

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: Wewnątrznerkowy układ dopaminowy (WUD) w regulacji wydalania sodu u szczurów z sodozależnym podwyższeniem ciśnienia tętniczego i spontanicznie nadciśnieniowych (SHR): próba integracji

2. Czas trwania projektu .. 02.05.2018 - 28.04.2022....4 lata.....

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) ..dopamina, angiotensyna II, nadciśnienie tętnicze, wydalanie nerkowe, krążenie nerkowe

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.

Związek przyczynowy między zwyczajowym spożywaniem dużych ilości soli w pokarmach i wzrostem ciśnienia krwi – czasem prowadzącym do rozwoju tzw. nadciśnienia sodozależnego - jest powszechnie znany ale fizjologiczne mechanizmy tego powiązania pozostają w znacznej mierze niezbadane. Jak wyjaśnić dlaczego tylko niezbyt wysoki procent „sodożerców” zapada w końcu na nadciśnienie? Można sądzić, że chodzi tu o pewne predyspozycje genetyczne ale jest to ogólnik nie wyjaśniający istoty sprawy. W stanie zdrowia nerki radzą sobie z niezbyt na ogół stabilnym przyjmowaniem soli odpowiednio zwiększając lub zmniejszając jej wydalanie, dzieje się tak dzięki działaniu układów regulujących czynność nerek. Przyczyn zaburzenia takiego ich działania upatruje

się w niesprawnym działaniu jednego lub szeregu takich układów. Dlatego warto się zainteresować działaniem tzw. wewnątrznerkowego układu dopaminowego (WUD). Nadmiar soli może zwiększać działanie dopaminy w nerkach i prowadzić do zwiększenia wydalania soli, natomiast brak takiej reakcji (niesprawny WUD) mógłby prowadzić do zatrzymania sodu w organizmie i m.in. do wzrostu ciśnienia krwi. W naszych badaniach będziemy poszukiwać ewentualnego defektu WUD u szczurów z ciśnieniem krwi podwyższonym w następstwie spożywania nadmiernej ilości soli (dieta wysokosodowa); sprawdzimy czy WUD zaangażowany jest tylko przy przewlekłym czy także raptownym obciążeniu solą i płynem i na czym polega upośledzenie czynności nerek prowadzące do zatrzymania soli w organizmie i nadciśnienia : czy zależy na przykład od pogorszenia ukrwienia nerek czy (co bardziej prawdopodobne) od niewłaściwej reakcji kanalików nerkowych na dopaminę w związku z nieprawidłowościami jej receptorów.

Wprawdzie projekt ma charakter poznawczy, jednak wyniki mogły by w dłuższej perspektywie mieć wartość praktyczną. Jak wiadomo, tylko u niektórych ludzi spożywających sól w nadmiarze rozwija się graniczne lub istotne nadciśnienie. Sugerujemy, że może do tego dochodzić u ludzi z niewydolnym WUD. Jeżeli tak, nasze badania mogły by być podstawą do zaprojektowania prostego testu sprawdzającego wydolność WUD i odpowiedź nerki na obciążenie solą. Osoby z nieprawidłową reakcją, także z granicznym nadciśnieniem, należało by ostrzec i zalecić zastosowanie środków zapobiegawczych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

samiec szczura Sprague-Dawley – 140 osobników

samiec szczura SHR (Spontaneously hypertensive rats) – 80 osobników

samiec szczura Wistar Kyoto – 30 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazie danych: PubMed, EBSCO, Web of Sciences (JCR).

Zasada zastąpienia (Replacement): Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że w niniejszym Projekcie z zakresu fizjologii integracyjnej, **nie jest możliwe zastosowanie metody badawczej zapewniającej osiągnięcie celów badawczych bez wykorzystania zwierząt**. Związek przyczynowy między zwyczajowym spożywaniem dużych ilości soli w pokarmach i wzrostem ciśnienia krwi – czasem prowadzącym do rozwoju tzw. nadciśnienia sodozależnego - jest powszechnie znany ale fizjologiczne mechanizmy tego powiązania pozostają w

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

znacznej mierze niewyjaśnione. W stanie zdrowia nerki radzą sobie nawet ze znacznie podwyższoną ilością spożywanej soli odpowiednio zwiększając lub zmniejszając jej wydalanie, dzieje się tak dzięki działaniu układów regulujących czynność nerek. Przyczyn zaburzenia takiego ich działania upatruje się w niesprawnym działaniu jednego lub szeregu takich układów. Jednym z nich jest wewnątrznerkowy układ dopaminy (WUD). Na podstawie badań opisanych w literaturze ostatnich lat zaproponowano, że nadmiar soli może zwiększać działanie dopaminy w nerkach i prowadzić do zwiększenia wydalania soli, natomiast brak takiej reakcji (niesprawny WUD) prowadzi do zatrzymania sodu w organizmie i m.in. do wzrostu ciśnienia krwi (a następnie do chronicznego nadciśnienia tętniczego co jak wiadomo może skutkować różnymi powikłaniami a nawet zagrożeniem życia). Proces ten nie został jednak udowodniony i nie sprecyzowano jakie mechanizmy mogą być w niego zaangażowane. Dlatego w naszych badaniach będziemy poszukiwać ewentualnego defektu WUD u szczurów z ciśnieniem krwi podwyższonym w następstwie spożywania nadmiernej ilości soli; zbadamy czy zatrzymywanie soli w organizmie i nadciśnienie zależy na przykład od pogorszenia ukrwienia nerek czy (co bardziej prawdopodobne) od niewłaściwej reakcji kanalików nerkowych na dopaminę w związku z nieprawidłowościami jej receptorów.

Podczas planowanych doświadczeń będziemy badać wzajemne zależności i korelacje pomiędzy układami (np. krążeniem wewnątrznerkowym, układem wydalniczym, układem krążenia a wydzielaniem endo- i parakrynnym), **zatem złożoność doświadczenia wymaga, aby było ono przeprowadzone na zwierzęciu in vivo**, a nie jedynie na izolowanych tkankach czy narządach. Oczekujemy, że takie integracyjne podejście wyjaśni rzeczywistą rolę WUD w utrzymywaniu homeostazy płynów ustrojowych i ciśnienia krwi w warunkach nadmiernej podaży soli i pozwoli na lepsze zrozumienie patomechanizmów nadciśnienia tętniczego. Jak wiadomo nerki mają istotny wpływ na regulację ciśnienia krwi.

Zasada ograniczenia (Reduction): Liczba zaplanowanych do wykorzystania w Projekcie zwierząt została ograniczona do poziomu niezbędnego do osiągnięcia celów i jednocześnie zgromadzone przez lata doświadczenie pozwala stwierdzić, że ta liczebność jest wystarczająca do osiągnięcia statystycznego znaczenia uzyskanych wyników. Mniejsza grupa zwierząt nie dałaby wystarczająco jednoznacznej odpowiedzi; zatem ta liczebność grup może być potraktowana jako **reduction** – **zredukowanie liczby zwierząt użytych do doświadczenia**. 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.

Zasada udoskonalenia (Refinement): Wszystkie procedury mogące powodować u zwierząt ból będą przeprowadzone w narkozie (thiopental 100 mg/kg, izofluran, metacam). Badania tego typu są prowadzone od wielu lat w naszym Zakładzie, zatem wszystkie zabiegi chirurgiczne będą wykonywane przez pracowników posiadających wysokie kwalifikacje do ich skutecznego przeprowadzenia 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 retrospektywną²

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

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

☒ NIE

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