

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktoriumi  
2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON  
ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Naujos kartos vaistų efektyvumo tyrimas nuo diabetinės retinopatijos graužikų modelyje mokslo ir mokymo tikslais <i>A new generation drug efficacy study in diabetic retinopathy in a rodent model for scientific and educational purposes</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 01 15 – 2022 12 31 <i>15 01 2020 – 31 12 2022</i>		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Modeliai, akys, pelės, funkcinis maistas <i>Models, eyes, mice, functional food</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE / NO
	4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		NE / NO
	4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	TAIP/ YES	
	4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	TAIP/ YES	
	4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		NE / NO
	4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		NE / NO
	4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purpose related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		NE / NO
	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		NE / NO
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų,		NE / NO

	<p>nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai /</p> <p><i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i></p>		
<p>5. Projekto tikslų aprašymas /</p> <p><i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Diabetinė retinopatija (DR) yra viena didžiausių diabeto komplikacijų. Nors buvo dedamos didžiulės pastangos atskleisti DR patologijos pagrindinius mechanizmus, tikslios DR priežastys iš esmės nežinomos. Diabetinė retinopatija (DR) yra viena didžiausių diabeto komplikacijų ir yra pagrindinė išsivysčiusių šalių dirbančių žmonių aklumo priežastis. Simptomai yra padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, neryškus matymas, tamsios dėmės ar mirksinčios šviesos ir staigus regėjimo praradimas. DR nėra lengvai diagnozuojamas ankstyvosiose stadijose, bet lengviau pastebimas pažengusiems ar esant edemai. Diabetinė retinopatija (DR), pagrindinė cukrinio diabeto komplikacija, yra viena iš pagrindinių aklumo priežasčių visame pasaulyje. Ankstyva diagnozė ir retinopatijos prevencija cukriniu diabetu sergantiems asmenims yra nepaprastai svarbi siekiant užkirsti kelią regėjimo praradimui. Užsitęsusi hiperglikemija sukelia negrįžtamus patologinius tinklainės pokyčius, sukeliančius proliferacinę DR kartu su tinklainės neovaskuliarizacija ir diabetine geltonosios dėmės edema (DME).</p> <p>Šio projekto siekiama ikiklinikiniuose tyrimuose iširti naujos kartos kuriamų oftalmologinių vaistinių preparatų saugumą ir efektyvumą nuo diabetinės retinopatijos sukeltų sveikatos pasekmių, naudojant minėtus ligų modelius su eksperimentinėmis pelėmis ir žiurkėmis.</p> <p><i>Diabetic retinopathy (DR) is one of the major complications of diabetes. Although great efforts have been made to uncover the underlying mechanisms of DR pathology, the exact causes of DR are largely unknown.</i></p> <p><i>Diabetic retinopathy (DR) is one of the major complications of diabetes and is the leading cause of blindness in working people in developed countries. Symptoms include high blood sugar, blurred vision, dark spots or flashing light, and sudden loss of vision. DR is not easily diagnosed in the early stages, but is more easily seen in advanced or edema patients. Diabetic retinopathy (DR), a major complication of diabetes mellitus, is one of the leading causes of blindness worldwide. Early diagnosis and prevention of retinopathy in diabetics is crucial to preventing vision loss. Prolonged hyperglycemia causes irreversible pathological changes in the retina, leading to proliferative DR with retinal neovascularization and diabetic macular edema (DME).</i></p> <p><i>The aim of this project is to investigate the safety and efficacy of a new generation of</i></p>		

	<p><i>ophthalmic drugs in preclinical studies against the health consequences of diabetic retinopathy using the above disease models in experimental mice and rats.</i></p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Nauji vaistiniai preparatai, kurie turės aukštą efektyvumo ir saugumo rodiklį, toliau keliaus į klinikinius tyrimus su žmonėmis. Vėliau rinkoje atsirastų efektyvesnių vaistų nuo diabetinės retinopatijos pasirinkimas. Padidėjusi vaistinių preparatų įvairovė padidintų prieinamumą, mažintų jų kainas. Produktai rinkoje galėtų pasirodyti apie 2027 metus.</p> <p><i>New drugs with a high efficacy and safety profile will continue to advance in human clinical trials. Thereafter, the choice of more effective drugs for diabetic retinopathy would appear on the market. Increasing the variety of medicines would increase availability and lower their prices.</i></p> <p><i>Products could appear on the market around 2027.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Pelės (<i>Mus musculus</i>) C57BL/6J 310 vnt. Žiurkės (<i>Rattus norvegicus</i>) W1STAR, Long Evans, Brown Norway, Sprague Dawley 310 vnt.</p> <p><i>Mice (Mus musculus) C57BL/6J, 310 units. Rats (Rattus norvegicus) W1STAR, Long Evans, Brown Norway, Sprague Dawley 310 units</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Procedūrų metu gyvūnai nepatirs skausmo, visos procedūros yra priskiriamos lengvai ir vidutiniškai kategorijai. Gyvūnai bus eutanazuojami atlikus perfuziją prieš tai perdozavus anestetikų.</p> <p><i>During procedures animals will not suffer from pain, all procedures are categorized light and average severity level. Animals will be euthanized during perfuzion after overdose of anesthetics.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>NE / NO</p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement</i></p>	

<i>of the use of animals in the procedures by alternative methods</i>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods.</i></p>	<p>Reikalingas gyvas organizmas su pilna neurohumoraline sistema ir pilnu atsaku. <i>Live organisms are needed with full neurohumoral system and clear response.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>620 gyvūnai reikalingi, kad gautume aukštą duomenų patikimumą. Projekto metu buvo atsižvelgta į 3Rs koncepciją. <i>620 animals are needed to obtain high data reliability. In the project we take in to account of 3Rs conception.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnų laikymo aplinka, narvai ir laikymo sąlygos, visos atliekamos procedūros atitiks 2010 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos reikalavimus. <i>All housing environment, cages, procedures will be according to 2010/63/EU directive.</i></p>

Forma patvirtinta  
 Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
 direktoriaus  
 2013 m. lapkričio 25 d.  
 įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Inovatyvios robotinės endovaskulinės sistemos sukūrimas ir funkcijų išbandymas <i>Development and testing of an innovative robotic endovascular system</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-01-15 – 2022-12-31		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	mokymai su gyvūnais, endovaskulinė sistema, kiaulės modelis, animal trial; endovascular system; swine model		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE / NO
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>			X
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	X		
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	X		
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>			X
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>			X
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją /	X		

	<i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		
	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	Išbandyti naujai sukurtos, inovatyvios endovaskulinės sistemos, robotinės įrangos funkcionalumą ir judrumą gyvūnų modelyje. Sukurti mechanizmą, gebantį rotuoti ir išilgine ašimi judinti endovaskulinius instrumentus bei grįžtamuoju ryšiu perduoti informaciją apie pasipriešinimo jėgą. Manipulatoriaus pagalba sumažinti specialistui tenkančios jonizuojančios spinduliuotės poveikį. <i>To test the functionality and agility of a newly developed, innovative endovascular system, robotic equipment in an animal model. To develop a mechanism capable of rotating and longitudinal axis movement of endovascular instruments and feedback of resistance force information. The manipulator will allow the endovascular specialist to significantly reduce the effect of the received ionizing radiation</i>		
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i>	Sukurtas manipulatoriaus mechanizmas gebės rotuoti ir išilgine ašimi judinti endovaskulinius instrumentus bei grįžtamuoju ryšiu perduoti informaciją apie pasipriešinimo jėgą. Manipulatoriaus leis sumažinti endovaskuliniam specialistui gaunamos jonizuojančios spinduliuotės poveikį, nes leis operatoriui atsitraukti nuo jonizuojančios spinduliuotės šaltinio. <i>The developed manipulator mechanism will be able to rotate and move the longitudinal axis of endovascular instruments and provide feedback information on the resistance force. The manipulator will reduce the impact of the ionizing radiation received by the endovascular specialist by allowing the operator to retreat from the source of ionizing radiation.</i>		
7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i>	Kiaulės, 15 vnt.  Swine 15		
8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e.</i>	Visų mokymų metu kiaulė bus anestezuojama be streso ir nepatirs skausmo, kančių ir baimės. <i>In all training sessions swine will be anaesthetized without stress and without pain, suffering or distress.</i>		

<p><i>expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Vertinimas nereikalingas <i>Retrospective assessment not needed</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvūnų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Gyvūnui atliekama premedikacija tik vieno gydytojo panaudojus lašelinės prailginimo sistemą, gyvūno nereikia gaudyti, laikyti ar kitaip gąsdinti. Ramiai prie jos priėjus ir įdūrus adata jis nieko nepajaučia, pasitraukus nuo gyvūno jis toliau guli ir nejaučia streso, vaistai suleidžiami per kelias sekundes. Suleidus vaistus gyvūnas paliekamas ramiai užmigti vienas be pašalinių. <i>Premedication will be performed calmly to an animal, doctor will perform alone in animal box be using an extended drip system. In this case, the animal does not need to be captured, stored, fixed or otherwise intimidated. Doctor will come calmly near animal, will introduce needle and the animal does not feel anything, he will move away from the animal and continues injecting drugs within a few seconds, animal will lie there. After injection of medication the animal is left quietly to sleep.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Bus naudojami iš viso 15 gyvūnų iki 150 žmonių apmokinti per 24 mėn. <i>It will be used 15 animals for a total, to train nearly 150 people within 24 months.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnai nebus laikomi atskirti nuo bandos ar po vieną ne bandoje ilgą laiką, planuojama atvežti gyvūnus prieš pat planuojamas procedūras arba parą prieš, siekiant nesutrikdyti bandos ritmo. <i>Animals will not be kept separate from the herd or one for a long time, it is planned to bring the animals before the planned procedures or the day before, in order not to disrupt the rhythm of the herd.</i></p>

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktoriumi  
2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON**  
**ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Naujos kartos funkcionaliųjų maisto komponentų efektyvumo tyrimas su pelėmis mokslui ir mokymo tikslais <i>Investigation of the efficacy of next-generation functional food components in mice for scientific and educational purposes</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 01 01 – 2023 12 31 01 01 2020 – 31 12 2023		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Modeliai, akys, pelės, funkcinis maistas <i>Models, eyes, mice, functional food</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE / NO
	4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		NE / NO
	4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	TAIP/ YES	
	4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceutical products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	TAIP/ YES	
	4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		NE / NO
	4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		NE / NO
	4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		NE / NO
	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		NE / NO
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir		NE / NO

	išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		
<p>5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Nutrigenomiais tyrimais yra siekiama nustatyti vartojamų maisto medžiagų poveikį genų raiškai ir genų reguliavimui, t.y. mitybos-genų sąveiką siekiant identifikuoti, kurie mitybos komponentai turi naudingą poveikį sveikatai ir įvertinti galimybes juos naudoti kaip įrankius, siekiant pagerinti asmens sveikatą lėtinių ir/ar dėl amžiaus kylančių ligų atvejais. Šiame tyrime planuojame sukurti tyrimo metodiką ir iširti tris naujus produktus: Nutrigen- Eyes, Nutrigen-Blood, Nutrigen-Cartilage. Šių produktų efektyvumas bus vertinamas naujame pelių modelyje. Tyrimas yra finansuojamas iš Europos Sąjungos fondų: NUTRIGEN J05-LVPA-K-04-0007.</p> <p><i>Nutrigenomic studies aim to determine the effect of consumed nutrients on gene expression and gene regulation, i.e. nutrition-gene interactions to identify which nutritional components have beneficial effects on health and assess their potential use as tools to improve individual health in chronic and / or age-related diseases.</i></p> <p><i>In this study, we plan to develop a research methodology and investigate three new products: Nutrigen-Eyes, Nutrigen-Blood, Nutrigen-Cartilage. The effectiveness of these products will be evaluated in a new mouse model.</i></p> <p><i>The research is funded by European Union funds: NUTRIGEN J05-LVPA-K-04-0007.</i></p>		
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Pirmieji produktai – naujos kartos kompleksiniai funkcionalieji maisto komponentai skirti organizmo funkcijų palaikymui formuojantis kataraktai ir/ar glaukomai bei ligų progresavimo sulėtinimui ir kraujo krešėjimo sutrikimų lengvinimui skirta nutrigenomikos tyrimų paslauga, paremta naujai sukurta metodika – bus pristatyti rinkai po projekto įgyvendinimo, per antrus metus po projekto įgyvendinimo rinkai bus pristatytas ir kitas kompleksinis funkcionalusis maisto komponentas, skirtas lėtinės progresuojančios sąnarių ligos simptomų lengvinimui. Produktai rinkoje galėtų pasirodyti apie 2025 metus.</p> <p><i>The first products, a new generation of complex functional food components to support bodily functions in the development of cataracts and / or glaucoma, and a nutrigenomics research service to slow disease progression and alleviate blood clotting disorders, based on a newly developed methodology, will be launched in the second year after development of project another complex functional food component for relieving the symptoms of chronic progressive joint disease will be introduced to the market.</i></p>		

	<i>Products could appear on the market around 2025.</i>
7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i>	Pelės ( <i>Mus musculus</i> ) C57BL/6J DBA/2J 800 vnt. Mice ( <i>Mus musculus</i> ) C57BL/6J, DBA/2J 800 units.
8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i>	Procedūrų metu gyvūnai nepatirs skausmo, visos procedūros yra priskiriamos lengvai ir vidutiniai kategorijai. Gyvūnai bus eutanazuojami Atlikus perfuziją prieš tai perdozavus anestetikų.  <i>During procedures animals will not suffer from pain, all procedures are categorized light and average severity level. Animals will be euthanized during perfuzion after overdose of anesthetics.</i>
9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i>	NE /  NO
10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i>	
10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i>	Reikalingas gyvas organizmas su pilna neurohumoraline sistema ir pilnu atsaku. <i>Live organisms are needed with full neurohumoral system ant clear response.</i>
10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i>	800 gyvūnai reikalingi, kad gautume aukštą duomenų patikimumą. Projekto metu buvo atsižvelgta į 3Rs koncepciją. <i>800 animals are needed to obtain high data reliability. In the project we take in to account of 3Rs conception.</i>
10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i>	Gyvūnų laikymo aplinka, narvai ir laikymo sąlygos, visos atliekamos procedūros atitiks 2010 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos reikalavimus. <i>All housing environment, cages, procedures will be according to 2010/63/EU directive.</i>

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Inovatyvus pažangios terapijos konstruktas sąnarinės kremzlės regeneracijai (ICAR) <i>Innovative advanced therapy construct for articular cartilage regeneration (ICAR)</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 m. vasario mėn. 1d. - 2021 m. gruodžio mėn. 1d. <i>February 1th, 2020 – December 1th, 2021</i>		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Sąnarinė kremzlė, regeneracija, konstruktas, karkasas <i>Articular cartilage, regeneration, construct, scaffold</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ <i>YES</i>	NE / <i>NO</i>
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>			
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>			
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		TAIP/ <i>YES</i>	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>			
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>			
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>			
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>			
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>			
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	Šiame projekte bus siekiama sukurti inovatyvų pažangios terapijos produktą skirtą sąnarinės kremzlės regeneracijai. Bus kuriamas biodegraduojantis dvisluoksnis polimerinis karkasas (BDPK) savo sudėtyje turintis palaipsniui atsipalaiduojančius augimo faktorius, kurį kombinuojant kartu su raumeninės kilmės kamieninėmis ląstelėmis (RKKL) arba chondrocitais, gaunamas konstruktas. Taip pat analogiškai ląstelės bus sodinamos jau ant pagamintų kolageninės struktūros matricų (KSM).  <i>This project will aim to develop an innovative advanced therapy product. A</i>		

	<p><i>biodegradable bi-layer polymeric scaffolds (BBPS) will be engineered containing progressively released growth factors which will be combined with muscle-derived stem cells (MDSC) and chondrocytes, and thus the scaffold is obtained. Similarly, cells will be seeded on already produced collagenous structure scaffold (CSS).</i></p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Chondrocitų implantacijos metodika padėtų gydyti didelius sąnario kremzlės pažeidimus (didesnius nei 3 cm<sup>2</sup> ploto kremzlės defektų) turintiems pacientams, reikšmingai pagerinant gyvenimo kokybę, sumažinant endoprotezavimo poreikį ir su tuo susijusias valstybės ekonomines išlaidas.</p> <p><i>Chondrocyte implantation techniques would help to treat patients with large joint cartilage lesions (greater than 3 cm<sup>2</sup> in cartilage defects), reducing the need for endoprosthesis and the associated economic state costs.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p><i>Oryctolagus cuniculus</i>, Naujosios Zelandijos baltasis triušis (n=46); <i>Mus musculus</i>, Imunodeficitinės SCID pelės (n=10).</p> <p><i>New Zealand White rabbit (n=46); Immunodeficient SCID mice (n=10).</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Gyvūnai kančių nepatirs, kadangi operacijų metu, bus teikiamas adekvatus nuskausminimas.</p> <p>Procedūrų metu ir po jų bus vadovaujamosi klinikiniais stebėjimais ir funkciniais signalais išduodančiais skausmą: dažnas kvėpavimas, pakitusi vokų būklė, vyzdžio išsiplėtimas, dažnas ūsų kraipymas, svorio mažėjimas, drebėjimo atsiradimas, susigūžimas arba agresyvumas, sumažėjęs apetitas, dehidratacija. Skausmo stiprumas pelėms bus vertinamas skalėje nuo 0 iki 2 balų, pagal ūsų, nosies, ir ausų, akių padėtį. Triušiams skalėje nuo 0 iki 2 balų, įvertinant ausų, akių, šnervių formą ir padėtį.</p> <p>Kadangi triušio kelio sąnariai bus išimami tolimesniems histologiniams ir molekuliniais tyrimams, gyvūno gyvybės nebus įmanoma išsaugoti. Todėl numatoma tyrimo baigtis – nužudymas. Atitinkamai imunodeficitinės pelės bus nužudomos norint ištirti kremzlės susidarymą poodiniame sluoksnyje prieš tai minėtais metodais.</p> <p><i>Animals will not suffer because adequate anesthesia will be provided during the operating procedures.</i></p> <p><i>Clinical observations and functional signals that provide pain during and after the procedure will be followed: frequent breathing, altered eyelid condition, pupil dilation, thick whiskers twitching, weight loss, tremor, congestion or aggression, decreased appetite, dehydration.</i></p> <p><i>Pain intensity in mice will be rated on a scale of 0 to 2, based on the position of the whiskers, nose, and ears. Rabbits on a scale from 0 to 2, with the shape and position of the ears, eyes, nostrils assessed.</i></p> <p><i>Because rabbit knee joints will be removed for further histological and molecular analyses, it will not be possible to save the animal's life. Therefore, the imminent killing of the animal is planned at the end of the investigation. Accordingly, immunodeficient mice will be killed to investigate cartilage formation in the subcutaneous layer.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Projekto vertinimas atgaline data <u>neraikalingas</u>.</p> <p><i>Project retrospective assessment is unnecessary.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo</p>	

sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / *Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods*

*Pagal etikos ir eksperimentams keliamus reikalavimus, laikantis gyvūnų naudojimo nuostatų bei procedūrų mažinimo principų (3Rs) atrenkami gyvūnai. Pirmieji operuoti bandomieji gyvūnai bus priskiriami 6 mėnesių grupei, su tikslu sutrumpinti gyvūnams stebėjimo procedūrų trukmę, sekantys bandomieji gyvūnai bus priskiriami 3 mėnesių ir 1 mėnesio grupei. Vadovaujantis 3Rs koncepcija tobulinant tyrimo metodus, bus pasirenkami transgeniniai gyvūnai: Imunodeficitinės SCID pelės bus naudojamos implantuojant analogiškus konstruktus naudojamus su triušiais. Gyvūnų naudojimas šiame projekte yra neišvengiamas norint įvertinti projekto metu sukurtų konstruktyvų gydymo efektyvumui. Gydymo efektyvumui įvertinti bus ištiriami audinių biopatai iš implantuotoje konstrukto vietoje esančių audinių. Biopatai ištiriami jau minėtomis metodikomis.*

*Animals are selected according to ethical and experimental requirements and in accordance with the Animal Use Regulations and the Principles of Reduction of Procedures (3Rs). The first treated experimental animals will be assigned to the 6-month group, with the aim of shortening the duration of the animals observation procedures. Other experimental animals will be assigned to the 3 month and 1 month group. Transgenic animals will be selected in line with the 3Rs concept to improve research methods: Immunodeficient SCID mice will be used to implant analogous constructs used with rabbits. The use of animals in this project is essential to evaluate the treatment efficacy of the constructs developed during the project. Biopsies from tissues at the implant site will be examined to evaluate treatment efficacy. Biopate is analyzed according to the techniques already mentioned.*

10.1. Gyvū bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / *Justification for using live animals and for not using alternative methods*

Projekto metu bus tiriama sukurtų ir optimizuotų konstruktyvų in vitro poveikis kremzlės regeneracijai in vivo, todėl nenaudojant gyvūnų, projekto tikslo įgyvendinti neįmanoma. Alternatyvūs metodai (nenaudojant gyvūnų) projekto metu nebus taikomi. Alternatyvių metodų (nenaudojant gyvūnų) projektui įgyvendinti nėra (nesukurta).

*The project will investigate the in vitro effects of engineered and optimized constructs on cartilage regeneration in vivo. Therefore, without the use of animals, the project objective cannot be achieved. Alternative methods (not using animals) will not be used during the project. No alternative methods (not using animals) to implement the project (not developed).*

10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / *Justification of the reduction of the number of animals*

Gyvūnų skaičius pagal projekto uždavinius pasirinktas optimaliai minimalus. Mažinti jų kiekį ar galvoti apie galimybes tai padaryti ateityje šiuo metu negalima. Nustačius, statistinį rezultatų patikimumą su labai mažais standartiniais nuokrypiais, ateityje bus galima remtis šio tyrimo rezultatais, bei nekartoti jau atliktų eksperimentų. Tokiu būdu, atsirastų galimybė sumažinti gyvūnų kiekį. Alternatyvių metodų taikyti negalima, nes norint tirti sąnarinės kremzlės regeneraciją, reikalinga atlikti eksperimentus in vivo.

*The number of animals selected for the project tasks is optimally minimal. Reducing their numbers or thinking about how to do it in the future is currently not possible. Once the statistical reliability of the results has been determined with minimal standard deviations, the results of this study can be used in the future without repeating the experiments already performed. Thus, there would be an opportunity to reduce the number of animals. We will not apply alternative methods because in vivo experiments are necessary to investigate cartilage regeneration.*

10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / *Justification of the refinement of conditions under which animals are used*

Triušiai bus laikomi standartizuotomis sąlygomis (4 priede nurodytomis sąlygomis). Imunodeficitinės SCID linijos pelės priskiriamos transgeninėms (I klasei GMO) dėl to bus laikomos atskiroje patalpoje izoliuojant jas nuo kitų gyvūnų.

*Rabbits will be housed under standardized conditions (specified in Annex 4). Immunodeficient SCID mice are classified as transgenic (Class 1 of GMO) and will therefore be housed in isolation from other animals.*

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Arterinės hipertenzijos sąlygota širdies nervų sistemos remodeliacija / <i>Remodeling of cardiac nervous system caused by arterial hypertension</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-02-01 – 2023-01-31 3 metai / 3 years		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Arterinė hipertenzija, širdies inervacija. <i>Arterial hypertension, cardiac innervation.</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE / NO
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		X	
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>			
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>			
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>			
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>			
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>			
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>			
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>			
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	Projekto tikslas yra ištirti širdies veiklą kontroliuojančių nervinių ląstelių neurocheminius ir struktūrinius, arterinės hipertenzinės ligos sąlygotus, pokyčius. Šiuo tyrimu bus siekiama ištirti pasaulyje svarbiausio PAH modelio, SHR (angl. <i>spontaneously hypertensive rat</i> ), širdies vidusieninį nervinį rezginį, simpatinio kamieno ir parasimpatinius nervo klajoklio mazgus, palyginimo su normaliais gyvūnais būdu įvertinant jų neuromediatorius, morfologiją, sinaptologiją ir kiekybinius parametrus. / <i>Project is aimed to identify neurochemical and structural alterations of</i>		

	<p><i>neuronal cells controlling heart activity that were caused by the persistent arterial hypertension (PAH). . In the proposed project, intrinsic cardiac nerve plexus, sympathetic chain and vagal (parasympathetic and sensory) ganglia of the most popular PAH animal model, spontaneously hypertensive rat (SHR), will be examined assessing their neurotransmitters, structural organization, synaptology and quantitative parameters in comparison with normotensive (control) animals.</i></p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Įrodžius širdies adrenerginių neuronų acetilcholininę transdiferenciaciją SHR modelio širdies nervų sistemoje, atsiras prielaidos eksperimentams, siekiantiems sukurti naują dėl PAH hipertrofuojančio bei fibrozuojančio miokardo terapiją, kurios esmę sudarytų širdies parasimpatinės nervų sistemos veiklos stimuliavimas, medikamentiškai kontroliuojant širdies adrenerginį tonusą. / <i>Demonstration of cholinergic trans-differentiation of adrenergic neurons within cardiac nervous system in SHR model will provide basis for new experimentations aimed to create a novel treatment of myocardial hypertrophy and fibrosis stimulating parasympathetic nervous system and suppressing adrenergic cardiac tone.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Spontaniškai hipertenzinė žiurkė – 38 vnt. Wistar Kyoto žiurkė – 30 vnt. / <i>Spontaneously hypertensive rat – 38. Wistar Kyoto rat – 30.</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Planuojamos lengvos procedūros. Gyvūnai nepatirs kančios. Eksperimento pabaigoje gyvūnai bus nužudomi. <i>The procedures are considered to be mild and without pain. Suffering will not be experienced by animals. At the end of experiment, rats will be killed.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Nebus vertinamas. <i>Retrospective assesment is not needed.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Reikalingas gyvas organizmas su pilnaverčiais organais, nes bus tyrinėjama širdies nervų anatomija. <i>Live organisms are needed with all the organs in order to examine cardiac innervation anatomy.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>68 žiurkių reikalinga, kad gautume aukštą duomenų patikimumą. Projekto metu atsižvelgta į 3Rs koncepciją. <i>68 rats are needed to obtain high data reliability. In the project we take in to account of 3Rs conception.</i></p>

<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnų laikymo aplinka, narvai ir laikymo sąlygos, visos atliekamos procedūros atitiks 2010 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos reikalavimus. <i>All housing environment, cages, procedures will be according to 2010/63/EU directive.</i></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Forma patvirtinta  
 Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
 direktoriaus  
 2013 m. lapkričio 25 d.  
 įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
 NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON  
 ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Efektyvios, netoksinės YAP inhibitoriaus koncentracijos nustatymas in vivo <i>Determination of nontoxic and effective YAP inhibitor concentration in vivo</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 02 01 – 2020 12 31		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	YAP inhibitorius, vėžiniai susirgimai. <i>YAP inhibitor, cancer.</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	X		
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	X		
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	X		
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X	
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X	

	<p>4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai /</p> <p><i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i></p>		X
<p>5. Projekto tikslų aprašymas /</p> <p><i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Neseniai nustatyta, kad ląsteles supanti aplinka vėžio vystymosi metu tiesiogiai veikia ląstelių fenotipą ir skatina jų invazyvumą. Pastebėta, kad tam tikrų navikų jautrumas vėžiniams vaistams priklauso nuo aplinkos kietumo, kurioje auga jų ląstelės. Apie aplinkos pokyčius ląstelei praneša įvairios signalinės molekulės. Vienos jų – YAP/TAZ kompleksas baltymai, tiesiogiai reaguojantys į ląstelių aplinkos mechaninius pokyčius. Padidėjusi YAP/TAZ baltymų raiška yra aptinkama įvairių tipų vėžiniuose susirgimuose. Žinoma, jog kietėjant ląstelių augimo paviršiui šis baltymų kompleksas iš ląstelės citoplazmos translokuoja į branduolį. <i>In vitro</i> tyrimais 2D aplinkoje parodyta, kad YAP/TAZ translokacijos į branduolį nuslopinimas gali būti potenciali kietųjų vėžinių navikų gydymo strategija. Tačiau šių baltymų aktyvumo moduliatorių poveikis vėžiniams susirgimams <i>in vivo</i> yra mažai ištirtas, taip pat visiškai nėra ištirtas YAP inhibitorių poveikis visam suaugusiam organizmui. Šiuo metu rinkoje yra 4 galimi YAP inhibitoriai, kurių poveikis buvo pademonstruotas <i>in vitro</i>. Jie visi padidino vėžinių ląstelių jautrumą priešvėžiniams vaistams. Taigi, šio projekto tikslas – nustatyti tinkamiausią YAP aktyvumo moduliatorių ir efektyviausią jo koncentraciją, kuri slopintų YAP branduolinę lokalizaciją YAP ekspresuojančiose ląstelėse, tačiau nesukeltų žalingo poveikio organizmui.</p> <p><i>Not long ago it was determined that environment which surrounds cancer cells has direct impact to their phenotype and invasiveness. It was observed, that in some cases tumour sensitivity to anticancer drugs depends on the mechanical cancer environment. Many molecules participates in cell mechanosensing process, including YAP/TAZ protein complex. This complex localization within the cell nucleus or cytoplasm depends on mechanical properties of environment where cells are growing. These proteins complex expression is often upregulated in cancer cells. During 2D in vitro studies, it was shown, that inhibition of YAP translocation to cell nucleus in stiff cancers drastically increase their sensitivity to anticancer drugs. However, there are almost no data about YAP inhibition effectiveness in in vivo studies. Also there are no studies in which YAP inhibitors effect would be evaluated in vivo. Currently, there are just a few inhibitors available and their effectiveness in anticancer treatment was not yet evaluated. Thus, in this project we will evaluate YAP nuclear inhibitors cytotoxicity and will determine the effective its concentration, which could be used in YAP inhibitor and in combination with anticancer drug study.</i></p>		
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) /</p> <p><i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Gauti rezultatai bus svarbūs ateities projektui, kurio metu atrinktas inhibitorius ir nustatytos jo veikliosios koncentracijos bus išbandytos krūties vėžio gydyme, laboratorinių imunodeficitinių pelių modelyje <i>in vivo</i>. Viena didžiausių ateities projekto rizikų yra tinkamo YAP inhibitoriaus ir efektyvių jo koncentracijų pasirinkimas. Todėl rezultatai gauti šito projekto metu leistų šią riziką eliminuoti. Kol kas literatūroje visiškai nėra duomenų apie rinkoje esančių inhibitorių efektyvumą <i>in vivo</i>. Iš tyrimų su pilnai „knockout“ YAP/TAZ pelėmis žinome, kad tokie gyvūnai nėra gyvybingi, tačiau daliniai „knockout“ mutantai, yra atsparūs daugelio vėžinių susirgimų rūšių atsiradimui bei jų metastazavimui. Tikimės, kad naudojant YAP inhibitorių, vėžiu sergančių pelių organizme, būtų pasiekiamas toks pat poveikis kaip ir „knockout“ YAP/TAZ mutantų pelių tyrime (slopinamas YAP branduolinis perėjimas, kuris toliau inaktyvuoja vėžinių ląstelių išgyvenamumo signalus).</p>		

	<p><i>Results of this study will be as a preparation for the next project, in which we will combine determined YAP effective concentrations with anticancer drugs to assess their effect to breast cancer cells. One of the biggest risks of that future project is determination of the effective, non-toxic YAP nuclear-inhibitor concentration. Thus this project will eliminate that risk.</i></p> <p><i>Thus far, there are no studies in which YAP nuclear inhibitor would be assessed in vivo, just in vitro studies are reported. It is known that YAP knockedout animals are non-viable, however conditional knockouts, have resistance to many cancer appearance and metastasis. We hope, that similar effect can be achieved with YAP inhibitors. YAP is inactive in cytoplasm, thus locking its cellular localisation, similar effects should be achieved.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>130 bandomųjų pelių (<i>Mus musculus</i>) C57BL/6 linijos. 130 laboratory mice (<i>Mus musculus</i>) C57BL/6 line.</p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Pirmo eksperimento metu, bus naudojamos didelės YAP branduolinės lokalizacijos inhibitoriaus koncentracijos. Bus siekiama nustatyti LD50 koncentraciją. Šie gyvūnai patirs skausmą, dalis jų žus. Poveikis pirmas 30 min bus stebimas, pastebėjus dideles gyvūno kančias jis bus greitai nužudomas. Likę gyvūnai bus nužudomi po 24 val poveikio. Sekančio eksperimento metu bus naudojamos daug mažesnės YAP inhibitoriaus koncentracijos, tad visi gyvūnai turėtų išgyventi pirmas 24 val. Po numatyto laiko laiko visi gyvūnai bus nužudomi, surenkami vidaus organai analizei. Nužudimas bus atliekama arba CO<sub>2</sub> dujomis, arba atliekant cervikalinę dislokaciją. <i>During the first experiment, animals will feel pain. Some of them will die due to high concentrations of inhibitors. Thus, during first 30 min after injections, animals will be closely followed. If the signs of great pain will occur in the animal it will be killed immediately. All other animals will be killed after 24 hours. In the second experiment, much lower concentrations of inhibitors will be used, thus all animals should survive first 24 hours, after which all of them will be killed and inner organs will be collected for evaluation. Killing will be performed with CO<sub>2</sub> gas or by cervical dislocation.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Nevertinamas. Do not evaluate.</p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvū bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimų taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Toksiškumo vertinimo eksperimentuose pelės yra dažniausiai naudojami gyvūnai. Tai priimtino išsivystymo lygio, pigūs gyvūnai. Su jais patogiau dirbti, nereikia daug tiriamosios medžiagos. Pelės yra naudojamos kaip potencialūs priešvėžiniai vaistai. YAP inhibitorių rinkoje dar nėra daug. Jie pakankamai nauji, tad nėra duomenų apie jų veikimą <i>in vivo</i>, tik <i>in vitro</i> duomenys, rodantys sėkmingą YAP lokalizacijos inhibiciją. Šiuo atveju, atlikti tyrimus naudojant</p>

	<p>alternatyvius metodus neįmanoma, nes reikia įvertinti šių inhibitorių sisteminį poveikį, ko kolkas negalima padaryti kitais metodais.</p> <p><i>In toxicology experiments mice are the most often used animals. These animals are at an acceptable level of development, cheap to breed and maintain. They are relatively easy to work with, does not require a lot of experimental materials for testing purposes. Mice are often used as a model organism for cancer studies, especially to test new anticancer drugs. There are just a few commercially available YAP inhibitors in the market. They are quite new, thus there are almost no data about their effect in vivo. Only in vitro studies showed their effect to cancer cell lines. Thus, it is necessary to test the effectiveness of these inhibitors in in vivo study, before performing their effectiveness as new anticancer drugs.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Ekspimentinės grupės bus sudaromos naudojant minimalų gyvūnų skaičių, reikalingą statistiniam patikimumui gauti. Taip pat, nustatys vieną veiksmingą inhibitorių <i>in vivo</i>, kiti nebebus tiriami pelėse.</p> <p><i>Mice will be divided in experimental groups with as low number as possible to have statistically relevant results. Also, then one effective YAP inhibitor will be determined, the mice experiments will be closed.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Bandomosios pelės bus laikomos standartiniuose plastikiniuose joms pritaikytuose narveliuose, kambaryje su kontroliuojama aplinka. Tyrimo metu bus palaikoma <math>+22\pm 1</math> °C kambario temperatūra, <math>58\pm 3</math> proc. santykinė oro drėgmė bei 12/12 val. tamsos/šviesos režimas. Pelės bus maitinamos standartiniu subalansuotu pašaru ir girdomos vandeniu <i>ad libitum</i>. Siekiant apsaugoti gyvūnus nuo skausmo, streso ir pan., kiekvieną dieną juos stebės kvalifikuoti darbuotojai. Visos procedūros bus atliekamos laikantis direktyvos 2010/63/EU reikalavimų.</p> <p><i>Laboratory mice will be kept in standard cages adapted to them in a room with controlled standardized conditions. During the test a room temperature of <math>+22\pm 1</math>, relative humidity of <math>58\pm 3</math> % and 12/12 dark/light cycle will be maintained. The mice will be fed with standard balanced diet and water <i>ad libitum</i>. To protect animals from pain, stress, etc., they will be monitored daily by qualified staff. All procedures will be done according to the requirements of the Directive 2010/63/EU.</i></p>

BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	„Motinos metabolinio statuso įtaka palikuonių neurovystymosi“ <i>„The consequences of maternal metabolic status for the neurodevelopment of the offspring“</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-03-01 – 2023-09-30 <i>2020-03-01 – 2023-09-30</i>		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Nutukimas, pre-diabetas, neurovystymasis, elgsena, molekuliniai mechanizmai <i>Obesity, pre-diabetes, neurodevelopment, behavior, molecular mechanisms</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE / NO
	4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	X	
	4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		X
	4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases and their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		X
	4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X
	4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X
	4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X
	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X

<p>5. Projekto tikslų aprašymas /</p> <p><i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Darbo tikslas – įvertinti motinos nutukimo ir pre-diabetinės būklės įtaką palikuonių neurovystymuisi elgsenos, smegenų tinklų morfologijos ir molekuliniais aspektais.</p> <p><i>Aim of the project – to define the consequences of maternal obesity and pre-diabetes for the neurodevelopment of the offspring in terms of the behavior, the morphology of brain circuitry and molecular mechanisms.</i></p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) /</p> <p><i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Gauti rezultatai gali padėti paaiškinti bei pasiūlyti potencialias prevencines ar terapines strategijas smegenų vystymosi sutrikimams, kurie koreliuojami su motinos nutukimu ir sutrikusiu metaboliniu statusu.</p> <p><i>The results of this study will contribute to our understanding of pathological mechanisms and may suggest potential treatment targets for neurodevelopmental aberrations, that are currently being correlated with maternal obesity and pre-diabetes.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) /</p> <p><i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Pelės – 144 vnt.</p> <p><i>Mice – 144</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) /</p> <p><i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Planuojamos vykdyti procedūros priskiriamos lengvoms procedūroms. Eksperimento pabaigoje gyvūnai bus nužudomi.</p> <p><i>The procedures are considered to be mild. At the end of the experiments, the animals will be sacrificed.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) /</p> <p><i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Projektas atgaline data nebus vertinamas</p> <p><i>Retrospective assesment is not required</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas /</p> <p><i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	

10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas /	Elgsenos ir jos molekulinį mechanizmų tyrimai įmanomi tik naudojant gyvus bandomuosius gyvūnus.
<i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i>	<i>Behaviora studies and investigation of their molecular mechanisms requires the use of live animals.</i>
10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /	Tų pačių gyvūnų <i>post mortem</i> audiniai bus paraleliai naudojami skirtingiems molekuliniais tyrimams.
<i>Justification of the reduction of the number of animals</i>	<i>Post mortem tissues from single animal will be used in parallel for different molecular experiments.</i>
10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /	Netaikoma.
<i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i>	<i>None.</i>

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktorius  
2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON  
ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Karboanhidrazės IX inhibitoriaus efektyvumo tyrimas panaudojant Glioblastoma multiforme (GBM) pelių modelį <i>Carbonic anhydrase IX inhibitor efficacy testing using Glioblastoma multiforme (GBM) mouse model</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 03 01-2021 04 01 <i>2020 03 01-2021 04 01</i>		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Glioblastoma multiforme, Karboanhidrazė IX, gydymas, pelės. <i>Glioblastoma multiforme, Carbonic anhydrase IX, treatment, mouse</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	NE/NO
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		TAIP/ YES	
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		TAIP/ YES	
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceutical products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		TAIP/ YES	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>			NE/NO
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>			NE/NO
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		TAIP/ YES	
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>			NE/NO
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų,			NE/NO

	<p>nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai /  <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i></p>		
<p>5. Projekto tikslų aprašymas /  <i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Navikų agresyvumas ir invaziškumas yra tiesiogiai susiję su jų gebėjimu prisitaikyti prie hipoksinių sąlygų. Nuo hipoksijos priklauso ir vėžio rezistentiškumas. Metaboliniai pokyčiai hipoksijos metu sukelia rūgščių metabolinių produktų akumuliaciją vėžinėje ląstelėje. Siekdamas išvengti intraceliulinės acidozės, ląstelės "įjungia" pH reguliuojančius mechanizmus, kurie iš ląstelės eksportuoja laktatą ir protonus, o importuoja bikarbonato jonus į ląstelę. Šie pokyčiai sukelia tarpląstelinę acidozę, kuri tampa charakteringu vėžinės aplinkos bruožu. Acidozė siejama su auglio rezistentiškumu chemoterapijai ir radioterapijai, susilpnintu imuniniu atsaku ir sukeltu lėtiniu uždegimu, naviko angiogeneze, invaziškumu ir vėžinių ląstelių dediferenciacija.</p> <p>Karboanhidrazė IX (CAIX) yra hipoksijos sužadintas fermentas su į ląstelės išorę atsuktu aktyvuoju centru. Šis fermentas efektyviai konvertuoja anglies dioksidą į bikarbonato jonus ir protonus. Padidėjusi CAIX raiška yra susijusi su įvairių vėžio formų, tokių kaip galvos smegenų navikai ir kietieji navikai už centrinės nervų sistemos (CNS) ribų (pvz.: osteosarkoma ar krūties vėžys) prastesne gydymo prognoze. Dėl CAIX vaidmens vėžiniame audinyje yra manoma, kad šio fermento inhibicija galėtų sulėtinti naviko augimą ir metastazavimą. Sveikame žmogaus organizme CAIX yra randama virškinimo trakte ir žarnyne.</p> <p>VU GMC Biotechnologijos instituto prof. D. Matulio laboratorija yra sukūrusi selektyvų CAIX inhibitorių 3-(cyclooctylamino)-2,5,6-trifluoro-4-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]-benzenesulfonamidą (VD11-4-2). Šiame darbe planuojama atlikti CAIX inhibitoriaus ikiklinikinius tyrimus panaudojant bandomąsias peles.</p> <p>Projekto tikslas - įvertinti CAIX inhibitoriaus efektyvumą glioblastoma multiforme (GBM) naviko dinamikai sulėidus žmogaus GBM ląsteles į imunodeficitinių Balb/c Nude pelių organizmą.</p> <p><i>Tumor aggressiveness and progression is associated with its adaptation to hypoxia. Hypoxia is associated with poor prognosis as well as resistance to conventional treatment. Metabolic shifts during hypoxia result in accumulation of acidic metabolic products. In order to avoid prolonged intracellular acidosis, cells turn on pH regulatory machinery. Elimination of intracellular acidosis occurs through the export of lactate and protons and import of bicarbonate ions. This in turn leads to pericellular acidosis that becomes characteristic of such tumor microenvironment (TME). Acidosis</i></p>		

	<p>is associated with chemo/radio-resistance, suppressed immune responses and induced inflammation, angiogenesis, invasion and tumor cell de-differentiation. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is a hypoxia induced enzyme with an active site facing extracellular space. It has the ability to efficiently converts carbon dioxide to bicarbonate ions and protons. Increased CAIX expression has been associated with worse prognosis in a variety of cancers, including brain tumors and solid tumors outside CNS such as osteosarcoma, breast cancer. In general, CAIX expression is associated with worse prognosis/increased aggressiveness in tumors. It is believed that CAIX inhibition may slow down or stop the growth and metastatic spread of numerous cancers, especially solid hypoxic tumors. Prof. Matulis's research group at Institute of Biotechnology, Vilnius University (VU), Lithuania has successfully designed highly selective and potent CAIX inhibitory compounds. One of such compounds is 3-(cyclooctylamino)-2,5,6-trifluoro-4-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]benzenesulfonamide (VD11-4-2). This proposed work will encompass pre-clinical testing of this compound. Objective of this project is to determine efficacy of selective CAIX inhibitor by treating Glioblastoma tumor-bearing mice with CAIX inhibitor and assessing tumor growth and metastasis formation in the brain.</p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Nepaisant proveržių gydant įvairius žmogaus navikinius susirgimus, agresyviausias galvos smegenų navikas - glioblastoma multiforme (GBM) - iki šiol nėra pagydomas. Karboninė anhidrazė IX (CAIX) yra hipoksijos sužadintas fermentas su į ląstelės išorę atsuktu aktyviuoju centru, kurio padidėjusi raiška yra susijusi su blogesne GBM prognoze. Mūsų tyrimas įvertintų, ar CAIX inhibicija galėtų sulėtinti GBM augimą ir metastazavimą. Gauti rezultatai padės vystyti naujus gydymo metodus ligoniams su GBM bei leistų geriau įvertinti CAIX svarbą šios ligos atveju.</p> <p><i>Although the medical community as a whole has achieved remarkable successes in treatment of various cancers, current outcome in patients suffering from GBM remains poor. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is a hypoxia induced enzyme with an active site facing extracellular space. It's expression is associated with worse outcome in patients with GBM. Our work would help determine if selective CAIX inhibitor is effective in treating GBM in mouse model. Positive results of such study would serve as a platform for new drug development in humans and will help better understand biology of CAIX.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in</i></p>	<p>Balb/c Nude pelės, 20 pelių eksperimentui</p> <p><i>Balb/c Nude mice, 20 mice per experiment.</i></p>

<i>the Project (in numbers)</i>	
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) /</p> <p><i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Projekto vykdymo metu vidutinio sunkumo kančią patirs 20 gyvūnų. Eksperimento pabaigoje visi gyvūnai bus eutanazuojami naudojant CO2 dujas.</p> <p><i>During this study 20 mice will suffer moderate pain. At the end of experiment mice will be euthanized using CO2 inhalation.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) /</p> <p><i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Nebus vertinimo atgaline data</p> <p><i>There is no retrospective assessment in this study.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas /</p> <p><i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvūnų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Alternatyvių metodų, siekiant įvertinti CAIX inhibitoriaus priešvėžinį aktyvumą in vivo nėra.</p> <p><i>There are no alternative methods to test preclinical drug efficacy then the one we are proposing.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Eksperimentinės grupės bus sudaromos panaudojant minimalų skaičių gyvūnų reikalingą statistiniam duomenų patikimumui paskaičiuoti. 10 pelių bus leidžiamas CAIX inhibitor, 10 pelių gaus kontrolę. Viso 20 pelių.</p> <p><i>The number of animals in thi study is reduced to the lease number that would still allow us proper statistical assessment of the results. Therefore 10 mice will receive CAIX inhibitor and 10 mice will receive vehicle control (total of 10 mice).</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Pelės bus laikomos individualiuose narveliuose, kiekvienai pelei skiriant ne mažesnį kaip 70 cm<sup>2</sup> plotą. Procedūros metu joms bus taikomas adekvatus nuskausminimas/anestezija. Ju būklė bus sekama vertinant jų elgesį.</p> <p><i>Mice will be kept in individual cages. Each mouse</i></p>

	<i>will occupy no less than 70 cm<sup>2</sup> area. Each mouse will receive adequate pain control and anesthesia. The well-being of mice will be monitored by assessing their behaviour.</i>

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktorius 2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	„Lipidų perraša kaip signalas sinapsių genėjimui“ (papildomi eksperimentai) <i>„Lipid scrambling as a signal for synaptic pruning“ (supporting experiments)</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-04-20 – 2020-12-31 2020-04-20 – 2020-12-31		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Stereotaktinė operacija, intrakranialinė injekcija <i>Stereotactic surgery, intracranial injection</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	X		
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		X	
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		X	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X	
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X	
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X	
5. Projekto tikslų aprašymas /	Darbo tikslas – nustatyti fosfolipidų ekspozicijos pasekmes smegenų struktūrinėms jungtims.		

<p><i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p><i>Aim of the project – to define the consequences of deficient phospholipid scrambling for structural connectivity of the brain.</i></p>
<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) /</p> <p><i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Gauti rezultatai gali padėti paaiškinti bei pasiūlyti potencialias gydymo strategijas smegenų vystymosi sutrikimams, kurie stebimi tokių susirgimų kaip autizmo spektro sutrikimai ar šizofrenija atvejais.</p> <p><i>The results of this study will contribute to our understanding of pathological mechanisms and may suggest potential treatment targets for neurodevelopmental disorders, such as autism and schizophrenia.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) /</p> <p><i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Pelės – 20 vnt.</p> <p><i>Mice – 20</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) /</p> <p><i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Planuojamos vykdyti procedūros priskiriamos vidutinio sunkumo procedūroms. Eksperimento pabaigoje gyvūnai bus nužudomi.</p> <p><i>The procedures are considered to be of average severity. At the end of the experiments, the animals will be sacrificed.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) /</p> <p><i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Projektas atgaline data nebus vertinamas</p> <p><i>Retrospective assesment is not required</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas /</p> <p><i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvūnų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p>	<p>Smegenų struktūrinių pokyčių tyrimas įmanomas tik naudojant gyvūnus ir negali būti atliekamas <i>in vitro</i> arba <i>ex vivo</i>.</p>

<i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i>	<i>The assessment of brain structure alterations requires the use of animals and is not possible in vitro or ex vivo.</i>
10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /  <i>Justification of the reduction of the number of animals</i>	Tyrimams bus naudojamas mažiausias skaičius gyvūnų, kuris reikalingas gauti statistiškai patikimus rezultatus abiejų lyčių grupėse.  <i>The study will include the lowest possible number of animals, ensuring statistically significant results in both males and females.</i>
10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /  <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i>	Netaikoma.  <i>None.</i>

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktoriaus 2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Indukuoto žiurkių išeminio insulto gydymo, naudojant kamienines ląsteles, efektyvumo įvertinimas <i>Evaluation of the efficacy of treatment of induced ischemic stroke in rats using stem cells</i>	
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020.06.01-2020.08.31	
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) <i>Key words (maximum 5)</i>	Insultas, kamienines ląsteles, motorines funkcijos. <i>Stroke, stem cells, motor-orientation activity.</i>	
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		X
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	X	
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		X
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	Projekto tikslas yra įvertinti žiurkių smegenų funkcijų atsistatymą po sukkelto išeminio insulto pagal kiekybinių motorinių ir kognityvinių funkcijų testų rezultatus. Bus vertinami fiziniai rodikliai, tokie kaip judrumas, nejudrumas, judėjimo greitis labirinte, bei atliekamas šių rodiklių pokyčių vertinimas. <i>The aim of the project- Evaluation of the effectiveness of the restoration of motor-orientation activity and cognitive functions in experimental animals after induced stroke will be carried out in an elevated cruciform maze. Physical indicators such as agility, immobility, speed of movement in the maze will be</i>	

	<i>evaluated and changes in these indicators assessed.</i>
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i>	Numatoma, kad autologinės mezenchiminės kamieninės ląstelės, išskirtos iš riebalinio audinio, gali būti efektyviai taikomos atstatant pažeistas žmogaus smegenis. Tyrimo metu tikimasi pademonstruoti tokio veikimo koncepciją ir projekto metu gautais rezultatais remiantis kitame etape atlikti ikiklinikinius tyrimus. <i>It is anticipated that autologous mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue can be effectively used to repair damaged human brains. The study is expected to demonstrate the concept of such an operation and to conduct preclinical studies in the next phase based on the results of the project.</i>
7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i>	Wistar klono žiurkės ( <i>Rattus norvegicus</i> )- 13 vnt. Wistar rats ( <i>Rattus norvegicus</i> )- 13 pc.
8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i>	Planuojamos lengvos procedūros: kraujo mėginio paėmimas; matuojamas judrumo laikas atvirose ir uždaroje labirinto rankovėse ir centriniame sektoriuje; matuojamas bendras praeitas atstumas atvirose ir uždaroje labirinto rankovėse ir centriniame sektoriuje; matuojamas judėjimo greitis labirinte. Išeminio insulto sukėlimas perrišant miego arteriją ir kamieninių ląstelių įvedimas per nosies ertmę (abiem atvejais taikoma bendroji nejautra ir pooperacinis nuskausminimas) priskiriama vidutinio sunkumo procedūroms. Eksperimentų užbaigimo būdas – cervikalinė dislokacija, nes reikalingas vidaus organų ištyrimas. <i>Easy procedures are planned: blood sampling; measuring the mobility time in open and closed maze sleeves and in the central sector; measuring the total distance traveled in open and closed maze sleeves and in the central sector; the speed of movement in the maze is measured. Moderate procedures using general anesthesia and postoperative analgesia are foreseen: carotid artery ligation and introduction of stem cells through the nasal cavity. The completion method of experiments – cervical dislocation to examine the internal organs.</i>
9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i>	Projektas nebus vertinamas atgaline data. <i>The project will not be evaluated retrospectively.</i>
10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojamą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i>	
10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i>	Tyrimų <i>in vitro</i> ar kitų alternatyvių metodų taikyti negalima. Projekto tikslas yra įvertinti žiurkių smegenų funkcijų atsistatymą po sukkelto išeminio insulto pagal kiekybinių motorinių ir kognityvinių funkcijų testų rezultatus. Atsižvelgiant į tai, eksperimentai turi būti atlikti <i>in vivo</i> . <i>Alternative methods can not be applied. The aim of the project is to evaluate the recovery of rat brain function after induced ischemic stroke by performing quantitative motor and cognitive function tests. In this regard, experiments must be performed in vivo.</i>
10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i>	Visų eksperimentų planavimo etapų metu mes naudojame 3RS sąvoka, ir numatomas panaudoti gyvūnų skaičius yra minimalus. Gyvūnų kiekio daugiau mažinti negalima. Gauti rezultatai turi būti statistiškai patikimi. <i>In all experiment design we follow the concept of 3RS. However, it is not possible to use fewer than requested animals. The results must be statistically reliable.</i>

<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /  <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnai bus prižiūrimi pagal visus LR teisės aktuose numatytus gyvūnų teisių ir priežiūros keliamus reikalavimus. Laikymo sąlygos, aplinka ir narvai atitiks VMVT direktoriaus 2012 m. spalio 31 d. įsakymu Nr. B1-866 „Dėl mokslo ir mokymo tikslais naudojamų gyvūnų laikymo, priežiūros ir naudojimo reikalavimų patvirtinimo“.</p> <p>Laikymo sąlygos: temperatūra patalpoje 20-24°C, drėgmė (%) 55±10, oro judėjimas 10-20 per val., šviesa/tamsa paroje (val.): 12/12, maksimalus šviesos srautas gyvūnų lygyje 60 luksų.</p> <p>Atliekant procedūras atsižvelgiama į potencialų gyvūnų augimą ir užtikrinama, kad per visą projekto vykdymo laikotarpį jiems bus pakankamai erdvės. Vienai žiurkei skiriamas minimalus grindų plotas 350 cm<sup>2</sup>; mažiausias aptvaro aukštis 18 cm. Gyvūnai bus šeriami atitinkamai pagal jų rūšį ir girdomi iki soties.</p> <p><i>Animals will be maintained according to all statutory LR animal rights and care requirements. Environment, storage conditions and cages conform the VMVT 2012 october 31 order B1-866 „Animals for scientific and educational purpose storage, maintainance and use“.</i></p> <p><i>The mice will be kept under conditions described in the corresponding directives of the Lithuanian Republic and EU. Specifically: temperature will be maintained at 20-24 °C, humidity at 55 ±10 %, maximum light intensity will 60 lx; the 12/12 hour dark/light cycle will be maintained. Minimal cage floor area for rats will be 350 cm<sup>2</sup>; the height of the cages will be 18 cm. Animals will receive food and water ad libidum.</i></p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktoriaus 2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	„Senėjimo įtaka tumoro mikroaplinkos pakitimams esant cholangiokarcinomai ir hepatoceliulinei karcinomai“  <i>“Detrimental effects of aging onto tumor microenvironment in Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma”</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-05-01 – 2021-12-31 20 mėnesių  May 1, 2020 – December 31, 2021; duration 20 months		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Ksenotransplantacija		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>		X	
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	X		
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	X		
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X	
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X	

	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	<i>Projekto tikslas – įvertinti transplantacijai potencialiai atrinktus mėginius ir išsiaiškinti senėjimo įtakotų veiksnių įtaką.</i>  <i>Aim of the project – to evaluate the viability and suitability of tumor samples and analyse factors effected by ageing in patients suitable for liver transplantation.</i>		
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i>	<i>Projekto rezultatai bus panaudoti pacientų, susirgusių hepatoceliuliniu ir cholangiokarcinomos navikais kepenų transplantacijos efektyvumui įvertinti.</i>  <i>Expected benefits – to evaluate the effectiveness of liver transplantation in patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma.</i>		
7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kieki (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i>	Laboratorinės pelės NOD.Cg-PrkdcscidHrhr/NCrHsd, 30 vnt.  <i>Mice, NOD.Cg-PrkdcscidHrhr/NCrHsd, 30</i>		
8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i>	Planuojamos vykdyti procedūros priskiriamos vidutinio sunkumo procedūroms. Eksperimento pabaigoje gyvūnai bus nužudomi.  <i>The procedures are considered to be moderate severity. At the end of the experiments, the animals will be sacrificed.</i>		
9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i>	Projektas atgaline data nebus vertinamas  <i>Doesn't required</i>		
10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms			

<p>alternatyviais metodais, įgyvendinimas /</p> <p><i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Būtina įvertinti ksenotransplantanto gyvybingumą ir kancerogeninį potencialą <i>in vivo</i>.</p> <p><i>The viability and carcinogenic potential of a xenograft must be assessed in vivo.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Kontrolinėse grupėse bus naudojamas minimalus gyvūnų skaičius - po 3.</p> <p><i>Minimal number of animals (3) will be used in both control groups.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /</p> <p><i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Dėl fiziologinių pelių savybių gyvūnai bus laikomi sterilioje aplinkoje.</p> <p><i>Due to the physiological characteristics of the mice, the animals will be kept in a sterile environment.</i></p>

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Skirtingų kamieninių ląstelių sudėčių preparatų efektyvumo, lėtinio išeminio infarkto gydymui, tyrimas avių modelyje <i>Investigation of effectiveness of different stem cell formulations in the treatment of chronic ischemic infarction in sheep model</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020 04 15 - 2020 12 30		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Išeminė širdies liga; Infarktas; Atrojotojo širdis; Kamieninės ląstelės; <i>Ischemic heart disease; Infarction; Sheep heart; Stem cells;</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ <i>YES</i>	NE / <i>NO</i>
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>			X
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		X	
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		X	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>			X
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>			X
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>			X
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>			X
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>			X
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	1. Skirtingų kamieninių ląstelių sudėčių preparatų efektyvumo įvertinimas gydant lėtinio infarkto pasekmes, tyrime avių modelyje. 2. Sukurtais kamieninių ląstelių modeliais kartu su pridėtais angiogenezę veikiančiais faktoriais, ištirti miokardo ir ląstelių atsistatymą po lėtinio infarkto. <i>1. Evaluation of efficacy of different stem cell formulations in the treatment of chronic infarction consequences in a sheep model study.</i> <i>2. Investigate myocardial and cellular recovery after chronic infarction using established stem cell models in combination with added angiogenesis factors.</i>		
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) /	Tyrimas suteiks galimybę pritaikyti naują gydymo metodiką žmogaus širdies lėtinio ligų gydymui, nes dabartiniai metodai nevisada duoda norimą rezultatą. Šis gydymo metodas yra pranašesnis už esamus, nes yra mažiau		

<p><i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>invazyvus ir ekonomiškai naudingesnis, bei tikėtini gijimo rezultatai efektyvesni. Tai bus paskutinis žingsnis prieš perkeliant gydymo šio tipo preparatais link klinikinių tyrimų, kurie jau planuojami 2022 metais. Praktikoje šis metodas galės būti taikomas jau nuo 2025m.</p> <p><i>The study will provide an opportunity to adapt a new treatment approach to the treatment of chronic human heart disease, as current approaches do not always produce the desired result. This treatment method is superior to existing treatment because it is less invasive and cost effective, and the expected healing results are more effective. This will be the last step before switching treatment with this type of medicine to clinical trials already planned for 2022. In practice, this method will be applicable from 2025 onwards.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Avys 15 vnt. <i>15 sheep.</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Šis tyrimas priskiriamas vidutinio sunkumo procedūrų kategorijai – tyrimo metu gyvūnams, esantiems gilioje narkozėje bus atliekama tarakotomija ir sukeliama priekinės širdies sienelės raumens išemija, po to pažeistas raumuo bus padengtas naujos kartos elastino gaminiu, kurio veikimas pagrįstas kamieninių ląstelių funkcija atnaujinti pažeistą širdies raumens audinį.</p> <p><i>This study is classified as "moderate" category - study animals in the deep anesthesia is performed thoracotomy and caused the front wall of the heart muscle ischemia, followed by muscle damage will be covered by a new generation hydrogel product, whose operation is based on the function of stem cells to regenerate damaged heart muscle tissue.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvū bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Siekiant ištirti lėtinio infarkto sukeltus pažeidimus, privalo būti naudojamas gyvas ir atsinaujinantis širdies raumuo, kadangi tokie tyrimai su žmonėmis negali būti atliekami, pasirenkamas labiausiai kardiologiniams tyrimams tinkantis modelis avis.</p> <p><i>To investigate the chronic infarction lesions, must be used living and renewable heart muscle, since such studies in humans can not be conducted, selected the most suitable model of cardiac research sheep.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Tyrimui bus naudojamos 15 vnt. Lietuvos juodgalvių veislės avių, šis skaičius gyvūnų būtinas norint gauti statistiškai patikimus rezultatus, planuojamos 3 grupės po 5 gyvūnus.</p> <p><i>The research will be used in 15 sheep of Lithuanian blackhead breed, the number of animals needed to obtain statistically reliable results, there are planned 3 groups of 5 animals.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnams bus įvedamas ilgalaikis intraveninis kateteris, kurio pagalba vaistų injekcijos bus neskausmingos ir nesukels kančių ir baimės.</p> <p><i>Animals will be entered long-term intravenous catheter, the help of which drug injection will be painless and will not cause suffering and fear.</i></p>

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos direktoriaus  
2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /**  
**NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	„Elektromagnetinių laukų ir vaistinių preparatų bei dendritinių ląstelių vakcinų kombinuoto gydymo efektyvumo įvertinimas <i>in vivo</i> pelės auglių modeliuose“ <i>The evaluation of the treatment efficiency of electromagnetoporation combined with chemicals and dendritic cell vaccines for the treatment of mouse tumors</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-05-01 – 2025-05-01		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Elektromagnetoporacija, bleomicinas, doxorubicinas, bezafibratas, ciklofosfamidai, melatoninai, dendritinių ląstelių (DL) vakcinos <i>Electromagnetoporation, Bleomycin, Doxorubicin, Bezafibrate, Cyclophosphamide, Melatonin, dendritic cell (DC) vaccines</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	TAIP		
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	TAIP		
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>	TAIP		
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		NE	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		NE	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		NE	
4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		NE	
4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		NE	
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	Projekto tikslas – įvertinti chemoterapinių preparatų, DL vakcinų ir elektromagnetoporacijos kombinuoto gydymo efektyvumą prieš auglių formavimąsi ir metastazes. <i>The main objective of this study is to combine electromagnetoporation with other treatment methods in order to assess whether such a combined treatment could help to prevent metastasis formation.</i>		

<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p><i>In vivo</i> tyrimai leis įvertinti potencialių chemoterapinių preparatų, DL vakcinų ir elektromagnetoporacijos kombinuoto gydymo efektyvumą prieš navikų formavimąsi ir metastazes. Šio tyrimo rezultatai leis spręsti ar toks kombinuotas gydymas vėliau gali būti taikomas kartu su dendritinių ląstelių terapija, gydant žmones su metastazuojančiais navikais.</p> <p><i>In vivo studies will allow to evaluate potential efficacy of chemotherapeutics, DC vaccines and electromagnetoporation in combined anticancer therapy. The result of this study may be useful in developing further protocols for electromagnetoporation and anticancer therapy strategies in combination with chemotherapeutic agents and dendritic cells (DCs) to treat people with metastatic tumours.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>Bandomosios pelės (<i>Mus musculus</i>), BALB/c, C57BL/6J linijos; 730 vnt.</p> <p><i>Laboratory mice (Mus musculus), BALB/c C57BL/6J lines; quantity: 730 pcs.</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Eksperimento metu gyvūnai gali jausti nemalonius pojūčius vėžinių ląstelių suleidimo po oda ir medžiagų tirpalų suleidimo į pilvaplėvės sritį vietoje. Elektromagnetoporacijos metu gyvūnai bus anestezuoti, tačiau gali jausti nemalonų dirginimą arba silpną skausmą. Po elektroporacijos gyvūnas gali jausti trumpą nemalonų dirginimą arba lengvą skausmą, kančią ar baimę. Esant būtinybei, gyvūnams kankinantis, eksperimentas bus nutrauktas ir gyvūnai bus nužudyti cervikalinės dislokacijos būdu.</p> <p><i>Animals may feel unpleasant sensations locally during subcutaneous injection of the substances and in the area of the peritoneum. During electromagnetoporation, animal pain is minimally reduced by anesthesia. After nanosecond electroporation, the animal is likely to suffer from mild or no pain. In case of severe pain or long-term signs of severe suffering and at the end of the experiment the animals will be killed by cervical dislocation.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Projektas atgaline data nebus vertinamas.</p> <p><i>Retrospective assessment of the project is not needed.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvū bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Alternatyvūs metodai, vertinant elektromagnetoporacijos ir chemoterapinių preparatų bei DL vakcinų kombinuoto gydymo poveikį, nėra tinkami, nes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Negalima sumodeliuoti imuninės sistemos vaidmens gydymo procese</li> <li>2) Negalima nustatyti naviko augimo dinamikos.</li> <li>3) Siekiama įvertinti gydymo poveikį gyviems organizmams (siekiama įvertinti išgyvenamumą).</li> </ol> <p><i>Alternative methods for assessing the efficacy of combined chemotheric preparates, DC vaccines and electromagnetoporation combined treatment are inappropriate:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>There is no way of simulating immune system response in vitro (or assess immune response)</i></li> </ol>

	<p>2) <i>No way to determine tumor growth speed or volume in vivo.</i></p> <p>3) <i>The purpose of this research is to evaluate combined therapy efficacy (by determining animal group survival rates)</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Eksperimentinės grupės bus sudaromos panaudojant minimalų skaičių gyvūnų reikalingą statistiniam duomenų patikimumui paskaičiuoti. <i>Experimental groups will be formed using the minimum number of animals needed to calculate the statistical reliability of the data.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Bandomosios pelės bus laikomos standartiniuose plastikiniuose jiems pritaikytuose narveliuose kambaryje su kontroliuojamomis aplinkos sąlygomis. Tyrimo metu bus palaikoma <math>22 \pm 1</math> °C kambario temperatūra, <math>58 \pm 3</math> proc. santykinė oro drėgmė bei 12/12 šviesos/tamsos režimas. Pelės bus maitinamos standartiniu subalansuotu pašaru ir girdomos vandeniu <i>ad libitum</i>. Siekiant apsaugoti gyvūnus nuo skausmo, streso ar pan., kiekvieną dieną juos stebės kvalifikuoti darbuotojai. Visos procedūros bus atliekamos, laikantis Direktyvos 2010/63/EU reikalavimų. <i>Laboratory mice will be kept in standard cages adapted to them in a room with controlled standardized conditions. During test a room temperature of <math>22 \pm 1</math> °C, relative humidity <math>58 \pm 3</math> % and 12/12 light/dark light mode will be maintained. The mice will be fed with standard balanced feed and water ad libitum. To protect animals from pain, stress, etc., they will be monitored daily by qualified staff. All procedures will be done according the requirements of Directive 2010/63/EU.</i></p>

Forma patvirtinta  
 Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
 direktoriaus  
 2013 m. lapkričio 25 d.  
 įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
 NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON  
 ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	<p><b>Didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės poveikio odai ir jos pažeidimams tyrimai</b></p> <p><i>Evaluation of the high intensity laser radiation impact on porcine skin</i></p>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020-04-15 – 2024-04-15 (4 metai)		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	<p>Pikosekundės, lazeris, oda, saugumas, kiaulių modelis</p> <p><i>Picoseconds, Laser, Skin, Safety, Porcine model</i></p>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	X		
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>	X		
4.3. Vaisių, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnostavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceutical products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		X	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		X	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		X	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		X	

	4.7. Kriminolinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		X
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		X
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	<p>Didelio intensyvumo pikosekundinės lazerinės sistemos vis plačiau naudojamos įvairiose gydymo ir kosmetologijos procedūrose. Šio tyrimo tikslas yra įvertinti didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės pritaikymo galimybes įvairių odos pažeidimų, žaizdų gydyme bei veiksmingumą naikinant pigmentinius darinius. Taip pat šio tyrimo metu bus skiriama daug dėmesio įvertinti didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės veiksmingumą ir saugumą. Lazerinių sistemų poveikio tyrimai bus vertinami <i>in vivo</i> kiaulių modeliuose.</p> <p><i>High-intensity picosecond laser systems are increasingly used in various treatments and cosmetology procedures. The purpose of this study is to evaluate the potential of the high intensity laser radiation application in treating various skin lesions, wounds and pigmented derivatives. This study will focus on assessing the efficacy and safety of the laser by evaluating the results of the in vivo porcine models.</i></p>		
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i>	<p>Projekto metu bus gauti didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės saugumo vertinimo rezultatai, kurie leis tobulinti tokių sistemų taikymo protokolus ir apsaugoti pacientus. Projekto rezultatai bus paskelbti moksliniuose straipsniuose, nacionalinėse bei tarptautinėse konferencijose.</p> <p><i>During the project high intensity laser radiation safety assessments will be receive that will improve protocols for the application of such systems and patients protection.</i></p> <p><i>The results of the project will be published in scientific articles, national and international conferences.</i></p>		

<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p>5 naminės kiaulės 10 „Göttingen minipig“ kiaulės</p> <p>5 pigs 10 Göttingen minipig</p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Visi projekto įvykdymui numatyti gyvūnai (15 vnt.) patirs trumpalaikį nestiprų skausmą, kančią ar baimę, nes kontrolinių ir tiriamųjų gyvūnų grupės sutaps. Eksperimentui pasibaigus, gyvūnai bus seduojami ir nužudomi suleidžiant mirtiną anestetikų dozę (Exagon 400 mg/ml tirpalo 0,2 ml/kg).</p> <p><i>All animals intended for the project (15) will experience short-term mild pain, suffering or distress as the control and test animal groups will overlap. At the end of experiment animals will be euthenized by lethal injection of anesthetics (Exagon 400 mg/ml, 0,2 ml/kg).</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Projektas nebus vertinamas atgaline data.</p> <p><i>Project will not be retrospective.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Projekto tikslų įgyvendinimui alternatyvūs metodai nebus taikomi, nes šiame tyrime bus siekiama įvertinti gyvo organizmo atsaką į didelio intensyvumo lazerinės spinduliuotės poveikį.</p> <p><i>Alternative methods will not be applied during the project, because this study is to evaluate the response of the living organism to the effects of high intensity laser radiation.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Eksperimentinės grupės bus sudaromos iš minimalios gyvūnų imties, reikalingos patikimų rezultatų gavimui.</p> <p><i>Experimental groups will consist of a minimum sample of animals required to obtain reliable results.</i></p>

10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas /  
*Justification of the refinement of conditions under which animals are used*

Gyvūnai bus laikomi tam skirtose patalpose, laikomasi visų gyvūnų priežiūros ir laikymo reikalavimų. Gyvūnus eksperimento metu stebės veterinarijos gydytojas.

*Animals will be held according to all animal care and housing requirements. During the experiment animals will be under the supervision of a veterinarian.*

Forma patvirtinta  
Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
direktorium 2013 m. lapkričio 25 d.  
įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Viršutinių kalnelių neuronų tinklo reikšmė greitai atpažįstant sudėtingus vaizdus/ <i>The role of neuronal networks in the superior colliculus in rapid recognition of complex images</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2.75 metai/ 2.75 years (2020.05.01-2022.12.31)		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Viršutiniai kalneliai, regos sistema, adaptacija šviesai, Alzheimerio liga, žiurkė/ <i>Superior colliculus, visual system, rat, light adaptation, Alzheimer's disease,</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>		TAIP/ YES	N E / N O
	4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	x	
	4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		x
	4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		x
	4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		x
	4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		x
	4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, kelti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		x
	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		x
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		x

<p>5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i></p>	<p>Viršutiniai kalneliai yra atsakingi už didelę dalį regos sukeltų refleksų, tokių, kaip pavojaus išvengimas ar galvos pasukimas į įdomaus objekto pusę. Ši viršutinių kalnelių funkcija gali būti pažeista lėtinių ligų, pavyzdžiui, Alzheimerio ligos, atveju. Nors viršutinių kalnelių reikšmė sakadose yra gerai iširta, tačiau mažai žinoma apie viršutinių kalnelių indėlį greitai atpažįstant vaizdus, kas yra būtina kitai gerai žinomai viršutinių kalnelių funkcijai: regos sukeltų refleksų generavimui. <u>Todėl, pagrindinis šio projekto tikslas yra nustatyti viršutinių kalnelių neuronų tinklų indėlį greitame vaizdų atpažinime.</u></p> <p>Šiuo tikslu mes panaudosime virusus, kurie leidžia ekspresuoti baltymus specifinėse viršutinių kalnelių neuronų grupėse. Šie baltymai bus šviesai jautrūs kanalai channelrhodopsins, kurie leidžia šviesos pagalba kontroliuoti neuronų aktyvumą. Šiuos virusus mes sukonstravome ankstesniame projekte, bet nespėjome iki galo patikrinti jų baltymų specifinės ekspresijos ir neišbandėme jų funkciniuose bandymuose. <u>Todėl šiame projekte numatomos šios užduotys:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patikrinti virusinių baltymų ekspresijos specifiskumą patikrinant virusinio GFP ir 9 neuroninių markerių ko-lokalizaciją.</li> <li>2. Nustatyti neuronų grupių, kurios ekspresuoja virusinius baltymus, indėlį į regos stimulų sukeltų atsakų generavimą palyginant atsakus prieš šviesai jautrių channelrhodopsin kanalų aktyvavimą ir šių kanalų aktyvacijos metu specifinėse neuronų populiacijose.</li> </ol> <p>Tokiu būdu mes galėsime nustatyti, kuri regos stimulų sukeltų atsakų dalis buvo generuota viršutinių kalnelių neuronų tinklų ir šitaip nustatyti viršutinių kalnelių indėlį regos informacijos apdorojime vykstant greitam vaizdų atpažinimui./</p> <p><i>The superior colliculus (SC) is responsible for a number of visually driven behaviors, such as danger avoidance or head turning towards an interesting object. Such SC functions can be impaired during neurodegenerative diseases such as the Alzheimer's disease. Although the role of SC in the saccade generation is well established, little is known about the contribution of the collicular neurons to the rapid recognition of visual objects that is required for its main function, the generation of visually driven behaviors. Therefore, <u>the main objective of this project is to evaluate the contribution of the superior colliculus neuronal circuitry to the rapid visual object recognition.</u></i></p> <p><i>To this end, we will use viruses that permit the expression of proteins in specific neuronal populations of the SC. These proteins will be the light sensitive channelrhodopsins that permit the control of the neuronal activity through light. We have constructed three such viruses in the previous project but were unable to verify their specificity and to use them in the physiological experiments for functional tests. <u>Therefore, the following tasks are envisioned for this project:</u></i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>To verify the specificity of viral protein expression in the collicular neurons by examining co-localization of viral GFP and 9 neuronal markers.</i></li> <li>2. <i>To evaluate the contribution to visual response generation of those neurons that express viral proteins by comparing visual response properties before and during light mediated modulation of the neuronal activity induced by activation of the virally expressed light-sensitive channelrhodopsins in these specific neuronal populations of SC.</i></li> </ol> <p><i>Thus, we will be able to determine, which part of the visual responses was generated by the collicular circuitry and, consequently, to identify the role of the SC neuronal circuitry in the visual information processing during rapid visual object recognition.</i></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i></p>	<p>Tai fundamentalūs moksliniai tyrimai, todėl pagrindinė numatoma projekto nauda yra mokslinė. Gauti rezultatai leis suprasti mechanizmus, su kurių pagalba viršutinių kalnelių (VK) neuronai sugeba atpažinti vaizdus, ir tuo pačiu vykdo pagrindinę VK funkciją - regos sukeltų refleksų generavimą, įskaitant ir sakadus. Žinant šiuos mechanizmus, bus galima tiksliau nustatyti, kokia smegenų sritis atsako už tam tikrus regos sutrikimus. Tokiu būdu bus galima efektyviau tokius sutrikimus gydyti, nes kol kas nėra visai aišku, kokios regos ypatybės yra dėl retinos veiklos, o kokios dėl regos žievės ar VK. Be to, sėkmingo virusų testavimo atveju mes turėsime įrankį, kuris potencialiai bus tinkamas naudoti ir žmonių gydyme: kelios lėtinės ligos gali būti geriau gydomos, jei genų inžinerijos metodai būtų naudojami specifinėse neuronų klasėse, o ne visiems neuronams iš karto. rAAV antro serotipo virusai, kurių baltymai ekspresuojami tik tam tikrose neuronų klasėse yra būtini tokio tipo gydymui, o mūsų projekte bus tiriami būtent tokie virusai. Reikia pastebėti, kad viena iš pirmųjų genų terapijų, kuri buvo FDA (JAV) patvirtinta, sukurta rAAV serotipo 2 virusų pagrindu; be to keli tokio tipo gydymo metodai, paremti rAAV virusais, yra paskutinėje klinikinių bandymų stadijoje (Dunbar et al, Science (2018) 359: 1-10)./</p> <p><i>This is a basic science project and the main benefit is a better scientific knowledge about the mechanisms of visual information processing in the superior colliculus (SC) neurons. The obtained data will allow to better understand how responses to complex visual stimuli are generated in the superior colliculus neurons that enables SC to perform its main function – the generation of visually driven behavioral responses, including saccades. The knowledge on these mechanisms will help to identify the brain area(s) responsible for specific vision impairments. With this knowledge on hand it will be possible to improve treatment of such impairments since so far there is disagreement what is the specific contribution to visual information processing of the retina, the visual cortex and the superior colliculus. Besides, in case of successful tests of the virus specificity we will have a tool suitable for use in human treatment; gene therapies for a number of brain disorders could be more efficient if neuron-type specific delivery of active proteins could be achieved. Thus rAAV viruses able to express proteins in certain classes of neurons as the ones used in our project are necessary for such type of treatments. It should be noted that one of the first successful gene therapies in humans that received FDA (USA) approval is based on the serotype 2 rAAV virus (Dunbar et al, Science (2018) 359: 1-10), the same type of viruses that are used in our project. In addition, a number of rAAV based therapies are in the last stages of clinical trials.</i></p>
<p>7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i></p>	<p><i>Laboratorinės pilkosios žiurkės (Rattus norvegicus), veislė: Wistar linija, skaičius: 207./ Albino rats (Rattus norvegicus), strain: Wistar, number: 207.</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokią galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of</i></p>	<p>Visi 207 projekto gyvūnai gali patirti nedidelį stresą, baimę, kol gyvūnas apsipras su nauja aplinka (narvas Neurofiziologijos laboratorijoje) ir anestezijos sevofluorano dujomis metu. Visos likusios procedūros bus vykdomos anestezuotuose gyvūnuose, todėl gyvūnai neturėtų patirti jokio skausmo, baimės ar kančių. Anestezavus gyvūną, pastoviai tikrinsime anestezijos gylį; be to, procedūrų metu reguliariai tikrinsime kūno temperatūrą ir stebėsime kvėpavimo dažnį ir gylį. Vis dėlto, po viruso injekcijos operacijos gyvūnai turės atsigausti po anestezijos ir bus laikomi iki 2 savaičių tam skirtose patalpose. Po operacijos gyvūnai galimai jaus diskomfortą ir nedidelį skausmą dėl</p>

*experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)*

gyjančios nedidelės žaizdos, likusios po kaukolės operacijos (~1 cm prakirpta oda ir iki 2 mm dydžio skylė kaukolėje). Tokio dydžio žaizdos pilnai sugija kelių dienų bėgyje. Kad paspartinti procesą ir sumažinti skausmo tikimybę, bus naudojami nuskausminantys ir priešuždegiminiai vaistai. Taip pat, kad išvengti galimo užkrėtimo, bus naudojami bendro veikimo antibiotikai. Viso šių dviejų savaitių laikotarpyje gyvūnai bus atidžiai stebimi bet kokiems streso požymiams (paraudusios akys, sunkiai ir nelygiai kvėpuoja ar mažai juda etc). Atsiradus tokiems požymiams, bus tikrinama, ar nėra žaizdos kraujavimo, pūliavimo ir bus imtasi priemonių pašalinti streso šaltiniams papildomai siuvant, dezinfekuojant gyjimo vietą, papildomai suleidžiant priešuždegiminius vaistus. Jei gyvūno savijauta nepagerėja ir jis akivaizdžiai patirs kančią, bus vykdoma eutanazija.

Pabaigus visas procedūras, visi gyvūnai bus nužudomi dėl visos eilės priežasčių. Visų pirma, daugumoje gyvūnų bus išimamos smegenys, anatominiams tyrimams ir/arba registracijos vietos patikslinimui ir/arba regos žievės nusiurbimo įvertinimui (180 gyvūnų iš visų 207-ių). Tokios operacijos nesuderinamos su gyvūno išgyvenimu ir jie bus nugaišinami. Tais atvejais (27 žiurkėse), kai bus vykdoma tik registracija be smegenų pjūvių darymo po registracijos, žiurkės bus anestezuotos uretanu, kuris galimai kancerogeninis. Tokių gyvūnų nerekomenduojama ilgai laikyti ir todėl jie irgi bus nugaišinami. Dauguma gyvūnų (180 iš 207) bus nužudomos galvos nukirtimo būdu, nes tik taip gali būti užtikrinta pakankama viršutinių karnelių pjūvių kokybė tolimesniems tyrimams. Reikalavimų 2 priedas byloja, kad galvos nukirtimas yra leistina procedūra graužikuose, jei kitų negalima taikyti. Pabrėžiam, kad skausmo ir streso išvengimui, visos šios nugaišimo procedūros bus vykdomos pilnai anestezuotuose gyvūnuose. Pavyzdžiui, jei registracijos pabaigoje bus požymiai, kad anestezijos/muskausminimo gylis yra sumažėjęs/nepakankamas pilnai neįtraukti, bus leidžiamas papildomas butarfanolio kiekis. Likusieji 27 gyvūnai bus nugaišinami cervikalinės dislokacijos būdu, vykdam procedūra giliai anestezuotuose gyvūnuose. Projekte bus naudojamos pilkosios žiurkės iki 4 mėnesių amžiaus, tai yra <0.4 kg svorio; t.y. jų svoris daug mažesnis, nei numatyta Reikalavimų 2-ame priede, <1 kg.

*All 207 animals in the project may experience mild stress, distress until the animal becomes familiar with the new environment (cage in the Neurophysiology Laboratory) and during anesthesia with sevoflurane gas. All remaining procedures will be performed on anesthetized animals and the animals should not suffer any pain, distress or suffering. When anesthetizing an animal, we will constantly check the depth of anesthesia; in addition, we will regularly check the body temperature during the procedures and monitor the respiratory rate and depth.*

*However, after the injection of the virus, the animals will have to recover from anesthesia and will be kept for up to 2 weeks in dedicated facilities. After surgery, the animals may feel discomfort and slight pain due to minor wound healing after the minor skull surgery (~ 1 cm long cut of the skin and drilling of a hole up to 2 mm wide in the skull). These wounds are fully healed over several days. Analgesic and anti-inflammatory drugs will be used to speed up the process and reduce the likelihood of pain. In addition, antibiotics with common action will be used to prevent possible contamination. We will monitor the animals for any signs of stress (reddened eyes, breathing heavily and unevenly, or little movement, etc.). In the event of such signs, the wound will be checked for bleeding, decay and steps will be taken to eliminate the sources of stress by sewing if needed, disinfecting the healing site, and adding anti-inflammatory drugs. If the animal does not feel well and is clearly suffering, euthanasia will be performed.*

	<p>Once all procedures have been completed, all animals will be killed for a number of reasons. In particular, most animals will have a brain removed for anatomical examination and / or verification of the site of registration and / or evaluation of the completeness of the visual cortex removal (180 animals out of 207). Such operations are incompatible with the survival of the animal and, consequently, animals will be euthanized. In these few cases (27 rats) when only registration will be performed without brain slicing afterwards, rats will be anesthetized with urethane, which is potentially carcinogenic. It is not recommended to let animals live for long periods of time after such an anesthesia and will therefore be euthanized as well. Most animals (180 out of 207) will be killed by decapitation, as this is the only way to ensure sufficient quality of the brain slices. Annex 2 to the Requirements states that decapitation is a permissible procedure in rodents if others cannot be used. It is emphasized that in order to avoid pain and stress, all these euthanasia procedures will be performed in fully anesthetized animals. For example, if there is evidence at the end of the registration that the depth of anesthesia is decreased or insufficient, an additional amount of butarfanol will be delivered. The remaining 27 rats will be sacrificed by cervical dislocation under deep anesthesia. The project will use gray rats up to 4 months of age, that is, &lt;0.4 kg; i.e. their weight is much less than that required by Annex 2 to the Requirements, &lt;1 kg.</p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Nebus vertinama atgaline data/ <i>No retrospective assesment will be carried out.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojimą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Šio projekto tikslas yra tirti informacijos virsmus regos sistemoje. Kol kas nėra sukurta ir artimiausioje ateityje nesitikima sukurti sistemos be gyvūnų, kuri bent apytikriai atkurtų informacijos virsmus gyvoje regos sistemoje. Kol kas nėra ir dirbtinių modelinių sistemų, kuriuos pakankamai gerai imituotų bent atskirus regos sistemos elementus, tokius kaip akies tinklainė. Todėl tokie tyrimai įmanomi tik gyvuose gyvūnuose. / <i>The aim of this project is to study information transfer in the visual system. Currently there is no artificial system that would mimick in any satisfactory way information transfer in the visual system, no such system is expected to be created in the nearest future. There are no reasonable artificial equivalents even for major components of the visual system, such as retina. Therefore, animals have to be used in such type of experiments.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p><u>Mes esame susipažinę su 3RS sąvoka ir ją taikome visų eksperimentų planavime, žemiau yra aprašytas šių principų taikymas šiame projekte.</u> Nors šiai dienai yra žinomos kelios in-vitro sistemos, tai yra ląstelių linijos, kurios turi neuronų savybių (PC12, P19, CATH.a, NT2), tame tarpe gautų iš akies tinklainės (R28 ir kitos, Seigel, Mol Vis. 20 (2014): 301–306), jos visos neformuoja tikrų sinapsių su greitais veikimo potencialais. <u>Kadangi ląstelių linijos nesuformuoja pilnaverčių sinapsių, nėra ir pilnaverčių neuroninių tinklų, suformuotų iš ląstelių linijų.</u> Tuo tarpu šiame projekte yra numatoma tirti neuronų tinklų mechanizmus, atsakingus už regos stimulų sukeltų atsakų viršutiniuose kalneliuose formavimą. Tai dar</p>

reikalauja turėti funkcinį jėgumą iš akies tinklainės, kuris egzistuoja tik gyvuose organizmuose. Net panaudojant kamienines ląsteles šiai dienai nėra sukurtos in-vitro sistemos, imituojančios viršutinių kalnelių – tinklainės sistemos neuronų tinklą ir nėra tikimasi sukurti tokias artimiausioje ateityje. Todėl šitam projektui būtina naudoti eksperimentinius gyvūnus.

Mes pasirinkome būtent pilkšias žiurkes dėl šitų priežasčių: 1) žiurkės viršutiniai kalneliai yra palyginus gerai ištirti, todėl atlikdami tyrimus projekte daug kur galime remtis ankstesniais rezultatais, tame tarpe ir gautais mūsų laboratorijoje, be to mūsų darbo patirtis su šiais gyvūnais garantuoja minimalius nuostolius dėl galimų klaidų; 2) tai vieni iš mažiausių laboratorinių gyvūnų, kurie turi gerai išsivysčiusius viršutinius kalnelius, tad etiniu požiūriu jie yra vieni tinkamiausių laboratorinių gyvūnų tokio pobūdžio eksperimentams.

Prašomas gyvūnų skaičius yra minimalus projekte numatyty tikslų pasiekimui. Gyvūnų skaičius nustatytas pagal nepriklausomų eksperimentų kiekį šitame projekte (projekto tikslus), taikant G\*Power statistinį paketą (Faul et al, 2009), kuris yra pripažintas įrankis tokio pobūdžio įvertinimams (Charan & Kantharia, J Pharmacol Pharmacother, 4 (2013): 303-306). Projekte numatyti du tikslai.

Pirmam tikslui pasiekti bus naudojami imunohistocheminiai metodai. Tai yra, bus stebima antrinių antikūnų fluorescencija ir ieškoma sutapimų tarp viruso sukkelto žalio fluorescuojančio baltymo (GFP) ir antrinių antikūnų fluorescencijos. Mes norime įvertinti tuos sutapimus 10 procentų tikslumu su beta lygiu 80% (statistinio testo stiprumas), tai atitinka imtį nuo 75 iki 199, priklausomai nuo rastos dalies dydžio. Iš vienos žiurkės galima gauti 25 – 50 geros kokybės GFP žymėtų neuronų, tai yra vidutiniškai reikia 4 žiurkių vieno žymens patikrinimui su vienu virusu. Kadangi yra numatyta testuoti 3 virusus su 9 žymenimis, tai viso reikia  $4 * 3 * 9 = 108$  žiurkių, kad pasiekti pirmo tikslo uždavinius. Tad viso, kad išbandyti visus projekto pirmame tikslu numatytus 3 virusus ir 9 antikūnus, reikės  $3 * 4 * 9 = 108$  žiurkių.

Antro projekto tikslui, tai yra regos stimuli sukeltų atsakų pokyčio po šviesai jautrių kanalų aktyvavimo įvertinimas, bus naudojama ekstralagtelinė registracija, kurios specifika lemia, kad vidutiniškai iš vieno gyvūno mes gauname 3-jų gerų neuronų atsakus (Bytautiene&Baranauskas, PLOS ONE, 2017, Scientific Reports, 2018). Tokia patirtis sutampa ir su kitų patirtimi registruojant iš viršutinių kalnelių graužikuose (Wang et al, J Neurosci 30 (2010): 16573-16586; Zhao et al, Neuron 84 (2014): 202-213). Kadangi mes tikimės vidutinio efekto dydžio, tai  $d=0.5$  pagal Cohen terminologiją (Cohen, Psychological Bulletin 112 (1992):155-159, Jacob Cohen, Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences, Second Edition, 1988, Lawrence Erlbaum Associates). Mes pasirinkome alfa lygį 0.05 (statistinis rezultato patikimumas) ir beta lygį 90% (dėl atsakų ne Gausinio pasiskirstymo). Tokiu būdu gauta imtis yra 40. Reikės atlikti bent dvi nepriklausomų eksperimentų serijas kiekvienam iš trijų virusų. Todėl numatome, kad pasiekti antro projekto tikslus viso reikės 80 gyvūnų ( $2 * 3 * 40/3$ ).

Tad viso minimalus reikalaujamų gyvūnų kiekis yra 188 (108+80). Taip pat numatome, kad apie 10 procentų eksperimentų metu nepavyks gauti duomenų dėl gyvūnų mirties ar techninių problemų, todėl viso numatomas panaudoti gyvūnų skaičius yra  $188 + 188 * 0.1 = 207$ .

Be to mes taikysime nuoseklių žingsnių metodą (Frick, Behavior Research Methods, 30 (1998): 690-697), leidžiantį sustoti didinti imtį, kai rezultatas jau aiškus. Šis metodas yra nuo 30 iki 50 procentų efektyvesnis nei kiti metodai. Be to, kruopščiai planuosime eksperimentus ir analizuosime gautus rezultatus, kad sumažintume iki minimumo atvejus, kai gyvūnas miršta ar negaunama gerų eksperimento duomenų./

We are familiar with the 3RS concept and apply it to the design of all experiments, and the application of these principles to this project is described below.

Several in-vitro systems, cell lines that possess neuronal properties (PC12, P19, CATH.a, NT2), including derived from the retina (R28 et al., Seigel, Mol Vis 20 (2014): 301-306). However, they do not form real synapses, which can rapidly transmit the information encoded by fast action potentials, Because cell lines do not form full-fledged synapses, there are no full-fledged neural networks formed by cell lines.

The aim of this project is to investigate the mechanisms of neural networks

	<p>responsible for the formation of visual stimulus-induced responses in the superior colliculus that requires a functional input from the retina. Even with stem cells, <u>no in-vitro systems have been developed to date to mimic the neural network of the superior colliculus-retina system and are not expected to be developed in the near future. It is therefore necessary to use experimental animals for this project.</u></p> <p><u>We have chosen Wistar rats (a special breed of common rat for scientific research) specifically for the following reasons:</u> 1) the rat superior colliculus is relatively well researched, so we can heavily rely on the previous fundamental results in our research project; 2) they are one of the smallest laboratory animals with the well-developed superior colliculus and are therefore, from an ethical and financial point of view, one of the most suitable laboratory animals for this type of experiment; 3) Our laboratory has experience in rats, which will ensure the efficient use of animals for experiments and reduce the number of unsuccessful surgery / registration cases. The number of animals requested is the minimum necessary to achieve the objectives of the project. The number of animals was determined by the number of aims of this project. We use the G * Power statistical package (Faul et al, 2009), a recognized tool for this type of estimation (Charan &amp; Kantharia, J Pharmacol Pharmacother, 4 (2013): 303-306). The project has two aims.</p> <p><u>Immunohistochemical methods will be used to achieve the first objective.</u> That is, the overlaps will be determined between the virus-induced GFP and the secondary antibody fluorescence. To estimate those coincidences with 10 percent accuracy with a beta level of 80 percent (the strength of the statistical test), the sample size should be between 75 and 199, depending on the frequency of the coincidence found. 25 to 50 high quality neurons labeled with a viral protein can be obtained from a single rat, that is an average of 4 rats for a single marker per virus. Since it is planned to test 3 viruses with 9 markers, each it takes <math>4 * 3 * 9 = 108</math> rats to complete the first task. <u>Thus, <math>3 * 4 * 9 = 108</math> rats will be required to test all 3 viruses and 9 antibodies for the first objective of the project.</u></p> <p><u>For the second objective of project, which is to evaluate the change in responses to visual stimulus following activation of photosensitive channels, extracellular registration will be used, during which we obtain 1 to 4 individual neurons with responses in a single animal (Bytautiene &amp; Baranauskas, PLOS ONE, 2017, Scientific Reports, 2018). This experience is consistent with the data of others (Wang et al, J Neurosci 30 (2010): 16573-16586; Zhao et al, Neuron 84 (2014): 202-213). We expect a medium effect size, that is, <math>d = 0.5</math> (Cohen, Psychological Bulletin 112 (1992): 155-159, Jacob Cohen, Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences, Second Edition, 1988, Lawrence Erlbaum Associates). We chose an alpha of 0.05 (the statistical reliability of the result) and a beta of 90% (the statistical power of the tests), a slightly higher than the normal 80% due to the non-Gaussian distribution of responses. Calculations show that 40 neurons are needed for these parameter values. At least two sets of independent experiments will be required for each of the three viruses. Therefore, <u>we estimate that the second objective of the project will require 80 animals (<math>2 * 3 * 40/3</math>).</u></u></p> <p><u>Thus, the total minimum number of animals required is 188. In addition, we estimate that about 10 percent of the experiments fail to obtain data on animal death or technical problems, so the estimated total number of animals to be used is <math>188 + 188 * 0.1 = 207</math>.</u></p> <p><u>We will apply a step-by-step approach (Frick, Behavior Research Methods, 30 (1998): 690-697) that allows one to stop increasing the sample when the result is already clear. This method is 30 to 50 percent more effective than other methods. In addition, we will carefully design the experiments and analyze the results to minimize the number of deaths or when no good experimental data is yielded.</u></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / Justification of the refinement of conditions under</p>	<p>Bus nustatytos tokios gyvūnų laikymo sąlygos, kurios atitinka Lietuvos Respublikos įstatymus ir ES direktyvas:  temperatūra patalpoje 20-24°C,  drėgmė (%) 55±10,  šviesa/tamsa paroje (val.): 12/12,  maksimalus šviesos srautas gyvūnų lygyje 60 liuksų.  Atliekant procedūras bus užtikrinama, kad per visą projekto vykdymo laikotarpį gyvūnams būtų pakankamai erdvės:</p>

<p><i>which animals are used</i></p>	<p>1. Vienai žiurkei skiriamas minimalus grindų plotas 250 cm<sup>2</sup>, kol žiurkės svoris neviršys 300 g. Didesnėms žiurkėms bus skiriama &gt;350 cm<sup>2</sup> (300-399 g svoriui). Nenumatoma naudoti didesnio svorio žiurkių.</p> <p>2. Minimalus narvo grindų plotas 800 cm<sup>2</sup></p> <p>3. Minimalus laikymo įrangos sienelės aukštis 18 cm.</p> <p>Gyvūnai bus šeriami atitinkamai pagal jų rūšį ir girdomi iki soties.</p> <p><i>The animals will be kept under conditions described in the corresponding directives of the Lithuanian Republic and EU. Specifically:</i></p> <p><i>-temperature will be maintained at 20-24°C</i></p> <p><i>-humidity at 55 ±10 %</i></p> <p><i>-maximum light intensity will 60 lx.</i></p> <p><i>A 12/12 hour dark/light cycle will be maintained. Minimal cage floor area will be 800 cm<sup>2</sup>, while each animal will have floor area according to the size requirements:</i></p> <p><i>-at least 250 cm<sup>2</sup> for weights &lt;300 g;</i></p> <p><i>-at least 350 cm<sup>2</sup> (for weights from 300 to 399g)</i></p> <p><i>The height of the cages will be ≥18 cm. Rats will received food and water ad libidum.</i></p>
--------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Forma patvirtinta

Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos  
 direktoriaus  
 2013 m. lapkričio 25 d.  
 įsakymu Nr. B1-761

**BANDYMO SU GYVŪNAIS PROJEKTO SANTRAUKA /  
 NON-TECHNICAL SUMMARY OF THE PROJECT FOR EXPERIMENTS ON ANIMALS**

1. Projekto pavadinimas / <i>Project Title</i>	Ilgalaikė institucinių mokslinių tyrimų programa „Laukinės gamtos biologinės įvairovės ir ekologijos molekuliniai pagrindai“ / <i>Long-term institutional scientific research program "Molecular research on wildlife biological diversity and ecology"</i>		
2. Projekto trukmė / <i>Duration of the Project</i>	2020.05.04 – 2022.04.30		
3. Reikšminiai žodžiai (ne daugiau kaip 5) / <i>Key words (maximum 5)</i>	Paukščiai, <i>Plasmodium</i> , molekuliniai žymenys, specifiskumas, genai / <i>Birds, Plasmodium, molecular markers, specificity, genes</i>		
4. Projekto tikslas (-ai) / <i>Purpose of the Project</i>	TAIP/ YES	NE / NO	
4.1. Fundamentaliųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to basic research</i>	TAIP / YES		
4.2. Aiškinamųjų ar taikomųjų mokslinių tyrimų tikslai / <i>Purpose related to translational and applied research</i>		NE / NO	
4.3. Vaistų, maisto, pašarų ir kitų medžiagų ar produktų kūrimo, gamybos, kokybės, veiksmingumo ir saugumo tikrinimo tikslai siekiant išvengti žmonių ir gyvūnų ligų ar sveikatos sutrikimų atsiradimo, augalų ligų arba kitų anomalijų atsiradimo ar jų poveikio, užtikrinti ligų prevenciją, diagnozavimą ar gydymą, įvertinti, nustatyti, kontroliuoti ar pakeisti žmonių, gyvūnų arba augalų fiziologinę būklę ar gerinti gyvūnų gerovę / <i>Purposes related to the control of pharmaceuticals products, food, feed or other materials or the development, production, quality, efficiency and safety of products seeking to prevent human or animal diseases or their health disorders, plant diseases or other abnormalities or their impacts to ensure the prevention of diseases, their diagnosis or treatment, to assess, identify, control or change the physiological condition of humans, animals or plants or improve the animal welfare.</i>		NE / NO	
4.4. Gamtinės aplinkos, reikalingos žmonių ar gyvūnų sveikatai ar gerovei, apsaugos tikslai / <i>Purposes related to the protection of natural environment in the interests of health or welfare of human beings or animals</i>		NE / NO	
4.5. Mokslinių tyrimų tikslai siekiant atitinkamos rūšies išsaugojimo / <i>Purposes of scientific research seeking the preservation of a certain species</i>		NE / NO	
4.6. Aukštojo mokslo ar mokymo tikslai siekiant įgyti ar pagilinti profesines žinias, keiti kvalifikaciją / <i>Purposes related to higher education or training aimed at gaining or deepening professional knowledge or improving qualifications</i>		NE / NO	

	4.7. Kriminalinių tyrimų tikslai / <i>Purposes related to forensic investigations</i>		NE / NO
	4.8. Tam tikros būklės genetiškai modifikuotų gyvūnų, nenaudojamų kitose procedūrose, linijos sukūrimo ir išlaikymo tikslai / <i>Purposes related to the development and maintenance of a colony of genetically altered animals of a certain condition not used in other procedures</i>		NE / NO
5. Projekto tikslų aprašymas / <i>Description of the objectives of the Project</i>	<p>Tikslas – naudojant „parazitas - paukštis“ modelius ir taikant molekulinis žymenis atlikti ligų sukėlėjų specifiskumo ir virulentiškumo mechanizmų tyrimus.</p> <p>Tiksliui pasiekti išskirti 3 uždaviniai:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nustatyti aktyvius maliarinių parazitų ir šeimininkų genus, kurie turi įtakos infekcijos virulentiškumui;</li> <li>2) nustatyti parazitų daugiakloniškumo ir šeimininko pradinės fiziologinės būsenos svarbą infekcijų vystymosi eigai;</li> <li>3) nustatyti parazitų infekcijos įtaką šeimininkų telomerų trumpėjimui ir išaiškinti, ar šis procesas turi įtakos organizmo senėjimui /</li> </ol> <p><i>The goal – using parasite-bird model and molecular markers to conduct research on the disease agent specificity and virulence mechanisms.</i></p> <p><i>Three tasks set to achieve the goal:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Determine active genes of malarial parasites and hosts, which have an impact on infection virulence;</i></li> <li>2) <i>Determine the importance of multiclonality of the parasites and the host initial physiological state to the development of the infection;</i></li> <li>3) <i>Investigate the effect of infections on host telomere shortening and determine if it influence the aging of an organism.</i></li> </ol>		
6. Numatoma projekto nauda (t. y. kokia numatoma nauda atlikus projektą mokslui, gyvūnams ir (ar) žmonėms) / <i>Potential benefits likely to derive from the Project (i. e. how science could be advanced or humans or animals could benefit from the project)</i>	<p>Nauji gauti duomenys apie šeimininko-parazito tarpusavio santykius ir aktyvius genus atskleis genetinius mechanizmus, įtakojančius specifiskumo ir virulentiškumo skirtumus tarp skirtingų individų. Tirdami telomerų trumpėjimą gausime naujų mokslinių žinių, apie nepatogeninių, gamtoje plačiai paplitusių, parazitų poveikį telomeroms ir telomerų vaidmenį organizmo fiziologiniams pokyčiams ilguoju laikotarpiu. Tirdami parazitų specifiskumą gausime naujų žinių apie mechanizmus įtakojančius parazitų prisitaikymą prie šeimininko. Šių tyrimų metu taip pat nustatysime infekcijos daugiakloniškumo įtaką parazito virulentiškumui. Manome, kad gautos naujos žinios bus naudingos parazitų kontrolės ir jų sukeltamų ligų prevencijos problemoms spręsti bei biologinės įvairovės išsaugojimo priemonių tobulinimui. /</p> <p><i>Obtained new data on host-parasite interaction and active genes will reveal genetic mechanisms effecting specificity and virulence between different organisms. Research of telomere shortening will allow us to get information about benign widespread parasite effect on the telomeres and the role of telomeres on the physiological changes in the long term. By investigation of parasite specificity, we will obtain new knowledge about the mechanisms influencing parasite's adaptation to the host. During this research we will also determine the effect of infection multiclonality on the parasites virulence. We believe that the newly obtained knowledge will be useful for solving parasite control and parasite caused disease prevention problems and for refinement of biological diversity protection techniques.</i></p>		
7. Projekte numatomos naudoti gyvūnų rūšys ir preliminarus gyvūnų kiekis (vnt.) / <i>Expected species and approximate numbers of animals to be used in the Project (in numbers)</i>	<p>Kanarėlė, <i>Serinus canaria</i> (192 vnt.);  Banguotoji papūgėlė, <i>Melopsittacus undulatus</i> (18 vnt.);  Paprastoji zebrinė amadina, <i>Taeniopygia guttata</i> (18 vnt.);  Naminė anti, <i>Anas platyrhynchos</i> (18 vnt.);  Putpelė, <i>Coturnix coturnix</i> (18 vnt.);  Eurazinis alksninukas, <i>Spizus spizus</i> (18 vnt.) /</p>		

	<p><i>Domestic canary, Serinus canaria (192 individuals); Budgerigar, Melopsittacus undulatus (18 individuals); Zebra finch, Taeniopygia guttata (18 individuals); Mallard, Anas platyrhynchos (18 individuals); Common quail, Coturnix coturnix (18 individuals); Eurasian siskin, Spinus spinus (18 individuals).</i></p>
<p>8. Numatomas poveikis gyvūnui (-ams) atsižvelgiant į planuojamas bandymo su gyvūnais procedūras (t. y. kokį galimą skausmą ar kančias galimai patirs gyvūnas ir koks numatomas bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimo būdas) / <i>The expected effects on an animal(s) in the context of the projected procedures of experiments on animals (i. e. expected level of severity of pain or suffering to be likely experienced by an animal and what is the expected way of finalising the procedures of experiments on animals)</i></p>	<p>Pagal Reikalavimų 1 priede numatytas procedūrų kategorijas, bandomieji gyvūnai patirs poveikį priskirtą Lengvų procedūrų kategorijai (6.2.ir 6.6. punktai). Bandymo su gyvūnais procedūrų užbaigimas numatytas pagal Reikalavimų 2 priede numatytas procedūras – dekapitacija. / <i>According to the procedure categories described in the Appendix 1 of the Requirements, laboratory animals will experience procedures described as "Light procedures" (points 6.2 and 6.6). Endpoint of research using animals is planned according to the Appendix 2 of the Requirements – decapitation.</i></p>
<p>9. Projekto vertinimas atgaline data (jeigu reikalingas vertinimas atgaline data, nurodyti, iki kada jis turi būti atliktas) / <i>Retrospective assesment of the project (if the retrospective assesment is needed the deadline has to be specified)</i></p>	<p>Kadangi atliekamos procedūros priskiriamos lengvų kategorijai, projekto vertinimas atgaline data nebus atliekamas. / <i>As the conducted procedures are considered to be "Light procedures", project evaluation in retrospect will not be carried out.</i></p>
<p>10. Reikalavimų mažinti bandomųjų gyvūnų skaičių bandymo su gyvūnais procedūroms, gerinti bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygas ir taikyti metodus, leidžiančius pakeisti bandomųjų gyvūnų naudojamą bandymo su gyvūnais procedūroms alternatyviais metodais, įgyvendinimas / <i>Implementation of the requirements for the reduction of the number of animals used in procedures of experiments on animals, refinement of conditions under which animals are used for the procedures and application of methods, which enable the replacement of the use of animals in the procedures by alternative methods</i></p>	
<p>10.1. Gyvų bandomųjų gyvūnų naudojimo ir alternatyvių metodų nenaudojimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification for using live animals and for not using alternative methods</i></p>	<p>Kontroliuojami eksperimentiniai tyrimai su bandomaisiais gyvūnais vis dar yra neišvengiami tiriant viduląstelinį parazitų, kurių kultivavimas <i>in vitro</i> neišvystytas, poveikį šeimininkui. Gyvūnų naudojimas būtinas šeimininko ir parazito genų ekspresijos (kokybinis ir kiekybinis) nustatymui gyvame organizme, kuomet įvertinamos kiekvieno individo savybės (rūšis, amžius, fiziologinė būklė). Eksperimentiniai tyrimai būtini norint suprasti parazito sukeltus telomerų pakitimus ir įtaką senėjimui. Kitų paukščių rūšių panaudojimas specifiškumo tyrimuose suteikia galimybę padaryti platesnius apibendrinimus ir atskleisti bendrus dėsningumus. Dėl sudėtingų genetinių parazito-šeimininko tarpusavio santykių šiuo metu numatytų tikslų neįmanoma pasiekti atliekant <i>in vitro</i> tyrimus su ląstelių kultūromis. / <i>Controlled experimental research with laboratory animals are still unavoidable when researching effects of intracellular parasites, which to this day cannot be cultivated in vitro. Usage of laboratory animals is essential for determining host and parasite gene expression (qualitative and quantitative) in living organism, when parameters of each individual (species, age, physiological status) are considered. Precise experimental work is essential for understanding</i></p>

	<p><i>pathogen impact on shortening of host telomeres and aging. Usage of other bird species in research for parasite specificity allows to make broader conclusions and uncover similar patterns. Due to complicated parasite-host genetic relation, today it is still impossible to conduct this research with cell culture in vitro.</i></p>
<p>10.2. Bandomųjų gyvūnų skaičiaus mažinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the reduction of the number of animals</i></p>	<p>Eksperimentiniuose tyrimuose bus naudojama kaip galima mažiau paukščių (6-12 vnt. grupėje). Parinkti skaičiai yra statistiškai minimalūs numatytuose tyrimuose nustatant vystymosi tendencijas ir išvengiant atsitiktinių nuo individų priklausančių požymių reikšmių išsibarstymo. Grupių dydis nustatytas atsižvelgiant į eksperimento tikslus ir numatomą procedūrų vykdymo laikotarpį. Pasirinkdami bandomųjų gyvūnų grupės dydžius rėmėmės rekomendacijomis ir ankstesnėmis publikacijomis (Festing ir Altman 2002, Cornet et al. 2014, Ellis et al. 2015). Patvirtiname, kad bandomųjų gyvūnų kiekis yra minimalus, GTC sudarytos ES standartus atitinkančios gyvenimo bei naudojimo sąlygos, o taikomi metodai išbandyti ir užtikrina minimalų paukščių skausmo ir streso lygį. / <i>As few as possible birds (6-12 per group) will be used in experimental research. Selected numbers statistically minimal for planned research of tendencies of development and allow avoiding random, individual based dispersion of results. Group size was determined according to the goals of the experiment and timeframe. The sizes of experimental groups were chosen in accord to referred previous publications (Festing ir Altman 2002, Cornet et al. 2014, Ellis et al. 2015). We guarantee that the amount of laboratory animals is minimal, NRC has all conditions needed to maintain birds according to the EU standards and the applied tested methods provide minimal pain and stress to birds.</i></p>
<p>10.3. Bandomųjų gyvūnų naudojimo sąlygų gerinimo reikalavimo taikymo pagrindimas / <i>Justification of the refinement of conditions under which animals are used</i></p>	<p>Gyvūnai (kanarėlės, papūgėlės, alksninukai, amadinės) bus laikomi individualiuose paukščiams skirtuose narvuose, o 1-14 d. amžiaus ančiukai ir putpelės, kaip numatyta Reikalavimų 4 priede, aptvaruose. Kanarėlių, papūgėlių, alksninukų ir amadinių narvai bus sustatyti vieni prieš kitus. Paukščiai linkę konkuruoti dėl maisto ir teritorijos, todėl laikymas grupėmis gali įtakoti eksperimentų rezultatus dėl įvairių agresijos pasireiškimų, atskirų individų riboto prieinamumo prie maisto ar vandens. Šie paukščiai turės galimybę vieni kitus matyti ir girdėti bei palaikyti socialinius ryšius. Ančiukai ir putpelių jaunikliai (iki 2 sav.) bus laikomi grupelėje su nurodytais Reikalavimų 4 priede pagerinimais (šildomos lempos, ančiukams baseinas). / <i>Animals (canaries, budgerigars, siskins, finches) will be maintained in individual, bird specific cages and other birds (1-14 days mallards and quails) under conditions described in Appendix 4 of Requirements. Canary, budgerigar, siskin and finch cages will be facing each other. Birds tend to compete for goods and territory thus maintaining them in groups might affect the results of the experiments due to outbreaks of aggression and limitation of certain individuals to access food and water. These birds will have the ability to see and hear each other, thus social relationships will be maintained. Mallard and quail chicks (up to 2 weeks of age) will be maintained in groups with all of the betterments described in Appendix 4 of Requirements (heating lamps, pool for mallards).</i></p>