

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. TYTUŁ PROJEKTU: **Wpływ eplerenonu na mikrokążenie skórne u szczura z cukrzycą.**
2. CZAS TRWANIA PROJEKTU: **01.02.2017 – 01.02.2021**
3. SŁOWA KLUCZOWE: **Cukrzyca, mikroangiopatie, przepuszczalność naczyń, eplerenon, szczur**
4. CEL PROJEKTU (art. 3 ustawy): **A. Badania podstawowe**
5. **OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA**

Cukrzyca oraz jej powikłania stanowią jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych oraz jedną z głównych przyczyn niewydolności nerek, zawałów serca i udarów mózgu. Poza licznymi zaburzeniami ogólnoustrojowymi cukrzyca prowadzi także do miejscowych zaburzeń ukrwienia, które mogą rozwijać się w obrębie naczyń serca, nerek, gałki ocznej, mózgu czy też skóry. Powikłaniem zaburzeń ukrwienia skórno jest jednostka chorobowa zwana stopą cukrzycową, która nieleczone prowadzi do amputacji i trwałego kalectwa. Mechanizm jej powstawania polega, m.in. na wzroście przepuszczalności naczyń skórnych, rozwoju stanu zapalnego i martwicy tkanki. Mechanizm wzrostu przepuszczalności naczyń w cukrzycy nie jest do końca poznany, sugerowany jest udział czynników prozapalnych i prooksydacyjnych. W odniesieniu do istniejącego stanu wiedzy wiadomym jest, że w skórze szczurów z cukrzycą indukowaną streptozotocyną dochodzi do wzrostu aktywacji lokalnego układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), wyrażonym zwiększonym stężeniem aldosteronu i wzrostem ekspresji jego receptora (MR). Brak jest natomiast danych o wpływie leków blokujących układ RAA na mikrokążenie skórne w cukrzycy. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia o związkach chemicznych, stosowanych eksperymentalnie, poprawiających mikrokążenie u szczurów z cukrzycą w mechanizmie zależnym od działania przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego (np. tempol). Wykazaliśmy wcześniej, że selektywny antagonist receptoru MR – eplerenon, istotnie ogranicza proces zakrzepowy u szczurów z cukrzycą w dużych naczyniach tętniczych, a mechanizm tego działania związany był m.in. z przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym potencjałem antagonisty aldosteronu. Rodzi się zatem pytanie, czy eplerenon może mieć także korzystny wpływ na funkcjonowanie mikrokążenia skóry u szczurów z cukrzycą. W tym celu wykorzystane zostaną szczury szczepu Wistar z indukowaną

streptozotocyną cukrzycą, którym podany zostanie eplerenon w różnych dawkach, a następnie oceniony zostanie wpływ leku na funkcjonowanie mikrokrążenia skórniego, w porównaniu do substancji referencyjnej – tempolu, związku chemicznego o udokumentowanym działaniu na mikrokrążenie szczura z cukrzycą.

Zakładamy, że proponowany projekt przyniesie odpowiedź na pytania czy i na jakiej drodze eplerenon, lek stosowany powszechnie u chorych z niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym, może wpływać na poprawę funkcjonowania mikrokrążenia skórniego w przebiegu cukrzycy. Określenie wpływu eplerenonu na funkcjonowanie mikrokrążenia skóry może przyczynić się do rozszerzenia wskazań do stosowania tego leku, tym samym skuteczniejszej farmakoterapii powikłań naczyniowych pojawiających się w przebiegu cukrzycy współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca.

Klasyfikacja procedur: A. Badania podstawowe.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Szczury szczepu Wistar cmbd/outbred - 200 szt.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Zaplanowane badania dotyczą modeli eksperymentalnych *in vivo*, których nie można w żaden sposób zastąpić modelami *in vitro*. Podobnie, niemożliwe jest udoskonalenie zaplanowanych metod eksperymentalnych, ponieważ zostały one wystandaryzowane tak, aby do minimum zredukować poziom stresu i bólu u zwierząt badanych, szczególnie ze względu na fakt, że pojawienie się wymienionych oznak dyskomfortu u zwierząt w sposób istotny wpłynęłoby na wyniki badań. W przypadku pojawienia się alternatywnych procedur (zadowalających pod względem naukowym), zastąpią one procedury zaplanowane w badaniu, z zastrzeżeniem, że nie będzie to miało wpływu na wiarygodność uzyskanych dotychczas wyników.

Liczebność grup zwierząt została dobrana na podstawie przeglądu literatury oraz doświadczenia osób planujących i wykonujących badania. Badania planowano tak aby moc

statystyczna wynosiła co najmniej 80%, zastosowany też zostanie zalecany w tego typu badaniach parametryczny t-test.

Zaplanowane w badaniach kolejne czynności w poszczególnych procedurach zostaną przeprowadzone z bezwzględnym zastosowaniem wszelkich postępowań ograniczających w jakimkolwiek stopniu cierpienie zwierząt. Istotnym faktem zapewniającym dobrostan zwierząt jest wieloletnie doświadczenie w pracy ze zwierzętami laboratoryjnymi eksperymentatorów z zespołu badawczego. Jednocześnie, aby zwiększyć efektywność eksperymentu, planuje się pobranie i zamrożenie różnych narządów zwierząt, co pozwoli na bardziej kompleksową ocenę zastosowanych w projekcie związków. Uwzględniając szereg korzyści jakie uzyska się w trakcie przeprowadzonego badania należy podkreślić, że całkowicie uzasadniają one fakt wykorzystania w badaniu zwierząt laboratoryjnych. Niewątpliwie, najistotniejszym elementem badań będą uzyskane rezultaty, które potencjalnie pozwolą w przyszłości przyczynić się do skuteczniejszej farmakoterapii powikłań naczyniowych pojawiających się w przebiegu cukrzycy.