**Izmēģinājuma projekta „Efektīvu farmakoloģisko aģentu izpēte CNS fizioloģisko un patfizioloģisko procesu pētījumos *in vivo* modeļos” netehniskais kopsavilkums**

Pētījuma mērķis ir atrast jaunas vielu struktūras neirodeģeneratīvu slimību (išēmisks smadzeņu insults, neiropātiskās sāpes, sāpes, iekaisums, epilepsija, depresija, seksuālā disfunkcija) ārstēšanā un izpētīt potenciālās zāļu vielas toksikoloģiskās īpašības pirms klīnisko pētījumu sākuma. Neskatoties uz plašo medikamentu klāstu, kas tiek piedāvāts, tikai 40-60% pacientu izjūt daļēju atvieglojumu neiropātisko sāpju gadījumā, išēmiska insulta gadījumā tikai pusei pacientu novēro uzlabojumus no pašreiz esošajiem medikamentiem, epilepsijas pacientiem novēro nopietnas, dzīves kvalitāti samazinošas blaknes, savukārt depresija ir viena no biežāk sastopamajām mentālajām slimībām visā pasaulē, un katru gadu vairāk kā 800 000 depresijas pacientu veic pašnāvības. Ņemot vērā medikamentozās terapijas nepietiekošo efektivitāti, jaunu sintētisko farmakoloģisko aģentu meklējumi joprojām ir ļoti aktuāli. Lai novērtētu jaunsintezēto vielu bioloģisko aktivitāti un lietderību izmantošanai klīnikā, nepieciešams veikt preklīnisko izpēti atbilstošajos eksperimentālajos modeļos, izmantojot laboratorijas dzīvniekus. Projektā gadā tiks izmantotas 1245 peles un 926 žurkas, projekts ir paredzēts uz 5 gadiem.

Iegūtie rezultāti ļaus izpētīt jaunus farmakoloģiskos mehānismus un atrast jaunas potenciālās zāļu vielas neirodeģeneratīvu slimību ārstēšanai un attīstības aizkavēšanai, kā arī atrast jaunus bioķīmiskos signālceļus, kas ir pamatā šo procesu attīstībai. Potenciālais kaitējums dzīvniekiem saistāms ar neirodeģeneratīvo, iekaisuma, pretsāpju, ķirurģisko manipulāciju un īšēmisku smadzeņu bojājumu izsaukšanu. Dzīvniekiem tiks izraisīti krampji, pārbaudīs LD50 un veiks reglamentēto toksikoloģiju. Dzīvnieki tiks pakļauti vispārējai uzvedības novērošanai pēc perspektīvo savienojumu ievadīšanas, kas ļaus spriest par jaunsintezēto savienojumu ietekmi uz kustību aktivitāti, antidepresīvo un seksuālo funkciju darbību, lai virzītu savienojumus uz klīniskajiem pētījumiem. 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 un *in vitro* eksperimenti, lai līdz *in vivo* izmēģinājumiem nonāktu tikai paši perspektīvākie un maztoksiskākie savienojumi. 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 neiroloģisko bojājumu gadījumā. Turklāt daudzu ārstniecisko vielu gadījumā to izsauktais farmakoloģiskais efekts saistāms ar proteīnu ekspresijas izmaiņām, ko nav iespējams kompleksi pētīt tikai *in vitro* modeļsistēmās. 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, kā arī visiem dzīvniekiem tiks nodrošināta pēcoperācijas atsāpināšana. Lai izvairītos no datu dublēšanas, pirms projekta izstrādes, tiks 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.