**Izmēģinājuma projekta *„*Jaunu zāļu vielu izpēte nervu sistēmas slimību *in vivo* modeļos” netehniskais kopsavilkums**

Projekta mērķis un ieguvums šī projekta realizēšanā ir: jaunu, efektīvu savienojumu ar augstu terapijas potenciālu izpēte un, tādejādi, jaunas pieejas neiroloģisko slimību ārstēšanā izveide. Izmantojot *in vivo* modeļpētījumus tiks noskaidrota šo savienojumu spēja mazināt neiroiekaisumu, nervu šūnu mitohondriju disfunkciju, kā arī spēja veicināt nervu šūnu sinapšu un funkciju atjaunošanos, iedarbojoties uz nervu slimību patoģenēzes procesiem, tādējādi veicinot efektīvas terapijas izstrādi pacientiem. Neiroloģisko slimību (Alcheimera slimības, Parkinsona slimības, insulta, epilepsijas, neiropātisko sāpju) pacientu skaits pasaulē pēdējos gados ir izteikti palielinājies. Tiek prognozēts, ka jau 2050. gadā Alcheimera slimības slimnieku skaits trīskāršosies, sasniedzot vairāk nekā 152 miljonus (*http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia*). Pasaulē ik gadus insultu diagnosticē ap 15 miljoniem cilvēku, no kuriem ap 5 miljoni nomirst (Eiropā ik gadus reģistrēti ap 650000 insulta izraisītu nāves gadījumu), bet otri 5 miljoni, no šiem 15 miljoniem, kļūst par invalīdiem (World Health Report, 2007). Papildus raksturīgajiem simptomiem, piemēram, atmiņas un kognīcijas traucējumiem Alcheimera slimības gadījumā, kustību traucējumiem - Parkinsona slimības pacientiem, bieži šiem cilvēkiem diagnosticē arī depresiju, trauksmi, miega traucējumus, sāpes, paaugstinātu asinsspiedienu u.c. Globālās izmaksas nervu slimību pacientu ārstēšanā sastāda miljardiem euro, kas ir līdzvērtīgs vairāk nekā 1% no visa pasaules iekšzemes kopprodukta. Nervu slimības patoģenēze ir izteikti kompleksa un, neskatoties uz apjomīgiem līdzšinējiem pētījumiem, pacientiem joprojām nav pieejama ilgstoši efektīva ārstējošā terapija šo slimību gadījumā. Pieejamā simptomātiskā ārstēšana tikai dažus gadus uz laiku atvieglo slimības izpausmes, kā arī bieži esošā terapija, diemžēl, attīsta nevēlamus blakusefektus, piemēram, muskuļu raustīšanos, blefarospazmas, sirdsdarbības traucējumus, ortostatisko hipotensiju, vemšanu, reiboni, leikopēniju, agranulocitozi, anēmiju u.c. Pētījumi, kas veicinātu efektīvas terapijas atrašanu nervu slimību ārstēšanā ir kruciāli nepieciešami. Izskatot šobrīd pieejamās alternatīvās metodes tika konstatēts, ka šobrīd piedāvātie in vitro sistēmu modeļi, diemžēl nevar aizstāt izmēģinājuma dzīvnieku pielietošanu zāļu vielu efektivitātes noteikšanai nervu sistēmas slimību modeļos, lai noteiktu atmiņu traucējumu, pret-baiļu izpausmju, depresijas intensitātes, motoro kustību traucējumu samazināšanos, kā arī pēc insulta perioda atlabšanas dinamiku pēc zāļu vielu pielietošanas. Šī izmēģinājuma projekta procedūrās tiek plānots pētīt jaunsintezētu, inovatīvu savienojumu efektus. Zinātniskās datu bāzēs esošā informācija norāda, ka šādi jaunsintezēti savienojumi nav pieejami un nav pētīti, līdz ar to pētījumu dublēšanās iespēja nepastāv. Arī visa pētījuma gaitā pētnieki turpinās regulāri izskatīt aktuālāko publicēto zinātnisko informāciju par *in vivo* un *in vitro* pētījumiem zinātniskajās datu bāzēs (*PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Scopus, Web of science, GoogleScholar, TOXLINE,* ***EURL-ECVAM***). Paredzamais projekta ilgums ir 5 gadi, kura laikā plānots izmantot pieaugušus dzīvniekus, vidēji gadā 678 grauzēji (peles vai žurkas), pārbaudīt vairākus efektīvus jaunos savienojumus. Visas izmēģinājuma procedūras tiks realizētas ievērojot triju “R” (*3R’s*) principu. Eksperimentos izvēlētās procedūras un manipulācijas ir starptautiskā zinātniskā vidē apstiprinātas un plaši izmantotas zinātniskās metodes. Paredzamais kaitējums dzīvniekiem ir saistīts ar ķirurģisku manipulāciju veikšanu, lai izveidotu nervu slimību modeļus un varētu izpētīt smadzeņu funkciju izmaiņas. Ķirurģisko manipulāciju laikā tiek pārgiezta āda, muskuļu audi, kaulaudi un modeļvielas tiek ievadītas nervu sistēmā. Neveicot šādas manipulācijas nav iespējams izveidot specifisku nervu slimību *in vivo* modeļus. Sāpju un diskomforta novēršanai grauzējiem operāciju laikā tiks lietota anestēzija (ketamīns/ksilazīns/izoflurāns), lai radītu dziļu, bet viegli vadāmu narkozi. 2

Modeļu izveidošanas rezultātā radītās iespējamās ciešanas dzīvniekiem pēc-operāciju periodā tiks novērsta pielietojot atsāpināšanas līdzekļus. Pēcoperāciju periodā dzīvniekiem tiks nodrošināti pastiprinātas uzraudzības apstākļi, kurus veiks sertificēti speciālisti. Izveidotajos *in vivo* modeļos dzīvniekiem novēros uzvedību, piemēram, ietekmi uz atmiņas procesiem, antidepresīvās, anksiolītiskās izpausmes, neiroloģisko funkcijām, gaitas funkcijām, tādejādi tiks analizēti jaunsintezētie savienojumu efektivitāte un rodas iespēja atrast efektīvas zāles, kas novērstu un mazinātu radušās slimības neiroloģiskās izmaiņas. Paredzamais kaitējums dzīvniekiem ir saistīts arī ar audu paņemšanu, lai veiktu turpmākas *ex vivo* metodes, nosakot izmaiņas proteīnu ekspresijā un mitohondriju funkcijā, citi bioķīmiski marķieri. Pētījuma beigās, lai iegūtu audus *ex vivo* tālākiem pētījumiem grauzēji tiks eitanazēti, izmantojot MK noteikumos Nr. 52 pieņemtās eitanāzijas metodes, kas veidotas tā, lai iespējami novērstu dzīvniekiem potenciālo diskomfortu un sāpes.

Par iegūtajiem rezultātiem nervu slimību jaunu zāļu izveidē informēs zinātniekus un sabiedrību kopumā, tādejādi dodot ieguldījumu jaunu, efektīvāku un drošāku zāļu vielu izmantošanai cilvēkiem nervu slimību ārstēšanā.