

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu Rola endogennego układu opioidowego w rozwoju nadciśnienia tętniczego – wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, funkcję naczyniową oraz układ immunologiczny.

2. Czas trwania projektu do 01.01.2024

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) nadciśnienie tętnicze, układ opioidowy, funkcja naczyniowa

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.

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka miażdżycy i jej powikłań będących najczęstszą przyczyną chorobowości i przedwczesnych zgonów na świecie. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego i związanych z nim powikłań naczyniowych nie został wystarczająco poznany, spośród wielu czynników szczególną rolę w tym procesie może odgrywać endogenne układy opioidowe. Wykazano, zarówno w modelu zwierzęcym, jak i obserwacjach u ludzi, jego wpływ na mechanizmy regulujące wielkość ciśnienia tętniczego związane ze stresem. Wyniki własnych badań wskazują na związek z dysfunkcją śródbłoka – zjawiskiem istotnym zarówno dla rozwoju nadciśnienia tętniczego, jak i miażdżycy tętnic. Celem projektu jest ocena roli endogennego układu opioidowego w powstawaniu dysfunkcji śródbłoka, stanu zapalnego naczyń i nadciśnienia tętniczego. Wykorzystamy do tego celu unikalny model myszy HA (high activity) o wysokiej i LA (low activity) o niskiej aktywności układu opioidowego.

Planowane badania przyczynią się do lepszego poznania roli opioidów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Otrzymane wyniki przyczynią się do zbadania nowych mechanizmów biorących udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego, mogących się stać punktem uchwytu nowo projektowanych leków.

Badania zostaną przeprowadzone w modelu z indukowanym nadciśnieniem tętniczym za pomocą środka farmakologicznego (angiotensyna II) podawanego za pomocą minipompy osmotycznej wszczepionej podskórną. W celu zablokowania działania opioidów, a tym samym sprawdzenia czy obserwowany efekt jest zależny od receptorów opioidowych niezbędne jest zastosowanie antagonisty receptorów opioidowych – naloksonu. Myszom przez okres 3 tygodni będzie badane ciśnienie tętnicze krwi za pomocą telemetry, czyli ciągłego pomiaru ciśnienia mierzonego przez wszczepiony nadajnik, który za pomocą fal radiowych wysyła dane do odbiornika. Pomiar funkcji naczyniowej oraz aktywacji układu odpornościowego zostanie przeprowadzony „ex vivo” na pobranych tkankach.

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

Myszy (*Mus musculus*) - samce linii HA i LA wywodzące się z outbredowej populacji Swiss-Webster i charakteryzujące się różną aktywnością układu opioidowego oraz grupę kontrolną będą stanowiły myszy Swiss-Webster. Planujemy wykorzystanie 105 zwierząt w tym 35 Swiss Webster oraz 35 myszy linii HA i 35 myszy linii LA.

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

Przygotowując projekt badawczy sprawdzono obecny stan wiedzy na temat realizowany w przedstawionym doświadczeniu w następujących bazach danych: Google Scholar, PUBMED, ScienceDirect, Web of Science, wykorzystując słowa kluczowe: opioid system, hypertension, vascular function, opioid receptors, naloxone. Przedłożony plan doświadczenia i zastosowany model badawczy obejmują problematykę dotychczas niepodejmowaną w badaniach nad patomechanizmem nadciśnienia tętniczego. Model linii myszy HA i LA został wybrany do zaplanowanego doświadczenia ze względu na jego użyteczność w poprzednich badaniach nad endogennym układem opioidowym (publikacje w renomowanych czasopismach) oraz występujące wrodzone różnice w aktywności endogennego układu opioidowego występujące bez stosowania środków farmakologicznych czy też interwencji chirurgicznych. Pod tym względem użycie tego modelu nie przyczynia się do wywoływania dodatkowego cierpienia u zwierzęcia.

Zastąpienie:

Na każdym etapie planowania doświadczenia sprawdzono dane literaturowe związane z badaną tematyką w celu sprawdzenia dotychczasowej wiedzy na badany temat. W badanej literaturze nie ma obecnie alternatywnych metod badania wpływu endogennego układu opioidowego na ciśnienie tętnicze krwi bez zastosowania modelu zwierzęcego. W planowanych badaniach ograniczono ekspozycję

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

zwierząt na działanie środków farmakologicznych poprzez np. badania wpływu środków farmakologicznych na funkcję naczyniową w eksperymentach „ex vivo”. Dodatkowo w celu wykonania badania wpływu układu opioidowego na układ immunologiczny zostaną zastosowane systemy chemotaktyczne w hodowlach „in vitro”

#### Ograniczenie:

Korzystając z narzędzi pozwalających oszacować liczebność grupy określiliśmy minimalną liczbę zwierząt na poziomie 7 zwierząt w grupie co daje łącznie zbadanie 105 osobników. Jednakże w naszych badaniach założyliśmy eksperymenty wstępne które pozwolą nam po pierwsze na zastosowanie jak najmniejszej dawki angiotensyny II na którą będzie narażona mysz, a po drugie pozwoli na ograniczenie liczby zwierząt w całym eksperymencie o 21 zwierząt.

#### Udoskonalenie:

W celu zapewnienia jak najwyższego dobrostanu zwierząt, wykonanie doświadczenia oraz opieka nad nimi zostanie zapewniona przez personel mający duże doświadczenie w pracy ze zwierzętami. Zastosowane klatki o powierzchni podłogi 375cm<sup>2</sup> zapewniają komfort przestrzenny zwierzętom. Myszy będą przebywały w klatkach z wzbogaceniami (papierowe tunele, materiał do robienia gniazd). Przez 2 doby po operacji zwierzętom będzie podawany w wodzie do picia paracetamol w celu ograniczenia bólu pooperacyjnego.

Metodyka doświadczenia została oparta na wcześniejszych badaniach opublikowanych w renomowanych czasopismach traktujących o tematyce badań chorób sercowo naczyniowych. Metodyka ta stosowana była również powszechnie przez Wnioskodawców mających duże doświadczenie w tym temacie. Nasz zespół posiada znaczące doświadczenie w pracy ze zwierzętami, w tym myszy HA i LA, a także w metodyce związanej z farmakologicznym wywołaniem nadciśnienia tętniczego. Wszystkie procedury zostały zaplanowane na podstawie uzyskanej przez nas dotychczas wiedzy wyniesionej z eksperymentów przeprowadzonych z przeszłości tak, by ryzyko niepowodzenia i konieczności powtarzania wnioskowanego doświadczenia zostało zminimalizowane.

#### 8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup> Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.