

Izmēģinājuma projekta netehniskais kopsavilkums

Izmēģinājuma projekts „Neirodeģeneratīvo bojājumu izpēte un jaunas ārstēšanas pieejas pētījumi pēc traumatiska smadzeņu bojājuma *in vivo* modeļos”

Projekta mērķis:

Izmēģinājuma projekta mērķis ir noskaidrot blakus slimību, piemēram, depresijas, atmiņas un kustību-sensoro traucējumu attīstību ilgstošā laika periodā (līdz pat gadam) pēc traumas radītu neirodeģeneratīvu procesu rezultātā, un atrast jaunas vielu struktūras un ārstēšanas pieejas dažāda tipa neiroloģisko un psihiatrisko slimību ārstēšanā. Lai novērtētu jaunsintezēto vielu bioloģisko aktivitāti un lietderību izmantošanai klīnikā, nepieciešams veikt preklīnisko izpēti atbilstošajos eksperimentālajos modeļos, izmantojot laboratorijas dzīvniekus. Projekts paredzēts uz 5 gadiem un projekta ietvaros plānots izmantot 1854 peles.

Ieguvums, veicot izmēģinājuma projekta izstrādi. Projektā paredzēts noskaidrot neirodeģenerācijas un blakus slimību attīstības mehānismus un atrast jaunas vielu struktūras, kā arī zināmas perspektīvas vielas, lai ārstētu un aizkavētu neirodeģenerācijas un pēc-traumas komplikāciju attīstību. Pēdējo gadu pētījumi parāda, ka komplikācijas pēc smadzeņu traumas novēro un attīstās ne tikai akūti – dienu un nedēļu laikā, bet tās var attīstīties arī vairākus mēnešus vai pat gadus pēc traumatiska smadzeņu bojājuma (TBS). Līdz pat 6 gadus pēc TSB pacientiem novēro psihisku traucējumu, epilepsijas lēkmes, sāpes un atmiņas traucējumus. Iegūtie rezultāti ļaus izpētīt iesaistītos neirodeģenerācijas mehānismus, kuru rezultātā attīstās pēc traumas blakus saslimšanas un jaunas potenciālās zāļu vielas un pieejas neirodeģeneratīvu un traumatisku smadzeņu bojājumu ārstēšanai un attīstības aizkavēšanai (piemēram, novērstu depresijas un atmiņas traucējumu attīstību), kā arī atrast jaunus bioķīmiskos signālceļus, kas ir pamatā šo procesu attīstībai.

Potenciālais kaitējums dzīvniekiem saistāms ar neirodeģeneratīvo un traumatisku smadzeņu bojājumu izsaukšanu, jo tiks pārgriezta dzīvnieka āda izmēģinājuma laikā un veikta galvaskausa kraniotomija 3 mm diametrā, pēc traumas kaula gabals tiks ievietots atpakaļ kraniotomijas vietā un pārklāts ar audu līmi. Tāpēc, lai maksimāli novērstu iespējamo diskomfortu un sāpes, ķirurģisku manipulāciju laikā izmēģinājuma dzīvnieki tiks anestezēti, izmantojot izoflurānu, kas nodrošina dziļu narkozi un vieglu tās vadāmību. Atsāpināšanai izmantos s.c. tramadola šķīdumu injekcijas devā 25 mg/kg, lai noņemtu pēcoperācijas sāpes. Pēc traumas dzīvniekiem novēros kustību traucējumus, kas netraucēs dzīvniekiem pārvietoties, lai uzņemtu barību un šķidrumu. Tiks ievēroti 3R pamatprincipi. 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 farmakoloģisko aktivitāšu testos, meklējot jaunas zāles neirodeģeneratīvu un traumatisku smadzeņu bojājumu gadījumā. Turklāt daudzu ārstniecisko vielu gadījumā to izsauktais farmakoloģiskais efekts saistāms ar proteīnu ekspresijas izmaiņām, ko nav iespējams kompleksi pētīt tikai *in vitro* modeļos. Tāpat vielu ietekmi uz CNS procesiem pilnvērtīgi iespējams konstatēt tikai *in vivo* eksperimentos. Izmēģinājuma projektam tiks atlasītas īpaši perspektīvākās un maztoksiskākās 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.

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.