

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „**Udział angiotensyny II i receptora AT1 w regulacji krążeniowo-oddechowej u szczurów normo- i hipertensyjnych**”

2. Czas trwania projektu: **01.02.2020- 31.01.2022**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **angiotensyna II, chemoreceptory, układ krążenia, układ oddechowy, nadciśnienie tętnicze**

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) **A**

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Celem doświadczenia jest zbadanie udziału angiotensyny II i jej receptora AT1 w odruchu z chemoreceptorów kłębków szyjnych u szczurów SHR z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym i porównanie z odpowiedzią u normotensyjnych zwierząt szczepu WKY. W badaniu są planowane trzy procedury, w których zbadane zostaną: 1) odpowiedzi krążeniowo-oddechowej w zależności od dawki angiotensyny II i blokowania jej receptora, 2) różnice w odpowiedziach krążeniowo-oddechowych pomiędzy szczurami normo- i hipertensyjnymi, 3) w jakim stopniu obserwowane odpowiedzi zależą od kłębków szyjnych, 4) czy angiotensyna II wpływa na regulację krążeniowo-oddechową przez receptory AT1 w kłębkach szyjnych.

Planowana dotkliwość badania jest w kategorii procedur umiarkowanych. Z wyjątkiem pomiaru ciśnienia tętniczego na tętnicy ogonowej, wszystkie czynności zabiegowe prowadzone są w znieczuleniu ogólnym, bez odzyskania przytomności przez zwierzę. Umożliwi to jednoczasową rejestrację wielu parametrów fizjologicznych, z drugiej ogranicza dyskomfort i doznania bólowe zwierząt związane z zabiegami chirurgicznymi, które mogą wystąpić w okresie rekonwalescencji zwierzęcia po zabiegu.

Zaburzone działanie odruchów krążeniowo-oddechowych wywoływanych z chemoreceptorów kłębków szyjnych jest jednym z istotnych mechanizmów biorących udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Angiotensyna II przez swoje receptory AT1 powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Nasilony odruch z chemoreceptorów oraz zwiększona aktywność angiotensyny II występują w nadciśnieniu tętniczym. Planowane badanie pozwoli lepiej poznać rolę angiotensyny i jej receptora AT1 w regulacji odruchu z chemoreceptorów obwodowych w warunkach nadciśnienia tętniczego. Ustalenie, czy angiotensyna II bierze udział w regulacji odruchu z chemoreceptorów tętniczych może w przyszłości umożliwić opracowanie nowych koncepcji leczenia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Planowane jest wykorzystanie 33 szczurów wędrownych płci męskiej szczepu WKY (szczury Wistar Kyoto, będące normotensyjną kontrolą dla szczurów SHR) (WKY/Clzd) oraz 33 szczurów wędrownych płci męskiej ze spontanicznym nadciśnieniem tętniczym, szczepu SHR (SHR/Clzd) w wieku 12-16 tygodni.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: EBSCO; PubMed, GoogleScholar; Science Direct i Web of Science (JCR).

Wykorzystałem słowa kluczowe: angiotensin, AT1 receptor, losartan, chemoreflex, ventilation, blood pressure, carotid body, arterial hypertension, resistant hypertension.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że obecnie nie ma dostępnych danych mówiących o wpływie wazopresyny i udziału jej receptorów w regulacji odruchu z chemoreceptorów obwodowych.

Zasada zastąpienia:

Na podstawie literatury stwierdzam, że najbardziej adekwatnym modelem doświadczalnym, wykorzystywany w badaniach dotyczących badanego problemu są normotensyjne szczury szczepu WKY i hipertensyjne szczury szczepu SHR.

Głównym celem przedłożonego projektu jest ilościowa ocena wpływu angiotensyny na odruch z chemoreceptorów tętniczych i porównanie tego wpływu u zwierząt normo- i hipertensyjnych. Dla ilościowej oceny odruchu z chemoreceptorów tętniczych stosowane są dwa podejścia metodyczne: pierwsze - oparte na pomiarze wentylacji płuc i parametrów hemodynamicznych; drugie - oparte na analizie aktywności bioelektrycznej eferentnych włókien układu współczulnego i nerwu przeponowego. W naszym doświadczeniu łączymy oba podejścia metodyczne. Dla osiągnięcia celów przedłożonego projektu nie istnieją alternatywne metody oparte o hodowle komórkowe czy też modele matematyczne. Nawet gdyby dostępne były linie komórek chemoreceptyjnych – w rzeczywistości nie podjęto prób ich hodowli – to i tak niemożliwym byłoby przeniesienie zmian wewnątrzkomórkowych na efekty odruchowe obejmujące zarówno układ krążenia jak i układ oddechowy.

Trzeba podkreślić, że szczury są obecnie podstawowym modelem badania złożonych mechanizmów regulacji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Metody hodowli komórkowych, symulacje komputerowe czy badania in vitro są komplementarne i dostarczają dodatkowych informacji, nie są jednak w stanie zastąpić badań, w których wykorzystuje się żywe zwierzęta w celu poznania mechanizmów regulujących procesy fizjologiczne, szczególnie w warunkach badania reakcji odruchowych i ich regulacji.

Zasada ograniczenia:

W badaniu zaplanowano najmniejszą liczebność grup umożliwiającą wiarygodną analizę statystyczną uzyskanych wyników. Liczebność grup ustalona została w oparciu o prawidłowości statystyczne

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

uwzględniające niezbędną ilość zwierząt dla uzyskania odpowiedniej mocy testów statystycznych.

Zasada udoskonalenia:

Wszystkie zabiegi i inwazyjne pomiary przeprowadzone będą w znieczuleniu ogólnym, co ograniczy stres i dyskomfort użytych w niej zwierząt. W badaniu planowane jest zastosowanie znieczulenia ogólnego o wielogodzinnym czasie trwania. Oprócz monitorowania skuteczności znieczulenia poprzez ocenę zniesienia odruchów obronnych (unikania na bodziec bólowy, odruch rogówkowy), w trakcie przeprowadzania procedury stale będą monitorowane parametry życiowe, takie jak ciśnienie krwi, częstość serca, wentylacja płuc, które umożliwiają wczesne wykrycie somatycznych objawów bólu i szybką reakcję eksperymentatora. Wszystkie czynności przeprowadzane będą w przystosowanych do tego warunkach i wykonywane przez osoby z wieloletnim doświadczeniem. Hodowla zwierząt prowadzona jest w sposób odpowiedni przez doświadczony personel w uprawnionym do prowadzenia hodowli w Centralnym Laboratorium Zwierząt Doświadczalnych mieszczącym się w Centrum Badań Przedklinicznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zwierzęta trzymane są w sposób zapewniający ich dobrostan.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.