

Izmēģinājuma projekta netehniskais kopsavilkums (52.MK not. 98.1.17.)

Izmēģinājuma projekts „ Jaunu renoprotektīvu savienojumu izpēte preklīniskajos *in vivo* modeļos”

Projekta mērķis: Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast un pētīt jaunus savienojumus, kas novērš vai aizkavē nieru išēmijas-reperfūzijas un antibiotiku radīto bojājumu attīstību. Pēc jaunsintezēto vielu preklīniskās un pēcāk klīniskās izpētes, tās varētu tikt izmantotas nieru slimību ārstēšanai (akūta nieru mazspēja un nefrīta gadījumā) vai vienlaicīgi ar antibiotikām, lai aizkavētu nieru komplikāciju attīstību. Projekta ietvaros plānots izmantot 216 žurkas un 120 peles gada laikā; projekts paredzēts uz 3 gadiem.

Pirms jaunu zāļu vielu nonākšanas klīnikā nepieciešama to pārbaude preklīniskajos pētījumos, jo nav iespējams modelēt visus dzīvā organismā notiekošos procesus. Lai gan zāļu izstrādes procesā ienāk arvien jaunas *in silico* un *in vitro* metodes, tomēr šobrīd esošo zināšanu un iespēju apjoms neļauj izvairīties no laboratorijas dzīvnieku izmantošanas, pirms zāļu viela nonākusi klīnikā. Veicamajos izmēģinājumos tiks stingri ievēroti starptautiski atzīti noteikumi darbam ar dzīvniekiem un 3Rs principi. Lai samazinātu izmantojamo dzīvnieku skaitu un to ciešanas, pirms *in vivo* izmēģinājumiem tiks veiktas *in silico* simulācijas, *in vitro* un *ex vivo* eksperimenti, lai līdz *in vivo* izmēģinājumiem nonāktu tikai paši perspektīvākie un maztoksiskākie savienojumi. Lai izvairītos no rezultātu dublēšanās un liekas dzīvnieku izmantošanas, regulāri tiks pārskatīta jaunākā zinātniskā literatūra no zinātnisko rakstu datubāzēm (*Scopus, PubMed, Sciencedirect, GoogleScholar, Web of Science*). Lai mazinātu stresu, dzīvnieki tiks adaptēti pie jaunajiem apstākļiem un darbiniekiem, kā arī izmēģinājumus ar dzīvniekiem veiks tikai personas, kuras izgājušas apmācību un saņēmušas FELASA C kategorijas sertifikātu.

Izmēģinājumiem ar dzīvniekiem tiks izmantotas tikai zinātniskajā literatūrā aprakstītas un validētas metodes. Izmēģinājuma iespējamais radītais kaitējums un diskomforts dzīvniekiem būs samērā īslaicīgs, jo 24h pēc ķirurģiskajām manipulācijām izmēģinājuma dzīvnieki tiks eitanazēti. Ķirurģiskā manipulācija sastāvēs no ādas un vēdera muskulatūras pārgriešanas, kā arī īslaicīgas asins plūsmas pārtraukšanas abām nierēm. Lai izmēģinājuma dzīvnieki nejustu sāpes un diskomfortu, pirms operācijas eksperimentālajiem dzīvniekiem tiks ievadīts spēcīgs pretsāpju līdzeklis buprenorfīns un visas ķirurģiskās manipulācijas tiks veiktas ketamīna/ksilazīna narkozē. Ja dzīvnieks izrādīs ciešanas pazīmes pēc gentamicīna ievadīšanas, tad tas tiks priekšlaicīgi eitanazēts. Izmēģinājumu veikšanai izvēlēts minimālais dzīvnieku skaits, lai varētu veikt adekvātu iegūto rezultātu statistisko apstrādi. Lai raksturotu jaunsintezēto vielu darbības mehānismu, no izmēģinājuma dzīvniekiem pēc eitanāzijas tiks savākti audi, plazmas un urīna paraugi to bioķīmiskai un morfoloģiskai analīzei.

Veiktie eksperimenti un iegūtie rezultāti ļaus atklāt jaunas potenciālās zāļu vielas, kas aizsargā nieru šūnas pret išēmijas-reperfūzijas un antibiotiku bojājumiem un ļaus raksturot jaunus molekulāros mehānismus, kas iesaistīti renoprotekcijā. Iegūtie rezultāti tiks publicēti starptautiski recenzējamos un citējamos žurnālos, kā arī par iegūtajiem rezultātiem tiks ziņots vietēja un starptautiska mēroga konferencēs un kongresos.