

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)				
Název projektu pokusů				
Vliv časně léčby atorvastatinem na rozvoj metabolických a cévních změn po menopauze u modelu metabolického syndromu				
Doba trvání projektu pokusů v měsících	9			
Klíčová slova	metabolický syndrom			
vaskulopatie	atorvastatin			
menopauza	0			
Účely projektu pokusů				
Translační a aplikovaný výzkum: Kardiovaskulární poruchy u lidí [PT23]				
Translační a aplikovaný výzkum: Endokrinní/metabolické poruchy u lidí [PT31]				
0				
0				
Cíle projektu pokusů				
Řešení klinické problematiky – analýza vlivu včasného nasazení léčby statiny po menopauze/ovariektomii na cévní a metabolické parametry u modelu metabolického syndromu.				
Potenciální přínosy projektu pokusů				
Výsledky této studie by měli přispět k zahájení intervence rizikových faktorů, především dyslipidemií, u žen již v přechodu do menopauzy a tím k účinnější prevenci kardiovaskulárních onemocnění.				
Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány				
Chirurgická ovariectomie bude provedena v celkové anestezii (ketamin/xylazin 70/10 mg/kg t. hm.) a během výkonu budou zvířata saturována inhalačním kyslíkem. Přístup do dutiny břišní bude zajištěn z jedné boční incize, rohy děložní budou povytaženy, podvázány a ovaria extrahována. V následné časně pooperační době budou samice umístěny na vyhřívací podložku pro udržení tělesné teploty. Po odeznění anestezie a optické kontrole rány budou zvířata vrácena zpět do původních chovných nádob. Samicím bude po chirurgickém zákroku subkutánně aplikována analgezie (meloxicam v dávce 1mg/kg t.hm.). Po dobu rekonvalescence (7-10 dnů) budou zvířata pravidelně kontrolována v prostorách chovu malých laboratorních zvířat IKEM. Zvířata budou po tuto dobu pravidelně vážena 1-krát týdně. V průběhu pokusu bude odebráno malé množství krve z ocasní žíly pro stanovení glykémie glukometrem při zahájení pokusu, 2-krát bude provedeno sonografické vyšetření aorty a karotických tepen v celkové anestezii isofluranem (přibližně 30 minutové vyšetření). Léčivo Atorvastatin bude v pokusu podáváno zvířatům v dávce 5mg/kg tělesné hmotnosti/den ve formě mixované diety (standardní dieta Altromin+léčivo). Denní konzumace dávky bude kontrolována pravidelným vážením spotřebované diety. Před ukončením pokusu bude proveden orální glukózový toleranční test (oGTT po 6 hodinovém lačnění				
Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků				
Po dobu pokusu nejsou očekávány výraznější změny v chování a stavu pokusných zvířat, které by vyžadovaly speciální opatření. I po operačním zákroku bude pokračováno v analgezii dle potřeby.				
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
potkan laboratorní (Rattus norvegicus) [A2]	40	0	40	0
0	0	0	0	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Zvířata nebudou opětovně použita v jiných experimentech. Projekt bude ukončen usmrcením všech zvířat, dekapitací v lehké sedaci (zoletil 5 mg/kg t.hm.).				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Vzhledem k tomu, že se jedná o preklinický výzkum a sledování patogeneze poruch, na kterých se podílí řada mechanismů v různých tkáních, není možné tuto situaci modelovat na tkáňových nebo buněčných kulturách.				
Omezení používání zvířat				
Plánovaný počet zvířat ve skupinách je nezbytné minimum pro získání statisticky hodnotitelných výsledků.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
V pokusech budou využity operační standardy dle akreditace pracoviště v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů, tak aby byla zajištěna maximální pohoda a dobrý zdravotní stav pokusných zvířat. K výkonu chirurgického zákroku (OVX) bude aplikována celková anestezie zvířat (ketamin/xylazin v dávce 70/10 mg/kg t. hm.) a zvířata budou po celou dobu výkonu saturována inhalačním kyslíkem. Samicím bude po chirurgickém zákroku subkutánně aplikována analgezie (meloxicam v dávce 1mg/kg t.hm.). Při sonografických vyšetřeních budou samice v celkové anestezii, navozené inhalačním isofluranem 1-3 %. Vzhledem k tomu, že sonografické vyšetření je zcela neinvazivní a nenarušuje tělesnou strukturu, není následně nutná analgezie. Pokusy budou ukončeny provedením dekapitace zvířat v lehké sedaci (zoletil 5 mg/kg).				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

V projektu budou použity samice kmene hereditárně hypertriglyceridemických (HHTg) potkanů. Do pokusu budou zařazeny ve věku 6-8 týdnů. Tento kmen je velice dobrým modelem inzulinové rezistence spojené s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, toto riziko je následně akcelerováno menopauzou. V současnosti se hledá způsob, jak ženy po menopauze co nejefektivněji ochránit. Jednou z možností je prevence kardiovaskulárních příhod zahájením preventivních opatření časně po menopauze, což zejména u častého metabolického syndromu může mít zásadní význam. Z těchto důvodů je tento experimentální model ideální k ověření léčby vaskulárních onemocnění časně po menopauze.