

OBRAZAC 3

Naslov projekta	<i>Translational research on neuroplasticity of breathing and effect of intermittent hypoxia in anesthesia and sleep</i>		
Trajanje projekta	4 godine		
Ključne riječi (najviše do 5)	disanje, simpatički živčani sustav, hipoksija, opstruktivska apneja tijekom spavanja		
	Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika):		
	Temeljno istraživanje	da	ne
	Translacijska i primijenjena istraživanja	da	ne
	Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja	da	ne
	Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje	da	ne
	Očuvanje vrste	da	ne
	Visoko obrazovanje ili osposobljavanje	da	ne
	Forenzička ispitivanja	da	ne
	Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima	da	ne
Opišite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Respiracijski i kardiovaskularni sustavi djeluju sinkronizirano kako bi omogućili održavanje točno određenih vrijednosti parcijalnog tlaka kisika i ugljičnog dioksida, te transport kisika plinova prema tkivima, odnosno od tkiva. Cilj predloženog projekta je istražiti promjene u parametrima disanja mjerenjem aktivnosti freničkoga živca, te promjene simpatičke živčane aktivnosti koje nastaju kao posljedica ponavljanih hipoksija u štakora. Ponavljane hipoksije javljaju se prilikom povremenih zastoja disanja u osoba s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (OSA). Oboljeli od OSA-e imaju niz popratnih bolesti, uključujući hipertenziju, čiji se nastanak dovodi u svezu s povećanjem simpatičke živčane aktivnosti i povećanjem osjetljivosti kardiovaskularnog i respiracijskog sustava na hipoksiju, a mehanizam nastanka, strukture središnjeg živčanog sustava, neuralna mreža i signalne molekule nisu u potpunosti poznate i velikim su dijelom znanstvena nepoznanica. Cilj predloženog projekta je istražiti ulogu serotoninskih i opioidnih agonista i antagonista u nastanku dugoročne facilitacije freničkoga živca (pLTF) i simpatičke živčane aktivnosti (sLTF) na životinjskom modelu ponavljanih hipoksija.		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprjeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Predloženi model ponavljanih hipoksijskih epizoda dijelom imitira ponavljane hipoksijske epizode tijekom spavanja u pacijenata koji boluju od OSA-e. Navedeni model može poslužiti za istraživanje mehanizama odgovornih za nastanak opstruktivske apneje tijekom spavanja (OSA). Izloženost akutnim ponavljanim hipoksijama može dovesti do nastanka respiracijske plastičnosti – fenomena poznatog pod nazivom dugoročna facilitacija (engl. long term facilitation (LTF)). Nadalje, akutna ponavljana hipoksija može dovesti do porasta simpatičke živčane aktivnosti u OSA pacijenata. Predloženo istraživanje bit će korisno za razumijevanje mehanizma nastanka i održavanja fenomena respiracijske i simpatičke plastičnosti, nadopunit će postojeća znanja o navedenoj problematici, a rezultati istraživanja bit će objavljeni u poznatim svjetskim časopisima te tako biti dostupni znanstvenoj zajednici diljem svijeta.		
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	Štakori, Sprague Dawley, ukupno 100 životinja		
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni	Tijekom pokusa životinje su u dubokoj anesteziji i ne trpe bol. Po		

Ministarstvo poljoprivrede
Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane

učinci na životinjama, vjerojatna / očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	<i>završetku pokusa, životinje se eutanaziraju s dodatnom prekomjernom dozom anestetika i zasićenom otopinom kalijeva klorida u skladu s uputstvima American Veterinary Medical Association Panel on Euthanasia i Pravilnikom (NN 55/13). Naime, nakon kirurškog zahvata koji uključuje kateterizaciju krvnih žila, prepariranje i snimanje živca te kraniotomiju, oporavak bi bio dugotrajan i bolan. Stoga smatramo da je etički životinju poštediti boli buđenja iz anestezije i oporavka od kirurškog zahvata.</i>
Primjena načela 3R	
1. Zamjena Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje.	<i>Za dostizanje izabranog cilja rasvjetljavanja mehanizma i uloge signalnih putova u mozgu sisavaca u dugoročnoj respiracijskoj plastičnosti nije moguće koristiti metodu koja isključuje rad na životinjama.</i>
2. Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano korištenje minimalnog broja životinja.	<i>Broj životinja korišten u pokusu je najmanji mogući na kojem je moguće dokazati hipotezu istraživanja, što je utvrđeno izračunom veličine uzorka korištenjem računalnog programa MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija) uz 90% snage i razinu pogreške alfa od 0,05. Dosadašnje publikacije i doktorati izrađeni pri Zavodu za neuroznanost (Carev et al, Karanovic et al, Valic et al, Pecotic et al).</i>
3. Poboljšanje Objasniti izbor vrsta i zašto su korišteni životinjski modeli primjereniji od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve. Objasniti opće mjere koje će se poduzeti kako bi se smanjile štete za životinje.	<i>Dugoročna facilitacija disanja i/ili simpatičke živčane aktivnosti, pronađen je u mnogih životinjskih vrsta, kao što su pas, štakor, mačka, miš, koza. Međutim, do sada su mehanizmi nastanka i manifestacije dugoročne facilitacije freničkoga živca najčešće proučavani na modelu anesteziranoga štakora, te je upravo štakor predložen kao najbolja životinjska vrsta za predloženi pokus. Životinje su tijekom pokusa u dubokom stupnju anestezije te ne trpe bol, a sama neugoda svedena je na početnu intraperitonealnu injekciju anestetika.</i>