

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

Izmēģinājuma projekts „Jaunu zāļu vielu un biomateriālu izpēte preklīniskajos *in vivo* modeļos”

**Projekta mērķis:** Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast jaunas vielu struktūras un ārstēšanas pieejas dažāda tipa kardiovaskulāro, metabolo un ar infekciju saistīto slimību ārstēšanā, kā arī novērtēt jaunu biomateriālu drošību un biosaderību. Jaunās vielas varētu tikt izmantotas stenokardijas, aritmiju, aterosklerozes, sirds infarkta un mazspējas, otrā tipa diabēta, metabolā sindroma un sepses ārstēšanai. Izpētītos biomateriālus varēs izmantot dažādu implantu gatavošanai, kas būtu pielietojami kaulu fragmentu saaudzēšanai pēc kaulu lūzumiem. Projektā ietvaros plānots izmantot 1636 peles/gadā un 1060 žurkas/gadā; projekts paredzēts uz 5 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 un *in vitro* eksperimenti, lai līdz *in vivo* izmēģinājumiem nonāktu tikai paši perspektīvākie un maztoksiskākie savienojumi. Izmēģinājumiem ar dzīvniekiem tiks izvēlēts mazākais iespējamais dzīvnieku skaits, lai veiktu kvalitatīvu iegūto rezultātu apkopošanu un statistisko analīzi. 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 vispāratzītas un zinātniskajā literatūrā aprakstītas metodes. Paredzamais kaitējums dzīvniekiem saistīts ar iespējamu diskomfortu un sāpēm izmēģinājuma laikā, jo tiks pārgriezta dzīvnieka āda, muskuļi un krūšu kurvis, kā arī tiks izraisīti sirds muskuļa bojājumi un daļēji ierobežota asinsplūsma aortā. Tāpēc, lai maksimāli novērstu iespējamo diskomfortu un sāpes, operāciju laikā izmēģinājuma dzīvnieki tiks anestezēti, izmantojot ketamīnu/ksilazīnu vai izoflurānu, kas nodrošina dziļu narkozi un vieglu tās vadāmību. Savukārt pēcoperācijas atsāpināšana tiks veikta izmēģinājuma dzīvniekiem, ievadot tramadolu. Sepses modeļos diskomfortu varētu izraisīt LPS ievadīšana, tāpēc izvēlēts minimāls dzīvnieku skaits grupā, lai varētu veikt datu statistisko analīzi. 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 attiecīgās patoloģijas attīstību un iegūtu maksimāli daudz informācijas par potenciālās zāļu vielas darbības mehānismu.

Iegūtie rezultāti ļaus izpētīt jaunus bioķīmiskos signālceļus, kas ir pamatā dažādu kardioloģisko un metabolo slimību, kā arī sepses attīstībai. Iegūtie rezultāti ļaus atrast jaunus farmakoloģiskos mehānismus un jaunas potenciālās zāļu vielas attiecīgo slimību ārstēšanai. Projekta ietvaros tiks raksturoti jauni biomateriāli, ko nākotnē varētu izmantot, lai veicinātu kaulaudu saaugšanu un audu dzīšanu pēc smagām traumām. Iegūtie rezultāti tiks publicēti starptautiski recenzējamos un citējamos žurnālos, kā arī par iegūtajiem rezultātiem tiks ziņots vietēja un starptautiska mēroga konferencēs un kongresos.