

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu: „Wpływ równoczesnego podania diphenyliodonium oraz L–argininy w buforze o kwasowym odczynie na wielkość obszaru uszkodzenia poreperfuzyjnego serca u szczurów.”

2. Czas trwania projektu: 5 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): zawał serca, uszkodzenie poreperfuzyjne, lek złożony

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.

Najważniejszym sposobem na zmniejszenie obszaru martwicy w przypadku ostrego zawału serca jest szybko wykonany zabieg angioplastyki wieńcowej z wszczepieniem stentu. Jednak okazuje się, że gwałtowne przywrócenie przepływu krwi do wcześniej niedokrwionego obszaru, czyli reperfuzja, dodatkowo powiększa strefę zawału. Zjawisko to nazwano uszkodzeniem poreperfuzyjnym (RI). Według niektórych badań RI odpowiada nawet za 50% ostatecznej rozległości blizny zawałowej.

Zjawisko RI jest skomplikowane i złożone z wielu różnych mechanizmów skutkujących ostatecznie śmiercią komórki. Liczne substancje ingerujące w mechanizmy RI były badane, jednak żadna z nich nie znalazła zastosowania w praktyce klinicznej.

Nasza hipoteza zakłada, że tylko interwencja, która jednocześnie przeciwdziała różnym szlakom RI, może okazać się skuteczna w zmniejszaniu końcowego obszaru zawału. Z tego powodu w planowanym badaniu podczas

reperfuzji chcemy zastosować jednocześnie trzy substancje (diphenyliodonium, bufor o kwasowym odczynie, L – arginine), których addytywne działanie powinno zahamować wszystkie kluczowe mechanizmy prowadzące do RI.

Badania odbędą się na sercach szczurzych in vitro. Od sześćdziesięciu siedmiu 12-tygodniowych szczurów płci męskiej w znieczuleniu ogólnym uzyskanym podaniem ketaminy i ksylazyny pobrane zostaną serca. Serca zostaną następnie podłączone do systemu Langendorff'a co umożliwi utrzymanie ich przy życiu. Zatrzymanie przepływu płynu w systemie spowoduje niedokrwienie mięśnia sercowego a przywrócenie przepływu płynu będzie imitować zabieg angioplastyki, a zatem reperfuzję. Skład płynu przepływającego przez naczynia wieńcowe będzie odpowiednio modyfikowany. Planowana procedura charakteryzuje się kategorią dotkliwości terminalną zatem prowadzącą do śmierci zwierzęcia.

Uzyskane wyniki mogą przełożyć się na opracowanie nowych metod leczenia pacjentów z zawałem serca objętych plastyką naczyń wieńcowych.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Badania zostaną przeprowadzone u 67 szczurów wędrownych.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłem aktualną wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym w bazach danych: EBSCO, PubMed; Google Scholar, Science Direct i Web of Science (JCR). Wykorzystałem słowa kluczowe: myocardial infarction, reperfusion injury, compound drug, rat model.

Pomimo postępu medycyny, choroby układu sercowo-naczyniowego są wciąż pierwszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych. Nadal poszukuje się nowych metod profilaktyki i terapii kardiologicznej. Bardzo istotnym problemem jest postępowanie u pacjentów z zawałem serca. Uszkodzenie poreperfuzyjne w znacznym stopniu przyczynia się do ostatecznego obszaru martwicy mięśnia sercowego. Obiecującą metodą zapobiegania uszkodzeniu poreperfuzyjnemu jest jednoczesne zastosowanie różnych substancji w czasie reperfuzji. Jak dotąd nie zbadano dokładnego wpływu łącznego podania podczas reperfuzji diphenyliodonium, buforu o kwasowym odczynie oraz L – argininy.

Wykorzystanie serc szczurzych utrzymywanych przy życiu za pomocą systemu Langendorff'a jest niezbędne do zrozumienia złożonych zależności i procesów mających miejsce w sercu podczas reperfuzji zachodzącej w

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

obecności wymienionych wcześniej substancji. Ze względu na konieczność podawania diphenyliodonium, buforu o kwasowym odczynie oraz L – argininy dowieńcowo aktualnie nie ma możliwości zastąpienia systemu Langendorff'a innym modelem badawczym. Imitowanie zabiegów angioplastyki u szczurów w celu podania wymienionych substancji in vivo byłoby dużo bardziej skomplikowaną procedurą zatem obarczoną znacznie większą śmiertelnością okołoperacyjną niż użycie prostszego oraz mniej inwazyjnego modelu opartego na systemie Langendorff'a. Planowana procedura in vivo (pobranie serc) będzie prowadzona w oparciu o zasady 3R. Natomiast główne doświadczenie będzie prowadzone in vitro.

Zasada zastąpienia:

Na podstawie przeszukania dostępnej literatury stwierdzam, że najbardziej adekwatny zwierzęcy model doświadczalny wykorzystywany w badaniach dotyczących układu sercowo-naczyniowego to szczury wędrownie płci męskiej, szczepu Sprague-Dawley (SPRD/Clzd). Ze względu na konieczność podawania diphenyliodonium, buforu o kwasowym odczynie oraz L – argininy dowieńcowo aktualnie nie ma możliwości zastąpienia systemu Langendorff'a innym modelem badawczym. Trzeba podkreślić, że badania na hodowlach tkankowych, specjalistyczne symulacje komputerowe czy doświadczenia na fantomach (modelach fizycznych) są komplementarne i dostarczają dodatkowych informacji.

Zasada ograniczenia:

W badaniu zaplanowano najmniejszą liczebność grup umożliwiającą wiarygodną analizę statystyczną uzyskanych wyników. Liczebność grup ustalona została w oparciu o prawidłowości statystyczne.

Zasada udoskonalenia:

Zabiegi przeprowadzane będą w warunkach sali operacyjnej przez osobę z wieloletnim doświadczeniem w operowaniu małych zwierząt. Zwierzęta trzymane będą razem, po dwa w klatce, aby zapewnić możliwość kontaktu z innym osobnikiem. Klatki wyposażone będą w tekturowe wzbogacenia środowiska. W badaniu planowane jest użycie leków znieczulających. Nie jest planowane użycie leków przeciwbólowych, gdyż wszystkie czynności będą wykonywane w znieczuleniu ogólnym.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

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

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

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

☒ NIE