

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu „Wpływ trimetyloglicyny na niewydolność serca i diurezę u szczurów”

2. Czas trwania projektu: 4 lata

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) trimetyloglicyna; betaina; niewydolność serca; osmolity; choroby sercowo-naczyniowe

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.

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze, są jednymi z najczęstszych przyczyn śmierci. Podstawą leczenia tych chorób jest stosowanie leków moczopędnych (diuretycznych). W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie naturalnymi substancjami jako potencjalnie przydatnymi w terapii i prewencji chorób.

Trimetyloglicyna (betaina) obecna jest między innymi w burakach i otrębach. Istnieją doniesienia, że obniżone stężenia betainy we krwi korelują z podwyższonym ciśnieniem tętniczym u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wiadomo również, że betaina jest osmolitem (chroni białka krwi przed działaniem wysokiego ciśnienia hydrostatycznego i osmotycznego, które mogą być podwyższone w niewydolności serca). Aktualnie nie jest wiadome, jak suplementacja betainy wpływa na

niewydolność serca (która może powodować obrzęk płuc i obrzęki obwodowe), ciśnienie tętnicze i diurezę.

Niniejszy projekt obejmuje zbadanie wpływu trimetyloglicyny podanej dożylnie na ciśnienie tętnicze i częstość skurczów serca u zwierząt z normalnym i podwyższonym ciśnieniem oraz na diurezę i ciśnienie w dwóch modelach niewydolności serca. Sprawdzimy także wpływ długotrwałej podskórnej suplementacji betainy na niewydolność serca i bilans wodno-elektrolitowy.

U części zwierząt w trakcie doświadczenia mogą wystąpić objawy niewydolności krążenia (obrzęki, duszność), więc będą one codziennie dogłądane przez osobę wykonującą doświadczenia. Zwierzęta z wszczepioną pompą osmotyczną będą otrzymywały środki przeciwbólowe, by przeciwdziałać ewentualnym bolesnym powikłaniom. Zwierzęta na koniec procedur oraz w razie wystąpienia humanitarnych punktów końcowych będą uśmiercone metodą dyslokacji kręgów w premedykacji.

Proponowane badania poszerzą wiedzę o wpływie zwiększonej podaży trimetyloglicyny na bilans wodno-elektrolitowy zwierzęcia oraz mechanizm jej oddziaływania na układ krążenia. Dodatkowo projekt może wskazać nowe drogi leczenia niewydolności serca, która wiąże się z retencją płynów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Badanie zostanie przeprowadzane na 192 zwierzętach (szczur wędrowny).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy sprawdziłam istniejącą wiedzę na temat wpływu trimetyloglicyny na funkcjonowanie układu sercowo- naczyniowego i wydalniczego oraz metabolizm w następujących bazach danych: Google Scholar, PUBMED, Web of Science. Użyłam następujących słów kluczowych: ^[1]betaine, trimethylglycine, heart failure, cardiovascular disease, osmolyte, diuresis.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

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

- Obniżenie stężenia trimetyloglicyny we krwi koreluje z częstszym występowaniem chorób sercowo- naczyniowych
- Trimetyloglicyna powstaje w nerkach i w wątrobie z cholicy oraz jest pobierana z pokarmem (główne źródła betainy to zboża, szpinak i buraki cukrowe)
- Trimetyloglicyna wykazuje ochronne działanie w stosunku do białek (jako piezolit i osmolit chroni białka przed działaniem wysokiego ciśnienia hydrostatycznego i osmotycznego)

B. Brak jest danych dotyczących:

- Wpływu zwiększonej podaży (drogą podskórną) trimetyloglicyny na funkcjonowanie układu sercowo- naczyniowego oraz bilansu wodno-elektrolitowego zwierzęcia.
- Wpływu zwiększonej podaży trimetyloglicyny na funkcjonowanie układu sercowo- naczyniowego w modelu niewydolności serca takotsubo i niewydolności poantracyklinowej.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A/ Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku

- Roli substancji naturalnie obecnych w pokarmach, w szczególności trimetyloglicyny, w utrzymaniu homeostazy organizmu.
- Roli substancji naturalnie obecnych w pokarmach, w szczególności trimetyloglicyny, w patogenezie chorób sercowo- naczyniowych.

B/ Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

Powstaniu nowej terapii chorób sercowo- naczyniowych takich jak nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca poprzez modyfikację diety wzbogacając ją o trimetyloglicynę.

Replacement – Zastąpienie:

Wybrany model szczura jest modelem najlepszym dla wyżej opisanych badań. Badane zjawiska są wypadkową współdziałania wielu narządów, tkanek oraz hormonów dlatego też niemożliwe jest zastosowanie metod alternatywnych tj. hodowle komórkowe, tkankowe. Również istota samych obserwacji, jak metabolizm podawanego związku oraz wpływ trimetyloglicyny na układ sercowo- naczyniowy i bilans wodno-elektrolitowy wymaga badań na żywym zwierzęciu. Nie jest możliwe zastąpienie opisanego modelu zwierzętami o niższym rozwoju ewolucyjnym ze względu na różnice: anatomiczne układów krążenia i wydalniczego oraz fizjologiczne w reakcjach na podawane substancje, których efekty działania u innych grup organizmów niż ssaki nie mogą być w pełni odnoszone do uzyskiwanych u ludzi. Ponadto optymalna jest wielkość zwierząt i możliwość pobrania wystarczającej ilości moczu, krwi i kału. Co ważne zespół badawczy ma doświadczenie w pracy ze szczurem wędrownym

w zakresie chirurgii naczyniowej co gwarantuje bezpieczeństwo dla zwierząt w czasie anestezji i pobrania krwi. 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 u pacjentów kardiologicznych w kontekście wpływu trimetyloglicyny na patofizjologię nadciśnienia tętniczego oraz niewydolności serca i jej potencjalnego zastosowania w leczeniu tych chorób.

Reduction - Ograniczenie:

Przyjęto najmniejszą statystycznie istotną liczebność grup badanych, osiem (n=8) osobników. Liczba ta została oszacowana za pomocą kalkulatora statystycznego. Należy podkreślić, że wykonywane zabiegi w minimalnym stopniu stwarzają ryzyko zgonu zwierzęcia. Jeszcze większe ograniczenie liczebności grup może skutkować utratą istotności statystycznej w opisanych badaniach.

Refinement - Udoskonalenie:

Zespół badawczy ma duże doświadczenie w pracy ze szczurem wędrownym w zakresie chirurgii naczyniowej co gwarantuje zarówno bezpieczeństwo dla zwierząt w zakresie anestezji jak i samego zabiegu. W celu ograniczenia stresu i cierpienia zwierząt w opisanej procedurze zastosowano pomiary hemodynamiczne (pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna przy użyciu cewników wewnątrznaczyniowych i systemu Biopac) w znieczuleniu ogólnym. Zwierzęta w czasie zabiegów będą poddane znieczuleniu ogólnemu z zastosowaniem analgezji okołooperacyjnej. Należy podkreślić, że dokonywane badania będą również źródłem informacji o dobrostanie zwierząt (tętno, ciśnienie krwi) i umożliwią reagowanie na pojawiające się somatyczne objawy bólu, cierpienia lub stresu u zwierząt.

Zwierzęta będą przenoszone do klatek metabolicznych z zasadami handlingu przez doświadczone osoby. W czasie przebywania w klatkach metabolicznych zwierzęta będą dwa razy dziennie doglądane, w celu obserwacji klinicznych lub behawioralnych cech świadczących o zaburzeniu dobrostanu. Zawsze będzie robiła to jedna i ta sama osoba. U zwierząt będących modelami niewydolności serca codziennie przeprowadzana będzie kontrola stanu zdrowia.

Środowisko bytowania zwierząt wzbogacone będzie o drewniane gryzaki osikowe oraz rurki tekturowe.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

☒ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

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

□ NIE