

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projekt: **Wpływ metabolitów bakterii jelitowych oraz angiotensyny II na regulację ciśnienia wrotnego oraz powikłania sercowo-naczyniowe w modelu marskości wątroby.**

2.Czas trwania projektu 1.10.2016 - 31.12.2021

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **metabolity bakteryjne, marskość wątroby, RAAS**

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.

Badanie pomoże ocenić czy metabolity bakteryjne (H_2S , TMA, indol) oraz leki blokujące powstawanie lub działanie angiotensyny II mogą mieć potencjał terapeutyczny w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem wrotnym oraz powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu marskości wątroby. W Europie 1,8% zgonów jest następstwem marskości wątroby w przebiegu różnych chorób, przy częstotliwości zachorowań 200-300 osób na 100 000 ogółu. Jednocześnie powikłania sercowo-naczyniowe są trzecią najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z marskością, oraz odpowiadają za 21% zgonów pacjentów w ciągu 3 lat od przeszczepu wątroby. Przyczyny rozwoju marskości są wielorakie: czynniki zakaźne (HBV, HCV), metaboliczne (otyłość, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, wysokotłuszczowa dieta, choroby endokrynologiczne), autoimmunologiczne, toksyczne (alkoholizm, zatrucia grzybami). Wykazano, że u chorych z marskością wątroby przepuszczalności jelit dla bakterii oraz ich metabolitów

jest zwiększona. W terapii marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego stosowane są leki regulujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Istnieje wiele wątpliwości co do ich skuteczności, a nawet bezpieczeństwa. Informacje uzyskane w badaniach klinicznych w tym zakresie są ze sobą sprzeczne, przy jednoczesnym braku kompleksowych badań doświadczalnych. Dlatego też w naszych badaniach chcemy sprawdzić działanie tych leków. U zwierząt będzie indukowana marskość za pomocą związku (tioetamidu) podawanego w wodzie do picia przez 18 tygodni. Po okresie indukcji będą poddane znieczuleniu ogólnemu i zostaną wykonane zabiegi chirurgiczne, infuzje badanych związków oraz pomiary hemodynamiczne oraz pobrana krew. Zwierzęta nie będą wyprowadzone z narkozy, lecz po wykonaniu eutanazji zostaną pobrane tkanki do dalszych badań histologicznych i molekularnych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

180 szczurów: samców i samic szczura sprague-dawley (SPDR)

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Replecment – Zastąpienie :

Wybrany model szczura jest modelem optymalnym dla wyżej opisanych badań. Badane procesy fizjologiczne są wypadkową współdziałania wielu narządów, tkanek oraz hormonów dlatego też nie możliwe jest zastosowanie metod alternatywnych tj. hodowle komórkowe, tkankowe. Również istota samych obserwacji jak praca serca, krążenie i ciśnienie krwi, reakcja na wykonywane procedury chirurgiczne oraz podawane leki wymaga badań na żywym zwierzęciu. Nie jest możliwe również zastąpienie opisanego modelu zwierzętami o niższym rozwoju ewolucyjnym ze względu na różnice: anatomiczne dużych naczyń oraz fizjologiczne w reakcjach na podawane substancje, których efekty działania u innych grup organizmów niż ssaki nie mogą być w pełni obiektywne, ze względu na ograniczony stopień ich poznania. Ponadto optymalna jest wielkość zwierząt i możliwość wykonywania zabiegów na naczyniach krwionośnych. Co ważne zespół badawczy ma doświadczenie w pracy ze szczurem wędrownym w zakresie chirurgii naczyniowej co gwarantuje zarówno bezpieczeństwo dla zwierząt zarówno w zakresie anestezji jak i samego zabiegu. Szczur wędrowny jest najczęściej używanym zwierzęciem laboratoryjnym w badaniach z zakresu kardiologii eksperymentalnej, dlatego uzyskane wyniki będzie można łatwo zweryfikować, odnieść do innych badań i wyciągnąć jak najpełniejsze wnioski. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki mogą służyć dalszym badaniom klinicznym pacjentów hepatologicznych i kardiologicznych w kontekście wpływu badanych substancji na patofizjologię i terapię marskości wątroby oraz jej powikłań u ludzi, dlatego konieczny jest model doświadczalny jak najbardziej obiektywny, a uzyskane wyniki będzie można

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

transponować na warunki organizmu człowieka.

Reduction - Ograniczenie:

Przyjęto najmniejszą statystycznie istotną liczebność grup badanych tj. ok. 9 osobników na grupę. Należy podkreślić, że wykonywane zabiegi w minimalnym stopniu stwarzają ryzyko zgonu zwierzęcia, dlatego większe ograniczenie wielkości grup może skutkować w przypadku upadku pojedynczych zwierząt utratą istotności statystycznej w opisanych badaniach, a tym samym nieważność uzyskanych wyników. Należy zaznaczyć, że podjęto działania w celu zabezpieczenia zwierząt w czasie indukcji marskości wątroby, a tym samym zapewnić istotność statystyczną m.in. przez dobór modelu indukcji, wykwalifikowany zespół chirurgiczny.

Refinement - Udoskonalenie:

W celu ograniczenia stresu i cierpienia zwierząt w opisanej procedurze zastosowano indukcję za pomocą tioacetamidu w minimalnej dawce, przez maksymalny czas tj. 18 tygodni. Związek będzie podawany w wodzie do picia aby ograniczyć kontakt zwierząt z człowiekiem. Zwierzęta w czasie eksperymentu będą codziennie dogłądane bez wyjmowania ich z klatek oraz raz w tygodniu ważone i poddawane badaniu klinicznemu: tętno, oddechy, ocena błon śluzowych, bolesność brzucha i wystąpienie wodobrzusza. Zwierzęta do eksperymentu po indukcji marskości wątroby będą znieczulane terminalnie.

