

## **A nátrium nitrit késői antiaritmiás hatásának vizsgálata in vivo és ex vivo kísérletekben**

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A nitrogén monoxid (NO) folyamatosan termelődik a szervezetben (elsődlegesen az erek falában) és széleskörű szabályozó szerepe van a különböző biológiai folyamatokban. Az érfal károsodása esetén (pl. cukorbetegség, magasvérnyomás, a szívizom keringésének hiányából adódó szívbetegség stb.) csökken a NO termelés, melynek pótlására és a megfelelő NO szint tartására, ennek kezelésében régóta alkalmazzák az NO leadására képes szerves nitriteket és nitrátokat. Korábbi kísérleteink igazolták, hogy ezek a vegyületek számottevően képesek csökkenteni a koszorúér elzárás és felengedés során fellépő súlyos kamrai ritmuszavarokat is. Az elmúlt évtizedben az is kiderült, hogy a korábban semlegesnek tekintett szerves nitritek és nitrátok (a NO anyagcsere természetes termékei), szintén képesek NO raktárként viselkedni. Ez az ún. enzim-független NO képzés különösen jelentős a koszorúér elzáródásakor, amikor a megfelelő oxigén ellátás hiányában ezek a molekulák könnyen NO-dá redukálódnak. Ennek megfelelően a szerves nitritek, mint NO 'raktárak' funkcionálhatnak. A múlt évben közöltük, hogy a szerves nátrium nitrit akut adása (közvetlenül a koszorúér elzárása és felengedése előtt) rendkívül jelentős mértékben csökkenti a koszorúér elzáródás alatti ritmuszavarokat és fokozza a túlélést. Ugyancsak előzetes eredményeink arra utalnak, hogy hasonló ritmuszavarokat csökkentő hatás érhető el, ha a nitritet 24 órával a koszorúér elzárást megelőzően adjuk. Miután a nitrit ezen késői szívritmuszavar csökkentő hatásának a mechanizmusa nem ismert, a jelen kutatómunka elsődleges célja a nitrit kezelés késői (24 óra elteltével megjelenő) ritmuszavar csökkentő hatásának és mechanizmusának felderítése, melynek eredménye a gyakorlat számára is új, hasznosítható információval szolgálhat.

A patkány és kutya kísérletek során is a legsúlyosabb ártalom amely érheti az állatot, az állat elaltatásához szükséges tűszúrásnyi fájdalom, besorolási kategóriája: "érzéstelenítéses-túlaltatásos kísérlet". A 24 órás kutyakísérletek esetében a legsúlyosabb beavatkozás alapján, amely a két nap közötti ébredés: "enyhe, krónikus kísérlet". A következő 3R eljárásokat kívánjuk alkalmazni. Csökkentés: A felhasznált állatok számát csökkentjük a szakirodalom, a korábbi kísérletek részletes tanulmányozásával (Végh és mtsai., 1987; Végh és mtsai., 1992), valamint alapos munkaterv kidolgozásával, így csökken a valószínűsége annak, hogy a módszertani hiba okán újabb állatok bevonásra kerüljön sor. Elemszám becsléssel meghatározzuk a minimális mintaelemszámot. A állatok életkörülményeit maximális szinten tartjuk, ezzel megelőzve az állatok elhullását. Kijelölt állatorvost alkalmazunk, aki tanácsadói feladatokat lát el. A szakszemélyek állatvédelmi oktatáson vettek részt. Finomítás: Az állatoknak előírt nagyságú hely, korlátlan ivóvíz hozzáférés, élelem, elválasztásuk a többi állattól és az ellenkező nemű fajtársaktól biztosított. Emellett a kutyák komfortérzetét a házban és a kennerben elhelyezett emelvényekkel és játékokkal növeljük. A kísérleteket megelőzően az állatok kézhez szoktatásával csökkentjük a stresszt. A kutatásban résztvevők állatkíséletek végzésére jogosultak. A laborasszisztensek és állatgondozók állatvédelmi oktatáson vettek részt. Helyettesítés: A helyettesítés kitételének csak részben tudunk eleget tenni, mivel a kutya a legalkalmasabb faj az egy koszorúér lefogatásával kiváltott kamrai ritmuszavarok tanulmányozására, melyet a szív mérete és kollateralizációja biztosít. A kamrai ritmuszavarok vizsgálatának esetében behelyettesítéssel a végeredmények megváltoznának. Ugyanakkor az indokolatlan nagyállat felhasználást elkerülése érdekében az összes helyettesíthető ponton patkány modellt tervezünk használni. Összesen 4 év alatt 120 patkányt és 40 kutyát kívánunk felhasználni. Az első évben 120 patkányt, a második évben 20 kutyát, a harmadik évben 14 kutyát, a negyedik évben 6 kutyát használunk fel. Patkány és kutya esetében n=10 elemszámot tervezünk, melyet elemszámbecsléssel határoztunk meg.