

**ПРИМЕРЕН МОДЕЛ ЗА ИЗГОТВЯНЕ НА  
НЕТЕХНИЧЕСКО ОБОБЩЕНИЕ НА ПРОЕКТ ЗА РАБОТА С ОПИТНИ  
ЖИВОТНИ**

НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОЕКТА				
<b>Продължителност на проекта</b>	1 година			
<b>Ключови думи</b>	Щитовидна жлеза, инсулинова резистентност, грелин, лептин, адипонектин, НОМА индекс			
<b>Цел на проекта</b> (в съответствие с чл. 4 на Наредба 20 от 1 ноември 2012г. за минималните изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им)	Фундаментални научни изследвания <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Да</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>		Да	Не
		Да	Не	
	Транслационни или приложни изследвания <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Да</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>		Да	Не
		Да	Не	
	Разработване, производство или изпитване на качеството, ефективността и безопасността на лекарства, храни и фуражи и други вещества или продукти <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не
			Не	
	Защита на природната среда с оглед опазване здравето на хората и животните и тяхното благосъстояние <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не
			Не	
Изследвания, насочени към опазване на биологичните видове животни <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не	
		Не		
За обучение с цел придобиване, поддържане или подобряване на професионалните умения в средните специални училища, колежите или висшите учебни заведения <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не	
		Не		
Съдебномедицински изследвания <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не	
		Не		
Поддържане на колонии от генетично изменени животни, които няма да бъдат използвани в други опити <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px; text-align: center;">Не</td> </tr> </table>			Не	
		Не		

**Описание на целта на проекта:**

(нови научни постижения, медицински изследвания и др.)

**Щитовидната жлеза** е ключов орган в регулацията на метаболитните процеси при животните и човека. Основната ѝ функция е производството на периферните хормони **трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4)**. Тиреоидната патология се смята за една от най-важните ендокринопатии както при хората, така и при животните.

Ще бъде проведено изследване върху това, как се променя функцията на тиреоидеята и въздействието ѝ върху метаболизма и развитието на тялото, основавайки се на супресията на хормоналната продукция или на внос на тироксин във високи дози, довеждащи до ятрогенен хипертиреозидизъм.

Тиреоидните хормони имат директен ефект върху инсулиновата секреция и чувствителност, което се свързва с въздействието им върху  $\beta$ -клетките на панкреаса – отговорът им е повишен към глюкозата и катехоламините при хипертиреозидизъм, поради повишената маса на  $\beta$ -клетките.

Инсулиновата резистентност се дефинира като състояние на намалена способност на ендогения и екзогенния инсулин да осигурят захващането и утилизацията на глюкозата от клетките на скелетната мускулатура, а на ниво черен дроб се нарушава потискането на едноклетъчната глюкозна продукция.

Хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност (НОМА-IR) е метод, използван за количествен израз на инсулиновата резистентност и бета-клетъчната функция.

Маснатият тъкан контролира метаболизма, като секретира неестерифицирани мастни киселини (НЕМК), глицерол и хормони – лептин, адипонектин и проинфламаторни цитокини. В последните десетилетия се наблюдава революция в досегашното разбиране за маснатия тъкан, като енергийно депо и започва да се налага мнението, че тя представлява и важен орган с подчертана ендокринна функция.

Лептинът представлява 16 kDa полипептид, който играе ключова роля в регулацията на апетита и енергийната хомеостаза.

Другият хормон, секретирани от адипоцитите, известен като адипонектин, се секретира в по-голяма степен от подкожната мастна тъкан, в сравнение с висцералната мастна тъкан.

Грелинът е пептиден хормон, секретирани от ендокринната стомашна мукоза, като първоначално е открит като фактор, стимулиращ отделянето на растежен хормон. Той е единственият хормон в кръвта, който повишава апетита, увеличава телесното тегло и намалява мастната оксидация.

Ще се проследи ефектът на два лекарствени продукта (Метформин и инхибитор на натриевия ко-транспортен 2, SGLT 2) върху механизмите на инсулинова резистентност при хипо- и хиперфункция на щитовидната жлеза.

<p><b>Потенциалните ползи от осъществяването на проекта:</b> (ползи за здравето на човека и животните, научни постижения и др.)</p>	<p>Нашата хипотеза е, че дисфункцията на щитовидната жлеза води до промяна в регулацията на метаболизма чрез промяна в секрецията на хормоните лептин, адипонектин и грелин. От своя страна това би могло да спомага за възникването на инсулинова резистентност при хора с променен метаболизъм. В допълнение, ние считаме, че лекарствените продукти, които ще изследваме ще повлияят възникването на инсулинова резистентност не само чрез известни в литературата механизми, но и чрез ефекти върху секрецията на тези хормони.</p>
<p><b>Вид и брой на опитните животни, които се очаква да бъдат използвани в проекта</b></p>	<p>45 мъжки плъхове порода Wistar, със средно тегло 200-250гр.</p>
<p><b>Очаквани неблагоприятни ефекти, вероятното ниво на тежест на опитите и увреждане на животните, както и съдбата на животните след приключването на опитите</b></p>	<p>Опитите с плъхове са класифицирани като такива с необратим край. След приключването на експеримента, животните се евтаназират, съгласно всички изисквания, предвидени от закона.</p>
<p><b>Въвеждане на принципите на заместване, намаляване и облекчаване</b></p>	<p>Тъй като патологията на щитовидната жлеза и подлежащите метаболитни нарушения се развива само при бозайници, то моделирането на описания експеримент изисква използването на такива животни, като плъховете са един от най-подходящите видове. Използването на мишки е нецелесъобразно поради необходимостта от вземане на по-голямо за техния размер количество кръв, необходима за изследването на посочените показатели. Използваният брой плъхове е минималният за статистическата обработка на данните</p>
<p><b>1.Заместване:</b> Обяснете защо е необходимо използването на опитни</p>	<p>Дизайнът на опита, както и високата социална значимост на моделираните нарушения не позволяват прилагането на алтернативни методи. Поради спецификата на тиреоидната хормонална регулация при плъхове, те се явяват като най-добър модел, утвърден в науката, при който за посочения период, може да се индуцира съответната дисфункция и максимално кратък период могат да се проследят и отчетат подлежащите промени в метаболитните маркери и повлияването им от фармакологични средства.</p>

животни и защо не могат да бъдат приложени алтернативни методи	
<p><b>2. Намаляване:</b> Обяснете как е осигурено използването на минимален брой животни</p>	<p>Броят на животните е изчислен на базата на настоящия ни опит при разработването на предходни изследвания и на подробно направена проверка в утвърдена научна литература, отнасяща се към проблемите, заложиени като цели на описания проект. За да се осигури постигането на желания резултат чрез използването на минимален брой животни е извършена консултация с биостатистик</p>
<p><b>3. Облекчаване:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Обяснете избора на животните и защо избраният модел на опитната постановка е най-облекчен;</li> <li>➤ Обяснете основните мерки, които са предприети за намаляване на страданието на животните</li> </ul>	<p>Изборът на този вид животни е продиктуван от факта, че предложените хормонални и метаболитни нарушения, се моделират най-добре на плъхове при подобен дизайн на опита от други изследователски групи (по литературни данни). Той е най-облекчен като е използван минимален брой животни за постигане на целите на проекта. Манипулациите (вземан на кръв от опашна вена, интраперитонеално инжектиране на наркоза) се извършват възможно най-бързо и внимателно от лекари, с експериментален опит.</p>