Zeman M., Veselá A., Herichová I. Effect of phase delay lighting rotation schedule on daily expression of per2, bmal1, rev-erba, ppara, and pdk4 genes in the heart and liver of Wistar rats. Molecular and Cellular Biochemistry, 348:53–60, 2011.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky projektu sa môžu uplatniť pri identifikácii mechanizmov chronodisrupcie, vyvolanej prácou na zmeny a svetelnou kontamináciou prostredia, ktoré negatívne vplyvajú na manifestáciu civilizačných ochorení. Prispievajú k vývinu postupov, ktoré môžu zmierňovať negatívne dôsledky práce na zmeny, bez ktorých moderná spoločnosť prakticky nemôže existovať. Rešpektovanie cirkadiánnych aspektov pri dynamickej analýze 24-hodinových záznamov tlaku krvi a pulzovej frekvencie, aj s použitím softwaru vyvinutého na našom pracovisku môže zlepšiť diagnostiku hypertenzie, najmä vzhľadom na výskyt neklesajúceho tlaku krvi počas pasívnej fázy denného cyklu (non-dipper). Analýza celého klastru génov s ohľadom na narušený cirkadiánny systém a rytmickú expresiu hodinového génu per 2 v nádoroch hrubého čreva a rekta predstavuje potenciál pre prognostické hodnotenie pacientov po chirurgickej operácii tohto závažného ochorenia, ktorého incidencia neustále stúpa najmä vo vyspelých krajinách sveta.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Narušenie vnútornej cirkadiánnej organizácie (chronodisrupcia) sa môže podieľať na vzniku viacerých civilizačných ochorení, najmä kardiovaskulárnych, neurologických a nádorových ochorení. Napriek ich významnosti zatiaľ nie sú známe mechanizmy, ktorými narušené cirkadiánne rytmy môžu vykazovať tieto negatívne dôsledky.

Keďže epidemiologické údaje nemôžu odhaliť kauzálne príčiny účasti chronodisrupcie pri vzniku civilizačných ochorení, v našich sledovaniach sme použili animálne štúdie. Svetelný režim imitujúci prácu na zmeny vyvolal desynchronizáciu cirkadiánnych rytmov vzhľadom na aktuálne podmienky prostredia, pričom centrálny oscilátor sa synchronizoval rýchlejšie ako periférny na fázové posuny v smere oneskorovania i predbiehania cirkadiánnych oscilácií. Tieto posuny však nevyvolali očakávaný vzostup tlaku krvi a hypertenziu, predĺžili však odpoveď periférnych ciev na podanie neurotransmitera noradrenalínu. Periférne oscilátory v srdci, obličkách a pečeni bolo možné nasynchronizovať potravou, kým centrálny oscilátor v suprachiasmatických jadrách hypotalamu odpovedal iba na fotické stimuly. Ukazuje sa, že rýchle a opakované zmeny svetelných podmienok prostredia nevyvolávajú negatívne dôsledky na organizmus, ale kľúčovým je pravdepodobne nesúlad medzi centrálnymi regulovanými hodinami v mozgu a neočakávaným príjmom potravy. Tomuto vzťahu je potrebné venovať ďalšiu pozornosť, pretože pridanie paliatívnej nízkokalorickej odmeny v adekvátnej časti dňa môže pomôcť zlepšiť internú synchronizáciu ľudí pracujúcich na zmeny.

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

Disturbances of circadian organization (chronodisruption) may participate in development and progression of several civilization diseases. In spite of an intensive research in this field, the mechanisms how disturbed circadian rhythms can induce negative effects are not known. Epidemiological studies cannot elucidate causal relationships between chronodisruption and civilization disease development. Therefore, we focused mainly on animal studies in our

project. In rat studies, we applied the light (L): dark (D) regimen mimicking the LD program experienced by shift workers in the phase delayed schedule. This LD regimen induced desynchronization of circadian rhythms in relation to actual environmental conditions. The central circadian oscillator localized in the suprachiasmatic nucleus (SCN) was able to synchronize faster to actual environmental conditions than the peripheral oscillators localized in the heart and liver. The phase shifts did not induce the blood pressure increase and hypertension. However, they enhanced and prolonged the response of peripheral vessels to challenge with subcutaneous norepinephrine administration. Peripheral oscillators in the heart and liver were inducible by feeding regimen and the central oscillator in the SCN responded only on photic stimuli. Our results suggest that the rapid and frequent changes in LD cycle by itself did not induce increase in blood pressure or heart rate in experimental rats. The key negative factor is presumably the disruption between the central oscillator in the SCN and deregulated peripheral oscillators synchronized by feeding. These relationships should be studied in detail since the palatable, low energy reward in the adequate phase of the LD cycle can improve internal synchronization in shift workers and improve their health status.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.

V Bratislave 26.05.2011

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Doc. RNDr. Milan Trizna, CSc

V Bratislave 26.05.2011

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu