

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu **Aktywność układu purynergicznego – zależnego od ATP – w nerkach szczurów z cukrzycą: rola receptorów adenozynowych**

2. Czas trwania projektu **3 lata**

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) cukrzycowa choroba nerek, hemodynamika, receptory purynowe

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

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.

Przewlekła choroba nerek jest jednym z głównych powikłań cukrzycy i najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Dla prawidłowej funkcji nerek niezbędna jest odpowiednia hemodynamika. Przypuszcza się, że to właśnie zaburzenie mechanizmów regulacji przepływu krwi i filtracji kłębuszkowej są jedną z przyczyn upośledzenia funkcji nerek w cukrzycy. Kurczliwość naczyń mikrokrażenia oraz funkcja nerek są regulowane przez szereg czynników endokrynnych i parakrynnych, w tym układ purynergiczny zależny od adenozy, poprzez receptory P1 (A1-3) oraz od ATP, poprzez receptory P2 (X i Y). Wyniki wstępnie przeprowadzonych badań sugerują, że nerki szczurów z cukrzycą są niewrażliwe na regulujące przepływ krwi przez nerki i filtrację kłębuszkową działanie Ap4A - naturalnego agonisty receptorów P2, o dłuższym niż ATP okresie biologicznego półtrwania.

Czynnikiem hamującym działanie Ap4A w cukrzycy jest prawdopodobnie endogenna adenozyina, bowiem blokowanie receptorów A1 przywraca regulujące hemodynamikę działanie dinukleotydu. Głównym celem pracy jest funkcjonalna ocena interakcji pomiędzy receptorami purynergicznymi P1 i P2 w regulacji mikrokrążenia wewnątrznerkowego i filtracji kłębuszkowej w nerkach szczurów z doświadczalnie wywołaną cukrzycą. Badania na modelach in vivo i ex vivo zostaną przeprowadzone na szczurach z cukrzycą wywołaną dootrzewnowym podaniem streptozotocyny (model cukrzycy typu 1) oraz szczurach zdrowych.

W doświadczeniach klirensowych na znieczulonych szczurach mierzone będą GFR w oparciu o klirens ^3H -inuliny, przepływ krwi metodą laserowo-dopplerowską oraz diureza i natriureza (procedura 1,2). W doświadczeniach na izolowanych kłębuszkach nerkowych oceniane będą skurcz i relaksacja w oparciu o pomiar objętości wewnątrzkapilarnej z użyciem ^3H -inuliny (procedura 3,4).

Wyjaśnienie tych zależności przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmu rozwoju nefropatii cukrzycowej i pracy nad potencjalnymi lekami.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

W doświadczeniu wykorzystanych zostanie 156 szczurów samców Wistar.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Regulacja hemodynamiki i funkcji nerek jest procesem złożonym, angażującym układy endo-, parakryne, a także układ nerwowy wywierające swój efekt na komórki mięśniówki naczyń krwionośnych, kłębuszków nerkowych, komórki śródbłoka. W cukrzycy dochodzi do zmian nie tylko strukturalnych, ale i funkcjonalnych wspomnianych układów. Nie istnieją obecnie modele umożliwiające badanie tak złożonych procesów bez udziału zwierząt.

Liczba zwierząt niezbędnych do przeprowadzenia doświadczeń została ograniczona do poziomu niezbędnego do poznania interakcji receptorów purynergicznymi w rozwijającej się cukrzycowej

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

chorobie nerek na poziomie statystycznie istotnym.

Wykorzystywane zwierzęta będą utrzymywane w warunkach odpowiednich dla ich gatunku, a metody badawcze zastosowane w procedurach zostały wybrane tak, aby ograniczały do minimum ból tych zwierząt. Przygotowując wniosek korzystano z baz piśmiennictwa nie znaleziono jednak publikacji, które dostarczyłyby danych możliwych do osiągnięcia w proponowanych przez nas doświadczeniach.