

**REZUMAT NONTEHNIC AL PROIECTULUI
CERCETĂRI PRIVIND INFLUENȚA UNOR MICROELEMENTE ASUPRA
TOXICITĂȚII UNOR AGENȚI ANTIINFECȚIOȘI LA ȘOBOLAN**

Titlul proiectului	Cercetări privind influența unor microelemente asupra toxicității unor agenți antiinfecțioși la șobolan		
Durata proiectului	3 ani		
Cuvinte cheie (max. 5)	<i>Zinc, magneziu, hepatotoxicitate, cardiotoxicitate, antibiotice</i>		
Scopul proiectului		DA	NU
	Cercetare de bază	X	
	Bioechivalență, cercetare translațională și cercetare aplicată		
	Utilizare regulată și producții de rutină		
	Protecția mediului înconjurător în interesul sănătății și bunăstării oamenilor și animalelor		
	Conservarea speciilor		
	Învățământ superior și instruire		
	Anchete medico-legale		
	Mentținerea coloniilor de animale modificate genetic, care nu sunt utilizate în alte proceduri		
Descrierea obiectivelor proiectului	<p>Prezentul proiect de cercetare are drept principale obiective evaluarea efectelor asocierii între unele microelemente (magneziu, zinc), și unii agenți antiinfecțioși cu risc hepatotoxic (rifampicina) și/sau cardiotoxic (ciprofloxacina) la animalul de laborator.</p> <p>Obiective specifice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - investigarea modificărilor hematologice, biochimice, imunitare și parametri ai stresului oxidativ produse de asocierea unor microelemente (magneziu, zinc) cu unii agenți antiinfecțioși (rifampicina) la șobolani Wistar la care li s-a indus experimental hepatopatie toxică 		

	<p>(alcoolică, respectiv, cu acetaminofen);</p> <ul style="list-style-type: none"> - evaluarea efectelor acestor asocieri asupra integrității țesutului hepatic la șobolani cu hepatopatie toxică; - studierea modificărilor hematologice, biochimice, ale unor markeri imunitari și ale activității unor enzime ale stresului oxidativ, determinate de asocierea între unele microelemente (magneziu, zinc) și unii agenți antiinfecțioși (ciprofloxacina), la șobolani Wistar la care li s-a indus experimental cardiopatie toxică (alcoolică); - evaluarea efectelor acestor asocieri asupra integrității țesutului cardiac la șobolani cu cardiopatie toxică;
Care sunt potențialele beneficii aduse de către proiect	<p>Datele obținute în cadrul acestui proiect vor putea contribui la clarificarea cunoștințelor legate de efectele farmacodinamice ale unor agenți antiinfecțioși administrați singuri sau în asociere cu unele microelemente (magneziu, zinc) asupra funcției și morfologiei ficatului, respectiv, ale cordului, precum și a celor referitoare la influențele pe care le exercită acești cationi bivalenți, în medierea alterărilor produse de chimioterapicele antibacteriene respective, la nivelul țesutului hepatic, respectiv, cardiac.</p>
Care este specia utilizată și care este numărul preconizat de animale care va fi utilizat	<p>În vederea realizării obiectivelor studiului propus este necesar lucrul pe animale de experiență: 72±10 șobolani Wistar (femele) greutate 200-250g. Pentru testarea sunt necesare 10 loturi de testat, la care se adaugă loturile martor. Fiecare grup este format din 6-8 animale; primind substanțele de testat prin gavaj astfel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lot C (Control): ser fiziologic 0,5ml/100g corp; • lotul la care se va utiliza alcool 65%, 10ml/zi, prin gavaj timp de 4 săptămâni; • hepatopatie alcoolică + Rifampicina 50mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • hepatopatie alcoolică + Rifampicina 50mg/kg/zi + Magneziu 5mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • hepatopatie alcoolică + Rifampicina 50mg/kg/zi + Zinc 2mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • cardiopatie alcoolică + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • cardiopatie alcoolică + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi

	<p>+ Magneziu 5mg/kg/zi timp de 2 săptămâni;</p> <ul style="list-style-type: none"> • cardiopatie alcoolică + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi + Zinc 2mg/kg/zi timp de 2 săptămâni. • lotul la care se va utiliza acetaminofen 750mg/kg/zi prin gavaj timp de 4 săptămâni; • hepatopatie indusă de acetaminofen + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • hepatopatie indusă de acetaminofen + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi+ Zinc 2mg/kg/zi timp de 2 săptămâni; • hepatopatie indusă de acetaminofen + Ciprofloxacina 50mg/kg/zi+ Magneziu 5mg/kg/zi timp de 2 săptămâni. <p>În prezent nu există metode alternative de a simula influența microelementelor asupra toxicității unor agenți antiinfecțioși, beneficiile acestora, doza sau perioada de timp optimă pentru derularea terapiei decât utilizând un model animal.</p>
<p>În contextul procedurilor realizate pe animale, care ar fi efectele adverse așteptate, gradele de severitate metodele de eutanasiere</p>	<p>Ca și efecte adverse așteptate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un nivel minim de stres/anxietate poate fi cauzat înainte de obișnuirea animalelor cu mediul de testare. Obișnuirea progresivă cu echipamentele de testare. Manipulare calmă, empatică. • disconfort tranzitoriu asociat căii de administrare a substanțelor. Nu se așteaptă efecte adverse la dozele administrate. Administrare în conformitate cu orientările privind bunele practici. Animalele vor fi observate îndeaproape în vederea identificării efectelor adverse ale substanțelor de testat. • Slăbiciune, semne de durere, oboseală, scăderea în greutate. Monitorizarea indicatorilor hepatici și cardiaci. În eventualitatea în care vor surveni efecte adverse ce determină suferința animalelor, indiferent de etapa experimentelor, acestea vor fi eutanasiate. <p>Puncte finale de sacrificare: animalele vor fi sacrificate dacă pierderea în greutate depășește 20% din greutatea corporală inițială. Animalele care nu se hrănesc</p>

	<p>mai mult de 48 de ore se vor sacrifica.</p> <p>Grad de severitate – moderat.</p> <p>La finalul experimentului animalele vor fi eutanasiate prin supradoză de anestezie, cu provocarea unei morți rapide, fără suferință fizică și psihică, conform prevederilor legale în vigoare elaborate de FELASA și UE, transpuse în legislația națională prin ANSVSA. Aceasta reprezintă o procedură standard și se va efectua în camere speciale de necropsie, separate de locul unde sunt prezente sau găzduite alte animale.</p> <p>Cadavrele animalelor, cât și deșeurile cu potențial risc de contaminare biologică (mănuși, ace, seringi, etc.) sunt ambalate în saci galbeni speciali, destinați deșeurilor biologice. Sacii vor fi preluați de către firme autorizate, specializate în colectarea deșeurilor biologice, după întocmirea documentației necesare.</p> <p>Grad de severitate – moderat.</p> <p>La finalul experimentului animalele vor fi eutanasiate prin decapitare sau dislocare cervicală, cu provocarea unei morți rapide, fără suferință fizică și psihică, conform prevederilor legale în vigoare elaborate de FELASA și UE, transpuse în legislația națională prin ANSVSA. Aceasta reprezintă o procedură standard și se va efectua în camere speciale de necropsie, separate de locul unde sunt prezente sau găzduite alte animale.</p>
<p>Aplicarea conceptului celor 3R</p>	
<p>Înlocuire – precizați de ce nu pot fi folosite metode alternative pentru obținerea unor rezultate științifice satisfăcătoare</p>	<p>În ceea ce privește simularea condițiilor privind influența microelementelor asupra toxicității unor agenți antiinfecțioși nu există metode alternative de a induce această patologie, decât utilizând un model animal.</p> <p>Modelul animal ales nu poate fi substituit de tehnici matematice, modele computerizate sau utilizarea de specii inferioare din punct de vedere filogenetic. Nu există un sistem de evaluare a efectelor benefice sau adverse în afara modelului animal. De asemenea, după finalizarea studiului, animalele vor fi sacrificate conform procedurilor prezentate mai sus, în vederea evaluării macroscopice și microscopice a leziunilor la nivel hepatic și cardiac (prin tehnici de histologie).</p>
<p>Reducere – Cum vă asigurați ca numărul de animale implicate</p>	<p>Acest principiu este respectat prin utilizarea unui număr minim de animale prin maximizarea informației obținute per animal (evaluarea macroscopică și microscopică a</p>

<p>va fi minim.</p>	<p>leziunilor la nivel hepatic si cardiac). Numărul a fost ales în acord cu studii biostatistice care au arătat că un număr minim de animale este necesar astfel, încât testele statistice să fie aplicabile, iar analiza statistică să aibă putere semnificativă. În acest context, în care înlocuirea nu este posibilă, vom reduce numărul de animale necesare experimentului prin utilizarea aceluiași lot, în cazurile în care este posibil, pentru determinarea mai multor variabile.</p>
<p>Îmbunătățirea metodelor de creștere, adăpostire, îngrijire și utilizare a animalelor în proceduri. Explicați alegerea speciei și de ce modelul animal ales este cel mai potrivit. Explicați măsurile generale luate pentru a reduce răul produs animalelor.</p>	<p>Adăpostire în sisteme IVC și practici de creștere adaptate pentru a reduce la minimum riscul de contaminare. Animale vor fi adăpostite în grup și se va îmbunătăți mediul de viață pentru reducerea stresului. Creșterea și îngrijirea vor fi revizuite în cazul în care se observă semne de suferință, agresiune sau comportamente anormale.</p> <p>În ceea ce privește cunoașterea mai aprofundată a influenței pe care unele microelemente le exercită asupra efectelor unor agenți antiinfecțioși la nivel hepatic și cardiac la șobolan și îmbunătățirea capacității de a realiza corelații între efectele produse de asocierea între unele microelemente și agenții antiinfecțioși, asupra unor parametri sanguini, biochimici, imunitari și asupra modificărilor histopatologice la nivelul țesuturilor lezate la modelele animale ce prezintă similitudini cu cele întâlnite în cazul organismului uman, similitudini ce nu pot fi reproduse virtual. În plus, s-a ales șobolanul ca model animal experimental, datorită:</p> <ul style="list-style-type: none"> - existenței unor modele universal acceptate pentru studiul privind efectele suplimentării cu magneziu și zinc, asupra efectelor unor agenți antiinfecțioși cu potențial toxic la nivelul diferitelor aparate și sisteme; - existența unor standarde clar definite în ceea ce privește aportul alimentar, hidric și a condițiilor de îngrijire; - raport cost/beneficiu mai optim; - centrul nostru este prevăzut cu aparatură special concepută pentru mentenanța animalelor în condiții raportate la standarde internaționale, cat și pentru bună desfășurare a activităților experimentale prevăzute în proiect.