

**DODATOK č. 2 k ZMLUVE O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ  
KAPITOLY MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY  
č. 296/2019**

uzatvorenej v zmysle § 2 ods. 1 písm. a) v spojení s § 5 ods. 4 zákona č. 525/2010 Z. z.  
o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení  
neskorších predpisov a podľa § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka  
(ďalej len „dodatok č. 2“) medzi:

**Zmluvné strany**

**Sídlo:** **Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky**  
Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37  
**Štatutárny orgán:** MUDr. Marek Krajčí  
minister zdravotníctva  
**IČO:** 00165565  
**IBAN:** SK69 8180 0000 0070 0015 0115  
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

**Názov:** **Centrum experimentálnej medicíny Slovenskej  
akadémie vied**  
**Sídlo:** Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava  
**Štatutárny orgán:** Doc. RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.  
riaditeľka  
**IČO:** 00598453  
**IBAN:** SK69 8180 0000 0070 0063 3854

**Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:**  
Prof. MUDr. Ján Slezák, DrSc.  
zodpovedný riešiteľ  
(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

**Názov:** **Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.**  
**Sídlo:** Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava  
**Štatutárny orgán:** Ing. Mongi Msolly, MBA  
predseda predstavenstva a generálny riaditeľ  
Doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH  
podpredseda predstavenstva  
**IČO:** 35971126  
**IBAN:** SK97 0200 0000 0000 2633 0112  
(ďalej len „spoluriešiteľ“)  
(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „prijímateľ“)

## **Článok I**

### **Predmet dodatku**

1. Zmluvné strany uzatvárajú tento dodatok č. 2 v súlade s článkom VI bodom 10 a s článkom XII bodom 5 Zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 296/2019 (ďalej len „zmluva“) zo dňa 13. novembra 2019 s prideleným registračným číslom projektu poskytovateľom 2019/4-CEMSAV-1.
2. Zmluvné strany sa dohodli na zmene bodu 5 článku I zmluvy, ktorý po zmene znie:  
„5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2023 a to aj v prípade poskytnutia finančných prostriedkov po 01. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a ods. 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“). Uvedené platí primerane aj pre článok XII bod 3 zmluvy.“
3. Zmluvné strany sa dohodli na doplnení bodu 2 článku III zmluvy. V predmetnom ustanovení sa v druhej vete slová „a tretiu“ nahrádzajú slovami „, tretiu a štvrtú“.
4. Zmluvné strany sa dohodli na zmene Prílohy č. 1 – Vyplneného projektu (Projektového formulára a Opisného formulára projektu), ktorá sa nahrádza novou Prílohou č. 1 Vyplnený projekt (Projektový formulár a Opisný formulár projektu) a na zmene Prílohy č. 2 – Rozpočtu projektu (Celkového a podrobného rozpočtu projektu) zmluvy, ktorá sa nahrádza novou Prílohou č. 2 Rozpočet projektu (Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky).

## **Článok II**

### **Záverečné ustanovenia**

1. Ustanovenia zmluvy, ktoré neboli dodatkom č. 2 dotknuté sa nemenia, zostávajú zachované, účinné a v platnosti.
2. Tento dodatok č. 2 je neoddeliteľnou súčasťou zmluvy a vyhotovuje sa v piatich rovnopisoch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden rovnopis dostal do rúk spoluriešiteľa, a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
3. Tento dodatok č. 2 nadobúda platnosť dňom jeho podpísania všetkými zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni jeho zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv.

4. Zmluvné strany si dodatok č. 2 prečítali, jeho obsahu, právam a povinnostiam z neho vyplývajúcim porozumeli, pričom na znak súhlasu s jeho obsahom ho slobodne, vážne, dobrovoľne a vlastnoručne podpisujú.
5. Neoddeliteľnou súčasťou dodatku č. 2 sú Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (Projektový formulár a Opisný formulára projektu) a Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky), ktoré v plnom rozsahu nahrádzajú znenie Prílohy č. 1 a Prílohy č. 2 zmluvy.

121

121

Ce

121

.....  
MUDr. Marek Krajčí  
minister zdravotníctva  
poskytovateľ

.....  
Doc. RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.  
riaditeľka  
hlavný riešiteľ

121

V Bratislave

.....  
Ing. Mongi Msolly, MBA  
predseda predstavenstva a generálny riaditeľ  
spoluriešiteľ

.....  
Doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH  
podpredseda predstavenstva  
spoluriešiteľ

**Vyplnený projekt**

*(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)*

PROJEKTOVÝ FORMULÁR

Príloha č. 3. 1. A. / SJ

V-2019-P1-SJ		Základné informácie o projekte
1	Identifikačné číslo projektu	2019/4-CEMSAV-1
2	Názov projektu	Nové metódy prevencie a liečby oxidačného stresu. Ischemicko-reperfúzne poškodenie a transplantácia srdca.
3	Akronym projektu	(Maximálne 10 znakov.) RADSCAV
	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	<p>(Zoznam prioritných okruhov a podporovaných oblastí výskumu a vývoja v doméne slovenského zdravotníctva na rok 2019, ktorý je súčasťou výzvy na predkladanie žiadostí.)</p> <p>Projekt je priamo spojený s nasledujúcimi podporovanými oblasťami pre tento rok:</p> <p><b>Inovatívne biotechnológie v lekárske vedách</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Projekt sa zaoberá výrobkami a látkami pre regeneratívnu medicínu v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (rakovina a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu života a vplyv na prevenciu uvedených ochorení.</li> <li>• Projekt je testovacím produktom na transplantáciu v kontexte najvyššej morbidity a mortality (onkologické a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia významne ovplyvňujúce kvalitu života a vplyv na prevenciu vyššie uvedených chorôb;</li> <li>• H<sub>2</sub> predstavuje produkt prírodných látok vrátane nových produktov ovplyvňujúcich zdravie v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (onkologické a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu života</li> <li>• H<sub>2</sub> môže byť použitý ako materiál pre špecifické ochorenia v kontexte najvyššej morbidity a mortality (rakovina a kardiovaskulárne ochorenia).</li> </ul> <p><b>Projekt zavádza jedinečné a inovatívne lekárske techniky a predstavuje úplne nový prístup k transplantácii orgánov.</b></p>
	Súhrnná informácia o projekte	<p>(Maximálne 150 slov, ak nie sú proti tomu vyslovené dôvody, táto časť sa bude zverejňovať.)</p> <p>Tvorba voľných kyslíkových radikálov, ktoré okrem signalizačnej funkcie majú pri vyšších koncentráciách toxické účinky na všetky zložky srdca a ciev, je spoločným menovateľom ischemického a reperfúzneho poškodenia v procese transplantácie srdca.</p> <p>Cieľom je využiť potenciál molekulárneho vodíka vylučovať voľné radikály a ovplyvňovať signálne dráhy a hladiny antioxidantných enzýmov v podmienkach odberu, skladovania a transplantácie srdca (a ďalších orgánov) vhodnou aplikáciou, aby sa zabránilo toxickému pôsobeniu nadmerne tvorených voľných radikálov, a aby sa preventívne a terapeuticky zasahovalo do mechanizmov, ktoré spôsobujú poškodenie srdca a ciev. Niektoré z pôvodných a prioritných výsledkov predkladateľov projektu potvrdzujú realizovateľnosť tejto hypotézy.</p> <p>Použitie úplne nových techník, ktoré pozitívne ovplyvnia účinky nadmernej produkcie voľných kyslíkových radikálov na kardiovaskulárny systém, môže významne zlepšiť výsledok transplantácie a kvalitu života kardiologických pacientov.</p>
	Ciele navrhovaného projektu	<p>(Maximálne 100 slov, vymenovať v bodoch.)</p> <p>Na základe dlhodobého výskumu a skúseností získaných s potenciálnym pozitívnym účinkom molekulárneho vodíka (inhalácia alebo perorálne podávanie) vody obohatenej o vodík pri oxidačnom strese a zvýšenej tvorbe hydroxylových radikálov, projekt rozvíja dobre zavedený metodický prístup,</p>

		ktorý v danej kombinácii nebol ešte vykonaný: - umožni pripraviť nové postupy na explantáciu, skladovanie a transplantáciu srdca. - prispeje k výrazne zníženému riziku ischemického a reperfúzneho poškodenia a jeho následkov, ako aj k hladšiemu a bezrizikóvemu pooperačnému obdobiu.
7	Žiadateľ	(Organizácia zodpovedná za riešenie ako aj administratívne riadenie projektu.) Centrum Experimentálnej Medicíny, Slovenská Akadémia Vied, Ústav pre výskum srdca, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava
8	Zodpovedný riešiteľ	(Odborník žiadateľskej organizácie, zodpovedný za odborné vedenie projektu, vecný garant projektu.) D.h.c. Prof. MUDr. Ján SLEZÁK, DrSc., FIACS
9	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	(Suma dotácie požadovanej zo štátneho rozpočtu.) 173 431,00 eur
10	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	(Suma spolufinancovania z iných zdrojov.) 74 872,00 eur
11	Celkové náklady na projekt (v EUR)	(Celková suma (štátny rozpočet + iné zdroje financovania).) 248 303,00 eur

2019-P2.1-SJ	Základné informácie o riešiteľskej organizácii
--------------	--

Žiadateľ	
Názov organizácie	Centrum experimentálnej medicíny SAV
Adresa organizácie	Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava
IČO	00598453
Právna forma organizácie	Štátna príspevková organizácia
Sektor	SAV – veda a výskum
Platca DPH	Nie
Finančný manažér projektu	Lucia Marková
Telefón	0908/736003
E-mail	Lucia.Markova@savba.sk
Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	(Vyplňa sa aj keď táto osoba je identická so štatutárnym zástupcom žiadateľa.) Doc. RNDr. Oľga Pechánová, DrSc.
Telefón	0911/938910
E-mail	Oľga.Pechanova@savba.sk

2019-P2.2-SJ	Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
Meno a priezvisko, Titul	Ján Slezák, Prof. MUDr. DrSc.
Funkcia; pozícia	Vedúci vedecký pracovník, vedúci oddelenia
Telefón	0903/620181
E-mail	Jan.Slezak@savba.sk
Zamestnávateľ	Centrum experimentálnej medicíny SAV, Ústav pre výskum srdca
Adresa	Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava
Telefón	0908/736003
E-mail	Lucia.Markova@savba.sk
Odborná špecializácia	Výskum a vývoj
Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	(Uviest', v ktorej z uvedených dvoch databáz sú evidované: Thomson Scientific Databases Institute of Scientific Information (ISI) alebo PubMed (Medline). Iné databázy neuvádzať. Súčasne uviesť kto a kde citoval, ktorú prácu. Osobitne uviesť citácie v Science Citation Index (SCI), produkt Thomson Scientific Databases Institute of Scientific Information. Ak nie sú citácie Vašich prác evidované v SCI, aj negatívny výsledok treba uviesť.)  Zdroj: ISI & PubMed Zoznam publikačnej činnosti

Autor: Slezák Ján, ID-7005712858  
 Rok vydania: 2014~2019  
 Štatistika: Kategória publikačnej činnosti  
 Prehľad publikácií za posledných 5 rokov je v prílohe 2.  
 Citovanosť je uvedená v prílohe 1.  
 Celkový počet publikácií za obdobie 2014-2019 je **125**.  
 Celkový počet citácií je viac ako **270**.

*(Je potrebné uvádzať ku každému projektu spravidla úlohu zodpovedného riešiteľa v projekte, názov a číslo projektu, názov financujúcej organizácie, výšku grantu, reálne dosiahnuté výsledky, dátum realizácie.)*

**PROJEKTY**

Zodpovedný riešiteľ počas kariéry celkovo riešil viac ako **25 projektov**  
 Z toho pred rokom 2000 **6 projektov**.  
 Po roku 2001 **16 projektov**.  
 V rokoch 2011-2018 **5 projektov**:

**Nové molekulárne mechanizmy poškodenia kardiovaskulárneho systému ionizujúcim žiarením a možnosti jeho cielenej medikamentózneho prevencie.**

Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV  
 Zodpovedný riešiteľ / vedúci: Ján Slezák  
 Doba trvania: 2015-2017  
 Program: VEGA  
 Hodnotenie: vynikajúci

**Poškodenie zdravého tkaniva srdca a ciev pri ožiarení protónmi - patofyziológia a prevencia.**

Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV  
 Zodpovedný riešiteľ / vedúci: Ján Slezák  
 Doba trvania: 2012-2015  
 Program: APVV  
 Hodnotenie: vynikajúci

**Vplyv ionizujúceho žiarenia na kardiovaskulárny systém a možnosti prevencie jeho negatívneho pôsobenia**

Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV  
 Zodpovedný riešiteľ / vedúci: Ján Slezák  
 Doba trvania: 2011-2013  
 Program: VEGA  
 Hodnotenie: splnil vynikajúco

**Ochrana srdca v situáciách nadmernej tvorby kyslíkových a nitrozylových radikálov: Molekulárny vodík ako nový potenciálny terapeutický nástroj?**

Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV  
 Zodpovedný riešiteľ / vedúci: Ján Slezák  
 Doba trvania: 2018-2021  
 Program: VEGA

**Ochrana srdca v situáciách zvýšenej produkcie voľných kyslíkových radikálov: Radiačné a reperfúzne poškodenie.**

Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV

Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva

	Zodpovedný riešiteľ / vedúci: Ján Slezák Doba trvania: 2016-2020 Program: APVV
Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	5
Celková citovanosť v SCI / ISI	Celkový počet citácií je t. č. viac ako 1670.

<b>-2019-P2.3-SJ</b>	<b>Základné informácie o spoluriešiteľskej organizácii</b>
<b>Spoluriešiteľská organizácia</b>	
Názov organizácie	Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. / NUSCH, a.s.
Adresa organizácie	Pod Krásnou hôrkou 1, Bratislava 833 48
IČO	35971126
Právna forma organizácie	Akciová spoločnosť, 100% akcionár Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
Sektor	zdravotníctvo
Platca DPH	áno
Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	Predseda/podpredseda predstavenstva + 1 člen predstavenstva Ing. Mongi Msolly , MBA - predseda predstavenstva MUDr. Ivo Gašparovič , MPH – podpredseda predstavenstva MUDr. Pavol Chňupa - člen predstavenstva doc. MUDr. Juraj Maďarič , PhD., MPH - člen predstavenstva MUDr. Marián Hrebík, MPH. - člen predstavenstva
Telefón	+421 2 59 320 626 sekretariát riaditeľa
E-mail	Mongi.msolly@nusch.sk

<b>2019-P2.4.1-SJ</b>	<b>Zoznam riešiteľov</b>			
<b>Zoznam zamestnancov priamo podieľajúcich sa na riešení projektu</b>				
Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	IČO organizácie	Počet hodín
Ján Slezák	MUDr. Prof. DrSc.	Vedúci vedecký pracovník	00598453	1800
Lucia Marková		Vedúci ekonomického oddelenia	00598453	300
Michal Kura	Mgr. PhD.	Samostatný vedecký pracovník	00598453	1500
Lucia Tribulová	RNDr. DrSc.	Vedúci vedecký pracovník	00598453	1200
Lucia Okruhlicová	RNDr. CSc.	Samostatný vedecký pracovník	00598453	1000
Michal Barančík	RNDr. DrSc.	Vedúci vedecký pracovník	00598453	1000
Lucia Szeiffová Bačová	RNDr. PhD.	Samostatný vedecký pracovník	00598453	1000
Lucia Kaločayová	RNDr. PhD.	Vedecký pracovník	00598453	1000
Michal Frimmel	Ing. PhD.	Samostatný vedecký pracovník	00598453	1000
Michal Sýkora	Mgr.	Odborný pracovník VŠ	00598453	1000
Lucia Kniesová		Odborný pracovník	00598453	1000
Michal Hulman	Doc. MUDr. PhD.	kardiochirurg	35971126	300
Michal Hudec	MUDr.	kardiochirurg	35971126	300
Michal Gašparovič	MUDr.	kardiochirurg	35971126	300
Michal Lupták	MUDr.	kardiochirurg	35971126	300
Michal Ondrušek	MUDr.	kardiochirurg	35971126	300

<b>2019-P2.4.2-SJ</b>	<b>Zoznam riešiteľov</b>	
Ostatní zamestnanci	Celkový počet ostatných osôb	7
	Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	2100



3	Spolu	Celkový počet zamestnancov	23
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	15400

<b>7-2019-P2.5-SJ</b>		<b>Projektový manažér / Vedúci projektu</b> <i>(Kontaktná osoba, ak je iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)</i>	
1	Meno a priezvisko, Tituly	Lucia Marková	
	Telefón	0908/736003	
	Email	Lucia.Markova@savba.sk	

<b>7-2019-P2.6-SJ</b>		<b>Existujúca infraštruktúra</b> <i>(Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)</i>	
-----------------------	--	---	--

Typ prístroja (výrobca/dodávateľ)	Využitie [SK]
Nikon AIR+ ECLIPSE Ti-E (Nikon)	Konfokálny mikroskop s hybridným skenerom pre ultrarýchle snímání azobrazovanie vo vysokom rozlíšení, Ultra rýchle zobrazovanie vo vysokom rozlíšení pomocou rezonančného skenera, Snímání vo vysokom rozlíšení pomocou galvanického skenera, Spektrálny fotometer, Snímání živých buniek. Spracovanie a analýza dát.
Axiolmager 2 (Zeiss)	Pozorovanie imunofluorescenčných, imunohistochemických a histochemických preparátov, Spracovanie a analýza dát.
ESLA BS 500 (Leica)	Transmisný elektrónový mikroskop
EM UC7 (Leica)	Príprava tenkých až ultratenkých rezov pre elektrónovú mikroskopiu.
CM1950 (Leica)	Rezanie vzoriek zmrazených tkanív pre Imunofluorescenciu, imunohistochemiu a histochemiu, Hrúbka rezov 1 – 600 µm
FX96 Touch™ Real-Time PCR (BioRad)	Analýza nukleových kyselín metódami PCR a RT-PCR, Sledovanie zmeny fluorescence v rozsahu emisných vlnových dĺžok 450 – 730 nm, Teplotný gradient, objem vzoriek v rozmedzí 5-50 µl
MicroVue™ Plus (GE Healthcare, Life Sciences)	Meranie absorbancie vzoriek v malom objeme, využitie UV alebo interkalačných farbíčiek, Bradford, Lowry, Biuret atd., Rozsah vlnových dĺžok 200-1100 nm, Pracovný objem je 0,5-5 µl
Amersham Imager 600 (GE Healthcare, Life Sciences)	Analýza a kvantifikácia proteínov a DNA/RNA v géloch aj na membránach, Chemiluminiscenčné snímání, Epi aj trans zdroj svetla, Snímání fluorescence v modrom, červenom, zelenom spektre a UV, Kolorimetria, Analýza získaných dát.
Lyofilizátor Scanvac Cool Safe 5-4	Lyofilizácia vzoriek vo vodných roztokoch ale aj celistvých vzoriek tkanív
Ultracentrifúga Optima™ XPN - 100 (Beckman Coulter)	Laboratórna chladená ultracentrifúga určená na separáciu jednotlivých elementov vo vzorke (v skúmavkách, fľašiach s objemom až do 250 ml celkovo) pri vysokých otáčkach.
CentriVap (Labconco)	Zahusťovanie roztokov v malých objemoch, v podmienkach vákua s možnosťou nastavenia teploty komory so vzorkou.
Multiphor II Electrophoresis system (GE Healthcare, Life Sciences)	Separácia proteínov, peptidov, DNA, RNA – 1D a 2D elektroforézy (2D-DIGE)
Corad Mini-PROTEAN (BioRad)	Zariadenie na separáciu proteínov v elektrickom poli (elektroforéza) a Western blot.
CO <sub>2</sub> inkubátor (SCO)	Kontrola rastu bunkových kultúr za kontrolovaného množstva CO <sub>2</sub> a teploty.
Flow cytometer easyCyte 8HT (Guava)	Prietokový cytometer. Počítanie buniek s možnosťou ich charakterizácie na základe veľkosti tvaru. Separácia buniek na základe fluorescenčného značenia sledovaných proteínov.

Ultimate 3000 RSLC nano s Amazin SL (Thermo Scientific)	Ultra vysokotlaková kvapalinová chromatografia s hmotnostným detektorom.
FluoroLog (Horiba)	Spektrofluoreometer
Synergy H1 (BioTek)	Multidetekčný reader – detekcia luminiscencie a fluorescencie
Typhoon FLA 9500 (GE Healthcare, Life Sciences)	Zobrazovanie a analýza vzoriek na rôznych typoch nosičov: 1D a 2D Gély, membrány, 2D-DIGE, tkanivové skcie, array-e, film.
PowerLab (Ad Instruments)	Meranie systolického krvného tlaku malých zvierat metódou chvostovej pletysmografie
Langendorffova aparátúra (Ad Instruments)	Perfúzie srdca potkana, meranie zmien monofázického akčného potenciálu pomocou endo- a epikardiálnych MAP katétrov
Vivid E9 XDclear (GE Healthcare, Life Sciences)	Elektrokardiografické a ultrazvukové zariadenie.
COY model 30 (COY LAB PRODUCTS)	Hypoxická komora určená pre in vivo štúdie s kontrolou množstva O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , N <sub>2</sub>
ABL80 FLEX (Radiometer)	Analýza krvných plynov – pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , pCa <sup>2+</sup> , cCl <sup>-</sup> , cNa <sup>+</sup>
In-Vivo Imaging System FX Pro (Termofisher)	Neinvazívne meranie biologických procesov v živých organizmoch, kvantitatívne zobrazovanie multispektrálnej fluorescencie, luminiscencie a rádioizotopom značených biomolekúl v kombinácii s X-ray zobrazovaním, chemiluminiscenčné snímkovanie s vysokou citlivosťou (western blot membrána), Farebné snímky kolorimetricky farbených gélov alebo membrán pri osvetlení bielym svetlom
Direct-Q5 (Millipore)	Prístroj na úpravu vody. výroba ultračistej vody (Typ 1) určenej pre molekulárnu biológiu.

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU

Príloha č. 3. 1. B. / SJ

<b>V-2019-R-SJ</b>	<b>Vecný zámer projektu</b>
Identifikačné číslo projektu	2019/4-CEMSAV-1
Názov projektu	Nové metódy prevencie a liečby oxidačného stresu. Ischemicko-reperfúzne poškodenie a transplantácia srdca.
Kronym projektu	RADSCAV

<b>V-2019-R-SJ</b>	<b>Vecný zámer projektu</b>
Východisková situácia	<p>(Vysvetlite súčasnú situáciu, ktorej sa má projekt venovať, poskytnite informácie a významné okolnosti ovplyvňujúce riešenie projektu, načrtnite, ako Váš projekt prispeje k zlepšeniu situácie.)</p> <p><i>Súčasná situácia:</i></p> <p><b>Ischémia a reperfúzne poškodenie (I/R) a transplantácia srdca.</b></p> <p>Oxidačný a zápalový stres sú základnými faktormi pri I/R poškodení myokardu. Kardiomyocyty pre svoju fyziologickú funkciu vyžadujú veľké množstvo ATP, preto je potrebná vysoká hustota mitochondrií na zabezpečenie ich vysokej energetickej potreby. Tieto mitochondrie, obsahujúce reaktívne medziprodukty a pro-apoptické signály, sú ako také úzko zapojené do I/R poškodenia. Produkcia voľných radikálov čiastočnou redukciou kyslíka počas I/R je dobre známa. Tieto vysoko reaktívne ROS môžu rýchlo prekonať kapacitu endogénneho antioxidantného systému bunky. To spôsobuje narušenie integrity buniek poškodením lipidov, proteínov, DNA a RNA. Substráty xantinoxidázy, xantín a hypoxantín, sa akumulujú počas ischémie, ktorá spúšťa aktiváciu xantinoxidázy a následne produkciu ROS.</p> <p>K I/R poškodeniu dochádza aj počas transplantácie srdca. Takýto postup vyžaduje konzerváciu za studena, po ktorej nasleduje teplá reperfúzia srdca. Poškodenie, ku ktorému dochádza počas konzervácie alebo reperfúzie, môže ovplyvniť funkciu srdca po jeho transplantácii, a preto jeho minimalizácia je dôležitá pre zachovanie funkcie srdca. I/R poškodenie je úzko spojené s poškodením endotelových a parenchýmových buniek, zvýšenou permeabilitou ciev, patologickou zápalovou odpoveďou, a tvorbou toxických ROS. Preto boli vyvinuté modifikované konzervačné roztoky a iné prístupy na zníženie I/R poškodenia. Dysregulácia redoxnej rovnováhy počas I/R sa považuje za primárnu, pretože spôsobuje oxidačné poškodenie a bunkové aberácie. Okrem toho, dysfunkcia mitochondrií, zvýšená infiltrácia neutrofilov, xantín oxidáza a NADPH oxidázy zohrávajú kľúčovú úlohu v redoxnej dysregulácii a vo výslednom I/R poškodení.</p> <p>Akútny oxidačný stres spôsobuje vážne poškodenie tkaniva a pretrvávajúci oxidačný stres je jednou z príčin mnohých ochorení. Naše nedávne a tiež iné štúdie ukazujú, že molekuly vodíka (<math>H_2</math>) má potenciál ako účinný antioxidant pri liečbe rôznych ochorení spojených s oxidačným stresom.</p> <p>Molekulový vodík je relatívne stabilný plyn, ktorý môže reagovať vo vode s kyslíkovým radikálom (<math>\cdot O^-</math>) a hydroxylovým zvyškom (OH). Okrem neutralizácie hydroxylového radikálu tiež neutralizuje peroxynitrit v bunkách, čo chráni bunky pred oxidačným stresom. Ukázalo sa, že <math>H_2</math> má v tele protizápalové, antiapoptické, antialergické a antioxidantné účinky. Pôsobí ako regulátor bunkovej diferenciácie a je zapojený aj do energetického metabolizmu. Molekulárny vodík</p>

	<p>tiež reguluje rôzne signálne dráhy a expresiu mnohých génov. Molekulárny vodík má množstvo výhod a rozsiahle účinky: rýchlo preniká do tkanív a buniek bez ovplyvňovania signalizácie sprostredkovanej reaktívnymi formami kyslíka. Z tohto dôvodu nemá žiadne vedľajšie účinky, o čom svedčia viaceré štúdie. Tým sa odlišuje od konvenčných liekov. Niektoré z pôvodných a prioritných výsledkov žiadateľov o grant potvrdzujú realitu tejto hypotézy.</p> <p>Cieľom štúdie je využitie potenciálu molekulárneho vodíka vychytávať voľné radikály a ovplyvňovať signálne dráhy jeho vhodnou aplikáciou tak, aby sa zabránilo toxickému pôsobeniu nadmerne produkovaných voľných radikálov a pôsobilo preventívne a terapeuticky, najmä pri ischémii a reperfúznom poškodení počas transplantácie srdca.</p>
<p>B Ciele projektu</p>	<p><i>(Opíšte v rozsahu do 300 slov, aký cieľ (ciele) chcete dosiahnuť. Doložte, že to, čo chcete urobiť, ešte niekto pred vami nespravil (nestačí len v kontexte SR.)</i></p> <p>Na základe dlhodobého výskumu a skúseností získaných s potenciálnym pozitívnym účinkom molekulárneho vodíka (inhalácia alebo perorálne podávanie) vody obohatenej o vodík pri oxidačnom strese a zvýšenej tvorbe hydroxylových radikálov.</p> <p>Projekt rozvíja dobre zavedený metodický prístup, ktorý v danej kombinácii nebol ešte vykonaný:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- umožní pripraviť nové postupy na explantáciu, skladovanie a transplantáciu srdca.</li> <li>- prispeje k výrazne zníženému riziku ischemického a reperfúzneho poškodenia a jeho následkov, ako aj k hladšiemu a bezrizikovému pooperačnému obdobiu.</li> </ul>
<p>Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku</p>	<p><i>(Opíšte prepojenie medzi Vaším zámerom a podporovanou oblasťou stanovenou vo schválenom zozname podporovaných oblastí na daný rok.)</i></p> <p>Projekt je priamo prepojený a súvisí s nasledujúcimi podporovanými oblasťami pre tento rok:</p> <p><b>Inovatívne biotechnológie v lekárskejších vedách</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Projekt sa zaoberá výrobkami a látkami pre regeneratívnu medicínu v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (rakovina a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu života a vplyv na prevenciu vyššie uvedených chorôb.</li> <li>• Projekt priamo testuje produkty na transplantáciu v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (onkologické a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia významne ovplyvňujúce kvalitu života a vplyv na prevenciu vyššie uvedených chorôb;</li> <li>• H<sub>2</sub> predstavuje produkt prírodných látok vrátane nových produktov ovplyvňujúcich zdravie v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (onkologické a kardiovaskulárne ochorenia); ochorenia, ktoré významne ovplyvňujú kvalitu života</li> <li>• H<sub>2</sub> môže byť použitý ako materiál pre špecifické ochorenia v kontexte chorôb s najvyššou chorobnosťou a úmrtnosťou (rakovina a kardiovaskulárne ochorenia);</li> </ul>

	<p>Projekt zavádza jedinečné a inovatívne lekárske techniky a predstavuje úplne nový prístup k transplantácii orgánov.</p>
<p>D Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax</p>	<p><i>(Diagnostiku, terapiu, zdravotnícky manažment, verejné zdravotníctvo, atď.)</i></p> <p>Potenciálny vplyv našich výsledkov na zdravotný manažment a klinickú prax a zlepšenie kvality života pacientov so srdcovým ochorením je reprezentovaný najmä spracovaním nových postupov na explantáciu, skladovanie a transplantáciu srdca, s výrazne zníženým rizikom ischemicko-reperfúzneho poškodenia a jeho následkov. Využitím uvedeného postupu budeme schopní dosiahnuť hladšie a bezrizikové pooperačné obdobie.</p> <p>Výsledkom bude nielen výrazné obohatenie vedeckých poznatkov, ale aj priamy pozitívny vplyv na zlepšenie zdravia, ekonomiky s dopadom na sociálnu sféru.</p>
<p>E Vedecko-technologická excelentnosť</p>	<p><i>(Opíšte súčasnú úroveň vedeckého poznania na svetovej úrovni v danej oblasti aplikovaného výskumu. Návrh musí obsahovať podrobné vysvetlenie presne definovanej vedeckej hypotézy, ktorá sa má potvrdiť alebo vyvrátiť. Uvedte, v čom Vami navrhovaný projekt vyplní medzeru v poznaní v danej oblasti aplikovaného výskumu. Ak ide o návrh na určitý počet rovnakých, opakovaných vyšetrovaní potrebných na to, aby ste dosiahli štatistickú významnosť dôkazu, musíte zdôvodniť pomocou štatistickej analýzy, prečo je tento počet potrebný. Tieto postupy berú do úvahy očakávaný rozptyl dát a požadovanú štatistickú významnosť. Každá analýza predstavuje finančné prostriedky a počet analýz musíte odôvodniť jednoduchou štatistickou analýzou.)</i></p> <p><i>Súčasná poznatky:</i></p> <p>Odkedy bol molekulárny vodík (H<sub>2</sub>) prvýkrát uvedený ako „scavanger“ hydroxylových radikálov v roku 2007, priaznivý účinok vodíka bol dokumentovaný na mnohých modeloch chorôb a ľudských ochoreniach vrátane ischemicko-reperfúzneho poškodenia, metabolického syndrómu, zápalu a rakoviny. Všetky tieto ochorenia sú sprevádzané nadmernou produkciou reaktívnych foriem kyslíka (ROS), kde sa H<sub>2</sub> preukázal ako selektívny antioxidant. Napriek tomu, že je ťažké si predstaviť molekulárny mechanizmus biomedicínskeho účinku vodíka, množstvo štúdií prispelo k tomu, aby bol obraz pôsobenia H<sub>2</sub> zrozumiteľnejší.</p> <p>V cicavčích bunkách dochádza k tvorbe voľných radikálov najmä v priebehu respiračného reťazca, fagocytózy, syntézy prostaglandínov a systému cytochrómu P450. Okrem zapojenia do signálnej modulácie môžu voľné radikály, ako napríklad superoxid a peroxid vodíka, reagovať s viacerými makromolekulami vrátane membránových lipidov, proteínov a DNA a pôsobiť škodlivo. H<sub>2</sub> ako nový antioxidant bol najprv uvedený a následne prezentovaný ako eliminátor najtoxickejšieho hydroxylového radikálu, ktorý je biologicky tvorený reakciou O<sub>2</sub><sup>-</sup> s H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> v prítomnosti Fe<sup>2+</sup> alebo Cu<sup>2+</sup> (Fentonova reakcia). Ohta so svojimi spolupracovníkmi v roku 2007 ukázali, že H<sub>2</sub> priamo reaguje s hydroxylovými radikálmi v bezbunkovom systéme a redukuje ich v bunkovej kultúre použitím metódy spin-trappingu pomocou 5,5-dimetyl-1-pyrolín N-oxidu (DMPO). Nasledujúce štúdie ukázali, že vodík zmiernuje oxidačný stres na zvieracích modeloch pri I/R poškodení, infarkte myokardu, Parkinsonovej chorobe atď. Tieto štúdie sa uskutočnili kvantifikáciou produktov peroxidácie vrátane malondialdehydu (MDA), 4-hydroxy-2-nonenalu (4-HNE) a 8-izo-prostaglandín F<sub>2a</sub> (8-izo-PGF<sub>2a</sub>) pre oxidované lipidy, a 8-hydroxy-desoxyguanozín (8-OHdG) pre nukleovú kyselinu. Stále však chýba priamy dôkaz, že H<sub>2</sub> vycytáva hydroxylové radikály v živých</p>

organizmoch.

Výsledky tohto navrhovaného projektu, ktoré zmiernujú škodlivý účinok akútneho oxidačného stresu spôsobujúceho vážne poškodenie tkaniva, vyplňajú medzeru v skladovaní a transplantácii orgánov, a to najmä pri transplantácii srdca. Naše nedávne a ďalšie štúdie ukazujú (pozri publikácie Slezák a kol.), že molekulárny vodík má potenciál ako účinný antioxidant pri liečbe patologických stavov, kde dochádza ku zvýšenej tvorbe voľných radikálov.

Existuje dosť dôkazov, že H<sub>2</sub> má v tele mnoho účinkov, vrátane protizápalových, antiapoptotických, antialergických a antioxidantných. Molekulárny vodík reguluje rôzne signálne dráhy a expresiu mnohých génov. Nemá žiadne vedľajšie účinky, o čom svedčia mnohé štúdie, a líši sa od bežných liekov. Niektoré z existujúcich pôvodných a prioritných výsledkov žiadateľov o grant potvrdzujú realitu tejto hypotézy (podrobnosti pozri v Slezák a kol.).

Účinky H<sub>2</sub> boli pripisované niekoľkým hlavným molekulárnym mechanizmom: špecifickej aktivite vychytávania hydroxyloých radikálov a peroxynitritu, zmenám v expresii génov a jeho vlastností meniť signálne dráhy. V súčasnosti sa H<sub>2</sub> dáva do súvisu s aktiváciou transkripčného faktora Nrf2.

Cieľom štúdie je využitie potenciálu molekulárneho vodíka ako vychytávača voľných radikálov a modulátora signálnych dráh v organizme jeho vhodnou aplikáciou, aby sa zabránilo toxickému pôsobeniu nadmerne produkovaných voľných radikálov a preventívne a terapeuticky interferovať s mechanizmami spôsobujúcimi poškodenie srdca a ciev, najmä pri ischémii a reperfúzného poškodenia počas transplantácie srdca.

*Stručný prehľad experimentu:*

Ako spôsob overovania hypotézy použijeme simulovanú transplantáciu srdca u ošípaných: celkom 18 ošípaných bude rozdelených do troch skupín po 6 samiciach: kontrolná skupina bez vodíka, H<sub>2</sub> inhalačná skupina a skupina s H<sub>2</sub> nasýteným PBS. *In situ* kanylované srdcové cievy a aorta budú pripojené k ECC a budú simulovať odber srdca. Ako kardioplegický roztok sa použije Custodiol. Po 3 až 4 hodinách ECC sa kardioplegické srdce prepláchnu teplým fyziologickým roztokom (nasýtený molekulárnym vodíkom) a odpojí sa od ECC, aby prevzalo jeho funkciu, čím sa imituje samotná transplantácia. Prijemca bude inhalovať alebo sa uskutoční infúzia H<sub>2</sub> PBS s cieľom redukcie oxidačného stresu po reperfúzii srdca. Vzorky srdcového tkaniva a krvi budú odobraté na analýzu podľa nižšie uvedeného zoznamu pred kardioplegiou, počas skladovania a po obnovení plnej srdcovej funkcie a budú vyhodnotené fyziologicky a štatisticky.

Navrhovaný projekt sa zameria na:

- Podávanie H<sub>2</sub> nasýteného fyziologického roztoku po kardioplegii u ošípaných na obnovenie fyziologickej aktivity srdca reperfúziou
- Inhalačné podanie H<sub>2</sub> so vzduchom a fyziologického roztoku nasýteného s H<sub>2</sub> na obnovenie fyziologickej aktivity srdca po kardioplegii pri transplantácii srdca
- Využitie skúseností získaných pri experimentoch v humánnej medicíne

	<p>Na základe jedinečných vlastností H<sub>2</sub> sme si stanovili tieto ciele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vyvinúť metódu aplikácie H<sub>2</sub> pre ischemické srdce pred explantáciou a skladovaním pre maximálne trvanie skladovania a optimalizovať reimplantáciu srdca vhodnou liečbou H<sub>2</sub>, aby sa dosiahla optimálna fyziologická funkcia srdca ako pumpy.</li> </ul> <p>Skúsenosti navrhovaného tímu s aplikáciou H<sub>2</sub> a transplantáciou sú zárukou úspešného riešenia problému a jeho rýchleho zavedenia do praktického života.</p>
<p>F Inovativnosť projektu</p>	<p><i>(Opíšte progres vo vzťahu k súčasnej situácii v Slovenskej republike v porovnaní so situáciou v danej oblasti vedeckého poznania vo svete. Daný projekt sa nemôže zamerať na riešenie problémov nedostatkov v zdravotníctve zavinené zlou organizáciou práce, nedostatkom financií, zlyhaním programov podpory zdravia a pod.)</i></p> <p><b>Súčasná situácia:</b></p> <p>Napriek veľkým pokrokom v transplantačnej medicíne, ischemické stavy po odobratí orgánov alebo tkanív a následná reoxygénácia po transplantácii vytvárajú podmienky pre vznik oxidačného stresu, ktorý môže byť príčinou mnohých problémov a dokonca zlyhania transplantácie, najmä v dôsledku produkcie hydroxylových alebo nitrozylových radikálov. Srdce je orgán, ktorý je obzvlášť citlivý na ischemicko-reperfúzne poškodenie, a preto jeho ochrana pred oxidačným stresom je "conditio sine qua non" úspešnej transplantácie. Pilotné experimenty na ošipovaných, realizované v rokoch 2018-2019 predkladateľmi projektu, sú jedinečné nielen na Slovensku, ale aj na celom svete. Dlhodobé skúsenosti vedúceho projektu a jeho tímu výskumníkov a kardiochirurgov s využitím molekulárneho vodíka ako scavengera hydroxylových radikálov a stimulatéra vrodenej antioxidantných enzýmov prinášajú inovatívny projekt, ktorý predstavuje „state of the art“ experimenty a vytvára predpoklady pre úspešné využitie jedinečných vlastností molekulárneho vodíka aj v oblasti ľudskej transplantácie, najmä pri transplantácii srdca.</p>
<p>Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)</p>	<p><i>(Definujte a v chronologickom poradí podrobne opíšte všetky aktivity, ktoré budete realizovať v rámci projektu. Uveďte, aké metódy budete používať (laboratórne, klinické, epidemiologické, štatistické atď.) Opis činností musí obsahovať aj informáciu, aká bude prepojenosť jednotlivých navrhovaných činností projektu s využívaním vami určenej infraštruktúry v bode P2. 7. ako aj infraštruktúry, ktorú navrhujete (ak navrhujete) zakúpiť z prostriedkov projektu. Uveďte časový harmonogram realizácie projektu (nemusi byť rozpracovaný na úroveň aktivít.)</i></p> <p><b>Harmonogram projektu</b></p> <p><b>Stručný prehľad činností:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spustenie verejného obstarávania na zabezpečenie nákupu prístrojov</li> <li>2. Príprava nových liečebných postupov inhalačnou, infúznou a perorálnou aplikáciou molekulárneho vodíka</li> <li>3. Príprava transplantačného tímu, vlastné transplantácie a zabezpečenie potrebných vedeckých analýz markerov pôsobenia terapie.</li> <li>4. Vyhodnotenie experimentu a štatistické spracovanie, publikácia výsledkov</li> </ol> <p><b>Podrobný rozpis:</b></p> <p>01.10.2019 - 31.03.2020</p> <p>Rozpracovanie nových liečebných postupov inhalačnou aplikáciou</p>

molekulárneho vodíka, príprava a nácvič transplantáčného tímu, vlastné odbery, skladovanie a transplantácia srdca. Zabezpečenie potrebných vedeckých analýz markerov pôsobenia terapie, vedecké analýzy podľa zoznamu (pozri nižšie).

01.01.2020 - 31.12.2020

Zabezpečenie operačného tímu a prenájmu operačiek a prístrojov. Inhalačná metóda H<sub>2</sub>, prevencia ischemického poškodenia perorálnymi a infúznymi roztokmi sytenými H<sub>2</sub>. Simulovaná transplantácia, odber, skladovanie a transplantácia srdca. Vedecké analýzy markerov pôsobenia terapie, vedecké analýzy podľa zoznamu (pozri nižšie). Vyhodnocovanie experimentov a biomedicínskych analýz, štatistické vyhodnocovanie experimentov. Príprava semináru, publikačná činnosť.

01.01.2021 - 31.12.2021

Vzhľadom na kovidovú pandémiu a nariadenia kompetentných prioritne pracovať z domu, niektoré z činností, ktoré vyžadovali prácu v laboratóriách a na operačných sálach, nemohli byť vykonané, preto sa časť vyhodnotení a analýz presúva na rok 2021, zvlášť časť náročných výkonov spojených priamo s transplantáciami.

01.01.2022 - 31.12.2022

Časť harmonogramu činností plánovaných na rok 2021 sa presúva na dokončenie v roku 2022 a to: overovanie navrhnutých liečebných postupov, vyhodnotenie experimentov, príprava metodických protokolov na využitie H<sub>2</sub>, publikačná a propagačná činnosť.

Predpokladané aktivity projektu sú priamo spojené s existujúcou infraštruktúrou ÚVS CEM, ktorá je špecifikovaná v bode P2.6 a s infraštruktúrou, ktorá sa zakúpi v rámci projektu.

#### Vybrané markery a analýzy vzoriek:

Názov markera	Skratka	Vysvetlenie
Laktát dehydrogenáza	LDH	Uvoľňuje sa pri poškodení tkaniva, a preto je považovaná za marker pri všeobecných zraneniach a ochoreniach ako je napr. zlyhanie srdca.
Vysoko senzitívny srdcový troponín	Hs-cTn	Srdcovo špecifický troponín sa bežne používa ako diagnostický a prognostický indikátor pri infarkte myokardu alebo pri akútnom koronárnom syndróme.
TUNEL (In Situ bunková smrť)	ISCD	Metóda pre detekciu fragmentácie DNA, najmä dvojlákových zlomov DNA, ku ktorým dochádza počas apoptózy.
Glutatión peroxidáza	GPx	Funkcia glutatión peroxidázy spočíva v redukcii lipidových hydroperoxidáz a voľného peroxidu vodíka, a preto je



		považovaný za marker oxidačného stresu.
Vysoko senzitívny C reaktívny proteín	Hs-CRP	Patrí ku štandardným markerom zápalových procesov.
Superoxid dismutáza	SOD	Je endogénny enzým, ktorý konvertuje superoxidový radikál na molekulárny kyslík a peroxid vodíka, a preto je dôležitou súčasťou prirodzenej antioxidantnej obrany organizmu.
Nukleárny faktor kapa B	NF-κB	Je to marker zápalových procesov v organizme.
Malondialdehyd	MDA	Produkt peroxidácie lipidov, patrí k markerom oxidačného stresu.
Myeloperoxidáza	MPO	Marker pre poškodenie ciev.
8-hydroxy 2 deoxyguanozín	8-OHdG	Je to citlivý marker pre poškodenie DNA.
Tumor nekrotizujúci faktor alfa	TNF-α	Je to marker zápalových procesov v organizme.
Indukovateľná syntáza oxidu dusnatého	iNOS	Enzým katalizujúci produkciu oxidu dusnatého (NO), dôležitej signálnej molekuly imunitnej odpovede.
Matrixové metaloproteinázy	MMP	Zohrávajú dôležitú úlohu pri remodelácii tkaniva spôsobeného fyziologickými alebo patologickými procesmi ako napr. morfogénéza, angiogénéza, obnova tkanív, cirhóza, artritída a metastázovanie.
Erytroidný nukleárny faktor 2- príbuzný faktor 2	Nfr2	Je to transkripčný faktor, proteín regulujúci expresiu antioxidantných proteínov chrániacich pred oxidačným poškodením
Kaspáza 3	CSP-3	Zohráva dôležitú úlohu pri apoptóze, kde je zodpovedná za kondenzáciu chromatinu a DNA fragmentáciu.
Bcl-2-associovaný s X proteínom	Bax	Dôležitý transkripčný faktor zapojený do procesov apoptózy.
Proteín kináza C	PKC	Enzým zapojený v kontrole funkcii proteínov a tiež do rôznych kaskádach signálnej transdukcie.
Konexín 43	Cx43	gap junction proteín nevyhnutný pri mnohých fyziologických procesoch ako je napr. koordinovaná depolarizácia srdcového svalu, správny embryonálny vývin, atď.
Elektrónová	EM	Metóda na monitorovanie

	<table border="1" data-bbox="703 271 1513 409"> <tr> <td data-bbox="703 271 963 309">mikroskopia</td> <td data-bbox="963 271 1098 309"></td> <td data-bbox="1098 271 1513 309">ultraštruktúry myokardu.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="703 309 963 409">Histopatológia</td> <td data-bbox="963 309 1098 409">HP</td> <td data-bbox="1098 309 1513 409">Mikroskopické vyšetrenie tkaniva na štúdium všetkých neželaných zmien na myokarde srdca.</td> </tr> </table> <p data-bbox="703 443 1513 539">Na Ústave pre výskum srdca CEM SAV využívame nové sofistikované a najmodernejšie prístroje a zariadenia. Z projektu plánujeme nakúpiť:</p> <ul data-bbox="746 539 1513 741" style="list-style-type: none"> <li>- Unisense Microsensor Multimeter + vysoko citlivé vodíkové mikrosenzory na meranie obsahu H<sub>2</sub> v tkanive</li> <li>- Biochemický analyzátor (veternárny) Fujifilm NX500V na analýzu krvných vzoriek.</li> <li>- Kompresor na prípravu 3% H<sub>2</sub> so vzduchom</li> <li>- Nanobubble generátor na prípravu H<sub>2</sub> sýtených roztokov</li> </ul>	mikroskopia		ultraštruktúry myokardu.	Histopatológia	HP	Mikroskopické vyšetrenie tkaniva na štúdium všetkých neželaných zmien na myokarde srdca.
mikroskopia		ultraštruktúry myokardu.					
Histopatológia	HP	Mikroskopické vyšetrenie tkaniva na štúdium všetkých neželaných zmien na myokarde srdca.					
<p data-bbox="188 981 384 1010">Výsledky projektu</p>	<p data-bbox="699 763 1513 808"><i>(Opíšte očakávané výsledky v nadväznosti na plánované aktivity, ich kvantifikáciu, spôsob merania.)</i></p> <p data-bbox="699 831 1513 1223">Odhadované výsledky a prínosy projektu: Na základe dlhodobého výskumu a skúseností získaných výskumníkmi s potenciálnym pozitívnym účinkom H<sub>2</sub> (inhalácia alebo p. o. aplikácia vodíkom obohatenej vody) na oxidačný stres a zvýšenú tvorbu hydroxylových radikálov. Sústreďme sa na zavedenie metodického postupu aplikácie H<sub>2</sub>, čoho výsledkom bude:</p> <ul data-bbox="699 1032 1513 1223" style="list-style-type: none"> <li>- Preventívne a terapeutické ovplyvnenie ochorení srdca a ciev, transplantácia pre zlepšenie kvality života kardiologických pacientov.</li> <li>- Vypracovanie nových postupov pre explantáciu, skladovanie a transplantáciu srdca, s výrazne zníženým rizikom ischemicko-reperfúzneho poškodenia a jeho následkov, ako aj bezrizikové pooperačné obdobie.</li> </ul>						
<p data-bbox="188 1547 363 1576">Prínosy projektu</p>	<p data-bbox="699 1245 1513 1290"><i>(Definujte predpokladaný spoločenský a iný prínos, komerčné využitie výsledkov projektu, udržateľnosť výsledkov projektu.)</i></p> <p data-bbox="699 1312 1513 1872">Výsledkom bude nielen výrazné obohatenie vedeckých poznatkov, ale aj priamy pozitívny vplyv na zdravie, ekonomiku a sociálnu sféru. Odolnosť srdca voči ischémii a reperfúznemu poškodeniu (I/R) je určená veľkosťou ischémie, obnovením funkcie ľavej komory a frekvenciou malígnych komorových arytmií spôsobených reperfúziou.</p> <p data-bbox="699 1514 1066 1543">Prínosom riešenia projektu bude:</p> <ul data-bbox="699 1543 1513 1872" style="list-style-type: none"> <li>- Vyhodnotenie zlepšenia, resp. zníženia ischemicko-reperfúzneho poškodenia u ošipaných pri inhalačnom spôsobe podávania H<sub>2</sub>.</li> <li>- Metodika podávania fyziologického roztoku nasýteného H<sub>2</sub> na obnovenie fyziologickej aktivity srdca pri reperfúzii, po kardioplegii, a po ECC, prípadne koronárnom bypasse u ošipaných.</li> <li>- Metóda podávania fyziologického roztoku nasýteného H<sub>2</sub> na obnovenie fyziologickej aktivity srdca reperfúziou po kardioplegii pri transplantácii srdca u ošipaných.</li> <li>- Zlepšenie výsledkov a pooperačného priebehu pri transplantácii srdca</li> <li>- Využitie skúseností v humánnej medicíne</li> </ul>						
<p data-bbox="188 1917 619 1946">Iné realizované projekty v danej oblasti</p>	<p data-bbox="699 1895 1513 1962"><i>(Uveďte všetky projekty, ktoré ste realizovali, alebo realizujete, špecificky tie, ktoré súvisia s Vami predloženým projektom – číslo a názov, stručný popis, donorská organizácia, celkový rozpočet, výsledky, termín realizácie.)</i></p>						

	<p>Projekty, ktoré realizoval predkladateľ projektu, konkrétne tie, ktoré sa týkajú projektu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nové molekulárne mechanizmy kardiovaskulárneho poškodenia ionizujúcim žiarením a možnosti jeho cielenej prevencie. Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV Zodpovedný riešiteľ: Ján Slezák Trvanie: 2015-2017 Program: VEGA</li> <li>- Kardiovaskulárna toxicita vyvolaná protónovým žiarením - patofyziológia a prevencia. Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV Zodpovedný riešiteľ: Ján Slezák Trvanie: 2012-2015 Program: VEGA</li> <li>- Vplyv ionizujúceho žiarenia na kardiovaskulárny systém a možnosti minimalizovať jeho nepriaznivý účinok Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV Zodpovedný riešiteľ: Ján Slezák Trvanie: 2011 – 2013 Program: VEGA</li> <li>- Ochrana srdca v situáciách nadmernej tvorby radikálov kyslíka a nitrózy: Molekulárny vodík ako nový potenciálny terapeutický nástroj? Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV Zodpovedný riešiteľ: Ján Slezák Trvanie: 2018-2021 Program: VEGA</li> <li>- Ochrana srdca v situáciách zvýšenej produkcie voľných kyslíkových radikálov: Radiačné a reperfúzne poškodenie. Organizácia: Centrum experimentálnej medicíny SAV Zodpovedný riešiteľ: Ján Slezák Trvanie: 2016-2020 Program: VEGA</li> </ul>
<p>K Analýza rizík</p>	<p><i>(Opis rizik, ktoré môžu ohroziť realizáciu projektu; variantné riešenia.)</i></p> <p>Ak sa preukážu pozitívne účinky podávania H<sub>2</sub> u prasiat, neexistujú žiadne riziká, ktoré by mohli ohroziť realizáciu projektu a jeho ďalšie využitie v klinickej praxi.</p>
<p>L Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva</p>	<p>Závisí od dosiahnutých výsledkov. Skúsenosti by sa mali šíriť pre dobro pacientov po celom svete, avšak prioritou autorov by sa mala chrániť.</p>
<p>M Informovanosť</p>	<p><i>(Opis spôsobu diseminácie výsledkov na rôznych úrovniach, pre rôzne cieľové skupiny. Uvedte, aké metódy budete používať - laboratórne, klinické, epidemiologické, štatistické.)</i></p> <p>Očakávaná diseminácia výsledkov bude najmä prostredníctvom medzinárodných publikácií, konferencií a seminárov na príslušných klinikách pracujúcich v danej oblasti.</p>

<b>WV-2019-R-EK-SJ</b>	<b>V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou</b> <i>(stanovisko, ak je relevantné)</i>
<p>Predbežné – pilotné experimenty boli vykonané v roku 2019 v spolupráci s experimentálnym zariadením IKEM Praha</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ boli schválené Odbornou komisiou pre zaistovanie dobrých životných podmienok pokusných zvierat IKEM Praha</li><li>■ Ministerstvom zdravotníctva Českej republiky pod poradovým číslom 26/2019.</li></ul> <p>Pred zavedením výsledkov do klinickej praxe bude nevyhnutnou prioritou efektívna spolupráca s Etickou komisiou.</p>	

**Rozpočet projektu**

*(Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky)*

Celkový a podrobný rozpočet projektu na 4 roky

Priloha č. 3. 2.  
Výkum a vývoj

Identifikačné číslo projektu	Základné	Centrum experimentálnej medicíny SAV
Názov projektu	Zodpovedný vedec	prof. MUDr. Im. Štefk, DSc.
Abstrakt projektu	Skadovná obdobie	2019-2021

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie	Podoba	2019			2020			2021			2022		
		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje
600	Príjmy výskay	0,00 €	0,00 €	0,00 €	189 078,00 €	18 600,00 €	171 478,00 €	48 227,00 €	18 000,00 €	30 227,00 €	52 743,00 €	27 000,00 €	25 743,00 €
603 000	Základné služby				18 778,00 €	6 640,00 €	12 138,00 €	15 777,00 €	6 291,00 €	9 486,00 €	9 438,00 €	9 438,00 €	
631	Časové náklady				0,00 €	0,00 €	0,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	
631 002	Časové náklady zahraničia				0,00 €	0,00 €	0,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	
632	Príjmy, úspechy a úspešnosti				8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	
632 001	Príjmy, úspechy a úspešnosti				8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	
633	Europe				41 000,00 €	41 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	
633 002	Výrobná technika				4 000,00 €	4 000,00 €	0,00 €	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	1 000,00 €	1 000,00 €	
633 006	Viečoveký materiál				37 000,00 €	37 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	10 000,00 €	10 000,00 €	
634	Dopravná												
635	Ruční a hardvérová údržba												
635 001	Údržba												
637 004	Všeobecné služby				0,00 €	0,00 €	0,00 €	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	2 000,00 €	2 000,00 €	
637 023	Odstránenie znečisteného prostredia				0,00 €	0,00 €	0,00 €	9 900,00 €	9 900,00 €	0,00 €	9 900,00 €	9 900,00 €	
700	Kapitálové výdavky				35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	
710 004	Nákup prevádzkových strojov				35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	
					109 376,00 €	71 640,00 €	71 640,00 €	96 227,00 €	89 791,00 €	37 482,00 €	109 376,00 €	89 791,00 €	0,00 €
	Výdavky celkom				109 376,00 €	71 640,00 €	71 640,00 €	96 227,00 €	89 791,00 €	37 482,00 €	109 376,00 €	89 791,00 €	0,00 €

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie	Podoba	2019			2020			2021			2022		
		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje	Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Zdroje
600	Príjmy výskay	0,00 €	0,00 €	0,00 €	189 078,00 €	18 600,00 €	171 478,00 €	48 227,00 €	18 000,00 €	30 227,00 €	52 743,00 €	27 000,00 €	25 743,00 €
603 000	Základné služby				18 778,00 €	6 640,00 €	12 138,00 €	15 777,00 €	6 291,00 €	9 486,00 €	9 438,00 €	9 438,00 €	
631	Časové náklady				0,00 €	0,00 €	0,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	
631 002	Časové náklady zahraničia				0,00 €	0,00 €	0,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	3 000,00 €	
632	Príjmy, úspechy a úspešnosti				8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	
632 001	Príjmy, úspechy a úspešnosti				8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	1 000,00 €	8 000,00 €	8 000,00 €	
633	Europe				41 000,00 €	41 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	
633 002	Výrobná technika				4 000,00 €	4 000,00 €	0,00 €	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	1 000,00 €	1 000,00 €	
633 006	Viečoveký materiál				37 000,00 €	37 000,00 €	0,00 €	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	10 000,00 €	10 000,00 €	
634	Dopravná												
635	Ruční a hardvérová údržba												
635 001	Údržba												
637 004	Všeobecné služby				0,00 €	0,00 €	0,00 €	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	2 000,00 €	2 000,00 €	
637 023	Odstránenie znečisteného prostredia				0,00 €	0,00 €	0,00 €	9 900,00 €	9 900,00 €	0,00 €	9 900,00 €	9 900,00 €	
700	Kapitálové výdavky				35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	
710 004	Nákup prevádzkových strojov				35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	0,00 €	35 000,00 €	35 000,00 €	
					109 376,00 €	71 640,00 €	71 640,00 €	96 227,00 €	89 791,00 €	37 482,00 €	109 376,00 €	89 791,00 €	0,00 €
	Výdavky celkom				109 376,00 €	71 640,00 €	71 640,00 €	96 227,00 €	89 791,00 €	37 482,00 €	109 376,00 €	89 791,00 €	0,00 €