

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0565****Nové regulačné účinky oxidu dusnatého a ich úloha v rozvoji esenciálnej hypertenzie**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Soňa Čačányiová, PhD.**Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Žiadateľská organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV (Ústa normálnej a patologickej fyziológie)

Spoluriešiteľské organizácie: Biomedicínske centrum SAV (Ústav experimentálnej endokrinológie, Ústav klinického a translačného výskumu)

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

Division of Bioorganic Chemistry, School of Pharmacy, University of Saarlan, Saarbruecken, Nemecko.

Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Španielsko.

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

X

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

Výsledky projektu boli zakomponované doposiaľ do 25 impaktovaných publikácií najmä v zahraničných časopisoch, v 3 kapitolách v zahraničných monografiách a v 5 recenzovaných prácach publikovaných v SR.

Najvýznamnejšie impaktované práce WOS:

1. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - KRISTEK, František - DROBNÁ, Magdaléna - ONDRIAS, Karol - GRMAN, Marián. The adaptive role of nitric oxide and hydrogen sulphide in vasoactive responses of thoracic aorta is triggered already in young spontaneously hypertensive rats. In Journal of Physiology and Pharmacology : formerly Acta Physiologica Polonica, 2016, vol. 67, no. 4, p. 501-512. (2.804 - IF2015).
2. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - KRISTEK, František. The role of hydrogen sulphide in blood pressure regulation. In Physiological Research, 2016, vol. 65, suppl. 3, p. S273-S289. (1.618 - IF2015).
3. BERÉNYIOVÁ, Andrea - DROBNÁ, Magdaléna - CEBOVÁ, Martina - KRISTEK, František - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension. In Journal of Physiology and Pharmacology : formerly Acta Physiologica Polonica, 2018, vol. 69, no. 4, 12 p. (2.478 - IF2017).
4. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - MAJZÚNOVÁ, Miroslava - GOLAS, Samuel - BERÉNYIOVÁ,

- Andrea. The role of perivascular adipose tissue and endogenous hydrogen sulfide in vasoactive responses of isolated mesenteric arteries in normotensive and spontaneously hypertensive rats. In *Journal of Physiology and Pharmacology : formerly Acta Physiologica Polonica*, 2019, vol. 70, no. 2, p. 295-306. (2.544 - IF2018).
5. ZEMANČÍKOVÁ, Anna - TÖRÖK, Jozef. Influence of age on anticontractile effect of perivascular adipose tissue in normotensive and hypertensive rats. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, vol. 2019, article ID 9314260, 8 p. (4.868 - IF2018).
6. DOBRÓCSYOVÁ, Viktória - SLAMKOVÁ, Miroslava - KRŠKOVÁ, Katarína - BALÁŽOVÁ, Lucia - SUSKI, Maciej - OLSZANECKI, Rafal - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - ZORAD, Štefan. AVE0991, a nonpeptide angiotensin 1-7 receptor agonist, improves glucose metabolism in the skeletal muscle of obese Zucker rats: possible involvement of prooxidant/antioxidant mechanisms. In *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, vol. 2020, art.no. 63729335. (5.076 - IF2019).
7. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - BALIŠ, Peter - KRISTEK, František - GRMAN, Marián - ONDRIAŠ, Karol - BREZA, J. - BREZA, J. Jr. Nitroso-sulfide coupled signaling triggers specific vasoactive effects in the intrarenal arteries of patients with arterial hypertension. In *Journal of Physiology and Pharmacology : formerly Acta Physiologica Polonica*, 2017, vol. 68, no. 4, p. 527-538. (2.883 - IF2016).
8. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - KRŠKOVÁ, Katarína - ZORAD, Štefan - FRIMMEL, Karel - DROBNÁ, Magdaléna - VALÁŠKOVÁ, Z. - MIŠÁK, Anton - GOLAS, Samuel - BREZA, J. Jr. - BERÉNYIOVÁ, Andrea. Arterial hypertension and plasma glucose modulate the vasoactive effects of nitroso-sulfide coupled signaling in human intrarenal arteries. In *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 12, art. no. 2886. (3.267 - IF2019).
9. BERÉNYIOVÁ, Andrea - DOVINOVA, Ima - KVANDOVÁ, Miroslava - KRISTEK, František - JANSEN, Eugene - MAJZÚNOVÁ, Miroslava - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. The Effect of Chronic NO Synthase Inhibition on the Vasoactive and Structural Properties of Thoracic Aorta, NO Synthase Activity, and Oxidative Stress Biomarkers in Young SHR. In *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, vol. 2018, art. no. 2502843. (4.936 - IF2017).
10. MAJZÚNOVÁ, Miroslava - PAKANOVÁ, Zuzana - KVASNIČKA, Peter - BALIŠ, Peter - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - DOVINOVA, Ima. Age-dependent redox status in the brain stem of NO-deficient hypertensive rats. In *Journal of Biomedical Science*, 2017, vol. 24, article 72, 14 p. (2.799 - IF2016).
11. DOVINOVA, Ima - HRABÁROVÁ, Eva - JANSEN, Eugene - KVANDOVÁ, Miroslava - MAJZÚNOVÁ, Miroslava - BERÉNYIOVÁ, Andrea - BARANČÍK, Miroslav. ADMA, homocysteine and redox status improvement by 7-nitroindazole in spontaneously hypertensive rats. In *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, vol. 106, p. 1478-1483. (3.46 - IF2017).
12. MAJZÚNOVÁ, Miroslava\*\* - KVANDOVÁ, Miroslava - BERÉNYIOVÁ, Andrea - BALIŠ, Peter - DOVINOVA, Ima - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. Chronic NOS inhibition affects oxidative state and antioxidant response differently in the kidneys of young normotensive and hypertensive rats. In *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, vol. 2019, article ID 5349398, 10 p. (4.868 - IF2018).
13. BERÉNYIOVÁ, Andrea - GRMAN, Marián - MIŠÁK, Anton - GOLAS, Samuel - ČUCHOROVÁ, Justína - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. The possible role of the nitroso-sulfide signaling pathway in the vasomotoric effect of garlic juice. In *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 3, art. no. 590, 15 p. (3.267 - IF2019).
14. GRMAN, Marián - MIŠÁK, Anton - KURAKOVÁ, Lucia - BREZOVÁ, Vlasta - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - BALIŠ, Peter - TOMÁŠOVÁ, Lenka - KHARMA, Ammar - DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, Enrique - CHOVANEC, Miroslav - ONDRIAŠ, Karol. Products of sulfide/selenite interaction possess antioxidant properties, scavenge superoxide-derived radicals, react with DNA, and modulate blood pressure and tension of isolated thoracic aorta. In *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, vol. 2019, art. no. 9847650. (4.868 - F2018).
15. KURAKOVA, Lucia - MISAK, Anton - TOMASOVA, Lenka - CACANYIOVA, Sona - BERENYIOVA, Andrea - ONDRIASOVA, Elena - BALIS, Peter - GRMAN, Marian - ONDRIAS, Karol. Mathematical relationships of patterns of 35 rat haemodynamic parameters for conditions of hypertension resulting from decreased nitric oxide bioavailability. In *Experimental Physiology* 2020, vol 105 n. 312–334. (2.43 - IF2019).
- Kapitoly v monografiách:

1. KRISTEK, František - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea. Structural Changes in Carotid Artery Evoked by Blood Pressure Alteration. In Carotid Artery Disease [elektronický zdroj]. Avid Science, p. 2-38, 2017. zdroj: <http://www.avidscience.com/book/carotid-artery-disease/>
  2. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea. In vitro measurement of H<sub>2</sub>S-mediated vasoactive responses. In Vascular Effects of Hydrogen Sulphide : Methods and Protocols. - Humana Press, 2019, p. 89-107. ISBN 978-1-4939-9527-1.
  3. KRISTEK, František - GRMAN, Marián - ONDRIAŠ, Karol. In vivo measurement of H<sub>2</sub>S, polysulfides, and "SSNO- Mix"-Mediated vasoactive responses and evaluation of ten hemodynamic parameters from rat arterial pulse waveform. In Vascular Effects of Hydrogen Sulphide : Methods and Protocols. - Humana Press, 2019, p. 109-124. ISBN 978-1-4939-9527-1.
- Recenzované práce publikované v SR:
1. BERÉNYIOVÁ, Andrea - PÚZSEROVÁ, Angelika - GRMAN, Marián - KRISTEK, František - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. Zapájanie NO a H<sub>2</sub>S signálnych dráh do regulácie vazoaktívnych odpovedí u dospelých spontánne hypertenzných potkanov. In Cardiology Letters, 2017, vol. 26, no. 3, p. 175-176.
  2. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - TÖRÖK, Jozef - KRISTEK, František - BERÉNYIOVÁ, Andrea - BUCHWALOW, I.B. - DOVINOVÁ, Ima - DROBNÁ, Magdaléna. NO - rezervné a kompenzačné mechanizmy vo vazoaktívnych odpovediach normotenzných a spontánne hypertenzných potkanov. In Cardiology Letters, 2017, vol. 26, no. 3, p. 179-180.
  3. MAJZÚNOVÁ, Miroslava - PAVLIČOVÁ, Dominika - KVANDOVÁ, Miroslava - BERÉNYIOVÁ, Andrea - JANSEN, Eugene - DOVINOVÁ, Ima. Účinok exogénnych inhibítorov oxidu dusnatého na redoxný stav v obličkách SHR. In Cardiology Letters, 2017, vol. 26, no. 3, p. 191-192.
  4. KRISTEK, František - DROBNÁ, Magdaléna - CEBOVÁ, Martina - TÖRÖK, Jozef - GEROVÁ, Mária - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. Štrukturálne a funkčné zmeny v prívodných artériách u NO-deficitných a spontánne hypertenzných potkanov po chronickom podávaní vazoaktívnych látok. In Cardiology Letters, 2017, vol. 26, no. 3, p. 185-186.
  5. ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - CEBOVÁ, Martina - KRISTEK, František - DROBNÁ, Magdaléna - ONDRIAŠ, Karol - GRMAN, Marián. Compensatory effects of nitric oxide and hydrogen sulfide in thoracic aorta in conditions of essential hypertension = Kompenzačné účinky oxidu dusnatého a sírovodíka v hrudníkovej aorte v podmienkach esenciálnej hypertenzie. In Cardiology Letters, 2018, vol. 27, no. 4, p. 185-191.
- Výsledky projektov boli prezentované aj na domácich a medzinárodných podujatiach formou prednášok alebo posterových prezentácií, medzi najvýznamnejšie patrili:
- CACANYIOVA, Sona - BERENYIOVA, Andrea - KRISTEK Frantisek - ONDRIAS Karol - GRMAN Marian - BREZA Jan Sr, BREZA Jan Jr: Vasoactive effects of NO-H<sub>2</sub>S interaction in isolated rat and human arteries. 20th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR), 14.-16. október, 2016, Poiano, Lake Garda, Italy
- ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - KRISTEK, František - GRMAN, Marián - ONDRIAS, Karol - BREZA, J. – BREZA, J. Jr. Vasoactive products of nitroso-sulfide signalization - new potential pharmacologic tool? Pharmacology 17, 11.-13. december, 2017 Londýn, Veľká Británia.
- ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - BERÉNYIOVÁ, Andrea - GRMAN, Marián - ONDRIAŠ, Karol - KRISTEK, František. The interaction of hydrogen sulfide with NO-synthase and NO donors triggers specific vasoactive effects in isolated arteries of rats and patients with arterial hypertension. 8th International Congress of Pathophysiology, 5-8 September 2018, Bratislava, Slovensko, vyžiadaná prednáška
- DOVINOVÁ, Ima - HRABÁROVÁ, Eva - JANSEN, Eugene - MAJZÚNOVÁ, Miroslava - KVANDOVÁ, Miroslava - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. Changes of ADMA production, homocysteine level and improvement of redox status in plasma of hypertensive animals in chronic treatment of 7-nitroindazole. 19th SFRR Biennial Meeting, 4-7 June 2018, Lisbon, Portugalsko
- BERÉNYIOVÁ, Andrea - GOLAS, Samuel - GRMAN, Marián - CEBOVÁ, Martina - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa. The vasomotoric effect of exogenous and endogenous hydrogen sulphide in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The Annual Meeting of the Scandinavian Physiological Society, August 8-11th 2019, Reykjavik, Island
- LORY Viktoria, SLAMKOVA Miroslava, KRSKOVA Katarina, BALAZOVA Lucia, SUSKI

Maciej, OLSZANECKI Rafal, ZORAD Stefan. Activation of the alternative renin-angiotensin pathway affects the oxidative status of the skeletal muscle in obese Zucker rats. 21st International Conference on Oxidative Stress reduction, Redox Homeostasis & Antioxidants, June 20-21, 2019, Paríž, Francúzsko

Počas riešenia projektu sa podieľali členovia rišiteľského kolektívu na organizácii viacerých sympózií, v rámci ktorých sa uskutočnili workshopy, na ktorých boli diskutované a konfrontované výsledky projektu:

Srdce, mozog, cievy: od normálnej k patologickej fyziológii, 4.- 6. apríl 2017, Smolenice, Slovensko

The 10th International Symposium Nitric oxide: from basic regulations to lifestyle-related diseases, 3.-5. september 2018, Smolenice, Slovensko

Metabolický syndróm - kardiovaskulárne a metabolické riziká, 13. -14. november 2019, Bratislava, Slovensko

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

V roku 2018 bola kreovaná na pôde Slovenskej kardiologickej spoločnosti Pracovná skupina Experimentálnej kardiológie (PS EK, vid' <https://www.sks.sk/vybor-sks>), ktorej členmi výboru sú traja členovia projektu (Čačányiová, Berényiová, Bališ). Jej hlavným cieľom je začleniť problematiku základného kardiovaskulárneho výskumu do širšieho kontextu v súlade s aktuálnymi otázkami klinickej kardiológie ako aj sprostredkovať výsledky základného výskumu pre potreby dizajnu klinických štúdií. Jedným z cieľov pracovnej skupiny bolo vypracovať a publikovať štandardizované postupy a protokoly používané v experimentálnom kardiovaskulárnom výskume. Tento cieľ sa podarilo uskutočniť v podobe dvoch kapitol v monografii (vid' nižšie), ktorých súčasťou boli aj originálne postupy a protokoly (napr. testovanie fyziologických účinkov NO a H<sub>2</sub>S donorov), ktoré sa štandardizovali počas procesu realizácie experimentov projektu APVV. Jednotlivé postupy testovania funkčných vlastností ciev sú ponúkané rôznym klinickým skupinám a umožnia priame prepojenie na klinický výskum.

Výsledky projektu charakterizujúce vazoaktívne účinky sírovodíka v normotenzných a hypertenzných podmienkach boli použité ako podklady pre prípravu projektu, ktorý bol podaný v rámci výzvy „Podpora výskumu a vývoja so zameraním na zvládnutie pandémie koronavírusu a jej dopadov na obdobie rokov 2020-2021“ a následne schválený na udelenie finančnej podpory.

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

Výsledky nášho projektu ukázali, že počas juvenilného štádia esenciálnej hypertenzie sa spúšťajú kompenzačné mechanizmy, ktorých významnou súčasťou je signálna dráha NO. Chronické experimenty ukázali, že v kompenzačných vazoaktívnych mechanizmoch sprostredkovaných NO nezohráva špecifickú úlohu neuronálna izoforma NO-syntázy. Na druhej strane, dlhodobá aplikácia 7-nitroindazolu, špecifického inhibítora neuronálnej izoformy NO-syntázy, mala neuroprotektívny účinok v mozgovom kmeni mladých normotenzných potkanov, kde dokázala stimulovať antioxidantný systém a v prehypertenznom štádiu SHR viedla k zníženiu plazmových rizikových kardiovaskulárnych faktorov, čo by mohlo byť súčasťou kompenzačných mechanizmov. Novým a originálnym nálezom projektu je, že do kompenzačných mechanizmov sa zapája aj sulfidová signálna dráha v podobe produkcie nových reakčných produktov vychádzajúcich z interakcie NO a H<sub>2</sub>S. Zatiaľ čo účinky NO s vekom a rozvojom hypertenzie klesajú, vazorelaxačný efekt H<sub>2</sub>S narastá. V podmienkach esenciálnej hypertenzie by H<sub>2</sub>S mohol pôsobiť ako záložný vazorelaxačný mechanizmus v prípade nedostatku NO. U pacientov trpiacich arteriálnou hypertenziou sme potvrdili, že zmes NO donora (GSNO) a H<sub>2</sub>S donora dokázala spustiť väčšiu vazorelaxáciu intrarenálnych artérií vykazujúcich endotelovú dysfunkciu v porovnaní s účinkom NO donora samotného. Navyše, použitie zmesi oboch donorov dokázalo eliminovať supersenzitivitu na NO donor, čo predstavuje benefičný účinok. Produkty novej nitrózo-sulfidovej signálnej dráhy by mohli byť potenciálnym farmakologickým prostriedkom pre kompenzáciu endotelovej dysfunkcie spustením alternatívnych signálnych dráh. Pri posudzovaní farmakologického potenciálu zmesi NO a H<sub>2</sub>S donorov bude potrebné brať do úvahy, že nielen rozvoj hypertenzie ale aj hyperglykémia môžu ovplyvniť charakter nimi vyvolanej vazorelaxačnej odpovede.

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

The results of our project proved that during the juvenile stage of essential hypertension, compensatory mechanisms are triggered, in which is the NO signaling pathway an important part. Chronic experiments showed that the neuronal isoform of NO-synthase does not play a specific role in NO-mediated compensatory vasoactive mechanisms. On the other hand, a long-term application of 7-nitroindazole, a specific inhibitor of the neuronal isoform of NO-synthase, had a neuroprotective effect in the brainstem of young normotensive rats, where it was able to stimulate the antioxidant system and lead to decrease of plasma high-risk cardiovascular factors in prehypertensive stage of SHR. A new and original discovery of the project is that the sulfide signaling pathway, in the form of a production new reactive products based on the interaction of NO and H<sub>2</sub>S is also involved in the compensatory mechanisms. Whereas the effect of NO decreases by the age, the vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S increases so H<sub>2</sub>S could serve as reserved vasorelaxant mechanisms in case of NO deficiency. In patients suffering from arterial hypertension we confirmed that the products of NO - H<sub>2</sub>S interactions triggered the more pronounced vasorelaxation in intrarenal arteries with endothelial dysfunction compared to NO donor alone, and moreover, they eliminated supersensitivity developed to NO donor. The products of nitroso-sulfide interaction represent new perspective pharmacologic tool for compensation of endothelial dysfunction via alternative signal pathways.