

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: **Porównanie skuteczności chymostatyny, atrasertanu i artrasertanu z losartanem w leczeniu nadciśnienia tętniczego u szczurów SHR**

2. Czas trwania projektu **3 lata (1-09-2018 r. do 1-09-2021 r.)**

Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **nadciśnienie tętnicze, endotelina, chymaza, atrasentan, SHR**

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

## **A. Badania podstawowe**

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.

Przez lata rozwinięto wiele strategii leczenia nadciśnienia tętniczego, które koncentrowały się przede wszystkim na hamowaniu syntezy naczyniokurczącej angiotensyny II lub/i blokowaniu jej receptorów, podawaniu diuretyków, także na blokowaniu kanałów wapniowych czy receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Wciąż poszukuje się nowych leków. Nasze badania koncentrują się na poszukiwaniu nowych strategii

leczenia w tym hamowania tkankowego szklaku renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz blokowania receptorów endoteliny.

Jedną z ważniejszych substancji regulujących ciśnienie krwi poprzez wpływ na napięcie naczyń oraz transport nerkowy jest angiotensyna II (Ang II) powstająca w układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, ang. renin angiotensin aldosterone system). Nadmierna aktywność RAAS to kluczowe ogniwo w patogenezie wielu form nadciśnienia. Powszechnie uznaje się, że konwertaza angiotensyny (ACE, ang. angiotensin-converting enzyme), katalizuje przemianę Ang I w silnie naczyniokurczącą Ang II. Często jednak Ang II powstaje w ustroju pomimo hamowania ACE. Najnowsze badania wskazują, że znaczącą rolę w przekształcaniu Ang I w Ang II mogą mieć inne enzymy niż ACE, np. chymaza. O ile za poziom krążącej Ang II odpowiada przede wszystkim ACE o tyle w tkankowych systemach lokalnych współdziałają oba enzymy. Co ważne, chymaza odpowiada również za przekształcenie tzw. big-endoteliny w aktywną biologicznie endotelinę I.

We wcześniejszych doświadczeniach ostrych, w których stosowaliśmy chymostatynę (inhibitor chymazy) wykazaliśmy, że chymaza moduluje ciśnienie krwi, krążenie obwodowe i czynność nerek. Z kolei endotelina-1 wytwarzana przez śródbłonek i komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych między innymi w nerkach działa silnie naczyniokurcząco prowadząc do wzrostu nerkowego oporu naczyniowego, obniżenia przepływu krwi i w konsekwencji obniżenia filtracji kłębuszkowej.

Planowane doświadczenia będą wykonywane na samcach szczurów SHR (spontaneously hypertensive rat), które są modelem nadciśnienia neurogennego. Szczurom w fazie utrwalonego nadciśnienia zostanie podana w wodzie do picia chymostatyna (inhibitor osocznego RAA), atrasentan (bloker receptorów ETA), atrasentan jednocześnie z losartanem (inhibitor receptora AT1 dla Ang II). Kontrolę będą stanowiły szczury pijące wodę, tj. rozpuszczalnik podawanych substancji. Przez cały czas doświadczenia będzie monitorowane całodobowo ciśnienie krwi tętniczej za pomocą systemu telemetrycznego. Raz w tygodniu szczury będą umieszczane w klatkach metabolicznych na 24-godzinną obserwację w celu dokonania dobowego bilansu płynów (spożycie wody i diureza), pomiaru spożycia paszy i wydalanego kału oraz tempa wydalania sodu. Po wyjęciu z klatek pobierana będzie krew z żyły ogonowej. Po doświadczeniu zwierzęta zostaną uśmiercone przez przedawkowanie narkozy, po czym zostaną pobrane narządy do pomiarów morfometrycznych (serce, nerki, fragmentu aorty).

Badania te pozwolą ocenić czy i w jakim stopniu chymaza, endotelina-1 i angiotensyna II biorą udział w rozwoju przewlekłej niewydolności nerek i związanymi z nią niekorzystnymi zmianami ciśnienia krwi i progresją uszkodzenia nerek. Ważne jest również wykazanie czy blokowanie chymazy i

receptorów ET-1 może skutecznie zapobiegać tym niekorzystnym zmianom i czy w przyszłości może posłużyć jako terapia ochraniająca nerki.

Zastosowane procedury badawcze mają dotkliwość umiarkowaną.

## 6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

40 szczurów SHR (Spontaneously hypertensive rats)

## 7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA<sup>1</sup>

W niniejszym Projekcie z zakresu fizjologii integracyjnej, nie jest możliwe zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów badawczych bez wykorzystania zwierząt. W planowanych doświadczeniach zakłada się użycie szczurów SHR, które są bardzo dobrym modelem nadciśnienia, o szerokim podłożu patologicznym, co zbliża je do równie złożonej i słabo poznanej etiologii nadciśnienia u ludzi. Opisywane są u nich zarówno zmiany w naczyniach krwionośnych wyprzedzające wzrost ciśnienia, jak i zmiany wtórne do wzrostu ciśnienia. Ponadto SHR między innymi mają podwyższony poziom endoteliny.

Podczas planowanych doświadczeń będziemy badać wzajemne zależności i korelacje pomiędzy układami wydalniczym a układem krążenia zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu *in vivo*, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach.

---

<sup>1</sup> Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

Liczba zaplanowanych do wykorzystania w Projekcie zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów i jednocześnie zgromadzone przez lata doświadczenie pozwala stwierdzić, że ta liczebność jest wystarczająca do osiągnięcia statystycznego znaczenia uzyskanych wyników. Mniejsza grupa zwierząt nie dałaby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być potraktowana jako reduction – zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia.

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały dobrane tak, aby wyeliminować lub ograniczyć do minimum ból, cierpienie i dystres.

Wszystkie procedury mogące powodować u zwierząt ból będą przeprowadzone w osłonie przeciwbólowej. Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej. Zabiegi te pozostają zgodne z ideą – udoskonalenia poprzez redukcję bólu i cierpienia odczuwanego przez zwierzęta.

Wszystkie osoby przeprowadzające doświadczenia, wykonujące procedury posiadają szkolenia wymagane Ustawą z dnia 15 stycznia 2015 oraz wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi, zatem są w stanie sprawnie ocenić stan zwierząt oraz zapewnić im właściwą opiekę.

Wyniki przedstawionego projektu powinny pozwolić na lepsze zrozumienie patomechanizmów nadciśnienia tętniczego i kluczowej roli nerek w tym procesie.

Źródło: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133] [134] [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157] [158] [159] [160] [161] [162] [163] [164] [165] [166] [167] [168] [169] [170] [171] [172] [173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182] [183] [184] [185] [186] [187] [188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197] [198] [199] [200] [201] [202] [203] [204] [205] [206] [207] [208] [209] [210] [211] [212] [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221] [222] [223] [224] [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244] [245] [246] [247] [248] [249] [250] [251] [252] [253] [254] [255] [256] [257] [258] [259] [260] [261] [262] [263] [264] [265] [266] [267] [268] [269] [270] [271] [272] [273] [274] [275] [276] [277] [278] [279] [280] [281] [282] [283] [284] [285] [286] [287] [288] [289] [290] [291] [292] [293] [294] [295] [296] [297] [298] [299] [300] [301] [302] [303] [304] [305] [306] [307] [308] [309] [310] [311] [312] [313] [314] [315] [316] [317] [318] [319] [320] [321] [322] [323] [324] [325] [326] [327] [328] [329] [330] [331] [332] [333] [334] [335] [336] [337] [338] [339] [340] [341] [342] [343] [344] [345] [346] [347] [348] [349] [350] [351] [352] [353] [354] [355] [356] [357] [358] [359] [360] [361] [362] [363] [364] [365] [366] [367] [368] [369] [370] [371] [372] [373] [374] [375] [376] [377] [378] [379] [380] [381] [382] [383] [384] [385] [386] [387] [388] [389] [390] [391] [392] [393] [394] [395] [396] [397] [398] [399] [400] [401] [402] [403] [404] [405] [406] [407] [408] [409] [410] [411] [412] [413] [414] [415] [416] [417] [418] [419] [420] [421] [422] [423] [424] [425] [426] [427] [428] [429] [430] [431] [432] [433] [434] [435] [436] [437] [438] [439] [440] [441] [442] [443] [444] [445] [446] [447] [448] [449] [450] [451] [452] [453] [454] [455] [456] [457] [458] [459] [460] [461] [462] [463] [464] [465] [466] [467] [468] [469] [470] [471] [472] [473] [474] [475] [476] [477] [478] [479] [480] [481] [482] [483] [484] [485] [486] [487] [488] [489] [490] [491] [492] [493] [494] [495] [496] [497] [498] [499] [500] [501] [502] [503] [504] [505] [506] [507] [508] [509] [510] [511] [512] [513] [514] [515] [516] [517] [518] [519] [520] [521] [522] [523] [524] [525] [526] [527] [528] [529] [530] [531] [532] [533] [534] [535] [536] [537] [538] [539] [540] [541] [542] [543] [544] [545] [546] [547] [548] [549] [550] [551] [552] [553] [554] [555] [556] [557] [558] [559] [560] [561] [562] [563] [564] [565] [566] [567] [568] [569] [570] [571] [572] [573] [574] [575] [576] [577] [578] [579] [580] [581] [582] [583] [584] [585] [586] [587] [588] [589] [590] [591] [592] [593] [594] [595] [596] [597] [598] [599] [600] [601] [602] [603] [604] [605] [606] [607] [608] [609] [610] [611] [612] [613] [614] [615] [616] [617] [618] [619] [620] [621] [622] [623] [624] [625] [626] [627] [628] [629] [630] [631] [632] [633] [634] [635] [636] [637] [638] [639] [640] [641] [642] [643] [644] [645] [646] [647] [648] [649] [650] [651] [652] [653] [654] [655] [656] [657] [658] [659] [660] [661] [662] [663] [664] [665] [666] [667] [668] [669] [670] [671] [672] [673] [674] [675] [676] [677] [678] [679] [680] [681] [682] [683] [684] [685] [686] [687] [688] [689] [690] [691] [692] [693] [694] [695] [696] [697] [698] [699] [700] [701] [702] [703] [704] [705] [706] [707] [708] [709] [710] [711] [712] [713] [714] [715] [716] [717] [718] [719] [720] [721] [722] [723] [724] [725] [726] [727] [728] [729] [730] [731] [732] [733] [734] [735] [736] [737] [738] [739] [740] [741] [742] [743] [744] [745] [746] [747] [748] [749] [750] [751] [752] [753] [754] [755] [756] [757] [758] [759] [760] [761] [762] [763] [764] [765] [766] [767] [768] [769] [770] [771] [772] [773] [774] [775] [776] [777] [778] [779] [780] [781] [782] [783] [784] [785] [786] [787] [788] [789] [790] [791] [792] [793] [794] [795] [796] [797] [798] [799] [800] [801] [802] [803] [804] [805] [806] [807] [808] [809] [810] [811] [812] [813] [814] [815] [816] [817] [818] [819] [820] [821] [822] [823] [824] [825] [826] [827] [828] [829] [830] [831] [832] [833] [834] [835] [836] [837] [838] [839] [840] [841] [842] [843] [844] [845] [846] [847] [848] [849] [850] [851] [852] [853] [854] [855] [856] [857] [858] [859] [860] [861] [862] [863] [864] [865] [866] [867] [868] [869] [870] [871] [872] [873] [874] [875] [876] [877] [878] [879] [880] [881] [882] [883] [884] [885] [886] [887] [888] [889] [890] [891] [892] [893] [894] [895] [896] [897] [898] [899] [900] [901] [902] [903] [904] [905] [906] [907] [908] [909] [910] [911] [912] [913] [914] [915] [916] [917] [918] [919] [920] [921] [922] [923] [924] [925] [926] [927] [928] [929] [930] [931] [932] [933] [934] [935] [936] [937] [938] [939] [940] [941] [942] [943] [944] [945] [946] [947] [948] [949] [950] [951] [952] [953] [954] [955] [956] [957] [958] [959] [960] [961] [962] [963] [964] [965] [966] [967] [968] [969] [970] [971] [972] [973] [974] [975] [976] [977] [978] [979] [980] [981] [982] [983] [984] [985] [986] [987] [988] [989] [990] [991] [992] [993] [994] [995] [996] [997] [998] [999] [1000] [1001] [1002] [1003] [1004] [1005] [1006] [1007] [1008] [1009] [1010] [1011] [1012] [1013] [1014] [1015] [1016] [1017] [1018] [1019] [1020] [1021] [1022] [1023] [1024] [1025] [1026] [1027] [1028] [1029] [1030] [1031] [1032] [1033] [1034] [1035] [1036] [1037] [1038] [1039] [1040] [1041] [1042] [1043] [1044] [1045] [1046] [1047] [1048] [1049] [1050] [1051] [1052] [1053] [1054] [1055] [1056] [1057] [1058] [1059] [1060] [1061] [1062] [1063] [1064] [1065] [1066] [1067] [1068] [1069] [1070] [1071] [1072] [1073] [1074] [1075] [1076] [1077] [1078] [1079] [1080] [1081] [1082] [1083] [1084] [1085] [1086] [1087] [1088] [1089] [1090] [1091] [1092] [1093] [1094] [1095] [1096] [1097] [1098] [1099] [1100] [1101] [1102] [1103] [1104] [1105] [1106] [1107] [1108] [1109] [1110] [1111] [1112] [1113] [1114] [1115] [1116] [1117] [1118] [1119] [1120] [1121] [1122] [1123] [1124] [1125] [1126] [1127] [1128] [1129] [1130] [1131] [1132] [1133] [1134] [1135] [1136] [1137] [1138] [1139] [1140] [1141] [1142] [1143] [1144] [1145] [1146] [1147] [1148] [1149] [1150] [1151] [1152] [1153] [1154] [1155] [1156] [1157] [1158] [1159] [1160] [1161] [1162] [1163] [1164] [1165] [1166] [1167] [1168] [1169] [1170] [1171] [1172] [1173] [1174] [1175] [1176] [1177] [1178] [1179] [1180] [1181] [1182] [1183] [1184] [1185] [1186] [1187] [1188] [1189] [1190] [1191] [1192] [1193] [1194] [1195] [1196] [1197] [1198] [1199] [1200] [1201] [1202] [1203] [1204] [1205] [1206] [1207] [1208] [1209] [1210] [1211] [1212] [1213] [1214] [1215] [1216] [1217] [1218] [1219] [1220] [1221] [1222] [1223] [1224] [1225] [1226] [1227] [1228] [1229] [1230] [1231] [1232] [1233] [1234] [1235] [1236] [1237] [1238] [1239] [1240] [1241] [1242] [1243] [1244] [1245] [1246] [1247] [1248] [1249] [1250] [1251] [1252] [1253] [1254] [1255] [1256] [1257] [1258] [1259] [1260] [1261] [1262] [1263] [1264] [1265] [1266] [1267] [1268] [1269] [1270] [1271] [1272] [1273] [1274] [1275] [1276] [1277] [1278] [1279] [1280] [1281] [1282] [1283] [1284] [1285] [1286] [1287] [1288] [1289] [1290] [1291] [1292] [1293] [1294] [1295] [1296] [1297] [1298] [1299] [1300] [1301] [1302] [1303] [1304] [1305] [1306] [1307] [1308] [1309] [1310] [1311] [1312] [1313] [1314] [1315] [1316] [1317] [1318] [1319] [1320] [1321] [1322] [1323] [1324] [1325] [1326] [1327] [1328] [1329] [1330] [1331] [1332] [1333] [1334] [1335] [1336] [1337] [1338] [1339] [1340] [1341] [1342] [1343] [1344] [1345] [1346] [1347] [1348] [1349] [1350] [1351] [1352] [1353] [1354] [1355] [1356] [1357] [1358] [1359] [1360] [1361] [1362] [1363] [1364] [1365] [1366] [1367] [1368] [1369] [1370] [1371] [1372] [1373] [1374] [1375] [1376] [1377] [1378] [1379] [1380] [1381] [1382] [1383] [1384] [1385] [1386] [1387] [1388] [1389] [1390] [1391] [1392] [1393] [1394] [1395] [1396] [1397] [1398] [1399] [1400] [1401] [1402] [1403] [1404] [1405] [1406] [1407] [1408] [1409] [1410] [1411] [1412] [1413] [1414] [1415] [1416] [1417] [1418] [1419] [1420] [1421] [1422] [1423] [1424] [1425] [1426] [1427] [1428] [1429] [1430] [1431] [1432] [1433] [1434] [1435] [1436] [1437] [1438] [1439] [1440] [1441] [1442] [1443] [1444] [1445] [1446] [1447] [1448] [1449] [1450] [1451] [1452] [1453] [1454] [1455] [1456] [1457] [1458] [1459] [1460] [1461] [1462] [1463] [1464] [1465] [1466] [1467] [1468] [1469] [1470] [1471] [1472] [1473] [1474] [1475] [1476] [1477] [1478] [1479] [1480] [1481] [1482] [1483] [1484] [1485] [1486] [1487] [1488] [1489] [1490] [1491] [1492] [1493] [1494] [1495] [1496] [1497] [1498] [1499] [1500] [1501] [1502] [1503] [1504] [1505] [1506] [1507] [1508] [1509] [1510] [1511] [1512] [1513] [1514] [1515] [1516] [1517] [1518] [1519] [1520] [1521] [1522] [1523] [1524] [1525] [1526] [1527] [1528] [1529] [1530] [1531] [1532] [1533] [1534] [1535] [1536] [1537] [1538] [1539] [1540] [1541] [1542] [1543] [1544] [1545] [1546] [1547] [1548] [1549] [1550] [1551] [1552] [1553] [1554] [1555] [1556] [1557] [1558] [1559] [1560] [1561] [1562] [1563] [1564] [1565] [1566] [1567] [1568] [1569] [1570] [1571] [1572] [1573] [1574] [1575] [1576] [1577] [1578] [1579] [1580] [1581] [1582] [1583] [1584] [1585] [1586] [1587] [1588] [1589] [1590] [1591] [1592] [1593] [1594] [1595] [1596] [1597] [1598] [1599] [1600] [1601] [1602] [1603] [1604] [1605] [1606] [1607] [1608] [1609] [1610] [1611] [1612] [1613] [1614] [1615] [1616] [1617] [1618] [1619] [1620] [1621] [1622] [1623] [1624] [1625] [1626] [1627] [1628] [1629] [1630] [1631] [1632] [1633] [1634] [1635] [1636] [1637] [1638] [1639] [1640] [1641] [1642] [1643] [1644] [1645] [1646] [1647] [1648] [1649] [1650] [1651] [1652] [1653] [1654] [1655] [1656] [1657] [1658] [1659] [1660] [1661] [1662] [1663] [1664] [1665] [1666] [1667] [1668] [1669] [1670] [1671] [1672] [1673] [1674] [1675] [1676] [1677] [1678] [1679] [1680] [1681] [1682] [1683] [1684] [1685] [1686] [1687] [1688] [1689] [1690] [1691] [1692] [1693] [1694] [1695] [1696] [1697] [1698] [1699] [1700] [1701] [1702] [1703] [1704] [1705] [1706] [1707] [1708] [1709] [1710] [1711] [1712] [1713] [1714] [1715] [1716] [1717] [1718] [1719] [1720] [1721] [1722] [1723] [1724] [1725] [1726] [1727] [1728] [1729] [1730] [1731] [1732] [1733] [1734] [1735] [1736] [1737] [1738] [1739] [1740] [1741] [1742] [1743] [1744] [1745] [1746] [1747] [1748] [1749] [1750] [1751] [1752] [1753] [1754] [1755] [1756] [1757] [1758] [1759] [1760] [1761] [1762] [1763] [1764] [1765] [1766] [1767] [1768] [1769] [1770] [1771] [1772] [1773] [1774] [1775] [1776] [1777] [1778] [1779] [1780] [1781] [1782] [1783] [1784] [1785] [1786] [1787] [1788] [1789] [1790] [1791] [1792] [1793] [1794] [1795] [1796] [1797] [1798] [1799] [1800] [1801] [1802] [1803] [1804] [1805] [1806] [1807] [1808] [1809] [1810] [1811] [1812] [1813] [1814] [1815] [1816] [1817] [1818] [1819] [1820] [1821] [1822] [1823] [1824] [1825] [1826] [1827] [1828] [1829] [1830] [1831] [1832] [1833] [1834] [1835] [1836] [1837] [1838] [1839] [1840] [1841] [1842] [1843] [1844] [1845] [1846] [1847] [1848] [1849] [1850] [1851] [1852] [1853] [1854] [1855] [1856] [1857] [1858] [1859] [1860] [1861] [1862] [1863] [1864] [1865] [1866] [1867] [1868] [1869] [1870] [1871] [1872] [1873] [1874] [1875] [1876] [1877] [1878] [1879] [1880] [1881] [1882] [1883] [1884] [1885] [1886] [1887] [1888] [1889] [1890] [1891] [1892] [1893] [1894] [1895] [1896] [1897] [1898] [1899] [1900] [1901] [1902] [1903] [1904] [1905] [1906] [1907] [1908] [1909] [1910] [1911] [1912] [1913] [1914] [1915] [1916] [1917] [1918] [1919] [1920] [1921] [1922] [1923] [1924] [1925] [1926] [1927] [1928] [1929] [1930] [1931] [1932] [1933] [1934] [1935] [1936] [1937] [1938] [1939] [1940] [1941] [1942] [1943] [1944] [1945] [1946] [1947] [1948] [1949] [1950] [1951] [1952] [1953] [1954] [1955] [1956] [1957] [1958] [1959] [1960] [1961] [1962] [1963] [1964] [1965] [1966] [1967] [1968] [1969] [1970] [1971] [1972] [1973] [1974] [1975] [1976] [1977] [1978] [1979] [1980] [1981] [1982] [1983] [1984] [1985] [1986] [1987] [1988] [1989] [1990] [1991] [1992] [1993] [1994] [1995] [1996] [1997] [1998] [1999] [2000] [2001] [2002] [2003] [2004] [2005] [2006] [2007] [2008] [2009] [2010] [2011] [2012] [2013] [2014] [2015] [2016] [2017] [2018] [2019] [2020] [2021] [2022] [2023] [2024] [2025] [2026] [2027] [2028] [2029] [2030] [2031] [2032] [2033] [2034] [2035] [2036] [2037] [2038] [2039] [2040] [2041] [2042] [2043] [2044] [2045] [2046] [2047] [2048] [2049] [2050] [2051] [2052] [2053] [2054] [2055] [2056] [2057] [2058] [2059] [2060] [2061] [2062] [2063] [2064] [2065] [2066] [2067] [2068] [2069] [2070] [2071] [2072] [2073] [2074] [2075] [2076] [2077] [2078] [2079] [2080] [2081] [2082] [2083] [2084] [2085] [2086] [2087] [2088] [2089] [2090] [2091] [2092] [2093] [2094] [2095] [2096] [2097] [2098] [2099] [2100] [2101] [2102] [2103] [2104] [2105] [2106] [2107] [2108] [2109] [2110] [2111] [2112] [2113] [2114] [2115] [2116] [2117] [2118] [2119] [2120] [2121] [2122] [2123] [2124] [2125] [2126] [2127] [2128] [2129] [2130] [2131] [2132] [2133] [2134] [2135] [2136] [2137] [2138] [2139] [2140] [2141] [2142] [2143] [2144] [2145] [2146] [2147] [2148] [2149] [2150] [2151] [2152] [21