

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Rola receptorów purynowych typu P2 i tlenku azotu (NO) w regulacji wewnątrznerkowego krążenia krwi oraz wydalania nerkowego w cukrzycy indukowanej streptozotocyną u szczurów.

2. Czas trwania projektu **2 lata** (01-08-2019 r. do 01-08-2021 r.)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): **cukrzyca, receptory purynowe, tlenek azotu, hemodynamika i wydalanie nerkowe, stres oksydacyjny**

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.

Ważną przyczyną dysfunkcji nerek podczas długotrwale podwyższonego stężenia glukozy we krwi (cukrzyca lub hiperglikemia) może być nadmierna aktywność czynników uwalnianych i działających lokalnie, np. aktywujących receptory purynowe P2 (R-P2) w naczyniach i kanalikach oraz tlenku azotu (NO).

Hiperglikemia może wpływać odmiennie na gęstość poszczególnych R-P2, ich wpływ na ukrwienie i czynność wydalniczą nerki. Najwięcej wiadomo o tych receptorach, które w nerce kurczą naczynia, czemu z kolei może przeciwdziałać NO, który rozszerza naczynia krwionośne. Zależnie od typu pobudzonego R-P2 i aktualnego poziomu NO ostateczny wpływ na wydalanie nerkowe wody i sodu. może być odmienny.

Badania wskazują, że poziom *NO* w fazie początkowej cukrzycy może być podwyższony, natomiast w ustalonej wyrażnie niższy. To może upośledzać regulację krążenia nerkowego, zwłaszcza we wrażliwym na niedobór *NO* rdzeniu, obszarze nerki kluczowym dla regulacji objętości płynów ustrojowych i ciśnienia krwi.

Główny cel badań to ustalenie roli R-P2 w różnych obszarach nerki (kora vs. rdzeń) w cukrzycy (hiperglikemia wywołana podaniem streptozotocyny, hamującej syntezę insuliny w trzustce) i u szczurów normoglikemicznych. Realizacja projektu pozwoli określić funkcjonalne znaczenie interakcji wewnątrznerkowych R-P2 i *NO* w kontrolowaniu krążenia krwi i czynności wydalniczej oraz regulacji ciśnienia krwi przez nerki podczas rozwoju cukrzycy. To ułatwi zaplanowanie badań przedklinicznych dotyczących leczenia dysfunkcji nerek, a także nadciśnienia związanego z hiperglikemią i zaburzeniami czynności nerek. Zastosowany model badawczy może hamować przyrost masy ciała zwierząt. W czasie badań u zwierząt może wystąpić dystres wynikający z czasowego odizolowania od grupy podczas pomiarów w klatkach metabolicznych oraz pobierania krwi. Ponadto szczury nie będą narażone na silne bodźce.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Liczba zwierząt - 42; gatunek – szczur wędrowny, Tac: Sprague Dawley

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

W niniejszym Projekcie z zakresu fizjologii integracyjnej, nie jest możliwe zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów badawczych bez wykorzystania zwierząt. Zaproponowany zwierzęcy model cukrzycy (wywołany jednorazowym podaniem streptozotocyny, substancji powodującej zahamowanie wydzielania insuliny przez komórki trzustki), najczęściej stosowany w badaniach model tej choroby. Jest to model doświadczalny, który dokładnie oddaje zmiany chorobowe występujące u ludzi z cukrzycą typu I tętniczym, zarówno w naczyniach krwionośnych jak i sercu czy nerkach. Zwierzęta wykorzystane w projekcie będą przebywały w warunkach odpowiednich dla gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach

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

zostały dobrane tak, aby wyeliminować lub ograniczyć do minimum ból, cierpienie i dystres. Każde doświadczenie będzie się rozpoczynało od przyzwyczajania zwierząt do nowych opiekunów i warunków, tak aby zwierzęta odczuwały jak najmniejszy stres związany z wejściem w procedury doświadczalne.

Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej. Zabiegi te pozostają w zgodzie z ideą – udoskonalenia przez redukcję bólu i cierpienia odczuwanego przez zwierzęta.

Zaproponowany zwierzęcy model cukrzycy streptozotocynowej (STZ) jest jednym z najlepszych zwierzęcych modeli tej choroby, bardzo dobrze opisanym i o określonej etiologii schorzenia, co daje duże możliwości badawcze.

Jest to model doświadczalny, który dokładnie oddaje zmiany chorobowe występujące u ludzi z cukrzycą, zarówno w naczyniach krwionośnych jak i w sercu, nerkach czy w układzie nerwowym.

Podczas planowanych doświadczeń będziemy badać wzajemne zależności i korelacje pomiędzy układami (np. nerwowym i krążeniem wewnątrznerkowym, układem wydalniczym, układem krążenia a wydzielaniem endo- i parakrynnym), zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach.

Liczba zwierząt zaplanowanych do wykorzystania w projekcie została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów i jednocześnie zgromadzone przez lata doświadczenie pozwala stwierdzić, że zaplanowane liczebności w grupach zwierząt z indukowaną cukrzycą i tych w grupach kontrolnych są wystarczające do osiągnięcia statystycznego znaczenia uzyskanych wyników. Mniejsze grupy zwierząt nie dałyby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być potraktowana jako **reduction** – zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia.

Zaplanowane badania są dość złożone, wymagają wysokiej sprawności chirurgicznej, manualnej, przez co obarczone są dość wysoką śmiertelnością zwierząt ze względu na dużą złożoność modelu doświadczalnego. Należy jednak podkreślić, że badania tego typu są prowadzone od wielu lat w naszym Zakładzie, zatem pracownicy je wykonujący posiadają wystarczające kwalifikacje do ich skutecznego przeprowadzenia.

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. Każde doświadczenie będzie rozpoczynało się od *handlingu*, aby w ten sposób przyzwyczaić zwierzęta do nowych opiekunów i otoczenia, by odczuwały jak najmniejszy stres związany z wejściem w procedury doświadczalne.

Wszystkie procedury mogące powodować u zwierząt ból będą przeprowadzone w głębokim znieczuleniu. Wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez wykwalifikowanych pracowników oraz zgodnie z zasadami aseptyki weterynaryjnej.

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

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną

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