

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 303/2018**

uzatvorená 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 § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka (ďalej len „zmluva“)

Článok I

Zmluvné strany

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Sídlo: Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37

Štatutárny orgán: ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Univerzita Komenského, Jesseniova lekárska fakulta

Sídlo: Malá Hora 10701/4A, 036 01 Martin

Štatutárny orgán: dekan

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „prijímateľ“)

Článok II Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenia verejnej výzvy poskytovateľom, uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR, na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja bol predložený projekt s názvom: **Biomarkery včasných aterosklerotických zmien v personalizovanej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice**, v prioritnom okruhu a v podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2018 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2018/20-UKMT-16** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).
3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške 96 114,29 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 28 834,29 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 67 280,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
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 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 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.“).

6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku, na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom prijímateľa písomnou formou.
3. Platby od poskytovateľa na realizáciu projektu prijíma prijímateľ.
4. Prijímateľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu. Ak prijímateľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nemôže z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Prijímateľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje prijímateľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie prijímateľovi.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy oboma zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa.
3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na podporu výskumu a vývoja si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t.j. zmena celkového a podrobného rozpočtu.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva SR (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.
7. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.

8. Správy, ktoré predkladá prijímateľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela prijímateľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
- a) schválenie správ,
 - b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
 - c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
 - d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie oponentského konania.

Lehota 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ môže byť v špecifických prípadoch predĺžená. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má prijímateľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti prijímateľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.
10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.
11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.
12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je prijímateľ povinný viesť na bežnom účte prijímateľa, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si prijímateľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy prijímateľ. Prijímateľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa účtu prijímateľa, s výnimkou účtovných obrátov na účte prijímateľa, o ktorých bude prijímateľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.
13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je prijímateľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu.
14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a prijímateľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v článku I. tejto zmluvy spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov.

Článok V

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. II bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.
4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
6. Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.
7. Prijímateľ sa zaväzuje, že:
 - a) žiadne osoby uvedené v *Projektovom formulári* a v *Opisnom formulári projektu tejto zmluvy* (s výnimkou osôb financovaných z vlastných zdrojov prijímateľa) v súčasnosti nie sú, v čase predkladania projektu ani v období 6 mesiacov pred predložením projektu neboli s prijímateľom v žiadnom pracovnom pomere,
 - b) všetky údaje uvedené v tejto zmluve sú v súlade s prílohou č. 1 a s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú

kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky požadované informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..

2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 kalendárnych dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu v súlade s čl. IV bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná priebežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.
7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva

- na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
8. Priebežné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VIII bodom 2 a 3.
 9. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
 10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
 11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
 12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c)) a vykonanej kontroly.

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:
 - a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky do 20%,

- b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky o viac ako 20%,
 - c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
 - d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa.
3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené

poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.

8. Prijímateľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 kalendárnych dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným oboma zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.
10. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
11. V prípade zmien podľa bodu 9 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VIII

Správy, publicita

1. Prijímateľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá prijímateľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) na adresu poskytovateľa, uvedenú v čl. I tejto zmluvy. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou

- kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,
 - potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenú problematiku, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. IV bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
- správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenú problematiku, program organizovaného sympózia,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - odovzdanie riešenia projektu,
 - odborné zhodnotenie projektu.
4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:
- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
 - čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedený v čl. I.

5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: „*Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/20-UKMT-16.*“ V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: „*This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2018/20-UKMT-16*“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.
6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Prijímateľ je povinný pripraviť finančné vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Prijímateľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom prijímateľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že prijímateľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať prijímateľovi dotácie.

5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán prijímateľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že prijímateľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.

Článok X

Sankcie

1. V prípade, že prijímateľ poruší finančnú disciplínu v zmysle § 31 ods. 1 zákona č. 523/2004 Z. z. je povinný odvieť finančné prostriedky vo výške porušenia finančnej disciplíny, penále a pokutu podľa § 31 ods. 3 až 6 zákona č. 523/2004 Z. z.
2. Štatutárny orgán prijímateľa je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s realizáciou projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Ak zistí, porušenia tejto zmluvy, predpisov o hospodárení s majetkom štátu, alebo porušenie finančnej disciplíny v zmysle zákona č. 523/2004 Z. z. pozastaví realizáciu platieb a bezodkladne písomne informuje o tejto skutočnosti poskytovateľa.
3. V prípade, ak prijímateľ nesplní niektorú z povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutej dotácie. Výpovedná lehota je určená na 30 kalendárnych dní a začína plynúť od prvého dňa nasledujúceho mesiaca po doručení písomného odstúpenia od zmluvy druhej zmluvnej strane,
 - b) pozastaviť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou na obdobie stanovené poskytovateľom. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov udelených poskytovateľom po doručení písomného oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia písomného oznámenia poskytovateľa a ukončení tohto pozastavenia,
 - c) ukončiť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po doručení písomného oznámenia o ukončení financovania sa považuje za neoprávnené.

Uvedené práva nadobúdajú účinnosť dňom doručenia písomného oznámenia prijímateľovi s výnimkou písm. a).

Prijímateľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 kalendárnych dní od vypovedania zmluvy (písm. a)) alebo ukončenia financovania projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c)) na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy.

4. V prípade neúčelného, nehospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa uvedeného v čl. I v lehote stanovenej oznámením.

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

1. Prijímateľ môže odstúpiť od zmluvy zaslaním písomnej žiadosti poskytovateľovi 60 kalendárnych dní pred dňom nadobudnutia účinnosti tejto žiadosti s uvedením dôvodov. V prípade akceptácie tejto žiadosti poskytovateľom a v súlade s bodom 2 tohto článku, poskytovateľ:
 - a) vyzve prijímateľa na realizáciu oponentského konania a ďalej sa postupuje v zmysle čl. VI bodu 2 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu,
 - b) zrealizuje fyzickú kontrolu projektu v súlade s čl. VI bodom 1 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu.
2. Pred riadnym splnením záväzkov podľa tejto zmluvy, t. j. pred skončením jej platnosti, môže poskytovateľ odstúpiť od zmluvy a prijímateľ je povinný do 30 dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení prijímateľa.

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase druhej zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom v znení neskorších predpisov, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch

a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení zákona č. 402/2002 Z. z., zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch v znení zákona č. 344/2004 Z. z. a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú do súladu s platnými právnymi predpismi, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.

4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.
5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmiernu.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.
8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. II bodu 5 tejto zmluvy.
4. Každá zo zmluvných strán sa zaväzuje písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v čl. I tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy.

5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu obidvoch zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.
Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.
6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v štyroch rovnocenných exemplároch, pričom jeden originál ostáva u prijímateľa a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
8. Neoddeliteľnou súčasťou zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (*Projektový formulár a Opisný formulár projektu*)
Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (*Celkový a podrobný rozpočet projektu*)
9. Počas realizácie projektu sa zmluvné strany riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi a ostatnými predpismi vzťahujúcimi sa k tejto zmluve, ktorými sú najmä: zákon č. 525/2010 Z. z., zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, Občiansky zákonník, zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 438/2015 Z. z., zákon č. 523/2004 Z. z., zákon č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení v neskorších predpisov, zákon o štátnom rozpočte na príslušný rozpočtový rok.
10. Poskytovateľ si vyhradzuje právo znížiť výšku dotácie z dôvodu nedostatku finančných prostriedkov v rozpočte v súvislosti s viazaním výdavkov štátneho rozpočtu, o čom písomne upovedomí prijímateľa. V takomto prípade poskytovateľ nezodpovedá prijímateľovi za vzniknuté výdavky, prípadne škody.
11. Zmluvné strany vyhlasujú, že ich spôsobilosť a voľnosť uzavrieť túto zmluvu, ako aj spôsobilosť k súvisiacim právnym úkonom nie sú žiadnym spôsobom obmedzené alebo vylúčené. Zmluvné strany si zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.
12. Prijemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v tejto zmluve, vrátane jej príloh, sú úplné, pravdivé, presné a poskytnuté dobrovoľne.

V Bratislave dňa ...

V Martine dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

dekan

poskytovateľ

prijímateľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/20-UKMT-16
	Project ID	
02	Názov projektu	Biomarkery včasných aterosklerotických zmien v personalizovanej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice
	Project Title	Biomarkers of early atherosclerotic alterations in personalised prevention of cardiovascular diseases in women with cervical precancerous conditions and cancer
03	Akronym projektu	CerviCArd
	Acronym of the Project	CerviCArd
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Podporovaná oblasť 1. <i>Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny, produktová línia 2. Personalizovaná diagnostika a liečba.</i>
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Supported priority area 1. <i>Innovative diagnostic a therapeutical procedures and products of personalized / precision medicine, product line 2. Personalised diagnostics and treatment.</i>
05	Súhrnná informácia o projekte	Rakovina krčka maternice je jednou z najčastejších malignít u žien. Nevyhnutným faktorom vzniku rakoviny krčka maternice je infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). U žien s genitálnou HPV infekciou, bol nedávno zistený zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárnych komplikácií (napr. infarkt myokardu, cieвна mozgová príhoda). Patomechanizmy tohto vzťahu zatiaľ nie sú známe. Cieľom projektu je získanie nových poznatkov nevyhnutných pre vytvorenie inovatívneho komplexného diagnostického postupu na personalizovanú detekciu kardiovaskulárneho rizika u žien s prekancerózami a rakovinou krčka maternice. Projekt má prispieť k pochopeniu možných mechanizmov zvýšeného kardiovaskulárneho rizika pomocou komplexného stanovenia najmodernejších biomarkerov urýchleného starnutia ciev, hemodynamických funkcií a autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému vo vzťahu k ďalším charakteristikám pacientiek. Výsledky projektu by mohli prispieť k zníženiu zdravotnej záťaže spojenej s HPV infekciou a jej následkami, ktoré postihujú pomerne veľký počet žien v najproduktívnejšom veku.
	Lay Summary	Cervical cancer is one of the most common malignancies in women. Human papillomavirus (HPV) infection is necessary factor for development of cervical cancer. Recently, women with genital HPV infection were found to have increased incidence of severe cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke). The pathomechanisms of this relation are unknown. The project is aimed to obtain novel findings necessary for design of innovative complex diagnostic algorithm for personalised detection of cardiovascular risk in women with cervical precancerous conditions and cancer. The project aims to contribute to understanding of potential mechanisms of increased cardiovascular risk using complex assessment of the most modern biomarkers of accelerated vascular aging, haemodynamic functions, and autonomic cardiovascular regulation with respect to distinct characteristics of the patients. The results of the project could contribute to decrease the health burden associated with HPV

		infection and its effects, which affect relatively large number of women at their most productive age.
06	Ciele navrhovaného projektu	<ul style="list-style-type: none"> - overenie hypotézy, že genitálna infekcia HPV v štádiu prekanceróz alebo karcinómu krčka maternice je spojená s urýchlením aterosklerózy nezávisle od tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov a potenciálne zmeny je možné zachytiť použitím moderných diagnostických metód stanovenia arteriálnej tuhosti a funkcie endotelu. - identifikácia senzitívnych biomarkerov kardiovaskulárneho rizika u pacientiek s prekancerózami a karcinómom krčka maternice - identifikácia najrizikovejších skupín v skúmanej populácii použitím senzitívnych komplexných multidisciplinárnych metód - vytvorenie personalizovaného diagnostického algoritmu a jeho následná aplikácia v klinickej praxi za účelom zníženia zdravotnej záťaže spojenej s HPV infekciou a súvisiacimi ochoreniami
	Objectives of the Proposed Project	<ul style="list-style-type: none"> - to test the hypothesis that genital HPV infection in stage of precancerous lesions or cervical cancer is associated with accelerated atherosclerosis independently from traditional cardiovascular risk factors, and potential alterations could be detected using modern diagnostic methods for the assessment of arterial stiffness and endothelial function - identification of sensitive biomarkers of cardiovascular risk in patients with cervical precancerous conditions and carcinoma - identification of high-risk groups of the studied population using sensitive complex multidisciplinary methods - design of a personalised diagnostic algorithm, and consequent application in clinical practice to decrease the burden of HPV infection and associated diseases
07	Začiatok riešenia projektu	11/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	12/2020
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Applicant	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	67 280,00
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	28 834,29
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	96 114,29
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
02	Skrátený názov	JLF UK
	Abbreviation	JFMED CU
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Malá Hora 10701/4A, 036 01 Martin
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejnoprávna inštitúcia – Verejná vysoká škola
	Legal form of the Organization	Public institution – Public university
06	Sektor	Sektor vysokých škôl
	Sector	University Sector
07	Platca DPH	Áno/ Yes
	VAT Payer	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
11	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	-
	Telefón / Phone	-
	Email	-

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Vedecký pracovník v Martinskom centre pre biomedicínu JLF UK
	Funkcion; Position	Researcher at Biomedical Center Martin, JFM CU
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	Malá Hora 4A, 036 01 Martin
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Philosophiae doctor (PhD.) v odbore normálna a patologická fyziológia, doktor všeobecného lekárstva
	The highest achieved education	Doctor of Philosophy (PhD.) in Normal and Pathological Physiology, Doctor of Medicine
06	Odborná špecializácia	Bez špecializácie
	Professional Specialisation	Without specialisation
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	<p>Granty Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied</p> <p>1) VEGA 1/0044/18 Autonómna dysregulácia a nové možnosti stanovenia kardiovaskulárneho rizika pri adolescentnej depresii. Zodpovedný riešiteľ: Realizácia: 2018-2021. Úloha: spoluriešiteľ zameraný na analýzu včasných aterosklerotických zmien (index CAVI/CAVI₀, funkcia endotelu) vo vzťahu k mechanizmom zvýšeného rizika kardiovaskulárnych ochorení pri adolescentnej depresii. Plánovaný rozpočet: 108 663 EUR, pridelená dotácia na rok 2018: 12 018 EUR. Dosiahnuté výsledky: Z dôvodu začiatku realizácie v roku 2018 je aktuálne projekt vo fáze budovania databázy záznamov biosignálov a vzoriek.</p> <p>2) VEGA 1/0087/14 Zmenená odpoveď na stres - možný patomechanizmus kardiovaskulárnych komplikácií civilizačných ochorení. Zodpovedný riešiteľ: Realizácia: 2014-2017. Úloha: spoluriešiteľ zameraný na analýzu autonómnej regulácie a včasných aterosklerotických zmien pri psychickej záťaži a u adolescentných pacientov s hypertenziou. Rozpočet: 42 163 EUR.</p>
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	

Dosiahnuté výsledky: Medzi najvýznamnejšie výsledky patrí po prvýkrát hodnotenie zmien parametrov nelineárnej analýzy variability frekvencie srdca a elektrodermálnej aktivity v odpovedi na rôzne druhy záťaží za fyziologických i patologických podmienok, ktoré môžu slúžiť ako možné neinvazívne biomarkery hodnotiace stresovú odpoveď v klinických podmienkach. Po prvýkrát bola hodnotená arteriálna tuhosť u adolescentných pacientov s hypertenziou pomocou nového parametra srdcovo-členkového cievného indexu (CAVI), kde bola zistená zvýšená tuhosť arteriálnej steny pri esenciálnej hypertenzii, čo môže predstavovať prínos z hľadiska presnejšieho hodnotenia rizika kardiovaskulárnych komplikácií v neskoršom veku, monitoringu progresie ochorenia a plánovania efektívnych terapeutických intervencií. Pri hodnotení včasných aterosklerotických zmien v adolescentnom veku boli v rámci medzinárodnej spolupráce prvýkrát preukázané výhody aplikácie presnejšieho hodnotenia arteriálnej tuhosti pomocou parametra CAVI₀ oproti štandardne používanému indexu CAVI v klinických podmienkach.

Granty Univerzity Komenského v Bratislave:

- 1) GUK/92/2017 Autonómny nervový systém v kontexte stresovej odpovede u detí a adolescentov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.

Úloha: zodpovedný riešiteľ.

Realizácia: 2017.

Rozpočet: 1000 EUR.

Dosiahnuté výsledky: Medzinárodná spolupráca na vývoji algoritmu a následná klinická aplikácia korigovaného indexu arteriálnej tuhosti CAVI₀ u adolescentných hypertenzných pacientov s nadváhou. Výsledky boli publikované v 2 in extenso publikáciách v karentovaných a impaktovaných časopisoch.

- 2) GUK/261/2015 Autonómna dysregulácia pri hypertenzii v detskom a adolescentnom veku z pohľadu kardiovaskulárneho rizika.

Úloha: zodpovedný riešiteľ.

Realizácia: 2015.

Rozpočet: 1000 EUR.

Dosiahnuté výsledky: Popísanie zmien sympatikovej autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému v odpovedi na mentálne stresory u mladých zdravých ľudí. Zistenie zvýšenej arteriálnej tuhosti hodnotenej pomocou indexu CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) u adolescentných pacientov s novodiagnostikovanou esenciálnou hypertenziou. Výsledky boli publikované v 2 in extenso publikáciách v karentovaných a impaktovaných časopisoch.

Spoluriešiteľ v ďalších prebiehajúcich projektoch:

APVV-15-0075 Perspektívy použitia ventilátora AURA V (Chirana, SR) liečbe experimentálnych modelov respiračného zlyhávania novorodencov.

Realizácia: 2016–2020.

Zodpovedný riešiteľ:

Schválená podpora: 249 000 EUR.

Očakávané výsledky: Stanovenie využiteľnosti novo vyvinutého ventilátora AURA V z hľadiska konvenčnej mechanickej ventilácie, unikátneho multi-level režimu pri závažných formách syndrómu respiračnej tiesne/akútneho syndrómu respiračnej tiesne (RDS/ARDS) a syndrómu aspirácie mekónia (MAS) a sledovanie prípadných nežiadúcich účinkov na tkanivo pľúc a iných orgánov a kardiovaskulárne parametre.

Grants of the Ministry of Education, Science, Research and Sport SR,

and Slovak Academy of Sciences:

- 1) VEGA 1/0044/18 Autonomic dysregulation and novel possibilities of cardiovascular risk evaluation in adolescent depression.

Principal investigator

Implementation: 2018-2021.

Role: participating investigator focused on the analysis of early atherosclerotic changes (index CAVI/CAVI₀, endothelial function) with respect to the mechanisms of the increased risk of cardiovascular diseases in adolescent depression.

Planned budget: 108 663 EUR, approved funding for year 2018: 12 018 EUR.

Achieved results: Due to the beginning of implementation in year 2018, the actual phase of project is creation of a database of the recordings of biosignals and samples.

- 2) VEGA 1/0087/14 Altered response to stress - a potential pathomechanism of cardiovascular complications of the civilization diseases.

Principal investigator:

Implementation: 2014-2017.

Role: participating investigator focused on the analysis of autonomic reagentation and early atherosclerotic changes in mental stress and in adolescent patients with hypertension.

Approved funding: 42 163 EUR.

Achieved results: Among the most important results, the evaluation of the changes of the parameters of nonlinear analysis of heart rate variability and electrodermal activity in response to distinct types of load under physiological and pathological conditions was applied for the first time. These parameters could be used as potential non-invasive biomarkers for the assessment of stress response in clinical conditions. The arterial stiffness in adolescent patients with hypertension was evaluated for the first time using a novel parameters cardio-ankle vascular index (CAVI). We found significantly increased arterial stiffness in essential hypertension, what may represent a benefit in a more detailed evaluation of the risk of cardiovascular complication in later life, monitoring of the progression of the diseases, and scheduling the effective therapeutical interventions. Regarding the assessment of early atherosclerotic changes in adolescent age period within the international cooperation, the project showed for the first time the benefits of the application of a more accurate method for evaluation of arterial stiffness using parameter CAVI₀ compared to conventionally used index CAVI in clinical conditions.

Comenius University in Bratislava grants:

- 1) GUK/92/2017 Autonomic nervous system in context of stress response in children and adolescents with increased cardiovascular risk.

Role: principal investigator.

Implementation: 2017.

Budget: 1000 EUR.

Achieved results: International cooperation on the development and consequent clinical application of the corrected index of arterial stiffness CAVI₀ in adolescent hypertensive patients with overweight. The results were published in 2 in extenso publications in journals with impact factor indexed in Current Contents database.

- 2) GUK/261/2015 Autonomic dysregulation in hypertension childhood and adolescence from the perspective of cardiovascular risk.

Role: principal investigator.

Implementation: 2015.

Budget: 1000 EUR.

		<p>Achieved results: Description of changes of sympathetic autonomic regulation of cardiovascular system in response to mental stressors in young healthy people. Finding of increased arterial stiffness evaluated using CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) in adolescent patients with newly diagnosed essential hypertension. The results were published in 2 in extenso publications in journals with impact factor indexed in Current Contents database.</p> <p>Participating investigator in other ongoing projects: APVV-15-0075 Perspectives of the use of ventilator AURA V (Chirana, SR) in the treatment of experimental models of respiratory failure in the neonates. Implementation: 2016–2020. Principal investigator: Approved budget: 249 000 EUR. Expected results: Assessment of the applicability of newly developed ventilator AURA V in terms of conventional mechanic ventilation, unique multi-level regime in severe forms of respiratory distress syndrome/acute respiratory distress syndrome (RDS/ARDS), meconium aspiration syndrome (MAS), and monitoring of eventual side-effects on lung and other organ tissue, and cardiovascular parameters.</p>
09	<p>Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov</p> <p>Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years</p>	6 projektov / projects.
10	<p>Celková citovanosť v SCI / ISI</p> <p>Total number of citations in SCI / ISI database</p>	59 citácií / citations.

VV-2018-P2.3		Základné informácie o zástupcovi zodpovedného riešiteľa
		Basic information about the representative of the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Odborný asistent na Gynekologicko-pôrodníckej klinike JLF UK
	Funkcion; Position	Assistant professor at Clinic of Gynecology and Obstetrics, JFM CU
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	Malá Hora 4A, 036 01 Martin
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Philosophiae doctor (PhD.) v odbore gynekológia a pôrodníctvo, doktor všeobecného lekárstva
	The highest achieved education	Doctor of Philosophy (PhD.) in Gynecology and Obstetrics, Doctor of Medicine
06	Odborná špecializácia	Zaradený v špecializačnom programe gynekológia a pôrodníctvo
	Professional Specialisation	In medical specialisation training - Gynecology and Obstetrics
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	<p>ADC01: Amplification of 3q26 and 5p15 regions in cervical intraepithelial neoplasia / E. Kúdela... [et al.] In: Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2014;93(10):997-1002. 6 citations: [o1] 2015 - Brány, D. - Dvorská, D. - Ňachajová, M. - Slávik, P. - Burjanivová, T. - In: Tumor Biology, 36, (9), 2015 ; 6615-6621 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Brány, D. - Dvorská, D. - In: Tumor Biology, 36, (10), 2015 ; 7335-7338 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2015 - Dorji, T. - Monti, V. - Fellegara, G. - Gabba, V. - Grazioli, V. - Repetti, E. - Marcialis, C. - Peluso, S. - Di Ruzza, D. - Neri, F. - Foschini, M. P. - In: Human Pathology, 46, (9), 2015 ; 1275-1281 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Meršaková, S. - Siváková, J. - Krivuš, Š. - Szépe, P. - Hatok, J. - Adamkov, M. - In: Neuroendocrinology Letters, 36, (7), 2015 ; 638-643 ; SCI [o1] 2016 - Meršaková, S. - Ňachajová, M. - Szépe, P. - Šumichrastová Kassajová, P. - Halašová, E. - In: Tumor Biology, 37, (1), 2016 ; 23-27 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2017 - Braný, D. - Dvorská, D. - Slávik, P. - Školka, R. - Adamkov, M. - In: Pathology Research and Practice, 213, (4), 2017 ; 295-300 ; SCI ; SCOPUS</p> <p>ADC02: Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia / E Kudela, V Holubekova, A Farkasova, J Danko. In: Tumor Biology 2016;37(2):1521-1525. 1 citation:</p>
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

- [o1] 2017 - Scagnolari, C. - Turriziani, O. - Monteleone, K. - Pierangeli, A. - Antonelli, G. - In: Expert Review of Anti-Infective Therapy, 15, (4), 2017 ; 387-400 ; SCI ; SCOPUS
- ADC03: mRNA Expression in Cervical Specimens for Determination of Severe Dysplasia or Worse in HPV-16/18-Positive Squamous Lesions / V. Holubeková... [et al.] In: Journal of Lower Genital Tract Disease. 2014;18(3):273-280.
- 3 citations:
- [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Braný, D. - Dvorská, D. - In: Tumor Biology, 36, (10), 2015 ; 7335-7338 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Meršaková, S. - Ňachajová, M. - Szepe, P. - Šumichrastová Kassajová, P. - Halašová, E. - In: Tumor Biology, 37, (1), 2016 ; 23-27 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2017 - Braný, D. - Dvorská, D. - Slávik, P. - Školka, R. - Adamkov, M. - In: Pathology Research and Practice, 213, (4), 2017 ; 295-300 ; SCI ; SCOPUS
- ADM01: Amplification of TERT and TERC genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer / J. Višňovský... [et al.] In: Neuroendocrinology Letters. 2014;35(6):518-522.
- 5 citations:
- [o1] 2015 - Brány, D. - Dvorská, D. - Ňachajová, M. - Slávik, P. - Burjanivová, T. - In: Tumor Biology, 36, (9), 2015 ; 6615-6621 ; SCOPUS
- [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Brány, D. - Dvorská, D. - In: Tumor Biology, 36, (10), 2015 ; 7335-7338 ; SCOPUS
- [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Meršaková, S. - Siváková, J. - Krivuš, Š. - Szépe, P. - Hatok, J. - Adamkov, M. - In: Neuroendocrinology Letters, 36, (7), 2015 ; 638-643 ; SCI
- [o1] 2016 - Meršaková, S. - Ňachajová, M. - Szépe, P. - Šumichrastová Kassajová, P. - Halašová, E. - In: Tumor Biology, 37, (1), 2016 ; 23-27 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Chen, H. - Wang, J. - Yang, H. - Chen, D. - Li, P. - In: Oncology Letters, 12, (4), 2016 ; 2664-2673 ; SCI ; SCOPUS
- ADM02: Hypermethylation of selected genes in endometrial carcinogenesis / J. Višňovský... [et al.] In: Neuroendocrinology Letters. 2013;34(7):675-680.
- 8 citations:
- [o3] 2014 - Kolektív Guangxi Liuzhou : DACH1 gene promoter methylation detection in endometrial cancer and its clinical significance. - In: China Journal of Modern Medicine, 24, (28), 2014 ; 35-37
- [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Brány, D. - Dvorská, D. - In: Tumor Biology, 36, (10), 2015 ; 7335-7338 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2015 - Brány, D. - Dvorská, D. - Ňachajová, M. - Slávik, P. - Burjanivová, T. - In: Tumor Biology, 36, (9), 2015 ; 6615-6621 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2015 - Ňachajová, M. - Meršaková, S. - Siváková, J. - Krivuš, Š. - Szépe, P. - Hatok, J. - Adamkov, M. - In: Neuroendocrinology Letters, 36, (7), 2015 ; 638-643 ; SCI
- [o1] 2016 - Meršaková, S. - Ňachajová, M. - Szépe, P. - Šumichrastová Kassajová, P. - Halašová, E. - In: Tumor Biology, 37, (1), 2015 ; 23-27 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Čapláková, V. - Babušíková, E. - Blahovcová, E. - Balhárek, T. - Zeliesková, M. - Hatok, J. - In: Anticancer Research, 36, (9), 2016 ; 4407-4420 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2017 - Bartosch, C. - Lopes, J. M. - Jeronimo, C. - In: Epigenomics, 9, (5), 2017 ; 737-755 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2018 - Fan, Y. - Wang, Y. - Fu, S. - Yang, L. - Lin, S. - Fan, Q. - Wen, Q. - In: Oncotarget, 9, (9), 2018 ; 8642-8652 ; SCOPUS

08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	<p>Granty Univerzity Komenského v Bratislave:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GUK/242/2012: Detekcia amplifikácie génu TERC pomocou FISH ako nová diagnostická metodika dysplastických zmien a rakoviny krčka maternice Úloha: zodpovedný riešiteľ Realizácia: 2012 Rozpočet: 750 EUR 2) GUK/77/2013: Detekcia amplifikácie génu TERC pomocou FISH ako nová diagnostická metodika dysplastických zmien a rakoviny krčka maternice. Úloha: zodpovedný riešiteľ Realizácia: 2013 Rozpočet: 1000 EUR 3) GUK/287/2015: Prognostický význam genetických zmien u rakoviny krčka maternice Úloha: zodpovedný riešiteľ Realizácia: 2015 Rozpočet: 1000 EUR
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	<p>Comenius University in Bratislava grants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GUK/242/2012: Detection of amplification of TERC gene using FISH as a novel diagnostic method for dysplastic changes and cervical cancer Role: principal investigator Implementation: 2012 Budget: 750 EUR 2) GUK/77/2013: Detection of amplification of TERC gene using FISH as a novel diagnostic method for dysplastic changes and cervical cancer Role: principal investigator Implementation: 2013 Budget: 1000 EUR 3) GUK/287/2015: Prognostic significance of genetic alteration in cervical cancer Role: principal investigator Implementation: 2015 Budget: 1000 ER
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	2 projekty.
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	2 projects.
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	33 citácií / citations.
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách <i>(Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)</i>
		Basic information about co-operative organizations <i>(To be filled in for each organization separately)</i>
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Na projekte neparticipuje spoluriešiteľ.
	Name of the Organization	-
02	Skrátený názov	-
	Abbreviation	-
03	Adresa organizácie / Adress of the Organization	-
04	IČO / Organization Identification Number	-
05	Právna forma organizácie	-
	Legal form of the Organization	-
06	Sektor	-
	Sector	-
07	Platca DPH	-
	VAT Payer	-
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for reserach grant	-
	Telefón / Phone	-
	E-mail	-
09	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	-
	Telefón / Phone	-
	Email	-
10	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	-
	Telefón / Phone	-
	Email	-

VV-2018-P2.5		Zoznam riešiteľov				
		List of Participants				
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu					
	List of staff directly involved in the Project					
Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname	Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
				00397865	850	2018: 50 2019: 400 2020: 400
				00397865	530	2018: 30 2019: 250 2020: 250
				00397865	330	2018: 30 2019: 150 2020: 150
				00397865	520	2018: 20 2019: 250 2020: 250
				00397865	220	2018: 20 2019: 100 2020: 100
				00397865	250	2018: 10 2019: 120 2020: 120
				00397865	632	2018: 32 2019: 300 2020: 300

				00397865	420	2018: 20 2019: 200 2020: 200
				00397865	530	2018: 30 2019: 250 2020: 250
				00397865	420	2018: 20 2019: 200 2020: 200
				00397865	260	2018: 20 2019: 120 2020: 120
				00397865	260	2018: 20 2019: 120 2020: 120
				00397865	420	2018: 20 2019: 200 2020: 200
				00397865	620	2018: 20 2019: 300 2020: 300
				00397865	260	2018: 20 2019: 120 2020: 120

				00397865	260	2018: 20 2019: 120 2020: 120

VV-2018-P2.5		Zoznam riešiteľov			
		List of Participants			
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb		1	
		Total number of other staff			
03	Spolu / In total	Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách		300	
		Total capacity of other staff in hours			
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov		17	
		Total number of the employed staff			
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách		7 082	
		Total capacity of the employed staff in hours			

VV-2018-P2.6		Projektový manažér / Vedúci projektu <i>(Kontaktná osoba, ak iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)</i>			
		Project Manager / Project Leader <i>(Contact person, other than the principal investigator, authorized by the statutory representative to conduct the administrative management of the project on behalf of the applicant.)</i>			
01	Meno a priezvisko, Tituly / Name and Surname, Titles				
	Telefón / Phone				
	Email				

VV-2018-P2.7	Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)
	Existing Infrastructure (Please, describe the existing infrastructure, in details, by listing all the organizations involved in the project work.)
<p>Všetky využívané prístroje sú súčasťou infraštruktúry Univerzity Komenského v Bratislave, Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine (JLF UK):</p> <p><i>Psychofyziologické laboratórium, Martinské centrum pre biomedicínu a Ústav fyziológie JLF UK</i> Prístroj na bioimpedančnú analýzu zloženia tela Biospace InBody 120. Prístroje na stanovenie arteriálnej tuhosti (CAVI) a ďalších kardiovaskulárnych parametrov - Fukuda Denshi VaSera 1500, hodnotenie funkcie endotelu - Itamar Medical EndoPAT 2000. Prístrojový set na hodnotenie hemodynamických parametrov a kardiovaskulárnej regulácie: kontinuálne snímanie tlaku krvi – Finapres Medical Systems Finometer MIDI, kontinuálny záznam RR-intervalov - Polar V800, záznam biosignálov autonómnej regulácie - Thought Technology BioInfinity, hodnotenie pupilárneho reflexu - NeurOptics PLR-2000. Softvér na vyhodnocovanie parametrov variability frekvencie srdca a tlaku krvi Kubios, HRVAS, BeatScope Easy. Prístroje na vyhodnotenie základných hematologických a biochemických parametrov, spracovanie a uskladnenie vzoriek krvi/plazmy, analýzy ELISA: hemoanalýzátor Mindray BC5500, prístroj na stanovenie glykémie a lipidového profilu Infopia Element Multi, centrifúga Hettich Universal 320 R, ULT mraziaci box ESCO Lexicon, optický analyzátor mikrodoštičiek pre ELISA analýzy Biotek Elx808.</p> <p><i>Gynekologicko-pôrodnická klinika JLF UK</i> Štandardné vyšetrovacie inštrumentárium, systém pre videokolposkopiu.</p> <p><i>Oddelenie bioinformatiky, Martinské centrum pre biomedicínu JLF UK</i> Výkonné prostredie na štatistickú analýzu a vizualizáciu dát R, R Server</p> <p><i>Ústav klinickej biochémie JLF UK</i> Biochemické analyzátory Beckman-Coulter Unicel Dxl 800, Beckman-Coulter Olympus AU640/AU680, Roche - Cobas e 411, BIORAD D10</p>	
<p>All the used devices are part of the infrastructure of Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin (JFM CU):</p> <p><i>Psychophysiological laboratory, Biomedical Center Martin and Department of Physiology JFM CU</i> Bioimpedance analyses of the body composition Biospace InBody 120. Devices for the assessment of arterial stiffness (CAVI) and other cardiovascular parameters - Fukuda Denshi VaSera 1500, evaluation of endothelial function - Itamar Medical EndoPAT 2000. A set of devices for evaluation of haemodynamic parameters and cardiovascular regulation: continuous blood pressure monitoring – Finapres Medical Systems Finometer MIDI, continuous RR-intervals recording - Polar V800, recording of the biosignals of autonomic regulation - Thought Technology BioInfinity, evaluation of pupillary light reflex - NeurOptics PLR-2000. Software for evaluation of the parameters of heart rate and blood pressure variability Kubios, HRVAS, BeatScope Easy. Devices for evaluation of basic haematological and biochemical parameters, processing and storage of blood/plasma samples, ELISA analyses: hemoanalyser Mindray BC5500, assessment of glycaemia and lipid profile Infopia Element Multi, centrifuge Hettich Universal 320 R, ULT deep freezer ESCO Lexicon, optic analyser for microplates for ELISA analyses Biotek Elx808.</p> <p><i>Clinic of Gynecology and Obstetrics, JFM CU</i> Standard examination instruments, videocolposcopy system</p> <p><i>Department of bioinformatics, Biomedical Center Martin, JFM CU</i> Executive environment for statistical analyses and data visualisation R, R Server.</p> <p>Department of Clinical Biochemistry, JFM CU Biochemical analysers Beckman-Coulter Unicel Dxl 800, Beckman-Coulter Olympus AU640/AU680, Roche - Cobas e 411, BIORAD D10.</p>	

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU
DESCRIPTIVE PROJECT FORM

Príloha č. 3. 1. B.
Annex Nr. 3. 1. B.

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project charter
Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/20-UKMT-16
Názov projektu	Biomarkery včasných aterosklerotických zmien v personalizovanej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice
Project Title	Biomarkers of early atherosclerotic alterations in personalised prevention of cardiovascular diseases in women with cervical precancerous conditions and cancer
Akronym projektu	CerviCArd
Acronym of the Project	CerviCArd

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	<p>Východisková situácia</p> <p>Rakovina krčka maternice je jednou z najčastejších malignít u žien s odhadovanými 58 300 novými prípadmi a 24 400 úmrtiami v Európe za rok 2012.¹ Kauzálnym faktorom rakoviny krčka maternice je perzistujúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV).² HPV infekcia je prvým známym nevyhnutným etiologickým faktorom karcinogenézy u ľudí. Bez prítomnosti HPV infekcie sa môžu rozvíjať dysplastické zmeny epitelu, nevzniká však cervikálny karcinóm.^{2,3} S karcinómom krčka maternice sú spájané vysokorizikové kmene HPV (HR-HPV), ktoré sú schopné integrácie HPV DNA do genómu hostiteľských epiteliálnych buniek s následnou expresiou vírusových génov pre produkciu onkoproteínov E6 a E7 a možnou neskoršou progresiou do invazívneho štádia ochorenia.^{2,4} Okrem prítomnosti HPV, vznik cervikálneho karcinómu je podmienený ďalšími faktormi, napr. anatomicou lokalizáciou infekcie, lokálnymi celulárnymi a tkanivovými pomermi, ako napr. proliferatívna aktivita epitelu, genetickými charakteristikami a imunitnými procesmi.² Prevalencia anogenitálnej infekcie HPV u žien vo veku 25-35 rokov je okolo 30% a často sa jedná o infekcie HR-HPV.^{3,5} Perzistujúca infekcia môže progredovať do dysplastických zmien epitelu a rakoviny krčka maternice, pričom proces karcinogenézy trvá približne 12-15 rokov.⁴ Vďaka pomerne pomalej progresii cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie do karcinómu, dobrej prístupnosti krčka maternice pre vyšetrenie a dostupným diagnostickým metódam je možné zachytiť v rámci sekundárnej prevencie skoré prekancerózne zmeny epitelu a účinne predchádzať rozvoju malignít. Dostupná je tiež primárna prevencia HPV infekcie vo forme vakcíny. Napriek skutočnosti, že cervikálny karcinóm je dobre preventabilný, jeho incidencia v mnohých krajinách, vrátane Slovenskej republiky, dlhodobo neklesá.⁶ Vďaka pokroku v liečbe sa zlepšujú výsledky a zvyšuje sa miera prežitia pacientiek s karcinómom krčka maternice. V súčasnosti sa dôraz kladie na pridružené zdravotné problémy a nežiaduce účinky liečby – a to najmä z hľadiska urogenitálnej a črevnej dysfunkcie a psychosociálnych následkov, ako sú poruchy nálady, úzkosť, akútna a posttraumatická stresová porucha.⁷ Paradoxom je, že oveľa v menšej miere sa venuje pozornosť riziku kardiovaskulárnych ochorení (KVO), ktoré môže byť významne zvýšené už v období pred stanovením diagnózy a následnej liečby. U žien s genitálnou HPV infekciou, bol zistený takmer 2,5-násobne vyšší výskyt závažných kardiovaskulárnych komplikácií (napr. infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda) v porovnaní s HPV-negatívnymi ženami, v prípade HR-HPV infekcie bol výskyt daných ochorení zvýšený takmer trojnásobne.⁸ Zvýšený výskyt KVO bol nezávislý na celkovom zdravotnom stave a tradičných rizikových faktoroch, ako sú napr. fajčenie, hypertenzia, obezita a dyslipidémia. V ďalšej štúdii bolo pozorované zvýšené riziko ischemických cievných mozgových príhod a infarktu myokardu u pacientiek s cervikálnym karcinómom</p>

po aplikácii radiačnej terapie v porovnaní s bežnou populáciou, a to najmä v mladších vekových skupinách.⁹ Okrem možného vplyvu HPV infekcie je nutné brať do úvahy tiež lokálne a systémové neskoré účinky rádioterapie – cievne poškodenie spojené s degeneráciou endotelu, štiepením bazálnej membrány, depozíciou lipidov, fibrózou adventície a oklúziou lumenu ciev.^{9,10} Na druhej strane, u pacientov s malignitami hlavy a krku po rádioterapii bolo v prípade HPV-pozitivity tumoru zistené viac ako 4-násobne vyššie riziko cievnych mozgových príhod v porovnaní s pacientmi s HPV-negatívnymi tumorami.¹¹ Dokumentovaný je prípad atypickej prezentácie cervikálneho karcinómu, ktorý bol diagnostikovaný sekundárne u 30-ročnej pacientky hospitalizovanej kvôli ischemickej cievnej mozgovej príhode, pričom u pacientky neboli prítomné tradičné rizikové faktory.¹²

Patofyziologické mechanizmy podmieňujúce súvis HPV infekcie s KVO zatiaľ nie sú presne definované. Predpokladá sa možné urýchlenie procesu aterosklerózy vplyvom chronického lokálneho vaginálneho zápalu spojeného so zvýšením hladín cirkulujúcich inflamačných mediátorov, podobne ako to bolo preukázané pri parodontitíde spôsobenej patogénom *porphyromonas gingivalis*.^{13,14} Medzi potenciálne faktory patrí tiež degradácia tumor-supresorového proteínu p53 vírusovými onkoproteínmi, keďže proteín p53 má okrem regulácie bunkového delenia a apoptózy tiež významnú úlohu v regulácii procesu aterosklerózy.^{8,15} Znížená dostupnosť p53 urýchľuje proces aterosklerózy, potencuje formáciu aterosklerotických plátov a znižuje mieru apoptózy infikovaných buniek.^{8,16,17} Napriek prevažne lokalizovanej replikácii HPV bez vzniku klasickej virémie, uvažuje sa, že makrofágy a monocyty obsahujúce virióny HPV majú zvýšenú degradáciu proteínu p53 a po vniknutí do aterosklerotických plátov môžu urýchliť proces aterosklerózy.^{13,18} Nedávna štúdia preukázala prítomnosť DNA HR-HPV v 55% ateromatóznych koronárnych artérií pacientov zosnulých na infarkt myokardu.¹⁷ Expresia onkoproteínov E6 a E7 bola zistená aj v hladkej svalovine artérií, čo môže poukazovať na priamy vplyv HPV na štruktúru arteriálnej steny.^{17,19} V experimentálnych podmienkach bola preukázaná predĺžená životnosť, dediferenciácia a proliferácia buniek hladkej svaloviny aorty v odpovedi na expozíciu onkoproteínom HR-HPV.¹⁹ HR-HPV DNA bola detekovaná v biopsických vzorkách z temporálnych artérií postihnutých obrovskobunkovou arteritídou, ako aj v endoteliálnych bunkách ciev a v neurónoch v blízkosti cervikálneho karcinómu.^{17,20,21} Navyše, HPV onkoproteíny podporujú nukleárnu lokalizáciu aktívnej kaspázy 8, enzýmu podieľajúceho sa na regulácii apoptózy, zápalového procesu v cievach a samotnej aterosklerózy.^{17,22,23} Okrem toho, chronická infekcia HPV môže byť spojená s narušením lipidového metabolizmu, čo predstavuje ďalší potenciálny faktor urýchlenia aterosklerotického procesu.^{24,25}

Okrem predpokladaných biologických mechanizmov zvýšeného výskytu KVO pri HR-HPV infekcii, významnú úlohu môžu zohrávať psychofyziologické mechanizmy. Znížená kvalita života, vyššia miera psychického stresu, úzkosť, depresívne symptómy, pocity strachu, hnevu a bezmocnosti sú vo zvýšenej miere prítomné už u žien s abnormálnym výsledkom cervikálnej cytológie alebo pozitívnym testom na HPV.²⁶ V prípade diagnózy prekancerózných zmien epitelu a cervikálneho karcinómu sú psychologické dopady ešte výraznejšie a pridružujú sa nežiaduce účinky liečby na fyzické a psychické zdravie, sociálne, sexuálne a reprodukčné funkcie.²⁶ Zvýšený psychický stres má priamo nežiaduce účinky na HPV-špecifickú imunitnú odpoveď, čo môže mať za následok vyššiu mieru progresie cervikálnych lézií.²⁷ Depresívna nálada, úzkosť a stres sú spojené s narušením autonómnej regulácie srdca a ciev, anti-inflamačných mechanizmov a potenciálnym vplyvom na subklinické aterosklerotické zmeny.²⁸⁻³¹

Z hľadiska KVO, takmer 20% pacientov s ischemickou chorobou srdca a ďalšími závažnými ochoreniami nemá žiaden z tradičných faktorov kardiovaskulárneho rizika.³² Intenzívne sú preto skúmané nové rizikové faktory, ako napr. chronické infekcie, ktoré môžu mať významnú úlohu v rozvoji, progresii a destabilizácii aterosklerotických KVO.³³ Epidemiologické trendy vývoja aterosklerotických ochorení v rozvinutých štátoch za posledných 50 rokov, ktoré kopírujú prevalenciu infekčných ochorení, podporujú túto hypotézu.³⁴ Tento faktor môže mať osobitný význam najmä v prípade jedincov v mladšom dospelom veku. Dokumentované sú viaceré experimentálne dôkazy infekciou indukovanej aterosklerózy, ako aj nálezy aterosklerotických lézií u mladých ľudí bez prítomnosti tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov, avšak s anamnestickými údajmi prekonaných závažných infekčných ochorení.³⁴ HPV bol na základe súčasných epidemiologických poznatkov navrhnutý ako nový predpokladaný pôvodca atypickej aterosklerózy.^{8,33} Patofyziologické mechanizmy sú napriek medicínskemu i celospoločenskému významu stále neobjasnené.

Projekt je zameraný na identifikáciu senzitívnych biomarkerov kardiovaskulárneho rizika a ich následnú aplikáciu v klinickej praxi u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Navrhovaný projekt má prispieť k pochopeniu možných mechanizmov zvýšeného rizika KVO pomocou komplexného stanovenia najmodernejších biomarkerov urýchleného starnutia ciev, hemodynamických funkcií a autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému. Detailná analýza vzťahov medzi kardiovaskulárnymi, zápalovými, biochemickými a psychofyziologickými charakteristikami, anamnestickými údajmi a autonómnu nervovou reguláciou môže priniesť dôležité poznatky nevyhnutné pre personalizovanú sekundárnu prevenciu KVO na najvyššej úrovni.

Bibliografické odkazy:

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. <i>Eur J Cancer</i>. 2013;49(6):1374-1403. 2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. <i>J Clin Pathol</i>. 2002;55(4):244-265. 3. Redecha M, Korbeľ M, Redecha M. Karcinóm krčka maternice a HPV infekcia. <i>Ambulantná Ter</i>. 2007;5:176-180. 4. Kudela E, Holubekova V, Farkasova A, Danko J. Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia. <i>Tumor Biol</i>. 2016;37(2):1521-1525. 5. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. <i>J Clin Virol</i>. 2005;32:16-24. 6. Ondrusova M, Zubor P, Ondrus D. Time trends in cervical cancer epidemiology in the Slovak Republic: reflection on the non-implementation of screening with international comparisons. <i>Neoplasma</i>. 2012;59(2):121-128. 7. Pfaendler KS, Wenzel L, Mechanic MB, Penner KR. Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support. <i>Clin Ther</i>. 2015;37(1):39-48. 8. Kuo HK, Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2011;58(19):2001-2006. 9. Tsai S-J, Huang Y-S, Tung C-H, et al. Increased risk of ischemic stroke in cervical cancer patients: a nationwide population-based study. <i>Radiat Oncol</i>. 2013;8:41. 10. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. <i>Cancer</i>. 1978;41(1):130-137. 11. Addison D, Seidelmann SB, Janjua SA, et al. Human Papillomavirus Status and the Risk of Cerebrovascular Events Following Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. <i>J Am Heart Assoc</i>. 2017;6(9). 12. Gupta S, Gupta N, Singhal S, Nair N. Carcinoma Cervix Presenting as Ischaemic Stroke in Young Female: A Case Report and Review of Literature. <i>J Clin Diagn Res</i>. 2017;11(4):QD01-QD02. 13. Kuo HK, Fujise K. Reply. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2012;60(1):82-83. 14. Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. <i>Atherosclerosis</i>. 2011;215(1):52-59. 15. Mercer J, Bennett M. The role of p53 in atherosclerosis. <i>Cell Cycle</i>. 2006;5(17):1907-1909. 16. Rathore A, Gulati N, Shetty D, Jain A. To analyze the concomitant expression of human papillomavirus-16 in the pathogenetic model of p53-dependant pathway in oral squamous cell carcinoma. <i>J Oral Maxillofac Pathol</i>. 2016;20(3):342. 17. Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Duflo JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. <i>Front Cardiovasc Med</i>. 2015;2:17. 18. Pr��t��t JL, Mercier M, Riethmuller D, Aubin F, Vuitton D, Mougin C. Human papillomavirus and cardiovascular disease. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2012;60(1):81-82. 19. Bonin LR, Madden K, Shera K, et al. Generation and characterization of human smooth muscle cell lines derived from atherosclerotic plaque. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>. 1999;19(3):575-587. 20. Mohammadi A, Pfeifer JD, Lewis JS. Association between human papillomavirus DNA and temporal arteritis. <i>BMC Musculoskelet Disord</i>. 2012;13(1):132. doi:10.1186/1471-2474-13-132. 21. F��le T, M��th�� M, Suba Z, et al. The presence of human papillomavirus 16 in neural structures and vascular endothelial cells. <i>Virology</i>. 2006;348(2):289-296. 22. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>. 2012;425(2):162-168. 23. Manzo-Merino J, Massimi P, Lizano M, Banks L. The human papillomavirus (HPV) E6 oncoproteins promotes nuclear localization of active caspase 8. <i>Virology</i>. 2014;450-451:146-152. 24. Louw L, Seedat R, Claassen A. HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. <i>Asia Pac J Clin Nutr</i>. 2008;17 Suppl
--	--

		<p>1:208-211.</p> <p>25. Feingold KR, Grunfeld C. <i>The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins</i>. Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000.</p> <p>26. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life—The components and means for management. <i>Gynecol Oncol</i>. 2007;107(3):572-577.</p> <p>27. Fang CY, Miller SM, Bovbjerg DH, et al. Perceived Stress is Associated with Impaired T-Cell Response to HPV16 in Women with Cervical Dysplasia. <i>Ann Behav Med</i>. 2008;35(1):87-96.</p> <p>28. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka K, Turianikova Z, Farsky I, Javorka M. Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. <i>Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry</i>. 2010;34(4):613-618.</p> <p>29. Visnovcova Z, Mokra D, Mikolka P, et al. <i>Alterations in Vagal-Immune Pathway in Long-Lasting Mental Stress</i>. Vol 832.; 2014.</p> <p>30. Mestanik M, Mestanikova A, Visnovcova Z, Calkovska A, Tonhajzerova I. Cardiovascular sympathetic arousal in response to different mental stressors. <i>Physiol Res</i>. 2015;64.</p> <p>31. Hernandez R, Allen NB, Liu K, et al. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). <i>Prev Med (Baltim)</i>. 2014;61:54-60.</p> <p>32. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. <i>JAMA</i>. 2003;290(7):898.</p> <p>33. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary atherosclerosis: Will the hypothesis ever really pan out? <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2011;58(19):2007-2009.</p> <p>34. Lawson JS. Multiple Infectious Agents and the Origins of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. <i>Front Cardiovasc Med</i>. 2016;3:30.</p>
Background Situation		<p>Cervical cancer is one of the most common malignancies in women, with estimated 58 300 new cases and 24 400 deaths in Europe in 2012.¹The causal factor of cervical cancer is persistent human papillomavirus infection (HPV).² HPV infection is the first known necessary etiological factor of human carcinogenesis. Without the presence of HPV infection, the dysplastic changes of epithelium may develop but cervical carcinoma will not occur.^{2,3} Cervical carcinoma is associated with high-risk strains of HPV (HR-HPV), which are capable of integration of HPV DNA into the genome of host epithelial cells with consequent expression of viral genes for production of oncoproteins E6 and E7 and possible later progression to invasive stage of disease.^{2,4} Besides the presence of HPV, formation of cervical carcinoma is conditioned by other factors, e.g. anatomic localisation of the infection, local cellular and tissue conditions, such as proliferative activity of epithelium, genetic characteristics and immune processes.² The prevalence of anogenital HPV infection in women aged 25-35 years is about 30%, HR-HPV infections are common.^{3,5} Persisting infection may progress to dysplastic changes of epithelium and cervical cancer. The process of carcinogenesis takes approximately 12-15 years.⁴ Thanks to a relatively slow progression of cervical intraepithelial neoplasia to carcinoma, good accessibility of cervix uteri for examination, and the available diagnostic methods, it is possible to detect early precancerous alterations of epithelium and effectively prevent development of malignant disease within secondary prevention. A primary prevention in form of vaccination against the HPV infection is also available. Despite the fact, that cervical carcinoma is a well preventable disease, its incidence does not decrease in many countries, including Slovak Republic.⁶</p> <p>The progress in treatment results in improved outcomes with higher survival rate of the patients with cervical carcinoma. Nowadays, emphasis is put on the associated health problems and the side effects of treatment – particularly the urogenital and bowel dysfunction and psychosocial consequences, such as mood disorders, anxiety, acute and posttraumatic stress disorder.⁷ Paradoxically, much lower attention is drawn to significantly increased risk of cardiovascular diseases (CVD), which may arise already before the diagnosis and consequent treatment. In women with genital HPV infection, a 2.5-fold increase of severe cardiovascular complications (e.g. myocardial infarction, stroke) was found compared to HPV-negative women, in case of HR-HPV infection, the incidence of these diseases was increased almost 3-fold.⁸ The increased incidence of CVD was independent from coexisting medical conditions and traditional cardiovascular risk factors, such as smoking, hypertension, obesity, and dyslipidaemia. In another study, the increased risk of ischemic stroke and myocardial infarction was observed in patients with cervical carcinoma after application of radiation therapy compared to general population, particularly in younger age-groups.⁹ Besides the potential effect of HPV infection, it is necessary to consider also local and systemic late side effects of radiotherapy – vascular damage associated with degeneration of endothelium, splitting of the base membrane, deposition of lipids, fibrosis of adventitia, and occlusion of the lumen of arteries.^{9,10} On the other side, in patients with malignancy of head and neck after radiotherapy, the risk of strokes was 4-fold increased in case of HPV-positive tumor compared with the patients with HPV-negative tumors.¹¹ There is a documented case of atypical presentation of cervical carcinoma, which was diagnosed secondary in 30-years</p>

old patient, who was hospitalised due to ischemic stroke, while no traditional risk factors were present.¹² The pathophysiological mechanisms determining the associations between HPV infection and CVD are yet not accurately defined. A possible acceleration of the proces of atherosclerosis due to the effect of chronic local vaginal inflammation associated with increase of the levels of cirulating inflammatory mediators is assumed, similarly as found in parodontitis caused by pathogen porphyromonas gingivalis.^{13,14} Among the potential factors, a degradation of tumor-supressor protein p53 by viral oncoproteins is also considered, since the protein p53, besides the the regulation of cell-division, plays an important role in regulation of the process of atherosclerosis .^{8,15} A diminished availability of p53 accelerates atherosclerosis, stimulates formation of atherosclerotic plaques and inhibits the apoptosis of the infected cells.^{8,16,17} Despite mostly localised replication of HPV without the development of classical viremia, it is suggested that the macrophages and monocytes containing the HPV virions have increased degradation of the protein p53 and after entering the atherosclerotic plaques, they may accelerate the proces of atherosclerosis.^{13,18} A recent study showed the presence of HR-HPV DNA in 55% of the atheromatous coronary arteries from the patients deceased due to myocardial infarction.¹⁷ The expression of E6 and E7 oncoproteins was found in arterial smooth muscles, what may indicate a direct influence of HPV on the structure of arterial wall.^{17,19} In experimental conditions, a prolonged viability, dediferentiation, and proliferation of the smooth muscle cells of aorta was found in response to exposition to the HR-HPV oncoproteins.¹⁹ HR-HPV DNA was detected in bioptic samples from the temporal arteries affected by giant-cell arteritis, as well as in endothelial cells of vessels and in neurons close to cervical carcinoma.^{17,20,21} Moreover, HPV oncoproteins stimulate nuclear localisation of active caspase 8, an enzyme contributing to regulation of apoptosis, inflammatory process in the vessels, and the atherosclerosis itself.^{17,22,23} Besides this, a chronic HPV infection may be associated with impaired lipid metabolism, what constitutes another potential factor of the acceleration of atherosclerotic process.^{24,25}

Besides the assumed biological mechanisms of the increased risk of CVD in HR-HPV infection, a significant role may be attributed to psychophysiological mechanisms. Decreased quality of life, greater degree of mental stress, anxiety, depressive symptoms, feelings of fear, anger, and powerlessness are presented in greater extent already in women with abnormal result of the cervical cytology or positive HPV test.²⁶ In case of diagnosis of precancerous conditions of epithelium and cervical carcinoma, the psychological consequences are even more expressed, and the side effects of treatment on physical and mental health, social, sexual and reproductive functions are associated.²⁶ At the same time, increased mental stress has deleterious effects on HPV-specific immune response, what may result in greater rate of progression of cervical lesions.²⁷ Depressive mood, anxiety, and stress are associated with impairment of autonomic regulation of heart and vessels and the anti-inflammatory mechanisms with a potential effect on subclinical atherosclerotic changes.²⁸⁻³¹

Regarding the CVD, almost 20% of patients with coronary heart disease and other severe conditions don't have any of the conventional cardiovascular risk factors.³² Therefore, novel risk factors of CVD have been intensively studied, such as chronic infections, which may play an important role in the development, progression, or destabilization of atherosclerotic CVD.³³ Epidemiological trend of the atherosclerotic diseases in developed countries during last 50 years, which line the prevalence of infectious diseases, support this hypothesis.³⁴ This factor may be particularly significant in case of individuals in early adulthood. There is experimental evidence documented for the infection-induced atherosclerosis, as well as findings of atherosclerotic lesions in young persons without traditional cardiovascular risk factors, yet with medical history of severe infectious diseases.³⁴ Based on the current epidemiological findings, HPV has been proposed to be a novel candidate factor for atypical atherosclerosis.^{8,35} Despite the medical and social significance, pathophysiological mechanisms are yet unexplained.

The aim of the project is the identification of sensitive biomarkers of cardiovascular risk and their consequent application in clinical practice in women with precancerous conditions and cervical carcinoma. The proposed project aims to contribute to understanding of the potential mechanisms of increased CVD risk using complex assessment of the most modern biomarkers of accelerated vascular aging, hemodynamic functions, and the autonomic regulation of cardiovascular system. Detailed analysis of the interactions between cardiovascular, inflammatory, biochemical, and psychophysiological characteristics, medical history, and autonomic nervous regulation could bring important findings necessary for a state-of-the-art personalised secondary prevention of CVD.

References:

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265.

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Redecha M, Korbel M, Redecha M. Karcinóm krčka maternice a HPV infekcia. <i>Ambulantná Ter.</i> 2007;5:176-180. 4. Kudela E, Holubekova V, Farkasova A, Danko J. Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia. <i>Tumor Biol.</i> 2016;37(2):1521-1525. 5. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. <i>J Clin Virol.</i> 2005;32:16-24. 6. Ondrusova M, Zubor P, Ondrus D. Time trends in cervical cancer epidemiology in the Slovak Republic: reflection on the non-implementation of screening with international comparisons. <i>Neoplasma.</i> 2012;59(2):121-128. 7. Pfaendler KS, Wenzel L, Mechanic MB, Penner KR. Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support. <i>Clin Ther.</i> 2015;37(1):39-48. 8. Kuo HK, Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2011;58(19):2001-2006. 9. Tsai S-J, Huang Y-S, Tung C-H, et al. Increased risk of ischemic stroke in cervical cancer patients: a nationwide population-based study. <i>Radiat Oncol.</i> 2013;8:41. 10. Silverberg GD, Britt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. <i>Cancer.</i> 1978;41(1):130-137. 11. Addison D, Seidelmann SB, Janjua SA, et al. Human Papillomavirus Status and the Risk of Cerebrovascular Events Following Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017;6(9). 12. Gupta S, Gupta N, Singhal S, Nair N. Carcinoma Cervix Presenting as Ischaemic Stroke in Young Female: A Case Report and Review of Literature. <i>J Clin Diagn Res.</i> 2017;11(4):QD01-QD02. 13. Kuo HK, Fujise K. Reply. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012;60(1):82-83. 14. Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. <i>Atherosclerosis.</i> 2011;215(1):52-59. 15. Mercer J, Bennett M. The role of p53 in atherosclerosis. <i>Cell Cycle.</i> 2006;5(17):1907-1909. 16. Rathore A, Gulati N, Shetty D, Jain A. To analyze the concomitant expression of human papillomavirus-16 in the pathogenetic model of p53-dependant pathway in oral squamous cell carcinoma. <i>J Oral Maxillofac Pathol.</i> 2016;20(3):342. 17. Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Dufflou JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2015;2:17. 18. Prétét JL, Mercier M, Riethmuller D, Aubin F, Vuitton D, Mouglin C. Human papillomavirus and cardiovascular disease. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012;60(1):81-82. 19. Bonin LR, Madden K, Shera K, et al. Generation and characterization of human smooth muscle cell lines derived from atherosclerotic plaque. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 1999;19(3):575-587. 20. Mohammadi A, Pfeifer JD, Lewis JS. Association between human papillomavirus DNA and temporal arteritis. <i>BMC Musculoskelet Disord.</i> 2012;13(1):132. doi:10.1186/1471-2474-13-132. 21. Füle T, Máthé M, Suba Z, et al. The presence of human papillomavirus 16 in neural structures and vascular endothelial cells. <i>Virology.</i> 2006;348(2):289-296. 22. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2012;425(2):162-168. 23. Manzo-Merino J, Massimi P, Lizano M, Banks L. The human papillomavirus (HPV) E6 oncoproteins promotes nuclear localization of active caspase 8. <i>Virology.</i> 2014;450-451:146-152. 24. Louw L, Seedat R, Claassen A. HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2008;17 Suppl 1:208-211. 25. Feingold KR, Grunfeld C. <i>The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins.</i> Endotext. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000. 26. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life—The components and means for management. <i>Gynecol Oncol.</i> 2007;107(3):572-577.
--	--

		<p>27. Fang CY, Miller SM, Bovbjerg DH, et al. Perceived Stress is Associated with Impaired T-Cell Response to HPV16 in Women with Cervical Dysplasia. <i>Ann Behav Med.</i> 2008;35(1):87-96.</p> <p>28. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Javorka K, Turianikova Z, Farsky I, Javorka M. Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. <i>Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.</i> 2010;34(4):613-618.</p> <p>29. Visnovcova Z, Mokra D, Mikolka P, et al. <i>Alterations in Vagal-Immune Pathway in Long-Lasting Mental Stress.</i> Vol 832.; 2014.</p> <p>30. Mestanik M, Mestanikova A, Visnovcova Z, Calkovska A, Tonhajzerova I. Cardiovascular sympathetic arousal in response to different mental stressors. <i>Physiol Res.</i> 2015;64.</p> <p>31. Hernandez R, Allen NB, Liu K, et al. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS). <i>Prev Med (Baltim).</i> 2014;61:54-60.</p> <p>32. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. <i>JAMA.</i> 2003;290(7):898.</p> <p>33. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary atherosclerosis: Will the hypothesis ever really pan out? <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2011;58(19):2007-2009.</p> <p>34. Lawson JS. Multiple Infectious Agents and the Origins of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2016;3:30.</p>
<p>B</p>	<p>Ciele projektu</p>	<p>Hlavným cieľom projektu je identifikácia senzitívnych biomarkerov kardiovaskulárneho rizika u pacientiek s prekanceróznymi a karcinómom krčka maternice, vytvorenie personalizovaného diagnostického algoritmu a jeho následná aplikácia v klinickej praxi. Základným bodom projektu je overenie hypotézy, že genitálna infekcia HPV v štádiu prekancerózy alebo karcinómu krčka maternice je spojená s urýchlením aterosklerózy nezávisle od tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia) a potenciálne zmeny je možné zachytiť použitím moderných diagnostických metód stanovenia arteriálnej tuhosti a funkcie endotelu. Ďalším cieľom projektu je umožniť identifikáciu najrizikovejších skupín v skúmanej populácii použitím dostatočne senzitívnych komplexných multidisciplinárnych metód. Hodnotené budú rozličné aspekty kardiovaskulárnej regulácie – variability frekvencie srdca a tlaku krvi, funkcie endotelu a arteriálnej tuhosti vo vzťahu k viacerým možným mechanizmom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika – úlohe tradičných faktorov rizika KVO a rakoviny krčka maternice, aktivite autonómneho nervového systému v pokoji a v odpovedi na rôzne druhy záťaže, onkologickým, zápalovým, biochemickým a psychofyziologickým charakteristikám a anamnestickým údajom žien s prekanceróznymi a karcinómom krčka maternice. Identifikácia biomarkerov senzitívnych na včasné kardiovaskulárne zmeny je nevyhnutná pre efektívnu aplikáciu daných metód v klinickej praxi v rámci personalizovanej sekundárnej prevencie KVO. Zameranie projektu a použitie najmodernejších metód včasného hodnotenia kardiovaskulárneho rizika u týchto pacientiek je celosvetovo unikátne a mechanizmy zvýšeného výskytu KVO v súvislosti s cervikálnymi léziami spôsobenými HPV infekciou sú zatiaľ neobjasnené. Plánovaný komplexný prístup je ojedinelý a porovnateľný s kvalitou výskumu v excelentných medzinárodných laboratóriách. Nové poznatky z tohto projektu môžu pomôcť znížiť zdravotnú záťaž spojenú s HPV infekciou a súvisiacimi ochoreniami, ktoré postihujú pomerne veľký počet žien v ich najproduktívnejšom veku.</p>
	<p>Objectives of the Project</p>	<p>The main objective of the project is identification of sensitive biomarkers of cardiovascular risk in patients with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma, design of a personalised diagnostic algorithm, and consequent application in clinical practice.</p> <p>The principal point is to test the hypothesis that genital HPV infection in stage of precancerous lesions or cervical cancer is associated with accelerated atherosclerosis independently from traditional cardiovascular risk factors (e.g. smoking, hypertension, dyslipidaemia), and potential alterations could be detected using modern diagnostic methods for the assessment of arterial stiffness and endothelial function.</p> <p>Moreover, the project is aimed to enable identification of high-risk groups of the studied population using sensitive complex multidisciplinary methods. We will evaluate distinct aspects of cardiovascular regulation – heart rate and blood pressure variability, endothelial function, and arterial stiffness with respect to several potential mechanisms of increased cardiovascular risk – the role of traditional risk factors of CVD and cervical cancer, activity of autonomic nervous system at rest and in response to distinct types of stress, oncological, inflammatory, biochemical, and psychophysiological characteristics, and medical history of women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. Identification of the biomarkers sensitive to early cardiovascular alterations is necessary for effective application of these methods in clinical practice within personalized secondary prevention of CVD.</p> <p>The focus of the project and the application of the most modern methods for early assessment of cardiovascular risk in these patients is unique worldwide, and the mechanisms behind the increased incidence of CVD related to cervical lesions caused by HPV infection are yet unexplained. The projected complex approach is rare and</p>

		comparable with quality of the research at excellent international laboratories. Novel findings from this project could help to decrease the burden of HPV infection and associated diseases, which affect a relatively large number of women at their most productive age.
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Zámer projektu je v súlade s cieľmi podporovanej oblasti 1. <i>Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny</i> . Projekt najlepšie vystihuje produktová línia 2. <i>Personalizovaná diagnostika a liečba</i> , v rámci ktorej ide o výskum personalizovaných diagnostických testov v kontexte chorôb s najvyššou mierou morbidity a mortality (zameranie na onkologické a kardiovaskulárne ochorenia súčasne) a vplyvu na prevenciu týchto ochorení. Projekt je zameraný na vytvorenie personalizovaného diagnostického algoritmu včasného hodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacientiek s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Následná aplikácia v klinickej praxi bude založená na identifikácii senzitivných biomarkerov a definovaní vysokorizikových skupín pacientiek z hľadiska KVO. Navrhovaný projekt má potenciál priamej aplikácie do preventívnej a diagnostickej klinickej praxe a tým aj zlepšenia úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti na úseku preventívnej medicíny, inovácie a racionalizácie diagnostických algoritmov, zlepšenia parametrov liečiteľnosti chorôb, kvality života a dĺžky prežívania pacientov.
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	The project charter is in line with the aims of the supported priority area 1. <i>Innovative diagnostic a therapeutical procedures and products of personalized / precision medicine</i> . The project is best characterised by product line 2. <i>Personalised diagnostics and treatment</i> and its area of research of personalised diagnostic tests in context of the diseases with highest morbidity and mortality (simultaneous focus on oncologic and cardiovascular diseases) and the effect on prevention of these diseases. The project is focused on the design of a personalised diagnostic algorithm for early evaluation of cardiovascular risk in patients with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. The consequent application in clinical practice will be based on the identification of sensitive biomarkers and definition of the CVD-high-risk groups of patients. The proposed project has the potential for direct application in preventive and diagnostic clinical practice, and thus also improvement of the quality of healthcare in preventive medicine, innovation and rationalisation of diagnostic algorithms, improvement of the parameters of treatability of diseases, quality of life and length of survival of the patients.
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Projekt predpokladá priamy dopad na medicínsku prax daný začlenením inovatívnych diagnostických postupov a moderných foriem hodnotenia včasných aterosklerotických zmien a súvisiaceho kardiovaskulárneho rizika do sekundárnej prevencie KVO u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Personalizovaný odhad rizika KVO predstavuje moderný prístup medicíny založenej na dôkazoch a prevencie na najvyššej úrovni, ktorej cieľom je objektívne zhodnotenie zdravotného stavu a určenie rizikových faktorov s možnosťou ich efektívnej minimalizácie. Projekt má za cieľ definovať vysokorizikové skupiny pacientiek z hľadiska KVO na základe detailného zhodnotenia kardiovaskulárnych funkcií, ich reaktivity na záťaž, autonómnych regulačných mechanizmov a súvisiacich vplyvov ďalších regulačných systémov v interakcii s klinicky validovanými nezávislými prediktormi kardiovaskulárneho rizika. Analýza vzťahu jednotlivých fyziologických biomarkerov k psychologickým charakteristikám a anamnestickým údajom môže určiť ďalšie oblasti pre plánovanie preventívnych a terapeutických intervencií. Informácie o riziku KVO pri prekancerózných zmenách a karcinóme krčka maternice súvisiacimi s HPV infekciou môžu zvýšiť povedomie o význame prevencie z hľadiska vyhýbania sa rizikovému sexuálnemu správaniu, význame pravidelných preventívnych prehliadok a komplexným prínosom očkovania.
	Potential impact of your results for the clinical practice	The project assumes direct impact for the clinical practice given by the inclusion of novel diagnostic procedures and modern forms of evaluation of early atherosclerotic alterations and associated cardiovascular risk into secondary prevention of CVD in women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. A personalised estimation of the risk of CVD represents a modern approach of the evidence-based medicine and state-of-the-art prevention, which aims to objective evaluation of medical conditions and assessment of risk factors with a possibility of their effective minimisation. The project aims to define the high-risk groups of patients in terms of CVD based on a detailed evaluation of cardiovascular functions, their reactivity to stress, autonomic regulatory mechanisms, and associated effects of other regulatory systems in the interaction with clinically validated independent predictors of cardiovascular risk. Analysis of the relations between the distinct physiological biomarkers and psychological characteristics, and medical history may determine further areas for planning of the preventive and therapeutical interventions. Information about the risk of CVD related to cervical precancerous conditions and carcinoma caused by HPV infection may increase the awareness about the importance of prevention terms of avoiding the risky sexual behaviour, importance of preventive examinations, and a complex benefit of vaccination.
E	Vedecko-technologická excelentnosť	Navrhovaný projekt je zameraný na overenie hypotézy, že genitálna infekcia HPV v štádiu prekanceróz alebo karcinómu krčka maternice je spojená s urýchlením procesu aterosklerózy nezávisle od tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia) a potenciálne zmeny je možné zachytiť použitím moderných diagnostických metód stanovenia arteriálnej tuhosti a funkcie endotelu.

Predpokladáme, že na mechanizmoch zvýšeného rizika KVO u pacientiek s cervikálnymi léziami sa môže významne podieľať dysregulácia autonómneho nervového systému a imunitných funkcií, ako aj viaceré psychofyziologické mechanizmy. Vedecko-technologická excelentnosť projektu je daná inovatívnym komplexným hodnotením kardiovaskulárných, zápalových, biochemických, antropometrických a psychofyziologických charakteristík, anamnestických údajov, a autonómnej nervovej regulácie z hľadiska kardiovaskulárneho rizika u žien s prekanceróznymi zmenami a karcinómom krčka maternice. Použité budú najmodernejšie vyšetrovacie metódy, analytické a štatistické postupy. Takéto detailné hodnotenie pomerne veľkého počtu faktorov vplývajúcich na kardiovaskulárne zdravie a fyziologických parametrov súvisiacich s kardiovaskulárnym rizikom má za cieľ selekciu senzitivných biomarkerov, ktoré budú použiteľné v klinickej praxi v rámci nových diagnostických postupov modernej individualizovanej sekundárnej prevencie KVO. Táto oblasť doteraz nebola dostatočne skúmaná. Uvádžame zdôvodnenie výberu jednotlivých metód na základe súčasných vedeckých poznatkov, stanovenie veľkosti skúmanej populácie a kritériá pre zaradenie do štúdie.

Hodnotenie včasných aterosklerotických zmien

Problematika kardiovaskulárneho rizika v súvislosti s genitálnou infekciou HPV, prekancerózami a karcinómom krčka maternice je vysoko aktuálna a doteraz takmer neskúmaná. Nedávno zistený zvýšený výskyt KVO u žien s infekciou HR-HPV poukazuje na doteraz nepoznané patomechanizmy, ktoré môžu mať významný dopad na zdravotný stav veľkej časti ženskej populácie.¹ Urýchlenie procesu aterosklerózy je jedným z predpokladaných kľúčových faktorov daných ochorení.^{2,3} Medzi prvé detekovateľné znaky patologického pôsobenia kardiovaskulárných rizikových faktorov (napr. psychický stres, fyzická inaktivita, zvýšený TK, fajčenie, hyperlipidémia) a následného aterosklerotického poškodenia arteriálneho systému patrí zvýšená tuhosť steny artérií a dysfunkcia endotelu.⁴ Arteriálna tuhosť, podmienená najmä vlastnosťami mediálnej vrstvy steny artérií, odráža včasné zmeny v rámci morfologickej (podiel a štruktúra elastínových a kolagénových vlákien, zloženie extracelulárnej hmoty), ako aj funkčnej charakteristiky (kontrakcia mediálnej hladkej svaloviny, produkcia oxidu dusnatého) a je pokladaná za nezávislý ukazovateľ kardiovaskulárneho rizika.⁵ Vplyvom starnutia a pri patologických podmienkach (ako hypertenzia, fajčenie a vplyv ďalších rizikových faktorov) dochádza k fragmentácii elastínových lamel, narušeniu ich priestorového usporiadania, zvýšeniu ich tuhosti vplyvom tvorby glykozylačných produktov, zvýšenému ukladaniu kolagénu a kalcifikácii.⁶ Funkčná zložka arteriálnej tuhosti – miera kontrakcie hladkej svaloviny steny tepny je regulovaná α -adrenergickou sympatikovou stimuláciou a vazoaktívnymi látkami (NO, katecholamíny, angiotenzín).⁷ Pri animálnych experimentoch bolo dokázané, že stimulácia α_1 -adrenoreceptorov priamo indukuje hypertrofiu hladkej svaloviny ciev a adventiciálnych fibroblastov.⁸ Zvýšená sympatiková aktivita môže mať tak významný vplyv na elasticke vlastnosti cievnej steny. Za "zlatý štandard" hodnotenia arteriálnej tuhosti bola dlho považovaná metóda stanovenia rýchlosti pulzovej vlny (pulse wave velocity, PWV), ktorá je však do významnej miery ovplyvnená aktuálnym tlakom krvi a frekvenciou srdca počas vyšetrenia, a tak výsledky môžu byť skreslené.^{9,10} Z tohto dôvodu boli vyvinuté nové presnejšie metódy hodnotenia arteriálnej tuhosti nezávisle od tlaku krvi a frekvencie srdca. Parametre odvodené od rýchlosti šírenia pulzovej vlny – srdcovo-členkový cievny index (cardio-ankle vascular index, CAVI) a jeho korigovaná forma CAVI₀ odrážajú celkovú tuhosť elastických a muskulárných artérií a predstavujú v súčasnosti najmodernejšiu a najpresnejšiu metódu hodnotenia arteriosklerotických zmien.¹¹⁻¹³ Členovia riešiteľského kolektívu sa v rámci medzinárodnej spolupráce priamo podieľali na vývoji algoritmu parametra CAVI₀ a jeho klinickej aplikácii.^{13,14} Index CAVI a parametre pre výpočet indexu CAVI₀ budú stanovené použitím prístroja VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Japonsko).

Endotelová dysfunkcia je významný patomechanizmus väčšiny kardiovaskulárných rizikových faktorov. Je charakterizovaná ako stav nerovnováhy medzi faktormi s vazodilatačným, antitrombogénnym a antimitogénnym efektom a substanciami s vazokonstrikčným, protrombotickým a proliferatívnym účinkom. Medzi najvýznamnejšie vazodilatačné látky patrí oxid dusnatý (NO), ktorý má aj ďalšie dôležité funkcie, ako napr. inhibíciu proliferácie buniek hladkej svaloviny.¹⁵ Funkcia endotelu je úzko naviazaná na autonómnu reguláciu – napr. v epikardiálnych cievach za fyziologických podmienok dochádza pri sympatikovej stimulácii k uvoľneniu NO a následnej vazodilatacii, čo je sprostredkované aktiváciou α_2 -adrenergických receptorov.¹⁶ V dysfunkčnom endoteli však prevláda efekt α_1 -adrenergickej aktivácie, čo vedie k vazokonstrikcii.¹⁷ Na hodnotenie endotelovej funkcie sa v súčasnosti najčastejšie používajú dve metódy hodnotiace funkciu periférnych artérií – ultrazvukové hodnotenie dilatácie brachiálnej tepny sprostredkovanej prietokom (flow-mediated dilation, FMD) a pletyzmografické hodnotenie endotelálnej funkcie pomocou periférnej arteriálnej tonometrie (PAT). Pri obidvoch metódach sa používa obmedzenie prietoku sledovaným arteriálnym riečiskom (štandardne 5-minútová oklúzia) a hodnotenie reaktívnej hyperémie po opätovnom uvoľnení prietoku. Metóda PAT v porovnaní s FMD má výhodu v sledovaní kontralaterálnych zmien vazokonstrikcie a následnej korekcie nameraných parametrov reaktívnej hyperémie a tiež v odstránení možnej subjektívnej

chyby vyšetrujúceho. Kým metóda FMD hodnotiaca makrovaskulárnu endotelovú funkciu má pravdepodobne väčšie uplatnenie u pacientov s pokročilejším procesom aterosklerózy, PAT môže mať väčší význam vo včasnom stanovení kardiovaskulárneho rizika u mladších osôb.¹⁵ Reaktívny hyperemický index bude stanovený pomocou metódy PAT použitím prístroja EndoPAT (Itamar Medical, Izrael).

Na doplnenie dynamických metód hodnotenia včasných aterosklerotických zmien o statické hodnotenie možných morfológických zmien a ďalších abnormalít mikrocirkulácie bude slúžiť digitálna kapilaroskopia nechtového lôžka. Plánované je zakúpenie digitálneho kapilaroskopu v rámci bežných výdavkov projektu.

Hodnotenie hemodynamických funkcií a autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému

Hemodynamické funkcie a ich autonómna regulácia budú hodnotené predovšetkým pomocou kontinuálneho snímania dĺžky trvania srdcového cyklu - RR-intervalov (Polar V800, Fínsko) a tzv. beat-to-beat kontinuálneho neinvazívneho snímania tlaku krvi (Finometer MIDI, FMS Medical, Holandsko). Analyzované budú parametre variability frekvencie srdca (VFS), tlak krvi a jeho variabilita, srdcový výdaj, celkový periférny cievný odpor, baroreflexná senzitivita, trvanie pre-ejekčnej periódy (VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Japonsko).

Regulácia srdcovej činnosti autonómnym nervovým systémom (ANS) môže byť hodnotená použitím rozličných metód analýzy VFS, ktorá predstavuje senzitivný neinvazívny nástroj na hodnotenie vplyvu rôznych rizikových faktorov, stresu a psychofyziologických procesov na autonómnou kardiálnu reguláciu. Medzi najčastejšie používané metódy patria lineárna a frekvenčná analýza respiračnej sínusovej arytmie (oscilácií frekvencie srdca s dýchaním), ktoré odrážajú parasimpatikóvu reguláciu dĺžky trvania srdcového cyklu. Do popredia sa dostávajú tiež nové nelineárne metódy analýzy VFS, ktoré môžu podávať informáciu o rozličných aspektoch centrálnej kardiovaskulárnej regulácie na úrovni kôrových a podkôrových mechanizmov.¹⁸⁻²⁰

Narušenie parasimpatikovej srdcovej regulácie je pokladané za významný mechanizmus rizika kardiovaskulárnych komplikácií.²¹ Riešiteľské pracovisko má dlhoročné skúsenosti s aplikáciou a rozvojom metód analýzy VFS. Na kontinuálny záznam dĺžky trvania RR-intervalov bude po potvrdení sínusového rytmu bez arytmií použitý prístroj Polar V800 (Polar, Fínsko). Analýza parametrov VFS bude zabezpečená kvalitným softvérovým vybavením v rámci existujúcej infraštruktúry pracoviska.

Preejekčná perióda (PEP) je doba trvania elektrickej aktivácie, elektro-mechanickeho spojenia a izovolumickej kontrakcie komôr, ktorá je potrebná na prekonanie tlaku v aorte. PEP je definovaná ako časový interval ohraničený začiatkom depolarizácie komôr (kmit Q na elektrokardiografickom zázname) a otvorením aortálnej chlopne. PEP predstavuje index srdcovej kontraktility, ktorá je podmienená najmä beta-adrenergickou sympatikovou stimuláciou myokardu. Skrátenie PEP poukazuje na zvýšenú sympatikóvu myokardiálnu stimuláciu je predovšetkým u mladých žien často spojené s psychofyziologickými procesmi súvisiacimi so stresom a úzkosťou.^{22,23} Dĺžka trvania PEP bude hodnotená zo simultánneho záznamu EKG, fonokardiogramu a sfgmogramu pomocou prístroja VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Japonsko).

Tlak krvi (TK) je podmienený predovšetkým vývrhovým objemom srdca a odporom, ktorý kladú prúdu krvi artérie. Tento odpor je daný elasticitami vlastnosťami stien artérií a stupňom konstriktie arteriol – periférnym vaskulárnym odporom regulovaným prostredníctvom α -adrenergických sympatikových receptorov. Neinvazívne kontinuálne „beat-to-beat“ meranie TK je možné použitím Peňážovej metódy, pri ktorej sa aktuálne hodnoty TK určujú pomocou manžety naloženej na prste ruky. V tejto manžete sa po nafúknutí mení tlak tak, aby bol objem sledovanej artérie konštantný (tzv. volume-clamp metóda). Zmeny TK, ktoré by za normálnych okolností vyvolali zmeny objemu artérie, sú kompenzované zmenami tlaku v manžete, z ktorých sú následne odvodené hodnoty TK. Spektrálnou analýzou kontinuálneho záznamu TK je možné určiť spektrálny výkon v nízkofrekvenčnom (0,04 - 0,15 Hz) pásme, ktorý podáva informáciu o sympatikovej α -adrenergickej kontrole periférneho cievného tonu, a tiež o vnútornej vazomotorickej rytmicite.²⁴ Spektrálna analýza variability TK je považovaná za senzitivnú metódu v psychofyziologickom výskume, ako aj pri štúdiu funkčných porúch kardiovaskulárnej regulácie a ich terapeutického ovplyvnenia pri patologických stavoch.²⁵ Výkon v nízkofrekvenčnom pásme variability systolického TK bude hodnotený z kontinuálneho záznamu TK z prístroja Finometer MIDI (FMS, Holandsko) viacerými metódami spektrálnej analýzy (napr. rýchla Fourierova transformácia, autoregresívne modelovanie) použitím softvéru v rámci už existujúcej, ako aj novej plánovanej infraštruktúry.

Baroreflexná senzitivita (BRS) predstavuje možnosť stanovenia autonómnej kontroly kardiovaskulárneho systému pozorovaním zmien frekvencie srdca v odpovedi na zmeny TK. Aferentnú časť baroreflexu tvoria artériové baroreceptory v sinus caroticus a arcus aortae. Ascendentné dráhy končia v nucleus tractus solitarii v mozgovom kmeni, kde sú spracované v interakcii s ďalšími kardioregulačnými jadrami. Eferentná časť baroreflexu je zameraná v prvom rade na kontrolu činnosti srdca, kontrola systémovej vaskulárnej rezistencie je druhoradá. Tzv. beat-to-beat baroreflexná regulácia frekvencie srdca je sprostredkovaná najmä vagovou aktivitou. Spontánna funkcia baroreflexu sa kvantifikuje sekvenčnou a spektrálnou metódou. Pri sekvenčnej (časovej) metóde sa sledujú zmeny

dĺžky trvania jednotlivých RR-intervalov v odpovedi na kontinuálne zmeny TK použitím lineárnej regresie. Algoritmy indexov spektrálnej (frekvenčnej) metódy sú založené na predpoklade, že každá oscilácia TK vyvoláva prostredníctvom baroreflexu osciláciu FS s rovnakou frekvenciou. KVO sú často spojené s narušením baroreflexných mechanizmov (zníženie inhibičnej aktivity) a narušením sympatiko-vagovej rovnováhy regulácie srdca a ciev.²⁶ BRS bude hodnotená z kontinuálneho záznamu TK a frekvencie srdca z prístroja Finometer MIDI (FMS, Holandsko) a použitím viacerých algoritmov softvéru v rámci už existujúcej, ako aj novej plánovanej infraštruktúry.

Ukazovatele autonómnej nervovej regulácie

Okrem parametrov autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému budú hodnotené aj ukazovatele aktivity ďalších efektorových systémov ANS s cieľom detailného štúdia možných mechanizmov kardiovaskulárneho rizika pri prekancerózach a karcinóme krčka maternice. Elektrodermálna aktivita (EDA) je súhrnné označenie zmien elektrických vlastností kože, podmienených aktivitou potných žliaz, ktoré sú regulované sympatikovou časťou ANS. Na postgangliových synaptických spojeniach je hlavným neurotransmitterom acetylchólin. Pri neinvazívnom hodnotení EDA sa používajú elektródy priložené na povrch kože (najčastejšie na stredných článkoch prstov na ruke, príp. na zápästí), ktorými sú snímané zmeny charakteristik elektrického prúdu, ktorý medzi nimi prechádza. Z hľadiska kvantifikácie je možné hodnotiť tonické a fázičné zmeny EDA. Tonické zmeny informujú o bazálnej sympatikovej aktivite, fázičné o zmene v odpovedi na určitý stimul.²⁷ EDA predstavuje senzitívny ukazovateľ sympatikovej aktivity v odpovedi na psychický stres, pričom doplnia spektrum autonómnej charakteristiky získané analýzou VFS a TK o ďalší regulačný mechanizmus odlišný od regulácie činnosti srdca a ciev. Napriek tomu, že sa nejedná o metódu priamo skúmajúcu reguláciu kardiovaskulárneho systému, poskytuje dôležité informácie o zmenách centrálnych regulačných mechanizmov a možných patomechanizmov stresom podmienených ochorení postihujúcich často práve kardiovaskulárny systém. EDA bude kontinuálne zaznamenávaná systémom BiInfinity (Thought Technology, Kanada), umožňujúcim základnú analýzu tonických zmien. Na detailnú analýzu fázičných zmien bude použitý softvér zakúpený v rámci projektu.

Povrchová teplota kože odráža zmeny prekrvenia v periférnych regionálnych riečiskách sprostredkované účinkom vazokonstrikcie/vazodilatácie a predstavuje tak nepriamy ukazovateľ α -adrenergickej sympatikovej stimulácie. Okrem termoregulačných mechanizmov má na zmenách periférnej teploty významný podiel aj ovplyvnenie autonómnej regulácie podmienkami psychického stresu – expozícia stresu vedie k poklesu povrchovej teploty distálnych častí tela.²⁸ Periférna teplota bude kontinuálne zaznamenávaná a následne hodnotená systémom BiInfinity (Thought Technology, Kanada)

Pupilometria - hodnotenie zmien priemeru zrenice - podáva informáciu o stave sympatikovej a parasympatikovej regulácie hladkého svalstva oka – zvierачa a rozširovača zrenice. Pri dilatácii zrenice má najväčší význam aktivácia sympatikových α 1-adrenergických receptorov, zúženie zrenice je sprostredkované parasympatikovými M3- cholinergickými receptormi. Štandardne sa hodnotí najmä reakcia na jednorazové priame osvetlenie oka svetelným podnetom s určenými charakteristikami intenzity a trvania. Z videozáznamu sa následne hodnotia parametre popisujúce veľkosť zmien priemeru zrenice a ich časový priebeh.²⁹ Parametre pupilárneho reflexu budú hodnotené použitím prístroja PLR-2000 (NeuroOptics, USA).

Aplikácia záťažových testov

Jednotlivé ukazovatele hemodynamických funkcií, autonómnej regulácie kardiovaskulárneho systému a ďalších efektorových systémov budú hodnotené v rámci protokolu pozostávajúceho z bazálnej pokojovej fázy, mentálneho kognitívneho stresora (Go-NoGo test, Thought Technology, Kanada), zotavovacej fázy a fyzikálneho stresora (chladový test). Takto definovaný protokol vyšetrenia má viacero prínosov. Umožňuje hodnotenie jednotlivých orgánových funkcií a ich regulácie nielen v pokojovom stave, ale aj počas záťaže (tzv. stresová reaktivita) a zotavovacej fázy po záťaži, čo prináša dôležité informácie z hľadiska rizika neskoršieho rozvoja stresom podmienených ochorení vrátane KVO.³⁰ Súčasné hodnotenie zmien fyziologických parametrov v odpovedi na psychický a fyzikálny stres je považované za perspektívnu metódu z hľadiska hodnotenia centrálnych regulačných mechanizmov a psychofyziologických procesov.³¹ Navyše, samotný chladový test je považovaný za dobre aplikovateľnú diagnostickú metódu s prínosom pre predikciu kardiovaskulárnych komplikácií.³²

Antropometrické parametre

Antropometrické parametre budú stanovené pomocou prístroja InBody 120 (Biospace, Korea), ktorý využíva technológiu DSM-BIA (direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis). Táto metóda umožňuje analýzu zloženia tela v piatich segmentoch (trup, dve horné a dve dolné končatiny) spolu s hodnotením distribúcie tuku a svalového tkaniva. Výsledky DSM-BIA vyšetrenia vysoko významne korelujú s výsledkami štandardne používaných metód na určenie množstva tuku DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) a CT (počítačová tomografia), pričom sa však nepoužíva

potenciálne škodlivé žiarenie. Z hľadiska zamerania projektu na biomarkery kardiovaskulárneho rizika, detailné hodnotenie zloženia tela a distribúcie tukového tkaniva umožní analýzu kardiovaskulárnych a hemodynamických parametrov vo vzťahu k najmodernejším antropometrickým indexom spájaným s rizikom KVO.

Hematologické, biochemické a zápalové markery

Hematologické, biochemické a zápalové parametre budú hodnotené štandardizovanými metódami a prístrojmi v rámci existujúcej infraštruktúry zapojených pracovísk. Ihneď po odobratí vzorky venóznej krvi bude vyhodnotený diferenciálny krvný obraz (hemoanalyzátor BC5500, Mindray, Čína), lipidový profil a glykémia (Element Multi, Infopia, Kórea). Na okamžité testovanie parametrov zrážanlivosti krvi bude zakúpený POCT prístroj v rámci bežných výdavkov projektu. Krvné vzorky budú spracované centrifugáciou a oddelená plazma bude uložená pri -80°C na ďalšie analýzy. Po nazbieraní dostatočného počtu vzoriek budú analyzované vybrané biochemické, zápalové a regulačné faktory súvisiace s kardiovaskulárnym rizikom a procesom aterosklerózy.³³ Hodnotené budú plazmatické hladiny nasledovných parametrov: glykovaný hemoglobín, inzulín, apolipoproteín Apo A1, Apo B, lipoproteín Lp(a), homocysteín, kyselina močová, kreatinín, kortizol a ukazovateľ zápalovej aktivity vysokosenzitívny C-reaktívny proteín (hs-CRP) (biochemické analyzátor UniceL Dxl 800 - Beckman-Coulter, Olympus AU640/AU680 - Beckman-Coulter, Cobas e 411 – Roche, BIORAD D10). Stanovenie plazmatických hladín malých denzných častíc LDL-cholesterolu (SD-LDL) s vysokým aterogénnym potenciálom bude subkontrahované a zabezpečené v externom laboratóriu, keďže táto analýza nie je technicky možná na riešiteľskom pracovisku. Z regulačných faktorov súvisiacich s kardiovaskulárnym rizikom budú hodnotené najmä biomarkery subklinického štádia aterosklerózy - intercelulárne a vaskulárne adhézne molekuly (ICAM-1, VCAM-1), P-selektín, matrix-metaloproteinázy (MMP-2, MMP-9) a ich inhibítory (TIMP-1), endotelín-1, faktor nádorovej nekrózy (TNF-alfa).³³ Na ich detekciu budú využité metódy enzýmovej imunoanalýzy (ELISA), vzorky budú hodnotené v duplikátoch.

Psychologické charakteristiky a anamnestické údaje

Z hľadiska psychofyziologických procesov budú pomocou štandardizovaných validovaných dotazníkov a pod kvalifikovaným dohľadom hodnotené najvýznamnejšie psychologické charakteristiky súvisiace s rizikom KVO v skúmanej populácii – úzkosť a úzkostlivosť (dotazník STAI – State-Trait Anxiety Inventory), depresívna symptomatika (Beckov dotazník depresie) a hostilita (Cookov-Medleyho dotazníky hostility). Vzhľadom na zameranie projektu na pacientky s prekancerózami a karcinómom krčka maternice bude hodnotená kvalita života pomocou špecializovaných výskumných nástrojov špecifických pre danú diagnózu.

Za účelom klinickej aplikácie v rámci predikcie kardiovaskulárneho rizika vo vzťahu k tradičným rizikovým faktorom budú využité anamnestické dotazníky zamerané na osobnú a rodinnú anamnézu KVO a ďalších ochorení, hypertenziu, hyperlipidémiu, fajčenie, stravovacie návyky, príjem alkoholu, fyzickú aktivitu, socioekonomický status, užívanie liečiv a výživových doplnkov. Na detekciu významných faktorov v rámci gynekologickej anamnézy a špecificky rizika HPV infekcií bude použitý validovaný dotazník CARE.³⁴ Otázky budú zamerané najmä na počet sexuálnych partnerov, vek pri prvom pohlavnom styku, užívanie hormonálnej antikoncepcie, počet tehotenstiev, rizikové sexuálne aktivity, výskyt chronických/recidivujúcich genitálnych infekcií. Zabezpečená bude anonymizácia účastníčok štúdie, rovnako ako pri vyhodnocovaní jednotlivých skúmaných biomarkerov.

Štatistické metódy

Získané dáta budú štatisticky analyzované vo vzťahu k prítomnosti/stupňu prekancerózných zmien cervikálneho epitelu a gynekologicko-onkologickým charakteristikám v prípade karcinómu krčka maternice. Okrem štandardne používaných metód testovania hypotéz, korelačnej a regresnej analýzy, aplikované budú tiež moderné metódy robustných analýz a strojového učenia sa (machine learning). Účelom tohto prístupu je randomizácia, objektivizácia a kros-validácia získaných výsledkov a predikcia aplikovateľnosti jednotlivých parametrov, ako aj ich vzájomných kombinácií v klinickej praxi.

Stanovenie veľkosti reprezentatívnej vzorky

Primárnym výstupom štatistickej analýzy bude hodnotenie aplikovateľnosti indexu CAVI (resp. CAVI_0) na zachytenie urýchlenia včasných aterosklerotických zmien u žien s novodiagnostikovaným karcinómom krčka maternice v porovnaní so zdravými ženami. Na výpočty boli použité referenčné hodnoty CAVI pre stredo európsku populáciu.³⁵ V daných referenčných hodnotách sú na klinické použitie stanovené priemerné a percentilové hodnoty pre jednotlivé 10-ročné vekové rozmedzia. Pre vek 30-39 rokov (predpokladaný vek väčšiny účastníčok) sú náležité hodnoty CAVI $6,8 \pm 0,45$ (priemer a SD, bezrozmerná jednotka). Z hľadiska klinickej signifikancie výsledkov, za významný rozdiel môžeme považovať posun hodnôt CAVI u pacientiek s karcinómom krčka maternice minimálne do najbližšej vyššej vekovej kategórie. Pre vek 40-49 rokov je náležitá priemerná hodnota CAVI 7,1. Pri stanovení limitu pravdepodobnosti platnosti

nulovej hypotézy (chyba 1. typu) $\alpha = 0,05$, stanovení limitu chyby 2. typu $\beta = 0,2$ a sile štatistickej analýzy 0,8, potrebná veľkosť skúmanej populácie je stanovená na 70 osôb rozdelených do dvoch nezávislých skupín (2 x 35 osôb, kontrolná skupina vs. pacientky s cervikálnym karcinómom).

Z hľadiska detekcie zmien arteriálnej tuhosti hodnotenej indexom CAVI v skupine pacientiek s prekanceróznymi zmenami epitelu krčka maternice je potrebné na základe dynamiky progresie dysplastických zmien uvažovať o kratšej expozícii HPV infekcii ako predpokladanému hlavnému rizikovému faktoru. V prípade platnosti našej hypotézy môžeme predpokladať úrychlenie aterosklerotických zmien a posun CAVI do rozsahu hodnôt medzi dolným limitom 95%-ného konfidenčného intervalu pre vekovú skupinu 40-49 rokov (CAVI: 7,0) a priemernou hodnotou v danej skupine (CAVI: 7,1). Pri predpokladanej priemernej hodnote CAVI 7,05, potrebná veľkosť cieľovej skupiny žien s prekanceróznymi zmenami krčka maternice je 51 osôb. Po zaokrúhlení pokladáme za dostatočnú celkovú plánovanú veľkosť skúmanej populácie 120 osôb (kontrolná skupina + pacientky s prekanceróznymi zmenami + pacientky s karcinómom krčka maternice).

Tento výpočet platí pre metódu testovania hypotéz pre primárny výstup index CAVI. Na základe dizajnu štúdie a z hľadiska optimalizácie využitia finančných prostriedkov plánujeme využiť modernejšie komplexné štatistické metódy, ktoré sú senzitívnejšie pre vyjadrenie klinickej významnosti výsledkov a na základe tzv. cross-validácie dokážu simulovať opakované merania aj z menšieho počtu vyšetrení.

Vstupné/vylučovacie kritériá

Kritériá pre zaradenie do štúdie sú dané zameraním na biomarkery a podmieňujúce mechanizmy kardiovaskulárneho rizika v súvislosti s HPV infekciou a léziami krčka maternice.

Inklúzne kritériá: vek minimálne 18 rokov (v mladšom veku prebiehajú dynamické vývinové procesy skúmaných fyziologických mechanizmov), informovaný súhlas s vyšetrením a účasťou na štúdiu potvrdený písomne, spôsobilosť na účasť na biomedicínskom výskume.

Vylučovacie kritériá: obezita, diabetes mellitus, endokrinné ochorenia – najmä ochorenia štítnej žľazy, neurologické a psychiatrické ochorenia (tieto skupiny ochorení by mohli významne ovplyvniť sledované parametre; patologické stavy, ktoré by mohli byť pokladané za následky skúmaných patomechanizmov – napr. hypertenzia – nepredstavujú vylučovacie kritériá), chronické infekčné ochorenia (okrem infekcie HPV), prebiehajúce akútne ochorenia, menopauza a tehotenstvo (kvôli vylúčeniu vplyvu výrazných rozdielov hormonálnej aktivity), užívanie liekov/výživových doplnkov/látok s potenciálnym vplyvom na skúmané parametre v čase vyšetrenia.

Aplikácia vyššie popísaných metód môže významne prispieť k pochopeniu úlohy aterosklerotických zmien pri kardiovaskulárnom riziku súvisiacom s HPV infekciou a ich následnému využitiu v klinickej praxi. Komplexné hodnotenie neuro-imunitných a ďalších systémových interakcií a ich vplyvu na kardiovaskulárne funkcie predstavuje aktuálny progresívny prístup ktorý sa zameriava nielen na jednotlivé komponenty fyziologickej regulácie ale tiež na ich vzájomné väzby. Súčasné stanovenie tradičných faktorov KVO a rakoviny krčka maternice, aktivity autonómneho nervového systému, onkologických, zápalových, biochemických a psychofyziologických charakteristík môže prispieť k detailnému poznaniu jednotlivých patomechanizmov a identifikácii dôležitých biomarkerov z hľadiska sekundárnej prevencie KVO u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Tieto poznatky sú nevyhnutné pre vytvorenie a klinickú aplikáciu efektívneho diagnostického postupu, ktorý pomôže znížiť záťaž súvisiacu s neskoršími kardiovaskulárnymi komplikáciami danej skupiny žien.

Bibliografické odkazy:

1. Kuo HK, Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):2001-2006.
2. Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Duflou JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2:17.
3. Kuo HK, Fujise K. Reply. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(1):82-83.
4. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension.* 2010;55(1):9-14.
5. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens.* 2015;66(3):698-722.
6. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol.* 2007;211(2):157-172.
7. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(1):49-55.
8. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. α 1-Adrenoceptor stimulation

		<p>directly induces growth of vascular wall in vivo. <i>Am J Physiol Circ Physiol</i>. 2002;283(4):H1577-H1587.</p> <p>9. Tan I, Spronck B, Kiat H, et al. Heart Rate Dependency of Large Artery Stiffness Novelty and Significance. <i>Hypertension</i>. 2016;68(1):236-242.</p> <p>10. Spronck B, Heusinkveld MHG, Vanmolkot FH, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. <i>J Hypertens</i>. 2015;33(2):330-338.</p> <p>11. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). <i>J Atheroscler Thromb</i>. 2006;13(2):101-107.</p> <p>12. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. <i>J Hypertens</i>. 2017;35(1):98-104.</p> <p>13. Spronck B, Mestanik M, Tonhajzerova I, et al. Direct means of obtaining CAVIO - A corrected cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) - From conventional CAVI measurements or their underlying variables. <i>Physiol Meas</i>. 2017;38(10).</p> <p>14. Mestanik M, Jurko A, Spronck B, et al. Improved assessment of arterial stiffness using corrected cardio-ankle vascular index (CAVIO) in overweight adolescents with white-coat and essential hypertension. <i>Scand J Clin Lab Invest</i>. 2017;77(8).</p> <p>15. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine The Assessment of Endothelial Function From Research Into Clinical Practice. 2012:753-767.</p> <p>16. Tschudi M, Richard V, Buhler FR, Luscher TF. Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. <i>Am J Physiol Circ Physiol</i>. 1991;260(1):H13-H20.</p> <p>17. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. <i>Circulation</i>. 1988;77(1):43-52.</p> <p>18. Tonhajzerova I, Mestanik M, Mestanikova A, Jurko A. Respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive index of 'brain-heart' interaction in stress. <i>Indian J Med Res</i>. 2016;144:815-822</p> <p>19. Tonhajzerova I, Farsky I, Mestanik M, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability — A promising tool to investigate cardiac sympathovagal control in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? <i>Can J Physiol Pharmacol</i>. 2016;94(6):579-587</p> <p>20. Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gneccchi-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. <i>IEEE Trans Biomed Eng</i>. 2007;54(1):94-106.</p> <p>21. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. <i>Eur Heart J</i>. 2015;36(30):1974-1982.</p> <p>22. Kang E-H, Yu B-H. Anxiety and beta-adrenergic receptor function in a normal population. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2005;29(5):733-737.</p> <p>23. Mann SJ. The clinical spectrum of labile hypertension: A management dilemma. <i>J Clin Hypertens</i>. 2009;11(9):491-497.</p> <p>24. Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD. Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. <i>J Physiol</i>. 2002;543(Pt 1):337-348.</p> <p>25. Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, Laitinen T, Hartikainen, Juha. Short-term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild essential hypertension. <i>Clin Sci</i>. 2003;105(5):609-614.</p> <p>26. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. <i>Ann Noninvasive Electrocardiol</i>. 2008;13(2):191-207.</p> <p>27. Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, et al. Publication recommendations for electrodermal measurements. <i>Psychophysiology</i>. 2012;49(8):1017-1034.</p> <p>28. Vinkers CH, Penning R, Hellhammer J, et al. The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans. <i>Stress</i>. 2013;16(5):520-530.</p> <p>29. Bremner F. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. <i>Clin Auton Res</i>. 2009;19(2):88-101.</p> <p>30. Tonhajzerova I, Mestanik M. New perspectives in the model of stress response. <i>Physiol Res</i>. 2017;66(2):S173-S185.</p> <p>31. Rash JA, Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. <i>ADHD Atten Deficit Hyperact Disord</i>. 2012;4(4):167-177.</p> <p>32. Pautasso E, Koretzky M, Marcon L, Borrego C, Panini J, Lerman J. Can the</p>
--	--	--

		<p>cold pressor test predict future cardiovascular events in patients without demonstrated ischemic heart disease by SPECT? <i>Int J Cardiol.</i> 2014;175(2):226-232.</p> <p>33. Howard-Alpe GM, Sear JW, Foex P. Methods of detecting atherosclerosis in non-cardiac surgical patients; the role of biochemical markers. <i>Br J Anaesth.</i> 2006;97(6):758-769.</p> <p>34. Reiter PL, Katz ML, Ferketich AK, Ruffin MT, Paskett ED. Measuring cervical cancer risk: development and validation of the CARE Risky Sexual Behavior Index. <i>Cancer Causes Control.</i> 2009;20(10):1865-1871.</p> <p>35. Wohlfahrt P, Cífková R, Movsisyan N, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. <i>J Hypertens.</i> 2017;35(11):2238-2244.</p>
<p>Scientific and Technological Excellence</p>		<p>The proposed project is aimed to test the hypothesis that genital HPV infection in stage of cervical precancerous conditions or cervical carcinoma is associated with accelerated process of atherosclerosis independently from traditional cardiovascular risk factors (e.g. smoking, hypertension, dyslipidaemia) and the potential changes could be detected using modern diagnostic methods of the assessment of arterial stiffness and endothelial function. We assume that dysregulation of autonomic nervous system and immune functions, as well as several psychophysiological mechanisms, may play a significant role in the mechanisms of increased risk of CVD in patients with cervical lesions. The scientific and technological excellence of the project is given by innovative complex evaluation of cardiovascular, inflammatory, biochemical, anthropometric, and psychophysiological characteristics, medical history, and autonomic nervous regulation in relation to cardiovascular risk in women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. The applied methods will include the most modern examination procedures, analytic, and statistical techniques. Such a detailed evaluation of a relatively big number of the factors affecting the cardiovascular health and physiological parameters associated with cardiovascular risk aims to select the sensitive biomarkers, which will be applicable in clinical practice within novel diagnostic algorithms of the modern individualised secondary prevention of CVD. So far, this area has not been sufficiently studied. We present the reasoning for the selection of the individual methods based on the current scientific knowledge, estimation of the sample size of the studied population, and inclusion/exclusion criteria.</p> <p><i>Evaluation of early atherosclerotic alterations</i></p> <p>The issue of cardiovascular risk related to genital HPV infection, cervical precancerous conditions and carcinoma represents an up-to-date topic which has been scarcely studied. The recently found increased incidence of CVD in women infected with HR-HPV points toward yet unknown pathomechanisms, which may significantly affect health of a large part of female population.¹ Accelerated process of atherosclerosis is assumed to be one of the key factors in these diseases.^{2,3} Increased arterial stiffness and endothelial dysfunction represent the first detectable markers of a pathological effects of cardiovascular risk factors (e.g. mental stress, physical inactivity, elevated blood pressure (BP), smoking, hyperlipidaemia) and consequent atherosclerotic damage of the arterial system.⁴ Arterial stiffness, determined particularly by the characteristics of the medial layer of arterial wall, reflects the early alterations of morphological (ratio and structure of the elastin and collagen fibres, composition of extracellular matrix), as well as functional properties (contraction of medial smooth muscles, production of nitric oxide), and is considered an independent marker of cardiovascular risk.⁵ The effect of aging and pathological conditions (such as hypertension, smoking, and the effect of other risk factors) results in fragmentation of the elastin lamellae, distortion of their spatial organisation, increase of their stiffness due to production of glycosylations products, increased deposition of collagen, and calcification.⁶ The functional component of arterial stiffness – degree of contraction of arterial smooth muscles is regulated by α-adrenergic sympathetic stimulation and vasoactive substances (NO, catecholamines, angiotensin).⁷ In animal experiments, it was proven that stimulation of the α_1-adrenoreceptors directly induces hypertrophy of the arterial smooth muscles and adventitial fibroblasts.⁸ The increased sympathetic activity may thus have a significant impact on the elastic properties of the arterial wall. For a long time, the method of the assessment of pulse wave velocity (PWV) was considered as a “gold standard” of the evaluation of arterial stiffness. However, this method is largely affected by the actual blood pressure and heart rate during examination, and thus, the results may be biased.^{9,10} From this reason, the novel and more accurate methods were invented for the evaluation of arterial stiffness independently from blood pressure and heart rate. The parameters derived from the pulse wave velocity - cardio-ankle vascular index (CAVI) and its corrected form CAVI₀ reflect the overall stiffness of elastic and muscular arteries, and currently represent the most modern and most accurate method of the evaluation of arteriosclerotic changes.¹¹⁻¹³ The members of the project team directly cooperated on the development of CAVI₀ algorithm within an international collaboration, and its clinical application.^{13,14} Index CAVI and the parameters for calculation of CAVI₀ will be evaluated using VaSera VS-1500 device (Fukuda Denshi, Japan).</p> <p>Endothelial dysfunction is an important pathomechanism of most of the cardiovascular</p>

	<p>risk factors. It is characterised as a state of imbalance between the factors with vasodilatory, antithrombogenic, and antimotogenic effects, and the substances with vasoconstrictor, prothrombogenic, and proliferative effects. Among the most important vasodilator substance, nitric oxide (NO) is characterised also by other important functions, such as inhibition of the proliferation of smooth muscle cells.¹⁵ The function of endothelium is closely related to autonomic regulation – for example, in epicardial vessels, under physiological conditions, NO is released during sympathetic stimulation, what results in vasodilation mediated by activation of α_2-adrenergic receptors.¹⁶ In dysfunctional endothelium, the effect of α_1-adrenergic activation is dominant, what results in vasoconstriction.¹⁷ Today, the evaluation of endothelial function is most frequently performed using two methods – ultrasound evaluation of a flow-mediated dilation of brachial artery (FMD), and plethysmographic evaluation using peripheral artery tonometry (PAT). In both methods, the occlusion of blood flow through the evaluated arterial bed is used (standard 5-minute occlusion) together with evaluation of reactive hyperaemia after release of the blood-flow. The advantage of PAT-method, compared to FMD, is monitoring of the contralateral changes in vasoconstriction and consequent correction of the recorded parameters of reactive hyperaemia, as well as diminishing of the observer-error. While FMD method evaluating macrovascular endothelial function is probably better applicable in patients with a more developed process of atherosclerosis, PAT may be more significant in the early assessment of cardiovascular risk in younger individuals.¹⁵</p> <p>Reactive hyperaemia index will be evaluated using PAT method by the EndoPAT device (Itamar Medical, Israel).</p> <p>To add a static assessment of morphological changes and other abnormalities of microcirculation to dynamic evaluation of early atherosclerotic changes, nailfold digital capillaroscopy will be used. The purchase of a digital capillaroscop is planned in the current expenditures of project.</p> <p><i>Evaluation of haemodynamic functions and autonomic regulation of cardiovascular system</i></p> <p>The haemodynamic functions and their autonomic regulation will be evaluated particularly using continuous recording of the length of cardiac cycle – RR-interval (Polar V800, Finland) and a beat-to-beat continuous noninvasive recording of blood pressure (Finometer MIDI, FMS Medical, Netherlands). The analyses will include parameters of heart rate variability (HRV), blood pressure and its variability, cardiac output, total peripheral resistance, baroreflex sensitivity, and duration of pre-ejection period (VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Japan).</p> <p>Regulation of heart activity by autonomic nervous system (ANS) may be evaluated using distinct methods of HRV analysis, which represents a sensitive noninvasive tool for the assessment of the effect of various risk factors, stress, and psychophysiological process on autonomic cardiac regulation. The most frequently used methods include linear and frequency analysis of respiratory sinus arrhythmia (oscillation of heart rate with breathing), which reflect parasympathetic regulation of the cardiac cycle duration. Novel nonlinear methods of HRV analysis are being promoted, which offer information about distinct aspects of the central cardiovascular regulation at the level of cortical and subcortical mechanisms.¹⁸⁻²⁰ Impaired parasympathetic cardiac regulation is considered to be an important mechanism of the risk of cardiovascular complications.²¹ The project department has a long-term experience with application and development of the methods of HRV analysis. After detection of sinus rhythm without arrhythmia, Polar V800 will be used for continuous recording of RR-intervals (Polar, Finland). Analysis of the HRV parameters will be performed using high-quality software within existing infrastructure of the department.</p> <p>Pre-ejection period (PEP) is a duration of electric activation, electro-mechanic conjunction and isovolumic contraction of the ventricles, which is necessary to overcome the pressure inside the aorta. PEP is defined as a time interval limited by the beginning of the ventricular depolarisation (Q-wave on the electrocardiographic recording) and opening of the aortic valve. PEP represents an index of cardiac contractility, which is determined by beta-adrenergic sympathetic stimulation of the myocardium. Shortening of PEP reflecting the increased sympathetic myocardial stimulation is often associated with psychophysiological processes associated with stress and anxiety, particularly in young women.^{22,23} The duration of PEP will be evaluated from simultaneous recording of ECG, phonocardiogram and sphygmogram using VaSera VS-1500 device (Fukuda Denshi, Japan).</p> <p>Blood pressure (BP) is predominantly given by the ejection volume of heart and the resistance, which comes to blood-flow from arteries. This resistance is determined by the elastic properties of the arterial wall and a degree of arteriolar constriction – peripheral vascular resistance regulated through α-adrenergic sympathetic receptors. Using Penaz method, it is possible to noninvasively and continuously record beat-to-beat changes of BP using a finger cuff. After inflation, the pressure inside the cuff is adjusted to control the volume of the monitored artery constantly (a so called volume-clamp method). Changes of BP, which would normally result in changes of the arterial volume, are compensated by the changes of pressure in the cuff, which are then used to derive the values of BP. It is possible to use the spectral analysis of continuous</p>
--	--

recording of BP to assess the spectral power in low-frequency band (0.04-0.15 Hz), which provides information about sympathetic α -adrenergic control of peripheral vascular tone, and about the intrinsic vasomotoric rhythmicity.²⁴ Spectral analysis of BP variability is considered as a sensitive method in psychophysiological research, as well as in the study of functional disorders of cardiovascular regulation and the therapeutical interventions under pathological conditions.²⁵ Spectral power in low-frequency band of systolic BP will be evaluated from the continuous recording of BP using Finometer MIDI (FMS, Netherlands) using multiple methods of spectral analysis (e.g. Fast Fourier transformation, autoregressive modelling) using the software within existing, as well as within planned infrastructure.

Baroreflex sensitivity (BRS) represents a method for the assessment of autonomic control of cardiovascular system using monitoring of the changes of heart rate in response to changes of BP. The afferent part of the baroreflex is constituted by arterial baroreceptors located in sinus caroticus and arcus aortae. Ascendent pathways are terminated in nucleus tractus solitarius in brainstem, where the information is processed in the interaction with cardioregulatory nuclei. Efferent part of baroreflex is primarily focused on the control of cardiac function, the control of systemic vascular resistance is secondary. A so called beat-to-beat regulation of heart rate is mediated predominantly by vagal activity. Spontaneous function of baroreflex can be quantified using the sequence and spectral method. In the sequence (time) method, the changes of the RR-interval duration in response to continuous changes of BP are monitored using linear regression. The algorithms of the indices of spectral (frequency) method are based on the assumption, that every oscillation of BP results through baroreflex in the oscillation of HR with the same frequency. CVD are commonly associated with impaired baroreflex mechanisms (decrease of the inhibitory activity) and impairment of the sympatho-vagal balance of the regulation of heart and vessels.²⁶ BRS will be evaluated from the continuous recording of BP and heart rate using Finometer MIDI (FMS, Netherlands) and using multiple algorithms of the software within existing, as well as within planned infrastructure.

Markers of the autonomic nervous regulation

Besides the parameters of the autonomic regulation of cardiovascular system, the markers of the activity of another effector systems of ANS will be also evaluated with the aim of detailed study of potential mechanisms of cardiovascular risk in cervical precancerous conditions and cervical carcinoma.

Electrodermal activity (EDA) is used as a general name of the changes of the electrical properties of skin, given by the activity of sweat glands, which are regulated by sympathetic branch of ANS. The principal neurotransmitter on the postganglionic synaptic connections is acetylcholine. In noninvasive evaluation of EDA, the electrodes placed on the skin surface (usually the middle phalanx of the third finger, or at the wrist) are used to monitor the changes of the characteristics of electrical current passing between the two of them. In terms of quantification, it is possible to evaluate tonic and phasic changes of EDA. Tonic changes inform about basal sympathetic activity, phasic ones about the change in response to a stimulus.²⁷ EDA represents a sensitive marker of sympathetic activation in response to mental stress, and completes the spectrum of autonomic characteristics acquired from the analysis of HR and BP variability with further regulatory mechanism different from the regulation of heart and vessels. Despite the fact, that it is not a method exploring the regulation of cardiovascular system, it provides important information about the changes of central regulatory mechanisms and potential pathomechanisms of stress-related diseases, which often affect cardiovascular system. EDA will be continuously recorded using the system BioInfinity (Thought Technology, Canada), which allows the basic analysis of the tonic changes. For a detailed analysis of phasic changes, the software purchased within the project budget will be used.

Surface skin temperature reflects the changes of perfusion of the peripheral regional vascular beds mediated by the effect of vasoconstriction/vasodilation, and represents an indirect marker of α -adrenergic sympathetic stimulation. Besides the thermoregulatory mechanisms, changes of the peripheral skin temperature are significantly affected by the modulatory effect of autonomic regulation influenced by conditions of mental stress – exposition to mental stress results in decrease of the temperature of distal parts of body.²⁸

Peripheral temperature will be continuously recorded and consequently evaluated by the system BioInfinity (Thought Technology, Canada).

Pupillometry – evaluation of the changes of pupil diameter – informs about the state of sympathetic and parasympathetic regulation of the smooth muscles of the eye – sphincter and dilator of pupil. The dilation of pupil is mostly regulated by activation of the sympathetic α 1-adrenergic receptors, constriction of pupil is mediated through parasympathetic M3-cholinergic receptors. Standardly, the reaction to a single direct eye illumination by light stimulus with a defined characteristic of intensity and duration is evaluated. The parameters of the magnitude of changes of pupil diameter and their dynamics in time are evaluated from the videorecording.²⁹ Parameters of the pupillary light reflex will be evaluated using PLR-2000 (NeuroOptics, USA).

Application of the stress tests

The individual indices of haemodynamic functions, autonomic regulation of the cardiovascular system and other effector systems will be evaluated during a protocol consisting of a baseline resting phase, mental cognitive stressor (Go-NoGo test, Thought Technology, Canada), recovery phase, and physical stressor (cold pressor test). This design of the protocol of examination offers several benefits. It allows evaluation of the distinct organ functions and their regulation not only during resting state, but also during stress (a so called stress reactivity) and recovery phase after the load, what offers important information about the risk of later development of stress related diseases, including CVD.³⁰ The simultaneous evaluation of the changes of physiological parameters in response to mental and physical stress is considered to be a perspective method in terms of the assessment of central regulatory mechanisms and psychophysiological processes.³¹ Moreover, the cold pressor test itself is considered as a well-applicable diagnostic method with a benefit for prediction of cardiovascular complications.³²

Anthropometric parameters

The anthropometric parameters will be assessed using the InBody 120 device (Biospace, Korea), which uses the technology of DSM-BIA (direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis). This method allows the analysis of the body composition in five segments (trunk, two upper and two lower extremities) together with the analysis of fat and muscle distribution. The results of DSM-BIA correlate significantly with the results of conventionally used methods for the assessment of the amount of fat DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) and CT (computed tomography), however, no potentially dangerous radiation is used. From the point of the focus of the project on the biomarkers of cardiovascular risk, detailed evaluation of body composition and fat tissue distribution will allow analysis of the cardiovascular and haemodynamic parameters with respect to the most modern anthropometric indices associated with the risk of CVD.

Haematologic, biochemical, and inflammatory markers

Haematologic, biochemical, and inflammatory markers will be evaluated using standardised methods and devices with existing infrastructures of the involved departments. Directly after collection of the venous blood sample a differential blood count (haemoanalyser BC5500, Mindray, China), lipid profile, and glycaemia (Element Multi, Infopia, Korea) will be evaluated. For the immediate test of the blood coagulation parameters, a POCT device will be purchased with the current expenditures of the project. Blood samples will be processed using centrifugation and the separated plasma samples will be stored at -80°C for further analyses. After collection of sufficient number of the samples, the biochemical, inflammatory and regulatory factors associated with cardiovascular risk and the process of atherosclerosis will be evaluated.³³ Following parameters and their plasma concentrations will be evaluated: glycated haemoglobin, insulin, apolipoprotein Apo A1, Apo B, lipoprotein Lp(a), homocysteine, uric acid, creatinine, cortisol, and the index of inflammatory activity high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) (biochemical analysers Unicel DxI 800 - Beckman-Coulter, Olympus AU640/AU680 - Beckman-Coulter, Cobas e 411 – Roche, BIORAD D10). Assessment of the plasma levels of small dense LDL-cholesterol particles (SD-LDL) with a high atherogenic potential will be subcontracted and provided by an external laboratory since the involved departments do not provide this analysis from technical reasons. Among the regulatory factors associated with cardiovascular risk, following biomarkers of subclinical stage of atherosclerosis will be evaluated - intercellular a vascular adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), P-selectin, matrix-metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their inhibitor (TIMP-1), endothelin-1, tumor necrosis factor (TNF-alfa).³³ The detection of these parameters will be performed using enzyme linked immunoassay (ELISA), the samples will be analysed in duplicates.

Psychological characteristics and medical history

In terms of psychophysiological process, the standardised validated questionnaires will be used under qualified supervision for evaluation of the most significant psychological characteristics related to risk of CVD in the studied population – state and trait anxiety (STAI – State-Trait Anxiety Inventory), depressive symptoms (Beck depression inventory), and hostility (Cook-Medley hostility inventory). With respect to the focus of the project on the patients with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma, the quality of life will be evaluated using specialised research tools specific for this diagnosis. For the purpose of clinical application within prediction of cardiovascular risk related to traditional risk factors, the medical history questionnaires will be used with focus on personal and family history of CVD, alcohol intake, physical activity, socioeconomic status, administration of drugs and nutrition supplements. A validated CARE inventory will be used for detection of the significant factors of gynecological history and specifically the risk of HPV-infection.³⁴ The questions will be focused on the number of sexual partners, age at the first sexual intercourse, hormonal contraception administration, number of pregnancies, risky sexual activities, frequency of chronic/recidiving genital infections. The anonymisation of the participants will be secured, same as within the evaluation of the individual studied biomarkers.

Statistical methods

The obtained data will be statistically analysed with respect to presence/degree of cervical epithelial precancerous conditions and gynecological-oncological characteristics in case of cervical carcinoma. Besides the conventionally used methods of the hypothesis testing, correlation and regression analysis, the robust analyses and machine learning methods will be applied. The aim of this approach is randomisation, objectivisation, and cross-validation of the obtained results, and the prediction of applicability of the individual parameters, as well as their mutual combinations in clinical practice.

Estimation of the size of the representative sample

The primary outcome of the statistical analysis will be evaluation of the applicability of CAVI index (CAVI₀) for detection of accelerated early atherosclerotic changes in women with newly diagnosed cervical carcinoma compared to healthy women. The reference values for CAVI in mid-European population were used for the calculations.³⁵

In these reference values, the mean and percentile values of CAVI for 10-year age periods are provided for clinical application. For the 30-39 years age period (assumed age of most of the participants) the reference range of CAVI is 6.8 ± 0.45 (mean and SD). In terms of clinical significance of the results, we may consider the shift of CAVI in women with cervical carcinoma to the closest higher age period as a significant difference. For the age 40-49 years, the mean value of CAVI is 7.1. If the limit of the probability of null hypothesis (type 1 error) is set to $\alpha = 0.05$, limit of the type 2 error is set to $\beta = 0.2$, and the power of the performed test to 0.8, the necessary size of the evaluated sample is estimated to be 70 participants divide in two independent groups (2 x 35 individuals, control group vs. patients with cervical carcinoma).

In terms of detection of the changes of arterial stiffness evaluated using CAVI index in group of patients with cervical precancerous conditions, based on the dynamics of progression of dysplastic changes, it is necessary to consider the shorter exposition to HPV infection as the assumed principal risk factor. In case of relevance of our hypothesis, we may assume acceleration of atherosclerotic changes and shift of CAVI to a range of values between the lower limit of 95% confidence interval for the age group 40-49- years (CAVI: 7.0) and the mean value in the given group (CAVI: 7.1). If the assumed mean CAVI is set to 7.05, the necessary sample size of the group of women with cervical precancerous conditions is 51. After round off the sample size, we consider the size of studied population 120 individuals as sufficient (control group + patients with precancerous conditions + patients with cervical carcinoma).

This calculation is relevant for the hypothesis testing method with CAVI index as the primary outcome. Based on the design of the study and with respect to optimisation of the financial resources, we plan to use the most modern complex statistical methods, which are more sensitive and, using the cross-validation, capable of simulation of greater number of repeated measures even from the smaller number of examinations.

Inclusion/exclusion criteria

The criteria for inclusion of the participants in the study are given by the focus on the biomarkers and the causative mechanisms of cardiovascular risk associated with HPV infection and cervical lesions.

Inclusion criteria: age at least 18 years, informed written consent with the examination and participation in the study, competence for participation in biomedical research.

Exclusion criteria: obesity, diabetes mellitus, endocrine diseases – particularly the diseases of thyroid gland, neurological and mental diseases (these groups of diseases could significantly alter the studied parameters; pathological conditions which may represent potential effects of the studied pathomechanisms – e.g. hypertension – are not considered as exclusion criteria), chronic infections (besides the HPV infection), ongoing acute diseases, menopause, pregnancy, lactation, administration of drugs/substances/nutritional supplements with potential effect on the studied parameters at the time of examination.

Application of the above described methods can significantly contribute to understanding of the role of atherosclerotic alterations in cardiovascular risk associated with HPV infection, and consequent application in clinical practice. A complex evaluation of the neuro-immune and other systemic interactions and their effect on the cardiovascular functions represents an up-to-date progressive approach, which is focused not only on single components of physiological regulation, but also on their mutual relationships. Simultaneous assessment of traditional risk factors of CVD and cervical cancer, activity of the autonomic nervous system, oncologic, inflammatory, biochemical, and psychophysiological characteristics can contribute to detailed knowledge of the individual pathomechanisms, and to identification of the biomarkers important for secondary prevention of CVD in women with cervical precancerous conditions and cancer. These findings are necessary for the design and clinical application of the effective diagnostic algorithm, which may help to reduce the burden associated with the later cardiovascular complications in this group of women.

	<p>Bibliografické odkazy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kuo HK, Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the national health and nutrition examination survey, 2003 to 2006. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2011;58(19):2001-2006. 2. Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Duflou JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2015;2:17. 3. Kuo HK, Fujise K. Reply. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012;60(1):82-83. 4. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. <i>Hypertension.</i> 2010;55(1):9-14. 5. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Hypertens.</i> 2015;66(3):698-722. 6. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. <i>J Pathol.</i> 2007;211(2):157-172. 7. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory effects of β1- and α1-adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2011;18(1):49-55. 8. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. α1-Adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. <i>Am J Physiol Circ Physiol.</i> 2002;283(4):H1577-H1587. 9. Tan I, Spronck B, Kiat H, et al. Heart Rate Dependency of Large Artery Stiffness Novelty and Significance. <i>Hypertension.</i> 2016;68(1):236-242. 10. Spronck B, Heusinkveld MHG, Vanmolkot FH, et al. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. <i>J Hypertens.</i> 2015;33(2):330-338. 11. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2006;13(2):101-107. 12. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. <i>J Hypertens.</i> 2017;35(1):98-104. 13. Spronck B, Mestanik M, Tonhajzerova I, et al. Direct means of obtaining CAVI0 - A corrected cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) - From conventional CAVI measurements or their underlying variables. <i>Physiol Meas.</i> 2017;38(10). 14. Mestanik M, Jurko A, Spronck B, et al. Improved assessment of arterial stiffness using corrected cardio-ankle vascular index (CAVI0) in overweight adolescents with white-coat and essential hypertension. <i>Scand J Clin Lab Invest.</i> 2017;77(8). 15. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine The Assessment of Endothelial Function From Research Into Clinical Practice. 2012:753-767. 16. Tschudi M, Richard V, Buhler FR, Luscher TF. Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. <i>Am J Physiol Circ Physiol.</i> 1991;260(1):H13-H20. 17. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. <i>Circulation.</i> 1988;77(1):43-52. 18. Tonhajzerova I, Mestanik M, Mestanikova A, Jurko A. Respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive index of 'brain-heart' interaction in stress. <i>Indian J Med Res.</i> 2016;144:815-822 19. Tonhajzerova I, Farsky I, Mestanik M, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability — A promising tool to investigate cardiac sympathovagal control in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? <i>Can J Physiol Pharmacol.</i> 2016;94(6):579-587 20. Porta A, Guzzetti S, Furlan R, Gneocchi-Ruscione T, Montano N, Malliani A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. <i>IEEE Trans Biomed Eng.</i> 2007;54(1):94-106. 21. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. <i>Eur Heart J.</i> 2015;36(30):1974-1982. 22. Kang E-H, Yu B-H. Anxiety and beta-adrenergic receptor function in a normal population. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.</i> 2005;29(5):733-737. 23. Mann SJ. The clinical spectrum of labile hypertension: A management dilemma. <i>J Clin Hypertens.</i> 2009;11(9):491-497. 24. Zhang R, Iwasaki K, Zuckerman JH, Behbehani K, Crandall CG, Levine BD.
--	---

		<p>Mechanism of blood pressure and R-R variability: insights from ganglion blockade in humans. <i>J Physiol.</i> 2002;543(Pt 1):337-348.</p> <p>25. Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, Laitinen T, Hartikainen, Juha. Short-term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild essential hypertension. <i>Clin Sci.</i> 2003;105(5):609-614.</p> <p>26. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. <i>Ann Noninvasive Electrocardiol.</i> 2008;13(2):191-207.</p> <p>27. Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, et al. Publication recommendations for electrodermal measurements. <i>Psychophysiology.</i> 2012;49(8):1017-1034.</p> <p>28. Vinkers CH, Penning R, Hellhammer J, et al. The effect of stress on core and peripheral body temperature in humans. <i>Stress.</i> 2013;16(5):520-530.</p> <p>29. Bremner F. Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. <i>Clin Auton Res.</i> 2009;19(2):88-101.</p> <p>30. Tonhajzerova I, Mestanik M. New perspectives in the model of stress response. <i>Physiol Res.</i> 2017;66(2):S173-S185.</p> <p>31. Rash JA, Aguirre-Camacho A. Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: a systematic review. <i>ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.</i> 2012;4(4):167-177.</p> <p>32. Pautasso E, Koretzky M, Marcon L, Borrego C, Panini J, Lerman J. Can the cold pressor test predict future cardiovascular events in patients without demonstrated ischemic heart disease by SPECT? <i>Int J Cardiol.</i> 2014;175(2):226-232.</p> <p>33. Howard-Alpe GM, Sear JW, Foex P. Methods of detecting atherosclerosis in non-cardiac surgical patients; the role of biochemical markers. <i>Br J Anaesth.</i> 2006;97(6):758-769.</p> <p>34. Reiter PL, Katz ML, Ferketich AK, Ruffin MT, Paskett ED. Measuring cervical cancer risk: development and validation of the CARE Risky Sexual Behavior Index. <i>Cancer Causes Control.</i> 2009;20(10):1865-1871.</p> <p>35. Wohlfahrt P, Cífková R, Movsisyan N, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. <i>J Hypertens.</i> 2017;35(11):2238-2244.</p>
F	<p>Inovativnosť projektu</p>	<p>Inovativnosť projektu spočíva v nasledujúcich aspektoch:</p> <p>1) Samotné zameranie na možné mechanizmy kardiovaskulárnych komplikácií u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Daná problematika doteraz nebola systematicky skúmaná na Slovensku ani vo svete. Súčasné štúdie poukazujú na zvýšený výskyt KVO pri daných diagnózach a predpokladaný súvis medzi HPV infekciou a aterosklerotickým poškodením prevažne na základe epidemiologických poznatkov a malého počtu súvisiacich experimentálnych štúdií. Priame klinické ukazovatele subklinického štádia aterosklerózy vo vzťahu ku kardiovaskulárnym funkciám a regulačným mechanizmom u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice doteraz neboli hodnotené</p> <p>2) Aplikácia najmodernejších metodických postupov v danej oblasti. Komplexné hodnotenie arteriálnej tuhosti, funkcie endotelu, hemodynamických a regulačných ukazovateľov spolu s anamnestickými, psychologickými a laboratórnymi parametrami predstavuje progresívny prístup s potenciálom pre inovácie v sekundárnej prevencii KVO.</p> <p>Výsledky z daných analýz môžu určiť nové oblasti pre klinický výskum a manažment preventívnych a terapeutických intervencií.</p> <p>3) Klinická aplikácia včasných ukazovateľov rizika KVO u pacientiek s prekancerózami a karcinómom krčka maternice. Projekty s podobným zameraním sú často limitované na observačné zistenia, ktorých analýzy bývajú zamerané na štatisticky významné výsledky s otáznou klinickou aplikovateľnosťou. Dizajn navrhovaného projektu zabezpečuje zber dát potrebných pre priamu klinickú aplikáciu a selekciu pacientiek, u ktorých môže mať nový diagnostický algoritmus najväčší prínos. Moderné štatistické metódy spracovania dát boli vybrané vzhľadom na nevyhnutnosť predikcie klinickej aplikovateľnosti a krížovú validáciu jednotlivých biomarkerov.</p>
	<p>The Project Innovation</p>	<p>The innovation of the project is given by following aspects:</p> <p>1) The focus on the potential mechanisms of cardiovascular complications in women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. So far, these issues have neither been systematically studied in Slovakia nor in the world. Recent studies point to increased risk of CVD in these diagnoses and assumed association between HPV infection and atherosclerotic damage on the basis of epidemiological findings and a small number of related experimental studies. Direct clinical indices of subclinical stages of atherosclerotic damage in relation to cardiovascular functions and regulatory mechanisms in women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma have not yet been evaluated.</p> <p>2) The application of the most modern methods in this area. Complex evaluation of arterial stiffness, endothelial function, hemodynamic, and regulatory markers together with medical history, psychological and laboratory parameters constitute a progressive</p>

		<p>approach with a potential for innovation in secondary prevention of CVD. The results of these analyses may provide novel areas for clinical research and management of preventive and therapeutical interventions.</p> <p>3) Clinical application of the early markers of CVD risk in patients women with cervical precancerous conditions and cervical carcinoma. The similarly focused projects are often limited to observational findings, in which the analyses are commonly focused on statistically significant results with questionable clinical applicability. The design of the proposed project provides collection of data necessary for direct clinical application and selection of patients, who may have the greatest benefit of the novel diagnostic algorithm. Modern statistical methods of data processing were selected according to necessity of the prediction of clinical applicability and cross-validation of the individual biomarkers.</p>
<p>G</p>	<p>Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)</p>	<p>1. Nábör dobrovoľníčok cez spolupracujúce ambulancie, verejné komunikačné kanály, sociálne siete apod. (11/2018 - 05/2020). Predpokladaný celkový počet účastníčok je 120: 35 pacientiek s novodiagnostikovaným cervikálnym karcinómom, 50 pacientiek s prekanceróznymi zmenami epitelu krčka maternice, 35 zdravých žien v kontrolnej skupine.</p> <p>2. Vytváranie databázy jednotlivých skupín účastníčok štúdie. Klinické vyšetrenia účastníčok štúdie, odbery vzoriek na laboratórne analýzy, zber anamnestických údajov a psychologických charakteristík: 11/2018 – 12/2019 – vytvorenie databázy pozostávajúcej z vyšetrení 70 účastníčok štúdie 01/2020 – 06/2020 – doplnenie databázy o ďalších 50 účastníčok štúdie</p> <p>2.1. Gynekologické vyšetrenie s kolposkopiou a cytológiou bude realizované výlučne na základe zdravotnej indikácie. U zdravých žien v kontrolnej skupine bude na zaradenie do skupiny stačiť aj negatívny výsledok z poslednej preventívnej gynekologickej prehliadky (v prípade pravidelného absolvovania preventívnych prehliadok). Do skupín s cervikálnymi prekancerózami a karcinómom budú zaradené len pacientky s novodiagnostikovaným ochorením pred začatím liečby. Využitá existujúca infraštruktúra - JLF UK v Martine, Gynekologicko-pôrodnická klinika: štandardné inštrumentárium a videokolposkop.</p> <p>2.2. Odber venózných vzoriek krvi a okamžité stanovenie vybraných biochemických a hematologických parametrov (lipidový profil, glykémia, diferenciálny krvný obraz, koagulačné parametre). Spracovanie vzoriek centrifugáciou a uskladnenie plazmy pri -80°C. Zo vzoriek plazmy budú priebežne hodnotené hladiny nasledovných parametrov: glykovaný hemoglobín, inzulín, apolipoproteín Apo A1, Apo B, lipoproteín Lp(a), homocysteín, kyselina močová, kreatinín, kortizol a ukazovateľ zápalovej aktivity vysokosenzitívny C-reaktívny proteín (hs-CRP). Analýza malých denzných častíc LDL-cholesterolu (SD-LDL) bude zabezpečená v externom laboratóriu. Po nazbieraní dostatočného počtu vzoriek, resp. po ukončení zberu vzoriek budú realizované biochemické analýzy metódou enzýmovej imunoanalýzy ELISA na stanovenie hladín nasledovných parametrov: intercelulárne a vaskulárne adhézne molekuly (ICAM-1, VCAM-1), P-selektín, matrix-metaloproteinázy (MMP-2, MMP-9) a ich inhibítory (TIMP-1), endotelín-1, faktor nádorovej nekrózy (TNF-alfa). Využitá existujúca infraštruktúra - JLF UK v Martine, Martinské centrum pre biomedicínu a Ústav fyziológie, Ústav klinickej biochémie: hemoanalýzátor Mindray BC5500, prístroj na stanovenie glykémie a lipidového profilu Infopia Element Multi, centrifúga Hettich Universal 320 R, ULT mraziaci box ESCO Lexicon, optický analyzátor mikrodostičiek pre ELISA analýzy Biotek Elx808, biochemické analyzátoary Beckman-Coulter Unicel DxI 800, Beckman-Coulter Olympus AU640/AU680, Roche - Cobas e 411, BIORAD D10. Využitá plánovaná infraštruktúra: POCT prístroj na analýzu koagulačných parametrov</p> <p>2.3. Stanovenie antropometrických parametrov bioimpedančnou metódou. 12-zvodový pokojový EKG záznam, vyšetrenie funkcie endotelu (RH-PAT) a arteriálnej tuhosti (CAVI/CAVI₀), hodnotenie morfológických zmien kapilár nechtového lôžka. Vyšetrenie kardiovaskulárnej a autonómnej regulácie v pokoji a v odpovedi na záťaž pomocou kontinuálneho snímania frekvencie srdca, neinvazívneho snímania tlaku krvi a autonómnych parametrov – elektrodermálnej aktivity, teploty kože, stanovenie pupilárneho reflexu. Protokol bude pozostávať z pokojových fáz, mentálnej a fyziologickej záťaže (test reakčného času, chladový test) v súlade s najnovšími odporúčaniami pre výskum v psychofyziológii. Využitá existujúca infraštruktúra - JLF UK v Martine, Martinské centrum pre biomedicínu a Ústav fyziológie: impedančná analýza zloženia tela - InBody 120 (Biospace), stanovenie arteriálnej tuhosti a ďalších parametrov - VaSera 1500 (Fukuda Denshi hodnotenie funkcie endotelu - EndoPAT (Itamar Medical), kontinuálne snímanie tlaku krvi – Finometer MIDI (Finapres Medical Systems), kontinuálny záznam časového radu RR-intervalov – Polar V800, záznam biosignálov autonómnej regulácie - BioInfinity (Thought Technology), hodnotenie pupilárneho reflexu - NeurOptics PLR-2000. Využitá plánovaná infraštruktúra: digitálny kapilaroskop, 12-zvodový EKG-systém na pripojenie k počítaču a príslušný softvér.</p> <p>2.4. Vyplnenie dotazníkov zameraných na štandardné rizikové faktory KVO a rakoviny</p>

		<p>krčka matrice, psychologickú charakteristiku (depresívne symptómy, úzkosť, úzkosť, hostilita) a kvalitu života.</p> <p>3. Analýza arteriálnej tuhosti (CAVI/CAVI₀) vo vzťahu k ďalším parametrom v spolupráci s Yale University (USA) a Macquarie University (Austrália). Klinické vyhodnotenie výsledkov vyšetrení a analýza záznamov biosignálov použitím lineárnych a najnovších nelineárnych metód, stanovenie vzájomných vzťahov medzi signálmi. Využitý bude softvér v rámci existujúcej infraštruktúry Psychofyziologického laboratória Martinského centra pre biomedicínu JLF UK, ako aj nový softvér plánovaný v projekte (realizácia: priebežne, ukončenie 06/2020).</p> <p>4. Štatistická analýza získaných dát použitím testovania hypotéz, regresnej analýzy, robustných analýz a metód strojového učenia sa - machine learning (priebežne, ukončenie hlavnej časti analýz v 06-07/2020). Využitá existujúca infraštruktúra - JLF UK v Martine, Martinské centrum pre biomedicínu: výkonné prostredie na štatistickú analýzu a vizualizáciu dát R, RServer.</p> <p>5. Prezentácia projektu na domácich vedeckých konferenciách a odborných podujatiach (05/2019 – 12/2019).</p> <p>6. Diseminácia výsledkov zameraná na odbornú aj laickú verejnosť, zavedenie diagnostického algoritmu do klinickej praxe (06/2020-12/2020). Prezentácia výsledkov projektu na domácich a zahraničných vedeckých konferenciách a odborných podujatiach. Príprava in extenso publikácie v impaktovaných a karentovaných časopisoch a časopisoch evidovaných v zahraničných databázach. Popularizácia danej témy pre laickú verejnosť v tlači a verejných médiách a v rámci preventívnych podujatí.</p>
<p>Work Activities (activities and time schedule)</p>		<p>1. Recruitment of volunteers through cooperating clinical offices, public communication channels, social networks etc. (11/2018 - 05/2020). The assumed total number of participants is 120: 35 patients with newly diagnosed cervical carcinoma, 50 patients with cervical epithelial precancerous conditions, 35 healthy women in control group.</p> <p>2. Creation of the database of the evaluated groups of study participants. Clinical examinations of the participants, collection of sample for laboratory analyses, collection of medical history and psychological characteristics: 11/2018 – 12/2019 – creation of the database consisting of the examinations of 70 study participants 01/2020 – 06/2020 – completion of the database with further 50 participants of study</p> <p>2.1. Gynecological examination with colposcopy and cytology will be performed only upon medical indication. In healthy women in control group, a negative result from the last preventive examination (in case of regular attendance of preventive examinations) will be sufficient for inclusion into the group. Only patients before initiation of treatment will be included into the groups with precancerous conditions and cervical carcinoma. Existing infrastructure – JFM CU in Martin, Clinic of Gynecology and Obstetrics: standard instruments and videocolposcopy system.</p> <p>2.2. Collection of venous blood samples and immediate assessment of the selected biochemical and haematological parameters (lipid profile, glycaemia, differential blood count, coagulation parameters). Processing of the samples using centrifugation and storage of the plasma at -80°C. The plasma samples will be analysed for the concentrations of following parameters: glycated haemoglobin, insulin, apolipoprotein Apo A1, Apo B, lipoprotein Lp(a), homocysteine, uric acid, creatinine, cortisol and marker of inflammatory activity high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP). The analysis of small dense LDL-cholesterol particles (SD-LDL) will be performed in external laboratory. After collection of sufficient number of sample, ev. after cessation of the samples collection, biochemical analyses will be performed using enzyme-linked immunoassay method ELISA to assess the concentration of the following parameters: intercellular a vascular adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), P-selectin, matrix-metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their inhibitor (TIMP-1), endothelin-1, tumor necrosis factor (TNF-alfa). Existing infrastructure - JFM CU in Martin, Biomedical Center Martin and Department of Physiology, Department of clinical biochemistry: hemoanalyser Mindray BC5500, device for the assessment of glycaemia and lipid profile Infopia Element Multi, centrifuge Hettich Universal 320 R, ULT deep-freezer ESCO Lexicon, optical analyser of microplates for ELISA analyses Biotek Elx808, biochemical analysers Beckman-Coulter Unicel Dxl 800, Beckman-Coulter Olympus AU640/AU680, Roche - Cobas e 411, BIORAD D10. Planned infrastructure: POCT device for the assessment of coagulation parameters.</p> <p>2.3. Assessment of anthropometric parameters using bioimpedance method. 12-lead resting ECG recording, examination of endothelial function (RH-PAT) and arterial stiffness (CAVI/CAVI₀), evaluation of morphological changes of nailfold capillaries. Examination of cardiovascular and autonomic regulation at rest and in response to stress using continuous recording of heart rate, noninvasive monitoring of blood pressure, and autonomic parameters – electrodermal activity, skin temperature, assessment of pupillary light reflex. The protocol will consist of resting periods, mental and physiological stress (reaction time test, cold pressore test) in accordance with novel recommendations for the research in psychophysiology.</p>

		<p>Existing infrastructure - JFM CU in Martin, Biomedical Center Martin and Department of Physiology: impedance analysis of body composition InBody 120 (Biospace), assessment of arterial stiffness and other parameters - VaSera 1500 (Fukuda Denshi), evaluation of endothelial function - EndoPAT (Itamar Medical), continuous monitoring of blood pressure – Finometer MIDI (Finapres Medical Systems), continuous recording of RR-interval time series – Polar V800, recording of the biosignals of autonomic regulation - BioInfinity (Thought Technology), evaluation of pupillary light reflex - NeurOptics PLR-2000.</p> <p>Planned infrastructure: digital capillaroscope, 12-lead ECG-system for connection with computer, appropriate software.</p> <p>2.4. Completion of questionnaires focused on the standard risk factor of CVD and cervical cancer, psychological characteristics (depressive symptoms, anxiety – state and trait, hostility), and quality of life.</p> <p>3. Analysis of arterial stiffness (CAVI/CAVI₀) with respect to other parameters in cooperation with Yale University (USA) and Macquarie University (Australia). Clinical evaluation of the results of examinations, analysis of the recordings of biosignals using linear and the most recent nonlinear methods, assessment of the mutual interactions between the biosignals. We will use the software within existing infrastructure of Psychophysiological laboratory, Biomedical Center Martin, JFM CU, as well as novel software planned in the project (realisation: ongoing, cessation in 06/2020).</p> <p>4. Statistical analysis of the obtained data using hypothesis testing methods, regression analysis, robust analyses, and machine learning (realisation: ongoing, cessation of the main part of analyses in 06-07/2020). Existing infrastructure - JFM CU in Martin, Biomedical Center Martin: executive environment for statistical analyses and data visualisation R, RServer.</p> <p>5. Presentation of the project at national scientific conferences and specialist events (05/2019 – 12/2019).</p> <p>6. Dissemination of the results focused on expert and lay public, inclusion of the diagnostic algorithm into clinical practice (06/2020-12/2020). Presentation of the results of the project at national and foreign scientific conferences and specialist events. Preparation of in extenso publications in the impacted and current contents journals and journals indexed in foreign databases. Popularisation of the topic for lay public in press and public media, and within preventive events.</p>
<p>H</p>	<p>Výsledky projektu</p>	<p>Hlavným výsledkom projektu bude vyhodnotenie jednotlivých analyzovaných biomarkerov z hľadiska ich klinickej aplikovateľnosti na detekciu kardiovaskulárneho rizika u žien s karcinómom krčka maternice a prekanceróznymi cervikálnymi léziami. Na základe daných výsledkov bude vytvorený diagnostický algoritmus, ktorý bude aplikovaný v klinickej praxi. Komplexná analýza jednotlivých rizikových faktorov a ich vplyvu na fyziologické funkcie organizmu umožní identifikáciu pacientiek s predpokladaným zvýšeným rizikom KVO. Na tento účel budú využité jednotlivé čiastkové výsledky projektu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stanovenie parametrov včasných aterosklerotických zmien v skúmanej populácii žien s prekancerózami a rakovinou krčka maternice v porovnaní s kontrolnou skupinou použitím indexov CAVI/CAVI₀ a metódy RH-PAT. Dynamické metódy hodnotenia včasných aterosklerotických zmien budú doplnené hodnotením možných morfológických zmien a ďalších abnormalít mikrocirkulácie pomocou digitálnej kapilaroskopie nechtového lôžka. 2) Stanovenie funkčných charakteristík kardiovaskulárneho systému v jednotlivých skúmaných skupinách z hľadiska hemodynamických funkcií a regulačných mechanizmov. 3) Stanovenie možných zmien regulačných funkcií autonómneho nervového systému, hematologických, biochemických a zápalových markerov. 4) Stanovenie rozdielov v psychologických a anamnestických charakteristikách žien s karcinómom krčka maternice a prekanceróznymi cervikálnymi léziami v porovnaní s kontrolnou skupinou. 5) Vyhodnotenie závislosti biomarkerov kardiovaskulárneho rizika od štádia dysplastických zmien cervikálneho epitelu súvisiacich s HPV infekciou a od tradičných rizikových faktorov KVO. Detailná analýza vzájomných vzťahov hemodynamických a regulačných kardiovaskulárnych parametrov k faktorom KVO a rakoviny krčka maternice, aktivity autonómneho nervového systému, onkologickým, zápalovým, biochemickým a psychofyziologickým charakteristikám. <p>Výsledky projektu sú podmienené vytvorením databázy záznamov biosignálov a ďalších dát u 120 účastníčok štúdie rozdelených do skupín: pacientky s karcinómom krčka maternice, pacientky s prekanceróznymi zmenami epitelu krčka maternice, kontrolná skupina. Plánované publikačné výstupy sú uvedené v časti Informovanosť (M).</p>
	<p>Project Results</p>	<p>The main outcome of the project will be evaluation of the individual analysed biomarkers from the perspective of their clinical applicability for detection of cardiovascular risk in women with cervical carcinoma and cervical precancerous lesions. Based on these results, a diagnostic algorithm will be designed and implemented in clinical practice. A complex analysis of the individual risk factors and their effects on physiological functions of the organism will allow identification of the patients with assumed increased</p>

		<p>risk of CVD. For this purpose, following partial results of the project will be used:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Assessment of the parameters of early atherosclerotic changes in the studied population of women with HR-HPV infection, cervical precancerous conditions and cancer compared to control group using indices CAVI/CAVI₀ and RH-PAT method. Dynamic methods of the evaluation of early atherosclerotic methods will be enriched with evaluation of potential morphological changes and other abnormalities of microcirculation using digital nailfold capillaroscopy. 2) Assessment of the functional characteristics of cardiovascular system in the evaluated groups with respect to haemodynamic functions and regulatory mechanisms. 3) Assessment of potential changes of regulatory functions of the autonomic nervous system, haemological, biochemical and inflammatory markers. 4) Assessment of the differences between the psychological characteristics and medical history of women with cervical carcinoma and cervical precancerous lesions compared to the control group. 5) Evaluation of a dependency of the biomarkers of cardiovascular risk parameters on the stage of dysplastic changes of cervical epithelium associated with HPV infection and of traditional risk factors for CVD. Detailed analysis of mutual relations between the haemodynamic and regulatory cardiovascular parameters and the factors of CVD, cervical cancer, activity of the autonomic nervous system, oncological, inflammatory, biochemical, and psychophysiological characteristics. <p>The results of the project are conditioned by creation of a database of the biosignal recordings and other data from 120 participants of the study divided into groups: patients with cervical carcinoma, patients with cervical precancerous conditions of epithelium, control group. The planned publication outcomes are presented in part Awareness (M).</p>
I	Prínosy projektu	<p>Hlavným spoločenským prínosom projektu je získanie poznatkov nevyhnutných pre vytvorenie inovatívneho komplexného diagnostického postupu s cieľom znížiť zdravotnú záťaž spojenú s HPV infekciou a jej následkami, ktoré postihujú pomerne veľký počet žien v najproduktívnejšom veku. Identifikácia senzitívnych biomarkerov včasných kardiovaskulárnych zmien a predikcie rizika KVO umožní aplikáciu najmodernejších metód v sekundárnej prevencii využiteľných vo verejnom aj komerčnom sektore. Charakteristika rizikových skupín v skúmanej populácii prispeje k personalizovanej diagnostike a cielej prevencii KVO. Projekt vytvorí základ pre ďalší rozvoj v rámci longitudinálnych štúdií mechanizmov KVO, štúdia efektivity a rizík prevencie, diagnostiky a liečby u žien s HPV infekciou, prekancerózami a rakovinou krčka maternice. Detailné informácie o riziku KVO pri prekancerózných zmenách a karcinóme krčka maternice zamerané na odbornú a laickú aj verejnosť môžu zvýšiť povedomie o význame prevencie z hľadiska vyhýbania sa rizikovému sexuálnemu správaniu, význame pravidelných preventívnych prehliadok a komplexným prínosom očkovania.</p>
	Project Benefits	<p>The main social benefit of the project is obtaining the evidence necessary for design of an innovative complex diagnostic procedure aimed to decrease the health burden associated with HPV infection and its consequences, which affect a relatively large number of women at their most productive age. Identification of sensitive biomarkers of the early cardiovascular alterations and prediction of CVD will enable application of the most modern methods within the secondary prevention, which will be available for both public and commercial sector. Characteristics of the high risk groups in the studied population will contribute to personalised diagnostics and targeted prevention of CVD. Project will constitute a baseline for future development within longitudinal studies of the mechanisms of CVD, and the study of the effectivity and risks of prevention, diagnostics, and therapy in women with HPV infection, cervical precancerous conditions, and cancer. Detailed information about the risk of CVD related to cervical precancerous conditions and cervical carcinoma focused on both expert and lay public may increase awareness about the importance of prevention in terms of avoiding risky sexual behaviour, importance of regular preventive examinations, and a complex benefit of vaccination.</p>
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	<p>Granty Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR a Slovenskej akadémie vied:</p> <p><i>VEGA 1/0044/18 Autonomná dysregulácia a nové možnosti stanovenia kardiovaskulárneho rizika pri adolescentnej depresii.</i></p> <p>Projekt je zameraný na nové poznatky o včasných aterosklerotických zmenách a mechanizmoch zvýšeného rizika KVO pri adolescentnej depresii. Hlavným cieľom projektu je komplexné hodnotenie a detailná analýza fyziologických parametrov pomocou najmodernejších metód umožňujúcich hodnotenie rôznych aspektov regulačných mechanizmov činnosti srdca a ciev - variabilita frekvencie srdca, tlaku krvi, funkcia endotelu a tuhosť ciev - v interakcii s ďalšími autonómnymi parametrami (elektrodermálna aktivita, zmeny zrenice) počas pokoja a aplikácie rôznych druhov kognitívnych, emočných a fyziologických stresorov vrátane pupilárneho reflexu u adolescentov s depresívnou poruchou. Daný prístup umožní získať nové poznatky o komplexnej charakteristike autonómnej tonickéj a reflexnej regulácie/dysregulácie rôznych efektorových systémov s následnou detekciou potenciálnych nových a senzitívnych markerov zvýšeného rizika kardiovaskulárnych a iných komplikácií pri adolescentnej depresii. Ďalším cieľom je štúdium súvislostí osobnostnej charakteristiky (temperamentové a charakterové rysy), depresívnej/úzkostnej symptomatiky s parametrami autonómnej regulácie, charakteristikami subklinických aterosklerotických zmien vrátane dysfunkcie endotelu a markermi zápalu so zameraním na stanovenie</p>

		<p>možných biomarkerov umožňujúcich detekciu rizikových skupín z hľadiska osobnostnej predispozície. Predmetom analýzy je tiež sledovanie zmien fyziologických parametrov počas spánku (polysomnografia) a ich vzťah k ostatným hodnoteným parametrom. Plánovaný rozpočet: 108 663 EUR, realizácia 2018-2021.</p> <p>VEGA 1/0087/14 <i>Zmenená odpoveď na stres - možný patomechanizmus kardiovaskulárnych komplikácií civilizačných ochorení.</i> Výsledky projektu odhalili odlišnú reaktivitu regulačných mechanizmov autonómneho nervového systému vyvolanú rôznymi druhmi stresorov za fyziologických podmienok a potvrdili hypotézu, že zmenená odpoveď na stres môže byť možným patomechanizmom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika pri ochoreniach, kde významnú úlohu zohráva stres (hypertenzia, depresia, autizmus, ADHD). Medzi najvýznamnejšie výsledky patrí po prvýkrát hodnotenie zmien parametrov nelineárnej analýzy variability frekvencie srdca a elektrodermálnej aktivity v odpovedi na rôzne druhy záťaží za fyziologických i patologických podmienok, ktoré môžu slúžiť ako možné neinvazívne biomarkery hodnotiace stresovú odpoveď v klinických podmienkach. Po prvýkrát bola hodnotená arteriálna tuhosť u adolescentných pacientov s hypertenziou pomocou nového parametra srdcovo-členkového cievného indexu (CAVI), kde bola zistená zvýšená tuhosť arteriálnej steny pri esenciálnej hypertenzii, čo môže predstavovať prínos z hľadiska presnejšieho hodnotenia rizika kardiovaskulárnych komplikácií v neskoršom veku, monitoringu progresie ochorenia a plánovania efektívnych terapeutických intervencií. U adolescentov s hypertenziou bieleho pláštá nebola arteriálna tuhosť významne zvýšená, čo môže poukazovať na význam ďalšieho štúdia rozdielov patofyziologických mechanizmov v porovnaní s esenciálnou hypertenziou. Pri hodnotení včasných aterosklerotických zmien v adolescentnom veku boli v rámci medzinárodnej spolupráce prvýkrát preukázané výhody aplikácie presnejšieho hodnotenia arteriálnej tuhosti pomocou parametra CAVI₀ oproti štandardne používanému indexu CAVI v klinických podmienkach. Schválený rozpočet: 42 163 EUR, realizácia 2014-2017.</p>
<p>Other Projects implemented in this area</p>		<p>Grants of the Ministry of Education, Science, Research and Sport SR, and Slovak Academy of Sciences:</p> <p>VEGA 1/0044/18 <i>Autonomic dysregulation and novel possibilities of cardiovascular risk evaluation in adolescent depression.</i> The project is focused on novel findings about early atherosclerotic changes and the mechanisms of increased risk of CVD in adolescent depression. The main aim of the project is complex study and detailed analysis of physiological parameters using modern methods able to evaluate different aspects of regulatory mechanisms of cardiac and vessels activity – heart rate and blood pressure variability, endothelial function and arterial stiffness – in the interaction with other autonomic parameters (electrodermal activity, pupil diameter) at rest and during distinct cognitive, emotional and physiological stressors including pupillary reflex in adolescents suffering from depressive disorder. We assume that this approach allows to obtain novel knowledge about complex characteristic of autonomic tonic and reflex regulation/dysregulation of different effector systems with detection of potential novel and sensitive markers linked to cardiovascular and other complications in adolescent depression. The other aim is to study relations among personal characteristics (temperament, character traits), depressive/anxiety symptoms, autonomic regulation parameters, atherosclerotic changes including endothelial dysfunction and inflammatory markers aimed to specification of potential biomarkers to detect of risk groups from personal predisposition. The project aim also includes evaluation of physiological parameters quantified autonomic regulation during sleep (polysomnography) and their relations to other autonomic parameters. Planned budget: 108 663 EUR, realisation of the project 2018-2021.</p> <p>VEGA 1/0087/14 <i>Altered response to stress - a potential pathomechanism of cardiovascular complications of the civilization diseases.</i> The results of the project revealed an anomalous reactivity of the regulatory mechanisms of autonomic nervous system in response to different types of stressors under physiological conditions, and confirmed the hypothesis that altered response to stress may be a potential pathomechanism of the increased cardiovascular risk in diseases, where stress plays an important role (hypertension, depression, autism, ADHD). Among the most important results, the evaluation of the changes of the parameters of nonlinear analysis of heart rate variability and electrodermal activity in response to distinct types of load under physiological and pathological conditions was applied for the first time. These parameters could be used as potential non-invasive biomarkers for the assessment of stress response in clinical conditions. The arterial stiffness in adolescent patients with hypertension was evaluated for the first time using a novel parameters cardio-ankle vascular index (CAVI). We found significantly increased arterial stiffness in essential hypertension, what may represent a benefit in a more detailed evaluation of the risk of cardiovascular complication in later life, monitoring of the progression of the diseases, and scheduling the effective therapeutical interventions. In adolescents with white-coat hypertension, arterial stiffness was not significantly increased, what may point to importance of further study of potential differences in</p>

		<p>pathophysiological mechanisms compared with essential hypertension. Regarding the assessment of early atherosclerotic changes in adolescent age period within the international cooperation, the project showed for the first time the benefits of the application of a more accurate method for evaluation of arterial stiffness using parameter CAVI₀ compared to conventionally used index CAVI in clinical conditions. Approved budget: 42 163 EUR, realisation of the project 2014-2017.</p>
K	Analýza rizík	<p>Riziko projektu môže predstavovať nedostatočný počet účastníčok štúdie a nedostatočná spolupráca. Na predchádzanie tejto situácii bude slúžiť kompenzácia cestovných výdavkov spojených s vyšetrením pomocou stravných poukázok. V prípade potreby budú potenciálne účastníčky štúdie opakovane oslovené cez ambulancie, pacientske organizácie, médiá a sociálne siete.</p> <p>Na základe vstupných/vylučovacích kritérií pre kontrolnú skupinu, nie je možné úplne vylúčiť prebiehajúcu genitálnu HPV infekciu aj u zdravých, resp. asymptomatických žien, čo môže mať určitý vplyv na získané výsledky. Analýza HPV DNA u zdravých žien a samotné gynekologické vyšetrenie bez zdravotnej indikácie/preventívnej opodstatnenosti by však mohli byť spojené so zvýšeným distresom s možným negatívnym vplyvom na psychosomatické zdravie účastníčok, čo bolo preukázané vo viacerých štúdiách, najmä u mladších žien. Podmienkou zaradenia do štúdie je absolvovanie preventívnej gynekologickej prehliadky (periodicita v SR raz ročne), resp. gynekologického vyšetrenia zo zdravotnej indikácie, čo pokladáme za dostatočné kritérium aj vzhľadom na charakteristiky genitálnej HPV infekcie z hľadiska klírens, regresie a progresie ochorenia.</p> <p>Odhad potrebnej veľkosti skúmanej skupiny na základe štatistickej analýzy viedol k pomerne malému plánovanému súboru 120 účastníčok rozdelených do troch hodnotených skupín, čo môže predstavovať určité riziko z hľadiska dosiahnutia predpokladaných výsledkov. Väčšia veľkosť súboru by mohla zvýšiť počet štatisticky významných výsledkov prostredníctvom vyššej senzitivity štatistických testov na menšie rozdiely v daných skupinách. Z hľadiska zamerania projektu na aplikovaný výskum pokladáme za dôležitejšiu klinickú významnosť získaných výsledkov, ktorá v prípade aplikovateľnosti daných metód do klinickej praxe bude spojená so štatisticky významnými výsledkami. Daný postup je podložený štatistickým odhadom a zodpovedá nárokom na efektívne využitie vyčlenených finančných prostriedkov v podporovanej oblasti.</p>
	Risk Analysis	<p>The insufficient count of the participants of the study and weak cooperation could represent a risk in the project. To prevent this situation, a compensation of the travel costs due to examination will be applied using meal vouchers. In case of need, the potential participants will be repeatedly recruited through clinical offices, patient organisations, media, and social networks.</p> <p>Based on the inclusion/exclusion criteria for the control group, it is not possible to absolutely eliminate the chance of ongoing active HPV infection healthy, or asymptomatic women, what may affect the obtained results. However, the HPV DNA analysis and the gynaecological examination itself in healthy women without the medical/preventive indication could lead to increased distress with potential negative effect on the psychosomatic health of the participants, what was proven in several studies, particularly in younger women. The requirement for inclusion into study - the attendance of preventive gynaecological examination (periodicity in SR annually), or gynaecological examination due to medical indication - is assumed to be sufficient, even with respect to characteristics of genital HPV infection, clearance, regression, and progression of the disease.</p> <p>The estimation of the necessary sample size of studied population based on the statistical analysis resulted in a relatively small planned number of 120 participants divided into three evaluated groups, what may represent a risk in terms of reaching the supposed results. Greater sample size could increase the number of statistically significant results through greater sensitivity of the statistical tests to detect smaller differences between the groups. With respect to the focus of the project on the applied research, we assume the clinical significance of the obtained results to be more important, and in case of applicability of the given methods, to be associated also with statistically significant results. This approach is based on the statistical estimation and it is in accordance for the requirements for effective use of financial resources in the supported area.</p>
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Vzhľadom na charakteristiky projektu nepredpokladáme vznik patentov.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	According to the characteristics of the project, we don't expect patent generation.
M	Informovanosť	<p>Diseminácia výsledkov bude zameraná na odbornú aj laickú verejnosť.</p> <p>Výsledky budú publikované vo forme minimálne jednej in extenso publikácie v impaktovanom a karentovanom časopise, jednej in extenso publikácie v časopise evidovanom v databáze SCOPUS a jednej in extenso publikácie vo vedeckom časopise evidovanom v iných zahraničných databázach. Okrem toho budú čiastkové výsledky projektu prezentované príspevkami na minimálne jednej domácej a dvoch zahraničných</p>

		vedeckých konferenciách a minimálne dvomi príspevkami orientovanými na laickú verejnosť v tlači, verejných médiách alebo na verejných podujatiach. Ďalšie publikačné výstupy v impaktovaných a karentovaných časopisoch plánujeme s ohľadom na časovú náročnosť analýz a publikačného procesu v období po ukončení projektu.
	Awareness	Dissemination of the results will be focused on both expert and lay public. The results will be published in form of at least one in extenso publication in an impacted and current contents journal, one in extenso publication in a journal indexed in SCOPUS database, and one in extenso publication in the scientific journal indexed in other foreign databases. Besides this, the partial results will be presented in form of contributions at at least one national and two foreign scientific conference, and at least two articles oriented to lay public in press, public media, or at public events. With respect to a time-dependency of the analyses and publication process, we plan further publication outcomes in the time after termination of the project.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	V prípade schválenia bude projekt s potrebnými dokumentmi predložený na prerokovanie Etickej komisii. Aktívna realizácia projektu začne po schválení Etickou komisiou.
Anglická verzia / English version:	In case of approval, the project and the requisite documents will be presented for consideration of Ethics Committee. The active implementation of the project will start after approval of Ethics Committee.

Celkový a podrobný rozpočet projektu na 3 roky / Overall and detailed project budget for 3 years

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2.

Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/20-UKMT-16	Žiadateľ / Applicant	Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin
Názov projektu / Project title	Biomarkery včasných aterosklerotických zmien v personalizovanej prevencii kardiovaskulárnych ochorení u žien s prekancerózami a karcinómom krčka maternice / Biomarkers of early atherosclerotic alterations in personalised prevention of cardiovascular diseases in women with cervical precancerous conditions and cancer	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	CerviCArd	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Pri vypĺňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa !

Položky ekonomickej klasifikácie, ktoré tabuľka rozpočtu nezahŕňa a sú pre financovanie Vášho projektu nevyhnutné môžete doplniť, prípadne tie, ktoré nie sú potrebné pre financovanie projektu môžete odstrániť.

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie / Economic classification of the budget classification	Položka / Item	2018			Špecifikácia položky / Item specification	2019			Špecifikácia položky / Item specification	2020			Špecifikácia položky / Item specification
		Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:		
			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	
600	Bežné výdavky / Current expenditure												
610 000	Mzdy / Payroll	3 000,00 €	0,00 €	3 000,00 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.	9 163,57 €	0,00 €	9 163,57 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.	9 163,57 €	0,00 €	9 163,57 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions	1 056,00 €	0,00 €	1 056,00 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.	3 225,58 €	0,00 €	3 225,58 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.	3 225,57 €	0,00 €	3 225,57 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.
	Osobné výdavky spolu / Personnel expenses	4 056,00 €	0,00 €	4 056,00 €		12 389,15 €	0,00 €	12 389,15 €		12 389,14 €	0,00 €	12 389,14 €	
631	Cestovné náhrady / Travel expenses												
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic	0,00 €	0,00 €	0,00 €		300,00 €	300,00 €	0,00 €	Propagácia projektu na domácej vedeckej konferencii/odbornom podujatí (1 tuzemská pracovná cesta vrátane registračného poplatku, 1 riešiteľ, napr. Onkogynekologický kongres, Spoločná konferencia ČGPS ČLS JEP a SGPS SLS). / Promotion of the project at national scientific conference/expert event (1 domestic work trip, including registration fee, 1 participant, e.g. Oncogynecological congress, Joint conference of ČGPS ČLS JEP and SGPS SLS).	600,00 €	600,00 €	0,00 €	Prezentácia výsledkov projektu na domácej vedeckej konferencii/odbornom podujatí/verejnóm podujatí pre laickú verejnosť (2 tuzemské pracovné cesty - 2x300EUR vrátane registračného poplatku, 1 riešiteľ, napr. Onkogynekologický kongres, Spoločná konferencia ČGPS ČLS JEP a SGPS SLS) / Presentation of the results of the project at national scientific conference/expert event/public event (2 domestic work trips, including registration fee, 2x300EUR, 1 participant, e.g. Oncogynecological congress, Joint conference of ČGPS ČLS JEP and SGPS SLS).

631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		3 600,00 €	3 600,00 €	0,00 €	Prezentácia výsledkov projektu na zahraničných vedeckých konferenciách a odborných podujatiach, registračné poplatky (2 zahraničné pracovné cesty - 2x1800 EUR, napr. European Atherosclerosis Society Congress, European Society for Hypertension Congress) / Presentation of the results of the project at foreign scientific conference/expert event, registration fees (2 foreign work trips, 2x1800EUR, e.g. European Atherosclerosis Society Congress, European Society for Hypertension Congress).
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications												
632 001	Energie / Energy	700,00 €	700,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.
633	Materiál / Material												
633 004	Prevádzkové stroje a zariadenia / Operating machines and equipment	4 310,00 €	4 310,00 €	0,00 €	Digitálny kapilaroskop (1690 EUR). Diagnostický prístroj na POC Testovanie zrážanlivosti krvi (930 EUR). Počítačový EKG systém (1690 EUR). / Digital capillaroscope (1690 EUR). POCT diagnostic device for blood coagulation test (930 EUR). Computer ECG system (1690 EUR).	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 006	Všeobecný materiál / General material	11 400,00 €	11 400,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na záložné médiá (flashdisky, SSD); tonery, papier a ostatný kancelársky materiál, špeciálny zdravotnícky spotrebný materiál na odber a spracovanie vzoriek venóznej krvi, základné stanovenie koagulačných parametrov, lipidového profilu a glykémie, vyšetrenie kardiovaskulárneho systému, stanovenie charakteristík autonómnej regulácie (70 vyšetrení), manžety na kontinuálne monitorovanie tlaku krvi k prístroju Finometer (podliehajúce opotrebeniu), veľkosť S a M, spolu 2 ks, senzory na snímanie autonómnych parametrov (elektrodermálna aktivita, teplota kože) k prístroju Thought Technology (spolu 3 ks), reagencie k analýze krvného obrazu. / Expenditures for backup media (flashdisc, SSD); toners, paper, and other office material, special healthcare consumables for collection and processing of venous blood samples, basic analysis of coagulation parameters, lipid profile, glycaemia, examination of cardiovascular system, assesment of autonomic regulation parameters (70 examinations), cuffs for continuous blood pressure monitoring using Finometer device (with wear and tear damage), size S and M, together 2 cuffs, sensors for recording of autonomic parameters (electrodermal activity, skin temperature) for Thought Technology device (together 3 pcs), reagents for blood count analysis.	16 390,00 €	16 390,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na tonery, papier a ostatný kancelársky materiál, špeciálny zdravotnícky spotrebný materiál na odber a spracovanie vzoriek venóznej krvi, základné stanovenie koagulačných parametrov, lipidového profilu a glykémie, vyšetrenie kardiovaskulárneho systému, stanovenie charakteristík autonómnej regulácie (50 vyšetrení), manžety na kontinuálne monitorovanie tlaku krvi k prístroju Finometer (podliehajúce opotrebeniu), veľkosť S a M, spolu 2 ks, chemikálie/kity na stanovenie biochemických parametrov zo vzoriek plazmy, reagencie k analýze krvného obrazu, ELISA kity a iné chemikálie na stanovenie regulačných faktorov a mediátorov súvisiacich s aterosklerotickým procesom. / Expenditures for toners, paper, and other office material, special healthcare consumables for collection and processing of venous blood samples, basic analysis of coagulation parameters, lipid profile, glycaemia, examination of cardiovascular system, assesment of autonomic regulation parameters (50 examinations), cuffs for continuous blood pressure monitoring using Finometer device (with wear and tear damage), size S and M, together 2 cuffs, reagents for blood count analysis, ELISA kits, and other chemicals for the assessment of regulatory factors and mediators related to atherosclerotic process.	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na tonery, papier a ostatný kancelársky materiál, ELISA kity a iné chemikálie na stanovenie regulačných faktorov a mediátorov súvisiacich s aterosklerotickým procesom. / Expenditures for toners, paper, and other office material, ELISA kits, and other chemicals for the assessment of regulatory factors and mediators related to atherosclerotic process.
633 009	Literatúra / Literature	800,00 €	800,00 €	0,00 €	Odborná literatúra k problematike včasnej diagnostiky subklinických aterosklerotických zmien, autonómnej regulácie, HPV infekcie, zmien krčka maternice a súvisiacich diagnostických metód. / Specialised literature on the issues of early diagnostic of subclinical atherosclerotic changes, autonomic regulation, HPV infection, changes of the cervix uteri and associated diagnostic methods.	500,00 €	500,00 €	0,00 €	Odborná literatúra k problematike včasnej diagnostiky subklinických aterosklerotických zmien, autonómnej regulácie, HPV infekcie, zmien krčka maternice a súvisiacich diagnostických metód. / Specialised literature on the issues of early diagnostic of subclinical atherosclerotic changes, autonomic regulation, HPV infection, changes of the cervix uteri and associated diagnostic methods.	0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 010	Pracovné odevy, obuv a pracovné pomôcky / Occupational clothing, footwear and protection equipment	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Ochranné pomôcky pre prácu s krvnými vzorkami a chemikáliami. / Protective aids for working with blood samples and chemicals.	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Ochranné pomôcky pre prácu s krvnými vzorkami a chemikáliami. / Protective aids for working with blood samples and chemicals.	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Ochranné pomôcky pre prácu s krvnými vzorkami a chemikáliami. / Protective aids for working with blood samples and chemicals.
633 013	Softvér / Software	1 700,00 €	1 700,00 €	0,00 €	Softvér na vyhodnocovanie EKG záznamov. / Ecg recordings analytic software.	2 390,00 €	2 390,00 €	0,00 €	Analytický softvér na hodnotenie biosignálov autonómneho nervového systému a ich vzájomných interakcií. / Analytic software for evaluation of the biosignals of autonomic nervous system and their mutual interactions.	2 390,00 €	2 390,00 €	0,00 €	Doplnenie analytických modulov k softvéru na hodnotenie biosignálov autonómneho nervového systému a ich vzájomných interakcií, podľa špecifických potrieb projektu. / Completion of the analytic modules for analytic software for evaluation of the biosignals of autonomic nervous system and their mutual interactions, according to the project specifics.

635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control												
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Pravidelná údržba a kalibrácia analytických prístrojov. / Regular maintenance and calibration of the analytic devices.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Pravidelná údržba a kalibrácia analytických prístrojov. / Regular maintenance and calibration of the analytic devices.
637	Služby / Services												
637 003	Propagácia / Promotional activities	300,00 €	300,00 €	0,00 €	Ide o náklady na prípravu, tlač a distribúcia informačných a propagačných materiálov. / Expenditures for preparation, print, and distribution of informative and promotional materials.	300,00 €	300,00 €	0,00 €	Ide o náklady na prípravu, tlač a distribúcia informačných a propagačných materiálov. / Expenditures for preparation, print, and distribution of informative and promotional materials.	0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 004	Všeobecné služby / Universal services	1 400,00 €	1 400,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na nákup stravných poukážok pre dobrovoľníčky - účastníčky štúdie za účelom kompenzácie nákladov spojených s účasťou na štúdiu (70 x 20 EUR). / Expenditures for the purchase of meal vouchers for the volunteers - study participants to compensate the expenditures associated with participating on the study (70 x 20 EUR).	1 900,00 €	1 900,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na nákup stravných poukážok pre dobrovoľníčky - účastníčky štúdie za účelom kompenzácie nákladov spojených s účasťou na štúdiu (50 x 20 EUR) a na analýzu biochemických parametrov, ktoré nie sú dostupné na riešiteľskom pracovisku, zo vzoriek plazmy v externom laboratóriu (900 Eur). / Expenditures for the purchase of meal vouchers for the volunteers - study participants to compensate the expenditures associated with participating on the study (50 x 20 EUR), analysis of the biochemical parameters which are not available at the participating workplace, from the plasma sample at the external laboratory (900 Eur).	3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €	Ide o výdavky na disemináciu výsledkov - publikačné poplatky a na analýzy biochemických parametrov, ktoré nie sú dostupné na riešiteľskom pracovisku, zo vzoriek plazmy v externom laboratóriu. / Expenditures for the dissemination of the results – publication fees, and analysis of the biochemical parameters which are not available at the participating workplace, from the plasma sample at the external laboratory.
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	20 710,00 €	20 710,00 €	0,00 €		23 880,00 €	23 880,00 €	0,00 €		22 690,00 €	22 690,00 €	0,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	24 766,00 €	20 710,00 €	4 056,00 €		36 269,15 €	23 880,00 €	12 389,15 €		35 079,14 €	22 690,00 €	12 389,14 €	

INFO:

Z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom možno použiť na zabezpečenie služieb maximálne 20 %

Z dotácie poskytovateľa možno použiť na režijné náklady maximálne 7 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom

Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.