**Izmēģinājuma projekta „Jaunsintezēto vielu skrīnings *ex vivo* un *in vivo* modeļos” netehniskais kopsavilkums**

Izmēģinājuma **projekta mērķis** ir **atrast jaunas vielu struktūras** un ārstēšanas pieejas dažāda tipa neiroloģisko un kardioloģisko slimību ārstēšanā, iespējami novēršot tradicionāli izmantoto preparātu nevēlamās klīniskās blaknes, lai varētu virzīt šos savienojumus uz specifiskiem preklīniskiem un klīniskajiem pētījumiem. Pasaulē katru gadu mirst ap 13,2 miljonu iedzīvotāju no sirds un smadzeņu išēmiskām saslimšanām. Sirds un smadzeņu išēmiskie bojājumi ir galvenie nāves cēloņi pasaulē. Iepriekš minētais liecina par esošās terapijas mazefektivitāti un nepieciešamību pēc jauniem medikamentiem un terapijas pieejām. Lai novērtētu jaunsintezēto vielu bioloģisko aktivitāti un lietderību izmantošanai klīnikā, nepieciešams veikt preklīnisko izpēti atbilstošajos eksperimentālajos modeļos, izmantojot laboratorijas dzīvniekus. Projektā gadā tiks izmantotas 3103 peles un 2246 žurkas, projekts ir paredzēts uz 5 gadiem.

Iegūtie rezultāti ļaus atrast jaunas perspektīvas zāļu vielas neiroloģisko un kardioloģisko bojājumu ārstēšanai, ko virzīt tālākai preklīniskai izpētei kā jaunus zāļu vielu kandidātus. Veicamajos izmēģinājumos tiks strikti ievērots 3Rs princips. Izmēģinājumiem ar dzīvniekiem tiks izmantotas vispāratzītas un zinātniskajā literatūrā aprakstītas metodes. Paredzamais kaitējums dzīvniekiem saistīts ar dažādu orgānu audu paņemšanu, lai veiktu *ex vivo* izmēģinājuma metodes. Tāpēc, lai maksimāli novērstu iespējamo diskomfortu un sāpes, dzīvnieki tiks eitanazēti, izmantojot vispār pieņemtas eitanāzijas metodes. *In vivo* eksperimentos dzīvnieki tiks pakļauti vispārējai uzvedības novērošanai, kas ļaus spriest par jaunsintezēto savienojumu ietekmi uz kustību aktivitāti, atmiņas procesiem, antidepresīvo, anksiolītisko un sirds-asinsvadu sistēmas darbību. Pēc izmēģinājuma dzīvnieki tiks eitanazēti un sagatavoti paraugi audu histoloģiskai un gēnu ekspresijas analīzei, savukārt plazmas paraugi tiks izmantoti bioķīmiskai analīzei, lai maksimāli raksturotu pētāmās vielas efektu uz attiecīgo fizioloģisko funkciju un iegūtu maksimāli daudz informācijas par potenciālās zāļu vielas darbības mehānismu. 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 un kardioloģisko 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* skrīninga izmēģinājumus, tiks atlasīti perspektīvākie savienojumi preklīniskajiem pētījumiem.

Ķirurģisku manipulāciju veikšanai dzīvniekiem izmantos inhalējamo izoflurāna narkozi, kas nodrošina pilnīgu dzīvnieka aizmigšanu, vieglu vadāmību un pietiekamu narkozes dziļumu.

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.