

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0538-07**

Hypertenzia a diabetes ako súčasti metabolického syndrómu: účinok antioxidantnej terapie

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.**

Príjemca **Ústav normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied
2. Ústav pre výskum srdca Slovenskej akadémie vied
3. Lekárska fakulta Univerzity Komenského
4. Výskumná a šľachtiteľská stanica vinárska a vinohradnícka, Modra (iba prvý rok)
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. INSERM, U694, France; Université d'Angers, Angers, Francúzsko
2. School of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Argentína
3. Department of Biochemistry and Molecular Pathology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japonsko

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. Journal of Hypertension, 2009, vol. 27, suppl. 6, p. S5-S10. (5.132 - IF2008), celé číslo
2. Journal of Hypertension, 2010, vol. 28, suppl. 1, p. S39-S44. (4.988 - IF2009), celé číslo
3. Pecháňová et al. Effect of chronic apocynin treatment on nitric oxide and reactive oxygen species production in borderline and spontaneous hypertension. In Pharmacological Reports, 2009, vol. 61, no. 1, p. 116-122. (2.167 - IF2008).
4. Ravingerová et al. Adaptive mechanisms in the diabetic myocardium: an alternative form of endogenous cardioprotection and its loss. In: Adaptation Biology and Medicine, Volume 6:

5. Nezdravý životný štýl: poruchy a ochorenia. Editor: Oľga Pecháňová. Bratislava : Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV, 2009, ISBN 978-80-969544-4-5.

Uplatnenie výsledkov projektu

V priebehu riešenia projektu sme získali niekoľko originálnych výsledkov, uplatnenie ktorých môže byť realizované v klinickej i potravinárskej praxi:

1. Zástupca ACE inhibítorov – perindopril, okrem priameho zníženia produkcie angiotenzínu II, preukázal i antioxidantný efekt a aktivujúci účinok na NO syntázu. Tieto vlastnosti perindoprilu sa najviac uplatnili u spontánnej hypertenzie a to nielen pri prevencii, ale i pri regresii vysokého krvného tlaku. Perindopril však nepreukázal výrazný efekt na hladinu glukózy, alebo triglyceridov. Jeho využitie pri liečbe hypertenzie a diabetu v rámci metabolického syndrómu je preto obmedzené a v prípade použitia by sa malo kombinovať s inými liečivami.
2. Z biotechnologického hľadiska sa nám podarilo zaviesť šetrnú metódu koncentrácie vína bohatého na polyfenoly a minerály, ktorá využíva odparovanie pomocou pomaly rotujúcich diskov. Touto metódou sme pripravili 10-násobný nealkoholický koncentrát zo slovenského červeného vína Alibernet, ktorý dokázal u experimentálnych modelov hypertenzie a metabolického syndrómu výrazne zvýšiť expresiu a aktivitu NO syntázy, čo sa prejavilo benefičným účinkom na krvný tlak pri prevenčných experimentoch. Koncentrát dokázal pozitívne ovplyvniť aj niektoré metabolické parametre. Z tohto hľadiska sa prírodné polyfenolické látky javia ako vhodný doplnok pri liečbe hypertenzie (napr. aj perindoprilom) v rámci metabolického syndrómu.
3. Ďalším dôležitým výsledkom, ktorý má ambície uplatniť sa v klinickej praxi je zistenie, že u každého použitého experimentálneho modelu prevláda centrálna regulácia krvného tlaku nad periférnou.
4. V neposlednom rade, pre kliniku môže byť zaujímavé i zistenie, že z hľadiska vysokého tlaku krvi sa benefičným spôsobom majú šancu uplatniť iba tie antioxidanty, ktoré okrem antioxidantných vlastností vykazujú ďalšie pozitívne účinky, napr. schopnosť upregulovať endotelovú NO syntázu. V našom prípade k prvej zmienenej skupine patrí apocynín a k druhej prírodné polyfenoly.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Cieľom projektu bolo sledovať vývoj experimentálnej hypertenzie a diabetu ako súčasti metabolického syndrómu a to z hľadiska molekulovej biológie, biochémie, imunohistochemie, fyziológie a morfológie. Zistili sme, že napriek tomu, že nástup hypertenzie u metabolického syndrómu je pomalší než u sponánnej hypertenzie, prevencia spontánnej formy podávaním perindoprilu má výraznejší benefičný účinok než pri metabolickom syndróme. Z hľadiska vysokého tlaku krvi, v prevencii vykázal pozitívne vlastnosti i polyfenolický koncentrát zo slovenského červeného vína, ktorý sa však na rozdiel od perindoprilu ukázal byť neúčinný pri rozvinutej forme hypertenzie. V rámci metabolického syndrómu, koncentrá však dokázal pozitívne ovplyvniť hladinu glukózy a triglyceridov, čo by mohlo mať benefičný účinok pri súčasnom podávaní s ACE inhibítormi, k akým patrí aj perindopril. Obe spomínané látky signifikantne zvýšili aktivitu NO syntázy (hlavne endotelovej izoformy) u použitých experimentálnych modelov, čo prispelo k ich benefičným vlastnostiam. Keďže zvýšená upregulácia NO syntázy v sledovaných častiach mozgu vždy viedla k prevencii resp. poklesu vysokého tlaku krvi, v tomto prípade predpokladáme regulačnú úlohu centrálného nervového systému, ktorá prevláda nad periférnou reguláciou.

Výsledky projektu poukazuje na fakt, že nie všetky pozitívne ukazovatele na úrovni molekulovej biológie korelujú jednoznačne s funkčnými parametrami. Napr. nález zníženej aktivity NADPH-oxidázy a expresie podjednotky p22 pomocou apocynínu sa neprejavil ani na

úrovni zlepšenej vazorelaxácie ani na úrovni zníženia tlaku krvi. Je však pravdepodobné, že tieto účinky sa prejavili na úrovni iných nesledovaných parametrov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku

(max. 20 riadkov)

The aim of the project was to investigate hypertension and diabetes as the parts of metabolic syndrome from molecular, biochemical, immunohistochemical, physiological and morphological points of view. Taken together, despite the fact that increase of blood pressure in metabolic syndrome was slower in comparison with spontaneous hypertension, prevention of spontaneous form of hypertension using perindopril treatment was more significant than that in metabolic syndrome. Similarly as perindopril, extract from Slovak wine Alibernet significantly prevented increase in blood pressure, on the other hand it did not show any antihypertensive effect using developed form of hypertension. In the framework of metabolic syndrome, the extract was however able to affect positively the level of glucose and triglycerides which could represent a beneficial effect during the cotreatment with ACE inhibitors including perindopril. Both perindopril and extract increased significantly NO synthase activity (endothelial isoform predominantly) which may contribute to their beneficial effects. Since upregulation of NO synthase in different parts of brain led always to decrease of blood pressure, we hypothesized that central regulation rather than peripheral one is predominant in blood pressure level.

Further, it is evident that positive effects on the level of molecular biology do not always well correlate with the functional parameters. For example, decrease of NADPH-oxidase activity and downregulation of its subunit p22 achieved by apocynin treatment did not mirror in the improvement of vasorelaxation or decrease of blood pressure. These apocynin effects might however positively affect other unattended parameters.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.

V Bratislave 30. 01. 2010

Štatutárny zástupca príjemcu

RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.

V Bratislave 30. 01. 2010

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu