

## Izmēģinājuma projekta netehniskais kopsavilkums

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

Epidemioloģiskie dati rāda, ka otrā tipa diabēta, metabolā sindroma un ar tām saistīto komplikāciju (kardiovaskulārās un ādas slimības) attīstības incidence strauji palielinās un ka pašreiz pieejamās zāles nav pietiekami efektīvas, lai sekmīgi aizkavētu attiecīgo slimību un to komplikāciju attīstību, līdz ar to jaunu zāļu attīstība vēl arvien ir aktuāla tēma. Izmēģinājuma projekta mērķis ir atrast jaunas zāļu vielu struktūras un ārstēšanas pieejas dažāda tipa kardioģisko, metabolo un ādas slimību ārstēšanā. Jaunās zāļu vielas varētu tikt izmantotas pulmonārās hipertensijas, metabolā sindroma, otrā tipa diabēta un ar to saistītu nedzīstošo brūču ārstēšanai. Daļa no pētītajiem savienojumiem varētu tikt izmantota kā papildterapija onkoloģiskajiem pacientiem, lai mazinātu citotoksisko un citostatisko zāļu izraisīto kardiomiopātiju un sirds muskuļa bojājumus. Projekts paredzēts uz 5 gadiem un gada laikā plānots izmantot 556 peles un 252 žurkas.

Pirms jaunu zāļu vielu nonākšanas klīnikā nepieciešama to pārbaude preklīniskajos pētījumos, jo pagaidām vēl 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 netoksiskākie 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.

Paredzamais kaitējums dzīvniekiem saistīts ar iespējamu diskomfortu un sāpēm izmēģinājuma laikā, jo tiks traumēta izmēģinājuma dzīvnieka āda vai tiks veikts iegriezums vēdera priekšējās sienas ādā un muskulatūrā, lai ievadītu komerciāli pieejamos mini-pumpjus vai telemetrijas raidītājus. Sirds muskuļa vai pulmonāro asinsvadu bojājumi izmēģinājuma dzīvniekiem tiks izraisīti, ievadot attiecīgi doksorubicīnu vai monokrotalīnu. Monokrotalīna ievadīšana radīs pulmonārās hipertensijas pacientiem līdzīgus bojājumus, un doksorubicīna ievadīšana izsauks ar doksorubicīnu ārstētajiem onkoloģiskajiem pacientiem līdzīgus sirds audu bojājumus. Lai novērtētu fizisko aktivitāšu ietekmi uz dzīvnieku enerģijas metabolismu un papildterapijas efektivitāti, tie tiks trenēti un pārbaudīti fiziskās aktivitātes testos vai to enerģijas metabolisms eksaminēts metabolisma kamerās. Izmēģinājumiem ar dzīvniekiem tiks izvēlēts mazākais iespējamais dzīvnieku skaits, lai veiktu kvalitatīvu iegūto rezultātu apkopošanu un statistisko analīzi. Operāciju un citu invazīvu manipulāciju laikā, kā arī pēc tām, lai maksimāli samazinātu izmēģinājuma dzīvniekiem diskomfortu un sāpes, tiks izmantotas jaunākās un pasaulē atzītas anestēzijas un atsāpināšanas metodes. Operāciju laikā izmēģinājuma dzīvnieki tiks anestezēti ar izoflurānu, kas nodrošina pietiekami dziļu narkozi un vieglu tās vadāmību. Savukārt pēcoperācijas atsāpināšana izmēģinājuma dzīvniekiem tiks veikta, ievadot buprenorfīnu, meloksikāmu, karprofēnu vai to kombinācijas. Pēc izmēģinājuma dzīvnieki tiks eitanazēti

un sagatavoti plazmas un audu paraugi bioķīmiskai, histoloģiskai un gēnu ekspresijas analīzei, lai maksimāli raksturotu pētāmās vielas efektu uz attiecīgās patoloģijas attīstību un iegūtu maksimāli daudz informācijas par potenciālās zāļu vielas darbības mehānismu. Iegūtie rezultāti tiks publicēti starptautiski recenzējamos un citējamos žurnālos, kā arī par iegūtajiem rezultātiem tiks ziņots vietēja un starptautiska mēroga konferencēs un kongresos.