

**Zinātniskais pārskats par valsts pētījumu programmas
BIOMEDICINE
2. posma izpildes gaitu**

1. SADAĻA – INFORMĀCIJA PAR PROGRAMMAS IZPILDI

1.1. Programmas nosaukums Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)

1.2. Programmas nosaukuma saīsinājums, mājaslapa internetā BIOMEDICINE,
<http://www.stradini.lv/page/1893>

1.3. Programmas vadītājs Dr. med. Valdis Pīrāgs, +371 67069307,
valdis.pirags@stradini.lv

1.4. Kontaktpersona Dace Purīna, +371 67069785, dace.purina@stradini.lv

1.5. Pārskata periods no 2015. gada 1.janvāra līdz 2016. gada 31.martam

1.6. Programmas mērķis un tā izpilde

(Norāda programmas mērķi un tā izpildi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu))

Valsts pētījumu programmas (VPP) "Biomedicīna sabiedrības veselībai" virsmērķis ir ar multidisciplināra zinātniska konsorcijs palīdzību radīt pasaules līmeņa zināšanas un tehnoloģijas Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti visvairāk apdraudošo slimību jomās - sirds, asinsvadu un metabolo slimību, onkoloģisko slimību, bērnu slimību, infekcijas slimību, kā arī psihisko slimību izpēti jomās.

Zinātniskajā konsorcijs apvienotas sešs Latvijas vadošajās zinātniskajās institūcijās strādājošas zinātnieku grupas ar sadarbības pieredzi iepriekšējās Valsts pētījumu programmās un deviņi tautsaimnieciskie partneri, kas iesaistīt zinātnisko atklājumu un tehnoloģiju ieviešanā praksē.

Programmas īstenošanas otrajā posmā visi astoņi programmas projekti ar 36 apakšprojektiem turpina aktīvu darbu pie projektu un programmas mērķu īstenošanas. Detalizēta informācija par programmas un projektu īstenošanu aprakstīta zinātniskā pārskata sadaļās „Kopsavilkums” un katra projekta īstenošanas progresa aprakstā.

1.7. Kopsavilkums par programmas 1. posma izpildes gaitu

(Anotācijas veidā norāda pārskata periodā veiktās darbības un galvenos rezultātus. Raksturo problēmas un novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo turpmākā darba virzienus. Apjoms – ne vairāk kā divas lapas)

Otrā posma īstenošana tika uzsākta 2015.gada janvārī, lai arī finansējums šī posma īstenošanai tika piešķirts tikai 2015.gada jūnijā. Vienlaikus jāvērs uzmanību tam, ka programmas 2.posms atsevišķiem programmas projektiem tika īstenots paralēli ar programmas 1.posma īstenošanu, kas ilga līdz 2015.gada augustam. Šāda situācija radās, jo 1.posma finansējums bija pieejams tikai 2014.gada nogalē un faktiski 1.posma īstenošana intensīvi notika 2015.gada 1.pusgdā ar mērķi nodrošināt pirmā posma mērķu sasniegšanu.

Papildus jānorāda, ka finansējuma piešķirums 2.posma īstenošanai tikai 2015.gada jūnijā ir radījis situāciju, ka lielākai daļai no programmas projektiem bija jāpagarina 2.posma īstenošanas periods no 2015.gada 31.decembra līdz 2016.gada 31.martam.

Kā atsevišķs izaicinājums 2.posma īstenošanai jāmin apstākļi, ka programmas posma īstenošanai finansējums tika piešķirts ar 15% samazinājumu pret plānoto finanšu apjomu.

Neskatoties uz minētajiem programmas 2.posma īstenošanas izaicinājumiem, tai skaitā, finansējuma samazinājumu, programmas projektu komandas aktīvi darbojušās pie plānoto rezultātu sasniegšanas un sasnieguma rādītāji ir augsti, piemēram, sasniegto zinātnisko rezultātīvo rādītāju īpatsvars no programmas īstenošanas periodā no kopā plānotā ir 163 %; notikusi aktīva zinātnisko publikāciju sagatavošana un zinātnisko sasniegumu prezentēšana nacionāla līmeņa un starptautiskos formātos (221 % no plānotā), kā arī turpinās programmas mērķu un sasniegumu popularizēšana sabiedrībā - 2.posma īstenošanas laikā ir izveidotas 6 videofilmas (latviešu valodā ar subtitriem angļu valodā) par programmu un 5 projektu blokiem, kas ievietotas programmas un projektu īstenotāju mājas lapās, kā arī www.youtube.com vietnē; sagatavotas un publicētas populārzinātniskas publikācijas (populārzinātniskas grāmatas, publikācijas Latvijas un vietējas nozīmes masu mēdijos); sniegtas intervijas Latvijas Radio, televīzijā.

Detalizēts programmas 2.posma projektu īstenošanas apraksts pieejams zinātniskā pārskata sadaļā par konkrēta projekta izpildi. Vienlaikus šajā pārskata sadaļā uzskaitām atsevišķus projektu sasniegumus:

Projekts Nr.1: turpināja pētījumu aterosklerozes klīniskās, vizuālās un funkcionālās izpausmes novērtējumam ar invazīvām un neinvazīvām diagnostikas metodēm sarežģītos koronāros un nekoronāros bojājumos. Tiek turpināts 1. posmā uzsāktais darbs pie cerebrāla infarkta atkārtojuma riska faktor sekundārās profilakses analīzes,

kā arī tiek turpināta rezistences noteikšana pret antiagregantiem pacientiem ar atkārtotu cerebrālu infarktu. Ņemot vērā līdz šim ļoti veiksmīgo pieredzi ar TAVI, sagatavots apskats par citiem potenciālajiem hibrīdmetožu pielietojumiem klīniskajā praksē. Notikusi aktīva sadarbība ar Eiropas Kardioloģijas biedrību izstrādājot vadlīnijas torakālās un abdominālās aortas patoloģiju ārstēšanai. Apkopoti dati par kanilācijas metodēm un neiroprotekciju aortas loka ķirurģijas laikā, šie dati ietverti apvienotā Eiropas pieredzes ziņojumā. Projekts Nr.2: tā mērķis ir klīnisko un biomedicīnas pētījumu rezultātā izstrādāt jaunus diagnostikas un ārstniecības līdzekļus un metodes, lai panāktu uzlabojumus diabēta komplikāciju ārstēšanā un profilaksē. Kā viens no nozīmīgākajiem projekta īstenošanas rezultātiem minams pētījumu, kas pierāda, ka pacientu vecums, diabēta statuss un KMI ir saistīts ar paaugstinātiem TMAO līmeņiem asins plazmā. Šie rezultāti pamato hipotēzi par TMAO kā kardiometabolo risku marķieri. Par pētījumu rezultātiem sagatavots publikācijas manuskripts, kas pieņemts publicēšanai SCI izdevumā, kā arī ziņojums starptautiskā konferencē. Projekts Nr.3: strādāja pie jaunas zāļu vielas ar imūnstimulējošu un pretvēža aktivitāt iegūšanas, jaunas vēža imunoterapijas stratēģijas, kas balstītas uz imūnsupresijas mazināšan audzēja mikrovidē izstrādes. Projekta pētījums „MMP inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes” ir saņēmis Latvijas Zinātņu Akadēmijas balvu kā viens no nozīmīgākajiem zinātnes sasniegumiem Latvijā 2015. gadā. Projekts Nr.4: turpina darbu, lai sasniegtu izvirzīto mērķi - izstrādāt praktisku pieeju sabiedrības veselības un medicīniskiem pasākumiem ar mērķi mazināt kuņģa vēža izraisīto mirstību un ar to saistīto riska faktoru un pirmsvēža stāvokļu negatīvo ietekmi. Pārskata periodā attīstīta zinātniskā sadarbība ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta H.pylori infekcijas izplatība, tiekoties ar kolēģiem no Krievijas, Baltkrievijas, Čīles. Projekts Nr.5: ietvaros pētnieku komanda turpināja uzsākto darbu pie jaunu agrīnas diagnostikas un terapijas efektivitātes noteikšanas metožu izstrādes dzīvildzes un dzīves kvalitātes uzlabošanas pacientiem ar krūts un metastātisku kolorektālu vēzi. Posma īstenošanas laikā izveidotas pētījumu grupas no metatstātiska kolorektāla un krūts vēža pacientiem; notikusi references šūnu sagatavošana proteomikas paraugu analīžu metodoloģijas izstrādei. Projekts Nr.6: ietvaros turpinās aktīva modificētās ALVARADO skalas ieviešana praksē. Izstrādāta un ieviesta praksē vēdera apkārtmēra un intraabdominālā

spiediena mērīšana jaundzimušajiem ar NEK. Tiek turpināts darbs pie izgudrojuma noformēšanas un iesniegšanas, paredzot, ka abi minētie kritēriji būs jauni indikatori NEK klīniskās stadijas noteikšanā; minētā metodika ieviesta praksē. Pozitīva perspektīva saredzama starptautiska tīkla izveidē un aktīvā starptautiskā sadarbībā pētāmajos jautājumos. Projekta grupa papildus iesaistījās Eiropas pētījumā par antibiotiku lietošanu bērnu slimnīcās, sadarbība rezultējās starptautiski citējamā publikācijā. Projekts Nr.7: īstenošanas laikā tiek veiktas darbības vīrusu, baktēriju un makroorganisma mijiedarbības pētīšanai infekcijas procesa attīstības gaitā, šīs mijiedarbības mehānismus un determinantes inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveidei. Projekta ievaros ir izstrādātas 2 jaunas tehnoloģijas, metodes, kas aprobētas uzņēmumos: izstrādāta un validēta imūnķīmiska metode Pro – metalloproteināzes – 1 noteikšanai asinīs, kas paredzēta iekaisīgo procesu intensitātes raksturojumam un izstrādātas vadlīnijas jaunas sadzīvē iegūtas sepses un meningīta diagnostikas un ārstēšanas. Projekts Nr.8: 2.posmā ir izveidota Latvijas klīniskā personības testa (LKPT) darba versija, kura aprobēta lielam dalībnieku skaitam klīnikās. Ir veikta šo datu analīze un sagatavots materiāls pantu ekspertīzei, lai izstrādātu LKPT beigu versiju; ir izdiskutēta iespēja testu papildināt ar fizioloģisko parametru novērtēšanu.

2016.gada 21.martā Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā tika organizēta programmas Stratēģiskās vadības grupas sanāksme, kurā piedalījās Stratēģiskās vadības grupas locekļi, programmas vadītājs, kā arī projektu vadītāji un pārstāvji no Veselības ministrijas un Studiju un zinātnes administrācijas.

Kā vienu no galvenajiem programmas īstenošanas kavējošajiem faktoriem jāmin programmas finansējuma nesavlaicīga pieejamība programmā iesaistītajām organizācijām, kā arī plānotā finansējuma pieejamība pilnā plānotā apmērā. Kā papildus problēma ir pieaugošais administratīvais slogs, smagnējās un laikietiplīgās iepirkuma procedūras dažās partnerinstitūcijās.

1.8. Programmas 2. posma rezultatīvie rādītāji un to izpilde

Rezultatīvais rādītājs	Rezultāti						
	plānots	sasniegts					
	2014.– 2017. g.	gads					
		2014.	2015.	2016.	2017.	2018.*	2019.*
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji							
1. Zinātnisko publikāciju skaits:							

Oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS (SNIP>1) skaits	33	12	12				
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	52	14	12				
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)	35	3	11				
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	87	24	55				
Oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos skaits	0	0	0				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits	4	3	0				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:							
promocijas darbu skaits	32	3	6				
maģistra darbu skaits	27	12	18				
3. ...							
Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji							
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:							
konferences	44	47	67				
semināri	36	11	11				
rīkotie semināri	31	3	12				
populārzinātniskas publikācijas	50	6	14				
izstādes	2	0	0				
uzņēmēju un darba devēju informēšanas aktivitātes							
...							
Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji							
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms, t. sk.:							
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai	502 341	127 341					
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmuma tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)	0						
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros	515 000						

radītajiem rezultātiem un zinātības							
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:							
Latvijas teritorijā	12	1	7				
ārpus Latvijas	0						
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobēti uzņēmumos	21	1	4				
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)	10	0					
5. ...							

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

** Nav iespējams precīzi noteikt

1.9. Programmas īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
- Efektīva un labi koordinēta sadarbība starp projektu apakšprojektiem un starp projektiem, tai skaitā efektīva dažādu pētniecības nozaru speciālistu sadarbība (piemēram, klīniskā medicīna, virusoloģija, morfoloģija, molekulārā bioloģija u.c.) - Laba sadarbības ar sadarbības partneriem ārvalstīs - Augsti kvalificēts un pieredzējis zinātniskais personāls - Izveidotās iestādes ir labs pamats pētījumu tālākai attīstībai - Līdz šim nepētītas, novatoriskas idejas ne vien Latvijā, bet arī starptautiskā mērogā - Projektu pētījumu zinātniskā un klīniskā nozīme	- Zinātniskais potenciāls ir lielāks un plašāks rezultātu ieguvei, nekā tam atvēlētais finansējums - Nepietiekams finansējums, kas neļauj sekmīgi paplašināt pētījumus perspektīvajos virzienos un piesaistīt projekta īstenošanai jaunus zinātniekus un studentus, kā arī nenodrošina augstās klases zinātnieku atalgojumu pilnā apmērā. Kā rezultātā pētījumu īstenošanu nodrošina darbinieki, kuri pētniecībā nestrādā kā pamatdarbā - Finansējuma piešķiršanas un realizācijas uzsākšanas aizkavēšanās katrā nākamajā realizācijas posmā, kā arī ievērojams plānotā finansējuma samazinājums, kas neļauj plānot eksperimentālo darbu ilgtermiņā - Komplicētā iepirkumu sistēma valstī, kas nenodrošina savlaicīgu reaģentu un materiālu iegādi. Prasība pēc lētākās cenas nenodrošina iespēju visā Programmas realizācijas laikā strādāt ar vienas un tās pašas firmas reaģentiem un materiāliem, kas savukārt rada problēmas rezultātu

	publicēšanā
Iespējas	Draudi
- Nepieciešams attīstīt sadarbību ar masu medijiem, pacientu biedrībām un ārstu profesionālām organizācijām, kā arī politiķiem un politikas veidotājiem - Intensificēt programmas publicitātes pasākumus, izstrādājot programmas ārējās komunikācijas plānu ar mērķi prezentēt programmas inovācijas un sasniegumus sabiedrībai, nozares politikas veidotājiem un politiķiem saprotamā veidā, akcentējot praktiskus un ekonomiskus ieguvumus tautsaimniecībai - Iespējas identificēt jaunus pētījumu virzienus un iegūt pilnīgāku informāciju no jau esošajiem rezultātiem - Sadarbības starp projektiem un starptautiskajiem partneriem - Jauno zinātnieku iesaiste projektu īstenošanā - Dalība starptautiskajos ar zinātni saistītajos projektos, starptautiskajos pētniecības tīklos - Cilvēkresursu un finanšu piesaiste zinātnisko sasniegumu translācijā klīniskā praksē - Augstu, starptautiskā līmeņa zinātnisku rezultātu sasniegšana, kas veicina Latvijas zinātnes un tautsaimniecības attīstību	- Slikta koordinācija dažādu pētniecisko organizāciju veiktajās darbībās, ko rada šo organizāciju atšķirīgās iespējas kompensēt nepietiekamo vai nokavēto finansējumu - Pacientu plūsmas izmaiņas mainīgos veselības aprūpes organizācijas un finansēšanas apstākļos - Finansējuma samazināšana - Kvalificētu zinātnieku, pētniecības personāla izbraukšana uz ārzemēm nepietiekamā finansējuma dēļ - Reaģentu, materiālu un tehnoloģiju izmaksu paaugstināšanās salīdzinājumā ar plānoto - Finanšu plūsmas neprognozējamība un finansējuma samazināšana - Grūti prognozējama pētījuma dalībnieku līdzestība

1.10. Identificēto risku samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Īstenojot programmas projektus katrā no tiek ir identificēti vairāki riski, kas ietekmē plānoto projekta un attiecīgi arī programmas mērķa sasniegšanu. Identificēti riski un to novēršanas pasākumi projektu griezumā atspoguļoti sadaļā par katra projekta īstenošanas gaitu.

Vienlaikus, norādām uz vairākiem riskiem, kas identificēti programmas līmenī, kā arī sniedzam informāciju par to mazināšanas pasākumiem:

- Sabiedrības vājas zināšanas- turpināt uzsākto darbu pie sabiedrības informēšanas par programmu un tās ietekmi;

- 1.11. Programmas kopējais plānotais finansējums (euro) 1 077 970

		1. posms	2. posms	3. posms	4. posms
1000–9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	878 682	1077970		
1000	Atlīdzība	439 155	696259		
2000	Preces un pakalpojumi (2100+2200)	386 754	355426		
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	34 188	64566		
2200	Pakalpojumi	121 232	146345		
5000	Pamatkapitāla veidošana	52 772	26285		

Programmas vadītājs _____ (paraksts¹) _____ (vārds, uzvārds) _____ (datums¹)

1.¹ Dokumenta rekvizītus "paraksts" un "datums" neaizpilda, ja dokuments ir sagatavots atbilstoši normatīvajiem aktiem par elektronisko dokumentu noformēšanu.

2. * Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi atbilstoši Ministru kabineta 2005. gada 27. decembra noteikumiem Nr. 1031 "Noteikumi par budžetu izdevumu klasifikāciju atbilstoši ekonomiskajām kategorijām".

2. SADALA – INFORMĀCIJA PAR PROGRAMMAS PROJEKTIEM

Projekts Nr. 1
nosaukums

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

**Aterosklerozes izraisīto procesu personalizētas
monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas
pētniecība**

Andrejs Ērglis

Dr.med.

LU Kardioloģijas zinātniskais institūts

Direktors

Tālrunis

29293376

E-pasts

a.a.erglis@stradini.lv

1. Projekta Nr. 1 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Radīt jaunus aterosklerozes izraisīto procesu personalizētas monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas paņēmienus un metodes ar mērķi veicināt jaunāko zinātnisko atklājumu un moderno tehnoloģiju ieviešanu klīniskajā praksē Latvijas iedzīvotāju dzīvildzes un dzīves kvalitātes uzlabošanai.

2. Projekta Nr. 1 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1. Aterosklerotiskā procesa ekspertīze koronārās artērijās ar dažādām intravaskulārās diagnostikas metodēm pacientiem ar sarežģītiem bojājumiem, kam izmantotas inovatīvas perkutānās koronārās intervences metodes, t.sk., bioabsorbējošie stenti. Aterosklerotiskā procesa salīdzinošā ekspertīze koronārās un miega artērijās	Projekts 1.1: Turpinās pacientu iekļaušana, kā arī apsekošana pētījumā ar invazīvām un neinvazīvām attēldiagnostikas un funkcionālās izmeklēšanas metodēm pacientiem pēc intervences kreisās koronārās artērijas stumbrā (LM) vai pēc hronisku totālu oklūziju revaskularizācijas. Notiek kontroles grupas veidošana, izmantojot Latvijas Kardioloģijas centra LM reģistru. Intravaskulāro attēldiagnostikas metožu. 2 publikācijas, 7 starptautiski ziņojumi
2. Turpināt kognitīvās funkcijas izvērtēšanas testu baterijas izveidi	Projekts 1.1: Ir veikta pirmreizējā pacientu novērtēšanā notestēti 11 Arteriālās hipertensijas pacienti. Tika izvērtēta autonomā nervu sistēma, kognitīvā funkcija un nosliece uz neirotismu un depresivitāti Veikta atkārtota pacientu testēšana pēc nemedikamentozās ārstēšanas tehnikas (10 reizes mēnesī, standartizētas pēc pētījuma protokola masāžas terapija). Iegūtie rezultāti ir apstrādāti. Par iegūtajiem rezultātiem ir sagatavotas tēzes un iesniegtas Eiropas Hipertensijas kongresam, kurš notiks 2016/06. Parīzē Ir izstrādāts pētniecības protokols pacientu sākotnējai iekļaušanai pētījumā, izmantojot intervences programmu Apzinātības treniņu, ar

	mērķi salīdzināt dažādu nemedikamentozo pieeju efektivitāti. Pabeigta atkārtota arteriālās hipertensijas pacientu izvērtēšanu pēc nemedikamentozās intervences programmas 1 mēneša pārtraukšanas (follow –up) Uzrakstīta nodaļa monogrāfijai par par pētniecību (izdevējs RSU)
3. Validēt mūsu izstrādāto metodi prekapilāro asinsvadu tonusa strukturālās un funkcionālās komponentes novērtēšanai	Projekts 1.1: Turpinājās asinsrites centrālo un vietējo regulācijas mehānismu mijiedarbības apakšdelma skeleta muskuļos pētniecība. Tika izmantotas dažādas asinsrites apstākļus modulējošas metodes, tādas kā ortostatiskā prove, perfūzijas spiediena (Pperf.) un transmūrālā spiediena (Ptransm.) izmaiņas skeleta muskuļos.
4. Stenta-protēžu modeļa ietekme uz aortu un biomehāniskie pētījumi. Stenta-protēžu proksimālā kakliņa stabilitātes biomehāniskais izvērtējums ilgtermiņā.	Projekts 1.1: Veikts salīdzinošs pētījums starp D-shape un balsta tipa stenta protēžu (Nellix) terapeitisko noturību un efektivitāti pie vienkāršas un komplikētas anatomijas un morfoloģijas, pacientiem ar vēdera aortas aneirismām.
5. Mazinvazīvo (dupleksdoplerogrāfijas, PBI, u.c.) metožu izvērtējums pacientu novērtēšanā pēc balsta tipa un D-shape stenta-protēžu implantācijas pacientiem ar aortas aneirismām.	Projekts 1.1: Implantētas 26 D-shape stenta protēzes pacientiem ar vēdera aortas aneirismām. Veikta implantātu efektivitātes un drošuma izpēte ar Duplex US un PBI metodiku, kas ir inovatīva pasaulē šai tehnoloģijai. Nopublicētas 6 citētas publikācijas un par rezultātiem sniegti 11 ziņojumi vadošajos starptautiskajos forumos. Radīts pamats turpmākai aortas patoloģijas inovatīvu materiālu pētniecībai
6. Uzsākt ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu datu bāzes veidošanu elektroniskā formātā.	Projekts 1.1: Uzsākta PASS elektroniskā datubāzes lietošana. Izstrādāta pacientu datu drošas uzglabāšanas sistēma LU serveros. Turpinās FH pacientu iekļaušana reģistrā kā arī pirmās kaskādes skrīninga aktivitātes – FH pacientu ģimenes locekļu iekļaušana reģistrā. Publicēti 2 starptautiski citējami zinātniski raksti.
7. Metodoloģijas izstrāde un ieviešana liela apjoma šūnu pavairošanai in vitro (adherentās, neadherentās šūnas), kas paredzētas pielietošanai klīnikā.	Projekts 1.3: Izstrādāta un ieviesta metodoloģija liela apjoma šūnu pavairošanai in vitro. Sagatvoti standartoperāciju protokoli, veiktas korektīvās darbības, kas balstītas uz iepriekšējā pārskata periodā iegūtajiem datiem.
8. Eksperimentālais darbs, kas ietver šūnu iegūšanu, šūnu pavairošanu, pavairotu šūnu ievākšanu, sagatavošana uzglabāšanai, raksturošana, pavairošanas procesu optimizācija.	Projekts 1.3: Veiktas eksperimentu sērijas, kas nepieciešamas in vitro procesu atbilstības novērtēšanai. Iegūti pamata dati, kas nepieciešami procesu kvalitātes novērtēšanas un nodrošināšanas metodoloģijas izstrādei. Sagatavots un iesniegts publikācijas manuskripts.
9. Analizēt saistību starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarkieru (citokīnu,	Projekts 1.2. Tika iegūti zinātniski nozīmīgi apakšpētījuma

hemokīnu, adipokīnu, u.c.) koncentrāciju izmaiņām, tādējādi raksturojot jaunus kardiometabolos aterosklerozes riska faktorus	“Saistības starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarķieru koncentrāciju izmaiņām analīze” dati un iegūtie rezultāti par reģionālo taukaudu lokalizāciju un kvantitāti ķermenī, kā arī par kardiometabolo biomarķieru koncentrācijām – rezultāti tika prezentēti trijās starptautiskajās konferencēs; un iesniegts publicēšanai SCOPUS/PubMed datu bāzes žurnālam <i>Obesity Research & Clinical Practice</i> manuskripts.
10.Veikt aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēti	Projekts 1.2. Tika iegūti jauni zinātniski nozīmīgi apakšpētījuma “Aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēte” klīniski-diagnostiskie, t.sk., jauno kardiometabolo biomarķieru dati, kas raksturo aortas vārstuļa stenozes un galveno artēriju aterosklerozes patoģenēzes procesu – par rezultātiem iesniegtas tēzes 84. Eiropas Aterosklerozes Asociācijas kongresam Insbrukā 29.05-01.06.2016 un RSU zinātniskajā konferencē 16.-18.03.2016; sagatavots publicēšanai manuskripts SCOPUS/PubMed datu bāzes žurnālam; un sekmīgi aizstāvēta RSU doktoranta Jura Lūriņa atskaite par promocijas darba " Nelipīdu riska faktoru ietekme uz iegūtas aortas vārstuļa stenozes attīstību " izpildi 2.doktorantūras gadā.
11.Uzsākt datu ievākšanu, lai salīdzinātu operāciju objektīvos un subjektīvos rezultātus, ieskaitot dzīves kvalitātes novērtējumu, pēc konvencionālām un transkatetra aortas vārstuļa aizvietošanas (protezēšanas) operācijām.	Projekts 1.5: Ievākti dati par vairāk nekā 80 sirds ķirurģijas pacientiem, kuriem veikta konvencionāla sirds operācija. Apkopoti iniciālie dati. 1 ziņojums konferencē. Turpināts sekot visiem pacientiem pēc transkatetra aortas vārstuļa implantācijas. Veikts TAVI procedūru hemodinamisko rezultātu un 1 gada klīnisko rezultātu salīdzinājums. 1 ziņojums konferencē. Apkopota pieredze un ieteikumi ķirurģiskai pulmonālai endarterektomijai hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas gadījumā. Sagatavota 1 publikācija un 1 uzstāšanās konferencē. Sagatavota viena publikācija par iespējamo hibrīdmetožu pielietojumu klīniskajā praksē. Notikusi aktīva sadarbība ar Eiropas Kardioloģijas biedrību izstrādājot vadlīnijas torakālās un abdominālās aortas patoloģiju ārstēšanai. Apkopoti dati par kanilācijas metodēm un neiroprotekciju aortas loka ķirurģijas laikā, šie dati ietverti apvienotā Eiropas pieredzes ziņojumā.

12. Izstrādāt protokolu un veikt nepieciešamos sagatavošanas darbus (atļauju iegūšana utt.) sintētisko nanošķiedru materiālu implantācijas eksperimentu veikšanai laboratorijas dzīvniekiem un to turpmākajiem morfoloģijas un mehānisko īpašību pētījumiem.	Projekts 1.5: Kopā ar sadarbības partneriem norit darbs pie jauna tipa sintētisko polimēru nanošķiedru materiāla izstrādes. Paraleli tam izstrādāts iespējamais protokols to implantācijas eksperimentu veikšanai.
13. Uzsākt padziļinātu klīniskā materiāla analīzi pacientiem ar sirds vārstuļu kaitēm, veicot operatīvā materiāla mehānisko īpašību kā arī histoloģiskos, ultrastrukturālos un virusoloģiskos pētījumus.	Projekts 1.5: Veikti morfoloģijas pētījumi, analizējot angiogēnēzi deģeneratīvas kalcinozes skartajos aortas vārstuļa audos, sagatavota 1 uzstāšanās konferencē. Analizēta latentu vīrusa infekciju ietekme uz sirds vārstuļu audu intersticiālu šūnu aktivāciju. Sagatavota viena uzstāšanās konferencē.
14. Atrast optimālu veidu, kā no datortomogrāfijas izmeklējumu datiem radīt digitālus trīsdimensiju vienkāršotus pacienta sirds – asinsvadu sistēmas orgānu modeļus, kas būtu piemēroti izdrukāšanai izmantojot Fab@home trīsdimensiju drukas iekārtu.	Projekts 1.5: Aprobēti vairāki 3D rekonstruēto attēlu optimizācijas veidi, lai panāktu to pēc iespējas precīzāku un ātrāku izdrukāšanu tieši ar Fab@home trīsdimensiju drukas iekārtu.
15. Noskaidrot cerebrāla infarkta atkārtojuma iemeslus, un izstrādāt ieteikumus, lai ierobežotu tā biežumu, tādējādi samazinot cerebrovaskulāro slimību radīto slogu Latvijas populācijā	Projekts 1.4: Savākti dati par 2015. gada atkārtota cerebrāla infarkta subtipiem, riska faktoriem, sekundāro profilaksi. Šī projekta ietvaros pacientiem ar atkārtotu cerebrālu infarktu tiek turpināts noteikt šo medikamentu rezistences rādītājus.

3. Projekta Nr. 1 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

Projekts 1.1:

- VPP 2. posmā turpinās pētījums aterosklerozes klīniskās, vizuālās un funkcionālās izpausmes novērtējumam ar invazīvām un neinvazīvām diagnostikas metodēm sarežģītos koronāros un nekoronāros bojājumos, invazīvā ceļā veicot angiogrāfiju, kuras laikā artēriju bojājumu hemodinamisko nozīmi novērtē ar frakcionētās plūsmas rezerves mērījumiem, bet anatomiskās izmaiņas verificē ar intravaskulārās ultraskaņas un optiskās koherences tomogrāfijas palīdzību, bet neinvazīvā ceļā veicot kompjūtertomogrāfijas angiogrāfiju un matemātiski kalkūlējot frakcionētās plūsmas rādītājus (CT-FFR, Heartflow analīze).

Turpinās pacientu iekļaušana pētījumā divās pacientu populācijās: kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra bojājumi (LM), kuri ārstēti divu stentu tehnikā ar zālēm pildītu metāla stentu un ar zālēm pildītu bioresorbējošu platformu implantāciju pēc aterosklerotiskās plāksnes modifikācijas (n=49, 1 gada apsekošana pabeigta 25 pacientiem) un pēc hronisku totālu oklūziju revaskularizācijas (CTO) (n=13). Preliminārie LM populācijas rezultāti liecina, ka procedūra ir sekmīga 100% gadījumu, 1 gada apsekošanas

laikā novērotie nelabvēlīgie notikumi: nāve 0%, miokarda infarkts 0%, stenta tromboze 0%, mērķa artērijas atkārtota revaskularizācija 4 (16%), kopējie nelabvēlīgie kardiovaskulārie notikumi 4 (16%). Aterosklerotiskās plāksnes modifikācija novērtējums ar optiskās koherences tomogrāfijas metodi liecina, ka griezošais balons izraisa pilnīgu kalcinētas pangas bojājumu 35% gadījumu daļēju bojājumu 25% gadījumu, bet bojājumu nenovēro 40% gadījumu. Jauno metožu efektivitātes novērtēšanai tiek veidot kontroles grupa no Latvijas Kardioloģijas centra neprotektātā LM reģistrā iekļautajiem 1513 pacientiem. 2. posmā turpināsies pacientu iekļaušana pētījumā, kā arī datu pēcapstrāde un paralēli uzsākta pacientu apsekošana, kā arī kontroles grupas veidošana jauno metožu efektivitātes novērtēšanai. Intravaskulārās attēldiagnostikas metodes.

- Veikta atkārtota pacientu testēšana pēc nemedikamentozās ārstēšanas tehnikas (10 reizes mēnesī, standartizētas pēc pētījuma protokola masāžas terapija). Piedalījās 8 pacienti. 3 pacienti neieradās uz atkārtotu testēšanu. Iegūtie rezultāti ir apstrādāti. Par iegūtajiem rezultātiem ir sagatavotas tēzes un iesniegtas Eiropas Hipertensijas kongresam, kurš notiks 2016/06. Parīzē. Ir izstrādāts pētniecības protokols pacientu sākotnējai iekļaušanai pētījumā, izmantojot intervences programmu Apzinātības treniņu, ar mērķi salīdzināt dažādu nemedikamentozo pieeju efektivitāti. Ir sagatavota un iesniegta pētniecības dokumentācija (Pacienta piekrišanas un informācijas formas u.c.) iesniegšanai projektu apstiprināšanai Ētikas komisijā. Pabeigta atkārtota arteriālās hipertensijas pacientu izvērtēšanu pēc nemedikamentozās intervences programmas 1 mēneša pārtraukšanas (follow-up)

- Implantētas 26 D-shape stenta protēzes pacientiem ar vēdera aortas aneirismām. Veikta implantātu efektivitātes un drošuma izpēte ar Duplex US un PBI metodiku, kas ir inovatīva pasaulē šai tehnoloģijai.

Veikts salīdzinošs pētījums starp D-shape un balsta tipa stenta protēžu (Nellix) terapeitisko noturību un efektivitāti pie vienkāršas un komplikētas anatomijas un morfoloģijas, pacientiem ar vēdera aortas aneirismām.

- Reģistrējot virkni rādītājus, tādus kā potītes-augšdelma indekss, asinsplūsmas ātrums, doplerogrāfiskais spektrs, asinsvadu lineārie un tilpuma mērījumi, venozā atplūde, venozās atplūdes kapacitāte, venozā kapacitāte, venozās atpakaļpildīšanās laiks, venozā sūkņa spēks tika turpināta kāju maģistrālo artēriju un vēnu, kā arī apakšstilba priekšējās virsmas ādas asinsvadu tīklojuma funkcionāli-morfoloģiskais stāvokļa analīze. Turpinajās pacientu iekļaušana pētījumā un to izmeklēšana pirms un pēc arteriālā šunta izveidošanas procedūras veikšanas un tālākā novērošanas laikā (pēc 1, 3, 6, un 12 mēnešiem). Iegūtie rezultāti apliecina, ka pēc procedūras būtiski uzlabojās arteriālā asinsrite, būtiski nepasliktinās maģistrālā venozā asinsrite.

- Noslēgtas pārrunas ar kompāniju PASS par elektroniskās datubāzes iegādi un panākta vienošanās par pacientu datu drošu uzglabāšanu LU serveros. Saskaņā ar 1.posmā aprobētā protokola prasībām tiek izvērsta FH pacientu iekļaušana reģistrā kā arī pirmās kaskādes skrīninga aktivitātes – turpinās FH pacientu ģimenes locekļu iekļaušana reģistrā. Sagatavota starptautiski citējama publikācija par četrp kandidateģenu mutācijām Latvijas iedzīvotāju paraugā, kas tika analizētas ar NGS (next generation sequencing), saistībā ar ZBLH līmeņiem.

Projekts 1.2:

Apakšprojekta ietvaros tika īstenoti divi apakšpētījumi:

- *Saistības starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarkieru koncentrāciju izmaiņām analīze.* Izmantojot funkcionāli diagnostiskās metodes, tika veikta reģionālo ķermeņa taukaudu analīze pētījumā rekrutētajiem pacientiem un,

izmantojot laboratoriskās diagnostikas metodes, tika noteiktas mērķa kardiometabolo biomarkieru koncentrācijas. REZULTĀTI: **(1).** Iegūti izmeklējumu (kopumā n=400) dati par reģionālo taukaudu lokalizāciju un kvantitāti ķermenī, kā arī testētas kardiometabolo biomarkieru koncentrācijas; **(2).** veiktas trīs rezultātu starptautiskas prezentācijas konferencēs; iesniegts publicēšanai SCOPUS/PubMed datu bāzes žurnālam Obesity Research & Clinical Practice manuskripts.

- **Aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēte.** REZULTĀTI: Iegūti klīniski-diagnostiskie, t.sk., jauno kardiometabolo biomarkieru dati, kas raksturo aortas vārstuļa stenozes un galveno artēriju aterosklerozes patoģenēzes procesu, t.sk. zinātniskie dati par biomarkieru (arī citokīnu) koncentrācijām pētījuma klīniskajam materiālam (n=150). Iesniegtas tēzes rezultātu publicēšanai 84. Eiropas Aterosklerozes Asociācijas kongresā Insbrukā 29.05-01.06.2016 (<http://www.eas2016.kenes.com/>) un RSU zinātniskajā konferencē 16.-18.03.2016; sagatavots publicēšanai manuskripts SCOPUS/PubMed datu bāzes žurnālam; un sekmīgi aizstāvēta RSU doktoranta Jura Lūriņa atskaite par promocijas darbu " *Nelipīdu riska faktoru ietekme uz iegūtas aortas vārstuļa stenozes attīstību* " izpildi 2.doktorantūras gadā (darba vadītāji asoc.prof.V.Mackēvičs un prof. P.Tretjakovs).

Projekts 1.3: Saskaņā ar uzstādītajiem darba uzdevumiem projekta pārskata periodā veikti darbi, kas nepieciešami liela apjoma šūnu pavairošanai in vitro izmantojot rotējošās tvertnes un laminārās plūsmas bioreaktorus. Tiek turpināts iepriekšējā pārskata periodā uzsāktās aktivitātes, kas nepieciešamas pilna jauna produkta izstrādes cikla veikšanai. Veiktas korekcijas adherento un neadherentu šūnu pavairošanas standartoperāciju protokolos. Veikts eksperimentālais darbs tehnoloģisko procesu novērtēšanai un datu uzkrāšana, kas nepieciešama procesu kvalitātes novērtēšanai un nodrošināšanai. Iegūti dati, kas nepieciešami nākamā projekta posma realizācijai. Uzstādītie darba uzdevumi veikti pilnā apjomā. Papildus uzstādītajiem darba uzdevumiem sagatavots un iesniegts publicēšanai manuskripts.

Projekts 1.4:

Tiek turpināts VPP 1. posmā uzsāktais darbs: cerebrāla infarkta atkārtojuma riska faktoru, sekundārās profilakses analīze, kā arī tiek turpināta rezistences noteikšana pret antiagregantiem pacientiem ar atkārtotu cerebrālu infarktu.

Šī darba praktiskā nozīme ir saskaņā ar darba mērķi – noskaidrot cerebrāla infarkta atkārtojuma iemeslus un zinot šos riska faktorus vai iemeslus, mērķtiecīgi tos savlaicīgi atpazīt un censties novērst ievērojot profilaksi ar mērķi mazināt cerebrovaskulāro slimību slogu Latvijas populācijā.

Iespējamā problēma saglabājas līdzīgi kā pirmajā posmā – šis pētījums par atkārtota cerebrāla infarkta riska faktoriem ir viena centra (P. Stradiņa KUS) pētījums, tāpēc tas nedod ieskatu par visas Latvijas populāciju. Iespējamais risinājums: iesaistīt pārējās Latvijas Insulta vienības un neiroloģijas klīnikas, lai apzinātos iespējamais riska faktorus un varētu analizēt sekundārās profilakses pasākumus pārējā Latvijas teritorijā.

Projekts 1.5:

Transkatetra aortas vārstuļa implantācija (TAVI) pakāpeniski ir kļuvusi par rutīnas ārstēšanas modalitāti Latvijas Kardioloģijas centra ikdienas praksē. Ir izveidota funkcionējoša “sirds komanda”, pacientu multidisciplinārai izvērtēšanai un ārstēšanai. Tiek turpināts uzturēt un uzlabot reģistru šo pacientu uzskaitē un pēcprocedūras rezultātu izvērtēšanai. Tiek turpināta TAVI procedūru rezultātu detalizēta analīze ieskaitot salīdzinošu izvērtēšanu dažātajām izmantotajām protēzēm, kā arī to hemodinamisko rādītāju novērtēšana.

Turpinās pētījums par konvencionālo sirds ķirurģijas operāciju ietekmi uz pacientu dzīves kvalitāti.

Apkopoti un publicēti dati par klīniskas pieredzi ar pulmonālu endarterektomiju hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas gadījumā.

Ņemot vērā līdz šim ļoti veiksmīgo pieredzi ar TAVI, sagatavots apskats par citiem potenciālajiem hibrīdmetožu pielietojumiem klīniskajā praksē.

Notikusi aktīva sadarbība ar Eiropas Kardioloģijas biedrību izstrādājot vadlīnijas torakālās un abdominālās aortas patoloģiju ārstēšanai.

Apkopoti dati par kanilācijas metodēm un neiroprotekciju aortas loka ķirurģijas laikā, šie dati ietverti apvienotā Eiropas pieredzes ziņojumā.

Veikti morfoloģijas pētījumi deģeneratīvas kalcinozes skartajos aortas vārstuļa audos, galvenokārt analizējot angioģenēzes procesu, lai labāk izprastu šī procesa patoģenēzi.

Turpināts analizēt latentu vīrusu infekciju lomu sirds vārstuļu kaišu gadījumos.

Kopā ar sadarbības partneriem norit darbs pie jauna tipa sintētisko polimēru nanošķiedru materiāla izstrādes, kas potenciāli varētu kalpot kā jauns materiāls vārstuļu protēžu radīšanai.

4. Projekta Nr. 1 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 1.1		Projekts Nr. 1.2		Projekts Nr. 1.3		Projekts Nr. 1.4		Projekts Nr.1.5	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	765 835	229 500	188 708	108491	108491	12535	12535	29422	29422	12400	12400	25860	25860
1000	Atlīdzība	563 035	158 500	108 771	77812	77812	5698	5698	13905	13904	4598	4598	21009	21009
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	168 300	61 000	53 973	20000	20000	5749	5749	15517	15518	7802	7802	4851	4851
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	57 300	18 000	13 285	6500	6500	2935	2935	0	0	1350	1350	2500	2500
2200	Pakalpojumi	26 000	8 000	13 859	5500	5500	2206	2206	2675	2675	1127	1127	2351	2351
5000	Pamatkapitāl a veidošana	34 500	10 000	10679	10679	10679	0	0	0	0	0	0	0	0

5. Projekta Nr. 1 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	12	4	5	Projekts 1.1: 1) Dainis Krievins, Janis Savlovskis, Kaspars Kisis, Marcis Gedins, Natalija Ezite, Artis Knapsis, Kristaps Zarins. <i>Unique endoprosthesis designed to treat aortoiliac anurysms: a single centre early experience.</i> Journal of the American collage of cardiology. 65:17;Supplement, May 2015. S51-S53. SNIP 2014: 4,51 2)Erglis A, Lassen JF, Di Mario C. <i>Technical aspects of the culotte technique.</i> EuroIntervention. 2015;11 Suppl V:V99-101. doi: 10.4244/EIJV11SVA22. PubMed PMID: 25983184. Eurointervention, accepted SNIP 2014: 1.064 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983184 3) Nakazato R, Park HB, Gransar H, Leipsic JA, Budoff MJ, Mancini GB, Erglis A, Berman DS, Min JK. <i>Additive diagnostic value of atherosclerotic plaque characteristics to non-invasive FFR for identification of lesions causing ischaemia: results from a prospective international multicentre trial.</i> EuroIntervention. 2015 Sep 8;11(5). pii: 20140415-04. doi: 10.4244/EIJY15M09_02. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26348673. Eurointervention, accepted SNIP 2014: 1.064 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983184 4) Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Watts GF, Abifadel M, Aguilar-Salinas

			CA, Akram A, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Durst R, Freiburger T, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Nilsson L, Nordestgaard BG, O'Donoghue JM, Sahebkar A, Schunkert H, Shehab A, Stoll M, Su TC, Susekov A, Widén E, Catapano AL, Ray KK. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. Atherosclerosis. 2015 Nov;243(1):257-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021. Epub 2015 Sep 18 SNIP 2014: 1,34 Projekts 1.5: 1) De Paulis R, Czerny M, Weltert L, Bavaria J, Borger MA, Carrel TP, Etz CD, Grimm M, Loubani M, Pacini D, Resch T, Urbanski PP, Weigang E; EACTS Vascular Domain Group. Current trends in cannulation and neuroprotection during surgery of the aortic arch in Europe. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 May;47(5):917-23. doi: 10.1093/ejcts/ezu284. Epub 2014 Jul 17. Pieejams: http://ejcts.oxfordjournals.org/content/47/5/917.long SNIP 2014: 1,69
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	6	2	3 Projekts 1.1: 1) Leja M, Shums Z, Nikitina-Zake L, Gavars M, Kikuste I, Milo J, Daugule I, Pahomova J, Pirags V, Dzerve V, Klovins J, Erglis A, Norman GL. Prevalence estimation of celiac disease in the general adult population of Latvia using serology and HLA genotyping. United European Gastroenterol J. 2015 Apr;3(2):190-9. doi: 10.1177/2050640615569379. 2) Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Rydén L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaides

				E, Oganov R, Pajāk A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Diabetol. 2015 Oct 1;14:133. doi: 10.1186/s12933-015-0296-y. SNIP 2014: 0,74 3) Radovica-Spalvina I, Latkovskis G, Silamikelis I, Fridmanis D, Elbere I, Ventins K, Ozola G, Erglis A, Klovins J Next-generation-sequencing-based identification of familial hypercholesterolemia-related mutations in subjects with increased LDL-C levels in a latvian population. BMC Med Genet. 2015 Sep 28;16:86. doi: 10.1186/s12881-015-0230-x
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)	10	2	3	Projekts1.2: Gita Krievina, Ilze Skuja, Vija Silina, Laura Keisa, Guntis Bahs, Peteris Tretjakovs. Ectopic adipose tissue storage in the left and the right renal sinus is asymmetric and associated with serum kidney injury molecule - 1 level increase. Obesity Research & Clinical Practice. http://ees.elsevier.com/orcp/l.asp?i=16400&l=M1ZP3SF9 Projekts 1.5: Roberts Leibuss, Martins Kalejs, Andris Skride, Mihails Bekkers, Agnese Ozolina, Peteris Stradins, Eva Strike, Romans Lacis. Anaesthesia management with deep hypothermia and circulatory arrest during surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. 2014; 68(5/6): 232-236. Pieejams: http://www.degruyter.com/dg/viewarticle_fullcontentlink:pdfeventlink/\$002fj\$002fprolas.2014.68.issue-5-6\$002fprolas-2014-0029\$002fprolas-2014-0029.pdf?t:ac=j\$002fprolas.2014.68.issue-5-6\$002fprolas-2014-

				0029\$002fprolas-2014-0029.xml Projekts 1.5: Martins Kalejs, Peteris Stradins, Ainars Rudzitis, Eva Strike, Ivita Freiberga, Romans Lacis, Andrejs Erglis. Surgery In Hybrid Operation Theatre. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. 2014; 68(5/6): A42-A43. Pieejams: Nav pieejams online.
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos konferenču tēzes	21	6	6	Projekts 1.1: 1) Dainis Krievins, Janis Savlovskis, Albrecht Kramer, Gregorz Halena, Gregorz Oszkini, Piotr Szopinski, Dierk Scheinert, Hubert Schelzig, Dittmar Boeckler, Ahmed Koshty, Andrea Stella, Alberto Cremonesi, Marco Manzi, Bernhard Reimers and Andrew Holden. <i>First Report of the Percutaneous Endovascular Femoral-popliteal artery bypass study: Interim Results of the Multicenter, Prospective CE Mark Trial.</i> VIVA. Las Vegas, USA. 2015 November . Abstract book. 2) Dainis Krievins, Janis Savlovskis, Kaspars Kisis, Natalija Ezite and Kristaps Zarins. Unique endoprosthesis to treat simultaneously AAA with iliac aneurysms. 30th Veith meeting. New York, USA. 2015 November. Abstract book. Projekts 1.2: 1) Krievina G., Tretjakovs P., Skuja I., Silina V., Marksa I. and Bahs G. "RENAL SINUS FAT GENDER SPECIFIC FAVOURABLE METABOLIC EFFECTS", The 56th International Conference on the Bioscience of Lipids (22.- 26.09.2015.), Puerto Iguazú, Misiones, Argentina; http://icbl2015.fcq.unc.edu.ar/ 2) G.Krieviņa, I.Skuja, V.Silina and P.Tretjakovs "Blood pressure association with segmented abdominal fat", Annual General Meeting of The Physiological Society, Cardiff, UK, 6- 8 July, 2015. http://www.physiology2015.org/scientific-programme 3) Vija Silina, Peteris Tretjakovs, Gita Krievina, Mesfin Kassaye Tessma, Ilze Jakobsone, Guntis Bahs "Differences in total and high density lipoprotein cholesterol reduction between healthy overweight people with and without

				signs of fatty liver”, The 19th Nordic Congress of General Practice (16.-18.07.2015.), Gothenburg, Sweden. http://www.nordicgp2015.se/ Projekts 1.4. Akceptētas tēzes, kuras būs publicētas pēc konferences 15.04.2015. Cerebrovascular diseases 2016 E. Pucite, R. Osins, E. Miglane, A. Millers, I. Logina. "Aspirin and clopidogrel resistance in patients with recurrent atherothrombotic stroke."
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits	2			
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	10	3	1	Indulis Kumsārs “Koronāro artēriju bifurkācijustenozejošo bojājumu ārstēšana”(aizstāvēts 01.06.2015. LU vadītājs prof. A. Ērglis)
maģistra darbu skaits	4	3		
Ziņojumi zinātniskās konferencēs	9	2	15	Projekts 1.1: 1)Erglis A. 2-Year Results of 2-Stent Technique Combining Bioresorbable Scaffolds and DES with IVUS and OCT Guidance in Distal Left Main Bifurcation Lesion. Oral presentation 29.04.2015. 20th CardioVascular Summit - TCTAP 2015, April 28-May 1, 2015, Seoul, Korea 2)Erglis A. Use of BVS for Left Main Disease: It Should Be Off-Labelled So Far. Oral presentation 30.04.2015. 20th CardioVascular Summit - TCTAP 2015, April 28-May 1, 2015, Seoul, Korea 3)Erglis A. 2-stent strategy? Which one to choose? First case example. Oral presentation 20.05.2015. EuroPCR, May 19-22, 2015, Paris, France 4)Erglis A. Bioabsorbable Vascular Scaffolds in Left Main. Where Are We, Where Are We Going? Oral presentation 05.06.2015. XXV Nordic-Baltic Congress of Cardiology 2015, June 4-6, 2015, Tallinn, Estonia 5)Erglis A. Stents and scaffolds – a synergy of technologies in complex PCI. 25.09.2015. EBC 2015, September 25-

			26, 2015, Athens, Greece. 6)Erglis A. BVS: My Thought: Indication of BVS. Oral presentation 05.11.2015. The 6th Sendai/New Tokyo Live, November 5-7, 2015, Kanagawa, Japan 7)Erglis A. Current utilization of Bioresorbable Stents (BRS) in Left Main PCI. Oral presentation 26.11.2015. New Frontiers in Interventional Cardiology NFIC 2015, November 25-28, 2015, Krakow. Poland 8) D. Voita Plenārsēdes referāts: "Psychophysiological aspects and non – medical management of pain" Annual International Conference „Social Welfare: Interdisciplinary Approach“, Šauļu universitāte, Lietuva, 22-24 aprīlis 9) D. Voita. Referāts "Analyses of children fear reasons in the medical institutions" European Conference of Health Psychology, Limassol, Ciprus, septembris 10) Dainis Krievins, Janis Savlovskis, Albrecht Kramer, Gregorz Halena, Gregorz Oszkinis, Piotr Szopinski, Dierk Scheinert, Hubert Schelzig, Dittmar Boeckler, Ahmed Koshty, Andrea Stella, Alberto Cremonesi, Marco Manzi, Bernhard Reimers and Andrew Holden. <i>First Report of the Percutaneous Endovascular Femoral-popliteal artery bypass study: Interim Results of the Multicenter, Prospective CE Mark Trial.</i> VIVA. Las Vegas, USA. 2015 November . Abstract book. Projekts 1.5: 1) Mārtiņš Kalējs, Pēteris Stradiņš, Ainārs Rudzītis, Inga Narbutė, Jānis Lācis, Milāna Zabunova, Marina Berzina, Irina Cgojeva, Kristiāns Meidrops, Romans Lācis, Andrejs Ērglis. Divu transkatetra aortas vārstuļa implantācijai visplašāk lietoto protēžu klīnisko un hemodinamisko rādītāju salīdzinājums. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 26.-27., 2015. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/transkatetra_aortas_varstula_implantacij_a.pdf 2) Peteris Stradins, Kristians Meidrops, Martins Kalejs, Ralfs Kolitis, Janis Pavars, Janis Volkolakovs, Mikelis Jagmanis, Romans Lacis. Subjective and Objective Assessment before and after CABG and AVR Procedures. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 26.-27., 2015. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/
--	--	--	---

				cabg-avr-procedures.pdf 3) Jānis Pavārs, Jurijs Sekretarjovs, Sandra Skuja, Valērija Groma, Svetlana Čapkēviča, Romans Lācis, Ivars Brečs, Ojārs Teteris, Pēteris Stradiņš. Angioģenēze deģeneratīvas kalcinozes skartajos aortas vārstuļos audos. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 26.-27., 2015. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/angiogeneze.pdf 4) Andris Skride, Martins Kalejs, Krista Lesina, Ainars Rudzitis. Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients in Latvia. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 26.-27., 2015. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/outcomes_of_pulmonary_endarterectomy.pdf 5) Ivars Brečs, Jurijs Sekretarjovs, Sandra Skuja, Valērija Groma, Romans Lācis, Jānis Pavārs, Ojārs Teteris, Modra Murovska, Pēteris Stradiņš. Valvulāru intersticiālo šūnu aktivācija un latentā vīrusu infekcija aortas vārstuļos audos. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 26.-27., 2015. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/valvularu_intersticialo_sunu_aktivacija.pdf
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences	7	3	2	Projekts 1.1: 1) Starptautiskā konference „Left main – ROTA – CTO day 2015” 09.-11.aprīlis, 2015, Rīga, Latvija 2) Starptautiskā konference “Baltic Summer meeting on Interventional cardiology 2015”. 19.-20. jūnijs, 2015, Rīga – Jūrmala, Latvija.
semināri	6	1	1	Projekts 1.1: D. Voita. Bioloģiskā atgriezeniskā saite veģetatīvo funkciju normalizēšanai, Starptautiskais seminārs “Inovatīva un starpdisciplināra mūžīgā sabiedrības ilgtspējīgai attīstībai, Alūksne, 8. Aprīlis 2015.
riekotie semināri	3	1		
populārzinātniskas publikācijas	9	4	4	Projekts 1.1: 1) Vilnis Dzērve „Arteriālā hipertensija kā sabiedrības veselības problēma. Latvijas Ārsts, 5-11 Lpp. 2016.g.janvaris. 2) A. Ērgļa red. „Sirds grāmata” 20

				stāstu apkopojums, Jumava, 116 lpp. 2016.g, janvāris 3) D.Krieviņš. <i>Kā uzsākt klīniskos pētījumus?</i> Inovatīvu biomateriālu izstrāde hronisku brūču aprūpei un ārstēšanai. LU. 2015.gada 26.augusts 4) Iveta Mintāle „Sievietes sirds veselība”. Ārsts.lv, 17-20.lpp., 2016.g.janvāris.
izstādes				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai	409 000**	102 000		
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:	2	1		
Latvijas teritorijā	2	1		
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	3	2		
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)				

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

6. Projekta Nr. 1 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
Projekts 1.1: Jaunu starpdisciplināru nemedikamentozu metožu ieviešana arteriālā asisspiediena un autonomās nervu sistēmas korekcijai. Projekts 1.2: 1. Ir visi nosacījumi, ka tiks sekmīgi pabeigta pētījuma pacientu rekrutēšana, bioloģisko paraugu ieguve un funkcionāli/klīniski diagnostisko zinātnisko datu un rezultātu ieguve. 2. Ticama prognoze, ka pētījuma mērķis tiks sekmīgi un rezultatīvi sasniegts Projekts 1.4. Tādas pašas kā iepriekš, tas ir, šī pētījuma ietvaros tiek apkopoti dati par visiem P. Stradiņa KUS pacientiem, kuri stacionēti ar cerebrālu infarktu. Cerebrāla infarkta pacientu skaits ik gadu pārsniedz 1000 pacientu Projekts 1.5.: 1. Kompetenta komanda 2. Pieredze līdzīgu pētījumu realizācijā.	Projekts 1.1: Tā kā katrs nemedikamentozās korekcijas metodes modelis ir relatīvi ilgstošs (vidēji 1-1.5 mēneši, 1-2 reizes nedēļā) ir iespējams, ka daļa no pētījumā iesaistītajiem respondentiem pētījuma vidū pārtrauc līdzdalību, tā ietekmējot analizējamo datu apjomu. Projekts 1.2: Pētījuma “Jauno aterosklerozes patoģenēzes, tajā skaita, tās riska kardiometabolo biomarkieru (citokīnu, augšanas faktoru un citu analītu) mērķa paneļu izstrāde un ieviešana klīniskajā diagnostikā” zinātniskais potenciāls ir lielāks un plašāks rezultātu ieguvei, nekā tam atvēlētais finansējums. Projekts 1.4: Tādas pašas kā iepriekš, tas ir, patlaban tas ir tikai viena centra pētījums. Projekts 1.5.: 1. Dažu pētījuma sadaļu norise ir atkarīga no sadarbības partneriem, ar kuriem produktīva sadarbība vēl tikai veidojas.
Iespējas	Draudi
Projekts 1.1: Iespēja popularizēt nemedikamentozās korekcijas iespējas semināros Latvijā (iepriekšējie pētījumi liecina, ka informētība par iespējām paralēli medikamentozajiem pētījumiem ir zema) Projekts 1.2: Projekta izpildītāju rīcībā ir moderna zinātniskās aparātūras bāze un citas iespējas sekmīgai pētījuma īstenošanai. Projekts 1.4. Tādas pašas kā iepriekš, tas ir, pastāv iespējas arī iesaistīt citu slimnīcu Insulta vienības vai neiroloģijas nodaļas Projekts 1.5.: Pastāv iespēja mainīt ikdienas raksti kardioloģijā vairāku slimību praktiskajā ārstēšanas procesā. Pastāv iespēja atrast pietiekami efektīvu aizvietotājmateriālu sirds vārstuļu protēžu izgatavošanai.	Projekts 1.1: Grūtības atlasīt respondentus ar atbilstošiem kritērijiem Projekts 1.2: Pašlaik būtiski draudi, kas neļautu īstenot izvirzītos uzdevumu, netiek identificēti. Iespējama ir tikai atsevišķu iesniegto manuskriptu publicēšanas aizkavēšanās, kas saistīta ar ilgo recenzēšanas procesu žurnālu redakcijās. Projekts 1.4. Tādi paši kā iepriekš, tas ir, draudi projekta pastāvēšanai saistīti tikai ar iespējamo finansējuma trūkumu. Citu draudu nav. Projekts 1.5.: Galvenie draudi ir cilvēkresursu trūkums un iespējamās problēmas ar sadarbības partneriem projekta realizācijai.

7. Projekta Nr. 1 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Projekts 1.1:

Pacientu datu konfidencialitāte. Izstrādāti datubāzes lietošanas drošības noteikumi kopā ar LU IT daļu un LU personas datu aizsardzības speciālistu.

Projekts 1.2:

Kopumā pašlaik būtiski draudi, kas neļautu īstenot izvirzītos uzdevumu, netiek identificēti.

Ņemot vērā pieticīgo pētījuma finansējumu, pētījuma īstenošanā tiek sekmīgi iesaistīti voluntieri – divi doktoranti un citi pētnieki, minētais sekmē pētījuma īstenošanu.

Projekts 1.5.:

Projekta gaitā pārbaudāmo biomateriālu pieejamība ir atkarīga no mūsu sadarbības partneriem un to iespējas vai arī nespēja radīt konkrētu materiālu rada galvenos riskus projekta realizācijai. Lai mazinātu šos riskus, tiek meklēti potenciāli vēl citi partneri šīs pētījuma sadaļas realizācijai gan Latvijā, an ārpus tās robežām..

Projekta Nr.1 vadītājs: _____ Andrejs Ērglis _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)

Projekts Nr. 2

nosaukums

Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulārie mehānismi, farmakoģenētika un jauni ārstniecības līdzekļi

projekta vadītāja

vārds, uzvārds,

zinātniskais grāds

institūcija

ieņemamais amats

kontakti

Ivars Kalviņš

Dr. hab. chem.

Latvijas Organiskās sintēzes institūts

Medicīniskās ķīmijas nodaļas vadītājs

Tālrunis

67014800

E-pasts

kalvins@osi.lv

1. Projekta Nr. 2 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Attīstīt zinātnisko kompetenci sabiedrības veselības nozarē, veicot iedzīvotāju veselības paradumu, klīniskos un biomedicīnas pētījumus, kā arī izstrādāt jaunus diagnostikas un ārstniecības līdzekļus un metodes, lai panāktu uzlabojumus diabēta komplikāciju ārstēšanā un profilaksē, kas nodrošinātu sabiedrības veselības stāvokļa uzlabošanu, tai skaitā mazinātu saslimstību un mirstību.

2. Projekta Nr. 2 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1. Pētīt jauna kardiovaskulāro risku marķiera, trimetilamīna N-oksīda (TMAO), koncentrācijas saistību ar pacientu vecumu, ķermeņa masas indeksu un diabēta statusu pacientiem, kam veikta koronārā angioplastija	Veikts pētījums, pierādot, ka pacientu vecums, diabēta statuss un ĶMI ir saistīts ar paaugstinātiem TMAO līmeņiem asins plazmā. Šie rezultāti pamato hipotēzi par TMAO kā kardiometabolo risku marķieri. Raksts pieņemts publicēšanai žurnālā <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> (IF1.555; SNIP 0.649): Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Erglis A, Liepinsh E. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2016 . DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1569330 Rezultāti prezentēti starptautiskā konferencē. (2.2., 2.4., 2.5. apakšprojekti) Pieņemtas tēzes LU 74. Zinātniskajā konferencē: Latkovskis G, Bondare L, Mažule M, Konrāde I, Makarova E, Hartmane D, Strēle I, Dambrova M. Trimetilamonija oksīda līmenis pacientiem ar metabolisko sindromu. (2.2., 2.4., 2.5. apakšprojekti)
2. Izpētīt AV-153, cerebrokrasta, etaftorona un fenoflorona spēju modificēt peroksinitrīta	Izmantojot vienas šūnas DNS elektroforēzes

izraisīto DNS bojājumu reparāciju šūnu kultūrās.	metodi (komētu metodi), pierādīts, ka AV-153 pasargā HeLa šūnas no peroksinitrīta izraisītajiem bojājumiem, cerebrokrasts efektīvi samazina DNS pārrāvumu līmeni, ja tas tika ievadīts gan pirms peroksinitrīta iedarbības, gan vienlaicīgi ar to. Etaftorons ir mazāk efektīvs, spēj pasargāt šūnas no bojājumiem tikai ja to ievada vienlaicīgi ar peroksinitrītu. Fenoflorons nebija efektīvs.
3. Noteikt žurku poli(ADP)polimerāzes 1 (PARP1), histona gamma-H2AX, poli(ADP)polimerāzes 2 (PARP2), XP1 un ATM mRNS ekspresiju veseliem dzīvniekiem un streptozotocīna cukura diabēta modelī.	Cukura diabēta apstākļos žurku asinīs pieaug <i>PARP1</i> , <i>γH2AX</i> un <i>XD</i> gēnu ekspresija. Etkarbatona ievadīšana normalizē visu šo gēnu ekspresiju. <i>XD</i> gēna ekspresiju normalizē glutapirons.un J-9-125. Metkarbatons nebija efektīvs. AV-153 pastiprina <i>PARP1</i> , <i>γH2AX</i> un <i>XD</i> gēnu ekspresiju, salīdzinot ar diabētiskām žurkām, kuras nesaņēma preparātus. Rezultāti atspoguļoti rakstā: E. Leonova, J. Sokolovska, J.-L. Boucher, S. Isajevs, E. Rostoka, L. Baumanē, T. Sjakste, N. Sjakste New 1,4-dihydropyridines down-regulate nitric oxide in animals with streptozotocin induced diabetes mellitus and protect DNA against peroxy nitrite action. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i> , 2016, in press. Sagatavots publicēšanai raksts: K. Ošiņa, E. Rostoka, S. Isajevs, J. Sokolovska, T. Sjakste, N. Sjakste Effects of an antimutagenic 1,4-dihydropyridine AV-153 on expression of NO synthases and DNA repair-related enzymes in kidneys of rats with streptozotocin model of diabetes mellitus. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i>
4. Izpētīt AV-153 iedarbību uz DNS bojājumiem šūnās ar transkripciju proapoptotisku faktoru.	Pierādīts, ka AV-153 samazina DNS pārrāvumu līmeni šūnās ar transkripciju proapoptotisku Dux4 proteīnu.
5. Veikt karnitīna biosintēzes procesā iesaistītā enzīma saistības pētījumus ar virsmas plazmonu rezonanses metodi	Veikta TMLH ekspresiju <i>E. Coli</i> šūnās himēra proteīna veidā – kompleksā ar maltozi saistošo proteīnu (MBP – maltose binding protein). Uzsintezētais proteīns attīrīts hromatogrāfiski. Iegūtais proteīns izmantots proteīna-ligandu saistības noteikšanai ar virsmas plazmonu rezonanses (SPR – Surface Plasmon Resonance) metodi Veikti MBP-TMLH enzimatiskās reakcijas pētījumi, kā arī īstenoti triju veidu saistības KMR eksperimenti: T1ρ, waterLOGSY un STD.
6. Izstrādāt bioanalītisko nodrošinājumu trimetilamīna N-oksīda (TMAO) un tā	Izstrādāta metode vienlaicīgai TMAO, karnitīna un γ-butirolonitīna koncentrācijas

biosintēzē iesaistīto metabolītu koncentrācijas mērījumiem pacientu biomateriālā	noteikšanai cilvēku asins plazmā. Rezultāti publicēti: Grinberga, S. et al., Biomed. Chromatogr., 2015, 29(11), 1670-4, doi 10.1002/bmc.3477 (IF=1.723, SNIP=0.849)
7. Identificēt, ieklonēt un uzproducēt tipisku mikrobiotas pārstāvju trimetilamīnu producējošos enzīmus - karnitīna oksigenāzi un holīna liāzi. Iegūtos proteīnus raksturot ar enzimātiskām un strukturālās bioloģijas metodēm nolūkā veicināt potenciālu inhibitoru dizainu.	No mikroorganisma <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolēta holīna liāze, kurai apstiprināta aktivitāte un noteikta trīsdimensionālā struktūra. Rezultāti ir publicēti rakstā Journal of Biological Chemistry: Kalnins G, Kuka J, Grinberga S, Makrečka-Kuka M, Liepinsh E, Dambrova M, Tars K. Structure and Function of CutC Choline Lyase from Human Microbiota Bacterium <i>Klebsiella pneumoniae</i>. J Biol Chem. (2015); 290(35):21732-40. No mikroorganisma <i>Providencia rettgeri</i> izolēta karnitīna oksigenāze, uzproducēta <i>E.coli</i>, pārbudīta aktivitāte un sakristalizēta trīsdimensionālās struktūras noteikšanai.
8. Pētīt acilkarnitīnu lomu glikozes un taukskābju metabolisma regulācijā un diabēta patoģenēzē.	Apkopoti dati par farmakoloģiskām acilkarnitīnu samazināšanas iespējām, apskatraksts pieņemts publicēšanai <i>Exp Pharmacol Res.</i> (IF4.408; SNIP 1.259): Dambrova M, Makrečka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. <i>Pharmacol Res.</i> 2016 doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019 Eksperimentālajos pētījumos acilkarnitīnu līmeņa samazināšana ļauj uzlabot kardiovaskulāro veselību un stimulē glikozes metabolismu. Eksperimentālā darba rezultāti ziņoti starptautiskās konferencēs (10 abstrakti). (2.2. apakšprojekts) Aizstāvēts 1 promocijas darbs: Dr. Pharm. M. Makrečka-Kūka. <i>Jauna kardioprotektīva savienojuma metil-GBB atklāšana: farmakoloģiska pieeja acil-karnitīnu samazināšanai</i>. RSU Farmācijas fakultāte. http://www.rsu.lv/eng/images/Documents/Doctoral_theses/MMakrečka_Kuka_summary.pdf
9. Veikt zāļu intervences pētījumu ar mērķi iegūt klīniskos datus un bioloģiskos paraugus, lai noskaidrotu metformīna ietekmi uz izmaiņām epigēnētiskajā, gēnu ekspresijas un zarnu mikrofloras profilā.	Kopumā ir veikts klīniskais pētījums iesaistot 22 veselus brīvprātīgos bez T2D un 8 T2D pacientus. Iegūti nepieciešamie bioķīmiskie un metformīna blakņu un aktivitātes rādītāji, kā arī augstas kvalitātes bioloģiskais materiāls no vairākiem laika punktiem (tai skaitā DNS un RNS) epigēnētikas, gēnu ekspresijas un zarnu mikrobioma pētījumiem.

10. Turpināt prospektīvu klīnisku pētījumu veikšanu, iesaistot 2. tipa diabēta pacientus, ar mērķi noskaidrot ar farmakovilgences saistītus biomarķierus.	Palielināta iepriekš uzsākto OPTIMED un RetroOPTIMED pētījumu grupa kopā iesaistot 532 T2D pacientus. Turpināti longitudinālie grupas novērojumi reģistrējot T2D terapijas izmaiņas un tās efektivitāti, iegūti klīniskie un antropometriskie dati, kā arī bioloģiskie paraugi ģenētiskajiem un epigenētiskajiem pētījumiem. Izveidots paraugkopas pārskats -1 Žurnālā Pharmacogenet Genomic (IF=3.48) iesniegts raksts: L.Zaharenko, I.Kalnina, K.Geldnere, I.Konrade, S.Grinberga, J.Židzik, M.Javorský, A.Lejnieks, L.Nikitina-Zake, D.Fridmanis, I.Vaivade, R.Peculis, I.Radovica-Spalvina, D.Hartmane, O.Pugovics, I.Tkáč, V. Pīrāgs and J.Klovins "Polymorphisms in the intergenic region between metformin transporter OCT2 and OCT3 genes are associated with short-term response to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus patients" Aizstāvēts 1 promocijas darbs: Dr. biol. Linda Zaharenko „Pharmacogenetics of efficiency and tolerance of peroral antidiabetic drug metformin”
11. Izstrādāt metodiku uz 16S RNS sekvenēšanas bāzētu zarnu mikrofloras profilēšanai un izmatot to, lai noskaidrotu metformīna radītās mikrofloras izmaiņas.	Izstrādāta un validēta uz 16S rRNS sekvenēšanas bāzēta metodika zarnu mikrofloras profilēšanai. Papildus izstrādāta metode arī zarnu mikrofloras metagenoma analīzei. Metode pielietota pilotprojekta ietvaros nosakot mikrobioma izmaiņas 8 veseliem indivīdiem pirms un pēc 1 nedēļu ilgas metformīna (1700 mg/d) lietošanas. Izstrādāta metodika -1
12. Veikt NGS bāzētu gēnu ekspresijas analīzes pilotprojektu noskaidrojot metformīna izraisītās izmaiņas mRNS līmenī.	Veikts pilotprojekts 4 veseliem pētījuma dalībniekiem nosakot mRNS līmeņa izmaiņas leukocītos pirms un pēc 1 nedēļu ilgas metformīna (1700 mg/d) lietošanas. Izstrādāta metodika, veikta datu analīze un sagatavots pārskats -1 Papildus šiem pašiem dalībniekiem atbilstošajos laika punktos veikta DNS metilēšanas analīze leukocītos. Veikta datu analīze un sagatavots pārskats-1.

13. Izstrādāt sintēžu shēmas un sintezēt purīnoceptoru, hidroksikarbonskābju un īso ķēžu brīvo taukskābju receptoru potenciālos ligandus to aktivitātes izvērtēšanai. Ar nolūku iegūt aktīvākus un selektīvākus HCA2 receptora agonistus 2-(3-irilpropānamido)-cikloheks-1-ēnkarbonskābes atvasinājumu rindā, dizainēt un sintezēt jaunus savienojumus, izmantojot bioaktīvās molekulas rigidifikācijas koncepciju	Sintezēti heksahidrohinolīna-3-karbonskābes oligoglikolātu aza-, tioanalogi un amīdi kā GPR41 un GPR42 un niacīna receptoru ligandi. Iegūti jauni HCA2 receptora ligandi, kas satur konjugētu divkāršo un trīskāršo saiti.
14. Uzsākt veidot pacientu grupu, kas tiks izmantota, lai izvērtētu TMAO un acilkarnitīnu koncentrācijas saistību ar uzturu, aterosklerozi un statīnu terapiju.	Izveidotas divas pacientu grupas: (i) šķērsriezuma tipa paraugs ar augsta kardiovaskulārā riska pacientiem (2. posmā iekļauti 96 pacienti), kam tiks analizēta insulīna rezistences un metabolsikā sindroma saistība ar TMAO un acilkarnitīniem; (ii) prospektīvs kohorts ar pacientiem, kam indicēta statīnu terapija (pašlaik 19 pacientiem ir vismaz viena mēneša novērojuma dati). Visiem pacientiem tiek reģistrēta detalizēta informācija par kardiovaskulārajām slimībām, riska faktoriem, terapijām un dzīvesveidu. (sadarbībā ar 2.2 un 2.4. projektiem)

3. Projekta Nr. 2 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

2.1. apakšprojekts

No tipiskiem zarnas mikrofloras pārstāvjiem *Klebsiella pneumoniae* un *Providencia retgerii* uz *E. coli* pārnesti un ekspresēti karnitīna oksigenāzes CntA un CntB gēni, kā arī holīna liāzes CutC un CutD gēni. Uzproducētajiem CntA-CntB un CutC-CutD proteīniem tika apstiprināta, attiecīgi karnitīna oksigenāzes un holīna liāzes aktivitāte. *Klebsiella pneumoniae* holīna liāzes CutC komponentei tikai noteiktas divas kristālstruktūras – gan brīvam enzīmam, gan tā kompleksam ar holīnu, rezultāti ir publicēti starptautiskā izdevumā un prezentēti konferencē. Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, ir identificēt vairāki potenciāli mazmolekulārie CutC inhibitori, ar kuriem tiek veikti kokristalizācijas eksperimenti.

Providencia retgerii karnitīna oksigenāzes CntA komponente ir uzproducēta un attīrta, kā arī ir iegūti kristāli gan brīvam enzīmam, gan tā kompleksam ar karnitīnu. Difrakcijas datus no kristāliem ir paredzēts savākt tuvākajā laikā.

2.2. , 2.4. un 2.5. apakšprojekts

Sadarbībā ar 2.4. un 2.5. apakšprojektu zinātniekiem veikts pētījums, pierādot, ka pacientu vecums, diabēta statuss un ĶMI ir saistīts ar paaugstinātiem TMAO līmeņiem asins plazmā. Šie rezultāti pamato hipotēzi par TMAO kā kardiometabolo risku marķieri. Plānots turpināt pētīt TMAO bioķīmiskos mehānismus mitohondriju līmenī, lai detalizēti raksturotu signālceļus, kas saista šo metabolītu ar kardiovaskulāro risku un diabēta statusa

pasliktināšanos. Par pētījumu rezultātiem sagatavots publikācijas manuskripts, kas pieņemts publicēšanai SCI izdevumā, kā arī ziņojums starptautiskā konferencē.

Apkopoti dati par farmakoloģiskām acilkarnitīnu samazināšanas iespējām, izmantojot meldoniju, kas ir pazīstams kā L-karnitīna transporta un biosintēzes inhibitors. Materiāli apkopoti un apskatraksts pieņemts publicēšanai SCI izdevumā. Eksperimentālajos pētījumos pierādīts, ka acilkarnitīnu līmeņa samazināšana ļauj uzlabot kardiovaskulāro veselību un stimulē glikozes metabolismu. Pētījumi veikti sirds infarkta, aterosklerozes un diabēta eksperimentālajos modeļos, kā arī izmantojot izolētus mitohondrijus un mikroorganismus. Eksperimentālā darba rezultāti ziņoti starptautiskās konferencēs (10 abstrakti) un par šo tēmu aizstāvēts viens promocijas darbs. Par iegūtajiem rezultātiem tiek sagatavoti publikāciju manuskripti.

Izstrādāta bioanalītiskā metode vienlaicīgai TMAO, karnitīna un γ -butirobetaīna satura noteikšanai cilvēka asins plazmā. Analīzes ilgums (6min) ir piemērots liela paraugu skaita apstrādei. **Materiāli apkopoti SCI publikācijā.** Metode tiek izmantota farmakoloģisko pētījumu atbalstam.

+

2.3. apakšprojekts

Projekta veikšanai bija nepieciešams stabils TMLH paraugs. Ir zināms, ka TMLH molekulas dimērs nav stabils, tādēļ tika veikta TMLH ekspresiju *E. Coli* šūnās himēra proteīna veidā – kompleksā ar maltozi saistošo proteīnu (MBP – maltose binding protein). Uzsintezētais proteīns attīrīts hromatogrāfiski uz MBPTrap™ un Superdex™ 200pg kolonnām.

Iegūtais proteīns izmantots proteīna-ligandu saistības noteikšanai ar virsmas plazmona rezonanses (SPR – Surface Plasmon Resonance) metodi. Lai veiktu ligandu skrīningu, bija nepieciešams atstrādāt metodikas TMLH imobilizēšanai uz sensor-čipa virsmas.

2. projekta posmā tika izmēģinātas divas imobilizācijas metodes:

1) kovalentā piesaistīšana, izmantojot pirmējās amīnu grupas un standarta CM5 sensor-čipus – t.s. “amine coupling”;

MBP-TMLH gadījumā amīnu piesaistīšanās metode bija neveiksmīga, jo to jāveic pie zema pH. Imobilizētais proteīns bija neaktīvs un SPR eksperimentos neuzrādīja saistības efektu pat ar visaktīvākajiem testa savienojumiem.

2) Nekovalentā piesaistīšana, lietojot afinitātes NTA/Ni(II) sensor-čipus. Šeit izmanto proteīna His-tag sekvenci, kas koordinējas ar Ni(II) joniem.

NTA-Ni(II) metode ir daudz saudzīgāka pret proteīnu. Turklāt pirms katra saistības eksperimenta virsmu nomazgā un pārklāj ar jaunu proteīna slāni. Metode skaitās daudz labāka jūtīgu, mazstabilu proteīnu gadījumos. Trūkums ir salīdzinoši vāja Ni(II) – His-tag afinitāte, kuras dēļ brīžiem var novērot bāzes līnijas novirzi. Tāpat Ni(II) joni negatīvi ietekmē enzīma aktivitāti. Tika mēģināts aizvietot Ni(II) jonus ar Zn(II) joniem, kas ir paša enzīma kofaktors, bet šajā gadījuma saistība ar His-tag bija vēl vājāka, kas dramatiski pasliktināja eksperimentus. To pašu varēja novērot arī kalorimetriskās titrēšanas eksperimentos.

Veiktajos eksperimentos novērota diezgan lielu bāzes līnijas novirzīšanās (10-15%), kas apgrūtina rezultātu analīzi. Ar SPR izdevās notestēt trimetillizīnu (TML) un dažus OSI sintezētus TML analogus, kurus pārbaudījām trijās dažādās koncentrācijās: 100, 200 un 400 μ M. No iegūtiem datiem iespējams atšķirt aktīvus savienojumus no neaktīviem, bet nav iespējams spriest par relatīvo saistības stiprumu un nevar aprēķināt disociācijas konstanšu vērtības. Bez tam novēro, ka enzīms SPR aparātā pie 25oC pēc laika sāk būtiski zaudēt aktivitāti, un beigu rezultāti varētu būt aplami.

Turpmākajos eksperimentos plānots atkārtot SPR, piesaistot TMLH uz NTA/Ni(II)

afinitātes čipiem, skrīnējot ligandus mazās porcijās, pēc iespējas samazinot laiku, kurā proteīns atrodas pie 25°C. Vēl pastāv iespēja iegādāties sensor-čipus, kas spētu selektīvi piesaistīt MBP proteīnu (pēc analogijas ar MBPTrap kolonnu), kā arī mēģināt aizvietot MBP proteīnu ar kādu citu, kas varētu uzlabot stabilitāti un šķīdību.

Atskaites periodā veikti MBP-TMLH enzimatiskās reakcijas pētījumi, kā arī īstenoti triju veidu saistības KMR eksperimenti: T1ρ, waterLOGSY un STD. Kā potenciālie inhibitori izmantoti TML analogi, kas sintezēti Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Enzimātiskai reakcijai noteikts optimālais parauga sastāvs un izstrādāta metode enzimatiskās reakcijas produktu detektēšanai ar KMR. Noskaidrots, ka no izanalizētiem savienojumiem kā alternatīvie substrāti darbojas visi TML tuvie analogi, bet to konversijas pakāpes ir stipri zemākas un nepārsniedz 30-40 %. Turklāt eksperimentos nepieciešams izmantot 2-4 reizes vairāk enzīma. Izdevās noskaidrot, ka vairumā gadījumu veidojas pareizās hirālītes β-hidroksi- produkts.

Kopumā no iegūtiem rezultātiem secināms, ka nepiesātināto saišu ievadīšana molekulā nav labvēlīga enzimatiskajai reakcijai. Savienojumu modifikācija vidējā γ-ε ķēdē arī ne visai labi iespaido oksidēšanās procesu. Visticamāk veidojas stēriski traucējumi un savienojumi nespēj ieņemt saistībai nepieciešamo enerģētiski izdevīgāko konformāciju. Ievadot akceptoras grupas pie α-amino grupas, enzimatiskā reakcija nenotiek. Varētu domāt, ka sekmīgai reakcijai nepieciešams saglabāt pozitīvi lādētu un stēriski neapgrūtinātu α-amino grupu. Savukārt, savienojumi ar aizvietotāju modifikācijām pie kvaternizētā slāpekļa atoma ir daudz labvēlīgāki enzimatiskajai reakcijai nekā pārējās TML modifikācijas. Taču šīs hipotēzes pārbaudei būt nepieciešams veikt vēl eksperimentus ar dažāda garuma un tilpuma aizvietotājiem n-Bu vietā.

Trijos saistības KMR eksperimentos izanalizēti visi savienojumi, kas enzimatiskā reakcijā uzrādīja pozitīvus rezultātus. Vislielāko efektu visos eksperimentos novēro uz (CH₃)₃N⁺ signāliem. Vēl divu signālu grupas, kas uzrāda saistības efektu ~60% gadījumos, ir β un δ grupu signāli. Šie rezultāti nav tik viennozīmīgi, jo pārējie dati liecina par γ-ε ķēdes paaugstinātu kustīgumu. Kopumā tas noved pie triviāla secinājuma, ka divi noteicošie farmakofori TMLH-ligandu saistības novērošanai ir pozitīvi lādēta kvaternizēta slāpekļa grupa un α-aminoskābes grupa. Mūsu saistības eksperimentos TMLH inhibitoru aktivitātes, tāpat kā agrāk pētītā GBBH gadījumā, nekorelē ar farmakologu datiem.

Atskaites periodā veiktas divu metāloenzīmu – γ-butirotetaina hidroksilāzes (GBBH) un ε-trimetilizīna hidroksilāzes (TMLH) datorsimulācijas.

Molekulārās dinamikas simulācijas veiktas GROMACS programmā ar GPU paātrinājumu izmantojot CHARMM36 spēku lauku.

Galvenais pētījumu mērķis bija iegūt ticamu TMLH telpiskā dimēra struktūru, jo nav izdevies pagaidām iegūt rentgenstruktūru eksperimentāli. Ir izmēģinātas 2 metodes:

- a) pilna TMLH homologa veidošana balstoties uz GBBH PDB datu bāzē publicēto kristālisko struktūru 3o2g.pdb (sekvenču sakritība 28%);
- b) daļēja homologa izveide, mutējot GBBH struktūrā 5 aminoskābes, kas atrodas liganda un kofaktora pirmajā koordinācijas sfērā.

GBBH un TMLH sekvenču sakritība ir pārāk zema, lai izveidoto modeli varētu uzreiz izmantot tālākiem pētījumiem. Veiktas molekulārās dinamikas sērijas, lai noņemtu stēriskos traucējumus un pārbaudītu TMLH homologiskā modeļa stabilitāti. Parametri MD simulācijai sākotnēji testēti, izmantojot GBBH struktūras. Izskatās, ka TMLH modelis, kas ģenerēts ar standarta Swiss-MODEL programmas palīdzību, ir samērā nestabils un dinamikas laikā izmainās par ~ 6.0 Å. Vislielākās izmaiņas novērojamas dimerizācijas virsmā un aktīvā centra rajonā: monomēri sāk attālināties viens no otra, kā arī atveras viena no cilpām, kas aptver aktīvo centru. Kopumā novēro, ka ligands tiecas iziet no aktīvās

kabatas.

Ģenerēts GBBH pieckārtīgais mutants (5xGBBH) ar nolūku modificēt tikai enzīma aktīvo centru, pieskaņojot to TMLH sekvencai, jo abi proteīni ir ļoti līdzīgi aktīvā centra rajonā. Nepieciešamas tikai piecas mutācijas, lai atveidotu TMLH aktīvo centru. Iegūto mutantu pašreiz izmantojam jaunām MD simulācijām. Šī struktūra uzvedas tikpat stabili kā dabiskais GBBH, t.i., nenovēro dimēra disociāciju. Tomēr, kā to var sagaidīt, simulācijas laikā novēro kustīgās cilpas (197-198) atvēršanos, kas sekmē aktīvā centra tilpuma palielināšanos abos monomēros, un ϵ -trimetillizīna (TML) atsaistīšanos, gan tikai vienā no monomēriem.

Kopumā pagaidām var secināt, ka daļējais homoloģiskais modelis ir stabilāks un ar to ir cerības iegūt ticamāku TMLH aktīvā centra modeli, kuru tālāk plānots izmantot molekulāram dokingam *in silico*, kā arī to uzsintezēt, lai pārbaudītu teorētiskos rezultātus. Cerams, ka šis mutants būs šķīstošs un pietiekami stabils, lai varētu izmantot eksperimentālās metodes.

2.4 apakšprojekts (ietverts 2.2. apakšprojekta sadaļā)

2.5.apakšprojekts (papildus 2.2.apakšprojekta sadaļā minētajam)

Pirmajā posmā tika izveidotas divas pacientu grupas: (i) šķērsriezuma tipa paraugs ar augsta kardiovaskulārā riska pacientiem (2. posmā iekļauti 96 pacienti), kam tiks analizēta insulīna rezistences un metabolā sindroma saistība ar TMAO un acilkarnitīniem; (ii) prospektīvs kohorts ar pacientiem, kam indicēta statīnu terapija (pašlaik 19 pacientiem ir vismaz viena mēneša novērojuma dati). Visiem pacientiem tiek reģistrēta detalizēta informācija par kardiovaskulārajām slimībām, riska faktoriem, terapijām un dzīvesveidu. (sadarbībā ar 2.2 un 2.4. projektiem). Otrajā posmā divās pacientu grupās ir iekļauti jau 115 indivīdi, kuru dati tiks izmantoti TMAO un acilkarnitīnu līmeņus determinējošo faktoru analīzei. Interpretējot šķērsriezuma parauga pirmo 68 pacientu datus, sadarbībā ar 2.2. un 2.4. apakšprojektiem ir konstatēta tendence uz zemāku TMAO pacientiem ar metabolo sindromu, kas apstiprina nepieciešamību turpināt veidot un analizēt lielāku pacientu grupu

2-6 apakšprojekts.

Ar mērķi atrast jaunus efektīvākus hidroksikarbonskābes receptora HCA2 ligandus, izvērsti pētījumi tādu 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābju atvasinājumu iegūšanai, kuri to aromātiskās un cikloheksēna daļas savienojošā linkerī satur rotāciju ierobežojošus elementus. Izstrādātas sintēzes metodes konjugētu divkāāršo un trīskāāršo saiti saturošu un minētajai koncepcijai atbilstošu savienojumu sintēzei. Izmantojot iegūtās struktūras-aktivitātes likumsakarības, mērķtiecīgi sintezēti savienojumi, kuri darbojas kā HCA2 receptoru agonisti nanomolāru efektīvo koncentrāciju līmenī.

Ir izstrādātas sintēžu shēmas un metodes GPR41 un GPR43 un niacīna receptoru ligandu iegūšanai. Sintezēta rinda 4-furilheksahidrohinolīna tipa savienojumu un to analogi, t.sk. heksahidrohinolīn-3-karbonskābju amīdi, kuri satur biogēnu oligoglikolātu, tiooligoglikolātu un amīdu grupējumus. Savienojumi dizainēti vadoties no dažu iepriekš zināmo aktīvo vielu struktūrelementu klātbūtnes.

Nākamā projekta posmā plānots radīt aktīvāko ligandu hidrofilus (ūdenī šķīstošus) un lipofilus analogus ar mērķi iegūt vēl aktīvākus ligandus. Veidot jaunas struktūras uz heksahidrohinolīna bāzes, izmantojot dipeptīdu (glicil-glicīna) un tripeptīdu(glicil-glicil-glicīna) struktūras.

2.7. apakšprojekts

Pētot 1,4-dihidropiridīnu grupas savienojumu ietekmi uz dažādu NO sintāžu aktivitātēm, tika izmantotas biotehnoloģiski iegūtas NO sintāzes – inducējamā NO sintāze un neironālā NO sintāze. Enzīmu aktivitāti vērtēja pēc NADPH patēriņa. Konstatēts, ka

jaunsintezētais savienojums AV-153 un etaftorons nedaudz stimulē enzīmu aktivitāti, bet fenoflorons samazina to par 20%.

Izpētot 1,4-dihidropiridīnu grupas savienojumu ietekmi uz ksantīnoksīdāzes aktivitāti, *in vitro* sistēmā tika mērīta ksantīnoksīdāzes spēja ģenerēt superoksīda. Pierādīts, ka etaftorons, fenoflorons un AV-153 neietekmē fermenta aktivitāti. Izmantojot vienas šūnas DNS elektroforēzes metodi (komētu metodi), pierādīts, ka AV-153 pasargā HeLa šūnas no peroksinitrīta izraisītajiem bojājumiem, cerebrokrasts efektīvi samazina DNS pārrāvumu līmeni, ievadot gan pirms peroksinitrīta iedarbības, gan vienlaicīgi ar to. Etaftorons ir mazāk efektīvs un spēj pasargāt šūnas no bojājumiem tikai, ievadot vienlaicīgi ar peroksinitrītu.

Noteikta *iNOS*, *eNOS*, *PARP1*, *XOR*, *H2AX* gēnu ekspresija nierēs streptozotocīna diabēta žurku modelī, izmantojot reālā laika PCR reakciju un izpētīta OSI radītu ūdenī šķīstošu 1,4-dihidropiridīnu iedarbība uz šo gēnu ekspresiju. Rezultāti liecina, ka attīstoties diabētam žurku nierēs pastiprinās inducējamās NO sintāzes (*iNOS*) gēna ekspresijas līmenis, bet endoteliālās NO (*eNOS*) sintāzes gēna ekspresija samazinās. DNS reparācijas marķiera poli-(ADP)-ribozes polimerāzes (*PARP1*) gēna ekspresija nemainās, tāpat nemainās histona γ *H2AX* (DNS dubultpārrāvumu marķieris un ksantīna oksidoreduktāzes (*XOR*) gēnu ekspresijas līmenis. Vairāku 1,4-dihidropiridīna rindas savienojumu (AV-153, J-9-125, etkarbatons un glutapirons) ievadīšana kontroles dzīvniekiem pastiprina *iNOS* gēna ekspresiju nierēs, līdzīgu efektu cukura diabēta apstākļos izsauc AV-153, etkarbatons, metkarbatons un glutapirons. Neviena no pētītajām vielām nemaina *eNOS* gēna ekspresiju kontroles dzīvniekiem, toties diabēta modelī šī gēna ekspresiju pastiprina metkarbatons, etkarbatons un AV-153. Glutapirons un AV-153 paaugstina γ *H2AX* ekspresijas līmeni diabētisko žurku nierēs. Visas pētītās vielas, īpaši glutapirons, pastiprināja *PARP1* gēna ekspresiju intaktu dzīvnieku nierēs, līdzīgu efektu novēro arī diabētiskiem dzīvniekiem, to izraisa visi 1,4-DHP izņemot etkarbatonu. Ksantīna oksidoreduktāzes (*XOR*) ekspresiju intaktiem dzīvniekiem pastiprināja arī visa 1,4-DHP grupa, diabētiskiem dzīvniekiem līdzīgu, bet specifisku efektu izsauc AV-153, J-9-125 un metkarbatons. Tādējādi metkarbatons, AV-153 un etkarbatons normalizē *eNOS* ekspresiju diabētisko žurku nierēs. Šķiet, ka 1,4-DHP mobilizē DNS reparācijas sistēmas. Pierādīts, ka AV-153 samazina DNS pārrāvumu līmeni šūnās ar transfektētu proapoptisku Dux4 proteīnu. Publikācija: E. Leonova, J. Sokolovska, J.-L. Boucher, S. Isajevs, E. Rostoka, L. Baumanē, T. Sjakste, N. Sjakste New 1,4-dihydropyridines down-regulate nitric oxide in animals with streptozotocin induced diabetes mellitus and protect DNA against peroxynitrite action. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2016, in press. Sagatavošanā: K. Ošiņa, E. Rostoka, S. Isajevs, J. Sokolovska, T. Sjakste, N. Sjakste Effects of an antimutagenic 1,4-dihydropyridine AV-153 on expression of NO synthases and DNA repair-related enzymes in kidneys of rats with streptozotocin model of diabetes mellitus. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*

2.8 un 2.9 apakšprojekti

Apakšprojekta ietvaros OPTIMED un RetroOPTIMED T2D pacientu paraugkopā (n=532 dalībnieki) tika turpināts T2D klīniskais novērojums izvērtējot nozīmētās terapijas efektivitāti ilgākā laika posmā. Ievākts bioloģiskais materiāls, iegūstot DNS, leukocītu, seruma un plazmas paraugus pētījumiem, ka arī apkopota apjomīga klīniska informācija un veikti antropometriskie mērījumi. Veikta iesaistīto dalībnieku ģenētiskā analīze.

Lai analizētu zarnu mikrofloras, gēnu ekspresijas un DNS metilēšanas profila izmaiņas, kas rodas metformīna lietošanas ietekmē, klīniskajā pētījumā tika iesaistīti 22 veseli indivīdi un 8 pacienti ar T2D. No pētījuma dalībniekiem, kas lietoja ~1700 mg metformīna dienā 1

nedēļu, tika iegūti asins un mikrobioma paraugi pirms metformīna lietošanas, pirmajā dienā, kā arī pēc 1 nedēļas. No paraugiem iegūti bioķīmiskie dati, izdalīta DNS, RNS epiģenētisko un gēnu ekspresijas izmaiņu, kā arī mikrofloras molekulārajai analīzei.

Pilotprojekta ietvaros 8 veseliem indivīdiem veicot uz 16S rRNS nākošās paaudzes sekvenēšanas bāzētu zarnu mikrofloras profilēšanu atklāts, ka nedēļu ilga metformīna terapija statistiski būtiski samazina indivīdu zarnu mikrobioma iekšējo daudzveidību. Tāpat vienlaicīgi ar iekšējās daudzveidības samazināšanos tika novērots statistiski būtisks īpatsvara pieaugums vairākām oportūnistiski patogēnām baktēriju grupām, kas izskaidrotu ar metformīna lietošanu saistīto gastrointestinālo blakņu rašanos. Veicot paraugu taksonomisko vienību kompozīcijas izmaiņu analīzi, tika noskaidrots, ka metformīna lietošanas ietekmē statistiski būtiski pieaug *Firmicutes* tipa īpatsvars, samazinās *Negativicutes* klases īpatsvars, kā arī samazinās neklasificētas ģints (*Ruminococcaceae* dzimta) īpatsvars. Paralēli ir izstrādāta metodika zarnu mikrofloras metagenoma analīzei, kas raksturo mikroorganismu bioķīmisko procesu izmaiņas metformīna ietekmē atklājot statistiski būtiskas izmaiņas vairākos baktēriju metabolajos ceļos, kā arī gēnu saimju pārstāvniecībā. Iegūtie dati ir analizēti un apkopoti pārskata veidā. Turpmāk tiek plānots būtiski palielināt pētījuma grupu, veicot analīzi vismaz 30 cilvēku lielā paraugkopā.

Pilotprojekta ietvaros uzsākta arī metformīna lietošanas ietekmē izraisīto DNS metilēšanas izmaiņu un mRNS ekspresijas izmaiņu analīze (pirms terapijas, pēc vienas devas un pēc 7 dienu ilgas terapijas). Pētījums ir ļāvis pirmo reizi parādīt, ka metformīns būtiski izmaina gēnu ekspresiju un metilēšanas profilu baltajās asinīs šūnās. Metilēšanas analīzes pirmie rezultāti rāda, ka metformīna lietošanas ietekmē izmainās metilēšana gan gēnos, kuru produkti saistīti ar zāļu dažādu medikamentu un jonu transportu organismā, gan ar mitohondriālajiem procesiem un onkoģenēzi. Iegūtie rezultāti var kalpot jaunu metformīna efektivitātes marķieri izveidei, kā arī atklāt metformīna molekulāros mērķus, kas līdz šim nav pilnībā noskaidroti, dodot iespēju identificēt jaunus zāļu mērķus.

4. Projekta Nr. 2 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 2.1		Projekts Nr. 2.2		Projekts Nr. 2.3		Projekts Nr. 2.4		Projekts Nr. 2.5	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	1 034 165	285 327	266950	14046	14046	42403	42403	15788	15788	7629	7629	4553	4553
1000	Atlīdzība	675 044	189 789	167449	10199	11727	35718	25051	12174	12452	4909	4909	4101	4099
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	319 634	91 538	94901	3847	2214	6685	17352	3614	3336	2720	2720	452	454
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	14 204	4404	3500	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2200	Pakalpojumi	135 025	38 144	45903	2106	1701	3855	17352	1435	3336	761	761	452	454
5000	Pamatkapitāl a veidošana	39 487	4 000	4600	0	105	0	0	0	0	0	0	0	0

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 2.6		Projekts Nr. 2.7		Projekts Nr. 2.8		Projekts Nr. 2.9	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	1 034 165	285 327	266950	24825	24825	13909	13909	111458	111458	32339	32339
1000	Atlīdzība	675 044	189 789	167449	20812	20332	5832	4409	57420	72983	16284	18138
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	319 634	91 538	94901	4013	3899	8077	9500	51438	37729	14055	14201
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	14 204	4404	3500	0	0,00	0	0	3000	2139	0	839
2200	Pakalpojumi	135 025	38 144	45903	2257	0,00	1264	0	20718	13167	13055	7984
5000	Pamatkapitāla veidošana	39 487	4 000	4600	0	594,00	0	0	2600	746	2000	0

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 2 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	8	1	3	
Oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS (SNIP≤1) skaits	11	3	2	
Specializētajās datu bāzēs (PubMed, CAPLUS) publicēšanai pieņemti zinātniski raksti	2			
Konferences ziņojums (tēzes)	16	4	14	
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	3	1	1	
maģistra darbu skaits	3	1	2	
3. Prospektīvs 2TD pacientu klīniskais pētījums 300 pacientiem	1			
4. Pārskats par iesaistīto pacientu antropometriskajiem mērījumiem un klīniski nozīmīgākajiem terapijas parametriem	4	1		
5. Ģenētiskā un metabolītu profila analīze klīniski stratificētās 2TD pacientu grupās (>15 SNP un metabolītu analīze) atkarībā no	1			

pētījuma vajadzībām				
6. Sagatavoti metodiku apraksti un gēnu testi	5	1		
7. Izveidoti personalizētās terapijas algoritmi	5	1		
8. Identificētu un vismaz 15 pacientu grupā verificētu biomarkieru komplekts	1			
9. Jaunsintezētu un raksturotu ligandu komplekts	1			
Programmas popularizēšanas rezultātīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences	16	4	11	
semināri	4	1		
rīkoti semināri	1	1		
populārzinātniskas publikācijas	3	1		
izstādes				
2. Zinātnieku nakts pasākumi, kuros būs pieejama informācija par VPP pētījumiem	4	1		
Tautsaimnieciskie rezultātīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai				
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				

1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības	500 000	125 000		
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	1		3	
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	1			
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)				

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

6. Projekta Nr. 2 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
Iegūtais materiāls ļauj prognozēt, ka zinātniskie mērķi tiks sasniegti.	
Iespējas	Draudi
Veicināt sadarbību dažādu zinātnieku grupu starpā.	Finansējuma samazinājums neļauj plānot eksperimentālo darbu ilgtermiņā.

Ziņojumi starptautiskās konferencēs:

TMAO pētījumi

1. Konrade I, Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Liepins E. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.116.
2. G. Kalniņš. Structure and function of bacterial trimethylamine producing enzymes. DrugDiscovery conference, 27-29 August 2015, Riga, Latvia.

Acilkarnitīnu pētījumi

3. Kūka J, Liepiņš E, Makrečka-Kūka M, Liepiņš J, Dambrova M. Suppression of intestinal microbiota dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting the microbial degradation of L-carnitine. *The 1st Baltic Conference Immunological modelling: theory and practice*. Riga, Latvia, May 13-15, **2015**, Abstracts P. 78-79.
4. Kūka J, Makrečka-Kūka M, Cīrule H, Grīnberga S, Dambrova M, Liepins E. The comparative anti-infarction activity of selective L-carnitine transport and biosynthesis inhibitors. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.54 (OP34).
5. Makrečka-Kūka M, Volska K, Kūka J, Dambrova M, Liepins E. Acylcarnitines in mitochondrial bioenergetics. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.46 (OP26).
6. Vilskersts R, Kuka J, Makrečka-Kuka M, Volska K, Makarova E, Liepins E, Dambrova M. Attenuation of atherosclerosis development by targeting acylcarnitine pools. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.37 (OP17).
7. Makarova E, Cīrule H, Svalbe B, Volska K, Vilskersts R, Kuka J, Liepins E, Dambrova M. Experimental models for novel anti-diabetic and anti-obesity drug testing. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.120.
8. Volska K, Makrečka-Kuka M, Makarova E, Svalbe B, Sevostjanovs E, Liepins E, Dambrova M. Decreased acylcarnitine content and increased physical activity improve insulin sensitivity in db/db mice. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.160.
9. Vilskersts R, Kuka J, Liepins E, Dambrova M. Experimental models for the development of new cardiovascular drugs. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.158.
10. Liepins E. Long chain acylcarnitines: new target for treatment of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.36 (OP16).
11. Antone U, Makrečka-Kuka M, Sevostjanovs E, Dambrova M, Liepins E. Plasma and tissue acylcarnitine profile in fed and fasting rats. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.86.
12. Dambrova M, Makrečka-Kuka M, Volska K, Sevostjanovs E, Konrade I, Liepinsh E. Acyl-carnitines induce insulin resistance in high fat diet-fed and diabetic db/db mice. *The 51st European Association of Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting*, Stockholm, Sweden September 14-18. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/acyl-carnitines-induce-insulin-resistance-in-high-fat-diet-fed-and-diabetic-db-db-mice--2>

Metformīna farmakoģenētika

13. Linda Zaharenko, Ilze Konrade, Aivars Lejnieks, Valdis Pirags, Dace Hartmane, Solveiga Grinberga, Osvalds Pugovics, Ilze Radovica-Spalvina, Raitis Peculis, Janis Klovins. Pharmacogenetics of metformin monotherapy. Drug Discovery conference, Riga, Latvia, August 27-29, 2015. Abstracts, P.82.
14. Janis Klovins. Pharmacogenomics of metformin and its interplay with gut microbiome. VI Baltic Genetics Congress, Tartu, Estonia, September 30 – October 3, 2015.

Konferenču tēzes:

Raksti:

1. Kalnins G, Kuka J, Grinberga S, Makrecka-Kuka M, Liepinsh E, Dambrova M, Tars K. Structure and Function of CutC Choline Lyase from Human Microbiota Bacterium *Klebsiella pneumoniae*. *J Biol Chem.* (2015); 290(35):21732-40. (2.1, 2.2) SNIP = 1.15

Raksti (pieņemti publicēšanai)

1. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Erglis A, Liepinsh E. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2016**. DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0035-1569330](http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1569330) (2.2, 2.4., 2.5.)

2. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res.* **2016** doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019 (2.2.)

3. E. Leonova, J. Sokolovska, J.-L. Boucher, S. Isajevs, E. Rostoka, L. Baumanė, T. Sjakste, N. Sjakste New 1,4-dihydropyridines down-regulate nitric oxide in animals with streptozotocin induced diabetes mellitus and protect DNA against peroxynitrite action. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2016, in press. (2.7)

4. Vēlena A.; Zarkovic N.; Gall-Troselj K.; Bisenieks E.; Krauze A.; Poikans J.; Duburs G. 1,4-Dihydropyridine Derivatives – Dihydropyridine Analogues: Model Compounds Targeting Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, in press (2.6)

Pieņemtas tēzes

1. LU 74. Zinātniskajā konferencē: Latkovskis G, Bondare L, Mažule M, Konrāde I, Makarova E, Hartmane D, Strēle I, Dambrova M. Trimetilamonija oksīda līmenis pacientiem ar metabolisko sindromu. (2.2., 2.4., 2.5. apakšprojekti)
2. LU 74. Zinātniskajā konferencē: Linda Zaharenko, Ineta Kalnina, Kristīne Geldnere, Ilze Konrade, Solveiga Grinberga, Jozef Židzik, Martin Javorský, Aivars Lejnieks, Liene Nikitina-Zake, Davids Fridmanis, Iveta Vaivade, Raitis Peculis, Ilze Radovica-Spalvina, Dace Hartmane, Osvalds Pugovics, Ivan Tkáč, Valdis Pīrāgs and Janis Klovins. Polymorphisms nearby *SLC22A2* and *SLC22A3* are associated with the efficiency of metformin monotherapy (2.4.,2.9.)

Sagatavoti un iesniegtie raksti:

1. K. Ošiņa, E. Rostoka, S. Isajevs, J. Sokolovska, T. Sjakste, N. Sjakste Effects of an antimutagenic 1,4-dihydropyridine AV-153 on expression of NO synthases and DNA repair-related enzymes in kidneys of rats with streptozotocin model of diabetes mellitus. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* (2.7)
2. L.Zaharenko, I.Kalnina, K.Geldnere, I.Konrade, S.Grinberga, J.Židzik, M.Javorský, A.Lejnieks, L.Nikitina-Zake, D.Fridmanis, I.Vaivade, R.Peculis, I.Radovica-Spalvina, D.Hartmane, O.Pugovics, I.Tkáč, V. Pīrāgs and J.Klovins "Polymorphisms in the intergenic region between metformin transporter OCT2 and OCT3 genes are associated with short-term response to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus patients" (2.4., 2.9)

Iesniegti patenti

1. Vīgante B.; Brūvere I.; Bisenieks E.; Mandrika I.; Petrovska R.; Kloviņš J.; Poikāns J.; Uldriķis J.; Duburs G. 5-(4-hlorbutil)-pirano[2,3-D]pirimidīn-2,4,7(3H)trions un 5-alkil-2-tiokso-1H-pirano[2,3-D]pirimidīn-4,7-dioni kā hidroksikarbonskābju receptora HCA2 (GRP109A) jauni selektīvi ligandi un sintoni jaunu ligandu iegūšanai. LV 15004 B, 20.7, 2015; (2.6)
2. Vīgante B.; Luntēna I.; Kalme Z.; Bisenieks E.; Poikāns J.; Petrovska R.; Mandrika I.; Kloviņš J.; Loža E.; Bruvere I.; Duburs G.; Uldriķis J. Heterociklā aizvietoti [(2-karboksi vai -metoksikarbonil)fenilkarbamoil-metil (vaitrimetilēn)]piridīnija vai izohinolīnija bromīdi kā hidroksikarbonskābju receptoru saimes (HCA2) jauna ligandu klase. LV 15002 B, 20.7, 2015; (2.6)
3. Loža E.; Bobiļeva O.; Bokaldere R.; Gailite V.; Kaula I.; Ikaunieks M.; Mandrika I.; Petrovska R.; Kloviņš J.; Duburs G.; Bisenieks E. 3'-Aril- un heterilaizvietotās 2-akrilamidocikloheks-1-ēnkarbonskābes kā hidroksikarbonskābju receptoru saimes (HCA2) jauna ligandu grupa. LV 14982 A, 20.4, 2015; (2.6)

Aizstāvēti promocijas darbi:

1. Dr. Pharm. M. Makrečka-Kūka. *Jauna kardioprotektīva savienojuma metil-GBB atklāšana: farmakoloģiska pieeja acil-karnitīnu samazināšanai*. RSU Farmācijas fakultāte.
http://www.rsu.lv/eng/images/Documents/Doctoral_theses/MMakrecka_Kuka_summary.pdf
2. Dr. biol. Linda Zaharenko „Pharmacogenetics of efficiency and tolerance of peroral antidiabetic drug metformin”. Latvijas Universitāte, Bioloģijas fakultāte.
https://luis.lu.lv/pls/pub/luj.fprnt?l=1&fn=F2109757634/Zaharenko_Linda_lt05006.pdf

Projekta Nr.2 vadītājs: _____ Ivars Kalviņš _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)

Projekts Nr. 3

nosaukums

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

Jaunu pretvēža zāļu un imunoterapijas līdzekļu izstrāde

Aija Linē

Dr. biol.

Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

Vadošā pētniece

Tālrunis

67808208

E-pasts

aija@biomed.lu.lv

1. Projekta Nr. 3 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Iegūt jaunas zāļu vielas ar imūnstimulējošu un pretvēža aktivitāti, izstrādāt jaunas vēža imunoterapijas stratēģijas, kas balstītas uz imūnsupresijas mazināšanu audzēja mikrovidē, un veikt to preklīnisko izpēti.

2. Projekta Nr. 3 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1.2. Veikt audzēja infiltrēto imūnšūnu funkcionālā fenotipa izpēti plaušu un krūts vēža audu griezumos, izmantojot daudzkrāsu imūnfluorescences analīzes; to korelēt ar slimības gaitu, ārstēšanas efektivitāti un dzīvildzi.	Tika identificēti trīs secīgi terciāro limfoido struktūru (TLS) veidošanās etapi audzēju mikrovidē, no kuriem pēdējais ir dīgļcentra (DC) reakcijas aktivācija. TLS veidošanās ir saistīta ar CXCL13 ekspresiju mezenhimālajās šūnās un CXCL12 un PD-L1 ekspresiju alveolārā epitēlija šūnās. TLS audzēju mikrovidē ir asociētas ar paaugstinātu limfocītu infiltrāciju. TLS skaits un DC veidošanās plaušu audzēju pacientiem ir visnozīmīgākais pozitīvais prognostikas rādītājs, kas ir neatkarīgs no citiem klīniskajiem parametriem. Sagatavots publikācijas manuskripts.
2.1. Veikt CA inhibitoru struktūru optimizāciju un jaunu savienojumu sintēzi divos virzienos - jaunu biciklisku pieclocēkļu un sešlocēkļu slāpekļa heterociklu - kumarīnu analoģu rindās ar mērķi atrast selektīvus vai duālus CAIX un CAXII inhibitorus.	Izstrādātas divas jauna tipa kumarīna analoģu sintēzes metodes. Sagatavoti iegūto savienojumu analītiskie sertifikāti.
2.2. Jaunu aziridīna atvasinājumu sintēze, izmantojot dabas produktus (lupāna un oleāna tipa triterpēni, dažādas struktūras olefīni), optimizējot iegūtās struktūras un izvērtējot perspektīvāko zāļu vielu kandidātu efektivitāti dažādos pretvēža īpašību pārbaudes testos.	Veikta jaunu aziridīna atvasinājumu sintēze, izmantojot vairākas olefīnu aziridinēšanas metodes. Iegūti savienojumi ar Brutona tirozīnkināzes un HDAC inhibitoro aktivitāti.

2.3. Aizvietotu piridīn-2-karboksamidīnu un 2-heteril-1,4-dihidropirimidīnu sintēze.	Izstrādāta metode heteril-2-karboksamidīnu preparatīvai iegūšanai. Sintezēti jauna tipa HCC efektori – 2-heteril-4-aril-1,4-dihidropirimidīni, kas satur lipofilus aizvietotājus pirimidīna gredzena 5. vietā. 1,4-Dihidropirimidīn-5-karbonskābju etoksikarbonilmetilesteri nukleofilo aģentu klātienē viegli hidrolizējas līdz atbilstošām dihidropirimidīn-5-karbonskābēm.
2.4. Jaunu sintētisko lipīdu uz piridīna bāzes kā NADH/NAD analogu dizains un sintēze potenciālo transportmolekulu pētījumiem	Sintezēta amfifilo nanodaļiņu veidojošo savienojumu grupa uz piridīna bāzes - aktīvāko amfifilo 1,4-DHP oksidētie analogi; NADH/NAD; Veikts savienojumu un to nanodaļiņu raksturojums; Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē; Rezultāti publicēti <i>Chem. Phys. Lip.</i>
2.5. MMP inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes. Balstoties uz iegūtiem in vitro un in vivo SAR datiem selenofēnokumarīnu atvasinājumu rindā izstrādāt metodes jaunu hlor- un bromselenofēnokumarīnu sintēzei, ieskaitot hibrīdu savienojumus, kas satur steroīdu fragmentus (ap 12 vielas). Tiks pārbaudīta iegūto produktu spēja kavēt ļaundabīgu vēža šūnu augšanas kavēšana un MMP inhibēšana. Iespējams perspektīvāko savienojumu pretvēža aktivitāte tiks pārbaudīta in vivo.	Balstoties uz struktūras-aktivitātes likumsakarības datiem pārskata periodā sintezēti 14 jauni hlor- un bromaizvietotie selenofēnokumarīni ieskaitot hibrīdmolekulas, kas satur steroīdu fragmentus. <i>In vitro</i> proliferācijas nomākšanas dati liecina par vidēju aktivitāti un zemu bazālo toksicitāti, kas ļauj virzīt perspektīvākas struktūras tālākiem pētījumiem. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē.
2.6. Jaunu 2,3-dioksogenāzes (IDO) inhibitoru dizains un sintēze. Pamatojoties uz jau sintezētiem akrilaminoskābju atvasinājumu IDO inhibējošo un antiproliferējošo īpašību pārbaudi rezultātiem, veikt struktūras aktivitātes sakarību analīzi, sintezēt jaunus akrilaminoskābju analogus (ap 15 vielas) un pakļaut tos bioloģiskai testēšanai in vitro.	Atskaites periodā tika izstrādātas sintētiskās metodes 16 aminoakrilskābes un bromakrilskābes strukturanalogu iegūšanai. Identificēti N-acetilamidoakrilskābes esteri un amidi, kā arī 2-bromakrilskābes esteri pārstāvji, kas 0.5-7.0 µg/ml koncentrācijās samazināja izdzīvojošo HT-1080 (cilvēka fibrosarkoma) un MG-22A (peļu hepatoma) vēža šūnu daudzumu par 50% (IC ₅₀). Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē
2.7. Sintezēt rekombinantus alfavīrusus, kas spēj pārnest terapeitiskus gēnus vēža šūnās.	Izstrādāta vīrusu attīrīšanas un koncentrēšanas metodika. Aizstāvēts maģistra darbs. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē.
3.1. Pētīt CAIX ietekmi uz hipoksijas atbildi krūts vēža šūnās un audzēja mikrovidi.	Iegūti gēnu ekspresijas profili MCF7-shCAIX, SKBR3-shCAIX un MDA-MD-231-shCAIX un atbilstošās negatīvās kontroles šūnās, kas kultivētas normoksijas un hipoksijas apstākļos. Aizstāvēts maģistra darbs. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē.
3.2. Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes	Veiktas inhibitorās aktivitātes pārbaudes 30 jaunsintezētiem savienojumiem (neskaitot struktūras atvasinājumus), izmantojot vielu fluorimetrisku FRET skrīningu, kā arī papildus vielu kolorimetrisku skrīningu. Skrīninga rezultātā atlasīti tālākiem pētījumiem savienojumi ar selektīvu

	MMP2 un MMP14 matricas metaloproteināžu inhibitoro aktivitāti. Labākajiem atlasītajiem MMP inhibitoru kandidātiem veikta citotoksiskuma analīze uz 8 šūnu līnijām, pavisam analizēti 14 perspektīvākie savienojumi. Rezultāti publicēti <i>CR Chim</i>. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē.
3.3. Akrilaminoskābes analoģu (IDO inhibitori) inhibitorās aktivitātes, citotoksiskā efekta (ID ₅₀) un toksiskuma (LD ₅₀) pārbaudes in vitro testa sistēmās	Sešpadsmit savienojumiem tika noteikta sagaidāma toksicitāte (LD₅₀ mg/kg) balstoties uz in vitro ID₅₀ noteikšanas datiem attiecībā uz normālām 3T3 – peļu embriju fibroblastu šūnām. Savienojumi 5055-1F, 5055-2F, 5451-F2, 5490-F2 un 5499-F un 5460-F raksturojas ar IDO inhibējošām īpašībām 20÷40% intervālā. Noteikts, ka savienojumiem 5037-1, 5451-F1 un 5460-F piemīt spēja inhibēt metaloproteināžu MMP-2 un MMP-14 aktivitāti 30÷40% intervālā.
3.4. NTCP gēna ekspresijas optimizācija un NTCP gēna aktivitātes pārbaude ar speciāli izveidoto NTCP funkcionālas aktivitātes testu.	Optimizēti vīrusa infekcijas apstākļi funkcionālā NTCP-EGFP receptora ekspresijai BHK-21 šūnās. Izveidots tests un izstrādāta metodika NTCP funkcionālās aktivitātes noteikšanai šūnās, pielietojot speciāli dizainēto sintētisko fluorescenti iezīmēto HBV preS1 peptīdu.
3.5. Liposomālo piegādes sistēmu efektivitātes izvērtēšana šūnu kultūrās	Izpētīta liposomālo RNS piegādes sistēmu efektivitāte vēža šūnu kultūrās
3.6. Izstrādāt metodiku īslaicīgai asins mononukleāro šūnu kultivēšanai un noteikt dsRNS ietekmi uz perifēro asiņu mononukleārajām šūnām, analizējot dsRNS inducēto citokīnu spektru un inducēto šūnu fenotipu.	Izstrādāta metodika īslaicīgai asins mononukleāro šūnu kultivēšanai, noteikta 29 dažādu citokīnu un hemokīnu indukcija perifēro asiņu mononukleārajās šūnās pēc to apstrādes ar dsRNS, kā arī noteikts inducēto šūnu fenotips un to aktivitāte. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē.
4.2. Perspektīvāko IDO un MMP inhibitoru testēšana transplantētos peļu audzēju modeļos; CAM metodikas izstrādāšana	Izstrādāta kvantitatīvā Indolamino-2,3-dioksigenāzes (IDO) inhibēšanas metode, izmantojot enzīmus izolētus no U937 (cilvēka limfomas) un HeLa (cilvēka dzemdes kakla epitēlija adenokarcinomas) šūnām. Pilnveidota un optimizēta Ex ovo (CAM) metode testējamo vielu metastazēšanās un angiogēneses inhibējošo īpašību izpētei. Izstrādātā metode MMP noteikšanai audzēju šūnu barotnēs. Rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē. Aizstāvēts promocijas darbs.

3. Projekta Nr. 3 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

Aktivitāte 1.2. Mikrovides imūnā konteksta izpēte.

Terciāro limfoido struktūru (TLS) skaits un dziļcentru (DC) veidošanās kopā tika izanalizēta 146 nesīkšņu plaušu audzēju pacientu audos (sadarbībā ar Cīrihes Klīniskās Universitātes slimnīcas Patoloģijas centru un Cīrihes Universitāti). Izmantojot dažādus multi-parametru imūnfluorescences komplektus kopā izanalizēti 100 dažādu pacientu audzēji. Tika identificēti faktori un nozīmīgākie šūnu tipi, kas saistīti ar TLS veidošanos plaušu audzēju mikrovidē. TLS veidošanās ir atkarīga no CXCL13 ekspresijas mezenhimālajās šūnās un CXCL12 un PD-L1 ekspresijas alveolārā epitēlija šūnās, kas veido nišu B šūnu un T šūnu agregātu veidošanai, kas tālāk nobriest par folikulāro dendrītisko šūnu saturošām struktūrām, kas savukārt nodrošina DC reakcijas veidošanos. TLS skaits audzējos korelēja ar T šūnu infiltrāciju. Tika noskaidrota to asociācija ar pacientu dzīvildzi un ārstēšanas gaitu - TLS skaits un DC veidošanās bija visnozīmīgākais neatkarīgais prognostiskais rādītājs pacientiem, kas nebija saņēmuši neoadjuvantu terapiju. Pacientu kohortā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju (n=51) TLS nebija prognostiskas nozīmes. Šiem pacientiem tika novērota būtiski samazināta DC veidošanās, ko varētu izraisīt vai nu ķīmijterapijas aģenta toksiskā iedarbība uz ātri dalošajiem DC B šūnām, un/vai steroidu imūnsupresīvā ietekme. Kopumā iegūtie rezultāti atbalsta hipotēzi, ka TLS inducēšana plaušu audzēju mikrovidē varētu būt jauns imūnterapijas veids un dod ierosmi tālākiem TLS funkciju un veidošanās mehānismu pētījumiem.

Par šo tēmu sagatavots publikācijas manuskripts:

K. Siliņa, A. Soltermann, R. Casanova, F. Movahedian Attar, S. Isajevs, H. Thut, P. Simmler, P. Foukas, H. Moch, A. Linē, M. van den Broek. The formation and function of tertiary lymphoid structures in the squamous cell carcinoma of the lung and the effects of standard therapies (in preparation for Nature Medicine).

Paralēli tika iesākts darbs pie krūts vēža audos infiltrēto B šūnu antigēnu specifiskuma noteikšanas un IgG un IgA repertuāra izpētes, izmantojot mūsu iepriekš izstrādāto antigēnu mikrorindu tehnoloģiju. Pirmie rezultāti atspoguļoti Undīnes Rulles maģistra darbā.

Aktivitāte 2.1. CA inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze.

Izstrādātas divas jauna tipa kumarīna analoģu sintēzes metodes izmantojot 2-hidroksitiofēnu un 3-hidroksiimidazolu. Pēc šīm metodēm iegūti 4-aizvietoti tiēn[2,3-b]pirān-2-oni un pirazola[2,3-b]pirān-2-oni ar elektrondonorān un elektronakceptorām grupām. Pirazola gredzenā iegūti arī 5-fenilaizvietoti atvasinājumi. Visi savienojumi atdoti pārbaudēm uz CA, HDAC un MMP inhibīciju. Sagatavoti iegūto savienojumu analītiskie sertifikāti.

Aktivitāte 2.2. Jaunu aziridīna atvasinājumu sintēze, izmantojot dabas produktus.

Jaunu aziridīna atvasinājumu sintēze veikta izmantojot vairākas olefīnu aziridinēšanas metodes. Pretvēža imunomodulatora Ibrutiniba dubultsaite iesaistīta Mihaela pievienošanās reakcijās, tālākās alkilēšanas un ciklizācijas reakcijā. Iegūtie savienojumi pārbaudīti uz Brutona tirozīnkināzes inhibitora (BTK) aktivitāti un parādīta vairāku savienojumu parciālā inhibīcija nanomolārā līmenī. Veikta vairāku nepiesātināto ketonu aziridinēšana izmantojot Armstronga aziridinēšanas metodi ar difenilfosfonilhidroksilamīnu. Iegūtajiem aziridīnu ciklu saturošajiem savienojumiem parādīta mikromolāra aktivitāte, kas šīs klases savienojumiem līdz šim nebija novērota. Tālāka iegūto savienojumu atvasināšana varētu dot jaunus duālos epigēnētikas enzīmu (BTK un HDAC) inhibitorus, kas būtu perspektīvi pretvēža imunomodulatori. Izstrādāta jauna sintēzes metode, lai lupāna tipa pentaciklisko triterpēnu molekulās caur estera saiti ievestu aziridīna funkciju. Iegūti pirmie savienojumi, veikta to hramatogrāfiskā attīrīšana un pierādīta to struktūra.

Aktivitāte 2.3. HBV inhibitoru dizains un sintēze.

Izstrādāta metode heteril-2-karboksamīdīnu preparatīvai iegūšanai. Atšķirībā no patentliteratūrā minētās metodes, kurā kā reaģentu izmanto viegli uzliesmojošo un nestabilo trimetilalumīniju un kurā karboksamīdīnu iznākumi ir ~ 30%, pielietojot divpakāpju iegūšanas metodi no nitriliem caur atbilstošiem N-hidroksiamidīniem izdodas ievērojami

palielināt mērķa produktu iznākumus.

Izmantojot iegūto heteril-2-karboksamīdīnu kondensāciju ar 2-(2-aril-metilidēn)-3-okso-butānskābes esteriem sintezēti jauni HCC efektori – 2-heteril-4-aril-1,4-dihidropirimidīni, kas satur lipofilus aizvietotājus pirimidīna gredzena 5. vietā. Atrasts, ka iespējams uzlabot dihidropirimidīnu iegūšanu, veicot trīskomponentu kondensāciju – amidīna reakciju ar β -ketoesteriem un aldehīdiem, kas atļauj neveikt pirmajā metodē nepieciešamo 2-(2-aril-metilidēn)-3-okso-butānskābes esteru sintēzi. Modificēts 4. vietas arilaizvietotājs, ievadot tajā o-difluormetoksi, o-trifluormetil grupas. 1,4-Dihidropirimidīn-5-karbonskābju etoksikarbonilmetilesteri nukleofilo aģentu klātienē viegli hidrolizējas līdz atbilstošām dihidropirimidīn-5-karbonskābēm, kuras plānojam izmantot kā pamatvielas tālākai dihidropirimidīnu derivatizācijai, ievadot esteru, amīdu u.c. nepieciešamās grupas.

Aktivitāte 2.4. Sintētisko lipīdu tipa amfifilās pleiotropās transporta sistēmas terapeitisko gēnu piegādei.

Atskaites periodā, īstenojot plānotās aktivitātes izpildīti visi mērķi un izdevumi. Sintezēta amfifilo nanodaļiņu veidojošo savienojumu grupa uz piridīna bāzes kā NADH/NAD analogi līdz šim pētīto aktīvāko amfifilo 1,4-DHP oksidētās formas; veikts savienojumu fizikālķīmisko un to veidoto nanodaļiņu raksturojums, izvērtēta to gēnu transfekcijas aktivitāte. Iegūtajiem datiem ir gan praktiskā, gan zinātniskā nozīmība, ko apliecina interese par rezultātiem gan konferencēs, gan veidojot zinātniskos rakstus.

Rezultāti ir ziņoti divās starptautiskās konferencēs Francijā, kā arī apkopoti publikācijā:

Petrichenko O.; Rucins M.; Vezane A.; Timofejeva I.; Sobolev A.; Cekavicus B.; Pajuste K.; Plotniece M.; Gosteva M.; Kozlovska T.; Plotniece A. Studies of the physicochemical and structural properties of self-assembling cationic pyridine derivatives as gene delivery agents. Chem. Phys. Lip., 2015, 191, 25-37. doi:10.1016/j.chemphyslip.2015.08.005

Aktivitāte 2.5. MMP inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes.

Interese par selēnu ir saistīta ar tā spēju novērst dažādu vēža formu rašanos. Ņemot vērā selēna nozīmi un mūsu iepriekš iegūtos pozitīvos rezultātus sarkomas nomākšanā, izmantojot selēnu saturošus aģentus, esošā projekta mērķis ir apvienot šos faktorus, lai izstrādātu jaunu pretvēža aģentu paaudzi, kas spētu novērst audzēju veidošanos vai to iznīcinātu agrīnā stadijā. Visperspektīvākie savienojumi tiks pētīti padziļināti ar mērķi izstrādāt jaunu paaudzi inovatīvu aģentu ar spēju novērst audzēju rašanos. Pārskata periodā jauna tipa cilvēka metaloproteināžu (MMP) inhibitoru izveide selenofēnkumarīnu atvasinājumu rindā veikti balstoties uz izstrādātu selēna(II) un (IV) halogēnīdu reakciju ar attiecīgiem aizvietotiem etinilkumarīniem. Rezultātā sintezēti 14 jauni hlor- un bromaizvietotie atvasinājumi ieskaitot hibrīdmolekulas ar steroīdu fragmentiem.

Pētījuma rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē un iekļauti publikācijā (skat. A3.2). Šis pētījums ir saņēmis LZA balvu kā viens no nozīmīgākajiem zinātnes sasniegumiem Latvijā 2015. gadā.

Aktivitāte 2.6. Jaunu 2,3-dioksogenāzes (IDO) inhibitoru dizains un sintēze un bioloģiskā testēšana *in vitro*.

Iepriekšējās programmas VPP-6 ietvaros mēs negaidīti konstatējām, ka N-acetiltriptofāna metilesteris skābekļa radikāļa un tributilfurilstanāna iedarbības rezultātā degradējas, veidojot N-acetil-2-aminoakrilskābes metilesteri, kas, saskaņā ar literatūras datiem, raksturojas ar pretiekaisuma un pretvēža īpašībām, tai skaitā pateicoties indolamino-2,3-dioksogenāzes (IDO) inhibējošam mehānismam (*Cancer Research*, 2010, 1845-1853.). Tāpēc aminoakrilskābes molekula tika izvēlēta kā farmakofors ar mērķi realizēt tās N- un O-aizvietotāju strukturālo modificēšanu, pakļaujot iegūtos savienojumus *in vitro* antiprolifērācijas aktivitātes un IDO inhibējošo īpašību skrīningam ar mērķi atlasīt perspektīvus savienojumus tālākiem *in vivo* pētījumiem.

Atskaites periodā tika izstrādātas iegūšanas shēmas 16 aminoakrilskābes un

bromakrilskābes strukturāliem analogiem. Sintezētajām vielām tika realizēta *in vitro* antiproliferatīvo unIDO inhibējošo īpašību pārbaude, kas ļāva iegūt svarīgus struktūras aktivitātes likumsakarības datus nepieciešamus jaunu efektīvaku savienojumu strukturālajam dizainam. Pētījuma rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē Maskavā.

Aktivitāte 2.7. Sintezēt rekombinantus alfavīrusus, kas spēj pārnest terapeitiskus gēnus vēža šūnās.

Šīs aktivitātes galvenais uzdevums ir izveidot efektīvu terapeitisku gēnu piegādes sistēmu vēža šūnās, kas balstās uz alfavīrusu vektoriem. Turpinot alfavīrusu iegūšanas metodikas izstrādāšanu un optimizāciju, tika salīdzinātas divas alfavīrusu attīrīšanas un koncentrēšanas metodikas, kas respektīvi balstās uz vīrusa ultracentrifugēšanu saharozes gradientā un jon-apmaiņas hromatogrāfiju, izmantojot dažādus nesējus. Tika secināts, ka jon-apmaiņas hromatogrāfija ļauj visefektīvāk veikt vīrusa koncentrēšanu ar vektora zudumiem ne vairāk par 20 %. Pilnveidota metodika tika pielietota dažādu vektoru koncentrēšanai, to skaitā SFV/GFP, SFV/Luc, SFV/TNF un citu. Sagatavotie vīrusi uzrādīja efektīvu transgēnu ekspresiju vēža šūnu kultūrās un tiks pielietoti *in vivo* eksperimentos peļu audzēju modeļos. Pētījuma rezultāti tika prezentēti EMBO konferencē un atspoguļoti Agnese Ezertas maģistra darbā.

Aktivitāte 3.1. CAIX ietekme uz hipoksijas atbildi krūts vēža šūnās.

Iepriekšējā pētījumā mēs parādījām, ka ģenētiska vai farmakoloģiska CAIX inhibīcija krūts vēža šūnās samazina klonālu sferoīdu veidošanas potenciālu, kas varētu liecināt par šūnu pašatjaunošanās spējas samazināšanos, turklāt šis efekts bija sinerģisks ar doksorubicīnu (Ivanova et al, *Cancer Chemother Pharmacother*, 2015). Šajā posmā, lai noskaidrotu, kādus signālceļus ietekmē CAIX, tika veikta gēnu ekspresijas profilēšana MCF7-shCAIX, SKBR3-shCAIX un MDA-MD-231-shCAIX un atbilstošās negatīvās kontroles šūnās, kas audzētas kā 3D sferoīdi normoksijas un hipoksijas apstākļos. Profilēšana tika veikta, izmantojot Agilent SurePrint gēnu ekspresijas mikrorindas, un pašlaik notiek darbs pie iegūto datu analīzes. Pētījuma rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē Lionā.

Aktivitāte 3.2. Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes.

Šūnu matricisa metaloproteināzes (MMP) spēlē svarīgu lomu audzēju šūnu invāzijas un metastazēšanās procesos. Lai pārbaudītu jaunsintezēto kumarīna atvasinājumu un to analogu ietekmi uz metaloproteināžu izoformu MMP-1,-2,-3,-7,-8,-9,-10,-12,-13,-14 enzimatiskās aktivitātes inhibēšanas spējām, tika veikta pretvēža kandidātu vielu fluorescences skrīninga analīze izmantojot EDANS/DABCYL FRET substrātu, kā arī papildus kolorimetriska analīze problemātiskākajiem savienojumiem, izmantojot citu substrātu, kas satur *thiopeptolide* grupu. Analīzes rezultātā tika atlasītas divas jaunas vielas (PA2014 sērija) ar augstu specifisku MMP2 un MMP14 inhibitoro aktivitāti (>50%), kā arī vairāki savienojumi (DiS sērija) ar ļoti augstu selektīvu MMP2 inhibitoro aktivitāti līdz pat 90%. Visi perspektīvākie inhibitori tālāk tika testēti, lai *in vitro* noskaidrotu to citotoksiskuma līmeni IC₅₀, izmantojot septiņas dažādas cilvēka un peļu ļaundabīgo šūnu līnijas, kā arī normālu fibroblastu šūnu kultūru. Maztoksiskajiem savienojumiem 50% šūnu bojāeja tika konstatēta pie inhibitora koncentrācijas zemākas par 0.5μM, savukārt toksiskākie no testētajiem savienojumiem demonstrēja 2mM vai augstāku šūnu citotoksisko aktivitāti (MTT tests).

Pētījuma rezultāti publicēti *Comptes Rendus Chimie*:

P. Arsenyan, J. Vasiljeva, I. Shestakova, I. Domracheva, E. Jaschenko, N. Romanchikova, A. Leonchiks, Z. Rudevica, S. Belyakov. Selenopheno[3,2-c]- and [2,3-c]coumarins: Synthesis, Cytotoxicity, Angiogenesis Inhibition and Antioxidant Properties, *CR Chim.*, 2015, 18, 399-409.

Aktivitāte 3.3. Akrilaminoskābes analogu (IDO inhibitori) inhibitorās aktivitātes, citotoksiskā efekta (ID50) un toksiskuma (LD50) pārbaudes *in vitro* testa sistēmās.

Bioloģisko pārbaudžu rezultātā identificēti N-acetilamidoakrilskābes esteri, amīdi, kā arī 2-

bromakrilskābes esteri ar augstu citotoksisko efektivitāti uz ļaundabīgām šūnām un mērēnām IDO inhibējošām īpašībām. Konstatēta alifātisko esteru pozitīvā ietekme uz attiecīgo akrilskābes atvasinājumu citotoksisko selektivitāti attiecībā pret vēža un normālām šūnām. Ekzometilēngrupas mērķtecīga modificēšana, pārvēršot to par stirilgrupu, raksturojas ar antiproliferatīvā efekta samazināšanos. Pētījuma rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē Izraēlā.

Aktivitāte 3.4. Aknu vēža un hepatocelulārās karcinomas rašanās riska novēršana ar principiāli jaunu pretvīrusu terapijas pieeju palīdzību.

Šajā posmā turpināts darbs pie anti-HBV preparātu (biotehnoloģiski iegūto un ķīmiski sintezēto) pārbaudei piemērotā šūnu kultūras modeļa izveides, kas producē funkcionāli aktīvo HBV receptoru - NTCP. Tika pārbaudīta izveidotās, EGFP iezīmēto NTCP gēnu saturošas rekombinantā alfavīrusa konstrukcijas -pSFV1/NTCP-EGFP funkcionalitāte. Tika pagatavots attiecīgs rekombinantā alfavīrusa daļiņu preparāts un veikta BHK-21 šūnu infekcija. Pēc infekcijas ar rekombinanto SFV1/NTCP-EGFP vīrusu, ar fluorescences mikroskopiju apstiprinātā efektīva NTCP ekspresija inficētās BHK-21 šūnās. NTCP produkcija šūnās pēc iegūto konstrukciju ievadīšanas pārbaudīta arī ar Western blot metodi. Pēc Western blot rezultātiem noteikts, ka no rekombinantā alfavīrusa replikona producētā NTCP-receptora daudzums šūnās ir būtiski lielāks, salīdzinot ar oriģinālās pEF4 NTCP-Myc-His plazmīdas nodrošināto NTCP receptora produkciju. Optimizēti vīrusa infekcijas apstākļi funkcionālā NTCP-EGFP receptora ekspresijai BHK-21 šūnās. Izveidots tests un izstrādāta metodika NTCP funkcionālās aktivitātes noteikšanai šūnās, pielietojot speciāli dizainēto sintētisko fluorescenti iezīmēto un miristoilēto HBV preS1 peptīdu. Ar fluorescentās mikroskopijas palīdzību parādītā HBV preS1 peptīda piesaistīšanās NTCP producējošām šūnām un ko-lokalizācija ar NTCP receptoru. Sekmīga efektīvas funkcionālā NTCP receptora ekspresijas un detekcijas nodrošināšana ir būtiska tālākiem NTCP -mērķēto preparātu pārbaudēm šūnās, kas tiek plānoti turpmākā darbā. Pētījuma rezultāti ir atspoguļoti Alekseja Fjodorova maģistra darbā.

Aktivitāte 3.5. Liposomālo piegādes sistēmu efektivitātes izvērtēšana šūnu kultūrās

Lai izveidotu efektīvu terapeitisku gēnu piegādes sistēmu vēža šūnās, mēs izstrādājam jaunu alfavīrusu RNS transfekcijas metodi, kurā pielietojām 1,4-dihidropiridīna atvasinājumus. Salīdzinot ar virālajām piegādes sistēmām, tiešā RNS piegāde ļauj apiet problēmas, kas saistītas ar anti-vektora imunitāti, citotoksicitāti un biodrošību. Šajā projekta posmā tika veikta alfavīrusu genomiskās RNS rekSFV1/Ds-Red un 1,4-dihidropiridīnu atvasinājumu lipopleksu veidošanas optimizācija, lai panāktu maksimāli efektīvu nukleīnskābju iepakojšanu. Transfekcijas efektivitāte tika vērtēta, izmantojot fluorescences mikroskopiju un kvantitatīvi detektējot Ds-Red ekspresiju ar plūsmas citometrijas analīzi. Visaugstākās efektivitātes tika sasniegtas, izmantojot peļu krūts vēža 4T1 šūnas (35%-50% Ds-Red ekspresija). Papildus tika sintezēta jauna alfavīrusu DNS konstrukcija ar TNF-alfa transgēnu, kura tālāk tiks pielietota gēnu piegādes eksperimentos un terapeitiskā potenciāla novērtēšanā. Tika secināts, ka pārbaudītajiem lipofilajiem transfekcijas reaģentiem ir pietiekams potenciāls RNS piegādei *in-vivo* pētījumos 4T1 audzēju modeļos. Iegūtajiem rezultātiem ir lielā zinātniskā un praktiskā nozīme, jo transfekcijas kompleksi ar katjonu īpašībām, piegādājot pašreplīcējošu RNS, spēj nodrošināt salīdzinoši efektīvu mērķa gēna ekspresiju, tajā pašā laikā, neizraisot spēcīgu citotoksisko efektu, saglabājot biodrošību un izraisot mazāku imūnās sistēmas atbildi piegādes procesā. Papildus tam, 1,4-dihidropiridīna atvasinājumus iespējams mērķtiecīgi kombinēt ar specifiskiem ligandiem, piemēram, RGD-peptīdiem, folātu, specifiskus receptoru determinantus u.c., lai veiktu adresētu piegādi, izmantojot “*click chemistry*” metodes.

Aktivitāte 3.6. dsRNS molekulu aktivitātes izpēte primārās audzēju šūnu un imūnšūnu kultūrās.

Izstrādāta metodika dsRNS ietekmes noteikšanai uz cilvēka perifēro asiņu

mononukleārajām šūnām *in vitro*, kas balstīta uz dažādu sekretēto citokīnu un hemokīnu noteikšanu, kā arī inducēto šūnu fenotipu analīzi dsRNS klātbūtnē laika dinamikā. Paralēli tika salīdzināta arī plaši pētīta sintētiska dsRNS (Poly I:C) un dabīgas izcelsmes dsRNS ietekme uz perifēro asiņu mononukleārām šūnām. Sekretēto molekulu spektra noteikšanā tika iekļauti 29 dažādi citokīni un hemokīni (IL-6, IL-23, TNF- α , TNF- β , IL-12p70, IFN- γ , IL-1 β , IL-17, IFN- α 2, IL-2, IL-28A, GM-CSF, IL-9, IL-5, IL-16, IL-21, IL-23, IL-33, IL-10, IL-3, IL-4, IL-13, MIP-1 β , TARC, I-309, MCP-4, IP-10, SDF-1 α + β un CTARC), no kuriem būtisks koncentrācijas pieaugums (lielāks par 100 pg/ml) tika novērots četriem hemokīniem (MIP-1 β , IP-10, TARC un I-309), četriem pro-inflamatoriem citokīniem (TNF- α , GM-CSF, IL-23 un IFN α 2) un diviem anti-inflamatoriem citokīniem (IL-10 un IL-6) abu dsRNS klātbūtnē, turklāt vienam citokīnam (IL-16) tika novērota ievērojama supresija attiecībā pret kontroli. Inducēto šūnu fenotipu analīzē tika noteiktas dažādas limfocītu subpopulāciju izmaiņas NK šūnu, B un T šūnu kontekstā, un rezultāti rāda, ka dsRNS klātbūtnē paaugstinās B kā arī NK šūnu aktivācija, par ko liecina šīm šūnām raksturīgo marķieru (CD95, HLA-DR un CD38) ekspresijas pieaugums attiecībā pret kontroli. Par šiem rezultātiem sagatavotas divas tēzes – vienas tika prezentētas 4. Eiropas Imunoloģijas Kongresā Vīnē, otras sagatavotas Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskajai konferencei, kas notiks 2016. gada 17-19. martā Rīgā.

Aktivitāte 4.2. Perspektīvāko IDO un MMP inhibitoru testēšana transplantētos peļu audzēju modeļos; CAM metodikas izstrādāšana.

Izstrādāta kvantitatīvā indolamino-2,3-dioksigenāzēs (IDO) inhibēšanas metode, izmantojot enzīmus izolētus no U937 (cilvēka limfomas) un HeLa (cilvēka dzemdes kakla epitēlija adenokarcinomas) šūnām. Pilnveidota un optimizēta CAM (*chicken chorioallantoic membrane*) novērošanas metode, kuras pamatā ir *Ex ovo* metode (vistas embrija audzēšanas ārpus savas čaulas) testējamo vielu metastazēšanās un angiogēneses inhibējošo īpašību izpētei. Izstrādātā metode MMP noteikšanai audzēju šūnu barotnēs. Pētījuma rezultāti tika prezentēti starptautiskā konferencē un atspoguļoti I. Domračevas promocijas darbā.

4. Projekta Nr. 3 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 3.1		Projekts Nr. 3.2		Projekts Nr. 3.3		Projekts Nr. 3.4		Projekts Nr. 3.5	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktisk i	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	889 875	248 338	204197	24708	24708	8440	8440	16063	16063	23280	23280	29607	29607
1000	Atlīdzība	613 948	167 738	135075	19033	19513	7200	6653	8865	10759	17835	12456	20694	17560
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	270 907	78 500	65290,52	5675	5195	1240	1787	5157.52	5304	5445	3631	7962	11628
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	12 800	2 400	3210	0	0	0	0	1000	0	0	0	0	0
2200	Pakalpojumi	120 691	34 913	26293,27	2246	5195	767	1787	1460.27	5304	2116	3631	2692	11628
2300	Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, medicīniskie instrumenti, laboratorijas dzīvnieki un to uzturēšana	5 020	2 100	1791	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5000	Pamatkapitāla veidošana	5 020	2 100	1791	0	0	0	0	0	0	0	7193	951	419

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 3.6		Projekts Nr. 3.7		Projekts Nr. 3.8		Projekts Nr. 3.9		Projekts Nr. 3.10	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	889 875	248 338	204197	35512	35512	17756	17756	11097	11097	18867	18867	18867	18867
1000	Atlīdzība	613 948	167 738	135075	19917	20106.18	7481	8608.37	8263	7158.25	12242	15361.27	13545	14706.45
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	270 907	78 500	65290,52	15595	14688.79	10275	9031.75	2834	3873.25	5785	3379.77	5322	4034.59
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	12 800	2 400	3210	1200	1268.32	1010	1452.57	0	0	0	0	0	526.18
2200	Pakalpojumi	120 691	34 913	26293,27	5326	4427.02	2663	2180.19	1664	1355.03	2829	2322.38	4530	2348.11
2300	Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, medicīniskie instrumenti, laboratorijas dzīvnieki un to uzturēšana	5 020	2 100	1791	9069	8993.45	6602	5398.99	1170	2518.22	2956	1057.39	792	1160.30
5000	Pamatkapitāla veidošana	5 020	2 100	1791	0	717.03	0	115.88	0	65.5	840	125.96	0	125.96

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 3 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	1		1	A1.2: Sagatavots manuskripts
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	13	3	2	A2.4: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009308415300360 IF=2.42; SNIP=1 A2.5/ A3.2: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631074814002215 IF=1.713; SNIP = 0.662
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)				
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	10	3	10	A2.4, A2.5, A2.6, A2.7, A3.1, A3.3, A3.6, A4.2
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	2		1	A4.2
maģistra darbu skaits	3	3	3	A1.2, A2.7, A3.4
Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences				
semināri				
rīkoti semināri	4	1	1	Onkoloģijas bloka pārskata seminārs, 03.11.2015, BMC
populārzinātniskas publikācijas				
izstādes				
Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā				

privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai				
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātības	15 000	5 000	5000	
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	3			
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	1			
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)	1			

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

8. Projekta Nr. 3 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
• Augsti kvalificēts un pieredzējis zinātniskais personāls. • Efektīva un labi koordinēta sadarbība starp organiskās sintēzes un savienojumu bioloģiskās aktivitāte izpētes grupām. • Cieša sadarbībā ar Cīrihes Klīniskās Universitātes slimnīcas Patoloģijas centru un Cīrihes Universitāti, kas paver iespēju veikt ļoti augsta zinātniskā līmeņa eksperimentus, izmantojot iekārtas, kādas Latvijā nav pieejamas, kā arī iegūt pieredzi un prasmes jaunu tehnoloģiju izmantošanā. • Efektīva sadarbība ar Rīgas Austrumu Klīnisko Universitātes slimnīcu dod iespēju veikt pētījumus ar labi anotētiem klīniskajiem paraugiem. • Iegūti būtiski jauni dati par plaušu	• Infrastruktūras trūkums un aparatūras bojājumi, piemēram, bojāts konfokālais mikroskops apgrūtina vairāku īstenošanu. • Dažu aktivitāšu īstenošanai ir nepietiekami cilvēkresursi. • Nepietiekami finanšu resursi neļauj paplašināt pētījumus perspektīvajos virzienos un piesaistīt projekta īstenošanai jaunus zinātniekus un studentus.

audzēju mikrovides faktoriem, kas saistīti ar pacientu dzīvildzi, kā arī neoadjuvantu terapijas ietekmi. Izveidotās iestrādes ir labs pamats pētījumu tālākai attīstībai.	
Iespējas	Draudi
- Iegūtie rezultāti paver iespējas: ✓ sniegt papildus precizitāti gan ārstu, gan patologu darbā pacientu prognozes un ārstēšanas pieejas noteikšanai. ✓ TLS veidošanās mehānismu tālāki pētījumi varētu sniegt idejas jaunu imūnterapijas pieeju izstrādei. ✓ atklāt jaunas struktūras-aktivitātes sakarības zāļu transportformu izstrādei; ✓ noskaidrot jaunas dsRNS imūnmodulējošās īpašības; ✓ noskaidrot selenofēnkumarīnu darbības mehānismu; ✓ iegūt padziļinātu izpratni par struktūras-aktivitātes sakarībām jaunu IDO inhibitoru jomā; - Sadarbība ar LU un RSU paver iespēju piesaistīt studentus kvalifikācijas darbu izstrādei.	- Pārtraukumi projekta finansējumā vai finansējuma samazināšana. - Iegūto rezultātu validācijai ir nepieciešamas neatkarīgas pacientu kohortas, kuru savākšanai un analīzei nepieciešami papildus resursi.

9. Projekta Nr. 3 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Aktivitātes 1.2 iegūto rezultātu validācijai nepieciešama neatkarīga pacientu kohorta no ģeogrāfiski un ģenētiski atšķirīgas populācijas. Bez neatkarīgas pacientu kohortas analīzes TLS kā prognostiska marķiera pielietošana klīnikā nav iespējama. Sadarbībā ar Cīrihes Universitāti ir iespēja analizēt neatkarīgu pacientu kohortu pētījuma rezultātu validācijai.

Aktivitātes 1.2 rezultāti ir iegūti, analizējot retrospektīvus pacientu paraugus, tādēļ nav iespējams noteikt cēloņu-seku sakarības. Lai korekti interpretētu TLS funkcionālo lomu pretvēža imūnajā atbildē nepieciešami tālāki pētījumi, izmantojot peļu modeļus. Taču ņemot vērā līdz šim publicēto literatūru par B šūnu negatīvo ietekmi un audzēju veicinošajām īpašībām, TLS inducēšanas pētījumi peļu audzēju modeļos var būt grūti interpretējami.

Dažās šūnu līnijās CAIX ekspresijas nomācšana tiek kompensēta ar paaugstinātu CAXII ekspresiju, kas var apgrūtināt aktivitātes 3.1 ietvaros iegūto rezultātu interpretāciju un CAIX-regulēto signālceļu identificēšanu. Ja tas apstiprināsies, tad būtu nepieciešams iegūt šūnu

līnijas, kurās ir nomākta gan CAIX, gan CAXII ekspresija, kā arī fokusēties uz duālu CAIX/CAXII inhibitoru iegūšanu.

Galvenais risks 3.6 aktivitātes īstenošanā ir krasi atšķirīgas individuālās reakcijas viena citokīna vai marķiera ietvaros, kas ievērojami kropļo standarta deviācijas un apgrūtina vienotu secinājumu konstatēšanu. Lai izvairītos no šiem potenciālajiem riskiem, jāpalielina dažādu analizēto cilvēku paraugu skaits, kas ievērojami palielina arī eksperimenta izmaksas.

Jaunsintezētie savienojumi var izrādīties nepietiekami aktīvi, vai toksiski. Aktivitātes 3.1-3.4 ir vērstas uz jaunu *in vitro* testa sistēmu un modeļsistēmu izstrādi, kas dod iespēju testēt lielāku skaitu savienojumu un *in vivo* testiem atlasīt tikai aktīvākos un mazāk toksiskos savienojumus.

Projekta Nr.3 vadītājs: _____ Aija Linē _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)

Projekts Nr. 4

nosaukums

Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpēte Latvijas apstākļos

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

Mārcis Leja

Dr.med.

Latvijas Universitāte

profesors, Medicīnas fakultātes prodekāns

Tālrunis

+371 29497500

E-pasts

marcis.leja@lu.lv

1. Projekta Nr. 4 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Pamatojoties uz Latvijas situācijas analīzi, izstrādāt praktisku pieeju sabiedrības veselības un medicīniskiem pasākumiem ar mērķi mazināt kuņģa vēža izraisīto mirstību un ar to saistīto riska faktoru un pirmsvēža stāvokļu negatīvo ietekmi.

2. Projekta Nr. 4 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1. <i>H.pylori</i> eradikācijas reģistrs.	<i>H.pylori</i> reģistrā papildus ir iekļauti 100 pacienti.
2. Iesaistīt <i>H.pylori</i> reģistra darbā maģistrantūras studentus.	Darbā ar <i>H.pylori</i> eradikācijas reģistru tika iesaistīti 2 maģistrantūras studenti farmācijas nozarē
3. Piedalīties vismaz 1 starptautisku tēžu pieteikuma sagatavošanā saistībā ar <i>H.pylori</i> eradikācijas reģistra datiem.	Piedalījāties 9 starptautisku tēžu pieteikumu sagatavošanā dalībai starptautiskos kongresos saistībā ar <i>H.pylori</i> eradikācijas reģistra datiem. Sagatavojām iesniegšanai, iesniedzām un prezentējām stenda referātu veidā 1 pieteikumu starptautiskā kongresā (EHMSG) saistībā ar <i>H.pylori</i> eradikācijas reģistra datiem.
4. Kuņģa vēža un kontroles grupas pacientu materiāla kolekcija.	Turpināta pacientu iekļaušana kuņģa vēža un kontroles grupas pacientu materiāla kolekcijā no jauna iekļaujot 30 pacientus.
5. Populācijas riska grupas vecuma iedzīvotāju materiāla kolekcija.	Ir uzsākta pacientu iekļaušana populācijas riska grupas vecuma iedzīvotāju materiāla kolekcijā iekļaujot 300 pacientus.
6. Analizēt <i>H.pylori</i> seroprevalenci 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz <i>H.pylori</i> IgG testu rezultātiem.	Tika veikta <i>H.pylori</i> seroprevalences analīze 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz <i>H.pylori</i> IgG testu rezultātiem, izanalizējot 1000 indivīdu materiālu.
7. Atrofijas izplatības 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, analīze, balstoties uz pepsinogēnu testu rezultātiem.	Tika veikta atrofijas izplatības analīze 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz pepsinogēnu testu rezultātiem, izanalizējot 1000

	indivīdu materiālu.
8. Sagatavot un pieteikt ziņošanai tēžu pieteikumu par veiktās analīzes rezultātiem.	Sagatavoti iesniegšanai, iesniegti un prezentēti stenda referātu veidā 3 pieteikumu starptautiskā kongresā (EHMSG) par veiktās analīzes rezultātiem.
9. Attīstīt zinātnisko sadarbību ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta <i>H.pylori</i> infekcijas izplatība.	Attīstīta zinātniskā sadarbība ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta <i>H.pylori</i> infekcijas izplatība, tiekoties ar kolēģiem no Krievijas (Maskava, 2015) un Baltkrievijas (Daugavpils, decembris, 2015), Čīle (DDW, 2015)
10. Veikt <i>H.pylori</i> virulences faktoru (t.sk. CagA) analīzi.	Tika veikta <i>H.pylori</i> virulences faktoru (t.sk. CagA) analīze 150 pacientiem
11. <i>H.pylori</i> rezistences pret antibakteriālo terapiju noteikšana iekļauto pacientu grupā.	Ir uzsākta pacientu iekļaušana <i>H.pylori</i> antibakteriālās rezistences noteikšanai, paņemot biopsijas bakterioloģiskai analīzei 70 pacientiem.

3. Projekta Nr. 4 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

Projekta otrajā gada posmā izvirzīto darba uzdevumu izpilde notika atbilstoši plānotajam un darbu apjoms tika izpildīts pilnībā.

Pētījumā šajā periodā tika iesaistīti 2 maģistrantūras studenti, aizstāvēti 2 maģistra darbi: „Ģimenes ārstu nozīmētās *H.pylori* eradikācijas shēmas, to atbilstība vadlīnijām un efektivitāte” un ”Indikācijas *Helicobacter pylori* eradikācijas terapijai” 2015.gadā, Latvijas Universitātē.

Ziņojumi par sākotnēji iegūtiem rezultātiem notikuši starptautiskās zinātniskās konferencēs: Eiropā – mūsu dati ir iekļauti Eiropas Helikobaktērijas un Mikrobioma 2015. gada konferencē (*European Helicobacter and Microbiota Study Group*) attiecīgajās tēzēs:

- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): First line treatments and interim analysis of 11 272 patients. *Helicobacter* 2015, p91
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Bacterial resistance. *Helicobacter* 2015, p101

Latvijas *H.pylori* reģistra dati tika iekļauti sekojošajās mutiskajās prezentācijās

starptautiskās zinātniskās konferencēs:

- The European registry for *H.pylori* treatment. J. Gisbert, (EHSMG) 25.09.2015
- European registry on the management of *H.pylori* infection. A. McNicholl (EGMSG PGC) 23.09.2015
-

Mūsu dati ir prezentēti *European Helicobacter and Microbiota Study Group* 2015 konferencē (stendu ziņojumi):

- Lasina I, Andina I, Cui S, Rozkalne L, Veinberga K, Kikuste I, Funka K, Tolmanis I, Cui G, Pokrotnieks J, Sitikova I, Leja M. *H.pylori* eradication prescriptions and success in general practice. *Helicobacter* 2015, p91
- Krike P, Polaka I, Rudule A, Santare D, Park J, Murillo R, Herrero R, Leja M. Participation rate in the GISTAR pilot study: the results from a single recruitment centre. *Helicobacter* 2015, p95
- Dambe Z, Isajevs S, Santare D, Polaka I, Ancans G, Sivins A, Skapars R, Lasina I, Rudzite D, Vikmanis u, Boka V, Leja M. Pepsinogen levels in patients with gastric adenocarcinoma. *Helicobacter* 2015, p106
- Isajevs S, Liepniece-Karele I, Funka K, Kikuste I, Vanags A, Tolmanis I, Leja M. Different pattern of Muc-1 expression in the gastric mucosa in premalignant conditions. *Helicobacter* 2015, p118

Spānijā - mūsu dati ir iekļauti un prezentēti UEGW 2015 (United European Gastroenterology Week) konferencē:

- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Bacterial resistance. UEG Week final programme, 2015, p127
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): First line treatments and interim analysis of 11 272 patients. UEG Week final programme, 2015, p79
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Bacterial resistance. UEG Week final programme, 2015, p168

ASV – mūsu dati ir iekļauti Digestive Disease Week 2015 (DDW) konferences tēzēs Vašingtonā:

- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M,

Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Bacterial resistance. *Gastroenterology*, Vol. 148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015

- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Safety. *Gastroenterology*, Vol. 148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Rescue Treatments. *Gastroenterology*, Vol. 148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015
- McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinkas L, Perez-Aisa A, Axon T, Buzas GM, Castro M, Simsek I, Katicic M, Machado JC, Lamy V, Przytulski K, Rodrigo L, Boyanova L, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Veijola L, Vujasinovic M, Bujanda L, Molina-Infante J, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Megraud F, O`Morain CA, Gisbert JP. Pan-European registry on *H.pylori* management (Hp-EuReg): Interim analysis of 8.271 patients. *Gastroenterology*, Vol. 148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015

Mūsu dati ir prezentēti Latvijas Universitātes 73.zinātniskās konferencē Rīgā 2015 gadā:

- Lašina I, Andiņa I, Čui S, Rožkalne L, Veinberga K, Tolmanis I, Kikuste I, Funka K, Pokrotnieks J, Čui G, Šitikova I, Leja M. *H.pylori* eradication regimens in Latvia: the practice and efficacy. LU 73.konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, lpp36 (mutisks ziņojums)

Mūsu dati ir iekļauti prezentēšanai Latvijas Universitātes 74.zinātniskās konferencē Rīgā 2016. gadā:

- Santa Krampāne, Ieva Lašina, Inese Andiņa, Svetlana Čui, Līva Rožkalne, Katrina Veinberga, Ilze Kikuste, Ivars Tolmanis, Gaļina Čui, Juris Pokrotnieks, Irēna Šitikova, Mārcis Leja. *H.PYLORI* ERADICATION THERAPY APPROPRIATION AND SUCCESS IN LATVIA: DATA FROM EUROPEAN REGISTRY STUDY. LU 74.konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, lpp 2(mutisks ziņojums)
- Ilze Kikuste, Sergejs Isajevs, Inta Liepniece-Karele, Dainius Jancauskas, Marcis Leja. *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND ASSOCIATIONS ACCORDING TO OLGA AND OLGIM STAGES. LU 74.konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, lpp 11 (stenda ziņojums)
- Lasina I, Andina I, Cui S, Rozkalne L, Veinberga K, Kikuste I, Funka K, Tolmanis I, Cui G, Pokrotnieks J, Sitikova I, Leja M. *H.pylori* eradication prescriptions and

success in general practice. LU 74.konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, lpp 11 (stenda ziņojums)

Sasniegtie rezultāti ziņoti arī sekojošajos vietējā mēroga semināros:

- VPP BIOMEDICĪNA Onkoloģijas bloka pārskata seminārā - – Projekta Nr.4 “Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpēte Latvijas apstākļos” prezentēti mērķi, struktūra un galvenie uzdevumi. Arī apakšprojektu prezentācijas: *H.pylori* eradikācijas reģistrs un Bioloģiskā materiāla kolekciju veidošana un kuņģa vēža riska faktoru izpēte Latvijas apstākļos. 03.11.2015, Rīga
- Latvijas Zinātņu akadēmijas Ķīmijas, bioloģijas un medicīnas zinātņu nodaļas sēdē „Ļaundabīgo audzēju profilakses un skrīninga pētījumi Latvijā” 26.02.16, Rīga

Informācija iedzīvotājiem:

- Tautas avīze – „Latvijā meklē iespējas nepieļaut kuņģa un zarnu vēzi”, Gastro avīze, lpp 10 – 11
- Saldus novads - Saldū norisinās pētījums par kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanu. Publicēts: 09.07.2015
- Saldus Zeme – Pieeja bezmaksas diagnostikai. Publicēts: 10.04.2015
- Saldus Zeme – Pēta iespējas mazināt vēža draudus. Publicēts: 09.06.2015.
- Saldus Zeme – Sasniegumi zinātnē kaldināti arī Saldū. Publicēts: 15.01.2016.

GISTAR populācijas projekta ietvaros organizēti pavisam 4 apmācības semināri projektā iesaistītajam personālam (darbam Saldū), kā arī pavisam 3 semināri ģimenes ārstiem Saldū un Tukumā:

- Saldus personāla apmācības notika 16.03.2015.,17.03.2015., 24.03.2015.,25.03.2015
- Seminārs Saldus ģimenes ārstiem. 30.04.2015. Lektorī: Prof. Leja, Dr. Kriķe
- Seminārs Saldus Medicīnas centrā 10.09.2015. Dr. Kriķe *H. pylori* infekcija, GISTAR pētījuma klīniskie gadījumi.
- Tukumā seminārs ģimenes ārstiem notika 3.02. 2016. Prof. M. Leja

Sagatavots un publicēts 1 pārskata raksti par darba tēmu (SNIP≤1):

- Kurilovich S, Belkovets A, Reshetniko O, Openko T, Malyutina S, Ragino Y, Scherbakova L, Leja M, paloheimo L, Syrjanen K, Voevoda M. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a caucasian population: a longitudinal nested case-control study in Siberia. *Anticancer Research*. 2016. 36: p247-254

4. Projekta Nr. 4 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 4	
					Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	133 875	33 400	27463	27463	27463
1000	Atlīdzība	80 112	13 265	14349	14349	17790
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200+2300)	53 763	20 135	13114	13114	9673
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	4 000	0	7600	7600	493
2200	Pakalpojumi	17 187	4 840	3031	3031	2711
2300	Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, biroja preces un inventārs	32576	55295	2483	2483	6469
5000	Pamatkapitāla veidošana	0	0	0	0	0

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 4 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	1	1	0	Plānotais tika sasniegts jau 2014.gadā
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	3	0	1	Kurilovich S, Belkovets A, Reshetniko O, Openko T, Malyutina S, Ragino Y, Scherbakova L, Leja M, paloheimo L, Syrjanen K, Voevoda M. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a caucasian population: a longitudinal nested case-control study in

				Siberia. <i>Anticancer Research</i> . 2016. 36: p247-254 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26722050 Publicēts: 2016 Janvārī
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)	1	1	1	(tas pats, kas iepriekšējā pozīcijā)
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	7	2	13	6 tēzes EHMSG - <i>Helicobacter</i> 2015; 4 tēzes – DDW – <i>Gastroenterology</i> , Vol.148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015; 3 tēzes – UEG Week, 2015, Spānija
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
maģistra darbu skaits darbu skaits	4	1	2	„Ģimenes ārstu nozīmētās <i>H.pylori</i> eradikācijas shēmas, to atbilstība vadlīnijām un efektivitāte” Līva Rožkalne, Latvijas Universitāte, 2015 un ”Indikācijas <i>Helicobacter pylori</i> eradikācijas terapijai” Katrīna Veinberga, Latvijas Universitāte, 2015.
promocijas darbu skaits	1			
Programmas popularizēšanas rezultātīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences	8	2	13	6 tēzes EHMSG - <i>Helicobacter</i> 2015; 4 tēzes – DDW – <i>Gastroenterology</i> , Vol.148, Issue 4, S-417. Published in issue: April 2015; 3 tēzes – UEG Week, 2015, Spānija

semināri	4	1	5	Latvijas Universitātes zinātniskās konferences - 4, Valsts Pētījuma programmas rīkotais seminārs - 1
rīkoti semināri	4	1	8	Semināri GISTAR projekta ietvaros (ģimenes ārstiem-3, projektā iesaistītajiem darbiniekiem - 4) Seminārs LZA - 1
populārzinātniskas publikācijas	3	1	4	<i>Tautas avīze</i> - „Latvijā meklē iespējas nepieļaut kuņģa un zarnu vēzi”, Gastro avīze, lpp 10 – 11; <i>Saldus novads</i> - https://www.saldus.lv/novada-aktualitates/menesa/89530/saldu-norisinas-petijums-par-kuga-veza-i/ . Publicēts: 09.07.2015; Saldus Zeme - http://www.sz.lv/lv/raksti/sabiedriba/veseliba/r/41550-pieejama-bezmaksas-diaagnostika . Publicēts: 10.04.2015; Saldus Zeme - http://www.sz.lv/lv/raksti/sabiedriba/veseliba/r/42150-peta-iespejas-mazinat-veza-draudus . Publicēts: 09.06.2015; Saldus Zeme - http://www.sz.lv/lv/raksti/sabiedriba/r/44240-sasniegumi-zinatnekaldinati-ari-saldu . Publicēts: 15.01.2016
izstādes				
Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai				
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un				

zinātības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā				
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	1			
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)				
5. ES starptautiskajos pētniecības projektos piesaistītais finansējuma apjoms	120 000	40 000	45 000	Horizon 2020 – Sniffphone projekts

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

6. Projekta Nr. 4 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
Latvijas zinātniskais potenciāls kuņģa vēža izpētes jomā saistāms ar epidemioloģisko situāciju – augstu saslimstību, augstu <i>H.pylori</i> infekcijas izplatību, kā arī ar līdzšinējām iestrādēm, t.sk. veiksmīgo starptautisko sadarbību Atjaunots stratēģiskās sadarbības līgums starp LU un Rīgas Austrumu klīnisko universitātes slimnīcu	Nepietiekams finansējums plašu populācija pētījumu veikšanai, regulāra finansējuma iztrūkums
Iespējas	Draudi
Starptautisku projektu piesaiste, t.sk. H2020 projektu piesaiste. Plašākas sadarbības attīstīšana ar valstīm, kurās ir augsta saslimstība ar kuņģa vēzi	Optimāla rezultāta sasniegšanai būtiska ir veiksmīga sadarbība starp universitātēm, citām pētniecības institūcijām, klīniskajām universitāšu slimnīcām. Neattīstot veiksmīgu sadarbības modeli, pastāv risks resursu decentralizācijai un stipro pušu zaudēšanai

7. Projekta Nr. 4 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Populācijas pētījuma realizēšana atkarīga no veiksmīgas sadarbības ar pašvaldībām, kuru teritorijās tiek izstrādāti pētījumi, vietējā personāla iesaisti. Pašvaldību neieinteresētības gadījumā pastāv alternatīvi risinājumi, - iesaistīt citu pašvaldību.

Projekta Nr. 4 vadītājs _____ Mārcis Leja _____
(paraksts un atšifrējums) (datums)

Pētniecības organizācijas vadītājs _____ Valdis Segliņš _____
(paraksts un atšifrējums) (datums)

Projekts Nr. 5

Nosaukums

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

**Personalizēta vēža diagnostika un terapijas
efektivitātes noteikšana.**

Jānis Gardovskis

Dr. med. habil.

Rīgas Stradiņa universitāte

profesors

Tālrunis

67069745

E-pasts

Janis.Gardovskis@rsu.lv

1. Projekta Nr. 5 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Jaunu agrīnas diagnostikas un terapijas efektivitātes noteikšanas metožu izstrāde dzīvildzes un dzīves kvalitātes uzlabošanai pacientiem ar krūts un metastātisku kolorektālu vēzi

2. Projekta Nr. 5 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1. Ar krūts vēža risku saistītu gēnu alēlisku variantu noteikšana krūts vēža slimnieču un kontroles grupā (E. Miklaševičs, A. Irmejs, M. Ustinova, L. Kalniņa)	Noteikti septiņi alēliskie varianti 3500 krūts vēža pacientēm un 1000 kontroles grupas veselām sievietēm. Variantam rs1436904 novērots protektīvs efekts, turpretī varianta rs9693444 klātbūtne palielina risku saslimt ar krūts vēzi. Abi iepriekšminētie varianti un dažādas to alēliskās kombinācijas atšķirīgi ietekmē krūts vēža prognozi.
2. Plazmā cirkulējošu nukleīnskābju analīze metastātiska kolorektāla vēža pacientiem dažādos terapijas posmos (M. Nakazawa-Miklaševiča, Z. Daneberga, D. Kalniete, D. Bērziņa, L. Ozoliņa)	Lai identificētu jaunus marķierus, tika salīdzināta gēnu ekspresija pārmantototos un sporādiskos trīskārši negatīvos krūts audzējos. Statistiski ticama ($p=0.00208$) ekspresijas atšķirība tika noteikta FABP5 gēnam.
3. Metastātiska kolorektāla vēža pacientu plazmas masspektrometriska analīze noteiktos terapijas posmos (G. Purkalne, Z. Daneberga M. Nakazawa-Miklaševiča, D. Kalniete, L. Ozoliņa)	Izveidotas pētījumu grupas no metastātiska kolorektāla (78 cilvēki) un krūts vēža (62 cilvēki) pacientiem. No visiem pacientiem ir iegūtas plazmas paraugu sērijas: i) no neoadjuvantu terapiju saņemošām krūts vēža pacientēm – 5 paraugi/paciente; ii) no kolorektāla vēža pacientiem – no 11 līdz 59 paraugi/pacientu (atkarība

	no terapijas ilguma un dzīvildzes). Proteomas analīze tiks veikta 3. un 4. posmos.
4. Audzēja primāro šūnu klonogēnā iegūšana un raksturošana (I. Čakstiņa, A. Irmejs, V. Pirsko, M. Priedīte, L. Kalniņa)	Iepriekšējā posmā iegūtā šūnu materiāla pavairošanas turpmākām imūnocitoķīmiskām analīzēm. References šūnu sagatavošana proteomikas paraugu analīžu metodoloģijas izstrādei. Fenotipiski (ar imūncitofluoroķīmijas un gēnu ekspresijas analīzēm) pilnīgi raksturotas primārās šūnu kultūras, kas iegūtas no 3 pacientēm.

3. Projekta Nr. 5 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

GWA (*genome wide asociacion*) pētījumi ir identificējoši vairākus zemas penetrances variantus saistībā ar krūts vēža attīstību, tomēr to ietekme uz saslimstību variē starp populācijām.

Kopumā analizēto gadījumu grupu veidoja 3500 eiropas izcelsmes krūts vēža pacientu vecumā no 24 līdz 95 gadiem (vidējais vecums $59,77 \pm 12,46$ gadi). Kontroles grupa sastāvēja no 1000 praktiski veselām, brīvprātīgām asins donorēm vecumā no 19 līdz 92 gadiem (vidējais vecums $52,00 \pm 20,09$ gadi) bez konstatētām onkoloģiskām saslimšanām parauga savākšanas brīdī.

Svarīgākie iegūtie rezultāti rezultāti parādīti tabulā 1.

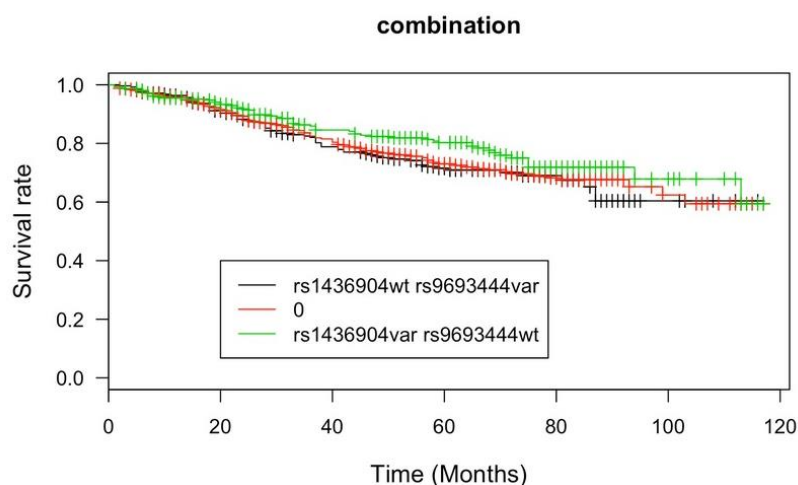
Tabula 1. Gadījuma – kontroles pētījuma rezultāti.

Ģenētiskais variants	Zigositāte	Izredžu attiecība (OR)	95% CI	P-value
rs9693444	Heterozigota	1.39	1.11-1.75	0.005
	Homozigota	1.51	1-2.34	
rs1436904	Heterozigota	0.79	0.63-1	0.008
	Homozigota	0.62	0.45-0.87	

Varianta rs1436904 analīzes rezultāti gadījuma un kontroles grupā liecina par protektīvu pozitīva ģenētiskā variantu genotipa efektu uz krūts vēža attīstību, svukārt rs9693444 pozitīvs genotips uzrādīja palielinātu risku saslimšanai.

Iegūtie rezultāti norāda uz vērā ņemamu protektīvu efektu rs1436904 pozitīva genotipa kombinācijā ar rs9693444 savvaļas genotipu salīdzinot to ar rs1436904 savvaļas un rs9693444 pozitīva genotipa kombināciju (OR=0.54; 95% CI=0.39-0.73; $p<0.001$). Slimības specifiskās izdzīvotības analīze neuzrādīja būtisku prognostisku ietekmi nevienā no atsevišķi testētajiem ģenētiskiem variantiem. Salīdzinot rs9693444 pozitīva un rs1436904 savvaļas tipa genotipa kombināciju pret rs1436904 pozitīva un rs9693444 savvaļas genotipa kombināciju novērota sliktākas prognozes tendence tām pacientēm, kurām bija rs9693444 pozitīva un rs1436904 savvaļas tipa genotipa

kombinācija (skat. 1. attēlu). Tomēr šī tendence nerasniedza statistisko ticamību ($p=0.0877$).

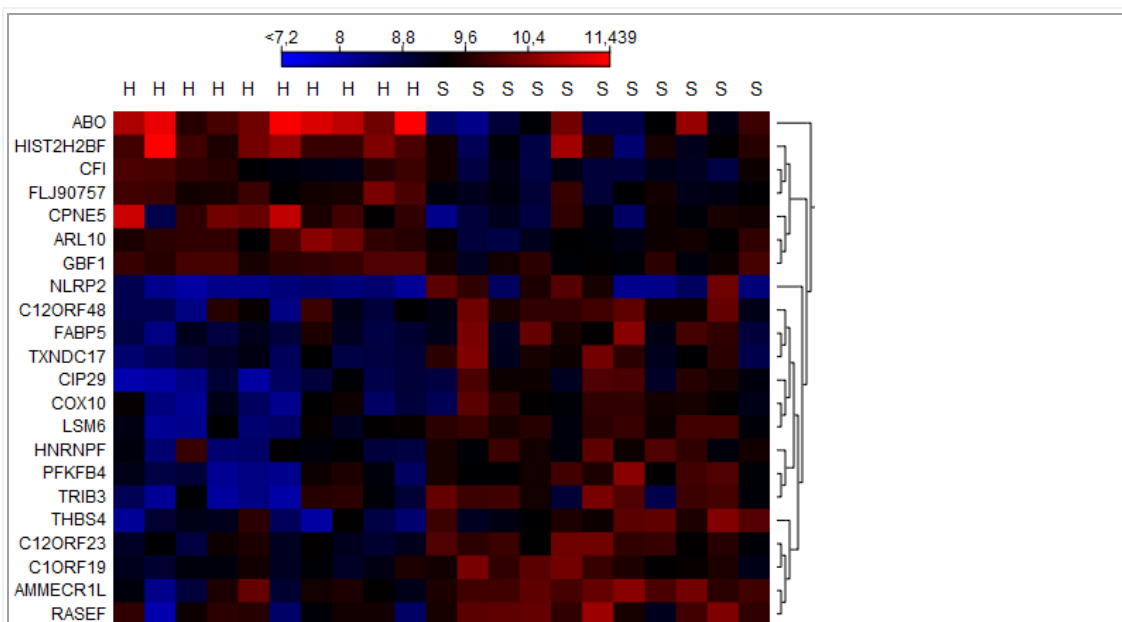


1. attēls. Kaplana – Maijera analīze slimības specifiskai izdzīvotībai salīdzinot genotipu kombināciju.

Ģenētiskais variants rs9693444 apstiprināja saistību ar palielinātu risku saslimt ar krūts vēzi dzīves laikā, rs1436904 pozitīvs genotips apstiprināja protektīvu efektu krūts vēža attīstībai, savukārt rs616488 un rs204247 neuzrādīja ietekmi uz slimības attīstības risku analizētajā populācijā.

Trīskārši negatīva pārmantotā krūts vēža pacientēm ir labāka dzīvildze (Maksimenko *et al.*, 2013) un zemāks mir-214 ekspresijas līmenis (Kalniete *et al.*, 2015). Lai identificētu jaunus marķierus, tika salīdzināta gēnu ekspresija pārmantotos un sporādiskos trīskārši

negatīvos krūts audzējos. Lai noteiktu gēnu ekspresijas profila atšķirības starp pārmantoto un sporādisko grupu, veica t-testu ar tam secīgu iegūto datu atlasī zem sliekšņa līmeņa, kas bija mazāks par $p<0,0005$. Starp pārmantoto un sporādisko krūts vēža grupu atrada 22 atšķirīgi ekspresētus gēnus (2. att.).



2. att. Gēnu ekspresijas profila atšķirības starp TN pārmantotu un sporādisku krūts vēža grupu; $p < 0,0005$. H- TN pārmantoti krūts vēža audi, S- TN sporādiski krūts vēža audi.

Trīs gēnu (*C12ORF23*, *C1ORF19* un *AMMECR1L*) ekspresija ir saistīta ar miR-214. Lai pārliecinātos, ka atšķirības ekspresijā ir patiesas tika uzsākta iegūto rezultātu verifikācija ar RT-PCR. No līdz šim pārbaudītiem gēniem (*TRIB3*, *FABP5*, *RASEF*, *CF1*, *COX10*, *GBF1*) statistiski ticama ($p = 0.00208$) atšķirība tika pierādīta tikai *FABP5* gēnam, kas ekspresējas sporādiskos audzējos ar sliktāku dzīvildzi daudz augstākā līmenī nekā pārmantotos trīskārši negatīvos audzējos. Literatūrā ir dati par paaugstinātu *FABP5* ekspresiju un lielāku metastāžu veidošanos un sliktāku dzīvildzi vairāku lokalizāciju, to skaitā arī krūts dziedzerā (Powell *et al.*, 2015). Mūsu rezultāti, cik mums zināms, ir pirmais gadījums, kad šī gēna ekspresijas atšķirības ir parādītas pārmantotos un sporādiskos trīskārši negatīvos krūts audzējos.

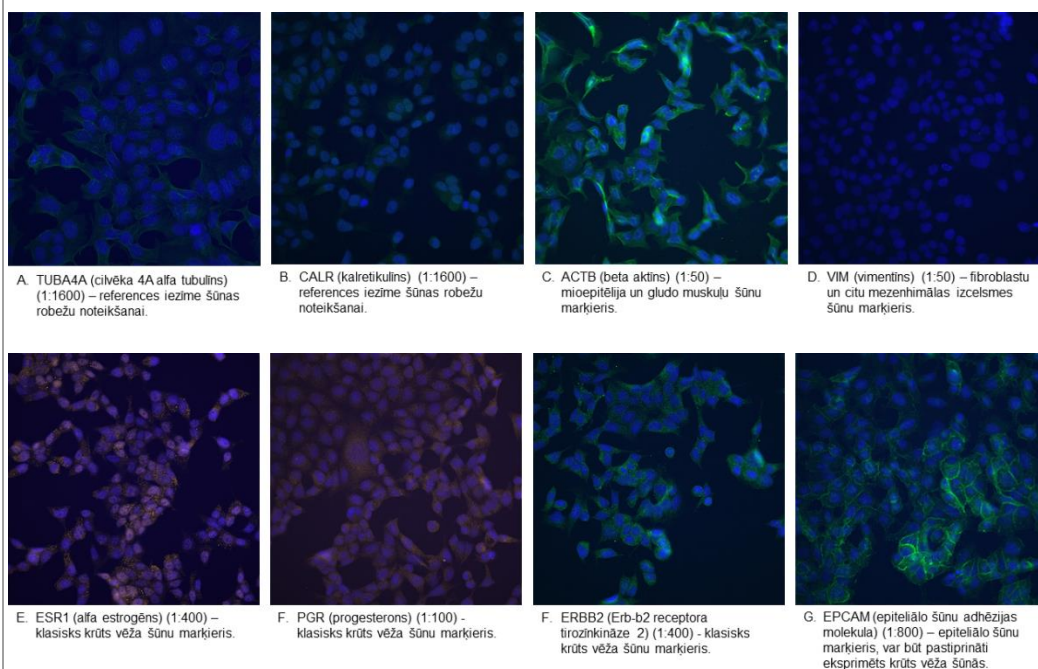
Krūts audzējiem raksturīgi ļoti dažādi, neviendabīgi šūnu tipu apkopojumi, tāpēc labākai audzēja šūnu heterogenitātes izpratnei, nepieciešami padziļināti šo šūnu patoģenēzes pētījumi. Dažādu šūnās notiekošu procesu salīdzināšanai noteiktos laika periodos, nepieciešams izstrādāt standartizētu šūnu iegūšanas un pavairošanas metodiku.

Pārskata periodā iegūtas un pavairotas primārās šūnu kultūras no četrām pacientēm. Trim pacientēm veikta iegūto šūnu kultūru fenotipa analīze. Ar imūncitofluorokīmiskās analīzes (IFK) metodi raksturots šūnu profils, balstoties uz šādu fenotipa marķieru statusu: 4A cilvēka tubulīns (TUBA4A) (references marķieris šūnas laukuma iezīmēšanai), kalretikulīns (CALR) (4A cilvēka tubulīns (TUBA4A) (references marķieris šūnas laukuma iezīmēšanai), beta aktīns (ACTB) (mioepiteliālo šūnu marķieris), vimentīns (VIM) (fibroblastu, mezenhimālu šūnu marķieris), alfa estrogēna receptors (ESR1), progesterona receptors (PGR), erb-b2 receptora tirozīnkināze 2 (ERBB2), epiteliālo šūnu adhēzijas molekula (EPCAM) (1.att., 2.att.). Ar gēnu ekspresijas analīzes metodēm (qPCR) salīdzināta sekojošu marķiergēnu relatīvā ekspresija izdalītajās šūnu kultūras: ESR1, PGR1, ERBB2, KRT18, KRT19,

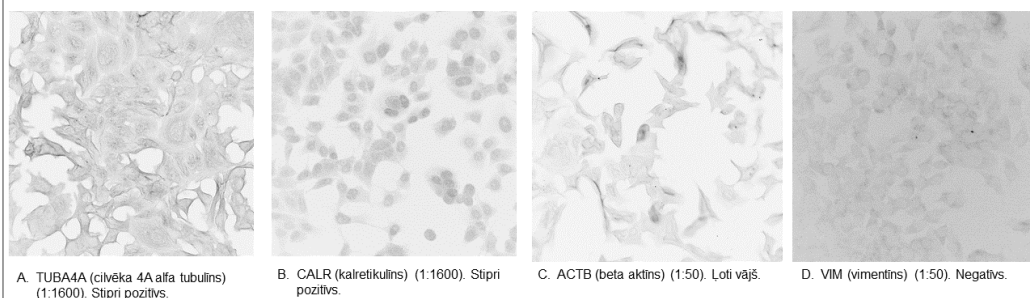
MKI67, AR, ITGA6, ITGB1, AURKA u.c.

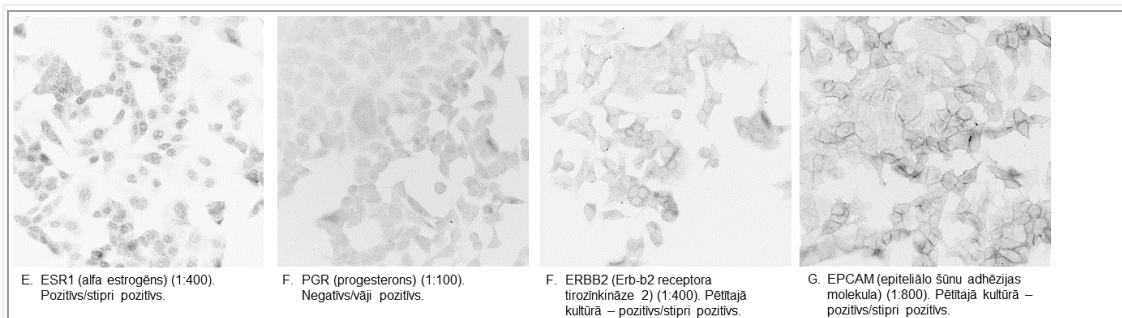
Darba gaitā iegūtās šūnas tika pavairotas kultivējot *in vitro*. Tomēr, lai iegūtu pietiekošu daudzumu šūnu padziļinātām analīzēm, nepieciešami vismaz 2 mēneši. Šūnas no trim pacientēm tika raksturotas pēc imūncitofluorokīmiskās iezīmes, kā arī tās tika salīdzinātas starp dažādu donoru paraugiem izmantojot relatīvo gēnu ekspresiju (real-time PCR).

Ar imūncitofluorokīmisko analīžu palīdzību paraugos verificēta galvenokārt epiteliālas izcelsmes šūnu klātbūtne pētītajos paraugos un noskaidrota klasisko krūts vēža šūnu marķieru – ESR1, PGR, ERBB2 un EPCAM – proteīnu ekspresijas pakāpe (3.att., 4.att.).



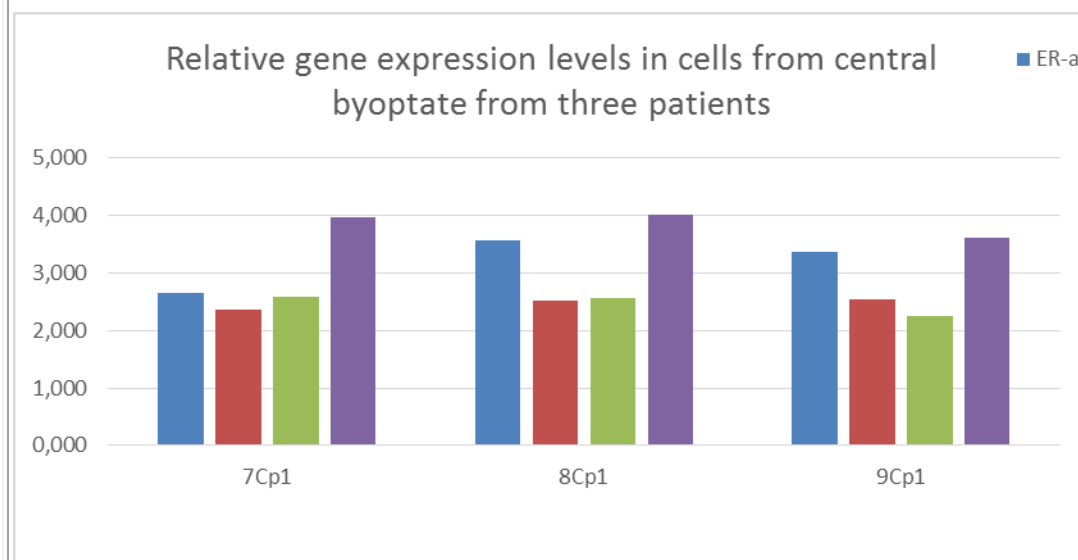
3.attēls. Reprezentatīvas pētītās kultūras (7C-3) IHF analīzes paraugs – kolorizēts attēls ar kodolu un pētīto antigēnu iezīmi (ar zilu krāsu – šūnu kodoli, ar zaļu vai brūnu krāsu – pētītais antigēns).





4.attēls.Reprezentatīvas pētītās kultūras (7C-3) IHF analīzes paraugs – antigēna ekspresijas intensitātes sadalījums (jo tumšāka krāsa, jo augstāka ekspresija). Negatīvā/vājā ACTB un VIM ekspresija, kā arī stipri pozitīvā EPCAM ekspresija apliecina, ka kultūra satur galvenokārt epiteliālas izcelsmes šūnas.

Ar gēnu ekspresijas analīzes metodēm (q-PCR) salīdzināta sekojošu marķiergēnu relatīvā ekspresija izdalītajās šūnu kultūras: ESR1 (attēlos ER-a un ER-b), PGR1 (PR), ERBB2 (Her2) (5.att.), EPCAM (Ep-CAM), Mki67 (Ki67), KRT18, KRT19 (4.att.).



5.attēls. Cilvēka krūts vēža diagnostikā izmantoto marķiergēnu relatīvās ekspresijas salīdzinājums trīs krūts vēža pacientu pirmā pārsējuma šūnu paraugos.

Diagnosticā izmantotie marķieri tika noteikti, lai pārliecinātos, ka no pacientu biopsijām iegūtās šūnas ir vēža šūnas.

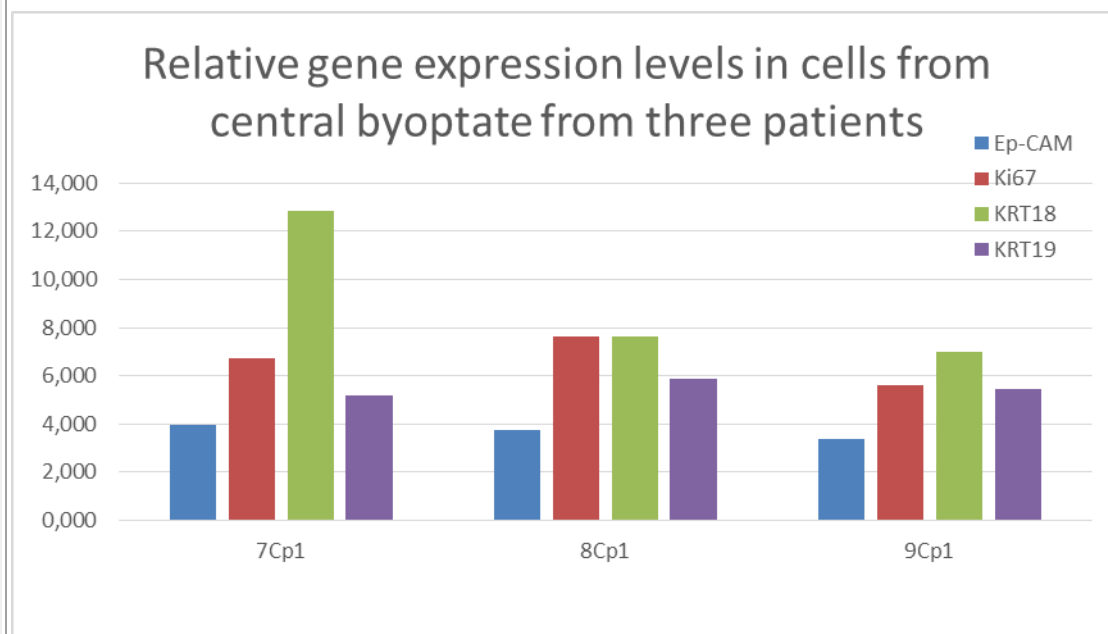
Papildus histoloģisko analīžu datiem (2.tab.), tika arī parādīts, ka biopsijā nr.7. šūnas ir negatīvas vai vāji pozitīvas uz progesterona receptoru (PR), savukārt biopsijās 8. un 9. šūnas ir pozitīvas uz PR. Salīdzinājumā pēc real-time PCR, PGR1 (PR) ekspresija būtiski neatšķiras starp pacientu šūnu materiāliem.

2.tabula. Pacientu histoloģiskais raksturojums

Biopsijā nr.	Izraksts par histoloģijas analīžu rezultātiem
7.	augsti vidēji diferencēta invazīva duktāla CA. ER+ (75%), HER2 ++

8.	vidēji zemu diferencēta invazīva duktāla CA (ar limfvadu invāziju). Nav MTS. ER+ (87%), HER2++
9.	zemu diferencēta invazīva duktāla CA. Ir MTS. ER+ (65%), HER2 -

Imūncitofluorokīmiskā analīze 7.biopātām sakrīt ar klīniski/histoloģisko ainu un ir: ER – pozitīvs/stipri pozitīvs, Her2 – pozitīvs/stipri pozitīvs. Papildus noteikts PR, kas šajā biopātā ir negatīvs/vāji pozitīvs.



6.attēls. Vēža šūnu raksturīgo gēnu (*Ep_CAM*, *Mki67*), kā arī šūnu diferenciacijas pakāpes (*KRT18*, *KRT19*) marķiergēnu relatīvās ekspresijas salīdzinājums trīs krūts vēža pacientu pirmā pārsējuma šūnu paraugos.

Šūnas, kas iegūtas no pacientes ar augsti diferencētu duktālo karcinomu, ir ievērojami augstāks *KRT18* ekspresijas līmenis (6.att.). Pārējo pārbaudīto gēnu ekspresijas līmeņa atšķirības starp pacientēm nav statistiski nozīmīgas. Jāveic ekspresijas līmeņu salīdzinājums starp pacientu paraugiem un atsauces līnijām (veseliem krūts audiem un dermāliem fibroblastiem).

Lai gūtu priekšstatu par to, vai un kā izmainās šūnu stāvoklis *in vitro* kultūrās, tika noteikta gēnu ekspresija šūnās no divām secīgām pasāžām – 7Cp1 un 7Cp2, 9Cp1 un 9Cp2. 7 un 9 apzīmē biopātā numuru.

4. Projekta Nr. 5 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 5	
					Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	551 250	153 837	126 493	126 493	126 493
1000	Atlīdzība	271 033	75 637	73 320	73 320	71 697
2000	Preces un pakalpojumi (2100	280 217	78 200	53 173	53 173	54 796

	+ 2200)					
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	13 000	3 000	2000	2000	1953
2200	Pakalpojumi	73 126	19 884	12 649	12 649	24649
5000	Pamatkapitāla veidošana	0	0	0	0	0

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 5 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultātīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	1			
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)				
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)	12	3	2	
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	6	1	1	
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	2	1	1	Dagnija Kalniete
maģistra darbu skaits	2			
Programmas popularizēšanas rezultātīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences				

semināri				
rīkoti semināri	3	1		
populārzinātniskas publikācijas	4	1	1	Uzstāšanās LR1
izstādes				
Tautsaimnieciskie rezultātīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai	20 000			
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	2			
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos				
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)	4			

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

6. Projekta Nr. 5 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
Pieredzējusi multidisciplināra komanda, pieredze iepriekšējās VPP.	Neliela pieredze proteomikā.
Iespējas	Draudi

Projekts Nr. 6

nosaukums

Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

Aigars Pētersons

Dr.habil.med.

Rīgas Stradiņa universitāte

Profesors, katedras vadītājs

Tālrunis

29203598

E-pasts

aigars.petersons@rsu.lv

1. Projekta Nr. 6 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Pētīt Latvijas bērnu bioloģiskās īpatnības, sociālos faktorus, vides un veselības aprūpes organizāciju saistībā ar dzīvībai bīstamu un sabiedrībai nozīmīgu smagi noritošu infekcijas un hronisku slimību agrīnu personalizētu diagnostiku, ārstēšanu un profilaksi, izmantojot jaunus diagnostikas indikators

2. Projekta Nr. 6 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
1. Prospektīva randomizēta pētījuma uzsākšana pacientiem ar ķirurģisku iekaisumu vēdera dobumā. Pētījuma protokola izstrāde, 8 slimnieku rekrutēšana, datu bāzes veidošana, pacientu asins sērums paraugu uzkrāšana (kopā 24 paraugi – 3 paraugi katram slimniekam)	Apakšprojekts 6.1. Rekrutēti 8 pacienti, izveidota datu bāze, uzkrāti 48 asins sērums paraugi Sagatavots 1 vietējs ziņojums
2. Asins sērums paraugu molekulārbioloģiska izpēte pacientiem ar ķirurģisku iekaisumu vēdera dobumā. 10 parametru (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12[p70], IL-17, MCP-1, TNFα, EGF) noteikšana 8 pacientu 24 asins sērums paraugos. Datu statistiska analīze un datu uzkrāšanas moduļa izveide.	Apakšprojekts 6.1. Rekrutēti 5 pacienti 15 asins sērums paraugos noteikti citokīni (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12[p70], IL-17A, MCP-1, TNFα, EGF), Turpinās 39 asins paraugu analīze Sagatavots 1 vietējs ziņojums Sagatavotas 1 starpatautiskas tēzes
3. Asins paraugu molekulārbioloģiska izpēte jaundzimušo čūlaini-nekrotiskā enterokolīta gadījumos	Apakšprojekts 6.1. Palielināta rekrutēto pētāmo NEK pacientu grupa par 1 pacientu (kopā 29) Noteikts citokīnu IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α, EGF, MCP 1 un INF α līmenis serumā dinamikā ar 24 stundu intervālu kopš NEK diagnozes noteikšanas (3 asins paraugi); Nolūkā precizēt NEK klīniskās stadijas diagnostiku, pacientam noteikts vēdera apkārtmērs un

	intraabdominālais spiediens pēc netiešās intraabdominālā spiediena mērīšanas metodes intravezikāli Sagatavota 1 starptautiska publikācija – žurnālam <i>BMC Research Notes</i>
4. Pacientu rekrutēšana projekta mērķa grupās un to dinamiska novērošana un testēšana.	Veikta pacientu rekrutēšana projekta mērķa grupās un to dinamiska novērošana un testēšana
5. Pabeigt veidot hematoloģiskā analizatora Sysmex XN-2000 ar SIRS saistītu optisku un fluorescences parametru (IG, NE-SFL, NE-WY, PLT-F, u.c.) datubāzi uz BKUS Klīniskās laboratorijas datubāzes Dialab pamata.	Apakšprojekts 6.2. Pārskatīts uzdevums, jo no pētnieku grupas neatkarīgu tehnisku iemeslu dēļ piekļuve datiem nav iespējama. Uzdevums aizvietots ar datubāzes izveidi un hematoloģiskā analizatora Advia 2120 klīnisko asins parametru un mieloperoksidāzes indeksa, kā arī C reaktīvā olbaltuma eksportu no citām datubāzes daļām.
6. Leikocitārās formulas izmaiņu, kā arī anēmijas un trombocītu skaita izmaiņu retrospektīva analīze pielietojot Sysmex laboratorisko analizatoru sepses, infekcijas bez SIRS un veseliem kontroles grupas pacientiem stacionāriem BKUS no 01.02.2014.	Apakšprojekts 6.2. Izstrādāts 1 rezidenta zinātniski pētnieciskais darbs
7. Metodes analīze un lietderības izvērtējums sepses pacientu agrīnā identifikācijā. Izanalizēt kopā 200 pacientus.	Apakšprojekts 6.2. Sagatavotas 2 tēzes (no tām 1 starptautiskas)
8. Turpināt datu bāzes izveidi sepses procesos iesaistītu jaunu indikatoru, ADAMTS-13 aktivitātes, mieloperoksidāzes, imūnās sistēmas pārmaiņu un to saistību ar sepses pakāpi un mirstības risku datu uzkrāšanai.	Apakšprojekts 6.2. Sagatavotas 5 tēzes (no tām 2 starptautiskas) Sagatavota 1 starptautiska publikācija
9. Turpināt bērniem sadzīvē iegūtās pneimonijas sociāli ekonomisko, epidemioloģisko, klīnisko īpatnību izpēti un standartizētu sabiedrībā iegūtas pneimonijas neatliekamās terapijas pakotnes (<i>bundle</i>) izstrādi.	Apakšprojekts 6.2. Izstrādāti 2 rezidentu zinātniski pētnieciskie darbi
10. Turpināt invazīvo <i>S.pneumoniae</i> izolātu serotipu noteikšanu	Apakšprojekts 6.2. Sagatavotas 1 tēzes (vietēja mēroga)
11. Cilvēka bokavīrusa (HBoV) tipu epidemioloģija, patogenitāte un iespējamā asociācija ar dziļo elpceļu slimībām un akūtu gastroenterītu	Apakšprojekts 6.2. Sagatavotas 2 tēzes (no tām 1 starptautiskas) Sagatavota 1 starptautiska publikācija
12. Dzīvildzes analīze jaundzimušo kohortā ar zemu dzimšanas svaru saistībā ar dažādiem riska faktoriem, raksturojot neonatālās mirstības sakarības ar mātes sociāli ekonomiskajiem faktoriem	Apakšprojekts 6.3. Veikta datu analīze, izmantojot datu masīvu (n=1700) par zema svara jaundzimušajiem, lai iegūtu vispārējo situācijas aprakstu, kā arī noskaidrotu dažādus perinatālos faktorus saistībā ar zemu dzimšanas svaru. Veiktas raksta manuskripta izmaiņas, lai iesniegtu starptautiski citējamā izdevumā Sagatavotas 3 tēzes (no tām 2 starptautiskas)
13. Zīdaiņu mirstības no dažādiem perinatālā perioda stāvokļiem un postneonatālās mirstības struktūras cēloņspecifiskās atšķirības Baltijas un Eiropas reģionā noskaidrošana	Apakšprojekts 6.3. Veikta datu analīze, izmantojot datu masīvu par nedzīvi dzimušajiem (n=1720) vispārējās situācijas aprakstam un tendenču aprēķiniem
14. Aptaukošanās pacientu datu bāzes izveide, gastrointestinālo peptīdu analīze bērnu aptaukošanās pacientiem	Apakšprojekts 6.3. Savākti asins paraugi grelīna noteikšanai (n=30), kā arī analizēts C-peptīdu un grelīna līmeņa korelācija savāktajos paraugos

15. Alerģisko pacientu bioķīmiskā, mikrobioloģiskā profila izpēti diagnostisko iespēju pilnveidei.	Apakšprojekts 6.3. Veiktas fēču analīzes ar monoklonālo ELISA fēču testu (120 pacientiem) Sagatavots 1 starptautiskas tēzes
16. Dzīves kvalitātes pētījums. Fēču floras izmeklēšana PQR bērniem ar alerģiskām slimībām	Apakšprojekts 6.3. Veikta izdalītā DNS no fēču paraugiem analīze pacientiem ar alerģiju un kontroles grupai: noteikts fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvars fēču paraugos (izanalizēti 55 paraugi) Savākts un izanalizēts mātes piena paraugs Analizēti sastāvu ietekmējošie faktori 50 paraugiem, rezultāti Iesniegta publicēšanai 1 starptautiska publikācija Sagatavotas 1 tēzes Izstrādāts 1 diplomdarbs
17. Jauno zinātnieku, doktorantu, rezidentu un studentu iesaistīšana pētniecībā	Projekta uzdevumu realizācijā iesaistīts plānā paredzēto rezidentu, doktorantu un jauno zinātnieku skaits.
18. Projekta pētniecības rezultātu publikācija un dalība konferencē	Projekta pētījumu rezultāti ziņoti septiņās starptautiskās konferencēs.
19. Starptautiskās sadarbības veicināšana pētījuma rezultātu ieviešanai klīniskajā praksē	Projekta pētījuma rezultāti ziņoti starptautiskās konferencēs un kongresos, nodibināti jauni kontakti ar ārvalstu zinātniekiem.
20. VPP-6.projekta 2. posma rezultātu apspriešana pētnieku grupās un atskaites sagatavošana	Rezultāti apspriesti VPP-6. projekta seminārā 2015.gada 15.decembrī. Sagatavota atskaite.

3. Projekta Nr. 6 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

Apakšprojekts 6.1.

Tiek turpināts darbs pie jaunu metožu izstrādes jaundzimušo nekrotiska enterokolīta (NEK) agrīnā diagnostikā, precizējot NEK smaguma pakāpi. Iekļauti un analizētai pacienti kontroles grupā.

Turpinās pētījums izmantojot detalizētu, prospektīvu gadījumu kontroles pētījumu par akūtu vēdera dobuma iekaisuma procesu saistību ar asins citokīnu pārmaiņām bērniem, (modificēta ALVARADO skala) bērniem 7–18 gadu vecumā ar sāpēm vēderā. Notikusi promocijas darba „Akūtu vēdera dobuma iekaisuma procesu saistība ar asins citokīnu pārmaiņām bērniem” (dr. A. Zviedre) priekšizstrādēšana. Turpinās aktīva modificētās ALVARADO skolas ieviešana VSIA BKUS praksē. Tāpat turpinās prospektīvs randomizēts pētījums pacientiem ar ķirurģisku iekaisumu vēdera dobumā “Iekaisuma un oksidatīvā stresa indikatoru izvērtēšana bērniem ar akūtu nekomplicētu apendicītu neķirurģiskas un ķirurģiskas ārstēšanas gadījumos” – izstrādāts pētījuma protokols, saņemta RSU Ētikas komitejas atļauja, izstrādāta un apstiprināta vecāku un pacienta informēšanas un piekrišanas veidlapa, iepirkti nepieciešamie materiāli un reaktīvi pētījuma veikšanai. Par šo tēmu sagatavots ziņojums vietējā konferencē. Turpinās promocijas darba izstrāde (doktorants dr. A. Vīksne).

Izstrādāta un ieviesta praksē vēdera apkārtmēra un intraabdominālā spiediena mērīšana jaundzimušajiem ar NEK. Tiek strādāts pie izgudrojuma noformēšanas un iesniegšanas, paredzot, ka abi minētie kritēriji būs jauni indikatori NEK klīniskās stadijas noteikšanā. Metodika ieviesta VSIA BKUS Neonatoloģijas klīnikas praksē. Tiek turpināts darbs pie promocijas darba (dr. I. Meldere). Par šo tēmu publicēta viena starptautiska publikācija.

Apakšprojekts 6.2. Pētot sepses procesos iesaistīto jaunu indikatoru saistību ar sepses agrīnu diagnostiku, norisi un iznākumiem, īpašu uzmanību veltām iegūto rezultātu translācijai klīniskajā praksē ar sekojošu ieviesto rīcības algoritmu izvērtējumu, ietekmes izpēti uz ārstu paradumiem antibakteriālās terapijas nozīmēšanā un ārstēšanas rezultātiem. Šajā sakarībā tika plānots piesaistīt ārpusbudžeta līdzekļus pētniecības rezultātu ieviešanai praksē ne tikai BKUS, bet arī citās Latvijas slimnīcās caur ārstniecības

personu apmācību procesu un izglītojošo materiālu publikāciju (Emīla projekts), kas atskaites posmā nav bijis finansiāli sekmīgs, tāpēc tiek plānots kā brīvprātīgais darbs. Emīla projekts tika transformēts starptautiska tīkla veidošanā sepses pētniecībā, kas sekmīgi notika š.g.18.augustā, kurā piedalījās pētnieki no Baltijas valstīm, Nīderlandes, Spānijas, Somijas un Islandes. Sagatavoti 5 starptautiski ziņojumi [ESPID 2016, CoPedia 2016, IPA 2016], 5 vietējie ziņojumi [RSU Zinātniskā konference 2016]. Izvērtēta rīcības algoritma bērniem ar drudzi ietekme uz ārstu paradumiem antibakteriālās terapijas nozīmēšanā un ārstēšanas rezultātiem, analizējot 572 pacientus. Sagatavoti 2 vietēji ziņojumi [RSU zinātniskā konference] un 3 starptautiski ziņojumi [III BPC, ESPID 2015], kā arī raksts [RSU Zinātnisko rakstu krājums]. Minētā virziena attīstību būtiski kavējusi gausā iepirkumu procedūra, tā rezultātā ir ieilgusi bioloģiskā materiāla laboratorā, klīniskā un statistiskā analīze. Sekmīgi noritējusi arī specifisko sabiedrībai nozīmīgu infekciju (S.pneumoniae un cilvēka bokavīrusa -HBoV) izpēte bērniem Latvijā. Iegūti un analizēti bioloģiskie materiāli, sagatavoti 4 starptautiski ziņojumi [BPC III ESPID 2015, IBCIM, 18 ESCV], 2 vietēji ziņojumi [RSU zinātniskās konferences). Arī šajā virzienā gūtie rezultāti ir klīniski nozīmīgi. Pašreiz izvēlētie virzieni dzīvībai bīstamu infekcijas slimību izpētē ir perspektīvi, jo spējuši piesaistīt no jauna 2 doktorantus (kopā pētījumā tiek gatavotas 3 promocijas darbi). Rīcību ierobežojošie faktori saistās ar materiālu iepirkumu organizācijas neelastīgo sistēmu, kā arī arvien pieaugošām grūtībām pacientu rekrutācijā, veselības aprūpes finansēšanas grūtībām un modernu universitāšu slimnīcu trūkumu valstī, kurā būtu nodrošināta labvēlīga vide studijām, pētniecībai un ārstniecībai. Pozitīva perspektīva saredzama starptautiska tīkla izveidē un aktīvā starptautiskā sadarbībā pētāmajos jautājumos. Projekta grupa papildus iesaistījās Eiropas pētījumā par antibiotiku lietošanu bērnu slimnīcās, sadarbība rezultējās starptautiski citējamā publikācijā (Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, Bielicki J, Drapier N, Zaoutis T, Tsolia M, Sharland M; ARPEC Project Group Members. Arch Dis Child. 2016 Jan;101(1):72-6. doi: 10.1136/archdischild-2015-308255. Epub 2015 Sep 28.PMID:26416900)

Apakšprojekts 6.3.

Plānotie darba uzdevumi, atbilstoši izvirzītajiem mērķiem, izpildīti un sasniegti 80-90% apmērā, ņemot vērā, ka darbs tūpinās pie datu analīzes dažādos griezumos, ņemot vērā, ka tiek analizēts plašs datu masīvs. Tā kā datu analīzē par pamatu tiek izmantoti jaundzimušo kohortas dati, tas ir pozitīvi, jo ietver populācijdatus, kā arī lielu datu masīvu ilgstošā laika periodā, kas nodrošina atbilstošu statistisko apstrādi. Uz reģistru balstīta datu analīze ir viena no izplatītākajām metodēm epidemioloģijā, lai iegūtu gan vispārējās situācijas noskaidrošanā, gan veselības aprūpes plānošanā un tendenču analizēšanā.

Šis pētījums ir nozīmīgs Latvijā, jo plaši epidemioloģiskie pētījumi, kas ļauj izvērtēt un analizēt tendences par zema svara jaundzimušajiem, gan arī pieejamos riska faktoros. Kā zināms, tad zems dzimšanas svars ir viens no būtiskiem faktoriem paaugstinātai neonatālai mirstībai, tāpēc svarīgi ir iegūt uz pierādījumiem balstītus datus situācijas izpētē, kas var kalpot par pamatu mātes un bērna veselības uzlabošanā kopumā.

Atbilstoši izveidotajām datu bāzēm, tiks turpināta datu analīze saistībā ar zema svara jaundzimušajiem, kā arī veikti tendenču aprēķini saistībā ar nedzīvi dzimušajiem jeb vēlīnu augļa nāvi Latvijā. Atsevišķos gadījumos tiks veikta arī datu aktualizācija, analīzē iekļaujot un datu bāzi papildinot ar jaunākajiem datiem, t.i. līdz 2013.gadam.

H.pylori analīze - fēču testa izmeklēšana veikta atkārtoti ar precīzāku metodi, iegūstot ticamākus prevalences datus. Līdz ar to papildus var veikt abu metožu salīdzinājumu. Rezultāti apkopoti, publikācija publicēta. Papildus sīkāk tiks analizēt faktori, kas varētu ietekmēt fēču testa analīzes.

Fēču bakterioloģiskā profila salīdzinājums pacientiem ar un bez alerģijas: veikta DNS izdale. Lai gan ir grūtības ar bakterioloģiskā profila noteikšanas metodoloģijas precīzu izstrādi (jaunums Latvijas laboratorijās), tomēr daļa izdalītā DNS analizēta, nosakot fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvaru, iegūstot jaunus aktuālus rezultātus, kas parāda, ka līdz 15% bērnu bez gastrointestināliem simptomiem fēcēs ir fakultatīvi patogēnas E.coli. Fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvars tiks noteikts arī pārējos paraugos, kā arī padziļināti analizēta saistība ar citiem faktoriem (antibiotiku lietošana, iepriekšējās slimības u.c.).

Savākts un izanalizēts mātes piena paraugu skaits jaundzimušiem, kas ļauj veikt secinājumus par mātes piena sastāvu mūsu populācijā, kā arī sagatavots raksts un iesniegts Proceedings of Latvian Academy of Sciences. Iegūtie rezultāti rāda, ka daļai jaundzimušo makroelementu sastāvs (it īpaši tauku sastāvs) ir ļoti variabls. Līdz ar to jaundzimušie ar sliktu svara pieaugumu, iespējams, nesaņem pietiekamu kalorāžu, tādēļ zīdaiņiem ar svara problēmām, iespējams, būtu jāveic individuāla mātes piena analīze.

Papildus savākti asins paraugi grelīna noteikšanai, kā arī analizēta grelīna līmeņa korelācija ar H.pylori antivielu līmeni, C-peptīda un glikozes līmeni.

4. Projekta Nr. 6 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 6.1		Projekts Nr. 6.2		Projekts Nr. 6.3	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	450 000	129 896	106808	39466	39466	43513	43513	23829	23829
1000	Atlīdzība	303 511	86 908	68071	29376	28346	20125	19975	18570	18460
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	140 689	41 688	38737	10090	11120	23388	18455	5259	5369
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	14 000	3 500	7631	4000	1644	1500	7892	2131	940
2200	Pakalpojumi	45 309	12 788	13910	5088	2682	5956	3956	2866	4416
2300	Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, medicīniskie instrumenti, laboratorijas dzīvnieki un to uzturēšana	81 380	25 400	17 187	1002	6794	15923	6396	262	13
2500	Budžeta iestāžu nodokļu maksājumi				0	0	0	211	0	0
5000	Pamatkapitāla veidošana	5 800	1 300	0	0	0	0	5083	0	0

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 6 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultātīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				

oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	3			
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	4		2	Apakšprojekts 6.3. Comparison of breast milk composition among lactating woman in Latvia. L.Broka, I.Ciproviča, D.Kviļūna, I.Rumba-Rozenfelde. Iesniegts Proceedings of Latvian Academy of Sciences (izdruka) Apakšprojekts 6.1. “Measurement of abdominal circumference in preterm infants”, BioMedCentral Research Notes, 2015, 8
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)	10	2	1	Apakšprojekts 6.2. Intracellular neutrophil myeloperoxidase level in pediatric patients: significant age and gender variability. Nikulshin S, Tolstikova I, Bartule A, Kviluna D, Gravele D, Gardovska D.. Int J Lab Hematol. 2015 Feb;37(1):120-4. doi: 10.1111/ijlh.12252. Epub 2014 May 12. PMID:24814941
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	3	1	1	
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits	1			
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	7	2	1	Apakšprojekts 6.3. Diplomdarbs: L.Odiņa. Mātes piena sastāvs un tā ietekmējošie faktori. Vadītājs I. Daugule. https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/30835
maģistra darbu skaits	2	1	3	Apakšprojekts 6.2. 1. Sadrživē iegūtu pneimoniju klīniskās, laboratorās un ārstēšanas īpatnības BKUS ārstētiem bērniem. Vadītāja prof. D. Gardovska 2. Stacionēšanas indikācijas un ārstēšanās ilgums bērna vecuma pacientiem ar sadzīvē iegūto pneimoniju. Vadītāja prof. D. Gardovska 3. Laboratoro rādītāju (nenobriedušo granulocītu un citu parametru) raksturojums un diagnostiskā vērtība bērniem ar smagām bakteriālām infekcijām. Vadītāja prof. D. Gardovska.
Programmas popularizēšanas rezultātie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences	9	2		Apakšprojekts 6.1. 1. Akūta apendicīta ķirurģiskas un neķirurģiskas ārstēšanas rezultāti laika posmā no 2014. līdz 2015. gadam VSIA BKUS. A. Vīksne, Z. Ābola, A.Pētersons, A. Enģelis. RSU Zinātniskā konference,

			18	2016. 2. A.Zviedre, A. Eņģelis, A. Pētersons. Klīniskās un laboratoriskās metodes akūta apendicīta un akūta mezenterālā limfadenīta diagnostikā bērniem. RSU zinātniskā konference 2016.gada 17-18.marts 3. Evaluation of possible diagnosing tool distinguishing acute appendicitis from acute mesenteric lymphadenitis in children. A.Zviedre, A.Engeis, P.Tretjakovs, V.Titans, A.Vīksne, A.Petersons. Apakšprojekts 6.2. 1. 3rd Baltic Paediatric Congress (19.-21.08), Rīga, Latvija 2. European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evaluation of laboratory markers available on everyday basis for diagnosis of severe bacterial infections 3. RSU Zinātniskā konference 2016. BKUS izmantotā sepses iekaisuma marķieru komplekta izvērtējums. 4. RSU Zinātniskā konference 2016. Cilvēka bokavīrusa 1. tipa genoma secības un specifisko IgM un IgG klases antivielu sastopamība bērniem ar akūtām elpošanas ceļu slimībām. 5. European Society for Paediatric Infectious Diseases. A case report of acute human bocavirus 1 infection in child with severe right-side pneumonia. 6. 28th International Congress of Pediatrics. Activity of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) in pediatric patients with severe inflammation. 7. 3rd World Congress on Controversies in Pediatrics (CoPedia). Possible use of inflammatory cytokines and neutrophil myeloperoxidase index in hospitalized children with systemic inflammatory response syndrome diagnosis. 8. „ADAMTS-13 koncentrācijas saistība ar klīniskajiem slimību raksturlielumiem un iznākumiem hospitalizētiem bērniem”. RSU Zinātniskā konference 2016. 9. Smagi noritošu infekciju laboratorās īpatnības jaundzimušo periodā. RSU Zinātniskā konference 2016. 10. “Streptococcus pneumoniae epidemioloģija Bērnu klīniskā universitātes slimnīcā (BKUS) ārstētiem bērniem ar apakšējo elpceļu infekcijām vecumā līdz 18 gadiem.”
--	--	--	----	--

				RSU Zinātniskā konference 2016. Apakšprojekts 6.3. 1. Survival rate of low birth weight infants in Latvia and its risk factors. I.Zīle, I. Ebela, I. Rumba-Rozenfelde. Stenda referāts/ Starptautiskā konferencē 7th Europaediatrics Congress/ 13.05.-16.05.2015. Florence, Itālija (izdruka) 2.Savlaicīgās dzemdībās dzimušo jaundzimušo ar zemu dzimšanas svaru epidemioloģiskā analīze Latvijā. I.Zīle, I.Ebela, I. Rumba-Rozenfelde.// LU 74. Zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 19.02.2016. Tēžu apkopojums, 67. lpp. (izdruka) 3. Plaša makroelementu koncentrācijas variabilitāte mātes piena paraugos Latvijas populācijā. L.Broka; I.Daugule, I.Ciproviča, I.Rumba-Rozenfelde//LU 74. Zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 19.02.2016. Tēžu apkopojums, 71. lpp. (izdruka) 4.Helicobacter pylori comparison of stool antigen in pediatric population. A.Kaceviča, D.Rudzīte, I.Daugule, I.Rumba-Rozenfelde. //CoPedia (The 3rd World Congress on Controversies in Pediatrics), Spānija, Barseolna 31.03.-1.04.2016. (izdruka) 5.Prevalence of pathogenic Escherichia coli in stools from healthy children and association with previous antibacterial therapy. Daugule I., Remberga S., Karklina D., Perminovs D., Gavars M., Rumba-Rozenfelde I. // CIP 2016 (The 5th Global Congress for Consensus in Pediatrics\$Child Health), China, Xi'an, 03.03.-06.03.2016. (izdruka)
semināri	10	2	1	Apakšprojekts 6.2. 3rd Baltic Paediatric Congress (19.-21.08), seminārs prekongresa ietvaros, Rīga, Latvija
rīkote semināri	12	3	0	
populārzinātniskas publikācijas	14	4	0	
izstādes	2			
Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai	50 000	10 000	0	
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				

1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	2			
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	6			
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)	5			

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

6. Projekta Nr. 6 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
- Uzsākta zinātniska sadarbība ar Oviedo universitāti Spānijā, tiek apzināti sadarbības partneri sepses izpētē Islandē, Lietuvā un Igaunijā. - Bērnu dzīvībai bīstamo infekciju izpētei ir ne tikai zinātniska, bet arī liela klīniska nozīme - Pozitīva sadarbība ar bāzes un klīniskām zinātnēm	- Neelastīgs un gauss iepirkuma process - Izglītībai, zinātnei un ārstniecībai, labvēlīga vide, kuru var nodrošināt tikai ieviešot universitāšu slimnīcas rietumos aprobētus modeļus - Kavēta finansējuma piešķiršana
Iespējas	Draudi
- Starptautiska sadarbība uzlabos pētījumu kvalitāti - Piesaistīt cilvēkresursus un finanses zinātnisko sasniegumu translācijā klīniskā praksē	- Pacientu plūsmas izmaiņas mainīgos veselības aprūpes organizācijas un finansēšanas apstākļos - Pētniecības speciālistu aizplūde uz ārvalstīm

7. Projekta Nr. 6 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Iepirkuma procesu norises kārtība;

Pētījumu subjektu populācijas īpatnības – bērna vecuma pacienti rada neplānojamus sarežģījumus iekļaušanai pētījumā (vecuma īpatnības, vecāku piekrišana, iespējamais paņemamais asins paraugu apjoms vadoties no bērna svara).

Projekta Nr.6 vadītājs: _____ Aigars Pētersons _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)

Projekts Nr. 7.

nosaukums

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats
kontakti

Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide

Modra Murovska

<i>Dr.med.</i>

Rīgas Stradiņa universitāte

AKMVI direktora p.i., vad. pētniece

<i>Tālrunis</i>	67426197; 29218082
-----------------	--------------------

<i>E-pasts</i>	Modra.Murovska@rsu.lv
----------------	-----------------------

1. Projekta Nr. 7 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Ar multidisciplināra konsorcijs palīdzību pētīt vīrusu, baktēriju un makroorganisma mijiedarbību infekcijas procesa attīstības gaitā, šīs mijiedarbības mehānismus un determinantes inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveidei

2. Projekta Nr. 7 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
Apakšprojekts 5.7.1. • Veikt jaunāko audu iekaisīgo procesu indikatoru (Pro-MMP-1 un TIMP-1) noteikšanas metožu atbilstības analīzi pētījuma mērķiem klīnikā. Tiks noskaidrotas minēto indikatoru testēšanas metodes, visatbilstošākās pētījuma veikšanai • Sākt cirkulējošā endotoksīna un interleikīna 28B laboratoriskās testēšanas metožu piemērotības pārbaudi pētījuma mērķiem klīnikā. Tiks pieņemts galīgais lēmums par piemērotāko metodi pētījuma vajadzībām • Pakāpeniski vākt asiņu paraugus apakšprojektā paredzētajiem pētījumiem. Asiņu paraugu kolekcijas papildinājums pētījuma vajadzībām	• Pārbaudīta Pro-MMP-1 un TIMP-1 testēšanas gaita laboratorijā, izmantojot C vīrushepatīta, HIV inficēto un ērcu encefalīta slimnieku asinis. Abu audu iekaisīgo procesu indikatoru kvantitatīvai noteikšanai par derīgām un atbilstošām atzītas attiecīgās ELISA metodes, kuras tiks izmantotas pētījumu turpināšanai. • Veikta zarnu mikrobiotas indikatora endotoksīna un antivirālās aktivitātes induktora interleikīna 28B (IL-28B) laboratorisko noteikšanas metožu (attiecīgi LAL un ELISA) aprobācija. Par piemērotām pētījumu turpināšanai atzītas abu indikatorsavienojumu kvantitatīvās noteikšanas metodes HIV, HCV un ērcu encefalīta slimnieku asinīs. • Pakāpeniski vākti HIV inficēto, C vīrushepatīta un ērcu encefalīta slimnieku asiņu paraugi. Daļēji asiņu paraugu kolekcija jau izmantota 1. un 2.punktā minēto metožu aprobācijai.

Apakšprojekts 5.7.2. • Autoantivielu profila analīze RA un OA pacientu grupās • HHV-6, HHV-7 un B19 slodzes noteikšana asins un audu paraugos • Hemokīnu receptoru CCR1 un CCR2 noteikšana un analīze ne mazāk kā 10 RA pacientu (pirms specifiskās terapijas uzsākšanas) un 10 veselu personu perifēro asiņu leukocītu subpopulācijās • Datu par RA pacientu slimības gaitas, terapijas un laboratoriskajiem rādītājiem statistiskā apstrāde un analīze • HHV-6 gēna U79/80 un vīrusa hemokīnu receptoru U12 un U51 ekspresiju noteikšana ne mazāk kā 10 pacientu ar autoimūno tiroidītu makrofāgos • U41, U79/80, U89/90 mRNS ekspresijas noteikšana ne mazāk kā 15 Struma nodosa pacientu vairogdziedzera audos un B19 ekspresijas noteikšana ne mazākā 15 RA pacientu audos	• Noteiktas autoantivielas pret mazajiem nukleārajiem ribonukleoproteīnu (snRNP vai RNP) autoantigēniem, veikta rezultātu analīze • Visos vīruspozitīvajos asins un audu paraugos noteikta vīrusu slodze. • Veikta 10 RA pacientu (pirms specifiskās terapijas uzsākšanas) un 10 veselu personu perifēro asiņu leukocītu subpopulāciju analīze un hemokīnu receptoru CCR1 un CCR2 noteikšana, 17 RA un 10 OA pacientu un 12 asins donoru sešu-krāsu pPC analīžu rezultātu apstrāde. • Veikta 80 RA pacientu un 78 OA pacientu klīnisko un laboratorisko rādītāju (arī vīrusu infekciju marķieru) un 43 veselu kontroles grupas indivīdu laboratorisko rādītāju analīze, iesniegts publicēšanai manuskripts. • 14 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām ir izolēti monocīti/makrofāgi, 4/14 (28%) paraugi konstatēti HHV-6 U79/80 gēna, 2/14 (14%) U51 gēna ekspresija. U12 gēna ekspresija nav konstatēta. • Pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu ekspresija 30 vairogdziedzera audu kDNS paraugos (15 pacienti). 13/15 (87%) pacientiem atrasta HHV-6 U 79/80 gēna, 2/13 (15%) HHV-6 U12gēna un 2/13 (15%) U51+U12 gēnu ekspresija.
Apakšprojekts 5.7.3. • <i>M. tuberculosis</i> klīnisko paraugu ar pirazinamīda fenotipisko rezistenci genotipēšana un mutāciju noteikšana - paredzami 30 paraugi • Tuberkulozes akūtās mikroepidēmijas, paraugu tīrkultūras izolēšana, raksturošana genotipu noteikšana - paredzami 2 gadījumi • <i>M. tuberculosis</i> DNS paraugu raksturošana un sagatavošana NGS analīzei - paredzami 2 paraugi	• Konstatēts, ka mutāciju esamība pirazinamidizāzes genā nav pietiekoši specifisks rezistences marķieris, papildus nepieciešama pirazinamidāzes aktivitātes noteikšana augošanai tīrkultūrai. • Turpināta vienas mikroepidēmijas (1 bērns, 8 pieauguši TB slimnieki) uzraudzība: atkārtoti pārbaudīti mikobaktēriju tīrkultūru genotipi un iesākts pētījums par zāļu nepanesību šiem pacientiem. No jauna izolētas tuberkulozes kultūras no 3 gadījumiem, kuros iesaistīts 1 bērns un 1 līdz 3 iespējamie infekcijas avoti. • Attīrīti, raksturoti ar konvencionalo genotipēšanu un sagatavoti NGS analīzei 7 <i>M. tuberculosis</i> DNS paraugi. Iegūti primārie dati no NGS. Iesākta atrasto mutāciju izvērtēšana un salīdzināšana.
Apakšprojekts 5.7.4. • Turpināt uzsāktu sepša reģistrs reanimācijas nodaļā un veikt analīzi, kā arī veikt intervenci mirstības mazināšanai.	• Reģistrā ir iekļauti 33 pacienti ar smagu sepsi vai septisku šoku. Reģistrēt hospitālā mirstība no sadzīvē iegūtā sepša (66%), noskaidroti riska faktori. Intervencē aktualizēas savlaicīga asins uzsējuma ņemšanas nepieciešamība, kā arī sepses diagnozes dokumentēšana, kas veicinātu

• Uzsākt ķirurģiskās brūces infekcijas un nozokomiālo infekciju uzraudzību uroloģijas nodaļā. • Veikt karbapenēmrezistentu <i>Klebsiella pneumoniae</i> ģenētisko analīzi ar izolātiem, kas tika iegūti 2014. gada beigās un 2015. gada sākumā. • Pielietot rezistences gēnu noteikšanas metodi ar in house PCR paņēmieni galveno Gram negatīvo rezistences gēnu noteikšanai	agresīvāku, uz vadlīnijām balstītu ārstēšanu. • Reģistrētas ar urīna katetriem saistītas urīnceļu infekcijas un noskaidrotato etioloģija. Gram negatīviem mikroorganismiem novērots augsts rezistences līmenis pret ciprofloksacīnu un gentamicīnu, kā arī trešās paaudzes cefalosporīniem. • PSKUS izolātiem rezistenci nosaka Veronas integrācija-noteicošā metallo-beta laktamāze (VIM). • Visi izolāti pārbaudīti uz Eiropā plašāk izplatītajiem rezistences gēniem, kas nosaka samazināto jutību pret karbapenēmiem – VIM, IMP, NDM, KPC un OXA-48.
--	---

3. Projekta Nr. 7 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

Apakšprojekts 5.7.1.

VPP apakšprojektā 5.7.1. risināmo jautājumu loku nosaka galvenais izvirzītais mērķis – pētīt makroorganisma un dažu izplatītu RNS vīrusu (HIV, HCV, ērcu encefalīta) mijiedarbības mehānismus un noskaidrot atsevišķus svarīgus patoģenēzes posmus šo vīrusu ierosinātu slimību gaitā, zarnu mikrobiotas lomu šajās situācijās un izvērtēt iegūtās informācijas izmantošanas iespējas un lietderību šo infekciju diagnostikas un terapijas pilnveidošanai. Apakšprojekta izpildes 2. posmā tika pārbaudīta praksē iepriekš teorētiski veiktajā iespējamo laboratoriskās testēšanas metožu atlasē izvēlēto metožu atbilstība pētījumu vajadzībām. Iegūto laboratorisko datu analīze ir pamatojusi apakšprojektā paredzēto pētījumu turpinājumam 3. un 4. posmā izmantot 4 jaunas metodes. Audu iekaisīgo procesu, fibrozes veidošanās, arī membrānu caurlaidības raksturošanai, turpmākajos pētījumos tiks kvantitatīvi noteikti šo procesu indikatori asinīs: Pro-MMP-1 (Pro-Matrix Metalloproteinase 1) un TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1), izmantojot attiecīgās imūnķīmiskās (ELISA) metodes. Tā kā apakšprojektā plānots zarnu mikrobiotas lomas (vismaz summārs) vērtējums pētāmo vīrusu ierosināto infekciju gadījumos, tika pārbaudīta un iekļauta pētījumu kompleksā cirkulējošā baktēriju endotoksīna kvantitatīva noteikšana asinīs ar LAL (Limulus amoebocyte lysate) metodi. Ir pamats domāt par MMP-1 un TIMP-1 saturu un baktēriju translokācijas sakarībām augšminēto infekciju gadījumā. Ņemot vērā to, ka interleikīns – 28B (interferons- λ 3), būdams antivirāls proteīns, kam liela nozīme organisma imūnās atbildes veidošanā pret vīrusiem, kas inducē antivirālu aktivitāti HCV infekcijas gadījumā, pētījuma metožu arsenālā tika iekļauta arī IL-28B noteikšana asinīs ar ELISA metodi, ko plānots pielietot arī HIV infekcijas un ērcu encefalīta gadījumā. Lai gan apakšprojektā veicamo mērķu un uzdevumu izpildei metodiskā bāze izveidota atbilstoši visai pieticīgajam finansējumam, sagaidāms, ka rezultātā izdosies iegūt jaunus datus, jaunu to interpretāciju un

praktisko pielietojumu.

Apakšprojekts 5.7.2.

Atbilstoši 2.posma uzdevumiem analizēti 80 RA un 78 OA pacientu klīniskie un laboratoriskie dati saistībā ar vīrusu infekcijas marķieru atradni. Kā kontroles grupa izmanti 43 praktiski veseli indivīdi. RA pacientu grupā ietverti 33 pacienti ar agrīnu RA (simptomu ilgums mazāks kā 24 mēneši) un 47 pacienti ar jau iepriekš noteiktu diagnozi. 55 pacienti saņēmuši sintētiskos vai bioloģiskos slimību modificējošos anti-reimatiskos medikamentus (SMARM). Pacientu grupā, kas saņēmuši SMARM, konstatēts zemāks EGĀ ($p=0.03$), mazāks DAS28, sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits (attiecīgi $p=0.003$, $p=0.0035$ un $p=0.003$) nekā pacientu grupā, kas tos nav saņēmuši. CRO, trombocītu, hemoglobīna un limfocītu līmenis abās grupās būtiski neatšķīrās. Parādīts, ka metotreksāts (MTX) samazina slimības agresivitāti pēc RF, bet nespēj samazināt slimības agresivitāti pēc anti-CCP. Radioloģiskā stadija MTX lietotāju grupā bija augstāka nekā MTX nelietotāju grupā ($p=0.034$), jo tika ārstēti smagāki pacienti. Pētījumā netika konstatētas būtiskas HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamības (vīrusu genomu secības perifēro asiņu DNS) un reaktivācijas (vīrusu genomu secības no šūnām brīvas plazmas DNS) atšķirības RA, OA pacientu un veselu indivīdu grupās, taču RA pacientu sinoviālā šķidruma DNS HHV-6 secība noteikta biežāk nekā OA pacientu sinoviālā šķidruma DNS ($p=0.02$). Vienlaicīga HHV-6 un HHV-7 infekcija biežāk konstatēta RA pacientu sinoviālajos audos nekā OA pacientu sinoviālajos audos ($p=0.02$). Vīrusu infekcijas marķieru konstatēšana locītavu struktūrās liecina par to iesati slimības attīstībā. Parādīts, ka aktīva un latentā HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija paaugstina RA aktivitāti un agresivitāti arī pēc vairākiem klīniskiem un laboratoriskiem parametriem. HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija netika konstatēta pacientiem, kuri saņēma MTX un bioloģisko medikamentu terapiju. Aktīva B19 infekcija, kā arī anti-B19 IgG klases antivielas biežāk konstatētas RA pacientiem nekā veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pie tam antivielu spektrs ir atšķirīgs - veseliem indivīdiem ar RecomLine testu noteiktas antivielas ne vairāk kā pret četriem B19 antigēniem. RA pacientu audos noteikta B19 VP1/VP2 ekspresija. Lai izzinātu un precizētu B19 mērķa šūnas šo pacientu audos un, balstoties uz sarežģītāko un modernāko morfoloģisko un imūnhistoķīmisko metožu iespējām, uzsākta B19 VP1/VP2 proteīnu ekspresijas noteikšana vienlaicīgi ar makrofāgu marķiera noteikšanu, izmantojot dubultkrāsošanas imūnhistoķīmijas reakcijas. Šīs reakcijas gaitā B19 VP1/VP2 proteīni noteikti pārsvarā sinoviālās membrānas fibroblastos, kas liek domāt, ka turpmāk no morfoloģijas viedokļa perspektīva būtu fibroblastu izpēte tiem iegūstot agresīvo fenotipu, korelējot iegūtos datus ar elektronmikroskopijas atradnēm. 10 RA pacientiem (pirms specifiskās terapijas uzsākšanas) un 10 veselām personām, lietojot 6-krāsu polihromatisko plūsmas citometriju (pPC), veikta perifēro asiņu leukocītu subpopulāciju analīze un hemokīnu receptoru CCR1 un CCR2 noteikšana. Rezultāti analizēti, dati sistematizēti un apkopoti ar 1.posma rezultātiem. Sagatavotas ziņojuma tēzes un rezultāti prezentēti konferencē. Veikta 17 RA un 10 OA pacientu un 12 asins donoru sešu-krāsu pPC analīžu rezultātu (atsevišķo perifēro asiņu leukocītu subpopulāciju proporcijas) apstrāde, izmantojot programmas Diva6.2 un Excel, un sagatavošana turpmākai statistiskai analīzei un manuskripta sagatavošanai. Izstrādāts eksperimentālais protokols (antivielu un fluorohromu kombinācijas) CCR1, CCR2 un šūnu virsmas marķieru noteikšanai RA un OA pacientu perifēro asiņu mononukleāro šūnu populācijās ar 10-krāsu polihromatisko plūsmas citometriju (pPC). 60 RA un 60 OA

pacientu plazmā noteiktas autoantivielas pret mazajiem nukleārajiem ribonukleoproteīnu (snRNP vai RNP) autoantigēniem, veikta rezultātu analīze. No analizētajiem RA pacientiem, kuru lielākā daļa bija remisijas fāzē, <5% tika konstatētas anti-RNPA2/B1 IgG klases antivielas, tikai dažiem - anti-RNPA2/B1 IgM un nevienam anti-RNPA2/B1 IgA klases antivielas. RA pacientu reaktivitāte uz šo autoantigēnu vērtējama kā ļoti zema. Pie tam netika atrasta anti-RNPA2/B1 antivielu korelācija ar RA klīnisko fenotipu. Dažiem OA grupas pacientiem tika konstatētas arī anti-RNPA2/B1 IgA klases antivielas.

15 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām pārbaudīta HHV-6 slodze asinīs un audu paraugos. Visiem pacientiem vīrusa slodze perifērajās asinīs bija zem detektēšanas robežas, bet vairogdziedzera audos 14 no 15 pacientiem vīrusa slodze bija no 13 līdz 1667 kopijām/10⁶ šūnām. Pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija 30 vairogdziedzera audu kDNS paraugos (15 pacienti). 13 no 15 (87%) pacientiem atrasta HHV-6 U 79/80 gēna ekspresija, 2 no 13 (15%) HHV-6 U12 un 2 no 13 (15%) U51+U12 gēnu ekspresija. No 14 pacientu ar vairogdziedzera slimībām perifērajām asinīm izolēti monocīti/makrofāgi un tajos pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija. 4 no 14 (28%) monocītu/makrofāgu paraugiem tika noteikta U79/80 gēna ekspresija un 2 no 14 (14%) U51 gēna ekspresija. Nevienam pacientam ar vairogdziedzera slimībām izdalītajos monocītu/makrofāgu paraugos nebija detektēta U12 gēna ekspresija. 14 pacientiem ar Hašimoto tireoidītu un *Struma nodosa* veikta HHV-6 (A un B varianti) ekspresijas noteikšana un analīze vairogdziedzera audos. Paralēli no sadalīta vairogdziedzera materiāla, ieguldīta epoksīdsveķu maisījumā, sagatavoti 1 mm biezi griezumī analīzei gaismas mikroskopā, lai izprastu patoloģisko izmaiņu īpatnības šūnu līmenī. Izstrādāti tirocītu izmaiņu novērtēšanas kritēriji (folikula sienas integritātes izzušana, folikula sienas un epitēlija bazālās membrānas destrukcija, Hurthles šūnu esība). Vairogdziedzera folikulu dobūmā analizēti makrofāgi, lai izzinātu to lomu imūnās sistēmas atbildē. Sagatavoti un iesniegti publicēšanai 2 manuskripti.

2.posmā plānotie uzdevumi pamatā ir izpildīti, taču tiek turpināta klīniskā materiāla vākšana un analīze, lai iegūtu kritisko masu uz pierādījumiem balstītu gala secinājumu izdarīšanai.

Apakšprojekts 5.7.3.

VPP 2. posma laikā veikta tuberkulozes akūto mikroepidēmiju raksturošana. Posma laikā ir turpināta VPP 1. posmā iesāktās vienas mikroepidēmijas (1 bērns, 8 pieauguši TB slimnieki) uzraudzība: atkārtoti pārbaudīti mikobaktēriju tīrkultūru genotipi un iesākts pētījums par zāļu nepanesību šiem pacientiem. Rezultāti apstiprināja infekcijas pārnesi no pieaugušiem uz bērnu, kas apliecina stingrākas tuberkulozes kontroles nepieciešamību. Paralēli ir veikta 3 atsevišķu gadījumu analīze, kur ir aizdomas par mikroepidēmijas esamību. Visos gadījumos ir iesaistīts 1 bērns un 1 līdz 3 iespējamie infekcijas avoti. Šo gadījumu raksturošanai ir veikta jaunu tuberkulozes kultūru izolēšana, kas dos iespēju iegūt pietiekoši daudz materiāla turpmākai analīzei. Posma laikā ir aktīvi turpināts darbs *M. tuberculosis* izolātu analīzei ar NextGeneration sekvenēšanas metodi to pilna genoma raksturošanai. Darba ietvaros ir attīrīti, raksturoti ar konvencionalo genotipēšanu un sagatavoti NGS analīzei 7 *M. tuberculosis* izolātu DNS paraugi. Posma laikā ir iegūti primārie NGS analīzes dati un iesākta atrasto mutāciju izvērtēšana un salīdzināšana. Rezultāti rāda, ka NGS tehnoloģija ir neaizstājama pilna genoma raksturošanai, kas dod iespēju dziļai un vispusīgai *M.*

tuberculosis izolātu raksturošanai. Šīs metodes pielietošana tomēr neizslēdz gadījumus, kad atrasto mutāciju izmaiņu apstiprināšanai ir jāpielieto konvencionālā sekvenēšana. Tāpat, šobrīd pasaules datubāzēs esošais Austrumeiropai raksturīgu *M. tuberkulozes* celmu relatīvi neliels skaits apgrūtina izolātu filoģenētisko analīzi un norāda uz pilna genoma sekvenēšanas pētījumu nepieciešamību. 2. posmā plānotā *M. tuberculosis* ar pirazinamīda fenotipisko rezistenci genotipēšana un mutāciju noteikšana ir veikta 1. posma pagarinājuma laikā. Ir analizēti un raksturoti visi plānotie 30 izolāti. Iegūtie rezultāti ir atspoguļoti Ivetas Berges maģistra darbā, kā arī ziņojumā zinātniskā konferencē. Pētījuma laikā ir konstatēts, ka mutāciju esamība pirazinamidāzes genā nav pietiekoši specifisks rezistences marķieris, papildus nepieciešama pirazinamidāzes aktivitātes noteikšana augošai tīrkultūrai. Sakarā ar projekta posmu izpildes termiņu izmaiņām, otrajā posmā plānotie rezultatīvie rādītāji (starptautiskā publikācija, konferenču tēzes) ir sasniegti 1. posma un 1. posma pagarinājuma laikā.

Apakšprojekts 5.7.4.

2.posmā turpināts uzsāktais sepša reģistrs reanimācijas nodaļā un veikta analīze, kā arī veikta interence mirstības mazināšanai. Reģistrā iekļauti 33 pacienti ar smagu sepsi vai septisku šoku. Reģistrētā hospitālā mirstība no sadzīvē iegūtā sepša ir 66%, kas ir augstāka par publicēto citos centros. Tiek analizēti riska faktori. Visbiežākais sepša iemesls ir pneimonija, kam seko ādas un zemādas infekcija un strutaini meningīti. Biežākie izraisītāji ir *S.pneumoniae*, *S.aureus* un *E.coli*. Intervencē tiek aktualizēta savlaicīga asins uzsējuma ņemšanas nepieciešamība, kā arī sepses diagnozes dokumentēšana, kas varētu sekmēt agresīvāku, uz vadlīnijām balstītas ārstēšanas uzsākšanu. Gadu pēc speciālas metodikas tiek reģistrētas ar urīna katetriem saistītas urīnceļu infekcijas un to etioloģija. Reģistrētā incidence ir 12 uz 1000 katetru dienām, kas ir tāda kā citos centros. Biežākie izraisītāji ir *E.coli*, *Kl.pneumoniae* un koagulāzes negatīvie stafilokoki. Gram negatīviem mikroorganismiem novērots augsts rezistences līmenis pret ciprofloksacīnu un gentamicīnu, kā arī trešās paaudzes cefalosporīniem. Analizējot izraisītāju struktūru un antibiogrammu, nav izdevies atrast pierādījumus par īpašiem uzliesmojumiem nodaļā. 2015. gada novembrī slimnīcā tika aktualizētas urīna katetra ievietošanas vadlīnijas un tiks vērtēta to ietekme uz rezultātiem. Iegūtajiem izolātiem noteikts gēns, kas nosaka samazinātu jutību pret karbapenēmu grupas antibakteriāliem līdzekļiem. PSKUS izolātiem rezistenci nosaka Veronas integrācija-noteicošā metallo-beta laktamāze (VIM). Tālāk plānots noteikt piederību sekvenences tipam, lai salīdzinātu to ar Eiropā izplatītajiem rezistenci nosakošajiem gēniem. Visi izolāti pārbaudīti uz Eiropā plašāk izplatītajiem rezistences gēniem, kas nosaka samazināto jutību pret karbapenēmiem – VIM, IMP, NDM, KPC un OXA-48, pielietojot iepriekš literatūrā aprakstītus praimerus. Plānotie mērķi un uzdevumi ir lielā mērā izpildīti, kas attiecas uz datu vākšanu, apkopošanu un analīzi. Vēl nav pabeigtas zinātniskās publikācijas, kuras bija plānots uzrakstīt, jo epidemioloģiskā situācija nemitīgi mainās un savāktajiem datiem parādās cita interpretācija. Ir uzrakstītas divas publikācijas, kuras nemitīgi tiek pilnveidotas ienākot jaunai informācijai. Tās plānots pabeigt un iesniegt 2016.gadā.

4. Projekta Nr. 7 apgūtais finansējums (euro):

[illegible]

5. Projekta Nr. 7 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
1.oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	3	1	1	Bauskenieks M, Pole I, Skenders G, Jansone I, Broka L, Nodieva A, Ozere I, Kalvisa A, Ranka R, Baumanis V. Genotypic and phenotypic characteristics of aminoglycoside-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Latvia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015 Mar; 81(3):177-82. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889314004957 (Apakšprojekts 5.7.3.).
2.Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1)	10	3	2	- Kakurina N., Kadisa A., Lejnieks A., Mikazane H., Kozireva S., Murovska M. Use of exploratory factor analysis to ascertain the correlation between the activities of rheumatoid arthritis and infection by human parvovirus B19. <i>Medicina (Kaunas)</i>. 2015; 51(1): 18-24. (Apakšprojekts 5.7.2.) - Bratslavska O., Kozireva S., Baryshev M., Russev R., Alexandrov M., Uzameckis D., Todorova K., Dimitrov P., Murovska M. Parvovirus B19 infection increases proliferative activity of non-permissive cells. Доклади на Българската академия на науките. 2015; 68(1): 49-58. (Apakšprojekts 5.7.2.)
Recenzēti raksti publicēti izdevumos, kas nav iekļauti SCOPUS un Web of Science			1	Gravelsina S., Sultanova S., Cistjakovs M., Chapenko S., Kalis M., Cunskis E., Murovska M. Human herpesvirus 6 and parvovirus B19 infection in patients with chronic autoimmune thyroiditis and in practically healthy blood donors. Collection of Scientific Papers 2014, <i>Research articles in medicine & pharmacy</i>, 2015: 64-69. (Apakšprojekts

				5.7.2.)
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)			4	- Pumpens P., Legzdina D., Sominskaya I., Arsha F., Keish J., Sondore V., Viksna L., Rozentale B. Mutated HBV variant carrying a set of unique replacements in the HBV core gene. – Research Gate, 2015 – 09 06, T 09:13:06 UTC. DOI: 10.13140/RG.2.1.4446.6409 (Apakšprojekts 5.7.1.) - Liakina V., Hamid S., Tanaka J., et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – J. Viral Hepat., 2015 Dec 22, volume 3, Suppl. 4:4-20. DOI: 10.1111/jvh.12475, *šajā grupā piedalījās A.Jēruma. PubMed PMID:26513445. (Apakšprojekts 5.7.1.) - Sibley A., Han K.H., Abourached A., et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm – J. Viral Hepat., 2015 Dec 22, volume 3, Suppl. 4:21-41, DOI: 10.1111/jvh.12476, *šajā grupā piedalījās. Jēruma. PubMed PMID:26513446. (Apakšprojekts 5.7.1.) - Alfaleh F.Z., Nugrahini N., Matičič M., et al.* Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden. – J. Viral Hepat., 2015, Dec 22, volume 3, Suppl. 4:42-65.DOI: 10.1111/jvh.12474, *šajā grupā piedalījās A.Jēruma. PubMed. PMID:26513447. (Apakšprojekts 5.7.1.)
Sagatavoti un publicēšanai iesniegti raksti izdevumos, kas iekļauti SCOPUS un Web of Science datubāzēs			4	- Sultanova A., Cistjakovs M., Gravelina S., Chapenko S., Roga S., Cunsks E., Nora-Krukļa Z., Groma V., Murovska M. Contribution of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in thyroid gland diseases and the autoimmune process. Iesniegts publicēšanai <i>J Clin Virol</i> (Apakšprojekts 5.7.2.) - Bratslavskā O., Kozireva S., Kadisa A., Svirskis S., Pavlova E., Lejnieks A., Murovska M. Peripheral blood mononuclear cells' proliferative response to human parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis. Iesniegts publicēšanai <i>Proc Latvian Acad Sci, Part B</i> (Apakšprojekts 5.7.2.) - Kadisa A., Nora-Krukļa Z., Kozireva S., Svirskis S., Studers P., Groma V., Lejnieks A., Murovska M. Effect of human herpesviruses 6 and 7 infection on the clinical course of rheumatoid arthritis. Iesniegts publicēšanai <i>Proc Latvian Acad Sci, Part B</i>

				(Apakšprojekts 5.7.2.) • Sultanova A., Cistjakovs M., Gravelisina S., Chapenko S., Roga S., Cunsks E., Nora-Krukļa Z., Groma V., Murovskā M. Thyrocytes as the target cells for HHV-6 infection in patients with autoimmune thyroiditis. Iesniegts publicēšanai <i>J Clin Virol</i> (Apakšprojekts 5.7.2.)
Sagatavoti manuskripti			1	• Kalvīsa A, Tsirogiannis C, Silamīkelis I, Skenders G, Broka L, Zirnītis A, Bandere D, Jansone I, Ranka R. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasy in <i>M. avium</i> strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia. (Apakšprojekts 5.7.3.)
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	13	3	6	• D.Kasjko, V.Jasinskis, J.Eglīte. Identification of TNFα, alleles, genotype and risk genes in HIV/AIDS patients. World immune regulation meeting IX 2015, Davos, Switzerland. Abstracts, PQ40, p.60. (Apakšprojekts 5.7.1.) • T.Kolupajeva, D.Dusacka, L.Guseva, J.Storozenko, B.Rozentāle, L.Viksna. HIV drug resistance in treatment-naïve persons in Latvia. Baltic Network against life-threatening viral infections, Minisymposium „The epidemiology of HIV-1, HCV and HBV in the Baltic Region”, Stockholm, Sweden, March 19-20, 2015, p.19. (Apakšprojekts 5.7.1.) • J.Storozenko, T.Kolupajeva, O.Vasins, L.Guseva, L.Lapke, F.Arsa, B.Rozentāle, L.Viksna. Prevalence of circulating HCV genotypes in Latvia. Baltic Network against life-threatening viral infections, Minisymposium „The epidemiology of HIV-1, HCV and HBV in the Baltic Region”, Stockholm, Sweden, March 19-20, 2015, p.22. (Apakšprojekts 5.7.1.) • V Igumnova, V Capligina, D Bandere, A.Krams, I. Jansone, I. Pole, R.Ranka. Distribution of genotypes of NAT2 and GSTM genes in tuberculosis patients in Latvia. 75th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2015. Disseldorf, Germany, 29 September—3 October 2015, Tēzes pieejamas tiešsaistē. (Apakšprojekts 5.7.3.) • A Nodīeva, I Jansone, I Pole, Ģ Šķenders, M Baušķenieks, I Morozova, I Ozere, V Leimane, V Baumanis, R Ranka. The role of MDR TB in emergence of retreatment tuberculosis cases. 36th Annual congress of the European Society of Mycobacteriology. 28.06 – 01.07.2015, Rīga, Latvia, p.38-39. (Apakšprojekts 5.7.3.)

				I Ozere, I Jansone, I Pole, Ģ Šķenders, A Nodieva, A Skangale, O Bobrikova, Z Lauska, R Pastare, N Gusarevica, M Baumanē, M Baušķenieks, R Ranka, V Baumanis. Practical application of molecular genotyping of Mycobacterium tuberculosis for the tuberculosis control in the country. 36th Annual congress of the European Society of Mycobacteriology. 28.06 – 01.07.2015, Riga, Latvia, p.79-80. (Apakšprojekts 5.7.3.)
Pulcētas starptautisko konferenču/kongresu tēzes, kas nav publicētas Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos			7	- Gravelsina S., Cistjaks M., Sultanova A., Chapenko S., Cunsķis E., Murovsķa M., Di Luca D., Caselli E. Differences in the incidence of HHV-6A and HHV-6B in Latvian and Italian patients with Hashimoto's thyroiditis. 3rd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy, 12-14 March, 2015, http://cmoffice.kenes.com/cdcora15/data/htmlapp/main.html# Abstract 089 (Apakšprojekts 5.7.2.) - Kadisa A., Kozireva S., Pavlova E., Bratslavskā O., Lejnķeks A., Svīrskis S., Murovsķa M. Influence of methotrexate on T-lymphocytes' proliferative response to human parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis. 3rd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy, 12-14 March, 2015, http://cmoffice.kenes.com/cdcora15/data/htmlapp/main.html# Abstract 091. (Apakšprojekts 5.7.2.) - Murovsķa M., Kadisa A., Bratslavskā O., Kozireva S., Pavlova E., Gravelsina S., Sasinovich A., Lejnķeks A., Isaguljants M. Detection of parvovirus B19 infection markers in rheumatoid arthritis reflects application of immunosuppressive treatment regimens. 3rd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy, 12-14 March, 2015, http://cmoffice.kenes.com/cdcora15/data/htmlapp/main.html# Abstract 259. (Apakšprojekts 5.7.2.) - Čistjaks M., Sultanova A., Grāvelsiņa S., Cunsķis E., Groma V., Murovsķa M. Human herpesvirus 6 infection in patients with thyroid gland disorders. The 1st Baltic Conference Immunological Modelling, 13.-15.maijs, 2015, Riga, Latvia, Abstract book, pp. 68-69. (Apakšprojekts 5.7.2.) - Holodņuka I., Rivķina A., Špaka I., Špaks A., Soloveichik M., Rudevica Ž., Leončķiks A., Lejnķiece S., Kadiša A., Lejnķeks A., Murovsķa M., Kashuba E., Kozireva S. Expression of chemokine receptors CCR1 and CCR2 in B-cells in inflammation and B-cell lymphomas.

				The 1st Baltic Conference Immunological Modelling, 13.-15.maijs, 2015, Riga, Latvia, Abstract book, pp. 76-77. (Apakšprojekts 5.7.2.) • Kadisa A, Kozireva S., Nora-Krukle Z, Lejnieks A, Murovska M. Do herpesvirus-6 and -7 parvovirus B19 infections have simila effect on cytokines production in rheumatoid arthritis patients. 30 Sept – 3 Oct, 2015, Marbella, Spain, TOLL 2015 Targeting Innate Immunity. Tēzes, 2015: 350. (Apakšprojekts 5.7.2.) • Gravelisina S, Cistjakovs M, Sultanova A, Svirskis S, Cunsks E, Roga S, Murovska M. Human herpesvirus 6 infection in tyuroid gland tissue of patients with autoimmune thyroiditis. August 27-29, 2015, Dubai, UAE. Global Summit in Virology. Tēzes, 2015:49. (Apakšprojekts 5.7.2.)
Publicētas vietējā mēroga konferenču/kongresu tēzes			2	• V.Jasinskis, D.Kasjko, J.Eglite, G.Sture, L.Viksna. The regulatory role of HLA DR/DQ II classes haplotypes in TNFα activity response in HIV/AIDS patients. RSU Zinātniskā konference, 2015.gada 26.-27.martā. Tēzes, 197.lp. (Stenda referāts). (Apakšprojekts 5.7.1.) • E.Seļicka, L.Vīksna. HIV inficētu cilvēku aknu punkcijas biopsiju analīze Latvijā 2012.-2014.gadā. RSU Zinātniskā konference, 2015.gada 26.-27.martā. Tēzes, 217.lp. (Stenda referāts). (Apakšprojekts 5.7.1.)
Iesniegtās vietējo/strautautisko konferenču/kongresu tēzes			6	• Nora-Krukle Z., Kadisa A., Tarasovs M., Skuja S., Groma V., Lejnieks A., Murovska M. Presence of HHV-6, HHV-7 and parvovirus B19 infection markers in synovial fluid and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 10th International Congress on Autoimmunity, April 6-10, Leipzig, Germany. (Apakšprojekts 5.7.2.) • Isaguliant M., Kadisa A., Svirskis S., Gravelisina S., Nora-Krukle Z., Kholodniuk I., Lejnieks A., Murovska M. Effects of disease modifying drugs on humoral immunity in patients with rheumatoid arthritis. 10th International Congress on Autoimmunity, April 6-10, Leipzig, Germany. (Apakšprojekts 5.7.2.) • Cistjakovs M., Sultanova A., Gravelisina S., Cunsks E., Murovska M. Autoimmune

				thyroiditis: presence and activity of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection. 10th International Congress on Autoimmunity, April 6-10, Leipzig, Germany. (Apakšprojekts 5.7.2.) - I.Pole, I.Jansone, Ģ.Šķenders, A.Nodieva, I.Ozere, V.Igumnova, R.Ranka. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Austrumāzijas līnijas genotipisks raksturojums Latvijā. RSU 2016.gada Zinātniskā konference. (Apakšprojekts 5.7.3.) - V.Igumnova, V.Capligina, I.Pole, A.Krams, A.Cīrule, I.Ozere, Ģ.Šķenders, D.Bondare, I.Jansone, R.Ranka. Izoniazīda metabolizējošo enzīmu gēnu analīze Latvijas tuberkulozes pacientiem. RSU 2016.gada Zinātniskā konference. (Apakšprojekts 5.7.3.) - Pučeta L., Dumpis U. Sadzīvē iegūta smaga sepša un septiska šoka reģistrs Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā. Latvijas Universitātes 74. Zinātniskā konference. Rīga, 19.02.2016 (Apakšprojekts 5.7.4.)
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits				
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	5	1	1	Māra Saule “Karbapenēmrezistentu Gram negatīvo klīniskā un molekulārā epidemioloģija Latvijā”, priekšizstāvēšanās 15.12.2015. (Apakšprojekts 5.7.4.)
maģistra darbu skaits	2			
Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				

konferences	4	2	7	• L.Vīksna. Infekciju loma onkoloģisko slimību attīstībā un norisē- Latvijas Ārstu biedrības 2015.gada 1.starpdisciplinārā konference, Rīga, Latvija, 2015.gada 24.janvārī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna. Hronisks vīrushepatīts C: reālā perspektīva terapijā, patiesā prognoze epidemioloģijā. - VII Latvijas Gastroenteroloģijas kongress ar starptautisku dalību, Rīga, Latvija, 2015.gada 5.decembrī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • I.Zeltiņa. HIV and viral hepatitis problem in gastroenterology.- VII Latvijas Gastroenteroloģijas kongress ar starptautisku dalību, Rīga, Latvija, 2015.gada 5.decembrī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • I.Zeltiņa - RAKUS nodibinājuma “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Atbalsta fonda organizētās zinātniski praktiskās konferences “Dedzināšana aiz krūšu kaula – jaunumi un perspektīva”, Pasaules Digestīvās veselības dienas ietvaros, organizētāja un vadītāja, Rīga, Latvija, 2015.gada 29.maijā. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna - Latvijas 7.Gastroenteroloģijas kongresa ar starptautisku dalību orgkomitejas locekle, Rīga, Latvija, 2015.gada 5.decembrī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna - 6.Eiropas Virusoloģijas Kongresa (6th Euro Virology Congress and Expo) orgkomitejas locekle, Madride, Spānija, 2016.gada 10.-12.martā. (Apakšprojekts 5.7.1.) • Kazarina et.al. Seno cilvēku mikrobioma identifikācija, izmantojot jaunās paaudzes sekvenēšanu. Apvienotās Latvijas Bioķīmijas biedrības 1. konference un LU 74. Konferences molekulārās bioloģijas sekcija, Latvija, Rīga, Dabaszinātņu Akadēmiskais centrs, 2016. g. 1. februāris. (mutiska uzstāšanās). (Apakšprojekts 5.7.3.)
-------------	---	---	---	--

semināri	10	3	4	• I.Zeltiņa. Infekcijas gastroenteroloģijā. - RSU Tālākizglītības fakultātes Profesionālās pilnveides programmas kursi “Gastroenteroloģija”, Rīga, Latvija, 2015.gada 14.maijā. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna - Rīgas Stradiņa universitātes Tālākizglītības fakultātes, Profesionālās pilnveides programmas kursu „HIV/AIDS aktuālie jautājumi” vadītāja, Rīga, Latvija, 2015.gada 6.-7.oktobrī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • I.Zeltiņa. Neskaidras etioloģijas drudzis HIV inficētam pacientam; HIV infekcijas neiroloģiskās izpausmes; HIV infekcijas aktualitātes gastroenteroloģijā; Oportūnistisko infekciju primārā un sekundārā profilakse; HIV ārstēšana – terapijas principi, biežākās blaknes; Aktuālo HIV etioloģisko medikamentu raksturojums. - RSU Tālākizglītības fakultātes Profesionālās pilnveides programmas kursi “HIV/AIDS aktuālie jautājumi”, Rīga, Latvija, 2015. gada 6.-7. oktobrī. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna. Aktuālie globālie procesi: bēgļi infekcijas slimību kontekstā; Aktuālie globālie procesi: HIV infekcijas ietekme uz globāliem procesiem. - RSU Tālākizglītības fakultātes Profesionālās pilnveides programmas kursi „HIV/AIDS aktuālie jautājumi”, Rīga, Latvija, 2015.gada 6.-7.oktobrī. (Apakšprojekts 5.7.1.)
rīkoti semināri			2	• Biobanks role in modern medical research, 2015.gada 10.jūnijs, RSU (Seminārs rīkots kopā ar BALTINFECT) (Apakšprojekts 5.7.2) • VPP 5.7. projekta „Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide” pārskata seminārs, Rīga, Latvija, RSU, 2015.gada 12.novembris. (Apakšprojekts 5.7.2)
populārzinātniskas publikācijas	8		5	• L.Vīksna. Infekciju loma onkoloģisko slimību attīstībā un norisē. Latvijas Ārsts,

				2015, Nr.3, 21.-25.lp. (Apakšprojekts 5.7.1.) • S.Laivacuma, L.Vīksna. Jaunākais B un C vīrushepatītu ārstēšanā. Latvijas Ārsts, 2015, Nr.6/7, 45.-51.lp. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Blumberga. Viltīgais un nāvējošais C hepatīts. Rakstā ir intervija ar prof. L.Vīksnu un asoc.prof. A.Krūmiņu. LĀB veselības žurnāls - ārsts.lv, 2015. augusts, 14.-17.lp. (Apakšprojekts 5.7.1.) • L.Vīksna, S.Laivacuma. Hroniska C vīrushepatīta (ar un bez cirozes) ārstēšanā izmantojamie medikamenti un ar tiem saistītā papildinformācija. Latvijas Ārsts, 2015, Nr.11, 48.-49.lp. (Apakšprojekts 5.7.1.) • U.Dumpis. Vai mūsu slimnīcu infrastruktūra ir gatava infekciju kontroles izaicinājumiem? Latvijas Ārsts, 2015,g. aprīlis, 1.-2.lpp. (Apakšprojekts 5.7.4.)
izstādes				
Uzstāšanās radio, TV par zinātniskās darbības rezultātiem			5	• L.Vīksna - piedalījās raidījumā „Veselība ar P.Apini”, TV24, 10.06.2015. (Apakšprojekts 5.7.1.) • M.Murovska, piedalījās raidījumā „Zināmais nezināmajā” LR-1, 11.06.2015. (Apakšprojekts 5.7.2.) • A.Krūmiņa - piedalījās raidījumā “Dzīvo vesels”, LR -2, 29.06.- 3.07. un 6.-10. 07.2015. (Apakšprojekts 5.7.1.) • A.Krūmiņa - piedalījās raidījumā “Zināmais nezināmajā”, LR-1, 21.10.2015. (Apakšprojekts 5.7.1.) • A.Krūmiņa - piedalījās raidījumā “Dzīvo vesels”, LR-2, 23.,24., 25.11.2015. (Apakšprojekts 5.7.1.)
Tautsaimnieciskie rezultātīvie rādītāji				

1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai				
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	1		3	- Latvijas patents Nr. 14923 B “Ārstēšanas efektivitātes noteikšanas paņēmieni hroniska vīrushepatīta C slimniekiem remisijas stadijā pēc 24-48 nedēļu ārstēšanas”, pieteikts 28.05.2014., publicēts 20.01.2015. Autori: V.Sondore, A.Jēruma, N.Sevastjanova, L.Vīksna. (Apakšprojekts 5.7.1.) - Latvijas patents uz izgudrojumu Nr.14901 B “Imūndeficīta terminālā stāvokļa attīstības riska noteikšanas paņēmieni ar HIV inficētiem pacientiem,” publicēts 20.02.2015. Autori: J. Eglīte, V. Jasinskis, G. Stūre, D. Kasjko, L. Vīksna, A.Sočņevs. (Apakšprojekts 5.7.1.) - Patenta pieteikums Nr. P-15-118 „HIV inficēšanās riska iespēju noteikšanas paņēmieni sievietēm”, pieteikts 27.10.2015. Autori: J.Eglīte, D.Kasjko, V.Jasinskis, E.Hagina, I.Januškeviča, G.Stūre, B.Rozentāle, J.Storoženko, L.Vīksna (Apakšprojekts 5.7.1.)
Ārpus Latvijas				

3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	8	2	2	- Izstrādāta un validēta imūnķīmiska metode Pro – metalloproteināzes – 1 noteikšanai asinīs, kas paredzēta iekaisīgo procesu intensitātes raksturojumam, kuru plānots ieviest ikdienas lietošanā SIA “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” (RAKUS) stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”, tiklīdz RAKUS’am būs visi finansiālie priekšnoteikumi šīs metodes izpildes nodrošināšanai. (Apakšprojekts 5.7.1.) - Jaunas sadzīvē iegūtas sepses un meningīta diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas Paula Stradiņa KUS (Apakšprojekts 5.7.4.)
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)				

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

10. Projekta Nr. 7 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
- Dažādu pētniecības nozaru speciālistu sadarbība (klīniskā medicīna, virusoloģija, morfoloģija, molekulārā bioloģija u.c.); - Augstas klases zinātnieku un klīnikas speciālistu iesaistīšana, kas nodrošina projekta rezultātu sasniegšanu; - Projekti tiek realizēti pēc uzstādītā plāna un ir savākts unikāls faktoloģiskais materiāls, kas ir raksturīgs tikai konkrētai valstij un konkrētai slimnīcai.	- Finansējuma samazinājums. Personāla maiņa. Kvalificētu pētnieku un sadarbības partneru aiziešana no projekta nepietiekama atalgojuma vai personisku iemeslu dēļ, kura nav ātri kompensējama pētījuma specifikas dēļ – infekciozs materials, darbietilpīgas metodes, kuras nepakļaujas automatizācijai; - Finansējuma piešķiršanas un realizācijas uzsākšanas aizkavēšanās katrā nākamajā realizācijas posmā; - Komplicētā iepirkumu sistēma valstī, kas nenodrošina savlaicīgu

	reaģentu un materiālu iegādi. Prasība pēc lētākās cenas nenodrošina iespēju visā Programmas realizācijas laikā strādāt ar vienas un tās pašas firmas reaģentiem un materiāliem, kas savukārt rada problēmas rezultātu publicēšanā; Uz klīniskajiem novērojumiem un analīzēm balstītiem pētījumiem ir grūti prognozēt rezultātus un atklājumus, jo hipotēzes bieži neapstiprinās. Kā piemēram, uroloģiskā nodaļā multirezistentu baktēriju uzliesmojumu nekonstatējām un arī ķirurģiskās brūces infekcijas bija tik retas, ka to apkopot nebija vajadzības.
Iespējas	Draudi
- Iespējas izmantot jaunās paaudzes tehnoloģijas, piem., gēnu sekvenēšanas tehnoloģijas, konfokālā mikroskopija, FRET utt.; - Iespēja iesaistīties starpvalstu un Eiropas līmeņa pētniecības tīklos; - Augstu, starptautiskā līmeņa zinātnisku rezultātu sasniegšana, kas veicina Latvijas zinātnes un tautsaimniecības attīstību; - Iespēja izvērtēt VPP rezultātu (vērot izmaiņas dinamikā), piem., ir uzsāktas intervences, kurām vajadzētu samazināt mirstību no sepses reanimācijas nodaļā kā arī ierobežot multirezistentu baktēriju izplatību.	- Nepārtraukta finansējuma samazināšana, kas neļauj pilnībā realizēt iepriekš plānoto; - Kvalificētu zinātnieku izbraukšana uz ārzemēm vai aiziešana no projekta nepietiekamā finansējuma dēļ; - Reaģentu un materiālu izmaksu paaugstināšanās salīdzinājumā ar plānoto; - Intervencēs, kuras veicamas, jāiesaista daudzi ārsti un medmāsas. Tas ir komplekss pasākums, kurā daudz neparedzamu risku un tāpēc grūti prognozēt iznākumu.

11. Projekta Nr. 7 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

- Identificēts risks: īpaši ciešas sadarbības nepieciešamība ar klīnikām. Tas ir īpaši svarīgi savlaicīgai zinātniskiem pētījumiem nepieciešamo klīnisko datu nodrošināšanai vajadzīgā apmērā. Novēršanas pasākumi: sadarbības stiprināšana, veicinot pilnvērtīgu datu un pētījumu rezultātu savstarpēju apmaiņu starp iesaistītām institūcijām, kā arī atbalstot klīnikas speciālistu dalību starptautiskās konferencēs.

- Identificēts risks: negaidīta kvalificētu specializētu darbinieku aiziešana no darba un projekta izpildes, līdz ar to plānotā laika pārtēriņš. Novēršanas pasākumi: savlaicīga studentu iesaistīšana un apmācība projektā, kam plānojot būtu jāparedz papildus līdzekļi, kā arī iespēja uz laiku atsevišķu darbu veikšanai piesaistīt mazāk kvalificētus izpildītājus.
- Identificēts risks: nopietni traucējumi pētījuma veikšanas gaitā rodas ieilgušu publiskā iepirkuma procedūru dēļ. Zinātniskās pētniecības vajadzībām reaģentu iegādes gadījumā publiskā iepirkuma procedūrā būtu jāparedz iespēja izvēlēties viskvalitatīvākos, bet ne lētākos produktus. Novēršanas pasākumi: vienkāršot publiskā iepirkuma procedūru, atļaujot iepirkumu veikt pa daļām un viedīties pēc produkta nepieciešamās kvalitātes, bet ne vienmēr pēc zemākās cenas, kas ļoti bieži nenodrošina produkta kvalitāti;
- Identificēts risks: epidēmiski neizplatīsies konkrētas multirezistentas baktērijas un nebūs ko pētīt, nav novēršams, jo tā pēc būtības ir laba ziņa, kaut arī negaidīta.
- Identificēts risks: intervences, lai samazinātu hospitālo mirstību ar zinātniski pierādītu pamatojumu, ir ārkārtīgi sarežģītas. Novēršanas pasākumi: iesaistot visas ieinteresētās puses, tas varētu būt paveicams.

Projekta Nr.7 vadītājs: _____ Modra Murovska _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)

Projekts Nr. 8

nosaukums

projekta vadītāja
vārds, uzvārds,
zinātniskais grāds
institūcija
ieņemamais amats

kontakti

**Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās
disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēte un
sloga samazināšana**

Elmārs Rancāns

Dr. med.

Rīgas Stradiņa universitāte

Profesors, Psihiatrijas un narkoloģijas katedras
vadītājs

Tālrunis

67080131

E-pasts

elmars.rancans@rsu.lv

1. Projekta Nr. 8 mērķi:

(Norāda projekta mērķi (saskaņā ar apstiprināto projekta pieteikumu un līgumu) un informāciju par mērķa sasniegšanu/izpildi)

Panākt uzlabojumus un efektivitāti nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvo disfunkciju profilaksē un aprūpē, veicot iedzīvotāju veselības paradumu un ārstēšanas prakses pētījumus, lai uzlabot sabiedrības veselības stāvokli un samazināt psihisko slimību radīto slogu.

2. Projekta Nr. 8 uzdevumi:

(Norāda projekta pārskata periodā plānotās darbības un galvenos rezultātus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz divas A4 lapas)

Darba uzdevumi	Galvenie rezultāti
8.1.1. Analizēt depresīvo pacientu vispārējā populācijā medicīnas dienestu apmeklēšanas paradumus.	Sagatavots manuskripts par FINBALT 2012.gada populācijas pētījuma ietvaros noskaidrotiem depresīvo pacientu medicīnas dienestu apmeklēšanas paradumiem un korelējošiem sociāli demogrāfiskie rādītājiem.
8.1.2. Validēt <i>Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9)</i> pašaptaujas skalas latviešu un krievu valodas versijas	Izanalizēti un stenda referāta veidā prezentēti Pilota pētījuma ietvaros iegūtie PHQ-9 validācijas dati ECNP, 2015 un mutiskā uzstāšanās Nordic Congress of Psychiatry, 2015
8.1.3. Noskaidrot depresijas punkta un dzīves laika prevalenci primārajā aprūpē un korelējošos sociāli demogrāfiskos, klīniskos rādītājus	Veikti visi lauka darbi 24 GĀ praksēs visos Latvijas reģionos, iegūti dati no 1604 respondentiem; veikta datu tīrīšana, primāra analīzei; sākotnējie dati prezentēti NCP, 2015, izplatīti Latvijā preses relīzes veidā, atkārtoti ziņoti mediķu konferencēs; par rezultātiem informēta VM.
8.1.4. Analizēt depresijas diagnostikas un ārstēšanas paradumus un kavējošos faktorus	8.1. Kvalitatīvā pētījuma manuskripts atkārtoti iesūtīts recenzētiem žurnāliem:

primārajā aprūpē, veicot ģimenes ārstu (ĢĀ) aptauju 8.3.1. Veikt ģimenes ārstu (ĢĀ) aptauju interneta aptauju par depresijas diagnostiku un ārstēšanu,	Family Practice – noraidīts, The European Journal of General Practice – recenzēšanas fāzē ; 8.3. Veikta zinātnisko publikāciju analīze, apkopojot informāciju par līdzīga rakstura pētījumiem, kas īstenoti līdz šim. Pamatojoties uz veikto literatūras analīzi, izstrādāts instrumentārijs ģimenes ārstu aptaujas veikšanai. Ņemot vērā NVD sniegto informāciju, sagatavota ģimenes ārstu kontaktu datu bāze aptaujas instrumentārija izsūtīšanai. Veikti maketēšanas un programmēšanas darbi datu ieguves platformā e.petijums.lv Uzsākta lauka darba veikšana
8.1.5. Izstrādāt izglītojošo materiālu, depresijas un neirotisko traucējumu diagnosticēšanas un ārstēšanas algoritmu ĢĀ un novērtēt tā efektivitāti primārajā aprūpē	Apkopota informācija par Pasaulē un Latvijā izdotajām rekomendācijām un menedžmenta shēmām
8.2.6. Noskaidrot ilgtermiņa regulāras aerobas fiziskas slodzes ietekmi uz kognitīvajiem procesiem ilgtermiņā, ENABLE-LV,	Sagatavots un saņemts ĒK apstiprinājums pētījuma realizācijai 2. Saskaņots MR protokols un noslēgts līgums ar MR un veloergometrijas veicējiem 3. LV vajadzībām adaptēta psiholoģisko testu baterija un piesaistīti/apmācīti jauni pētnieki. 4. Uzsākta ENABLE-LV realizācija: pilna testēšana veikta 4 personām.
8.2.7. Analizēt intravenozi lietota metkatinona ietekmi uz kognitīvajiem procesiem ilgtermiņā, MethBrain,	1. Ar sadarbības partneriem saskaņots MR protokols un noslēgts līgums ar MR veicēju 2. Veikta fMRI datu papildu analīze un sagatavots publikācijas melnraksts. 3. Papildināts iepriekš publicēšanai nepieņemtais manuskripts un atkārtoti iesniegts publicēšanai augsti citējamā žurnālā. 4. Saskaņots turpmākās izpētes plāns un apzināti jauni dalībnieki no LT.
8.2.8. Izstrādāt jaunu tehnoloģiju „Latvijas daudzdimensiju klīniskais personības tests” un realizēsīm tās pārnesi tautsaimniecībā, LKPT,	1. Veikta LKPT sākotnējās versijas pantu ekspertīzes un izveidota darba versija. 2. Darba versija aprobēta klīnikā. Testēšana veikta 635 respondentiem. 3. Sagatavots materiāls darba versijas pantu ekspertīzei. 4. Sadarbībā ar RTU, sagatavots piedāvājums oriģinālas datorizētas indivīda personības novērtēšanas sistēmas izstrādei

3. Projekta Nr. 8 izvirzīto uzdevumu izpildes rezultāti

(Novērtē, kādā mērā ir sasniegti plānotie mērķi un uzdevumi. Raksturo rezultātu zinātnisko un praktisko nozīmību, kā arī rezultātu praktisko lietojumu (lietišķiem pētījumiem). Raksturo problēmas, to iespējamās risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)

8.1. Sagatavots manuskripts par FINBALT 2012.gada populācijas pētījuma ietvaros noskaidrotiem depresīvo pacientu medicīnas dienestu apmeklēšanas paradumiem un korelējošiem sociāli demogrāfiskie rādītājiem, Plānots iesūtīt Journal of Affective Disorders (SNIP 1.39).

8.1. Izanalizēti Pilota pētījuma ietvaros iegūtie PHQ-9 validācijas dati. Pirmo reizi Latvijā psihiskās veselības jomā veikta skrīninga instrumenta validācija atbilstoši starptautiski atzītiem standartiem. Validācijas dati stenda referāta veidā prezentēti European College of Neuropsychopharmacology kongresā, 2015 un mutiskā uzstāšanās Nordic Congress of Psychiatry (NCP), 2015.

8.1. Veikts Latvijas vēsturē līdz šim apjomīgākais epidemioloģiskais pētījums psihiatrijas jomā. Paveikti visi pamata pētījuma lauka darbi 24 ĢĀ praksēs visos Latvijas reģionos, iegūti dati no 1604 respondentiem; veikta datu tīrīšana, primāra analīze. Pirmo reizi vēsturē konstatēts, ka 10.2% ĢĀ apmeklētāju ir klīniski nozīmīga depresija, kas prasa nekavējošu ārstēšanu (kopā 70 000 cilvēku visā Latvijā; oficiālā statistika uzrāda tikai 4000 diagnosticētu depresijas pacientu ĢĀ praksēs). Sākotnējie dati prezentēti NCP, 2015, izplatīti Latvijā preses relīzes veidā (36 pārpublicējumi vai citāti), ziņoti 4 mediķu konferencēs; par rezultātiem informēta VM. Pētījuma dizaina izstrādē un datu interpretācijā kā konsultants piesaistīts Pasaules līmeņa eksperts Prof. Douglas Ziedonis (h index 43), Masačusetas medicīnas skolas Psihiatrijas katedras vadītājs. Pētījuma veikšanā iesaistīti 2 rezidenti, viens doktorants, viens doktora grāda pretendents.

8.1. Kvalitatīvā pētījuma manuskripts atkārtoti iesūtīts recenzētiem žurnāliem: Family Practice (SNIP 1.12) – noraidīts, The European Journal of General Practice (SNIP 0.71) – recenzēšanas fāzē ;

8.3. Veikta zinātnisko publikāciju analīze, apkopojot informāciju par līdzīga rakstura pētījumiem, kas īstenoti līdz šim. Pamatojoties uz veikto literatūras analīzi, izstrādāts instrumentārijs ģimenes ārstu aptaujas veikšanai.

Ņemot vērā NVD sniegto informāciju, sagatavota ģimenes ārstu kontaktu datu bāze aptaujas instrumentārija izsūtīšanai.

Veikti maketēšanas un programmēšanas darbi datu ieguves platformā e.petijums.lv
Uzsākta lauka darba veikšana .

8.1. Apkopota informācija par Pasaulē un Latvijā izdotajām rekomendācijām un menedžmenta shēmām depresīvo traucējumu un trauksmes diagnostikā un ārstēšanā primārajā aprūpē.

8.2. ENABLE-LV ir augstvērtīgs starptautiskas sadarbības projekts, kurā plānots noskaidrot aerobas fiziskas slodzes ietekmi uz kognitīvajiem procesiem cilvēkam novecojot. Projekts tiek realizēts sadarbībā ar Sussex universitātes Psiholoģijas skolu. Šajā pētījuma posmā ir pabeigti visi sagatavošanās darbi, lai uzsāktu projekta klīnisko

sadaļu, t.sk. iegūta Ētikas komitejas atļauja veikt pētījumu. Sadarbībā ar partneriem PSKUS, ir uzsākta ENABLE-LV klīniskā fāze un pilna testēšana veikta 4 dalībniekiem. Projektam piesaistīti jauni pētnieki un idejas koncepta prezentācija starptautiskā konferencē ieguva galveno balvu jauno pētnieku kategorijā. Turpmākā darba prioritāte ir aktīva klīniskās fāzes turpināšana (katru mēnesi iekļaujot aptuveni 4 jaunus dalībniekus), sākotnējo datu analīze un, ja nepieciešams, protokola papildinājumu veikšana.

8.2. MethBrain ir starptautiski atzīts pētniecības projekts, kurā tiek turpināta padziļināta smadzeņu bojājumu izpēte intravenoza metkatinona lietotājiem. Projekts tiek realizēts sadarbībā ar Oksfordas un Tartu universitātēm. Šajā pētījuma posmā ir noslēgti sagatavošanās pētījuma otrajam posmam, t.sk. plānojot iekļaut jaunus pacientus no LT. Ir papildus izanalizēti pirmā posma rezultāti un sagatavots jaunas publikācijas melnraksts, kā arī būtiski papildināts iepriekš publicēšanai nepieņemtais manuskripts, kas atkārtoti iesniegts publicēšanai augsti citējamā žurnālā. MethBrain tika prezentēts starptautiskas zinātniskas konferences Kustību traucējumu sadaļas plenārsēdē. Turpmākā darba prioritāte ir saistīta ar otrā posma realizāciju; primārās pacientu kohortas atkārtotu FMRI testēšanu (dinamikā) un jaunu slimnieku iekļaušanu.

8.2. Latvijas klīniskais personības tests (LKPT) ir jauna, Latvijas kultūrvidei piemērota tehnoloģija, lai novērtētu psihisko traucējumu izteiktību dažādās subpopulācijās, t.sk. klīniskām un speciālo dienestu vajadzībām. Projekts tiek realizēts sadarbībā ar Aizsardzības ministriju un NBS Psihodiagnostikas daļu. Šajā posmā ir izveidota LKPT darba versija, kura aprobēta lielam dalībnieku skaitam klīnikās. Ir veikta šo datu analīze un sagatavots materiāls pantu ekspertīzei, lai izstrādātu LKPT beigu versiju. Sadarbībā ar RTU, ir izdiskutēta iespēja testu papildināt ar fizioloģisko parametru novērtēšanu, tādējādi palielinot testa ticamību. Atbilstoši šai idejai, ir sagatavots piedāvājums oriģinālas datorizētas indivīda personības novērtēšanas sistēmas izstrādei. Turpmākā darba prioritāte ir LKPT beigu versijas izstrādāšana un aprobācija klīnikā un speciālo dienestu vajadzībām, iesaistoties NATO STO paspārnē iniciētā aktivitātē.

4. Projekta Nr. 8 apgūtais finansējums (euro):

		Plānots 2014. – 2017.g.	2.posms (atbilstoši programmas aprakstam)	2.posms (atbilstoši līgumam par 2.posma īstenošanu)	Projekts Nr. 8.1		Projekts Nr. 8.2		Projekts Nr. 8.3	
					Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski	Plānots	Faktiski
1000– 9000*	IZDEVUMI – KOPĀ	225 000	62 790	51629	24008	24008	25814	25814	1807	1807
1000	Atlīdzība	140 671	39 257	32954	15279	11133	16427	17649	1543	1543
2000	Preces un pakalpojumi (2100 + 2200)	19 707	22 243	18239	8729	10799	9246	6826	264	264
2100	Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni	28 410	7 928	7169	3789	3450	3380	3816	0	0
2200	Pakalpojumi	47 739	13 322	10465	4505	6308	5796	591	164	164
5000	Pamatkapitāla veidošana	4 622	1290	141	0	2076	141	1338	0	0

* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

5. Projekta Nr. 8 rezultatīvie rādītāji

(Norāda pārskata periodā plānotos un sasniegtos rezultatīvos rādītājus. Informāciju atspoguļo tabulā un pielikumā)

Rezultatīvais rādītājs	Plānots 2014 – 2017. g.	2015. g.		Piezīmes
		Plānots	Faktisks	
Zinātniskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātnisko publikāciju skaits:				
oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS) (SNIP > 1) skaits	4	1	2	Rehm, J. T., Allamani, A., Vedova, R. D., Elekes, Z., Jakubczyk, A., Landsmane, I., Mathey, J., Moreno-Espana, J., Pieper, L., Probst, C., Snikere, S., Struzzo, P., Voller, F., Wittchen, H-U., Gual, A., Wojanr, M. (2015). General Practitioners Recognizing Alcohol Dependence: A Large Cross-Sectional Study in 6 European Countries. <i>The Annals of Family Medicine</i>, 13(1), 28–32. doi:10.1370/afm.1742 Rehm, J. T., Allamani, A., Aubin, H. J., Vedova, Della, R., Elekes, Z., Frick, U., Jakubczyk A., Kostogianni, N., Landsmane, I., Mathey, J., Miquel, L., Paille, F., Pieper, L., Probst, C., Scafuri, F., Shield, K., Snikere, S., Struzzo, P., Trapencieris, M., Voller, F., Wittchen, H-U., Gual, A., Wojnar, M. (2015).

				People with Alcohol Use Disorders in Specialized Care in Eight Different European Countries. <i>Alcohol and Alcoholism</i> . doi:10.1093/alcalc/agg009
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP _≤ 1)	5	2	0	
Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)				
Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes	11	3	4 + 4#	5.8.1. J. Vrublevska, M. Trapencieris, S. Snikere, R. Ivanovs, N. Berzina-Novikova, A. Zikusa, E. Rancans. PHQ9 validation in treatment seeking population in primary care settings in Latvia – the results of the pilot study of the National Research Project. <i>European Neuropsychopharmacology</i>, Volume 25, Supplement 2, September 2015, Page S365 http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X15304685 5.8.2 1. J. Kolesnikova, V. Perepjolkina, K. Martinsone, A. Stepens, E. Rancans. Latvian Clinical Personality Test: Development and Validation of the Preliminary Version psychometric Properties of the Latvian Clinical Personality Test. <i>European Psychiatry</i>, Volume 30, Supplement 1, 28–31 March 2015, Page 1000 .2. Martinsone, K., Perepjolkina, V., Kolesnikova, K., Stepens, A. (2015, 1-5 September). <i>Biopsychosocial model: a new perspective in the development of a clinical personality test</i>. 29th Conference of the European Society of Health Psychology "Principles of Behaviour Change in Health and Illness". <i>European Health Psychologist</i>. Vol. 17 Supp. (2015). 3. Šneidere K., Harlamova J., Perepjolkina V., Arnis V., Martinsone K., Stepens A. <i>Establishing The Net Attainable Benefits Of Long-Term Exercise – Latvian Version (ENABLE-LV)</i>. International Scientific Symposium In collaboration with the European Group for Research into Elderly and Physical Activity The 3-Dimensional Effect Of Physical Activity In Old Age – Physical, Mental & Emotional. Kaunas, Lithuania. (2015, 12-13 November). http://www.lsu.lt/sites/default/files/dokumentai/

				simpoziumas.pdf#page=35
oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos				
recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits	1	0	0	
2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits:				
promocijas darbu skaits	2	1	0	
maģistra darbu skaits	7		8	VPP 5.8.2 Kaiva Pēča. Latvijas klīniskā personības testa atkarības skalas izveide (vad. Jeļena Koļesņikova), Darja Bobrune. Latvijas klīniskā personības testa paranoīdālo personības traucējumu skalas izveide (vad. Viktorija Perepjolkina), Anete Hofmane. Latvijas Klīniskā personības testa šizofrēnijas skalas sākotnējās versijas izveide (vad. Kristīne Mārtinsone), Austrā Ošleja. Latvijas klīniskā personības testa depresijas skalas sākotnējās versijas izveide (vad. Kristīne Mārtinsone), Zane Ozoliņa. Latvijas klīniskā personības testa trauksmes skalas sākotnējās versijas izveide (vad. Kristīne Mārtinsone), Ilze Reinfelde. Latvijas klīniskā personības testa antisociālas personības traucējumu skalas izveide (vad. Jeļena Koļesņikova), Aija Jurjāne. Latvijas klīniskā personības testa funkcionēšanas skalas izveide un validizācija rehabilitācijā esošo pacientu izlasē (vad. Jeļena Koļesņikova), Lauma Jēgere. Latvijas klīniskā personības testa funkcionēšanas skalas izveide un validizācija pacientiem ar psihiskiem traucējumiem (vad. Jeļena Koļesņikova).
3.Pieteikums <i>Horizon 2020</i> vai citai EU sadarbības programmai	1	1	1#	Izpildīts 1.posmā
Programmas popularizēšanas rezultātīvie rādītāji				
1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits:				
konferences			16	5.8.1. Symposium 2G: <i>Epidemiology of affective disorders in the Baltic countries - terra incognita?</i> <i>Epidemiology of affective disorders on the European map</i> Elmars Rancans <i>Prevalence of depression and associated sociodemographic correlates in the general population and primary care in Latvia</i> Jelena Vrublevska <i>The 31st Nordic Congress of Psychiatry, Copenhagen Denmark, 20-23.septembris, 2015</i>

			<i>LĀB tematiskā konference (Ģ.Ā, ginekologi un citi nepsihiatri). E. Rancāns. Sievietes psihiskā veselība, 17.09.2016 Rīga</i> Keynote: Professor Elmars Rancans, Latvia: Mental Health and Psychiatry in Latvia – past, present and future 4th European Conference on Mental Health. 21-23.10.2015 Riga, Latvia http://www.ecmh.eu/wp-content/uploads/2014/12/ECMH2015-abstract-book-corrected.pdf 5.8.2 <i>Hofmane, A., Mārtinsone, K., Perepjolkina, V., Koļesņikova, J., Ļevina, J., Gomez-Benito, J., Stepens, A. (2015, 16-18 September). Relationship between psychotic symptoms and some aspects of functioning. 4th Baltic & North Sea Conference on PRM. Riga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 798.</i> <i>2. Jurjāne, A., Jēgere, L., Kolesnikova, J., Perepjolkina, V., Mārtinsone, K., Ļevina, J., Stepens, A. (2015, 16-18 September). Relationship between functioning and mental disorders in a sample of rehabilitation patients. 4th Baltic & North Sea Conference on PRM. Riga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 799.</i> <i>3. Ošleja, A., Hofmane, A., Mārtinsone, K., Perepjolkina, V., Koļesnikova, J., Ļevina, J., Stepens, A. (2015, 16-18 September). Relationship between depressive symptoms and functioning in a Latvian community sample. 4th Baltic & North Sea Conference on PRM. Riga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 798.</i> <i>4. Ozoliņa, Z., Hofmane, A., Mārtinsone, K., Perepjolkina, V., Koļesņikova, J., Ļevina, J., Stepens, A. (2015, 16-18 September). Relationship between anxiety and some aspects of functioning in a Latvian community sample. 4th Baltic & North Sea Conference on PRM. Riga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 798.</i> <i>5. Pēča, K., Koļesnikova, J., Mārtinsone, K., Perepjolkina, V., Stepens, A., Rancāns, E. (2015, 16-18 September). Relationship between the substance use related disorders scale and aspects of functioning. 4th Baltic & North Sea Conference on PRM. Riga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 799.</i>
--	--	--	--

				6. Martinsone, K., Perepjolkina, V., Kolesnikova, K., Stepens, A. (2015, 1-5 September). Biopsychosocial model: a new perspective in the development of a clinical personality test. 29th Conference of the European Society of Health Psychology "Principles of Behaviour Change in Health and Illness". Limassol, Cyprus, P186. Electronic version. Available: http://www.ehps2015.org/files/EHPS2015_Conference_Abstracts_01092015.pdf 7. Šneidere K., Harlamova J., Perepjolkina V., Arnis V., Mārtinsone K., Stepens A. Establishing The Net Attainable Benefits Of Long-Term Exercise – Latvian Version (ENABLE-LV). International Scientific Symposium In collaboration with the European Group for Research into Elderly and Physical Activity The 3-Dimensional Effect Of Physical Activity In Old Age – Physical, Mental & Emotional. Kaunas, Lithuania. (2015, 12-13 November). Abstract book, p.35. 8. Stepens A. The ephedrone story: an overview of ten years of research. BALCONE 2015 The 8th Baltic Congress of neurology. Riga, Latvia (2015, 24-26 September). 9. Perepjolkina, V., Koļesņikova, J., Mārtinsone, K., Stepens, A. (2015, 7-10 July). Development and validation of the Latvian Clinical Personality Test. 14th European Congress of Psychology. Milan, Italy. ECP 2015 Abstract Book. Poster Presentations, P2667. Electronic version. Available: http://www.ecp2015.it/wp-content/uploads/2015/07/AbstractBook_Poster2.pdf 10. Koļesņikova, J., Perepjolkina, V., Mārtinsone, K., Stepens, A., Rancāns, E. (2015, 28-31 March). Latvian Clinical Personality Test: Development and Validation of the Preliminary Version. European Psychiatry (the Journal of the Association of European Psychiatrists), 23rd European Congress of Psychiatry. Vienna, Austria. European Psychiatry, Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry, 30(1), 1000. Electronic version. Available: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933815307835 11. Perepjolkina, V., Mārtinsone, K., Koļesņikova, J., Stepens, A., Rancāns, E. (2015. 26. martā). Latvijas klīniskā personības testa apgalvojumu formulēšana: procedūras un rezultāti. Rīgas Stradiņa universitāte, 2015. g. Zinātniskā konference. Tēzes, 353. lpp. Rīga, Latvija: RSU. 12. Koļesņikova, J., Perepjolkina, V., Mārtinsone, K., Stepens, A. (2015, 16-18
--	--	--	--	---

				September). Psychometric properties of the functioning scales for the Latvian Clinical Personality Test (LCPT). 4th Baltic & North Sea Conference on PRM, Rīga, Latvia. Journal of Rehabilitation Medicine. The International Non-profit Journal, 47(8), 775-776. 13. Perepjolkina, V., Koļesņikova, J., Mārtinsone, K., Stepens, A. (2015, 10.-11. aprīlī). Latvijas klīniskā personības testa koncepcija un struktūra. Starptautiskā zinātniski praktiskā konference Veselības psiholoģija, veselības rekreācija un mākslu terapija veselības veicināšanai, Rīga, Latvija, RSU.
semināri	2	1	0	Izpildīts iepriekšējā posmā
rīkoti semināri	4	1	1	
populārzinātniskas publikācijas	7	2		Visus preses relīzes un TV aktivitāšu datus es jau Jums nosūtīju rudenī
izstādes				
Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji				
1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms:				
1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai	23 341	8 303	0	Viss izpildīts iepriekšējā posmā
1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmumu tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību)				
1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātnības				
2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits:				
Latvijas teritorijā	1			
ārpus Latvijas				
3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos	1			
4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu)				

* Norāda pēc programmas īstenošanas.

**Līdzekļi, kas iztērēti iegādājoties materiālus u.c. (stenti), ko apmaksā privātkompānijas un tiek lietoti VPP ietvaros ar šo kompāniju ziņu.

uzdevumi daļēji vai pilnībā veikti I posmā

6. Projekta Nr. 8 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
Līdz šim nepētītas, novatoriskas idejas Visi projekti starptautiskas nozīmes Kompaktas, saliedētas pētnieku grupas Operatīvs menedžments Labas cenas/kvalitātes attiecība	Kvalificēta pētniecības personāla trūkums Pētniekiem jāapvieno pētniecība ar citiem pamatdarbiem Zems atalgojums
Iespējas	Draudi
Labs administratīvs atbalsts no RSU Zinātne viena no RSU prioritātēm Psihiskā veselība ir viena no 4 VM prioritātēm	Finanšu plūsmas neprognozējamība Grūti prognozējama pētījuma dalībnieku līdzestība Augsts manuskriptu noraidījuma procents nozares žurnālos ar SNIP>

7. Projekta Nr. 8 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi

Kvalificēta pētniecības personāla trūkums un zems atalgojums - pētniecībā iesaistām augsti motivētus doktorantus, maģistrantus, studentus

Finanšu plūsmas neprognozējamība – pētījuma plānošanā pieturamies pie konservatīva budžeta un mēģinām iesaistīties starptautiski līdzfinansētos pētniecības projektos

Riski ĢĀ aptaujā saistīti ar kontaktu datu bāzes nepilnībām - izveidotā ĢĀ kontaktu datu bāze tiks verificēta sadarbībā ar Latvijas Ģimenes ārstu asociāciju. Papildus elektroniskajai pasta adresei tiks noskaidrots arī ĢĀ tālruņa numurs, lai interviju būtu iespējams veikt arī telefoniski

Grūti prognozējama pētījuma dalībnieku līdzestība ENABLE-LV – liela vērība tiek pievērsta pētījumu dalībnieku rekrutēšanas stratēģijai

Augsts manuskriptu noraidījuma procents nozares žurnālos ar SNIP>1 – kā konsultanti/līdzautori tiek piesaistīti starptautiski augstu atzīti speciālisti

Projekta Nr.8 vadītājs: _____ Elmārs Rancāns _____
(paraksts) (datums)

Zinātniskās institūcijas vadītājs: _____
(paraksts) (datums)