

НЕТЕХНИЧЕСКО ОБОБЩЕНИЕ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИЯ ПРОЕКТ

НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОЕКТА	Участие на ангиотензинови АТ1 рецептори в механизма на поведенческите промени при захарен диабет тип 2 у спонтанно хипертензивни плъхове.		
Продължителност на проекта	1 година		
Ключови думи	ангиотензин, диабет, глюкоза, артериално налягане, хипертония, поведение		
Цел на проекта (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	Да	
	Транслационни или приложни изследвания		
	Разработване, производство или изпитване на качеството, ефективността и безопасността на лекарства, храни и фуражи и други вещества или продукти		Не
	Защита на природната среда с оглед опазване здравето на хората и животните и тяхното благосъстояние		Не
	Изследвания, насочени към опазване на биологичните видове животни		Не
	За обучение с цел придобиване, поддържане или подобряване на професионалните умения в средните специални училища, колежите или висшите учебни заведения		Не
	Съдебномедицински изследвания		Не
	Поддържане на колонии от генетично изменени животни, които няма да бъдат използвани в други опити		Не
Описание на целта на проекта: (нови научни постижения, медицински изследвания и др.)	Изследване на ефектите на субхронично третиране с ангиотензиновия АТ1 рецепторен антагонист лосартан върху поведенческите и биохимични изменения, презивикани от експериментален захарен диабет тип 2 (стрептозотоцинов модел) при есенциална хипертония (генетичен модел - спонтанно хипертензивни плъхове порода SHR). Установено е участие на АТ1 рецептори в патогенезата на хипертонията и диабета и в регулацията на поведението. Блокирането на рецепторите у диабетични плъхове с артериална хипертония може да даде нови данни за патогенезата и последиците от двете заболявания върху основни компоненти на поведението, обучението, паметта, болката и състоянието на тревожност.		
Потенциалните ползи от осъществяването на проекта: (ползи за здравето на човека и животните, научни постижения и др.)	Данните за ролята на АТ1 рецепторите в развитието на захарен диабет на фона на есенциална хипертония ще имат <i>научно-теоретична значимост</i> за установяване на някои детайли в механизмите на развитие на захарен диабет тип 2. Предвид ролята на		

	ангиотензиновите рецептори в някои патологични състояния (сърдечна и бъбречна недостатъчност, съдови увреждания, мозъчна исхемия и др.), получените резултати биха имали и <i>приложен аспект</i> . В този смисъл, нови данни за участие на ангиотензинови рецептори биха допринесли за оптимизирането на лечението на захарния диабет тип 2, особено в съчетание с хипертонична болест.
Вид и брой на опитните животни, които се очаква да бъдат използвани в проекта	20 бр. нормотензивни плъхове Wistar и 20 бр. спонтанно хипертензивни плъхове порода SHR.
Очаквани неблагоприятни ефекти, вероятното ниво на тежест на опитите и увреждане на животните, както и съдбата на животните след приключването на опитите	Ще бъде предизвикан експериментален модел на захарен диабет - ЗД тип 2 (стрептозотоцинов модел) на фона на есенциална хипертония у плъхове (генетичен модел – спонтанно хипертензивни плъхове порода SHR). Очакваното ниво на тежест на опита е средно. В края на експериментите плъховете ще бъдат евтаназирани чрез наркоза и гилотиниране.
Въвеждане на принципите на заместване, намаляване и облекчаване	
1. Заместване: Обяснете защо е необходимо използването на опитни животни и защо не могат да бъдат приложени алтернативни методи.	В проекта се използват животински модели на тежки социално-значими заболявания у хора (експериментален диабет, генетична есенциална хипертония), които не могат да бъдат заместени с алтернативни експерименти <i>in vitro</i> , или компютърно или друго алтернативно моделиране.
2. Намаляване: Обяснете как е осигурено използването на минимален брой животни	Броят на животните е определен на базата на нашия и международния експериментален опит в подобни проучвания, за да може броят им в отделните групи (10 бр.) да позволи надеждна статистическа обработка на получените експериментални резултати. Редуциране на предвидения брой животни в групите крие риск за пропускане на реални промени, особено при изследване на поведенчески показатели, които се характеризират със значителни индивидуални вариации.
3. Облекчаване: <ul style="list-style-type: none"> Обяснете избора на животните и защо избраният модел на опитната постановка е най-облекчен. Обяснете основните мерки, които са предприети за намаляване на страданието на животните. 	<ul style="list-style-type: none"> Изборът на използвания биологичен вид животни се базира на утвърдените в практиката животински модели. Опитната постановка е максимално облекчена - животните ще бъдат настанени в отделно помещение, в индивидуални клетки с осигурен свободен достъп до храна и питейна вода, контролиран стандартен цикъл на осветление (12ч светло/12 ч тъмно) и постоянна температура (22-24°C). За животните с експериментален модел на захарен диабет ще се полагат специални грижи, вкл. ще се използва специална диета. Инвазивните въздействия са минимални – пункция на опашна вена, като ще се извършват от един и същ опитен експериментатор, след предварително хабикуиране към условията на манипулацията.

Пояснение:

Авторският колектив, ръководен от проф. д-р Александър Стойнев работи системно върху патогенетични механизми на социално-значими заболявания като хипертония, епилепсия и диабет, като се използвани съвременни подходи и модели, вкл. и предвидените в настоящия проект. Стриктно са спазвани изискванията за работа с опитни животни, за което свидетелства и фактът че предходният проект от изследователската ни програма върху патогенезата на диабета е адекватно оценен от Комисията по етика към БАБХ, за което ни беше издадено Разрешително с № 135/2016 г. Получени са значими изследователски резултати, за което свидетелстват публикуваните в авторитетни научни списания статии с импакт-фактор през последните 5 години:

- 1) Ivanova N, Atanasova D, Pechlivanova D, Mitreva R, Lazarov N, **Stoynev A**, Tchekalarova J. Long-term intracerebroventricular infusion of angiotensin II after kainate-induced status epilepticus: Effects on epileptogenesis, brain damage, and diurnal behavioral changes. *Epilepsy & Behav*, 51(1): 1-12, **2015 (IF=2.610)**.
- 2) Pechlivanova DM, Markova PP, Popov D, **Stoynev AG**. The role of the angiotensin AT2 receptor on the diurnal variations of nociception and motor coordination in rats. *Peptides* 39: 152–156, **2013 (IF=2.434)**.
- 3) Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Popov D, Markova P, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, **Stoynev A**. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuate seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 31(2): 198-208, **2014. (IF=2.610)**.
- 4) Petrov K, Pechlivanova D, Tchekalarova J, Nenchovska Z, Mitreva R, **Stoynev A**. Gender differences in diabetes mellitus-induced behavioural changes in Wistar and spontaneously hypertensive rats. *CR Acad Bulg Sci* 68(6): 747754, 2015. **(IF=0.12)**.
- 5) Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova T, Markova P, Lozanov V, **Stoynev A**. Diurnal variations of depression-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 20(2): 277-285, **2011 (IF=2.610)**.
- 6) Tchekalarova J, Petkova Z, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, **Stoynev A**. Prophylactic treatment with melatonin after status epilepticus: Effects on epileptogenesis, neuronal damage and behavioral changes in a kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behav*, 27(1): 174-187, **2013 (IF=2.610)**.
- 7) Tchekalarova JD, NM Ivanova, DM Pechlivanova, D Atanasova, N Lazarov, L Kortenska, R Mitreva, V Lozanov , **A Stoynev**. Antiepileptogenic and neuroprotective effects of losartan in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Pharmacol Biochem & Behav*, 127(1): 27-36, **2014. (IF=2.820)**.
- 8) Tchekalarova J, Ivanova N, Atanasova D, Pechlivanova D, Lazarov N, Kortenska L, Mitreva R, Lozanov V, **Stoynev A**. Long-term treatment with losartan attenuates seizure activity and neuronal damage without affecting behavioral changes in a model of co-morbid hypertension and epilepsy. *Cell Mol Neurobiol* 36(6): 927-941, **2016 (IF=2.510)**.