

## Izmēģinājuma projekta „Jaunsintezēto neiroregeneratīvo vielu pārbaude in vivo modeļos” netehniskais kopsavilkums

Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast jaunas vielu struktūras un ārstēšanas pieejas neirodeģeneratīvu (Alcheimera slimības) un traumatisku smadzeņu bojājumu (TSB) gadījumā, lai varētu virzīt šos savienojumus uz klīniskiem pētījumiem un rast jaunas pieejas šo slimību ārstēšanā. Alcheimera slimība ir centrālās nervu sistēmas deģeneratīva slimība, kas kļūst aizvien izplatītāka. 2013. gadā Eiropā ar to sirga vairāk nekā septiņi miljoni. Paredzams, ka 2040. gadā viņu skaits varētu sasniegt 12 miljonus. Neskatoties uz to, ka šī slimība bija aprakstīta vairāk nekā pirms 100 gadiem, kvalitatīva ārstēšana Alcheimera pacientiem nav pieejama. Savukārt TSB ir galvenais nāves un invaliditātes cēlonis cilvēkiem, kas jaunāki par 45 gadiem. Visā pasaulē, aptuveni 57 miljoni cilvēku ir piedzīvojuši šādu smadzeņu traumu. Lai novērtētu jaunsintezēto vielu bioloģisko aktivitāti un lietderību izmantošanai klīnikā, nepieciešams veikt preklinisko izpēti atbilstošajos eksperimentālajos modeļos, izmantojot laboratorijas dzīvniekus. Projektā kopumā (3 gados) tiks izmantotas 710 peles.

Ieguvums veicot izmēģinājuma projekta izstrādi un paredzamais kaitējums dzīvniekiem: iegūtie rezultāti ļaus izpētīt jaunus farmakoloģiskos mehānismus un atrast jaunas potenciālās zāļu vielas neirodeģeneratīvu un traumatisku smadzeņu bojājumu ārstēšanai un attīstības aizkavēšanai, kā arī atrast jaunus bioķīmiskos signāļceļus, kas ir pamatā šo procesu attīstībai. Potenciālais kaitējums dzīvniekiem saistāms ar neirodeģeneratīvo un traumatisku smadzeņu bojājumu izsaukšanu, kas neradīs ciešanas un sāpes dzīvniekiem. Eksperimentālajos modeļos plānots izmantot minimāli nepieciešamo dzīvnieku skaitu, kas ir pietiekams objektīvu un statistiski ticamu pētījuma rezultātu iegūšanai.

Lai arī pasaules zinātnē un jaunu zāļu izstrādes procesā ienāk arvien jaunas *in silico* un *in vitro* metodes, tomēr šobrīd esošo zināšanu apjoms neļauj izvairīties no laboratorijas dzīvnieku izmantošanas, lai pārbaudītu jaunus ķīmiskus savienojumus augstākminēto farmakoloģisko aktivitāšu testos, meklējot jaunas zāles neirodeģeneratīvu un traumatisku smadzeņu bojājumu gadījumā. Turklāt daudzu ārstniecisko vielu gadījumā to izsauktais farmakoloģiskais efekts saistāms ar proteīnu ekspresijas izmaiņām, ko nav iespējams kompleksi pētīt tikai *in vitro* modeļos. Tāpat vielu ietekmi uz CNS procesiem pilnvērtīgi iespējams konstatēt tikai *in vivo* eksperimentos. Izmēģinājuma projektam tiks atlasītas īpaši perspektīvākās vielas *in vitro* modeļos un tikai pēc tam to efektivitāti pārbaudīs *in vivo* dzīvniekos. Pabeidzot *in vivo* eksperimentus, tiks pielietotas turpmākas alternatīvās jeb *ex vivo* metodes: veicot audu histoloģiskās, imunohistoķīmiskās un gēnu ekspresijas un dažādu faktoru sekrēcijas analīzes audos.

Ķirurģisku manipulāciju veikšanai dzīvniekiem izmantos inhalējamo izoflurāna narkozi, kas nodrošina pilnīgu dzīvnieka aizmigšanu, vieglu vadāmību un pietiekamu narkozes dziļumu. Atsāpināšanai izmantos s.c. tramadola šķīdumu injekcijas devā 20 mg/kg, lai noņemtu pēcoperācijas sāpes.

Lai izvairītos no datu dublēšanas, pirms projekta izstrādes, plaši tika izpētītas datu bāzes: Scopus, PubMed, Sciencedirect, GoogleScholar, Web of Science. Veikto eksperimentu rezultāti regulāri tiks publicēti starptautiskajos recenzētajos izdevumos, kongresos un konferencēs, lai informētu iespējami plašāku zinātnieku loku, tādējādi samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu un procedūru dublēšanu.