

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: Porównanie skuteczności enalaprilu i chymostatyny w leczeniu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego u szczura. Wyznaczenie zależności dawka-odpowiedź.

2.Czas trwania projektu: 01.07.2018 - 02.02.2021

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): chymostatyna, enalapril, nefrektomia, oporowe naczynia krwionośne, sodo-zależne nadciśnienie tętnicze

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.

Celem badań jest porównanie efektywności enalaprilu (inhibitor osoczkowego układu renina-angiotensyna-aldosteron, RAA) oraz chymostatyny (inhibitor tkankowego układu RAA) w leczeniu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego w szczurzym modelu tej choroby. Dostępne dane literaturowe oraz dotychczas przeprowadzone badania własne sugerują, że enalapril (10 mg/kg wywiera słabszy efekt hipotensyjny niż chymostatyna (2 mg/kg) w tym modelu nadciśnienia. Ponadto, chymostatyna (2 mg/kg), w przeciwieństwie do enalaprilu (10 mg/kg), poprawia funkcje naczyń oporowych u zwierząt z sodo-zależnym nadciśnieniem tętniczym. W celu wiarygodnego porównania efektywności tych związków konieczne jest wyznaczenie zależności dawka-odpowiedź, co oznacza konieczność zbadania dodatkowych 2 dawek każdej z substancji.

U szczurów zostanie przeprowadzony zabieg jednostronnej nefrektomii, a następnie zwierzęta będą karmione przez 28 dni dietą o dużej zawartości sodu. Począwszy od 14 dnia diety, zwierzęta będą leczone odpowiednimi dawkami enalaprilu i chymostatyny. Jeden raz w tygodniu, metoda nieinwazyjną

mierzone będzie ciśnienie tętnicze krwi. Badania *ex vivo* będą przeprowadzane na izolowanych tętnicach środkowych mózgu oraz tętnicach zaopatrujących mięsień smukły. Dyskomfort zwierząt podczas przeprowadzania doświadczeń zostanie zniwelowany do minimum.

Badania te pomogą w ustaleniu czy, i w jakim stopniu, naczyniowy układ RAA bierze udział w powstawaniu lub utrzymaniu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego. Ma to istotne znaczenie kliniczne, ponieważ u niektórych pacjentów leczenie sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów osocznego układu RAA z czasem traci skuteczność. W związku z tym uzasadnione jest poszukiwanie leków hamujących układ RAA w sposób niezależny od inhibitorów układu osocznego. Takim alternatywnym wyjściem mogłoby być hamowanie tkankowego układu RAA.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

(*Rattus norvegicus*) szczur wędrowny stada Sprague-Dawley – 40 osobników

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zgodnie z art. 4 Dyrektywy 2010/63/EU oraz art. 5 ust. 1 Ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych.

Przygotowując projekt badawczy, sprawdzono istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych: EBSCO, PUBMED, Google Scholar, AGRICOLA, ScienceDirect, Web of Science (JCR).

Wykorzystano słowa kluczowe: blood pressure, chymostatin, dietary salt intake, dietary sodium intake, enalapril, arterial hypertension, long-term high salt diet, nephrectomy, renin-angiotensin system, salt, salt-sensitivity, sodium, sodium-dependent hypertension, Sprague-Dawley rat

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury, stwierdzam, że:

A. Nagromadzony materiał badawczy pozwala na stwierdzenie, że:

Inhibitor tkankowego układu RAA (chymostatyna w dawce 2 mg/kg) wywiera silniejsze działanie hipotensyjne niż inhibitor osocznego układu RAA (enalapril w dawce 10 mg/kg). Ponadto, zablokowanie tkankowego układu RAA (chymostatyna w dawce 2 mg/kg) poprawia funkcje naczyń oporowych u zwierząt z sodo-zależnym nadciśnieniem tętniczym, natomiast zablokowanie osocznego układu RAA (enalapril w dawce 10 mg/kg) nie wywołuje takiego efektu w tej grupie szczurów. Powyższe wyniki są obiecujące, ale w celu porównania efektywności obu inhibitorów wymagane jest sprawdzenie efektu dawki, co pociąga za sobą konieczność uzupełnienia badań o podanie większej i mniejszej dawki każdego z inhibitorów układu RAA.

B. Brak jest danych dotyczących:

Możliwości zastąpienia zwierząt innym materiałem lub metodologią (np. modelami *in vitro* lub *in*

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

silico). Nie wiadomo, w jakim stopniu zmiany powstające w naczyniach oporowych w przebiegu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego są uwarunkowane zwiększoną podażą sodu w diecie, a w jakim samym nadciśnieniem tętniczym. Nie wiadomo również czy i w jakim stopniu, naczyniowy układ renina-angiotensyna bierze udział w powstawaniu lub utrzymaniu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego. Zbadanie tego ostatniego zagadnienia wydaje się szczególnie istotne w świetle nieskuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów osocznego układu RAA u około 30% chorych. W związku z tym, wydaje się zasadne poszukiwanie leków hamujących układ RAA w sposób niezależny od inhibitorów osoczowych tego układu. Uzyskane dotychczas wyniki wymagają uzupełnienia w zakresie zbadania dodatkowych dawek enalaprilu i chymostatyny.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na:

A. Rozwinięcie teoretyczne/poznawcze istniejącej wiedzy w kierunku

Otrzymane wyniki badań pozwolą na wyjaśnienie skuteczności inhibitorów osocznego i tkankowego układu RAA w leczeniu sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego i w zmniejszeniu dysfunkcji oporowych naczyń krwionośnych w sodo-zależnym nadciśnieniu tętniczym.

B. Zastosowanie uzyskanej wiedzy polegające na:

Porównanie skuteczności inhibitorów osocznego i tkankowego układu RAA w sodo-zależnym nadciśnieniu tętniczym może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów sodo-zależnego nadciśnienia tętniczego u ludzi i rozwinięcia nowych strategii terapii w tym typie nadciśnienia tętniczego. Uzyskane wyniki zostaną opublikowane w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Uwzględnienie zasady 3R (W. Russel, R. Burch, 1959):

ZASTĄPIENIE

Ze względu na złożoność procesów i interakcji, jakie mogą zachodzić pod wpływem diety wysokosodowej i sodo-zależnego nadciśnienia w organizmie nie byłoby możliwe zastąpienie tego stosowanego modelu innym alternatywnym modelem. Metoda opisana w niniejszym wniosku jest najbardziej humanitarna.

OGRANICZENIE

Liczba zwierząt planowanych do wykorzystania została obiektywnie oszacowana na podstawie prawidłowości statystycznych z zastosowaniem programu komputerowego. Z oszacowania wynika, że wnioskowana liczba zwierząt jest optymalna dla uzyskania wartościowych danych, a tym samym zredukowana do koniecznego minimum.

UDOSKONALENIE

Doświadczenie/procedury zostanie przeprowadzone z uwzględnieniem światowych standardów metodologicznych, przez osoby mające odpowiednie umiejętności i doświadczenie oraz zaznajomione z obowiązującymi przepisami w zakresie eksperymentów na zwierzętach. W trakcie doświadczenia zwierzęta będą miały zapewnione warunki adekwatne do wymagań swojego gatunku, a środowisko ich klatek zostanie wzbogacone. Będą one stopniowo przyzwyczajane do eksperymentatora, ponadto liczba osób pracujących z badanymi zwierzętami została zredukowana do minimum. W czasie zabiegów

operacyjnych zwierzęta będą wprowadzane w narkozę, a po nich zostaną im podane środki przeciwbólowe.

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.