

kritički osvrt na **POKUSE** **NA ŽIVOTINJAMA**

Christopher Anderegg, M.D., Ph.D.
Kathy Archibald, B.Sc.
Jarrod Bailey, Ph.D.
Murry J. Cohen, M.D.
Stephen R. Kaufman, M.D.
John J. Pippin, M.D., F.A.C.C.



kritički osvrt na **POKUSE** **NA ŽIVOTINJAMA**

Christopher Andereg, M.D., Ph.D.;
Kathy Archibald, B.Sc.;
Jarrod Bailey, Ph.D.;
Murry J. Cohen, M.D.;
Stephen R. Kaufman, M.D.;
John J. Pippin, M.D., F.A.C.C.

Dvostruka Duga, Čakovec i Prijatelji životinja, Zagreb, 2012.

INFORMACIJE:

Odbor za osuvremenjivanje medicinskog istraživanja (MMRC) neprofitna je organizacija koja zagovara zdravlje, a u njoj su aktivni medicinski profesionalci i znanstvenici koji prepoznaju i promoviraju učinkovite, pouzdane i troškovno učinkovite metode istraživanja. MMRC se fokusira isključivo na znanstvene meritume različitih istraživačkih pristupa, premda neki od njih nedvojbeno izazivaju ozbiljnu i važnu etičku zabrinutost. Aktivnosti koje sponzorira MMRC uključuju istraživanje, publikacije i edukaciju studenata.

Ako želite naručiti dodatne primjerke ove brošure, primiti redovite izvještaje elektroničkom poštom i/ili saznati više informacija o pokusima na životinjama možete se obratiti na kontakt:

u SAD-u:

Medical Research Modernization Committee; P.O. Box 201791, Cleveland, Ohio 44120, U.S.A., Tel./Fax. 216-283-6702; E-mail: stkaufman@mindspring.com, www.mrmcmed.org

u Ujedinjenom Kraljevstvu:

Europeans for Medical Progress, P.O. Box 38604; London W13 0YR, U.K., Tel./Fax. 020 8997 1265; E-mail: info@curedisease.net, www.curedisease.net

u Švicarskoj:

Association for the Abolition of Animal Experiments, Ostbuhlstrasse 32, CH-8038 Zurich, Switzerland, Tel./Fax. +41 (0)44 482 73 52; E-mail: ch.anderegg@freesurf.ch, www.animalexperiments.ch

© Medical Research Modernization Committee, 2006.

NAKLADNIK:

Dvostruka Duga d.o.o. ; p.p. 184, V. Nazora 56, Mihovljan, 40000 Čakovec; Tel./Fax: 040 347 343
Web stranica: www.dvostrukaduga.hr

Prijatelji životinja; Gajeva 47, 10000 Zagreb; Tel.: 060 44 66 44

Web stranica: www.prijatelji-zivotinja.hr

PRIJEVOD:

Dejan Jerinić

GRAFIČKA PRIPREMA:

Sanja Matić

TISAK:

Kerschhoffset, Zagreb

Fotografija na naslovnici preuzeta s www.medicine-free-pictures.com.

ISBN 978-953-287-057-2

Sve veći broj znanstvenika i kliničkih specijalista osporava pokuse na životinjama na medicinskim i znanstvenim temeljima.¹³ Prema nadzoru kojega je 2004. godine u Ujedinjenom Kraljevstvu provela udruga Europljani za medicinski napredak⁴, primjerice, 82% liječnika opće prakse tvrdi da su “zabrinuti jer podaci dobiveni testiranjem na životinjama mogu biti zavaravajući kada se primjenjuju na ljude”. Značajni dokazi pokazuju da je testiranje na životinjama neučinkovito i nepouzđano, dok su nove, nedavno razvijene metodologije daleko bolje i koštaju znatno manje od testiranja na životinjama.

POVIJESNI UČINAK EKSPERIMENTIRANJA NA ŽIVOTINJAMA

Zagovornici eksperimentiranja na životinjama (pokusi, eksperimenti i “edukativni” praktični rad koji podrazumijeva ozljeđivanje životinja) tvrde da je ono odigralo ključnu ulogu u gotovo svim medicinskim naprecima.^{5,6} Međutim, nekolicina medicinskih povjesničara to osporava navodeći da su ključna otkrića u područjima kao što su srčane bolesti, rak, imunologija, anestezija i psihijatrija zapravo ostvarena kroz kliničko istraživanje, opservaciju pacijenata i autopsiju ljudi.⁷⁻¹⁶ Ljudski podaci povijesno su bili interpretirani u svjetlu laboratorijskih podataka dobivenih od ne-ljudskih životinja. To je imalo pogubne medicinske posljedice. Primjerice, do 1963. godine planirane i izvršene studije na ljudskim pacijentima već su pokazale snažnu povezanost cigareta i raka pluća.^{17,18} Oprečno tome, gotovo svi eksperimentalni naponi pobuđivanja raka pluća u životinja bili su neuspješni. Kao rezultat toga, vodeći eksperimentator na životinjama za rak, Clarence Little, napisao je: “Neuspjeh mnogih istraživača u eksperimentalnom induciranju raka, osim u zanemarivom broju slučajeva, tijekom pedeset godina baca ozbiljnu sumnju na valjanost teorije o raku pluća.”¹⁹ Zato što se ljudski i životinjski podaci nisu poklapali, ovaj istraživač, kao i drugi, nisu vjerovali daleko pouzdanijim ljudskim podacima. Kao rezultat toga, zdravstvena upozorenja kasnila su godinama, a za to vrijeme tisuće ljudi umrlo je od raka pluća.

Do ranih 1940-ih godina kliničko istraživanje na ljudima snažno je ukazivalo da azbest uzrokuje rak. Međutim, istraživanja na životinjama nikako nisu uspijevala to dokazati, a pravilne mjere predostrožnosti na radnom mjestu nisu bile propisane u SAD-u još desetljećima nakon toga.²⁰ Slično tome, istraživanja na ljudskoj populaciji pokazala su očiti rizik od izlaganja ionizirajućoj radijaciji niske razine, rendgenskim zrakama i nuklearnom otpadu²¹⁻²⁴



ali, proturječno, istraživanja na životinjama odgađala su primjenu pravilnih upozorenja i regulativa.²⁵ Isto tako, dok je poveznica između konzumacije alkohola i ciroze jetre nesporna u ljudi, opetovani napori u pobuđivanju ciroze prekomjernim unosom alkohola bili su neuspješni u svih ne-ljudskih životinja osim babuna, a čak su i podaci dobiveni na njima nedosljedni.²⁶

Mnogi drugi važni napreci u medicini kasnili su zbog zavaravajućih informacija dobivenih na životinjskim "modelima". Primjerice, životinjski model za istraživanje dječje paralize rezultirao je pogrešnim shvaćanjem mehanizma infekcije. Istraživanja na majmunima pogrešno su ukazivala da se virus dječje paralize prenosi respiratornim a ne probavnim putem.^{27,28} Ovaj pogrešan zaključak rezultirao je pogrešno usmjeren preventivnim mjerama i odgodio razvoj metodologija kulture tkiva ključnih za otkriće cjepiva.^{29,30} Dok su stanične kulture majmuna kasnije korištene za proizvodnju cjepiva, istraživanja na ljudskim staničnim kulturama bila su ta koja su prva pokazala da se virus dječje paralize može uzgojiti u ne-živčanom tkivu.³¹ Slično tome, razvoj kirurgije u svrhu zamjene začepljenih arterija vlastitim venama pacijenta kasnio je zbog pokusa na psima koji su pogrešno indicirali da se vene ne mogu upotrebljavati.³² Isto tako, transplantirane bubrege, koje su zdravi psi brzo odbacivali, ljudski pacijenti zadržavali su daleko dulje.³³ Danas znamo da zatajenje bubrega potiskuje djelovanje imunološkog sustava, što povećava toleranciju prema stranim tijelima. Pa ipak, društvo i dalje podržava pokuse na životinjama, prvenstveno zbog toga što mnogu ljudi vjeruju da su oni odigrali ključnu ulogu u većini medicinskih otkrića.³⁴ Međutim, nameću se neka pitanja o tome je li takvo istraživanje bilo nužno ili uopće korisno za napredak medicine.

Žrtva dječje paralize u SAD-u 1948. godine.

Majmunski model za istraživanje virusa dječje paralize doveo je istraživače u zabludu glede mehanizma infekcije i kliničkog smjera dječje paralize, odgađajući napredovanje u borbi protiv bolesti.

SUVREMENO EKSPERIMENTIRANJE NA ŽIVOTINJAMA

A. ODABRANE BOLESTI

1. Rak

1971. godine Nacionalni program protiv raka pokrenuo je “Rat protiv raka” za kojega su mnogi sponzori predviđali da će izliječiti rak do 1976. godine. Umjesto toga, ovaj istraživački program vrijedan više milijardi dolara pokazao se kao promašaj. Ukupna dobno prilagođena stopa smrtnosti od raka desetljećima je bilježila stabilan rast sve do ranih 1990-ih godina,^{35,36} kada je počela sporo opadati, ponajviše zbog smanjenog pušenja cigareta.³⁷

Kako bi potaknuli kontinuiranu podršku istraživanju raka — koja sada prelazi dvije milijarde dolara godišnje samo u SAD-u — istraživači i rukovoditelji istraživanja zavarali su javnost. 1987. godine Glavni računovodstveni ured (GAO) u SAD-u otkrio je da je statistika Državnog instituta za rak (NCI) “umjetno napuhala vrijednost stvarnog napretka”, zaključujući da se manipuliralo čak i jednostavnim petogodišnjim statistikama preživljavanja.³⁸ Prije svega, NCI je



*Rezultati LD50 testa
izrazito su nepouzdana.*

nazivao petogodišnje preživljavanje “lijekom” čak i ako bi pacijent preminuo od raka nakon tog petogodišnjeg perioda. Također, ignorirajući dobro poznata statistička odstupanja, NCI je lažno sugerirao da je postignut napredak u terapijama određenih vrsta raka.³⁸ Komentirajući obeshrabrujuće rezultate istraživačkog programa nakon 15 godina, epidemiolog i rukovoditelj programa John C. Bailar III. izjavio je 1986. godine: “Gubimo rat protiv raka. Čini se da je zaokret u naglasku istraživanja, od istraživanja tretmana do istraživanja prevencije, nužan ako očekujemo značajan napredak u borbi protiv raka.”³⁹ U jednom osvrtnu na smrtnost od raka više od desetljeća nakon toga, Bailar je 1997. godine ponovio: “Područja koja više obećavaju su u prevenciji raka.”³⁵

Zbog čega napredak protiv raka nije bio razmjernan uložnim naporima (i sredstvima)? Jedno od objašnjenja je neopravdano fokusiranje na istraživanje na životinjama. Ključne genetske⁴⁰, molekularne⁴¹, imunološke⁴² i stanične⁴³ razlike između ljudi i drugih životinja spriječile su da životinjski modeli za istraživanje posluže kao učinkovito sredstvo za traženje lijeka protiv raka. Najviše se koriste miševi, iako vlastiti časopis te industrije Lab Animal priznaje: “Miševi su zapravo loši modeli za istraživanje većine ljudskih oblika raka.”⁴⁴ Vodeći istraživač raka Robert Weinberg komentirao je: “Predklinički (životinjski) modeli za istraživanje ljudskih oblika raka velikim dijelom su izrazito loši... Farmaceutske tvrtke svake godine profučkaju stotine milijuna dolara na korištenje takvih modela.”⁴⁵ Prema riječima Cliftona Leafa, koji je i osobno prebolio rak: “Ako želite shvatiti gdje se pogriješilo u ratu protiv raka, miševi su jako dobro mjesto za početak.”⁴⁵

2. AIDS

Usprkos opsežnom korištenju životinjskih modela od ranih 1980-ih, oni nisu značajno pridonijeli istraživanju AIDS-a. Iako miševi, zečevi i majmuni rođeni s ozbiljnom imunodeficijencijom mogu biti inficirani virusom AIDS-a (HIV), niti jedna od tih vrsta ne razvija ljudski oblik AIDS-a.⁴⁶ Od 150 čimpanzi inficiranih HIV-om od 1984. godine, samo je jedna navodno razvila simptome koji nalikuju simptomima AIDS-a.^{47,48} Čak i istraživači AIDS-a potvrđuju da je malo vjerojatno da se čimpanze, kao pripadnici ugrožene vrste koja rijetko razvija sindrom sličan AIDS-u, pokažu kao koristan model za razumijevanje i mehanizam infekcije ili terapijska sredstva.⁴⁹

Ostali virusno-inducirani sindromi imunodeficijencije u ne-ljudskih životinja bili su hvaljeni kao vrijedni modeli za istraživanje AIDS-a, ali struktura virusa, simptomi i razvoj bolesti kod njih se izrazito razlikuju od AIDS-a.⁵⁰ Michael Wyand, istraživač na životinjama, diskutirajući o terapiji protiv AIDS-a, obznanio je: “Kandidirani lijekovi protiv virusa skenirani su pomoću in vitro sustava, a oni s profilima prihvatljive sigurnosti aplicirani su izravno na ljudima s malo učinkovite podrške od podataka dobivenih in vivo [na životinjama] sustavom. Razlozi za ovo su složeni, ali definitivno uključuju ... postojeće stavove koje dijele mnogi, o tome

da ne postoji predvidljiv životinjski model za HIV infekciju u ljudi.”⁵¹ Istraživačica AIDS-a Margaret Johnston složila se s tim: “Kod životinjskih modela za istraživanje HIV-a/AIDS-a nije uspostavljena jasna poveznica s imunitetom niti su dobiveni dosljedni rezultati potencijalne učinkovitosti različitih pristupa cijepljenja.”⁵² Zaista, od prvog kliničkog testiranja cjepiva protiv HIV-a 1987. godine, više od stotinu kliničkih testiranja financirao je Američki državni institut za alergije i infektivne bolesti kroz 2006. godinu. Pa ipak, svako cjepivo od njih više od 50 preventivnih i više od 30 terapijskih koja su bila uspješna protiv HIV-a/ AIDS-a u istraživanjima na primatima pretrpjela su neuspjeh u kliničkim testiranjima na ljudima.⁵³

Kliničko istraživanje na ljudima izoliralo je HIV, definiralo prirodni smjer bolesti i identificiralo faktore rizika.⁵⁴ In vitro (kulture stanica i tkiva) istraživanje pomoću ljudskih bijelih krvnih zrnaca identificiralo je i učinkovitost i toksičnost lijekova protiv AIDS-a, uključujući AZT⁵⁵, 3TC⁵⁶ i inhibitore proteaze⁵⁷. Američki federalni zakon, međutim, još uvijek nalaže zavaravajuće i nepouzdanu testiranje toksičnosti na životinjama.

3. Psihologija i zloraba opojnih droga

Životinjski “modeli” u eksperimentalnoj psihologiji, koje istraživači tradicionalno podvrgavaju bolnim stimulativnim poticajima kako bi proučili njihovo ponašanje, izloženi su snažnim kritikama, djelomično zato jer ljudski psihološki problemi odražavaju obiteljske, društvene i kulturalne čimbenike koji se ne mogu kreirati u ne-ljudi.⁵⁸⁻⁶³ Doista, većina psihologa ne odobrava psihološke pokuse na životinjama koji im uzrokuju patnju.⁶⁴

Pokusi “uskraćivanja majčinstva” Harryja Harlowa 1950-ih i 1960-ih godina podrazumijevali su odvajanje novorođenčadi majmuna od njihovih majki pri rođenju i njihovo podizanje u potpunoj izolaciji ili sa ‘surogat majkama’ načinjenima od žice i tkanine. Njihov užas i posljedična psihopatija, tvrdio je Harlow, demonstrirali su važnost majčinskog kontakta. Međutim, to je već bilo uvjerljivo dokazano u prethodnim istraživanjima s ljudima.⁶⁵⁻⁶⁸

Usprkos njihovoj koncepcijskoj površnosti, brojna proučavanja uskraćivanja majčinstva nastavljaju se provoditi, tvrdeći da je ono relevantno za ljudsku razvojnu psihologiju, psihopatologiju, pa čak i za imunološku i hormonalnu funkciju.⁶⁷⁻⁶⁹ Eksperimentalna psihologija nastavlja se oslanjati na bolna istraživanja na životinjama usprkos tome što klinički psiholozi ne uvažavaju literaturu istraživanja na životinjama. Jedan osvrt na dva časopisa kliničke psihologije otkrio je da se u njima svega 33 od 4.425 citata (0.75 %) odnosilo na istraživanja na životinjama.⁷⁰ Životinjski modeli na kojima se istražuje alkoholizam i ovisnosti o drugim drogama na sličan su način loše koncipirani i neuspješni u odražavanju ključnih društvenih, obiteljskih i mentalnih čimbenika. Farmakolog Vincent Dole izjavio je: “Otprilike šezdeset godina nuda alkohola životinjama nije

rezultiralo nikakvim fundamentalnim uvidima u uzroke ovog auto-destruktivnog ponašanja ili čak uvjerljivom analogijom patološkom opijanju”.⁷¹

4. Genetske bolesti

Znanstvenici su locirali genetske greške mnogih nasljednih bolesti, uključujući cističnu fibrozu i nasljedni rak dojke. Pokušavajući “modelirati” ove bolesti kod životinja, istraživači uvelike koriste životinje — uglavnom miševe — sa spontanom ili laboratorijski induciranim greškama. Međutim, genetske bolesti odražavaju interakcije između gena s greškom i drugih gena te okruženjem. Posljedično, gotovo svi takvi modeli nisu uspjeli reproducirati esencijalne značajke analognih ljudskih stanja.⁷² Primjerice, na transgeničnim miševima koji nose isti gen s greškom kao i ljudi s cističnom fibrozom ne uočava se začepljenje gušterače ili infekcija pluća koja muči ljude s tom bolešću⁷³, jer ljudi i miševi imaju drukčiji metabolizam.⁷³

B. TESTIRANJE TOKSIČNOSTI

Brojni standardni testovi toksičnosti na životinjama bili su u velikoj mjeri kritizirani od strane kliničkih specijalista i toksikologa. Test smrtonosne doze 50 (LD50) — koji određuje količinu lijeka, kemijske supstance ili proizvoda za domaćinstvo potrebnu za usmrćivanje 50% grupe životinja na kojima se vrši pokus — zahtijeva 60 do 100 životinja (najčešće štakora i miševa), od kojih mnoge trpe strahovitu patnju. Zbog teškoća u procjenjivanju traženih vrijednosti na temelju poznatih vrijednosti za ljude, test je izuzetno nepouzdan.⁷⁴ Također, budući da varijabilne okolnosti kao što su dob, spol, težina i stupanj ozljede u životinja mogu bitno utjecati na rezultate, laboratoriji često dobivaju podatke koji su uvelike nedosljedni podacima drugih pokusa s istim supstancama.^{75,76} Valjanost in vitro pokusa u svrhu zamjene LD50 pokusa je potvrđena,^{76,78} ali to je izbrisano iz vodiča za pokuse Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (OECD) 2002. godine.⁷⁹ Draizeov test nadraživanja očiju, tijekom kojega se kunićima unose nadražujuće supstance u oči bez anestezije, donose rezultate koji su bitno nepouzđani u procjeni toksičnosti za čovjeka.⁸⁰ Struktura očnih kapaka i rožnice razlikuje se u ljudi i u zečeva, kao i njihova sposobnost suzenja. Zaista, kada se usporede podaci očne upale dobiveni na zečevima i na ljudima nakon izlaganja 14 proizvoda za domaćinstvo, faktor po kojemu se razlikuju iznosi od 18 do 250.⁸¹ Serija in vitro testova bila bi jeftinija i vrlo vjerojatno daleko točnija od Draizeovog testa.^{75,82}

Pokusi na životinjama za istraživanje supstanci koje izazivaju rak, a koji redovito podrazumijevaju iskorištavanje glodavaca u te svrhe, također su notorno nepouzđani. Kada ih je primijenio na istraživanje uzroka raka u ljudi, Lester Lave i drugi autori otkrili su da stupanj lažno pozitivnih pokusa na glodavcima iznosi i do 95%.⁸³ Autori su napomenuli: “Testovi za istraživanje karcinogena kod ljudi u kojima se koriste biotestovi za glodavce su skupi, dugotrajni i daju nepouzđane rezultate.” Strahoviti ekonomski troškovi

takvih istraživanja nedavno su objavljeni u istraživanju u kojemu je pregledano više od 500 studija na karcinogenost glodavaca i zaključeno je da su testovi raka u glodavaca znanstveno neispravni i fiskalno neodrživi.⁸⁴

Kombinacija in vitro testova pruža podatke koji se na povoljan način uspoređuju s postojećim bazama podataka karcinogenosti i stoje znatno manje od pokusa na životinjama.⁸⁵ Krajem 1980-ih godina, Američki državni institut za istraživanje raka (NCI) razvio je tabelu od 59 staničnih linija ljudskog oblika raka radi probira spojeva koji djeluju protiv raka, zbog "nezadovoljstva rezultatima prijašnjih in vivo probira (pokusa na životinjama za istraživanje raka)".⁸⁶ Ova tabela zamijenila je pokuse na životinjama u NCI-u 1990. godine, a do tada agencija je već usvojila i tabelu od otprilike 100 ljudskih staničnih linija radi probira karcinogenih spojeva.⁸⁷

Pokusi na životinjama radi istraživanja teratogena (lijekova i kemikalija koji uzrokuju oštećenja ploda) podjednako su zavarajući i nepouzdan. Jarrod Bailey i drugi autori proveli su opsežno preispitivanje pokusa na životinjama na 1.396 različitih supstanci i otkrili da su među njima supstance za koje je poznato da uzrokuju oštećenja ploda u ljudi, a pokusi na životinjama su indicirali da pola njih nije štetno. Obrnuto, za supstance za koje se zna da su sigurne za ljude, pokusi na životinjama indicirali su da je pola njih opasno. A gotovo jedna trećina svih supstanci davala je promjenjive rezultate, ovisno o vrsti na kojoj su se pokusi obavljali.⁸⁸ U trudnih životinja razlike u fiziološkoj strukturi, funkciji i biokemiji posteljice povećavaju uobičajene razlike u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i lučenju lijekova i kemikalija koje postoje među vrstama, što izradu pouzdanih procjena u trudnih žena čini nemogućom.⁸⁹ In vitro testovi, poput testa embrionalnih matičnih stanica, čitave kulture embrija i testa mikromase, pribavljaju podatke koji su znatno pouzdaniji i predvidljiviji te stoje manje od testova teratogenosti na životinjama. Dok se u takvim in vitro testovima trenutno koriste embriji dobiveni od životinja (dakle, procjene njihovih vrijednosti prenose se na ljudske probleme), napreci u tehnologiji ljudskih staničnih kultura trebali bi, u budućnosti, omogućiti daleko bolju in vitro procjenu teratogenosti u ljudi.⁸⁸

C. MEDICINSKA EDUKACIJA

Laboratoriji sa životinjama ne koriste se nužno za podučavanje polaznika medicinskih škola biološkim i medicinskim načelima i vještinama, a 85% američkih i kanadskih medicinskih škola isključilo je laboratorije sa životinjama iz svojih obrazovnih nastavnih programa.⁹⁰ U neživotinjske učinkovite metode podučavanja ubrajaju se predavanja i pismeni obrazovni materijali, video i interaktivni programi virtualne realnosti, susreti s pacijentima i participiranje u operacijama pod nadzorom mentora te posve realistični interaktivni simulatori pacijenata. Komparativne studije tehnologija simulacije u mnogim aspektima medicinske edukacije (primjerice, anatomije, psihologije, farmacije, kirurških vještina, saniranja ozljeda i invazivnih postupaka) opetovano demonstriraju

superiorne ishode vježbi, manje komplikacija s pacijentima, bolje prihvaćanje od strane vježbenika i daleko učinkovitiju uporabu edukacijskog vremena i sredstava.⁹⁰⁻⁹⁹ Daljnji dokaz superiornosti nadolazeće medicinske edukacije temeljene na simulacijama je prihvaćanje i primjena simulatora TraumaMan na Američkom koledžu za kirurge (ACS) koji će zamijeniti korištenje životinjskih i ljudskih leševa za potrebe programa “Napredno traumatološko održavanje života” (ATLS) na koledžu. Nadalje, 2006. godine ACS je implementirao sveobuhvatnu reformu koja utjelovljuje široki izbor simulatora koji eliminiraju iskorištavanje životinja u vlastitim konferencijskim i edukativnim programima, kao dodatak osnivanju programa “Ovlašteni edukacijski instituti” u svrhu postizanja istog cilja u programima kirurške naobrazbe.¹⁰⁰

ZNANSTVENA OGRANIČENJA ŽIVOTINJSKIH MODELA

Studije na životinjama ne mogu ni potvrditi ni poreći hipoteze o ljudskoj psihologiji ili patologiji; kliničko istraživanje na ljudima jedini je način na koji se te hipoteze mogu testirati. U najboljem slučaju pokusi na životinjama mogu sugerirati nove hipoteze koje mogu biti relevantne ljudima.^{101,102} U svakom slučaju, postoji bezbroj drugih, mnogo superiornijih načina za izvođenje novih hipoteza.^{2,101}

Koliku vrijednost imaju pokusi na životinjama? Pregled deset nasumce odabranih životinjskih modela od strane Odbora za osuvremenjivanje medicinskih istraživanja nije pokazao niti jedan važan doprinos ljudskom zdravlju.¹⁰³ Iako su se umjetno induciranim stanjima davala imena analogna ljudskim bolestima, svrha im je bila simulacija i znatno su se razlikovala od ljudskih “ekvivalenata” i u uzroku i u kliničkom smjeru. Također, studija je otkrila da terapijski tretmani koji su bili učinkoviti kod životinja imaju slabu djelotvornost ili prekomjerne nuspojave kod ljudskih pacijenata.¹⁰³ Zaista, kada su liječnici MRMC-a procijenili određene projekte istraživanja na životinjama, sustavno su uviđali da su od slabe ili nikakve važnosti za razumijevanje ili liječenje ljudskih bolesti.¹⁰⁴⁻¹¹⁰

Ispitivanja MRMC-a otkrila su da, zbog činjenice da se životinjski modeli razlikuju od ljudskih bolesti, istraživači imaju tendenciju istraživati one aspekte životinjskih stanja koje sliče obilježjima ljudske bolesti, općenito ignorirajući ili zanemarujući temeljne anatomske, fiziološke i patološke razlike. Budući da procesi bolesti imaju učinke na razini čitavog sustava i podrazumijevaju čitav niz interaktivnih čimbenika, fokusiranje na samo jedan čimbenik bolesti



Ksenotransplantacije mogle bi pokrenuti epidemije smrtonosnih virusa poput Ebole.

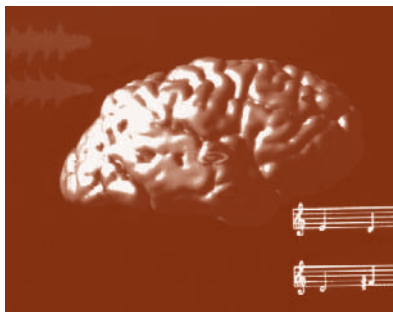
zamagľuje stvarnu kompleksnost bioloških organizama. Za razliku od ljudske kliničke pretrage, eksperimenti na životinjama podrazumijevaju manipulacije umjetno induciranih stanja. Nadalje, izrazito neprirodno laboratorijsko okruŹje neizbjeŹno izlaŹe životinje stresu, a stres utječe na čitav organizam utječući i mijenjajući bilo, krvni tlak, razinu hormona, imunološke aktivnosti i mnoštvo drugih funkcija.^{111,112} Zaista, mnoga laboratorijska “otkrića” odražavaju tek laboratorijsku pogrešku.^{10,113-119} Primjerice, pogreška u neprirodno induciranim moždanim udarima u životinja opetovano je istraživače dovodila u zabludu.^{117,120} Macleod i drugi autori izvijestili su o preko 4.000 studija o učinkovitosti 700 lijekova za životinjski oblik moždanog udara.¹²¹ Oko 150 lijekova naknadno testiranih u kliničkim ispitivanjima na ljudima nisu pokazala nikakvu korist.¹²² Samo se aktivator plazminogena rt-PA u rekombinantnom ljudskom tkivu (s izmijenjenom kombinacijom gena), primijenjen unutar tri sata od moždanog udara, pokazao koristan u smanjivanju simptoma, ali je također asociran i s deset puta većim krvarenjem u mozgu i nije povećao stopu preŹivljavanja.¹²³ David Wiebers i drugi autori zakľučili su: “Konačno, odgovori na mnoga naša pitanja glede temeljne patofiziologije i liječenja moždanog udara ne nalaze se u kontinuiranim pokušajima modeliranja ljudske situacije u savršenijom obliku na životinjama,

nego u razvoju tehnika koje će omogućiti proučavanje temeljnih detalja u slikovnoj dijagnostici metabolizma, patofiziologije i anatomije živih ljudi.¹¹⁷

Od 1990. godine nekoliko stotina genetskih terapija koje su bile uspješne u istraživanju na životinjama bile su testirane na tisućama pacijenata diljem svijeta. Pa ipak, izgleda da je samo jedna terapija, za djecu s ozbiljnim poremećajem imunološkog sustava X-SCID, bila uspješna. Međutim, od desetero uspješno liječene djece troje ih je razvilo leukemiju a jedno od njih je i umrlo od posljedica — to je nuspojava koju eksperimenti na životinjama nisu uspjeli predvidjeti i koja je ponukala američku Državnu agenciju za kontrolu hrane i lijekova (FDA) da zaustavi nekoliko ispitivanja genetskih terapija 2005.^{124,125} Slično tome, jedna vrlo razvikana genetska terapija koja je izliječila pse od hemofilije zaustavljena je 2004. godine zbog “sigurnosnih problema ... u ispitivanju na ljudima koji se nisu mogli predvidjeti u istraživanju na životinjama”, uključujući oštećenja jetre.^{126,127} Pokusi na životinjama redovito dovode u zabludu.¹²⁸ Lijek Milrinone povećao je stopu preživljavanja u miševa s umjetno induciranim srčanim udarom, ali ljudi koji su ga uzimali iskusili su 30% veću smrtnost.¹²⁹ Fialuridine je djelovao kao siguran lijek u pokusima na životinjama, ali je uzrokovao zatajenje jetre kod sedam od 15 ljudi koji su uzimali lijek; njih petoro je umrlo a preostala dvojica morala su presaditi jetru.¹³⁰ Istraživanja na životinjama nisu uspjela predvidjeti opasne abnormalnosti srčanih zalistaka kod ljudi, uzrokovanih preparatima za smanjenje težine fenfluraminom i dexfenfluraminom.¹³¹

Terapija zamjenskim hormonima kod žena je povećala rizik od srčanih oboljenja, raka dojke i moždanog udara, ali eksperimenti na miševima, zečevima, svinjama i majmunima predvidjeli su suprotan učinak.¹³² Naveliko propisivani analgetik Vioxx djelovao je neškodljivo, čak i blagotvorno za srce životinja na kojima je bio testiran, ali povučen je s globalnog tržišta 2004. godine nakon što je uzrokovao otprilike 320.000 srčanih i moždanih udara te slučajeva zatajenja srca diljem svijeta — 140.000 njih s fatalnim posljedicama.¹³³ David Graham, pomoćnik ravnatelja za znanost i medicinu pri Uredu za sigurnost lijekova Državne agencije FDA, opisao je Vioxx kao “najveću katastrofu sigurnosti lijekova u povijesti svoje domovine i povijesti svijeta”.¹³⁴ Pokusi na životinjama bili su neuspješni i u predviđanju slučajeva djelomičnog ili potpunog sljepila koje su neki muškarci pretrpjeli uzimajući popularni lijek protiv impotencije Viagra.^{135,136} Usprkos obvezatnim, opsežnim pokusima na životinjama, reakcije na lijekove suprotne predviđenima i dalje ostaju peti po redu uzrok smrtnosti u SAD-u, s više od 100.000 slučajeva godišnje.¹³⁷

U Londonu, u ožujku 2006. godine, jedan novi protu-upalni lijek koji se zvao TGN1412 uzrokovao je razorne reakcije uključujući višestruko otkazivanje organa u svih šest dobrovoljnih ispitanika u prvoj fazi kliničkog ispitivanja, usprkos “dokazu o sigurnosti” temeljenom na testovima provedenima na majmunima koji su dobili 500 puta veće doze nego što su ih dobili ljudi. Mnogi komentatori priopćili su da dokazi pribavljeni kroz pokuse na životinjama pružaju lažan osjećaj sigur-



Pozitronska emisijska tomografija (PET) može prepoznati područja u mozgu koja funkcioniraju pod različitim okolnostima, u ovom slučaju kada ispitanik čuje poznatu melodiju

nosti. Taj incident potaknuo je pozive na revidiranje i preinake zahtjeva koji se postavljaju u testiranjima za sigurnost lijekova te dizajniranje kliničkog ispitivanja.¹³⁸

U pokusima na životinjama radi ispitivanja karcinogenosti umjetnog sladila saharina, težini prilagođena dnevna doza saharina koju su dobivali miševi bila je ekvivalentna dozi koju bi čovjek konzumirao popivši 1.100 limenki gaziranog pića sa saharinom. Takve masivne doze mogu rezultirati rakom, neovisno o stvarnoj karcinogenosti određene tvari u odnosu na standardizirane razine ljudske izloženosti toj tvari.¹³⁶ Procjena takvih podataka za ljude na temelju poznatih vrijednosti dodatno je zakomplicirana zapažanjem da se saharinom inducirani rak javlja isključivo u mjehurima mužjaka miševa. Kasnije je ustanovljeno da mužjaci miševa posjeduju jednu bjelančevinu u većoj količini nego ženke (a koju ljudi opće nemaju) koja je međusobno djelovala sa saharinom i formirala kristale koji su izazvali upalu u mjehurima muških miševa, uzrokujući rak. Činjenica da su neki miševi razvili rak nije (i ne može) razjasniti uzrokuje li saharin rak u ljudima ili ne.¹³⁹

Slično tome, usprkos činjenici da ga ljudi konzumiraju gotovo 40 godina, usprkos činjenici da se on nalazi u više od 9.000 prehrambenih artikala i pića diljem svijeta te usprkos irelevantnosti pokusa na životinjama za ljude, umjetno sladilo saharin i dalje se testira na životinjama, a regulatorna tijela i dalje procjenjuju rezultate takvih studija. Vrlo nedavno, jedna talijanska studija provedena 2005. godine na 1.800 miševa demonstrirala je povećan rizik od limfoma i leukemije u miševa koji su hranjeni aspartamom — ali samo u ženki.¹⁴⁰ Nakon toga je jedna NCI-jeva epidemiološka studija na 340.045 muškaraca i 226.945 žena, objavljena 2006. godine na skupu Američke udruge za istraživanje raka, pobila te nalaze u miševa.¹⁴¹ Dakle, usprkos tome što mužjaci miševa dobivaju rak mjehura od saharina a ženke miševa dobivaju limfome i leukemiju od aspartama, nikakav rizik od raka nije ustanovljen za ljude od nijednog kod tih umjetnih sladila, bez obzira na spol.

Znanstvenici uviđaju da, čak i među ljudima, spol, zdravstveno stanje te pripadnost određenoj dobnoj ili etničkoj skupini može značajno utjecati na

učinke lijekova.^{142,143} Možda se najeklatantniji primjer specifičnosti učinaka lijekova vidi iz demonstracije u kojoj i ljudski jednojajčani blizanci pokazuju različite reakcije na lijekove, a razlike među učincima postaju sve veće što blizanci postaju stariji.¹⁴⁴ Očito, procjena podataka na temelju poznatih vrijednosti između različitih vrsta je daleko rizičnija nego unutar iste vrste. Zaista, prema podacima FDA, zapanjujućih 92% svih lijekova za koje se pokaže da su neškodljivi i terapijski učinkoviti u pokusima na životinjama, ne prolaze klinička testiranja na ljudima zbog njihove toksičnosti i/ili neučinkovitosti, i stoga njihova uporaba ne može biti odobrena.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Nadalje, više od polovine od samo 8% lijekova čiju uporabu FDA odobri, kasnije se povlači iz uporabe ili se drugačije klasificira zbog ozbiljnih, neočekivanih nuspojava.¹⁴⁸

RIZICI EKSPERIMENTIRANJA NA ŽIVOTINJAMA

Pored traćenja oskudnih sredstava i pribavljanja zavaravajućih rezultata, eksperimentiranje na životinjama predstavlja stvaran rizik za ljude. Stav da znanstvene spoznaje opravdavaju i iziskuju ozljeđivanje nedužnih pojedinaca ugrožava sve koji su ranjivi. Čak i nakon što su nacistički i japanski eksperimenti na životinjama užasnuli svijet, američki istraživači uskratili su Afroameričkim muškarcima liječenje od sifilisa kako bi odredili prirodni razvoj bolesti;¹⁴⁹ namjerno su izložili studente i manjine otrovnim kemikalijama kako bi odredili razine neškodljivosti pri izlaganju pesticidima;¹⁵⁰ kako bi istražili posljedice biološkog rata tisuće građana koji ništa nisu sumnjali ciljano su izložili smrtonosnim bakterijama;¹⁵¹ pacijentima u oporavilištima ubrizgavali su stanice raka;¹⁴⁹ pacijente su bez njihova znanja i odobrenja izlagali opasnim radioaktivnim pokusima¹⁵² i, usprkos tome što nisu imali nikakvih šansi za uspjeh, transplantirali su neljudske organe primata i svinja djeci, kao i kronično bolesnim i siromašnim ljudima.¹⁵³ Psihijatar Robert Jay Lifton smatra da je takav mentalitet “znanosti po svaku cijenu” možda pribavio medicinsko opravdanje za holokaust.¹⁵⁴

Nadalje, kroz istraživanje životinja, ljudi su bili izloženi čitavom nizu raznoraznih smrtonosnih neljudskih virusa primata. Otprilike šesnaest laboratorijskih djelatnika smrtno je stradalo od Marburgovog virusa i drugih majmunskih virusa, a dvije erupcije Ebole pojavile su se upravo u američkim majmunskim kolonijama.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Cjepiva protiv dječje paralize uzgajana na majmunskim bubrežnim stanicama izložile su milijune Amerikanaca majmunskom virusu 40, koji uzrokuje

da ljudske stanice trpe malignu transformaciju in vitro i koji je pronađen u nekoliko ljudskih oblika raka.¹⁵⁸ Ignorirajući očite opasnosti po javno zdravlje, istraživači su transplantirali stanice koštane srži babuna u jednog pacijenta koji je bolovao od AIDS-a. Eksperiment je bio neuspješan;¹⁵⁹ štoviše, veliki broj virusa babuna, koje je pacijent mogao prenijeti na druge ljude, moglo se nalaziti u koštanoj srži. Zaista, možda je baš eksperimentiranje na životinjama pokrenulo epidemiju AIDS-a. HIV-1, primarni virus AIDS-a, izrazito se razlikuje od drugih virusa koji se mogu naći u prirodi, a postoje i dokazi da potječe iz proizvodnje cjepiva protivdječje paralize u kojima su se koristila majmunska tkiva^{160, 161} ili je proizveden u američkim laboratorijima, gdje su viruse slične virusu HIV-a proizvodili istraživači raka i bioloških oružja početkom 1970-ih godina.¹⁶²

Propustivši priliku da išta nauče od epidemije AIDS-a, mnogi kreatori politike, kao i industrijske interesne grupacije, podržavaju transplantaciju životinjskih organa u ljude (od svinja i primata), poznatu pod imenom ksenotransplantacija. Ovi postupci bili su neuspješni u prošlosti a vjerojatno će i ubuduće nastaviti trpjeti neuspjehe zbog odbacivanja tkiva, nemogućnosti testiranja životinjskog tkiva na nepoznate patogene te previsokih troškova.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Slično tome, područje genetske modifikacije koje se rapidno širi, uključuje i ubacivanje genetičkog materijala u stanice životinja kako bi se izmijenili modeli rasta u životinja ili kako bi ih se induciralo da proizvode ljudske bjelančevine u svojem mlijeku, mesu ili urinu. Prikupljanje takvih bjelančevina predstavlja ozbiljan rizik za zdravlje, kao što je izlaganje patogenima (virusima, prionima i drugim mikroorganizmima)^{166,167} ili razvoju malignih oboljenja,^{168,169} alergijskih reakcija,¹⁷⁰ ili otpornosti na antibiotike.¹⁷¹ Zabrinutost za ove okolnosti pridonijela je da Europska Unija zabrani rBGH, genetički modificirani hormon za rast goveda koji povećava proizvodnju kravljeg mlijeka.¹⁷²

VAŽNOST KLINIČKOG ISTRAŽIVANJA

Medicinska otkrića u pravilu počinju s kliničkom opservacijom^{9,10} koju vršitelji eksperimenata na životinjama zatim pokušavaju imitirati pomoću umjetno induciranih stanja u laboratorijskih životinja.⁷ Ovi istraživači imaju tendenciju istaknuti podatke iz pokusa na životinjama koji su u skladu s rezultatima prethodnih kliničkih istraživanja, istodobno zanemarujući ili ignorirajući sporne podatke iz pokusa na životinjama (kojih obično ima u golemim količinama). Iako zagovornici eksperimentiranja na životinjama rutinski svojataju zasluge za otkrića do kojih se zapravo došlo u kontekstu kliničkih istraživanja,⁷ mnogi klinički specijalisti prepoznali su primarnu ulogu kliničkih istraživanja na ljudima. Preispitujući povijest hepatitisa, liječnik Paul Beeson je zaključio: “Napredak u razumijevanju i liječenju ljudskih bolesti mora početi i završiti s proučavanjem čovjeka... Hepatitis, iako gotovo “čisti” primjer napretka postignutog proučavanjem čovjeka, bez ikakve sumnje nije neobičan; zapravo, taj primjer je više pravilo nego izuzetak. Pozvat ću se na druge primjere: upala slijepog crijeva, reumatska groznica, tifusna groznica, Crohnova bolest i hiperparatireoidizam.”¹¹

Slično tome, ključna otkrića u imunologiji,¹² anesteziologiji,¹³ prvoj pomoći,¹⁷³ alkoholizmu^{71,174} i psihofarmakologiji^{175,176} bila su temeljena primarno na kliničkom istraživanju i proučavanju ljudi. Nadalje, kliničko istraživanje je jedini način na koji se učinkovita edukacija o javnom zdravlju i programi prevencije mogu razvijati i ocjenjivati.

METODE KOJE NE KORISTE ŽIVOTINJE

U znanosti uvijek postoji puno načina na koje se može postaviti određeno pitanje. Eksperimentiranje na životinjama je općenito manje učinkovito i pouzdano od mnogih drugih neživotinjskih metoda u koje se ubrajaju:

1. EPIDEMIOLOGIJA (PROUČAVANJE LJUDSKE POPULACIJE)

Medicinsko istraživanje oduvijek je pokušavalo prepoznati temeljne uzroke ljudskih bolesti kako bi se mogle razviti učinkovite preventivne i terapijske mjere. Za razliku od umjetnih stanja induciranih u životinjskim modelima koja se od ljudskih stanja uglavnom razlikuju u uzrocima i mehanizmima, istraživanja ljudske populacije bila su vrlo plodna. Primjerice, prepoznavanje glavnih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti srca i krvožilnog sustava, kao što su pušenje, povišena razina kolesterola i visoki krvni tlak, koji su vrlo važni za preventivne tehnike, potječe iz epidemioloških istraživanja.¹⁷⁷ Slično tome, istraživanja populacije pokazala su da dugotrajno pušenje cigareta od početka punoljetnosti utrostručuje dobno specifičnu stopu smrtnosti, ali prestanak pušenja u dobi od 50 godina smanjuje opasnost upola, dok prestanak pušenja u dobi od 30 godina gotovo u potpunosti eliminira opasnost.¹⁷⁸

Potencijal epidemiologije očituje se i u razvijajućem području molekularne epidemiologije. Istraživači mogu analizirati stanične i molekularne karakteristike ljudi koji boluju od raka ili od urođenih mana i na taj način u stanju su rasvijetliti mehanizme i uzroke oštećenja DNK te razviti učinkovite preventivne i terapijske pristupe.¹⁷⁹

2. PROUČAVANJE PACIJENATA

Glavni izvor medicinskog znanja uvijek je bilo direktno proučavanje ljudskih bolesti pažljivom opservacijom ljudskih pacijenata. Primjerice, kardiolog Dean Ornish demonstrirao je da vegetarijanska prehrana s malom količinom masti, redovita tjelovježba, prestanak pušenja i pravilno nošenje sa stresom može preokrenuti tijek bolesti srca.¹⁸⁰ Slično tome, Caldwell Esselstyn pokazao je da snižavanje razine kolesterola prehranom baziranoj na namirnicama biljnog podrijetla i uzimanje lijekova po potrebi zaustavljaju, a često i preokreću tijek bolesti.¹⁸¹ Henry Heimlich uzdao se u kliničko proučavanje ljudi u cilju razvijanja tehnika i postupaka koji su spasili tisuće života, uključujući i Heimlichov zahvat za žrtve gušenja i utapanja, Heimlichov postupak zamjene ezofagusa (jednjaka) i Heimlichov ventil za prsnu drenažu.^{173,182}

3. AUTOPSIJE I BIOPSIJE

Broj autopsija u SAD-u i Europi postojano opada, uvelike na zgražanje kliničkih istraživača koji prepoznaju vrijednost ovog tradicionalnog istraživačkog sredstva.^{187,188} Autopsije su bile od ključnog značaja za naše trenutno razumijevanje mnogih bolesti, primjerice, bolesti srca,¹⁸⁷ upale slijepog crijeva,¹⁸⁷ dijabetesa^{189,190} i Alzheimerove bolesti.¹⁰⁴ Iako je korisnost autopsija uglavnom ograničena na fazu bolesti u kojoj je nastupila smrt, biopsije mogu pribaviti informacije o ostalim fazama bolesti. Dijagnostička igla i endoskopske biopsije često omogućuju pribavljanje ljudskog tkiva od živih pacijenata bez njihova ozljeđivanja. Primjerice, endoskopske biopsije pokazale su da rak debelog crijeva potiče od dobroćudnih tumora koji se zovu adenomi. Suprotno tome, izgleda da raku debelog crijeva u osnovnom životinjskom modelu nedostaje slijed adenom-karcinom.^{191,192} Male biopsije kože (s netaknutim kapilarama) mogu se upotrijebiti kao sredstvo prije ili tijekom kliničkih istraživanja novih lijekova i mogle su otkriti kardiovaskularne rizike, primjerice od Vioxx-a, prije nego se pojavio na tržištu.¹⁹³

4. NADZOR NAKON IZLASKA LIJEKA NA TRŽIŠTE

Zahvaljujući naprecima u računalnim tehnologijama, danas je moguće voditi detaljnu i opsežnu dokumentaciju o nuspojavama lijekova.¹⁹⁴ Središnja baza podataka s takvim informacijama, dobivena nadzorom nakon pojavljivanja na tržištu, omogućava brzo prepoznavanje opasnih lijekova.¹⁹⁵ Takav sustav podataka također bi povećao i vjerojatnost prepoznavanja neočekivanih blagotvornih nuspojava lijekova. Zaista, protukarcinogena svojstva lijekova kao što je prednison¹⁹⁶, nitrogen mustard¹⁹⁷ i actinomycin D;¹⁹⁸ umirujući učinak klorpromazina¹⁹⁹ te poboljšavajući učinak za raspoloženje MAO-inhibitora²⁰⁰ i tricikličnih antidepressiva,²⁰¹ svi od reda su otkriveni kroz kliničku opservaciju nuspojava.

Suvremeni neinvazivni uređaji za slikovnu dijagnostiku poput CAT, MRI, PET i SPECT skeniranja unijeli su revoluciju u kliničko istraživanje.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Ovi uređaji omogućavaju neprekidnu procjenu ljudskih bolesti kod živih ljudskih pacijenata i uvelike su doprinijeli medicinskom znanju.

5. OSTALE METODE KOJE NE KORISTE ŽIVOTINJE

U razdoblju između sredine 1950-ih i sredine 1980-ih godina, NCI je proučavao 400.000 kemikalija kao mogućih protukarcinogenih tvari, uglavnom na miševima koje su zarazili mišjom leukemijom.²⁰² Nekoliko kemijskih spojeva koji su bili učinkoviti protiv mišje leukemije imalo je slabog efekta na najjače smrtonosne oblike raka u ljudi.²⁰³ U nešto novijoj prošlosti istraživači su favorizirali umetanje ljudskih oblika raka u životinje s oslabljenim imunološkim sustavom koji ne odbacuje umetnuti rak. Međutim, malo lijekova koji su djelovali obećavajuće u ovim modelima bilo je klinički učinkovito, a lijekovi s dokazanom učinkovitošću kod ljudi nisu bili uspješni u ovim modelima.²⁰⁴

Suprotno tome, in vitro kulture stanica i tkiva dokazale su se kao moćna istraživačka sredstva. NCI je sada prešao na istraživanje 60 in vitro staničnih linija ljudskog oblika raka, pouzdanijoj i znatno jeftinijoj alternativni.²⁰⁵ Slično tome, in vitro pokusi u kojima se koristi ljudski DNK mogu otkriti oštećenje DNK daleko brže od pokusa na životinjama.²⁰⁶

Novi lijekovi mogu se testirati na ljudskim tkivima. Takvo istraživanje moglo je predvidjeti katastrofalnu reakciju na lijek TGN1412 pri kliničkom ispitivanju u Londonu 2004. godine.¹³⁸ Kompanije poput Biopte i Asteranda rade isključivo s ljudskim tkivom jer, za razliku od životinjskog tkiva, na osnovu tako dobivenih rezultata može se odmah procijeniti njihova vrijednost za ljude.²⁰⁷

Glede cjepiva, istraživači su već 1949. godine otkrili da su cjepiva proizvedena iz kultura ljudskog tkiva ne samo učinkovitija, sigurnija i jeftinija od cjepiva proizvedenih iz majmuskog tkiva,^{208,209} nego da su u potpunosti eliminirala ozbiljnu opasnost kontaminacije životinjskim virusima.²¹⁰ Slično tome, mnogi pokusi na životinjama za sigurnost cjepiva protiv virusa zamijenjeni su osjetljivijim i pouzdanijim tehnikama staničnih kultura.^{211,212}

Mikrofuidni sklopovi su stvar najsličnija ljudskom tijelu unutar električnog čipa. Oni obuhvaćaju sitne kanale sa stanicama iz raznih ljudskih organa i povezuju ih zamjenskim krvotokom. Koristeći ovo elektroničko sklopovlje, novi lijekovi mogu se testirati na "čitavom sustavu", gdje nailaze na ljudske stanice istim redoslijedom kojim bi nailazili na njih i u ljudskom tijelu. Senzori u čipu tada šalju povratnu informaciju računalnoj analizi. Mikrofluidni sklopovi obvezno isporučuju, rano u predkliničkoj fazi, podatke dramatično poboljšane relevantnosti procjene za ljudski organizam.²¹³

Računalno modeliranje danas je toliko sofisticirano da znanstvenici u razdoblju od nekoliko minuta ili sati mogu in silico metodom simulirati pokuse koje bi na životinjama trebalo izvoditi mjesecima i godinama. Lijekovi se mogu racionalno dizajnirati na računalima a zatim testirati na virtualnim organima u virtualnim kliničkim pokusima. Istražiteljski timovi diljem svijeta rade na "virtualnom čovjeku" koji će predvidjeti ljudske reakcije točnije nego što bi ikada bilo moguće s bilo kojim životinjskim modelom.²¹⁴

Mikrodoziranje je strahovit napredak u razvoju lijekova temeljenih na principu da je čovjek najbolji model za istraživanje ljudi. Ljudsko mikrodoziranje oslanja se na ultra-osjetljive analitičke tehnike i omogućava neškodljivo unošenje vrlo malih doza (ukupne vrijednosti svega 1% uobičajene pune doze) novih lijekova u ispitanike kako bi se procijenila aktivnost lijeka u ljudskom tijelu. Ova tehnika pokazala se iznimno točnom, s rezultatima iz istraživanja s mikrodoziranjem koji pokazuju 70% podudarnosti s istraživanjima s punim doziranjem.²¹⁵ Mikrodoziranje bi trebalo zamijeniti zavaravajuća i nepouzdana testiranja na životinjama i postati dio nulte faze predkliničkih pokusa za svaki lijek. I FDA i Europska agencija za procjenu medicinskih proizvoda odobrila je uporabu mikrodoziranja radi ubrzanja i poboljšanja sigurnosti razvoja lijekova.²¹⁶

ZBOG ČEGA SE POKUSI NA ŽIVOTINJAMA NASTAVLJAJU PROVODITI?

Ako eksperimentiranje na životinjama ima tako puno nedostataka, zbog čega se i dalje provodi? Postoji nekoliko mogućih objašnjenja.

1. Kemijskim i farmaceutskim industrijama eksperimentiranje na životinjama pruža značajno pravno utočište. U slučajevima smrti ili invaliditeta uzrokovanog kemijskim proizvodima i štetnim reakcijama na lijekove, odgovorne tvrtke brane se pomnim i preciznim planiranjima svih aktivnosti ističući da su obavili zakonom propisane 'sigurnosne testove' na životinjama i da stoga nisu odgovorni za posljedice. Kao rezultat toga, žrtve štetnih nuspojava lijekova ili njihove obitelji često odlaze praznih ruku nakon sudskih tužbi za naknadu štete.¹⁴

2. Eksperimenti na životinjama lako se publiciraju. U svijetu akademskih znanosti koji funkcionira po principu "objavi ili nestani", nije potrebno puno originalnosti i oštroumnosti za uzeti jedan već dobro definiran životinjski model, promijeniti neku varijablu ili vrstu koja se koristi te doći do 'novih' i 'zanimljivih' otkrića u kratkom vremenskom razdoblju. Za razliku od toga, publiciranje otkrića u kliničkom istraživanju, koje se aplicira direktno na ljude, je teže, skuplje i iziskuje više vremena. Povrh toga, mnoge vrste koje su dostupne, kao i gotovo beskrajne mogućnosti manipulacija, nude istraživačima priliku da 'dokažu' gotovo sve teorije koje služe njihovim ekonomskim, profesionalnim ili političkim interesima. Primjerice, istraživači su na životinjama 'dokazali' i da cigarete ne uzrokuju rak kao i da uzrokuju rak — ovisno o izvoru financiranja.^{217,218}

3. Eksperimenti na životinjama su sami sebi svrha. Plaće i profesionalni status znanstvenika često su povezani s dobivanjem odobrenja, a ključni element u molbama za dobivanje odobrenja su prijašnje iskustvo i stručnost. Istraživači uvježbani na izvođenju eksperimenata na životinjama često odluče da im je prihvaćanje novih metoda, poput kultura tkiva, teško ili nezgodno.

4. Eksperimenti na životinjama su unosni. Tradicionalno cijenjeno mjesto u modernoj medicini rezultira osiguranom financijskom podrškom, koja je često sastavni dio sveučilišnog budžeta. Mnogi medicinski centri godišnje primaju stotine milijuna dolara kroz izravna odobrenja za eksperimente na životinjama i prosječno 40% povrh toga za dodatne troškove koji su navodno povezani s

tim istraživanjima. S obzirom da mnogi medicinski centri, suočeni sa smanjenim prihodima, uvelike ovise o ovoj dodatnoj financijskoj dobiti za troškove administracije, građenja i održavanja nekretnina, oni zbog toga održavaju na životu eksperimente na životinjama hvaleći ih zakonodavcima i u medijima.

Mnoge neljudske životinje pokazuju da su njihove emocije i misli izrazito nalik ljudskima.

5. Eksperimenti na životinjama naizgled djeluju više “znanstveno” od kliničkog istraživanja. Istraživači često tvrde da su laboratorijski eksperimenti ‘kontrolirani’ jer se u njima varijable mogu mijenjati jedna po jedna. Međutim, ta kontrola je iluzorna. Svaki životinjski model razlikuje se od ljudske fiziologije i patologije u bezbroj smjernica. Povrh toga, laboratorijske postavke same po sebi kreiraju zbunjujuće varijable — primjerice, stres i neželjena ili neprepoznata patologija u životinja. Takve varijable mogu imati učinke na čitav sustav, izobličiti rezultate pokusa te potkopati procjenu traženih vrijednosti za ljude na temelju poznatih podataka iz nalaza.

6. Etičnost eksperimentiranja na životinjama istraživači rijetko kad dovode u pitanje. Oni se redovito odlučuju takvu praksu braniti dogmatski, umjesto da se suoče s očitim moralnim problemima uzrokovanim takvim postupanjem.²¹⁹⁻²²²

Retorika vršitelja pokusa na životinjama odaje njihove napore da zaobiđu moral. Primjerice, umjesto da priznaju da ubijaju životinje, oni kažu da ih “žrtvuju” i premda mogu navesti da životinje trpe određene posljedice, rijetko kada otvoreno priznaju da su izložene patnji i boli.²²³ Mladi znanstvenici vrlo brzo nauče prihvatiti takav stav od svojih nadređenih, kako objašnjava sociolog Arnold Arluke: “Jedna poruka — gotovo upozorenje — koju su dobili novopečeni znanstvenici bila je da je kontroverzno ili riskantno priznati zabrinutost zbog moralnih pitanja, jer učiniti takvo što bilo bi isto što i priznati da je nešto zaista moralno pogrešno u eksperimentiranju na životinjama, čime bi se “neprijatelju dalo streljivo”.²²³ Liječnik E. J. Moore također primjećuje: “Nažalost, mladi liječnici ne smiju progovoriti ništa, barem ne javno, o zlostavljanjima životinja u laboratorijima, iz straha da ne ugroze svoju karijeru.”²²⁴

Dokazi pokazuju da mnogi vršitelji eksperimenata na životinjama ne uspijevaju priznati — čak ni primijetiti — bol i patnju životinja. Primjerice, sociologinja Mary Phillips promatrala je kako vršitelji eksperimenata na životinjama ubijaju



štakore u pokusima velike toksičnosti, induciraju rak u glodavaca, podvrgavaju životinje velikim kirurškim zahvatima bez ikakvih postoperativnih lijekova protiv bolova te izvide brojne druge bolne postupke na životinjama bez primjene anestezije i lijekova protiv bolova. Usprkos tome, u svojim godišnjim izvještajima Američkom ministarstvu poljoprivrede (USDA) nitko od istraživača nije priznao da su životinje trpjele patnju bez olakšanja.²²⁵ Phillips je izvijestila: "Vršitelji pokusa na životinjama opetovano su me uvjeravali da u njihovim laboratorijima životinje nikada ne pate... Riječ "bol" odnosila se na akutnu bol pri izvođenju kirurških zahvata na svjesnim životinjama i gotovo ništa više... Kada sam upitala za tjelesnu i emocionalnu patnju, mnogi istraživači ostali su bez teksta."²²⁵

Slično tome, jedna studija objavljena u časopisu *British Medical Journal* otkrila je da su kanadski neurolozi koji su proveli godinu dana učeći izvođenje pokusa na životinjama "toliko oguglali na patnju životinja da dugo vremena nakon povratka kliničkom radu nisu bili sposobni prepoznati patnju kod svojih pacijenata".²²⁶ Moralna obrana vršitelja pokusa na životinjama površna je i samoj sebi svrha. Oni obično jednostavno ukazuju na navodnu korist za ljude i uvjeravaju da cilj opravdava sredstvo,^{227,228} premda rijeko kada potkrjepljuju svoje tvrdnje znanstvenim dokazima.²²⁹ Često dodaju da su neljudske životinje "inferiorne"; da im u usporedbi s ljudima nedostaju određena obilježja, poput inteligencije, obiteljske strukture, društvene povezanosti, umijeća komuniciranja i altruizam. Međutim, brojne neljudske životinje — među njima štakori, svinje, psi, majmuni te veliki čovjekoliki

majmuni — razmišljaju i/ili pokazuju altruizam. Postoje silni dokazi da mnoge životinje doživljavaju čitavu lepezu emocija baš kao i ljudi.²³⁰⁻²³² Primjerice, miševi su znali iskazivati empatiju sa svojim prijateljima iz ćelije koji su trpjeli patnju i bol.²³³ Čimpanze i gorile mogu se naučiti ljudskom znakovnom jeziku i komunicirati međusobno služeći se znakovnim jezikom čak i bez prisutnosti čovjeka.^{234,235}

Opću javnost, kojoj je stalo do dobrobiti životinja, navelo se da povjeruje u to kako životinje u laboratorijima rijetko pate. Vršitelji pokusa na životinjama često citiraju statistike CDA (koje CDA pribavlja upravo od vršitelja pokusa na životinjama) u kojima se navodi da svega 6-8% životinja iskorištavanih u eksperimentima proživljava bol bez anestezije ili lijekova protiv bolova.²³⁶ Međutim, miševe, štakore i ptice, koji u SAD-u čine 90% svih životinja iskorištavanih u pokusima, američki Zakon o dobrobiti životinja apsolutno ne štiti ni na koji način.²³⁷ Očito je da je opća javnost zabrinuta glede pokusa na životinjama. Primjerice, na referendumu u Ujedinjenom Kraljevstvu održanom 2006. godine, 51% od gotovo milijun potpisnika izjasnilo se protiv testiranja na životinjama.²³⁸ Budući da se medicinsko istraživanje provodi radi dobrobiti pučanstva i da je velikim dijelom financirano upravo sredstvima prikupljenima kroz poreze i humanitarne donacije, zabrinutost pučanstva trebala bi se uvažiti i obznaniti. Deseci milijuna životinja koje se godišnje iskorištavaju i ubiju u američkim laboratorijima redovito proživljavaju nezamislivu patnju, često zbog straha i tjelesne boli, a gotovo uvijek zbog deprivacije uzrokovane zarobljavanjem i zatvaranjem koje im uskraćuje zadovoljenje najosnovnijih psiholoških i tjelesnih potreba.

ZAKLJUČAK

Značaj eksperimentiranja na životinjama uvelike prenapuhuju oni koji imaju prikriveni ekonomski interes da se takva praksa nastavi i dalje. S obzirom da se eksperimentiranje na životinjama fokusira na umjetno stvorenoj patologiji, podrazumijeva konfuzne varijable te je potkopano razlikama između ljudske i neljudske anatomije, fiziologije i patologije, ono je suštinski nesigurna metoda za istraživanje procesa ljudskih bolesti. Milijarde dolara koje se svake godine investira u pokuse na životinjama iskoristile bi se puno učinkovitije, efikasnije i humanije kada bi ih se preusmjerilo u kliničko i epidemiološko istraživanje te programe javnog zdravstva.

REFERENCE I BILJEŠKE

1. The Physicians Committee for Responsible Medicine (Washington, D.C., www.pcrm.org), the Medical Research Modernization Committee (Cleveland, Ohio, www.mrmcmed.org) i Europeans for Medical Progress (London, U.K., www.curedisease.net) zajedno imaju preko 10.000 liječnika i znanstvenika članova, od kojih je većina jako kritična prema pokusima na životinjama.
2. Barnard ND, Kaufman SR. Animal research is wasteful and misleading. *Scientific American* 1997; Feb: 80-82.
3. Mukerjee M. Trends in animal research. *Scientific American* 1997; Feb: 86-93.
4. www.curedisease.net/news/040903.shtml.
5. Loeb JM, Hendee WR, Smith SJ, Schwartz R. Human vs. animal rights: In defense of animal research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262: 2716-2720.
6. Botting JH, Morrison AD. Animal research is vital to medicine. *Scientific American* 1997; Feb: 83-85.
7. Reines BP. On the locus of medical discovery. *Journal of Medicine and Philosophy* 1991; 116: 183-209.
8. Reines BP. On the role of clinical anomaly in Harvey's discovery of the mechanism of the pulse. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990; 34: 128-133.
9. McQuarrie I. *The Experiments of Nature and Other Essays from the Porter Lectures*. Lawrence, Kansas, University of Kansas Press, 1944.
10. Peller S. *Quantitative Research in Human Biology and Medicine*. Bristol, England, John Wright & Sons, 1967.
11. Beeson PB. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. *American Journal of Medicine* 1979; 67: 366-370.
12. Good RA. Runestones in immunology. *Journal of Immunology* 1976; 117: 1413-1428.
13. Good RA. Keystones. *Journal of Clinical Investigation* 1968; 47: 1466-1471. Beeson i Good nedavno su istaknuli da se ne protive eksperimentiranju na životinjama i da to smatraju važnim za napredak medicine. Ipak, njihovi članci govore za sebe.
14. Greek CR, Greek JW. *Sacred Cows and Golden Geese*. New York, Continuum, 2000.
15. Greek CR, Greek JW. *Specious Science*. New York, Continuum, 2002.
16. Greek JS, Greek CR. *What Will We Do If We Don't Experiment on Animals?* Medical Research for the Twenty-First Century. Victoria, B.C., Trafford, 2004.
17. Brecher R. *The Consumers Union Report on Smoking and the Public Interest*. Mount Vernon, Consumers Union, 1963.
18. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: A preliminary report. *British Medical Journal* 1954; 1: 1451-1455.
19. Northrup E. Men, mice, and smoking, in *Science Looks at Smoking*. New York, Coward-McCann, 1957, str. 133.
20. Enterline PE. Asbestos and cancer, in Gordis L (ed). *Epidemiology & Health Risk Assessment*. New York, Oxford University Press, 1988.
21. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *British Medical Journal* 1990; 300: 423-429.
22. Wald ML. Pioneer in radiation sees risk even in small doses. *New York Times* 8. prosinca 1994., str. A1.
23. Stewart A. Alternative sources of risk estimates for cancer effects of radiation. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1995; 62: 380-385.
24. Gould JM, Sternglass EJ. Nuclear fallout, low birthweight, and immune deficiency. *International Journal of Health Science* 1994; 24: 311-335.
25. Bross ID. *Fifty Years of Folly and Fraud 'In the Name of Science.'* Buffalo, Biomedical Metatechnology, 1994.
26. Ainley CC, Senapati A, Brown IM, et al. Is alcohol hepatotoxic in the baboon? *Journal of Hepatology* 1988; 7: 85-92.
27. Dowling HF. *Fighting Infection*. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1977.
28. Parish HJ. *Victory with Vaccines*. Edinburgh and London, E&S Livingstone Ltd., 1968.
29. Paul JR. *History of Poliomyelitis*. New Haven, Yale University Press, 1971.

30. Sabin AB. Statement of Albert B. Sabin, M.D. Hearing before the Subcommittee on Hospitals and Health Care of the Committee on Veterans' Affairs of the House of Representatives, 26. travnja 1984., serijski br. 98-48.
31. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissue. *Science* 1949; 109: 85-86.
32. Domingo RT, Fries C, Sawyer P, Wesolowski S. Peripheral arterial reconstruction. Transplantation of autologous veins. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* 1963; 9: 305-316.
33. Hume D. Experiences with renal homotransplantation in the human subject. *Journal of Clinical Investigation* 1955; 34: 327-381.
34. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Animals in research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 261: 3602-3606.
35. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1569-1574.
36. Beardsley T. A war not won. *Scientific American* 1994; 270(1): 130-138.
37. Jamal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2002; 52: 23-47.
38. US General Accounting Office. Cancer Patient Survival: What Progress Has Been Made? Washington, DC, General Accounting Office, 1987.
39. Bailar JC, Smith EM. Progress against cancer? *New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1226-32.
40. Dulbecco R. A turning point in cancer research: Sequencing the human genome. *Science* 1986; 231: 1055-1056.
41. Leavitt J. The case for understanding the molecular nature of cancer: Some recent findings and their implications. *Medical News* 9. rujna 1985.
42. Bross I. Crimes of Official Science. Buffalo, Biomedical Metatechnology, 1987.
43. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-467.
44. Lab Animal Lipanj 2001; 30 (6): 13.
45. Leaf C. Why we're losing the war on cancer — and how to win it. *Fortune Magazine* 22. ožujka 2004.
46. Gardner MB, Luciw PA. Animal Models of AIDS. *FASEB Journal* 1989; 3: 2593-2606.
47. O'Niel, SP et al. Progressive infection in a subset of HIV-1 positive chimpanzees. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 182 (4): 1051-1062.
48. Novembre FJ et al. Rapid CD4+ T-cell loss induced by human immunodeficiency virus type 1NC in uninfected and previously infected chimpanzees. *The Journal of Infectious Diseases* 2001; 75 (3): 1533-1539.
49. Stott J, Almond N. Assessing animal models of AIDS. *Nature Medicine* 1995; 1: 295-297.
50. Shortcomings of AIDS-Related Animal Experimentation. New York, Medical Research Modernization Committee, 1996.
51. Wyand MS. The use of SIV-infected rhesus monkeys for the preclinical evaluation of AIDS drugs and vaccines. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1992; 8: 349-356.
52. Johnston MI. The role of nonhuman primate models in AIDS vaccine development. *Molecular Medicine Today* 2000; 6: 267-270.
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Clinical Research on HIV Vaccines Svibanj 2005. www.niaid.nih.gov/factsheets/clinsrch.htm.
54. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention, 3rd Edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
55. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BS A509U). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1985; 82: 7096-7100.
56. Soudeyns H, Yao X-J, Gao Q, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and in vitro toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189), a novel heterocyclic nucleoside analog. *Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics* 1991; 35: 1386-1390.
57. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide- based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990; 248: 358-361.
58. Giannelli MA. Three blind mice, see how they run: A critique of behavioral research with animals, in Fox MW, Mickle LD (eds). *Advances in Animal Welfare Science* 1985/86. Washington DC, Humane Society of the United States, 1985, str. 109-164.

59. Cohen MJ. The irrelevance of animal experimentation in modern psychiatry and psychology, in Cohen MJ, Natelson N(eds) *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1991, str. 91-107.
60. Cohen MJ. Animal testing [letter]. *Psychiatric News*. 20. studenog 1987.
61. Bannister D. The fallacy of animal experimentation in psychology, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981, str. 307-317.
62. Bannister D. The myth of physiological psychology. *Bulletin of the British Psychological Society* 1968; 21: 229-231.
63. Shapiro K. *Animal Models of Human Psychology: Critique of Science, Ethics and Policy*. Seattle, Hogrefe & Huber, 1997.
64. Plous S. Attitudes towards the use of animals in psychological research and education: Results from a national survey of psychologists. *American Psychologist* 1996; 51: 1167-1180.
65. Bowlby J. *Maternal care and mental health*. Geneva, WHO Monograph Series, Br. 2, 1952.
66. Spitz RA, Wolf KM. Anaclitic depression. *Psychoanalytic Studies of the Child* 1946; 2: 313-342.
67. Cohen MJ. A critique of the use of maternally deprived monkeys to study alcohol abuse. *MRMC Report* 1996; 9(1): 1-2.
68. Cohen MJ. A critique of maternal deprivation monkey experiments at The State University of New York Health Science Center. *MRMC Report* 1996; 9(4): 1-8.
69. Znanstvenici otkrivaju značajne utjecaje na ponašanje uslijed stresa u ranoj životnoj dobi i važnost pravodobnih terapija kako bi se oni spriječili. OHSU News Release 24. listopada 2004. www.ohsu.edu/news/2004/102404stress.html.
70. Kelly JA. Psychological research and the rights of animals: Disagreement with Miller [letter]. *American Psychologist* 1986; 41: 839-841.
71. Dole VP. On the relevance of animal models to alcoholism in humans. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1986; 10: 361-363.
72. Lee T. *Gene Future*. New York, Plenum Pr, 1993, str. 177.
73. Clarke LL, Grubb BR, Gabriel SE, Smithes O, Koller BH, Boucher RC. Defective epithelial transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science* 1992; 257: 1125-1128.
74. Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50 test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology* 1981; 47: 77-99.
75. Fano A. *Lethal Laws: Animal Testing, Human Health and Environmental Policy*. London, Zed Books, 1997, str. 157-159.
76. Stephens M. Replacing animal experiments, in Langley G (ed). *Animal Experimentation: The Consensus Changes*. New York, Chapman and Hall, 1989, str. 144-168.
77. Clemenson C, McFarlane-Abdulla E, Andersson M, et al. MEIC evaluation of acute systemic toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals* 1996; 24 (Suppl 1): 273-311.
78. Shrivastava R. In vitro tests in pharmacotoxicology. *Alternatives to Laboratory Animals* 1997; 25: 339-340. www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html.
80. Sharpe R. The Draize test - motivations for change. *Food and Chemical Toxicology* 1985; 23: 139-143.
81. Freeberg FE, Hooker DT, Griffith JF. Correlation of animal eye test data with human experience for household products: An update. *Journal of Toxicology — Cutaneous & Ocular Toxicology* 1986; 5: 115-123.
82. Langley G, Fisher G. *New Perspectives in Cosmetic Toxicology: Non-animal Tier-Testing Strategies*. London, International Fund for Animal Welfare, 1995.
83. Lave LB, Ennever FK, Rosenkranz HS, Omenn GS. Information value of the rodent bioassay. *Nature* 1988; 336: 631-633.
84. Seidle T. *Creative Accounting: (Mis)judging the costs and benefits of rodent cancer studies by the UK Home Office Svibanj 2006*. PETA Europe Limited. www.peta.org.uk/feat/pdf/Creative_Accounting.pdf.
85. Worth AP, Balls M (eds). *Alternative (non-animal) methods for chemical testing: Current status and future prospects*. *Alternatives to Laboratory Animals* 2002; 30 (Dodatak 1): 83-93.
86. <http://dtp.nci-nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>.
87. Kerkvliet GK. Drug discovery screen adapts to changes. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087-8.

88. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is in vitro. *Biogenic Amines*, 2005; 19 (2): 97-145.
89. www.pcrm.org/resch/meded/index.html.
90. Fawver AL, Branch CE, Trentham L, Robertson BT, Beckett SD. A comparison of interactive videodisc instruction with live animal laboratories. *American Journal of Physiology* 1990; 259 (Adv Physiol Educ 4): S11-S14.
91. Hepner LA. *Animals in Education*. Albuquerque, NM, Richmond Pub, 1994.
92. Tan GM, Ti LK, Suresh S, Ho BS, Lee TL. Teaching first-year medical students physiology: Does the human patient simulator allow for more effective teaching? *Singapore Medical Journal* 2002; 43: 238-42.
93. Friedrich MJ. Practice makes perfect: Risk-free medical training with patient simulators. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 2808-12.
94. Kaufmann CR. Surgical simulation: A clinical perspective. *Military Medicine* 2003; 168: 16-20.
95. Balcombe J. Medical training using simulation: Toward fewer animals and safer patients. *Alternatives to Laboratory Animals* 2004; 32 (Dodatak 1): 553-60.
96. Gordon JA, Oriol NE, Cooper JB. Bringing good teaching cases 'to life': A simulator-based medical education service. *Academic Medicine* 2004; 79: 23-7.
97. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Gordon DL, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. *Medical Teacher* 2005; 27: 10-28.
98. Groopman J. A model patient: how simulators are changing the way doctors are trained. *The New Yorker*, 2. svibnja 2005.: 48-54.
99. Patel AD, Gallagher AG, Nicholson WJ, Cates CU. Learning curves and reliability measures for virtual reality simulation in the performance assessment of carotid angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 1796-1802.
100. www.facs.org/education/accreditationprogram/index.html.
101. LaFollette H, Shanks N. Animal models in biomedical research: Some epistemological worries. *Public Affairs Quarterly* 1992; 7: 113-130.
102. LaFollette H, Shanks N. *Brute Science*. New York, Routledge, 1997.
103. Kaufman SR, Reines BP, Casele H, Lawson L, Lurie J. An evaluation of ten randomly chosen animal models of human diseases. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1 (Dodatak): 1-128.
104. Kaufman SR, Czarnecki T, Haralabatos I, Richardson M. Animal models of degenerative neurological diseases. *Perspectives on Medical Research* 1991; 3: 9-48.
105. Smith CD. A critique of brain wound research. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 19-24.
106. Buyukmihci NC. Response to Dr. Blakemore's assertion that work involving nonhuman animals has led to significantly greater understanding and treatment of amblyopia. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 57-62.
107. Cohen MJ, Black DN, Fouts RS, Dobbs FW. A critique of neurology experiments at Northwestern University. *Perspectives on Medical Research* 1993; 4: 22-28.
108. Kaufman SR. Animal models of spinal cord injury. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 1-12.
109. Mack JD, Greenberg RA. Review of scoliosis research at the University of Michigan. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 33-36.
110. Committee on Animal Models in Biomedical Research. *Aping Science. Medical Research Modernization Committee*, New York, 1995.
111. Barnard ND, Hou S. Inherent stress: The tough life in lab routine. *Lab Animal Rujan* 1988., str. 21-27.
112. Balcombe JP, Barnard ND, Sandusky C. Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary Topics* 2004; 43: 42-51.
113. Hewitt HB. The use of animals in experimental cancer research, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981.
114. Freedman DA, Zeisel H. From mouse to man: The quantitative assessment of cancer risks. *Statistical Science* 1988; 3: 3-28.
115. Smith CD. Head injury research at the University of Cincinnati. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 9-18.
116. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: Mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990; 249: 970-971.

117. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Animal models of stroke: Are they relevant to human disease? *Stroke* 1990; 21: 1-3.
118. Habal MB. The influence of lip repair with and without soft-tissue undermining on facial growth in beagles [discussion]. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 82: 756-759.
119. Fernandes D. Animal experimentation: Necessary or not? *Cleft Palate Journal* 1989; 26: 258.
120. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Relevance of animal models to stroke [letter]. *Stroke* 1990; 21: 1091-1092.
121. Macleod MR, O'Collins T, Howells DW, Donnan GA. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke* 2004; 35: 1203-8.
122. Macleod M. What can systematic review and meta-analysis tell us about the experimental data supporting stroke drug development? *International Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration* 2005; 1: 201.
123. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1581-7.
124. Weiss R. Boy's cancer prompts FDA to halt gene therapy. *Washington Post*, 4. ožujka 2005., str. A02.
125. Harris G. Gene therapy is facing a crucial hearing. *New York Times*, 3. ožujka 2005., str. A16.
126. Pollack A. Gene therapy for hemophilia shows some promise. *New York Times*, 10. prosinca 2002., str. F2.
127. Pollack A. Company discontinues trial of hemophilia gene therapy. *New York Times*, 28. svibnja 2004., str. C2.
128. Sharpe R. *Science on Trial*. Sheffield, England, Awareness Pub, 1994.
129. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of Oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1468-1475.
130. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1099-1105.
131. Kolata G. 2 top diet drugs are recalled amid reports of heart defects. *New York Times* 16. rujna 1997., str. A1.
132. Couzin J. Estrogen Research: The great estrogen conundrum. *Science*, 2003; 302: 1136-1138.
133. Topol EJ. Failing the public health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1707-1709.
134. Graham DJ. Testimony before the U.S. Senate Finance Committee, 18. studenog 2004.
135. McCollough AR. Four-year review of sildenafil citrate, *Reviews in Urology*, 2002; 4 (Dodatak 3): S26-S38.
136. More Viagra, blindness questions. *CBS News*, 27. lipnja 2005. www.cbsnews.com/stories/2005/06/27/eveningnews/main704562.shtml?CMP=ILC-SearchStories.
137. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 1200-1205.
138. Editorial. Drugs tests on trial. *Nature* 2006; 440: 970.
139. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990; 249: 1007-1011.
140. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology* 2005; 10: 107-16.
141. Lim U et al. Prospective study of aspartame-containing beverages and risk of hematopoietic and brain cancers. 97th AACR Annual Meeting, abstract #4010, 4. travnja 2006.
142. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 1996; 2: 1184-1185.
143. Berardesca E, Maibach IH. Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: Black and White. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 65-70.
144. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005; 102: 10604-9.
145. www.fda.gov/oc/speeches/2004/phrmao403.html.
146. Innovation or stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. U.S. Food and Drug Administration Report, Ožujak 2004., str. 8. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf.

147. Harding A. More compounds failing Phase I. FDA chief warns that high drug attrition rate is pushing up the cost of drug development. *The Scientist* 6. kolovoza 2004.
148. U.S. General Accounting Office. FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985. Publication GAO/PEMD 90-15, Washington, D.C., 1990.
149. Barber B. The ethics of experimentation with human subjects. *Scientific American* 1976; 234(2): 25-31.
150. Eilperin J. EPA using data from chemical tests on humans. *Washington Post*, 17. lipnja 2005., str. A03.
151. Cole LA. *The Eleventh Plague: The Politics of Biological and Chemical Warfare*. New York, W.H. Freeman & Company, 1996.
152. Kiernan V. Radiation doctors abused trust in the name of science. *New Scientist* 14. listopada 1995., str.8.
153. Annas GJ. Baby Fae: The 'anything goes' school of human experimentation. *Hastings Center Report* 1985; 15(1): 15-17.
154. Lifton RJ. *The Nazi Doctors*. New York, Basic Books, 1986.
155. Preston R. *The Hot Zone*. New York, Random House, 1994.
156. Cohen MJ. Ebola Alice? *Texas Republic* 1996; 3(2): 27-30.
157. McKenna MAJ. Monkey virus kills Yerkes researcher. *Atlanta Journal-Constitution* 12. prosinca 1997.
158. Pennisi E. Monkey virus DNA found in rare human cancers. *Science* 1997; 275: 748-749.
159. Baboon cells fail to combat AIDS. *Nature* 1996; 379: 577.
160. Hooper E. *The River: A Journey to the Source of HIV and AIDS*. Boston, Little, Brown & Co, 1999.
161. Reinhardt V, Roberts A. The African polio vaccine-acquired immune deficiency syndrome connection. *Medical Hypotheses* 1997; 48: 367-374.
162. Horowitz LG. *Emerging Viruses: AIDS and Ebola*. Rockport, Mass, Tetrahedron, 1996.
163. Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress. *Nature Medicine* 1996; 2: 18-21.
164. Fano A, Cohen MJ, Cramer M, Greek R, Kaufman SR. *Of Pigs, Primates and Plagues: A Layperson's Guide to the Problems with Animal-to-Human Organ Transplants*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1997.
165. LeTissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1987; 389: 681-682.
166. Kimbrell A. *The Human Body Shop*. San Francisco, HarperCollins, 1994, str. 183-187.
167. Rhodes R. *Deadly Feasts*. New York, Simon & Schuster, 1997.
168. Epstein SS. Unlabeled milk from cows treated with biosynthetic growth hormones: A case of regulatory abdication. *International Journal of Health Services* 1996; 26: 173-185.
169. Epstein SS. A needless new risk of breast cancer. *Los Angeles Times*, 20. ožujka 1994.
170. Challcombe DN, Wheeler EE. Safety of milk from cows treated with bovine somatotropin. *The Lancet* 1994; 344: 815-816.
171. Cummins R. An international boycott of genetically engineered foods. *Pure Food Campaign*, Washington, DC, 4. ožujka 1997.
172. Leonard RE. Codex at the crossroads: Conflict on trade health. *Nutrition Week* 1995; 25: 4-5.
173. Heimlich HJ, Patrick EA. The Heimlich maneuver: Best technique for saving any choking victim's life. *Postgraduate Medicine* 1990; 87: 68-79.
174. Cohen MJ, Young C. 'Alcoholic' Rats and Other Alcohol Research Using Animals. New York, National Research Information Center, 1989.
175. Sitaram N, Gershon S. Animal models to clinical testing - promises and pitfalls. *Progress in Neuropsychopharmacology, Biology and Psychiatry* 1983; 7: 227-228.
176. Davis JM. Antipsychotic drugs, in Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Fourth Ed. Baltimore, William and Wilkins, 1985.
177. Unal B et al. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *British Medical Journal* 2005; 331: 614.
178. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 2004; 328: 1519.

179. Lower GM. Human carcinogenesis: A disciplinary perspective. *Medical Hypotheses* 1990; 33: 1-6.
180. Ornish D, for the Multicenter Lifestyle Demonstration Project Research Group. Avoiding revascularization with lifestyle changes: The multicenter lifestyle demonstration project. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 72T-76T.
181. Esselstyn Jr. CB. Updating a 12-year experience with arrest and reversal therapy for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 1999; 84: 339-341.
182. Heimlich HJ. Advantages and safety of clinical research, in Cohen M, Natelson N (eds). *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1990, str. 123-135.
183. Pechura CM, Martin JB (eds). *Mapping the Brain and Its Functions*. Washington DC, National Academy Press, 1991.
184. Savoy RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychologica* 2001; 107: 9-42.
185. Taylor-Robinson SD. Applications of magnetic resonance spectroscopy to chronic liver disease. *Clinical Medicine* 2001; 1: 54-60.
186. Schmermund A, Baumgart D, Erbel R. Coronary calcification by electron beam tomography: comparison with coronary risk factors and angiography. *Journal of Cardiovascular Risk* 2000; 7: 99-106.
187. Hill RB, Anderson RE. *The Autopsy: Medical Practice and Public Policy*. Boston, Butterworth, 1988.
188. Kaufman SR. Autopsy: A crucial component of human clinical investigation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1996; 120: 767-770.
189. Opie EL. *Disease of the Pancreas*. Philadelphia, JB Lippincott, 1910.
190. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1920; 31: 437-448.
191. Ahnen DJ. Are animal models of colon cancer relevant to human disease? *Digestive Diseases & Sciences* 1985; 30 (12 Suppl): 103S-106S.
192. Pories SE, Ramchurren N, Summerhayes I, Steele G. Animal models for colon carcinogenesis. *Archives of Surgery* 1993; 128: 647-653.
193. Human Pharmacological Services: In Vitro Pharmacology Screening in Human Tissue. Biopta, Glasgow, UK. [www.bioppta.com/upload/file/bioassays/Bioppta %20In %20Vitro %20Pharmacology %20Screening. pdf](http://www.bioppta.com/upload/file/bioassays/Bioppta%20In%20Vitro%20Pharmacology%20Screening.pdf).
194. Lasagna L (ed). *Postmarketing Surveillance of Multisource Drugs*. Boston, Center for the Study of Drug Development, 1986.
195. van Boxtel CJ, Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Netherlands Journal of Medicine* 1997; 51: 205-212.
196. Pearson OH, Eliel LP, Rawson RW, et al. ACTH- and cortisone-induced regression of lymphoid tumors in man. *Cancer* 1949; 2: 943-945.
197. Boesen E. *Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer*. London, Edward Arnold, 1969, str. 24.
198. Coley WB. A preliminary note on the treatment of inoperable sarcoma by the toxic product of erysipelas. *The Post-Graduate* 1893; 8: 278-286.
199. Caldwell A. *Origins of Psychopharmacology: From CPZ to LSD*. Springfield, Charles C Thomas, 1970.
200. Lehmann HE, Kline NS. Clinical discoveries with antidepressant drugs, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology, Volume 1*. New York, Elsevier, 1983, str. 209-221.
201. Sulser F, Mishra R. The discovery of tricyclic antidepressants and their mode of action, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology, Volume 1*. New York, Elsevier, 1983, str. 233-247.
202. Stevens C. Statement before the House Subcommittee on Labor, Health and Human Services, 30. travnja 1987.
203. Pihl A. UICC Study Group on chemosensitivity testing of human tumors. Problems — applications - future prospects. *International Journal of Cancer* 1986; 37: 1-5.
204. Gura T. Systems for identifying new drugs are often faulty. *Science* 1997; 278: 1041-1042.
205. Anon. Drug discovery screen adapts to change. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087.
206. Waldren C, Correll L, Sognier MA, Puck TT. Measurement of low levels of x-ray mutagenesis in relation to human disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1986; 83: 4839-4843.

207. www.biopla.com, www.asterand.com.
208. Hayflick L. The choice of the cell substrate for human virus vaccine production. *Laboratory Practice* 1970; 19: 58-62.
209. Beale AJ. Use of tissue cultures for testing vaccines. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1978; 71: 681-686.
210. Hayflick L. Human virus vaccines: Why monkey cells? *Science* 1972; 176: 183-184.
211. Hendriksen CFM. *Laboratory Animals in Vaccine Production and Control: Replacement, Reduction and Refinement*. Boston, Kluwer Academic Pub, 1988.
212. Metz B, Hendriksen CF, Jiskoot W, Kersten GF. Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine* 2002; 20: 2411-30.
213. www.hurelcorp.com.
214. www.entelos.com, www.physiome.org.
215. Chu WL. Xceleron leads EU microdose programme. *Drugresearcher.com*
31. siječnja 2006. www.drugresearcher.com/news/ng.asp?id=65500.
216. Mucke, HAM. Microdosing in translational medicine: Pros and cons. A CHA Advances Report Svibanj 2006., Cambridge Healthtech Associates. [www.advancesreports.com/ExecSum/Microdosing %20Executive %20 Summary_MG.pdf](http://www.advancesreports.com/ExecSum/Microdosing%20Executive%20Summary_MG.pdf).
217. Bazell RJ. Smoking dogs: Tobacco institute tries to discount cancer studies. *Science* 1970; 170: 515.
218. Auerbach O, Hammond EC, Kirmian D, Garfinkel L. Effects of cigarette smoking on dogs II. Pulmonary neoplasms. *Archives of Environmental Health* 1970; 21: 754-768.
219. Gluck JP, Kubacki SR. Animals in biomedical research: The undermining effect of the rhetoric of the besieged. *Ethics and Behavior* 1991; 2: 157-173.
220. Weibers DO, Leaning J, White RG. Animal protection and medical science. *The Lancet* 1994; 343: 902-904.
221. Kaufman SR. Animal protection and medical science [letter]. *The Lancet* 1994; 343: 1574.
222. Dunayer J. Censored: Faculty who oppose vivisection. *Z Magazine, Travanj 1993.*, str. 57-60.
223. Arluke A. The ethical socialization of animal researchers. *Lab Animal Lipanj 1994.*, str. 30-35.
224. Moore EJ. Animal Experiments [letter]. *The Lancet* 1986; 1 (8487): 975.
225. Phillips M. Savages, drunks and lab animals: The researcher's perception of pain. *Society and Animals* 1993; 1: 61-81.
226. Howell DA. Antivivisection [letter]. *British Medical Journal* 1983; 286 (6381): 1894.
227. Rowan AN. Is justification of animal research necessary? [letter]. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269: 1113-1114.
228. Buyukmihci NC. Consistency in treatment and moral concern. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 477-480.
229. Archibald K. No need for monkeys [letter]. *New Scientist* 1. srpnja 2006., str. 26.
230. Masson JM, McCarthy S. *When Elephants Weep: The Emotional Lives of Animals*. New York, Delacorte Press, 1995.
231. Griffin DR. *Animal Minds*. Chicago, University of Chicago Press, 1992.
232. Bekoff M. *The Smile of a Dolphin*. New York, Discovery Books, 2000.
233. Langford DJ et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006; 312 (5782): 1967-1970.
234. Fouts RS. *Next of Kin*. New York, William Morrow, 1997.
235. Patterson F, Linden E. *The Education of Koko*. New York, Rinehart & Winston, 1991.
236. AMA White Paper. *Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response*. American Medical Association, 1988.
237. U.S. Department of Agriculture. 2002 Farm Bill Amendment Section on Rats, Mice, and Birds. www.aphis.usda.gov/ac/farmbill2002.html.
238. www.sky.com/skynews/polls/displayresults/1,,91153-1003444-2,00.html.

U ovoj brošuri znanstvenici i medicinski profesionalci kritički propituju i osporavaju pokuse na životinjama na medicinskim i znanstvenim temeljima, nudeći sigurnija i učinkovitija rješenja za napredak u medicini i znanosti.

Udruga Prijatelji životinja članica je Europske koalicije za prestanak pokusa na životinjama (ECEAE) i partner međunarodne organizacije InterNICHE, koja se bavi promocijom etičkih metoda za naprednu, humanu edukaciju. Preko svojih web stranica i društvenih mreža nudi bijelu listu kozmetičkih proizvoda koji nisu testirani na životinjama te besplatne informativne materijale i filmove o pokusima na životinjama.

Prijatelji životinja
Gajeva 47, 10000 Zagreb,
Tel.: 060 44 66 44
www.prijatelji-zivotinja.hr

Dvostruka Duga d.o.o.
p.p. 184, V. Nazora 56, Mihovljan, 40000 Čakovec,
Tel./Fax: 040 347 343
www.dvostrukaduga.hr



Ova brošura objavljena je uz potporu
Gradskog ureda za poljoprivredu i šumarstvo
Grada Zagreba.