

# NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Wpływ siarczanu indoksyłu, toksyny mocznicowej, na występowanie drgawek i zaburzeń pamięci w doświadczalnych modelach u myszy**

2. Czas trwania projektu **5 lat**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) **siarczan indoksyłu, drgawki, pamięć, myszy**

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

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) narażeni są na efekty biologicznego działania toksyn mocznicowych. Niektóre z nich mogą wpływać na funkcje ośrodkowego układu nerwowego. Celem projektu jest zbadanie potencjalnych neurotoksycznych właściwości siarczanu indoksyłu, jednej z najbardziej aktywnych chemicznie i biologicznie toksyn mocznicowych. Toksyna ta ma ogromne znaczenie w progresji PChN, z jej nefrotoksycznością, toksycznością sercowo-naczyniową i toksycznym wpływem na kości. Jednak wpływ siarczanu indoksyłu na funkcje mózgu jest w dużej mierze nieznany. W obecnym projekcie skoncentrujemy się na zbadaniu w uznanych modelach zwierzęcych, możliwych drgawkotwórczych i amnestycznych działaniach siarczanu indoksyłu.

Badania zostaną przeprowadzone na dorosłych samcach myszy szczepu Swiss Albino. W niniejszej pracy planuje się podawanie dootrzewnowo (i.p.) siarczanu indoksyłu. Zostanie oceniony wpływ siarczanu indoksyłu na elektryczny próg drgawkowy i próg drgawkowy pentylenetetrazolu (PTZ), substancji o działaniu

drżawkotwórczym. Aby ocenić wpływ siarczanu indoksyłu na uczenie się i pamięć u myszy, którym nie podano i podano skopolaminę (model farmakologiczny choroby Alzheimera), użyjemy testu biernego unikania. Poza tym, zostanie oceniony wpływ siarczanu indoksyłu na aktywność acetylocholinoesterazy w mózgu oraz oznaczone stężenie siarczanu indoksyłu, w surowicy i mózgach myszy. Ponadto, mózgi myszy zostaną poddane ocenie histologicznej po podaniu toksyny.

Lepsze zrozumienie interakcji między toksynami mocznicowymi a funkcjonowaniem mózgu może pomóc w zmniejszeniu progresji chorób mózgu u pacjentów z PChN. Z klinicznego punktu widzenia ważna jest informacja, że siarczan indoksyłu nie jest skutecznie usuwany przez dializę. Uzyskane wyniki z przeprowadzonych doświadczeń mogą mieć implikacje kliniczne dla osób dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek, ze współistniejącymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego takimi jak padaczka czy upośledzenie pamięci.

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

320 dorosłych samców myszy Swiss Albino

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

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w elektronicznych bazach danych: EBSCO, PubMed, Google Scholar, Web of Science, ScienceDirect. Wykorzystano następujące słowa kluczowe: indoxyl sulfate, seizure, convulsion, epilepsy, learning, memory, cognitive, Alzheimer disease.

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że nie badano wpływu siarczanu indoksyłu na występowanie drgawek w warunkach in vivo. Nie badano także dotychczas potencjalnej roli siarczanu indoksyłu w modelach zwierzęcych choroby Alzheimera.

Lepsze zrozumienie interakcji między toksynami mocznicowymi a funkcjonowaniem mózgu może pomóc w zmniejszeniu progresji chorób mózgu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Z klinicznego punktu widzenia ważna jest informacja, że siarczan indoksyłu nie jest skutecznie usuwany przez dializę. Osoby ze schyłkową niewydolnością nerek, nazywanej też mocznicą (krajcowe stadium PChN) są zwłaszcza narażeni na działania biologiczne tej toksyny. Uzyskane wyniki z przeprowadzonych doświadczeń będą służyły lepszemu poznaniu patofizjologii encefalopatii mocznicowej oraz mogą mieć implikacje kliniczne dla osób dializowanych

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

ze współistniejącymi zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego takimi jak padaczka czy upośledzenie pamięci.

1. R-OGRANICZENIE. W celu ograniczenia liczby zwierząt, podjęto następujące działania:

A. W projekcie zostaną użyte dawki siarczanu indoksyłu oraz skopolaminy pochodzące z badań innych autorów.

Wpłynęło to na zmniejszenie liczby grup badawczych.

B. Do wyznaczenia pojedynczych wartości CS50 i CD50 w testach drgawek, zostanie użyta minimalna liczba grup – 4.

B. Badania biochemiczne i histologiczne mózgów będą częściowo wykonywane na myszach wcześniej badanych w teście biernego unikania co znacząco ograniczy liczbę zwierząt użytych w projekcie.

2. R-UDOSKONALENIE. Wpływ na udoskonalenie doświadczeń będzie miało:

A. Przed rozpoczęciem doświadczeń myszy będą przyzwyczajane do bodźców dotykowych i zapachowych człowieka podczas 7-dniowego okresu adaptacji do warunków laboratoryjnych. W trakcie tej czynności zwierzęta będą wyjmowane z klatek i głaskane przez kilka minut, co pozwoli na znaczne zminimalizowanie stresu u badanych zwierząt podczas samych doświadczeń, a tym samym umożliwi otrzymanie wiarygodniejszych wyników badań.

B. W projekcie zostaną użyte dawki siarczanu indoksyłu oraz skopolaminy pochodzące z badań innych autorów.

C. Środowisko bytowe zwierząt będzie urozmaicone poprzez tunele (kolorowe tuby wykonane z poliwęglanu wysokiej jakości), bawełniane podkładki oraz drewniane klocki do ścierania zębów.

3. R-ZASTĄPIENIE. Badania in vitro stosowane w przypadku substancji o potencjalnym działaniu neurotoksycznym dostarczają jedynie informacji na temat mechanizmów ich działania w odniesieniu do receptorów, enzymów lub kanałów jonowych. Nie ma możliwości określenia czy dana substancja zaburza pamięć albo czy wpływa na występowanie drgawek bez sprawdzenia tego w badaniach in vivo. W projekcie oprócz badań behawioralnych zaplanowano również badania biochemiczne i histologiczne mózgów myszy. Przeprowadzenie badań behawioralnych z następczymi badaniami biochemicznymi czy histologicznymi mózgu, możliwe jest tylko na modelach zwierzęcych.

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.