

**Izmēginājumu projekta**  
**„Jaunatklātu antibakteriālu savienojumu efektivitātes testēšana peļu akūtas plaušu infekcijas**  
**modelī”**  
**netehniskais kopsavilkums**

Pasaulē par aizvien lielāku problēmu kļūst slimību izraisīto baktēriju nejutība pret pašreiz zināmajām antibiotikām. Klebsiellas ir klīniski nozīmīga baktēriju grupa (ietver daudzus atšķirīgus celmus), kas var izsaukt dzīvību apdraudošas infekcijas cilvēkiem ar samazinātu organisma pretošanās spēju – tā visbiežāk inficē cilvēkus slimnīcās vai arī vecāka gada gājuma cilvēkus ar hroniskām saslimšanām, un ar visvairāk nāves gadījumu asociēta ir tieši klebsiellu izraisīta pneimoniya. Bez tam, tās salīdzinoši viegli izveido rezistenci pret pašreiz zināmajām antibiotikām, kā dēļ šīs infekcijas kļūst grūti ārstējamas. Tādēļ jaunu efektīvu pretmikrobu vielu atklāšana ir ļoti aktuāla. Atklātie jaunie savienojumi, kas varētu tikt izmantoti cīņai ar baktērijām, vispirms tiek testēti *in vitro* baktēriju kultūrās, kam seko to drošības un efektivitātes izmēģinājuma dzīvniekos – šādi testi nepieciešami, pirms tos varētu sākt izmantot cilvēkiem.

Iepriekšējo pētījumu ietvaros ir tikuši atklāti trīs jauni antibakteriāli savienojumi (klebicīni), kas parādīti kā efektīvi cīņai ar pieciem zināmiem cilvēku infekcijas izraisītiem klebsiellu celmiem, izmantojot *in vitro* metodes. Šis izmēģinājuma projekts ir nākamais solis jaunatklāto perspektīvāko klebicīnu antimikrobiālā potenciāla noteikšanai *in vivo*, kas ir būtisks priekšnoteikums to tālākai virzīšanai un ieviešanai klīnikā. Šī izmēģinājuma projekta vispārējais mērķis ir noskaidrot vai un cik lielā mērā jaunatklātie antibakteriālie savienojumi spēj kontrolēt klīniski nozīmīgu klebsiellu izraisītu plaušu infekciju izmēģinājuma dzīvniekos. Projekta ietvaros tiks izmantotas C57bl/6N līnijas laboratorijas peles (tēviņi un mātītes), kas dod iespēju pietuvināti atdarināt cilvēka imūnsistēmas un fizioloģiskos apstākļus un procesus abos dzimumos. Izmēģinājuma projekta procedūru specifiskie mērķi ir (i) noskaidrot jauno klebicīnu iespējamās nelabvēlīgās blakus efektus izmēģinājumu dzīvnieku plaušās, (ii) pelēs modelēt akūtu plaušu infekciju, izmantojot vairākus cilvēkiem nozīmīgus klebsiellu celmus, un (iii) šajos modeļos testēt perspektīvākos klebicīnus. Šī izmēģinājuma projekta rezultātā tiks noskaidrots terapeitiskais potenciāls jauniem antibakteriāliem savienojumiem pret klīniski nozīmīgu patogēnu ar pieaugošu rezistenci pret zināmām antibiotikām, kā arī izstrādāti jauni akūtas pneimoniya peļu modeļi, kas varētu kalpot citu jaunu antibakteriālu savienojumu pre-klīniskajai testēšanai.

Izmēģinājuma projekts ir iedalīts piecos secīgos etapos, un katra nākamā etapa īstenošana būs atkarīga no iepriekšējā etapa rezultātiem. Tādējādi laboratorijas dzīvnieki tiks izmantoti maksimāli nelielā skaitā un jēgpilni. Pirmajos etapos tiks noteikts, vai ievadot jaunās pretmikrobu vielas plaušās, tās saglabā savu spēju nogalināt klebsiellas, kā arī vai šīs vielas neizraisa nevēlamu kairinājumu vai iekaisumu. Lai varētu noskaidrot drošāko un efektīvāko savienojumu terapeitisko potenciālu, tie tiks tālāk testēti pelēs, kam plaušās izveidota akūta klebsiellu infekcija, kā arī tiks noskaidrots, vai pret šiem klebicīniem baktērijām *in vivo* veidojas tolerance. Visos etapos galvenā veicamā procedūra izmēģinājuma dzīvniekiem būs intubācijas-mediēta intratraheāla instilācija – t.i., peles tiks anestezētas vispārējā anestēzijā un caur atvērtu muti tām elpvadā tiks ievadīts katetrs, caur kuru plaušās efektīvi tiks nogādātas gan baktērijas, lai ierosinātu akūtu plaušu infekciju, gan jaunie pretmikrobu savienojumi, lai testētu to drošību un terapeitisko efektivitāti. Pēc baktēriju/vielu administrēšanas plaušās, dažādos laika posmos, atkarībā no izmēģinājuma projekta etapa, peles tiks humāni eitanazētas, izmantojot pakāpenisku ogļskābās gāzes koncentrācijas paaugstināšanu, pēc kā dzīvniekiem tiks ievākti plaušu audi, kas tālāk tiks izmantoti, lai noskaidrotu un salīdzinātu baktēriju daudzumu dažādās eksperimenta grupās, kā arī lai veiktu plaušu audu histoloģisko izmeklēšanu.

Visas izmēģinājuma projektā veiktās procedūras tiks veiktas, ievērojot ES noteiktos eksperimentālo dzīvnieku labturības noteikumus un atļautās metodes un sekojot 3Rs principiem. Ir paredzams, ka šajā izmēģinājuma projektā ciešanas varētu izsaukt akūta pneimoniya, ko ierosinās plaušās ievadītās baktērijas. Īpaša vērība tiks pievērsta dzīvnieka potenciālo ciešanu atpazīšanai un mazināšanai, tos

regulāri novērtējos pēc noteiktas iepriekš izstrādātas pazīmju skalas, pieļaujot ciešanas tikai tiktāl, lai tiktu sasniegts eksperimenta mērķis. Tādējādi tiks sekots 3Rs vadlīnijām.

Ekspērimētā izmantotais dzīvnieku skaits ir plānots minimālais iespējamais, lai varētu iegūt pietiekams objektīvus un statistiski ticamus pētījuma rezultātus un sasniegt eksperimenta mērķi. Ekspērimētā izvirzītos mērķus nav iespējams sasniegt, analizējot no operāciju materiāla iegūtus cilvēka audus vai veicot *in vitro* pētījumus, jo pētījumā adresētie jautājumi skar vairākas organisma orgānu sistēmas – imūnsistēmas funkcionālo aktivitāti. Lai izvairītos no datu dublēšanas, pirms projekta izstrādes ir veikta rūpīga zinātniskās literatūras analīze, apzinot literatūras datu bāzes Scopus, PubMed, Sciencedirect, GoogleScholar, Web of Science un apzināti maksimāli iespējamie *in vivo* un *in vitro* attiecīgo pētījumu rezultāti, lai nodrošinātu, ka šāda veida eksperimenti vēl nav veikti, taču ir nozīmīgi un varētu nest piensumu jaunu antibakteriālu terapijas stratēģiju izstrādē. Veikto eksperimentu rezultāti tiks publicēti starptautiskos zinātniskos recenzējamos žurnālos, ziņoti zinātniskās konferencēs, lai informētu iespējami plašāku zinātnieku loku, tādējādi samazinot kopējo eksperimentos izmantojamo dzīvnieku skaitu un procedūru dublēšanu.

Projektu plānots īstenot laika posmā līdz 3 gadiem, pavisam kopā šajā laika posmā plānots izmantot līdz 848 dzīvniekiem.