|  |  |
| --- | --- |
| **Valsts pētījumu programma Biomedicīna Sabiedrības Veselībai (BIOMEDICINE)**  Zinātniskais pārskats par 3. posma izpildes gaitu (2016) | **Programmas virsmērķis**  Programmas virsmērķis ir ar multidisciplināra zinātniska konsorcija 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 izpētes jomās. |

Saturs

[1. sadaļa – Informācija par programmas izpildi 2](#_Toc472942445)

[2. sadaļa – Informācija par programmas projektiem 12](#_Toc472942446)

[1. Aterosklerozes izraisīto procesu personalizētas monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas pētniecība 12](#_Toc472942447)

[*Rezultatīvie rādītāji* 25](#_Toc472942448)

[2. Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulārie mehānismi, farmakoģenētika un jauni ārstniecības līdzekļi 29](#_Toc472942449)

[*Rezultatīvie rādītāji* 42](#_Toc472942450)

[3. Jaunu pretvēža zāļu un imunoterapijas līdzekļu izstrāde 46](#_Toc472942451)

[*Rezultatīvie rādītāji* 60](#_Toc472942452)

[4. Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpēte Latvijas apstākļos 62](#_Toc472942453)

[*Rezultatīvie rādītāji* 73](#_Toc472942454)

[5. Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana 77](#_Toc472942455)

[*Rezultatīvie rādītāji* 86](#_Toc472942456)

[6. Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai 87](#_Toc472942457)

[*Rezultatīvie rādītāji* 100](#_Toc472942458)

[7. Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide 103](#_Toc472942459)

[*Rezultatīvie rādītāji* 115](#_Toc472942460)

[8. Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēte un sloga samazināšana 121](#_Toc472942461)

[*Rezultatīvie rādītāji* 131](#_Toc472942462)

**Zinātniskais pārskats par valsts pētījumu programmas BIOMEDICINE**

**3. posma izpildes gaitu**

|  |
| --- |
| 1. sadaļa – Informācija par programmas izpildi |

* 1. Programmas nosaukums:

**Biomedicīna sabiedrības veselībai (BIOMEDICINE)**

1.2.Programmas mājaslapa:[***http://www.stradini.lv/page/1893***](http://www.stradini.lv/page/1893)

* 1. Programmas vadītājs:

**Dr. med. Valdis Pīrāgs,** *+371 67069307, valdis.pirags@stradini.lv*

* 1. Kontaktpersona:

**Madara Grīnšteine,** *+371 67069785, madara.grinsteine@stradini.lv*

1.5. Pārskata periods no 2016. gada 1. janvāra līdz 2016. gada 31. decembrim

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 konsorcija 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 izpētes jomās.  Zinātniskajā konsorcijā apvienotas sešās Latvijas vadošajās zinātniskajās institūcijās - Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Organiskās sintēzes institūtā, Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrā, Rīgas Stradiņa Universitātē, Latvijas Universitātē un LU aģentūrā „Latvijas Universitātes filozofijas un socioloģijas institūts” strādājošas zinātnieku grupas ar sadarbības pieredzi iepriekšējās Valsts pētījumu programmās un deviņi tautsaimnieciskie partneri, kas iesaistīt zinātnisko atklājumu un tehnoloģiju ieviešanā praksē.  Programma izpildes 3. posmā multidisciplinārais zinātniskais konsorcijs turpināja aktīvi veikt augstas raudzes pētījumus visās augstāk minētajās Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti visvairāk apdraudošo slimību jomās, par ko liecina publikācijas starptautiskos zinātniskos izdevumos, uzstāšanās konferencēs un reģistrētie patenti. Tāpat turpinājās jauno zinātnieku izglītības programma šajos virzienos, kas rezultējās ar daudzu promocijas darbu un maģistra darbu sekmīgu aizstāvēšanu. |

1.7. Kopsavilkums par programmas 3. 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)*

**Aterosklerozes izraisīto procesu personalizētas monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas projektā** turpinājās darbs vairākās moderno tehnoloģiju ieviešanas un pacientu reģisru izveides jomās. Iegūti jauni apsekojuma rezultāti par kombinēto stentu pielietošanu sarežģītu asinsvadu bojājumu gadījumos, analizēti LM bojājuma reģistra pacientu materiālu. Publicēti NOBLE pētījuma un DELTA reģistra analīzes rezultāti. Radās problēmas izpildīt visus projekta uzdevumus autonomās nervu sistēmas funkcijas izvērtēšanai arteriālās hipertensijas pacientiem. Apzinātības programmas treniņi nav uzsākti loģistikas problēmu dēļ, tiek pārskatīta šī apakšpētījuma turpināšanas lietderība. Ierobežotā cilvēku skaita dēļ ir apgrūtināti iesaistīt vairāk pacientus relaksācijas u.c. nemedicīnas korekcijas programmās. Arteriālās un venozās asinsrites funkcionālā stāvokļa pētījumā pacientiem ar aterosklerotisku slēgumu augšstilba artērijās iekļauti 26 pacienti, pētījums sekmīgi turpinās. Papildināts Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrs, datubāzē pašlaik iekļautas 170 personas (129 probandi un 41 radinieks). Pacientiem ar augstāko slimības varbūtību (n=16) ir veikta četru kandidātgēnu eksonu sekvenēšana, no kuriem piecos gadījumos tika atrasta zināmas kauzālas mutācijas. Ieviesta jauna mezenhimālo šūnu izdalīšanas metode, šūnu pavairošanā izmantojot laminārās plūsmas bioreaktoru sistēmu, sagatavotas publikācijas. Iegūti un prezentēti jauno kardiometabolo biomarķieru (citokīnu un augšanas faktoru) dati, kas raksturos aortas vārstuļa stenozes un galveno artēriju aterosklerozes patoģenēzes procesu. Pētīta mini-invazīva mitrālā vārstuļa korekcija bez mākslīgās asinsrites, pielietojot inovatīvu ierīci, izveidots pacientu reģistrs. Apkopoti dati par ārpusšūnu matrices pārbūvi mitrālo vārstuļu virās un hordās miksomatozas deģenerācijas gadījumā, tiek turpināts darbs pie nanošķiedru materiāla izstrādes, kas gan kavējas tehnisku problēmu dēļ. Tiek turpināta rezistences noteikšana pret antiagregantiem, tomēr pacientu atlase notiek lēnāk nekā plānots, jo kontraindikāciju dēļ ne visiem pacientiem ar atkārtotu aterotrombotisku cerebrālu infarktu ir iespējams uzsākt duālu antiagregantu terapiju. Kopumā šī projekta mērķi ir sasniegti daļā uzdevumu. Turpmākā darba virzieni tiek modificēti un fokusēti uz nosprausto mērķu sasniegšanu.

**Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulāro mehānismu, farmakoģenētikas un jaunu ārstniecības līdzekļu izpētes projektā** turpinājās pētījumi dažādu diabēta un sirds-asinsvadu slimību izcelsmes un norises jomā. Rezultātā izpētīta slimību saistība kā ar enerģijas metabolismā iesaistītajām vielām (TMAO, acilkarnitīni), tā ar zarnu mikrofloras (mikrobiotas) spējām metabolizēt diētas komponentus un mikrobiotas izmaiņām kā populācijas, tā genoma līmenī. Iegūtas jaunas zināšanas par dažādu gēnu ekspresijas izmaiņām slimniekiem ar cukura diabētu, kā arī gēnu metilēšanas izmaiņas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. Izstrādāti algoritmi, kas varētu kalpot par pamatu personalizētai pieejai diabēta ārstēšanā. Skaidroti arī mehānismi, kas varētu būt par pamatu cukura diabēta ārstēšanas līdzekļa metformīna efektivitātes atšķirībām slimnieku populācijā. Pētīti arī molekulārie mehānismi, kas iesaistīti cukura diabēta un aterosklerozes ģenēzē, īpaši koncentrējoties uz niacīna un hidroksikarbonskābju receptoriem. Atrasti jauni perspektīvi savienojumi šo receptoru aktivitātes regulēšanai. Iegūti arī jauni dati par trimetilamīnu producējošo baktēriju iesaisti TMAO ģenerēšanā. Plānotie mērķi visos rādītājos ir sasniegti vai pat pārsniegti. Atsevišķu apakšprojeku izpildes nodrošināšanai tiek izvirzīti konkrēti darba uzdevumi nākošajam periodam un veikta regulāra to izpildes kontrole.

**Jaunu pretvēža zāļu un imunoterapijas līdzekļu izstrādes projektā** turpinājās visi plānotie pētījumi, rezultātā ir iegūtas jaunas zināšanas, kas paver iespējas tālāk attīstīt vairākas personalizētas vēža imunoterapijas stratēģijas, un iegūtas zāļu vielas, kas uzrāda pret-vēža aktivitāti. Pabeigts darbs pie TLS prognostiskās lomas izpētes plaušu vēža pacientiem. Noskaidrots, ka krūts vēža audos ar augstu CAIX ekspresiju ir būtiski samazināta efektoro B un T šūnu infiltrācija. Izstrādāta jauna sintēzes metode biciklisko pirazola un piridīna kumarīna analogu sintēzei un iegūti pirmie savienojumi un veikta to CA inhibitoro īpašību pārbaude. Nav izdevusies kurkumīna un resveratrola aziridinēšana, izmantojot Armstronga un Kurti metodes, tiek izstrādāta jauna modificēta olefīnu aziridinēšanas metode. Vairākas projekta aktivitātes tika īstenotas ciešā sadarbībā ar ārvalstu partneriem Šveicē, Austrijā un Norvēģijā, kas deva iespēju veikt eksperimentus visaugstākajā zinātniskajā līmenī, izmantojot aparatūru, kas Latvijā nav pieejama. Potenciālu bioloģiski aktīvu aģentu struktūras-aktivitātes pētījumi ļauj efektīvi plānot turpmākus pētījumus, lai sasniegtu proponēto mērķi.

**Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpētes projektā** turpinājās pacientu iekļaušana kuņģa vēža pacientu un kontroles grupās, papildus Latvijas Onkoloģijas centrā iekļaujot 82 kuņģa vēža pacientus. Savukārt populācijas pētījumā tika iekļauti 580 caurmēra riska iedzīvotāji, no tiem vismaz 50% tika veikta asins paraugu paņemšana. Balstoties uz H.pylori IgG testu rezultātiem, 1727 relatīvi veselu 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā konstatēta 68,5% augsta seroprevalence. Veikti 120 biopsiju uzsējumi, no tiem 85 noteikta antibakteriālā jutība pret 6 preparātiem, nosakot šo preparātu minimālo inhibējošo koncentrāciju ar E-testa metodi. Uzsākta izmaksu – efektivitātes analīze masveida H.pylori eradikācijas pieejai Latvijas apstākļos. Plānotie mērķi gandrīz visos rādītājos ir sasniegti. Populācijas pētījuma realizēšanas riski saistāmi ar sadarbības izdošanos ar pašvaldībām, kuru teritorijās tiek izstrādāti pētījumi.

**Personalizētas vēža diagnostikas un terapijas efektivitātes noteikšanas projektā** turpinājās riska alēļu biežuma noteikšana RECQL un PALB2 gēnos, ka arī četrpadsmit zemas penetrances gēnos, kas ļaus izstrādāt algoritmu paaugstināta krūts vēža riska grupas identifikācijai. Ir noteikta saistība starp noteiktām hromosomālām aberācijām un metastātisku kolorektāla vēža pacientu bezprogresijas dzīvildzi. Paredzams pētījuma grupā iekļaut arī pacientus ar zemākām stadijām un identificēt predikatīvus marķierus terapijas efektivitātes uzlabošanai. Turpinās pētījums par krūts vēža ģenētisko heterogenitāti un terapijas rezistento vēža šūnu raksturošanu, kas ļaus labāk izvēlēties optimālo terapiju noteiktām pacientu grupām. Plānotie mērķi gandrīz visos rādītājos ir sasniegti. Kā galvenā projekta problēma ir personāla nelielā pieredze proteomikā, ko pastprina liela personāla rotācija. Darbu apgrūtina smagnējais un lēnais iepirkumu process.

**Akūtu un hronisku bērnu slimību kompleksas izpētes projekts** turpinājās trīs virzienos. Tiek turpināts darbs pie jaunu metožu izstrādes jaundzimušo nekrotiska enterokolīta (NEK) agrīnā diagnostikā, precizējot NEK smaguma pakāpi. Tāpat turpinās prospektīvs randomizēts pētījums pacientiem ar ķirurģisku iekaisumu vēdera dobumā. Sekmīgi norit multiplu jaunu indikatoru izpēte sepses pacientiem stacionārā, kuri varētu potenciāli tikt ieviesti klīnikā pēc pierādītas efektivitātes. Notiek iegūto rezultātu translācija klīniskā praksē ar sekojošu ieviesto rīcības algoritmu izvērtējumu, ietekmes izpēti uz ārstu paradumiem antibakteriālās terapijas nozīmēšanā un ārstēšanas rezultātiem. Turpinot analizēt jaundzimušo mirstību saistībā ar zemu dzimšanas svaru, papildus uzmanība tika pievērsta datu izpētei ne tikai priekšlaicīgi dzimušo kohortā bet arī savlaicīgās dzemdībās dzimušajiem, kā arī nedzīvi dzimušo datu analīzei. 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. Turpinās zinātniska sadarbība ar Oviedo universitāti Spānijā, tiek apzināti sadarbības partneri sepses izpētē Islandē, Lietuvā un Igaunijā.

**Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveides projektā** turpinājās jaunāko laboratorisko metožu (Pro-MMP-1, TIMP-1, interleikīna-28B un endotoksīna) pētījumi HIV, HCV un ērču encefalīta slimniekiem. Pro-MMP-1 un TIMP-1 identificēti kā potenciāli neinvazīvi iekaisuma un sekojošās fibrozes marķieri akūta un hroniska C vīrushepatīta gadījumā. Turpināti arī pētījumi par persistentu vīrusu infekciju iesaisti autoimūno slimību etiopatoģenēzē. Veikta B19 specifisko antivielu profila analīze reimatoīdā artrīta (RA) slimnieku un kontroles grupā. Lietojot ELISA, parādīts, ka lielākajai daļai (78-90%) RA un osteoartrīta slimnieku, kā arī veselu personu atrod IgG klases antivielas pret B19 VP2 proteīnu. Vīrusu infekcijas marķieri tika atrasti RA pacientu skarto locītavu sinoviālajā šķidrumā un sinovija audos, kas liek domāt, ka HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija ietekmē slimības aktivitāti un agresiju, bet šo vīrusu reaktivāciju var veicināt imunosupresīvo medikamentu lietošana. Projekta ietvaros ir veikta vairāk nekā 30 M. tuberculosis klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze par M. tuberculosis celmu izplatību Latvijā. Kā problēma minama aizkavēta nepieciešamo reaģentu iegāde sarežģītās un izteikti birokrātiskās iepirkumu sistēmas dēļ.

**Psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpētes projektā** turpinājās populācijas pētījums, kura rezultātā noskaidroti depresijas korelatīvie rādītāji un riska faktori Latvijā; iegūti dati par depresijas diagnostikas un ārstēšanas kavējošiem faktoriem primārajā aprūpē; pirmo reizi Latvijas vēsturē noskaidrota depresijas prevalence un korelējošie faktori primārajā aprūpē; konstatēts, ka ģimenes ārsti atpazīst un ārstē ļoti mazu skaitu no pacientiem, kas atrodas viņu redzes lokā. Pamatojoties uz šiem iegūtajiem datiem izstrādāta depresijas atpazīšanas un ārstēšanas pilnveidošanas shēma, izveidots ģimenes ārstu izglītošanas modulis, novadīti 10 izglītojošie semināri visā Latvijas teritorijā un izglītoti vairāk kā 270 no apmēram 1400 ģimenes ārstiem. Plānotie mērķi pārsniegti. Projekta nākamajā posmā tiks izvērtēta izglītojošās programmas efektivitāte depresijas diagnosticēšanas biežuma izmaiņām 6 un 12 mēnešu laikā. Demences potenciāli koriģējamo riska faktoru izpētes pētījumā ENABLE-LV ir sekmīgi realizēta projekta popularizēšanas un dalībnieku rekrutēšanas stratēģija, kā rezultātā klīniskā fāze un pilna testēšana veikta 35 dalībniekiem. Turpmākā darba prioritāte ir aktīva klīniskās fāzes turpināšana (katru mēnesi iekļaujot 3-4 jaunus dalībniekus), psiholoģiskās testēšanas un MRI datu analīze. Projekta nozīmīgums un mērogs tiešā mērā būs atkarīgs no iespējām piesaistīt papildus finansējumu, jo bez tā nav iespējams nozīmīgi palielināt testējamo personu skaitu un veikt APOE ε4 ģenētisko testēšanu. Intravenoza metkatinona lietotāju smadzeņu bojājumu pētījumā MethBrain ir veikta apjomīga dalībnieku testēšana (funkcionālā MRI, detalizēta klīniskā un neirokognitīvā analīze). Turpmākā darba prioritāte būs šajā posmā iegūto datu apstrāde un publicēšana, kā arī pārorientēšanās uz terapeitisko intervenču pētījumiem. Izstrādāta Latvijas klīniskā personības testa (LKPT) beta versija, kas ir jauns psihometrijas instruments, lai novērtētu psihiskos traucējumus un to radītos funkcionēšanas ierobežojumus. Esošā finansējuma ietvaros nav iespējams nozīmīgi palielināt ENABLE-LV testējamo dalībnieku skaitu, kā arī veikt vairākus svarīgus papildus izmeklējumus, t.sk. APOE ε4 alēles noteikšanu, tādejādi būtiski mazinot rezultātu zinātnisko vērtību un projekta starptautisko nozīmīgumu. Turpmākā darba prioritāte ir saistīta ar LKPT komercializēšanu un autortiesību. Piesaistot papildus līdzekļus no AiM un sadarbojoties ar Rīgas tehnisko universitāti, ir plānots realizēt projektu par LKPT elektroniskās versijas izstrādi.

1.8. Programmas 3. posma rezultatīvie rādītāji un to izpilde

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rezultatīvais rādītājs | Rezultāti | | | | | | |
| plānots | sasniegts | | | | | |
| 2014.–2017. | gads | | | | | |
| 2014. | 2015. | **2016.** | 2017. | 2018.\* | 2019.\* |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  |  |  |  |
| Oriģinālo zinātnisko rakstu (SCOPUS (SNIP>1) skaits | 33 | 12 | 12 | **15** |  |  |  |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | 52 | 14 | 12 | **14** |  |  |  |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) | 35 | 3 | 11 | **18** |  |  |  |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | 87 | 24 | 55 | **60** |  |  |  |
| Oriģinālo zinātnisko rakstu ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos skaits | 0 | 0 | 0 | **0** |  |  |  |
| recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits | 4 | 3 | 0 | **4** |  |  |  |
| 2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits: |  |  |  |  |  |  |  |
| promocijas darbu skaits | 32 | 3 | 6 | **5** |  |  |  |
| maģistra darbu skaits | 27 | 12 | 18 | **16** |  |  |  |
| 3. … |  |  |  |  |  |  |  |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  |  |
| konferences | 44 | 47 | 67 | **56** |  |  |  |
| semināri | 36 | 11 | 11 | **20** |  |  |  |
| rīkotie semināri | 31 | 3 | 12 | **16** |  |  |  |
| populārzinātniskas publikācijas | 50 | 6 | 14 | **28** |  |  |  |
| izstādes | 2 | 0 | 0 | **0** |  |  |  |
| **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 | 0 |  |  |  |  |
| 1.2. ieņēmumi no programmas ietvaros radītā intelektuālā īpašuma komercializēšanas (rūpnieciskā īpašuma tiesību atsavināšana, licencēšana, izņēmuma tiesību vai lietošanas tiesību piešķiršana par atlīdzību) | 0 | 0 | 0 |  |  |  |  |
| 1.3. ieņēmumi no līgumdarbiem, kas balstās uz programmas ietvaros radītajiem rezultātiem un zinātības | 515 000 | 0 | 5000 | **40000** |  |  |  |
| 2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits: |  |  |  |  |  |  |  |
| Latvijas teritorijā | 12 | 1 | 7 | **1** |  |  |  |
| ārpus Latvijas | 0 |  |  | **2** |  |  |  |
| 3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobēti uzņēmumos | 21 | 1 | 4 | **4** |  |  |  |
| 4. Ieviešanai nodoto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu, produktu vai pakalpojumu skaits (noslēgtie līgumi par intelektuālā īpašuma nodošanu) | 10 | 0 | 0 | **0** |  |  |  |

\* Norāda pēc programmas īstenošanas.

\*\* Nav iespējams precīzi nodefinēt

1.9. Programmas īstenošanas analīze

|  |  |
| --- | --- |
| **Stiprās puses** | **Vājās puses** |
| Programmas pētījumu virzieniem ir ne tikai zinātniska jēga, bet arī būtiska nozīme klīniskā un sabiedrības veselības aspektā. Tādējādi projektu darbība iziet ārpus pētniecības robežām un sniedzas līdz aktivitātēm sabiedrības veselības jomā un pat iesaistei rīcībpolitikas veidošanā. Piemēram, lai uzlabotu ģimenes hiperholesterinēmijas pacientu ārstēšanu, VPP pētnieki sadarbojas ne tikai ar pacientu radiniekiem, ģimenes ārstiem, pacientu biedrībām un profesionālajām asociācijām, bet arī ar Nacionālo Veselības Dienestu zāļu kompensācijas nosacījumu koriģēšanai.  Augusi programmas atpazīstamība nacionālā līmenī – par to ir informēti gan pacienti, gan ārsti, gan sabiedrība kopumā. Sakarā ar daudzajām publikācijām augusi arī VPP BIOMEDICINE atpazīstamība starptautiskā līmenī. Pieaudzis publicitātes apjoms populārzinātniskos kanālos – ziņu portālos, TV, radio, drukātajos medijos u.c.  Izveidotas labi strukturētas biomedicīnisko datu kopas – datu bāzes, biobankas u.c., kas kalpos par ilglaicīgu resursu turpmākai pētniecībai. Paplašinājušās iespējas attīstīt inovatīvas idejas, kas ietekmē sabiedrības veselību tagad un nākotnē. Nodrošināta jauno zinātnieku un rezidentu iesaiste pētniecībā. Labi iedibināta sadarbība ar pacientu biedrībām, profesionālajām asociācijām, ārstiem speciālistiem, primāro aprūpi, ārstniecības iestādēm un pašvaldībām.  Labi iedibināta sadarbība starp pētniecības organizācijām, izglītības iestādēm un klīniskā darba veicējiem veselības jomā, kas pētniekiem nodrošina pieeju klīniskajam materiālam, klīniskā darba veicējiem sniedz iespēju praktiski lietot pētījumu rezultātus, savukārt universitātēm rada nepastarpinātu piekļuvi jaunām zināšanām un iespēju piedalīties to radīšanā. Programmas projekti ir komplementāri un to izpildītāji sadarbojas ne tikai programmas mērķu sasniegšanā, bet arī turpmāku pētījumu virzienu iezīmēšanā sabiedrības veselības uzlabošanai. Konstatējams sinerģijas efekts, kas rodas sadarbojoties fundamentālajām, bāzes zinātnēm un klīniskajiem pētījumiem.  Zinātniskajās grupās ietilpst augsti kvalificēts personāls ar pieredzi gan klīnisko, gan preklīnisko pētījumu veikšanā. Iepriekšējā sadarbības un pētījumu pieredze Valsts pētījumu programmā veicina turpmāku pētījumu un klīniskā darba attīstību. | Programmas konsorcija un atsevišķu projektu zinātniskais potenciāls ir lielāks nekā atvēlētais finansējums, tādēļ dažās jomās netiek pilnvērtīgi izmantota iespēja radīt zinātniski un klīniski nozīmīgākus rezultātus. Virkne pētnieku iesaistīti pētījumos tikai daļu no sava darba laika un apvieno to ar citu pamatdarbu un citu pienākumu veikšanu ārpus iesaistītajām institūcijām. Nepietiekamais pētniecības personāla atalgojums, kas apdraud zinātnisko grupu stabilitāti (mainība, emigrācija) un liedz piesaistīt pietiekami daudz jauno pētnieku.  Programmas finansējuma faktiskais sadalījums pa gadiem būtiski atšķiras no plānotā sadalījuma. Nespēja prognozēt nākamā posma finansējuma apjomu rada neskaidrību un pārrāvumus pētniecības intensitātē. Programmas finansējuma plānošana un piešķiršana dalījumā pa kalendārajiem gadiem, ne visam plānotajam programmas posmam kopumā.  Konsorcijā ietilpstošās institūcijas ir Publisko iepirkumu likuma subjekti, tādēļ iepirkumu procesi ir smagnēji, laikietilpīgi un rezultāti var atšķirties no iecerētā. Mūsdienīgas tehnikas un aprīkojuma trūkums pētījumu veikšanai, nereti pētnieku rīcībā ir viena aprīkojuma vienība, kuras bojājumu gadījumā tiek būtiski apgrūtināta un kavēta vairāku pētījumu īstenošana. Daži pētījumi ir viena centra pētījumi, kas mazina iegūto rezultātu publicēšanas potenciālu.  Valsts budžeta finansējuma neesamība noteiktu diagnožu pacientu izmeklējumiem un speciālistu konsultācijām, kas ne tikai liedz saņemt adekvātu ārstēšanu, bet arī sašaurina pētniecības iespējas. Nereti nākas sastapties ar nepietiekamu pētījumā iekļauto pacientu un tuvinieku līdzestību, neizpratni par zinātniskās izpētes nepieciešamību.  Dažu pētījumu veikšanai būtu nepieciešams izpētes grupā iekļaut arī bērnus, lai uzlabotu diagnostiku un slimības zinātnisko izpēti šajā vecuma grupā. |
| **Iespējas** | **Draudi** |
| Programmas mērķi saskan ar Veselības nozares prioritātēm un dod ieguldījumu sabiedrības veselības veicināšanā. Programmas pētījumi paver iespējas izstrādāt jaunas pieejas ne tikai slimību diagnostikā, bet arī to patoģenēzes molekulāro mehānismu noskaidrošanā, jaunu zāļu vielu un ārstēšanas metožu izstrādē un efektivitātes paaugstināšanā. Regulāra un mērķtiecīga pacientu materiāla iekļaušana atļauj veidot Eiropas mērogā unikālu materiāla krātuvi izmantošanai turpmākam pētniecības darbam. Zinātniskās infrastruktūras uzlabojumi rada pilnīgi jaunus zinātniskos atklājumus, rada priekšnosacījumus kvalitatīvai uzsākto pētījumu īstenošanai un paver iespējas turpmāku pētījumu iecerēm  Jauno pētnieku, studentu un rezidentu iesaiste sekmē zinātnes, izglītības un klīniskās prakses attīstību veselības nozarē  Ir iespējas paplašināt starpdisciplināru sadarbību programmas konsorcija ietvaros un pilnveidot sadarbību ar profesionālajām asociācijām, primārās aprūpes veicējiem un pacientu organizācijām.  Tāpat iespējams pilnveidot zinātnisko sasniegumu translāciju klīniskajā praksē, pilnveidot starptautisko sadarbību, paplašinot kontaktus ar zinātniskajām, izglītības un klīniskajām organizācijām ārpus Latvijas, kas ļaus veidot kopīgas publikācijas, piesaistīt jaunos pētniekus, plānot kopīgus pētījumus un projektus, kā arī paplašināt pētniecībai pieejamo klīniskās informācijas bāzi un paaugstināt pētījumu kvalitāti un zinātnisko rezultātu nozīmi | Finansējuma piešķiršana samazinātā apjomā programmas vidusposmā, kad notiek aktīvākais pētniecības darbs, apdraud plānoto pētījumu veikšanu pilnā apmērā un samazina iespējas rezultātu aprobācijai. Kārtējā gada finansējuma līguma noslēgšana nevis gada pirmajā mēnesī, bet vēlāk gada pirmajā ceturksnī kombinācijā ar dažu zinātnisko institūciju nespēju pietiekamā apjomā priekšfinansēt projektu apstākļos, apdraud atsevišķu apakšprojektu kvalitatīvas īstenošanas iespējas  Pacientu plūsmas izmaiņas mainīgos veselības aprūpes organizācijas un finansēšanas apstākļos rada nepietiekama datu apjoma draudus projektiem, kuros datu ieguve ir saistīta ar apkalpoto pacientu daudzumu, savukārt grūti prognozējamā pētījuma dalībnieku līdzestība apdraud projektus, kuros datu ieguve ir atkarīga no pētījuma dalībnieku apzinātas iesaistīšanās. Rīcībpolitikas noteiktu ierobežojumu dēļ (nekompensēti medikamenti, neapmaksājami izmeklējumi) ierobežo iespējas ieviest atklājumus klīniskajā praksē. Arī pacientu atlase dažos pētījumos notiek lēnāk nekā plānots, jo iepriekš neparedzamu kontrindikāciju dēļ nav iespējams uzsākt pētījumā paredzēto terapiju, kas rada draudus ka plānoto pacientu skaita iekļaušanai būs nepieciešams vairāk laika, kā sākotnēji iecerēts. Turklāt bērnu iesaistei pētījumos ir stingrāki nosacījumi nekā pieaugušajiem, kas var ierobežot pediatrisku pētījumu iespējas un apjomu.  Pētnieku iekšējās un ārējās migrācijas draudi, arī pacientu un viņu tuvinieku migrācijas dēļ ierobežota vai pārtraukta dalība pētījumos. |

1.10. Identificēto risku samazināšanas vai novēršanas pasākumi

|  |
| --- |
| Programmas projekti ieviešanā sastopas ar dažādiem riskiem, kas dalāmi vairākās kategorijās:   1. ar pētniecisko darbību un rezultātiem saistīti riski; 2. ar pētījuma rezultātu publiskošanu saistīti riski; 3. ar sadarbību saistīti riski; 4. ar personāla resursiem saistīti riski; 5. ar finansējumu un iepirkumiem saistīti riski;   Pētnieciskās darbības un rezultātu riski izriet no zinātniskās darbības būtības – pētniecības hipotēžu neapstiprināšanās pētījuma gaitā, izvēlētās pētījumu metodes vai pētījuma mērogs nedod cerētos rezultātus, kas pētniekiem liek virzīt radošos meklējumus citos virzienos, meklēt alternatīvas problēmu risināšanas pieejas (reizēm arī citu projektu ietvaros), meklēt un izmantot mūsdienīgas vielu sintēzes un attīrīšanas metodes, palielināt testa grupu vai izmeklējamo paraugu skaitu, lai sasniegtu sākotnēji izvirzītos pētniecības mērķus.  Ar pētījuma rezultātu publiskošanu saistītie riski izriet no pētnieku centieniem publicēt iegūtos rezultātus nozares žurnālos ar iespējami augstāko impaktfaktoru (IF) un SNIP>1, kuros ir ļoti augstas prasības attiecībā uz publikāciju kvalitāti, pētniecības metodoloģijas kvalitāti un rezultātu inovativitāti, kas rezultējas augstā noraidīto publikāciju īpatsvarā. Lai novērstu šo risku, pētnieki pievērš pastiprinātu uzmanību pētījumu un publikāciju kvalitātes prasībām, piesaista starptautiski augsti atzītus zinātniekus kā konsultantus un / vai līdzautorus, kā arī vada publikāciju sagatavošanas procesu, rēķinoties ar atkārtotas rediģēšanas un iesniegšanas iespējamību.  Ar sadarbību saistītie riski izriet no pētījumos iesaistīto sadarbības partneru – ārstu speciālistu, ģimenes ārstu, profesionālo asociāciju, veselības aprūpes iestāžu, pacientu biedrību, pašvaldību un citu partneru – gatavības iesaistīties, iesaistes intensitātes un kvalitātes. Lai mazinātu ar sadarbību saistītos riskus, projektos tiek izmantotas dažādas taktikas – izskaidrošana un partneriem sniegtās informācijas loka paplašināšana, piemērotāku informācijas kanālu izvēle, sadarbības partneru loka paplašināšana vai pat partneru nomaiņa.  Ar personāla resursiem saistītie riski izriet no tā, ka Latvijā pašreiz ir ļoti ierobežots noteiktu kvalifikāciju speciālistu skaits, iesaistītajās partnerinstitūcijās bieži ir nekonkurētspējīgs atalgojums un tehnoloģiskais nodrošinājums un pētniekiem pastāv iespēja brīvi izvēlēties rezidences valsti ar vēlamajiem profesionālās darbības nosacījumiem. Lai mazinātu šīs grupas risku ietekmi, pētījumos tiek iesaistīti un apmācīti augsti motivēti studenti, maģistranti, doktoranti un rezidenti, kas nepieciešamības gadījumā var tikt iekļauti projektu realizētāju sastāvā vai veikt daļu no nepieciešamajiem pētniecības uzdevumiem.  Ar finansējumu saistīti riski izriet no Valsts pētījumu programmas finansēšanas nosacījumiem – programmas finansējuma griestiem, fakta ka finansējums tiek plānots un piešķirts pa kalendārajiem gadiem, ne visam plānotajam programmas posmam un tā dalījums pa gadiem atšķiras no programmas pieteikumā iecerētā, 2014. gadā saņemot 113 % no plānotā, 2015. gadā – 85 %, 2016. gadā 78 % (81 % ar apropriāciju 2017. gadam), savukārt 2017. gadā 121 % (128 % ieskaitot apropriāciju 2018. gadam). Lai mazinātu finanšu risku ietekmi, pētījumu projektos tiek iesaistīti brīvprātīgie, izmantoti programmā iesaistīto zinātnisko institūciju finanšu līdzekļi pētījumu priekšfinansēšanai un līdzfinansēšanai, notiek iesaistīšanās starptautiski līdzfinansētos projektos un gatavoti projektu pieteikumi to papildu pētniecības funkciju veikšanai, kas netiek finansētas no VPP, bet kuru rezultāti var papildināt programmas pētījumu atklājumus, lai mērķtiecīgāk izmantotu pieejamo VPP finansējumu. Riski, kas izriet no publisko iepirkumu veikšanas noteikumiem saistīti ar to, ka iepirkumu procedūras ir laikietilpīgas, resursietilpīgas un var noslēgties bez rezultāta vai iegādājoties preci / pakalpojumu, kas tikai daļēji atbilst vajadzībām vai arī pārsniedz iecerēto cenu. Lai mazinātu šo risku ietekmi, projekti cenšas plānot pieejamo finansējumu ievērojot iepirkumu vajadzības un nepieciešamības gadījumā pārplāno finansējumu atbilstoši veiktajiem iepirkumiem koriģējot citas budžeta pozīcijas. |

1.11. Programmas kopējais plānotais finansējums (*euro)*: **4 500 000**

1.12. Programmā apgūtais finansējums (*euro)*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | 1. posms | 2. posms | 3. posms | 4. posms |
| 1000–9000\* | IZDEVUMI – KOPĀ | 878 682 | 1077970 | 994 000 |  |
| **1000** | **Atlīdzība** | 439 155 | 696259 | 647 641 |  |
| **2000** | **Preces un pakalpojumi** (2100+2200) | 386 754 | 355426 | 319 919 |  |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 34 188 | 64566 | 56 948 |  |
| 2200 | Pakalpojumi | 121 232 | 146345 | 110 834 |  |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | 52 772 | 26285 | 10 322 |  |

Programmas vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Valdis Pīrāgs\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 2. sadaļa – Informācija par programmas projektiem | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Projekts Nr. 1** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 1. Aterosklerozes izraisīto procesu personalizētas monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas pētniecība | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Andrejs Ērglis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | Dr.med. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūts | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Direktors | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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.  Minētā mērķa sasniegšanas 3. posma izpildes gaitā veikts skrupulozs un mēķtiecīgs darbs tieši moderno tehnoloģiju ieviešanas jomā. Viena no personalizētās ārstēšanas problēmām invazīvās kardioloģijas jomā ir novērtēt, cik pareiza un efektīva gan no medicīniskā rezultāta gan izmaksu efektivitātes viedokļa ir **kombinēto stentu pielietošana** sarežģītu asinsvadu bojājumu gadījumos. Tādēļ šogad turpinājās pētījums, kurā kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra (LM) bifurkāciju bojājumos tiek izmantota jauna personalizēta ārstēšanas metode, sinerģiski 2 stentu tehnikā implantējot bioresorbējošus stentus jeb platformas (BVS) bifurkācijas sānu zarā un ar zālēm pildītus stentus (DES) bifrukācijas galvenajā zarā. Līdz šim iegūtie rezultāti liek secināt, ka jaunā ārstēšanas metodoloģija ir droša un piemērojama selektētos LM bojājumos, kā arī procedūras efektivitātes nodrošināšanai obligāta ir aterosklerotiskās plāksnes modifikācija pirms stenta implantācijas, kā arī intravaskulārās attēldiagnostikas kontrole.  Otra aktivitāte, kas tieši saistīta ar asinsvadu nosprostojumu korekciju, ir pētījums ar mērķi novērtēt arteriālās un venozās asinsrites funkcionālā stāvokļa izmaiņas un to dinamiku laikā pēc **intravazāla**  **oriģināla šunta** (caur maģistrālo vēnu) izveidošanas procedūras, pacientiem ar aterosklerotisku slēgumu augšstilba artērijās. Tika veikti neinvazīvi, pletizmogrāfiski izmeklējumi („Vasolab 5000”) abās kājās pirms ķirurģiskās procedūras un pēc tās nākošajā dienā, un pēc 1, 3, 6, 12, 18 mēnešiem. Līdz šim iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka pielietotā ķirurģiskā procedūra būtiski uzlabo arteriālo asinsriti visiem pacientiem laika periodā līdz vienam mēnesim, un lielākajai daļai pacientu arī ievērojami ilgāk. Neraugoties uz faktu, ka procedūrā tiek iesaistītas maģistrālās vēnas, 81% pacientu venozās atplūdes traucējumi netika konstatēti. Šie pētījumi aktīvi turpinās.  Izvirzītā mērķa sasniegšanai nozīmīga ir ķirurģiskās iejaukšanās revolucionāras metodes **mini-invazīva mitrālā vārstuļa korekcija** bez mākslīgās asinsrites izstrāde un ieviešana. Ja Transkatetra aortas vārstuļa implantācija (TAVI) jau ir kļuvusi par rutīnas metodi arī Latvijā, tad mini-invazīva mitrālā vārstuļa korekcija bez mākslīgās asinsrites ir jaunums, kas apvieno sevī sen pārbaudītu hordu aizvietojošās metodes efektu ar jaunas transapikāli pielietojamas ievades sistēmas nodrošināto minimālo ķirurģisko traumu. Šī ir jauna metode, pielietojot Neochord ierīci, kurai ir ļoti plašas pielietojuma iespējas ārstējot mitrālā vārstuļa nepietiekamību. Līdzīgi kā TAVI pacientiem, ir izveidots un tiek uzturēts reģistrs šo pacientu uzskaitei un pēcprocedūras rezultātu izvērtēšanai.  Pacietīgi turpinās darbs pie **cilmes šūnu transplantācijas** jautājumu risināšanas, kur galvenā problēma ir atrast pašu piemērotāko metodi specifisko šūnu izdalīšanai (attīrīšanai). Veikts apjomīgs eksperimentālais darbs. Ieviesta jauna mezenhimālo šūnu izdalīšanas metode, veikta darbinieku apmācība. Veikta šūnu pavairošana izmantojot laminārās plūsmas bioreaktoru sistēmu. Veikta procesa vadības principu korekcija.  No pārējo projektā risināmo problēmu klāsta jāatzīmē pēdējā laikā ļoti aktuālo **ģimenes hiperholestrinēmijas (ĢH)** problēmas risināšanu. Tā ietver specifisku Latvijas iedzīvotāju skrīningu ĢH subjektu atrašanai, attiecīga reģistra izveidi un efektīvas ārstēšanas sistēmas ieviešanu. Patlaban visā reģistra datubāzē identificēts 81 pacients ar klīnisku ĢH, kas sastāda apmēram 1% no Latvijā prognozētajiem apmēram 8000 ĢH slimnieku.  Projektā risinātie personalizētas monitorēšanas, diagnostikas un ārstēšanas rezultāti būtiski iespaido un veicina visas programmas "Biomedicine" mērķa realizāciju, proti, sirds un asinsvadu slimību ietekmes uz Latvijas iedzīvotāju dzīvildzi un dzīves kvalitāti mazināšanu. Teikto apstiprina arī pēdējo gadu statistikas dati, piemēram, hospitālās mirstības no akūta miokarda infarkta ievērojama samazināšanās, kardiovaskulāro riska faktoru, piemēram smēķēšanas, paaugstināta holesterīna, hipertensijas izplatības samazināšanās sekundārās profilakses ietvaros. Programmas kopējo rezultātu izvērtēšanai iedzīvotāju veselības stāvokļa aspektā ļoti aktuāls un nepieciešams ir atkārtots Latvijas iedzīvotāju neinfekciozo slimību riska faktoru izplatības šķērsgriezuma epidemioloģisks pētījums. |

**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 |
| *Atbilstoši Pieteikuma 3. uzdevumam*   1. Analizēt aterosklerotiskā procesa anatomiskās un funkcionālās īpatnības pacientiem ar sarežģītiem bojājumiem, kam izmantotas inovatīvas perkutānās koronārās intervences metodes, t.sk., bioabsorbējošie stenti, izmantojot invazīvas attēldiagnostikas un funkcionālās diagnostikas metodes, kā arī neinvazīvu kompjūtertomogrāfiju kombinācijā ar koronārās plūsmas matemātisku modelēšanu. | **Apakšprojekts 1.1:** Šobrīd tiek pabeigts 2 gadu apsekojums pētījumā, kurā bioresorbējoši stenti (BVS) sinerģiskā kombinācijā ar zālēm pildītiem stentiem (DES) implantēti kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra (LM) bojājumos: pabeigta klīniskā apsekošana, IVUS analīze, turpinās CT-FFR analīze, izstrādāta metodoloģija OCT salīdzinošai analīzei BVS un DES (3 starptautiski ziņojumi). Uzsākts jauns pētījums – sirds vainagartēriju atjaunošanas terapija, pielietojot bioabsorbējošas platformas, salīdzinot BVS pret DES. Starptautiskas sadarbību ietvaros pabeigts perkutānas koronāras intervences un koronāro artēriju šuntēšanas salīdzinājums LM bojājumos (2 starptautiskas publikācijas). |
| *Atbilstoši Pieteikuma 6. uzdevumam*   1. AH pacientiem veikt atkārtotu sekojošu parametru izvērtēšanu pēc nemedikamentozās intervences programmas 1 mēneša partraukšanas (follow –up):   •Autonomās nervu sistēmas funkcijas izvērtēšanu ar Fiziogrāfu Task Force ® Monitor device (CNSystem Medizintechnik AG, Austria) ar ortostāzes testu un dziļās elpošanas testu.  •Kognitīvās funkcijas izvērtēšanu izmantojot Vīnes testu sistēmu  •Neirotisma un depresivitātes, apmierinātības ar dzīvi izvērtēšana, izmantojot Latvijā aprobētas aptaujas.  2.1. Uzsākt veidot kontroles grupu.  2.2 Izstrādāt jaunu intervences programmu, pamatojoties uz Apzinātības treniņiem (plānotais AH pacientu skaits – 30). apstiprināt Ētikas komisijā; | **Apakšprojekts 1.1:** 12 AH pacientu atkārtota izmeklēšana parāda kardiovsakulāro parametru atšķirības starp pirmo testēšanu un follop up testēšanu SAS (P= 0.012), DAS (P=0.019) miera stāvoklī . Barorefleksu jutība tendences līmenī pieaug (p=0,4). Ortostāzes testā AAS dinamikā tendences līmenī atšķirības SAS (P= 0.127). Nav statistiski ticamu izmaiņu starp 2. testēšanas reizi (pēcintervences tests) un follow up testēšanas reizi.  Par kognitīvo funkciju dinamiku, izmantojot Vīnes testus ziņots Eiropas Hipertenzijas kongresā. Parādīts, ka intervences rezultātā kognitīvajai funkcijai ir tendence uzlaboties, galvenokārt uzmanības rādītājiem un reakcijas ātrumam. Netika novērota apmierinātības ar dzīvi dinamika izmeklējumu laikā.  Kontroles grupā notestēti 18 atbilstoša vecuma veselie cilvēki. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 9. uzdevumam*   1. Prekapilāro asinsvadu tonusa strukturālās un funkcionālās komponentes novērtēšana | **Apakšprojekts 1.1:** Aktivitāte realizēta kontekstā ar 4. uzdevumu, testējot pacientus pirms un pēc jauna tipa stenta-protēzes pielietošanu. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 9. uzdevumam*   1. Turpināt aprobēt un attīstīt jauna tipa inovatīvas stenta-protēzes klīniskajā praksē, lai ārstētu pacientus ar vēdera aortas patoloģiju.Veidot Latvijas pacientu aortas endovaskulāri ārstēto pacientu reģistru. | **Apakšprojekts 1.1:** Ar mērķi novērtēt arteriālās un venozās asinsrites funkcionālā stāvokļa izmaiņas un to dinamiku laikā pēc intravazāla oriģināla šunta (caur maģistrālo vēnu) izveidošanas procedūras, pacientiem ar aterosklerotisku slēgumu augšstilba artērijās, tika veikti neinvazīvi, pletizmogrāfiski izmeklējumi („Vasolab 5000”) abās kājās pirms ķirurģiskās procedūras un pēc tās nākošajā dienā, un pēc 1, 3, 6, 12, 18 mēnešiem. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 5. uzdevumam*   1. Turpināt papildināt Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistra datubāzi, diagnosticējot jaunus probandus un veicot kaskādes skrīningu pirmās pakāpes radiniekiem. | **Apakšprojekts 1.1:**  Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrs ir papildināts, un kopsummā datubāzē iekļautas 170 personas. No tiem 129 probandi un 41 radinieks. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 5. uzdevumam*   1. Uzsākt datu ievadi PASS sistēmā. | **Apakšprojekts 1.1:**  Visu Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrā iekļauto personu dati ir ievadīti PASS sistēmā. |
| 1. Liela apjoma šūnu pavairošanai in vitro (adherentās, neadherentās šūnas), kas paredzētas pielietošanai klīnikā. Metodes ieviešana. | **Apakšprojekts 1.3**  Sk. kontekstā ar 8. uzdevumu |
| *Atbilstoši Pieteikuma 11. uzdevumam*   1. Eksperimentālais darbs, kas ietver šūnu iegūšanu, šūnu pavairošanu, pavairoto šūnu ievākšana, sagatavošana uzglabāšanai, raksturošana, pavairošanas procesu otimizācija. Kvalitātes vadības sistēmas izstrāde. Dokumentācijas izstrāde. | **Apakšprojekts 1.3:** Veikts eksperimentālais darbs. Ieviesta jauna mezenhimālo šūnu izdalīšanas metode, veikta darbinieku apmācība. Veikta šūnu pavairošana izmantojot laminārās plūsmas bioreaktoru sistēmu. Veikta procesa vadības principu korekcija. Sagatvota , ieniegta publikācija „Bone Marrow Mononuclear Cell Extraction. Does the Operator Performance Affect Processing Efficacy?”, Sagatavota publikācija ”Tissue evacuated during joint replacement procedure as a source of mononuclear cells” |
| *Atbilstoši Pieteikuma 4. uzdevumam*   1. Analizēt saistību starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarķieru (citokīnu, hemokīnu, adipokīnu, u.c.) koncentrāciju izmaiņām, tādējādi raksturojot jaunus kardiometabolos aterosklerozes riska faktorus (*turpināt iepriekšējos posmos uzsākto darbu*).   Veikt aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēti (*turpināt iepriekšējos posmos uzsākto darbu*). | **Apakšprojekts 1.2.** Iegūtie zinātniski nozīmīgie apakšpētījuma “Saistības starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarķieru koncentrāciju izmaiņām analīze” rezultāti par reģionālo taukaudu lokalizāciju un kvantitāti ķermenī, kā arī par kardiometabolo biomarķieru koncentrācijām tika prezentēti divās starptautiskajās konferencēs, kā arī tikko apstiprināts (15.10.2016) publicēšanai manuskripts žurnālā EBioMed (PubMed datu bāzes žurnāls).  Tika iegūti jauni zinātniski nozīmīgi apakšpētījuma “Aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēte” klīniski-diagnostiskie, t.sk., jauno kardiometabolo biomarķieru dati, kas raksturos aortas vārstuļa stenozes un galveno artēriju aterosklerozes patoģenēzes procesu – rezultāti ir starptautiski prezentēti 84. EAS kongresā Insbrukā) un apstiprināts publicēšanai manuskripts RSU ZR un iesniegts  publicēšanai manuskripts žurnālam Vascular Medicine; (IF: 1.438), kā arī sekmīgi aizstāvēta RSU doktoranta Jura Lūriņa ikgadējā atskaite par promocijas darbu "Nelipīdu riska faktoru ietekme uz iegūtas aortas vārstuļa stenozes attīstību" izpildi. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 7. uzdevumam*   1. Turpināt vidēja termiņa salīdzinošos pētījumus, izvērtējot operāciju objektīvos un subjektīvos rezultātus pēc konvencionālām un transkatetra aortas vārstuļa aizvietošanas (protezēšanas) operācijām. | **Apakšprojekts 1.5:** Veikts pētījums, kas izvērtē vitamīna D koncentrācijas asinīs ietekmi uz ārstēšanās rezultātiem sirds ķirurģijā (1 ziņojums konferencē).  Tiek turpināta datu apkopošana par sirds ķirurģijas pacientiem, kuriem veikta transkatetra aortas vārstuļa protezēšana – TAVI. Apkopoti dati, iekļaujot 1 gada klīnisko rezultātu salīdzinājumu, pašlaik notiek darbs pie publikācijas noformēšanas.  Pētījuma ietvaros salīdzinātas neaizsargāta kreisās vainagartērijas stenozes ārstēšanas rezultāti, pielietojot perkutānu koronāro artēriju angioplastiju vai koronāro artēriju šuntēšanu (1 pilna teksta publikācija)  Ieviesta klīniskajā praksē metode mini-invazīvai mitrālā vārstuļa nepietiekamības ārstēšanai, transapikāli implantējot mākslīgas vārstuļa hordas (iesniegšanai sagatavota 1 publikācija) |
| *Atbilstoši Pieteikuma 8. uzdevumam*   1. Sākt sintētisko nanošķiedru materiālu implantācijas eksperimentus laboratorijas dzīvniekiem un veikt to turpmākos morfoloģijas un mehānisko īpašību pētījumus.   Izgatavot pirmo aortas vārstuļa protēzes prototipu no sintētiska nanošķiedru materiāla, kas būtu izmantojams iniciālajiem hemodinamikas pētījumiem hidrodinamiskajā simulatorā. | **Apakšprojekts 1.5:** Tiek turpināts darbs pie iespējami veiksmīga kombinēta nanošķiedru materiāla izstrādes. |
| *Atbilstoši Pieteikuma 8. uzdevumam*   1. Turpināt klīniskā materiāla analīzi pacientiem ar sirds vārstuļu kaitēm, veicot operatīvā materiāla mehānisko īpašību kā arī histoloģiskos, ultrastrukturālos un virusoloģiskos pētījumus. | **Apakšprojekts 1.5:** Turpināti pētījumi gan izvērtējot mitrālā, gan aortālā vārstuļa materiālu. Apkopoti dati par ārpusšūnu matrices pārbūvi mitrālo vārstuļu virās un hordās miksomatozas deģenerācijas gadījumā (1 ziņojums konferencē). |
| *Atbilstoši Pieteikuma 12. uzdevumam*   1. Turpināt veidot insultu registru | **Apakšprojekts 1.4.**  Iegūti un apkopoti dati par 2015.gada atkārtota cerebrāla infarkta subtipiem, riska faktoriem, sekundāro profilaksi.  Turpina iegūt datus par 2016.gada atkārtota cerebrāla infarkta subtipiem, riska faktoriem un sekundāro profilaksi.  Plānots apkopot pēdējo 3 gadu atkārtota cerebrāla infarkta subtipus, riska faktorus un pielietoto sekundāro profilaksi, lai izvērtētu pacienta aprūpes procesu, tos publicēt. Šī projekta ietvaros tiek turpināts noteikt acetilsalicilskābes un klopidogrela 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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |
| --- |
| **Uzdevums Nr 1**. VPP 3. posmā turpinās pētījums, kurā kreisās koronārās artērijas kopējā stumbra (LM) bifurkāciju bojājumos tiek izmantota jauna personalizēta ārstēšanas metode, sinerģiski 2 stentu tehnikā implantējot bioresorbējošus stentus jeb platformas (BVS) bifurkācijas sānu zarā un ar zālēm pildītus stentus (DES) bifrukācijas galvenajā zarā. VPP 1.un 2. posmā bija iekļauti 49 pacienti, no kuriem šobrīd 1 gadu apsekošanu pabeiguši 45 (92%) pacienti un turpinās 2 gadu apsekošana (n=12, 24%). Klīniski šajā laika periodā novēroti sekojoši nelabvēlīgie notikumi: nāve 0%, miokarda infarkts 0%, stenta tromboze 2%, mērķa artērijas atkārtota revaskularizācija 16%, kopējie nelabvēlīgie kardiovaskulārie notikumi 16%. Aterosklerotiskās plāksnes analīze ar intravaskulāro ultraskaņu 1 gadu pēc stentu implantācijas uzrāda minimālu neointīmas progresiju - procentuālā neointīmas obstrukcija pēc DES implantācijas galvenajā zarā bija 3,31±5,21%, bet pēc BVS implantācijas sānu zarā 4,21±7,96% (p=0,387), arī lūmena dimensijas (minimālais diametrs un laukums) pēc intervences un 1 gada apsekošanā būtiski nemainījās ne DES, ne BVS stentos. Tā kā tiek implantēti divu veidu stenti/platformas, tad stentu šūnu analīzei ar salīdzinošās analīzes metodoloģiju, ar kuras palīdzību šobrīd noris datu analīze. VPP nākamā etapa ietvaros tiks pabeigta 2 gadu apsekošana un uzsākta 3 gadu analīze. Līdz šim iegūtie rezultāti liek secināt, ka jaunā ārstēšanas metodoloģija ir droša un piemērojam selektētos LM bojājumos, kā arī procedūras efektivitātes nodrošināšanai obligāta ir plāksnes modifikācija pirms stenta implantācijas, kā arī intravaskulārās attēldiagnostikas kontrole. Joprojām turpinās šī pētījuma pacientu CT datu matemātiskā apstrāde ar mērķi mērīt neinvazivi CT-FFR. Ja neinvazīvās metodes būs līdzvērtīga invazīviem funkcionāliem testiem, tad nākotnē pacientiem varēs plānot neinvazīvas apsekošanas invazīvu izmeklējumu vietā.  Šajā posmā starptautiskas sadarbības ietvaros pētījām LM bojājumu dažādu ārstēšanas metožu salīdzinošo efektivitāti, analizējot Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas LM bojājuma reģistra pacientu materiālu. NOBLE pētījumā, kurā laika periodā no 2008-2015. gadam randomizēti iekļāvām 70 pacientus, lai salīdzinotu perkutānas koronāras intervences (PCI) un koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) operācijas rezutlātus, 5 gadu novērošanas laikā PCI grupā salīdzinājumā ar KAŠ biežāk novēroja nozīmīgus kardiovaskulārus vai cerebrovaksulārus notikumus (HR 1,48, 95% CI 1,11–1,96, p=0,0066), bet kopējā mirstība neatšķīrās (HR 1,07, 95%CI 0,67–1,72, p=0,77), tomēr biežāk novēroja neprocedurālus miokarda infarktus un atkārtotas revaskularizācijas. Savukārt, DELTA reģistrā, kurā analizēta PCI un KAŠ efektivitāte pacientiem ar LM bojājumiem un akūtu koronāru sindromu notikumi abās ārstēšanas grupās neatšķirās. Šo pētījumu rezultāti šogad publicēti.  **Uzdevums Nr 2** virzība kopumā noris atbilstoši izvirzītajam mērķim. Daļēja programmas korekcija notiek, piemēram, tas, ka Apzinātības programmas treniņi vēl nav uzsākti, jo bija plānots iesaistīt rezidentūras studentus, taču aktivitātes mainījās, saistīti ar objektīviem apstākļiem. Minētās aktivitātes lietderību/ iespējas ir vērts pārskatīt. Iespējams, ka tā tiks nomainīta ar citu.  Šobrīd ierobežotā cilvēku skaita dēļ, kas darbojas šajā apakšprogrammā ir apgrūtināti iesaistīt vairāk pacientus relaksācijas u.c. nemedicīnas korekcijas programmās, jo darbs ar katru respondentu (pacientu vai kontroles grupas dalībnieku) ir individuāls un relatīvi ilgs, mazākais 1 mēnesis 2 reizes nedēļā, ilgākais, pat ilgāk par 2 mēnešiem. Tā kā ir būtiski izvērtēt pēc metodes pielietojuma pēc iedarbību, tas atkal prasa papildus laika patēriņu.  Šajā situācijā ir būtiska arī respondentu atlase un līdzestība. Tā kā tas ir ilgstošs process, tad dažādu iemeslu dēļ ir salīdzinoši augsts *drop out* līmenis, kas papildus ietekmē respondentu grupas lielumu.  Šobrīd aktīvi tiek apgūta jaunākā pieejamā zinātniskā literatūra, lai atbilstoši projekta iespējām, papildinātu to ar mūsdienīgām korekcijas iespējām.  **Uzdevumi 3 un 4:** Ar mērķi novērtēt arteriālās un venozās asinsrites funkcionālā stāvokļa izmaiņas un to dinamiku laikā pēc intravazāla oriģināla šunta (caur maģistrālo vēnu) izveidošanas procedūras, pacientiem ar aterosklerotisku slēgumu augšstilba artērijās, tika veikti neinvazīvi, pletizmogrāfiski izmeklējumi („Vasolab 5000”) abās kājās pirms ķirurģiskās procedūras un pēc tās nākošajā dienā, un pēc 1, 3, 6, 12, 18 mēnešiem. Arteriālās asinsrites parametriskai novērtēšanai tika izmantoti sistoliskā spiediena mērījumi rokās un kājās (galvenais rādītājs - potītes/augšdelma indekss-PAI), maģistrālo vēnu novērtēšanai tika izmantots venozās oklūzijas tests (galvenaie rādītāji - venozā atplūde -VA ; vēnu kapacitāte -VK), apakšstilba ādas mikrocirkulācijas novērtēšanai tika pielietota fotopletizmogrāfija periodiskas pēdas dorzālas ekstensijas laikā un pēc tās ( galvenais rādītājs - venozās atpakaļpildīšanās laiks - VAL). Līdz šim pētījumā iekļauti 26 pacienti (24 vīrieši un 2 sievietes). Garākais novērojuma laiks - 18 mēneši (5 pacienti). Pirms procedūras pacientiem PAI bija robežās no 0.44 - 0.81 (vidēji 0.61), bet pēc procedūras robežās no 0.81 - 1.04 (vidēji 0.94). Laika periodā no 1 līdz 3 mēnešiem diviem pacientiem radās šunta tromboze un PAI trešā mēneša vizītē bija atkal patoloģiski samazināts. Pirms procedūras VA traucējumi netika konstatēti nevienam pacientam, VK izmaiņas bija vērojamas 17 pacientiem (65%), VAL izmaiņas bija 10 pacientiem (39%). Nākošajā dienā pēc procedūras, un pēc 1 mēneša, pacientu saudzēšanas nolūkā (aktīva augšstilba kompresija) VA un VK netika noteikti. Jāatzīmē, ka VAL nākošajā dienā pēc procedūras bija izmainīts 19 pacientiem (73%), bet turpmākajās vizītēs bija vērojama VAL normalizācija aptuveni pusei no šiem pacientiem. Pēc 3 mēnešiem VA traucējumi tika konstatēti 5 pacientiem (19%), t.s. diviem ar šunta trombozi, VK traucējumi 10 pacientiem (39%).  Līdz šim iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka pielietotā ķirurģiskā procedūra būtiski uzlabo arteriālo asinsriti visiem pacientiem laika periodā līdz vienam mēnesim, un lielākajai daļai pacientu arī ievērojami ilgāk ( 5 pacienti līdz 18 mēnešiem). Komplikācija - šunta tromboze radās diviem pacientiem laika periodā no 1 līdz 3 mēnešiem. Neraugoties uz faktu, ka procedūrā tiek iesaistītas maģistrālās vēnas, 21 pacientam (81%) venozās atplūdes traucējumi netika konstatēti. Mikrocirkulācijas traucējumi apakšstilba ādā vērojami 39% pacientu jau pirms procedūras un 73% pacientu pirmajā dienā pēc procedūras. Turpmākajos mēnešos notiek mikrocirkulācijas izmaiņu atgriešanās pie izejas stāvokļa, lai gan vērojama VAL liela variabilitāte, vienam un tam pašam pacientam, secīgu vizīšu laikā.  **Uzdevumi Nr. 5 un 6:**  Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrs tika 3. posma laikā aktīvi papildināts ar jauniem pirmreizējiem pacientiem un viņu radiniekiem. Kopsummā datubāzē iekļautas 170 personas -129 probandi un 41 radinieks. No visiem probandiem ģimenes hiperholesterinēmijas (ĢH) diagnozes varbūtības sadalījums bija: droša (n=31), ticama (n=27), iespējama (n=48), neapstiprinās (n=20), precizējama (n=3). Kaskādes skrīningā radiniekiem apmēram pusei (n=23, 56%) zema blīvuma holesterīna līmenis pārsniedza vecuma un dzimuma grupai raksturīgā līmeņa 95. procentīli, kas norāda uz pārmantotu ĢH. Kopumā visā reģistra datubāzē identificēts 81 pacients ar klīnisku ĢH, kas sastāda apmēram 1% no Latvijā prognozētajiem apmēram 8000 ĢH slimnieku.  Visu Latvijas Ģimenes hiperholesterinēmijas reģistrā iekļauto personu dati ir ievadīti PASS sistēmā. Ir izveidoti ģimeņu ciltskoki.  Pacientiem (n=16) ar augstāko slimības varbūtību ir veikta četru kandidātgēnu eksonu sekvenēšana, no kuriem piecos gadījumos tika atrasta zināma kauzāla mutācija (LDLR gēnā 3 gadījumos, APOB gēnā 2 gadījumos). Četriem pacientiem tika konstatētas ģenētiskas variācijas, kuru kauzalitāte līdz šim nav pierādīta un ir precizējama (diviem pacientiem LDLR gēnā un diviem – APOB gēnā). Pārējiem 7 pacientiem kauzālas vai iespējami kauzālas mutācijas netika konstatētas.  **Uzdevumi Nr. 7 un 8:**  Veikts eksperimentālais darbs. Ieviesta jauna mezenhimālo šūnu izdalīšanas metode, veikta darbinieku apmācība. Veikta šūnu pavairošana izmantojot laminārās plūsmas bioreaktoru sistēmu. Veikta procesa vadības principu korekcija. Sagatvota , ieniegta publikācija „Bone Marrow Mononuclear Cell Extraction. Does the Operator Performance Affect Processing Efficacy?”, Sagatavota publikācija ”Tissue evacuated during joint replacement procedure as a source of mononuclear cells”  **Uzdevums Nr. 9:** Apakšprojekta 1.2 ietvaros tika īstenoti divi apakšpētījumi:  ***I. Saistības starp dažādu ektopisko taukaudu depo un biomarķieru koncentrāciju izmaiņām*** *analīze*. Izmantojot funkcionāli diagnostiskās metodes, tika veikta reģionālo ķermeņa taukaudu analīze pētījumā rekrutētajiem pacientiem un, izmantojot laboratoriskās diagnostikas metodes, ir noteiktas mērķa kardiometabolo biomarķieru koncentrācijas un tika veikta pētījuma datu statistiskā analīze. REZULTĀTI: **(1).** veiktas divas pētījuma rezultātu prezentācijas starptautiskās zinātniskās konferencēs Venēcijā, Itālijā un Santorini, Grieķijā; **(2).** Apstiprināts (15.10.2016) publicēšanai manuskripts PubMed datu bāzes žurnālā *EBioMed*.; **(3).** sagatavots publicēšanai publicēšanai manuskripts PubMed datu bāzes žurnālam *Drug Metabolism and Personalized Therapy*:  **II. *Aortas vārstuļa un galveno artēriju aterosklerotisko izmaiņu patoģenēzes izpēte*.**  Iegūti klīniski-diagnostiskie, t.sk., jauno kardiometabolo biomarķieru (citokīnu un augšanas faktoru) dati, kas raksturos aortas vārstuļa stenozes un galveno artēriju aterosklerozes patoģenēzes procesu pētījuma klīniskajam materiālam un REZULTĀTI: **(1).** prezentēti 84. Eiropas Aterosklerozes Asociācijas kongresā Insbrukā, Austrijā un RSU zinātniskajā konferencē; **(2).** apstiprināts publicēšanai manuskripts RSU ZR un **(3).** Iesniegts publicēšanai manuskripts žurnālam *Vascular Medicine*; **(4).** kā arī sekmīgi aizstāvēta RSU doktoranta Jura Lūriņa ikgadējā atskaite par promocijas darbu " Nelipīdu riska faktoru ietekme uz iegūtas aortas vārstuļa stenozes attīstību " izpildi.  **Uzdevumi Nr 10-12:**  Ja Transkatetra aortas vārstuļa implantācija (TAVI) jau ir kļuvusi par rutīnas metodi arī Latvijā, tad mini-invazīva mitrālā vārstuļa korekcija bez mākslīgās asinsrites ir jaunums, kas apvieno sevī sen pārbaudītu hordu aizvietojošās metodes efektu ar jaunas transapikāli pielietojamas ievades sistēmas nodrošināto minimālo ķirurģisko traumu. Šī ir jauna metode, pielietojot Neochord ierīci, kurai ir ļoti plašas pielietojuma iespējas ārstējot mitrālā vārstuļa nepietiekamību.  Līdziīgi kā TAVI pacientiem, ir izveidots un tiek uzturēts reģistrs šo pacientu uzskaitei un pēcprocedūras rezultātu izvērtēšanai. Vienlaicīgi tiek turpināta TAVI procedūru rezultātu detalizēta analīze ieskaitot salīdzinošu izvērtēšanu dažādajām izmantotajām protēzēm, kā arī to hemodinamisko rādītāju novērtēšana.  Liela starpvalstu pētījuma ietvaros salīdzinātas neaizsargāta kreisās vainagartērijas stenozes ārstēšanas rezultāti, pielietojot perkutānu koronāro artēriju angioplastiju vai koronāro artēriju šuntēšanas operāciju.  Apkopoti dati par ārpusšūnu matrices pārbūvi mitrālo vārstuļu virās un hordās miksomatozas deģenerācijas gadījumā. Vienlaicīgi tiek turpināti gan morfoloģijas, gan biomehānikas pētījumi aortas vārstuļa struktūrkomponentiem.  Tiek turpināts darbs pie iespējami veiksmīga kombinēta nanošķiedru materiāla izstrādes, kas pašlaik gan norit ar daļējām sekmēm dažādu, galvenokārt tehnisku problēmu dēļ.  **Uzdevums Nr.13**  Saskaņā ar uzstādītajiem darba uzdevumiem ir iegūti dati par atkārtotu cerebrāla infarkta riska faktoriem, sekundāro profilaksi 2014. un 2015.gadā, kā arī tiek turpināts iegūt datus par 2016. gadu, lai veiktu akopojošu analīzi par pēdējiem 3 gadiem.  Tiek turpināta rezistences noteikšana pret antiagregantiem pacientiem, kuriem ir nepieciešams lietot duālu antiagregantu terapiju.  Iespējamā problēma – pacientu atlase antiagregantu rezistences noteikšanai notiek lēnāk nekā plānots, jo kontraindikāciju dēļ nevisiem pacientie ar atkārtotu aterotrombotisku cerebrālu infarktu ir iespējams uzsākt duālu antiagregantu terapiju.  Šī darba praktiskā nozīme ir saskaņā ar darba mērķi – noskaidrot cerebrāla infarkta atkārtojuma iemeslus, riska faktorus un, ņemot vērā šo inforāciju, mērķtiecīgi tos atpazīt un novērst, ievērojot sekundāro profilaksi ar mērķi mazināt iespējamo cerebrovaskulāro slimību slogu Latvijā.  2015. un 2016. gada oktobrī tika organizētas informatīvas kampaņas iedzīvotājiem gan Rīgā, gan arī citās pilsētās par insultu sadarbībā ar pacientu organizācijām. Tiek veidota sadarbība ar Lavijas Kardiologu biedrību, veidojot kopīgas informatīvas sēdes.  Iespējamā problēma – šis pētījums par atkārtota cerebrāla infarkta riska faktoriem ir viena centra (P. Stradiņa KUS) pētījums. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.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** | **230 000** | **174 531** | **99483** | **69107** | **12217** | **12217** | **26180** | **26180** | **12217** | **12217** | **24434** | **24434** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **563 035** | **158 500** | **105 121** | **59310** | **51831** | **5698** | **5666** | **16752** | **16985** | **3646** | **3618** | **19715** | **19716** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **168 300** | **61 000** | **47 237** | **18000** | **13601** | **6519** | **6551** | **9428** | **9195** | **8571** | **8599** | **4719** | **4718** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 57 300 | 18 000 | **17 006** | 3000 | 3278 | 2935 | 1826 | 0 | 0 | 8571 | 702 | 2500 | 3096 |
| 2200 | Pakalpojumi | 26 000 | 8 000 | **12 228** | 3000 | 10323 | 770 | 580 | 5128 | 8070 | 1111 | 1218 | 2219 | 1622 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, med. ierīces, med. instrumenti, lab.dzīvnieki un to uzturēšana | 0 | 0 | 0 |  | 0 |  | 3377 |  | 1125 |  | 46 |  | 0 |
| 2279 | Pārējie iepriekš neklasificētie pakalpojumu veidi |  |  |  | 0 | 0 |  |  |  | 0 |  | 6633 |  | 0 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **34 500** | **10 500** | **9 019** | **9019** | **3675** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

\* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

**5. Projekta Nr. 1 rezultatīvie rādītāji**

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rezultatīvais rādītājs | Plānots 2014 – 2017. | 2016. gads | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **12** | 3 | **3** |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **6** |  |  |  | | |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) | **10** | 3 | **2** |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos konferenču tēzes | **21** | 6 | **6** |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu  ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos |  |  |  |  | | |
| recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits | **2** | 1 | **1** |  | | |
| 2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits: |  |  |  |  | | |
| promocijas darbu skaits | **10** | 3 | **1** | Proj.1.2 | | |
| maģistra darbu skaits | **4** | 1 | **2** | Proj.1.1 | | |
| Ziņojumi zinātniskās konferencēs | **9** | 4 | **13** |  | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  |
| konferences | **7** | 1 | **3** |  | | |
| semināri | **6** | 3 | **5** | Proj.1.1 | | |
| rīkotie semināri | **3** | 1 | **1** | Proj.1.1 | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **9** | 1 | **9** | Proj.1.1 | | |
| 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 zinātības |  |  |  |  | | |
| 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** |  |  |  | | |
| 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.

1. **Projekta Nr. 1 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| **Projekts 1.1:**  Ir augusi slimība sun projekta atapzīstamība ārstu un iedzīvotāju vidū  Ļoti veiksmīga sadarbība ar pacientu biedrību ParSirdi.lv  Daudzus pacientus uz LĢHR nosūta tieši ģimenes ārsti  Liela interese un plaša sadarbība ar profesionālām asociācijām: Latvijas Ģimenes ārstu asociācija un Latvijas Kardiologu biedrība, Latvijas Ārstu biedrība  Ir izveidota datubāze gan SPSS, gan PASS sistēmās  Veiktas pirmo pacientu biomolekulārās analīzes  Stabila un cieša sadarbība ar Biomedicīnas pētījumu un studiju centru  Vairākas publiskās aktivitātes: intervijas interneta portāliem un avīzēm, publiskas lekcijas, līdzdalība radio raidījumos  Iesaistīti vairāki jaunie kolēģi – medicīnas studenti, rezidenti un jauni kardiologi. Viena kole’ģe ir uzsākusi doktorantūras studijas par šo tēmu.  Izveidota sadarbība ar diviem starptautiskiem profesionāļu tīkliem, kas nodarbojas ar ĢH reģistriem: FHSC (familial hypercholesterolemia study collaborators pie Eiropas Aterosklerozes biedrība) un ScreenProFH.  **Projekts 1.2:**  Ir visi nosacījumi, ka tiks sekmīgi pabeigta pētījuma pacientu rekrutēšana, bioloģisko paraugu ieguve un funkcionāli/klīniski diagnostisko zinātnisko datu un rezultātu ieguve.  Ticama prognoze, ka pētījuma mērķis 2017.g. tiks sekmīgi un rezultatīvi sasniegts  **Projekts 1.4**  Šī projektaa 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 1.1:**  Neesošs valsts finansējums ĢH pacientiem nepieciešamiem izmeklējumiem un kardiologa konsultācijām  Nepietiekošs finansējums biomolekulāriem izmeklējumiem.  Datubāzē nav iekļauti bērni, kas ir svarīgs aspekts ģimenē pārmanotas slimības diagnostikai un zinātniskai izpētei  Zemā radinieku atsaucība  **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**  Šobrīd tas ir viena centra pētījums. |
| Iespējas | Draudi |
| **Projekts 1.1:**  Tiek plānots veidot sadarbību ar bērnu kardiologiem un citiem pediatriem, kas uzņemtos ĢH diagnostiku bērniem un līdzalību reģistra darbā  Turpināt pilnveidot sadarbību ar profesionālām asociacijām, ģimenes ārstiem un pacientu biedrību  Zinātniskās sadarbības iespējas ar citām Eiropas zinātnieku grupām. Tiek plānotas kopīgas publikācijas.  **Projekts 1.2:** Projekta izpildītāju rīcībā ir moderna zinātniskās aparatūras bāze un citas iespējas sekmīgai pētījama īstenošanai. | **Projekts 1.1:**  Migrācijas dēļ radinieku iespējas iesaistīties reģsitrā ir ierobežotas  Bērnu iesaistei reģistrā ir stingrāki nosacījumi nekā pieaugušiem, kas var ieribežot mūsu iepsējas bērnus iekļaut reversā vai kaskādes skrīninga procesā.  Specififiskās zāles Latvijā ĢH diagnozei netiek kompensētas (ezetimībs, PCSK9 inhibitori). Arī statīnu kompensācija ir tikai 50%. Tas limitē ārstu iespējas palīdzēt pacientiem un viņus motivēt regulāri novēroties, mazina pacientu līdzestību.  **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.**  Pacientu atlase antiagregantu rezistences noteikšanai notiek lēnāk nekā plānots, jo kontraindikāciju dēļ nevisiem pacientiem ar atkārtotu aterotrombotisku cerebrālu infarktu ir iespējams uzsākt duālu antiagregantu terapiju. Tāpēc pastāv draudi, ka būs nepieciešams 3.posma pagarinājums, lai ieļautu visu plānoto pacientu skaitu. |

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

|  |
| --- |
| **Projekts 1.1:**   * Lai reģistrā iesaistītu bērnus, kā arī lai nodrošinātu ĢH pacientu bērniem kvalificētu pediatra konsultāciju, tiek plānots veidot sadarbību ar bērnu kardiologiem un citiem pediatriem, kas uzņemtos ĢH diagnostiku bērniem un līdzalību reģistra darbā. * Lai uzlabotu radinieku atsaucību, ir izstrādātas uzaicinājuma vēstules. * Lai uzlabotu sadarbību ar ģimenes ārstiem, izstrādātas informatīvās vēstules ārstiem. * Lai uzlabotu iedzīvotāju izpratni par slimību, turpināt pilnveidot sadarbību ar profesionālām asociacijām, ģimenes ārstiem un pacientu biedrību   Lai uzlabotu zāļu kompensāciju, plānots lūgt NVD uzlabot zāļu komepnsācijas nosacījumus.  **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. |

Projekta Nr.1 vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Andrejs Ērglis \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

Zinātniskās institūcijas vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP > 1)**

* 1. Juris Lurins, Alise Visocka, Vitolds Mackevics, Peteris Tretjakovs. Serum chemerin and FGF-21 level as diagnostic markers of aortic valve stenosis. Iesniegts publicēšanai žurnālam: *SRL Vascular Medicine (Impact Factor: 1.438)* <http://scireslit.com/VascularMedicine/aboutJ.php>
  2. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T, Ravkilde J, Jensen LO, Kalinauskas G, Linder RB, Pentikainen M, Hervold A, Banning A, Zaman A, Cotton J, Eriksen E, Margus S, Sørensen HT, Nielsen PH, Niemelä M, Kervinen K, Lassen JF, Maeng M, Oldroyd K, Berg G, Walsh SJ, Hanratty CG, Kumsars I, Stradins P, Steigen TK, Fröbert O, Graham AN, Endresen PC, Corbascio M, Kajander O, Trivedi U, Hartikainen J, Anttila V, Hildick-Smith D, Thuesen L, Christiansen EH; NOBLE study investigators.. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Oct 31. pii: S0140-6736(16)32052-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27810312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810312>
  3. Pyxaras SA, Hunziker L, Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, Valgimigli M, Narbute I, Makkar RR, Palacios IF, Kim YH, Buszman PP, Chakravarty T, Sheiban I, Mehran R, Margey R, Agnihotri A, Marra S, Capodanno D, Leon MB, Moses JW, Fajadet J, Lefevre T, Morice MC, Erglis A, Tamburino C, Alfieri O, Serruys PW, Colombo A, Naber CK. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome from the DELTA registry: a multicentre registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. EuroIntervention. 2016 Aug 5;12(5):e623-31. doi: 10.4244/EIJV12I5A102. PubMed PMID: 27497362. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497362>

**Nozares ministrijas atzītās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti**

* 1. [A century of trends in adult human height.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458798) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Elife. 2016 Jul 26;5. pii: e13410. doi: 10.7554/eLife.13410. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31919-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2816%2931919-5/fulltext)
  2. Gita Krievina, Peteris Tretjakovs, Ilze Skuja, Vija Silina, Laura Keisa, Daiga Krievina, Guntis Bahs. Ectopic Adipose Tissue Storage in the Left and the Right Renal Sinus is Asymmetric and Associated With Serum Kidney Injury Molecule-1 and Fibroblast Growth Factor-21 Levels Increase. *EBioMedicine.* Publication stage: In Press Accepted Manuscript.Published online: October 15, 2016. <http://www.ebiomedicine.com/action/doSearch?searchType=quick&searchText=Tretjakovs&occurrences=all&journalCode=ebiom&searchScope=fullSite>

**Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes**

1. [Marcis Leja](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=marcis-leja&author=6775), [Mikus Gavars](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=mikus-gavars&author=191037), [Liene Nikitina-Zake](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=liene-nikitina-zake&author=191038), [Gary L. Norman](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=gary-l.-norman&author=191039), [**Jelena Pahomova**](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=jelena-pahomova&author=191041)**,** [**Vilnis Dzerve**](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=vilnis-dzerve&author=191042), [Valdis Pirags](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=valdis-pirags&author=191043), [**Andrejs Erglis**](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=andrejs-erglis&author=191044)**,** [Janis Klovins](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=janis-klovins&author=191045) The seroprevalence of positive celiac disease tests substantially differs depending upon the criteria set for a positive test result. Abstract "UEG week, Vienna 2016", [https://www.ueg.eu/*education/document/the-seroprevalence-of-positive-celiac-disease-tests-substantially-differs-depending-upon-the-criteria-set-for-a-positive-test-result/103872/*](https://www.ueg.eu/education/document/the-seroprevalence-of-positive-celiac-disease-tests-substantially-differs-depending-upon-the-criteria-set-for-a-positive-test-result/103872/) *(*Proj.1.1.)
2. [Olga Sjomina](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=olga-sjomina&author=418357), [Jelizaveta Pavlova](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=jelizaveta-pavlova&author=456761), [Pavel Janovics](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=pavel-janovics&author=456762), [Ilze Kikuste](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=ilze-kikuste&author=64385), [Aigars Vanags](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=aigars-vanags&author=399400), [Ivars Tolmanis](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=ivars-tolmanis&author=117799), [Dace Rudzite](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=dace-rudzite&author=189475), [Inese Polaka](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=inese-polaka&author=399846), [Ilona Kojalo](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=ilona-kojalo&author=399845), [Inta Liepniece-Karele](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=inta-liepniece-karele&author=187533), [Sergejs Isajevs](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=sergejs-isajevs&author=119579), [Daiga Santare](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=daiga-santare&author=63477), [Valdis Pirags](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=valdis-pirags&author=191043), [**Jelena Pahomova**](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=jelena-pahomova&author=191041)**,** [**Vilnis Dzerve**](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=vilnis-dzerve&author=191042),[Marcis Leja](https://www.ueg.eu/education/author-detail/?name=marcis-leja&author=6775) The yield of pepsinogen testing in a general population sample of caucasian origin. Abstract UEG week, Vienna 2016, <https://www.ueg.eu/education/document/the-yield-of-pepsinogen-testing-in-a-general-population-sample-of-caucasian-origin/131153/> *(*Proj.1.1.)
3. Peteris Tretjakovs, Gita Krievina, Ilze Skuja, Vija Silina, Guntis Bahs. “Serum Fibroblast Growth Factor-21 is Associated with Renal Sinus Fat Incensement Independently of Total Intraabdominal Obesity”, The 4th International Conference on Prehypertension, Hypertension and Cardio Metabolic Syndrome, which will take place in Venice, Italy from 3-6 March, 2016. Poster 57; <http://2016.prehypertension.org/full-abstracts/> (Proj.1.2.)
4. Krievina G.1,2, Tretjakovs P.1,2, Skuja I.1, Silina V.1, Bahs G “Serum fibroblast growth factor-21 is associated with renal sinus fat increasment independently of total intraabdominal obesity”, 8th Santorini Conference “Systems medicine and Personalised Health and Therapy”, Santorini (Thira), Greece, 2- 6 October, 2016. Drug Metabolism and Personalized Therapy. DOI: 10.1515/dmpt-2016-0030, eA32-33.; <https://www.degruyter.com/view/j/dmdi.ahead-of-print/dmpt-2016-0030/dmpt-2016-0030.xml?rskey=s9JANd&result=1> (Proj.1.2.)
5. Juris Lūriņš, Alise Visocka, Vitolds Mackēvičs, Pēteris Tretjakovs. Aortic valve stenosis in association with inflammatory process and biochemical markers. 84th European Atherosclerosis Society (EAS) congress 2016 Innsbruck, Austria (Session: Genetics, Nutrition, Biomarkers: 31/05/2016) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915016307626> (Proj.1.2.)
6. E. Pucite, R. Osins, E. Miglane, A. Millers, I. Logina. **Aspirin and clopidogrel resistance in patients with recurrent atherothrombotic stroke.** 25th European stroke conference, Venice, Italy, 13-15 April, 2016[*http://misc.karger.com/products/CED\_2016\_041\_S1/index.html*](http://misc.karger.com/products/CED_2016_041_S1/index.html) *(*Proj. 1.4.**)**

**Recenzētas zinātniskas monogrāfijas**

1. J. Porozovs., B. ozoliņa, D. Voita Skolas vide un skolēna labizjūta. Rakstu krājums, Sabiedrība un kultūra’Liepājas universitāte 2016, 180-187. https://www.liepu.lv/lv/166/darbibas-virzieni

**Ziņojumi zinātniskās konferencēs**

1. **Vasilevskis E.**, **Valevica E.**, **Voita D.** 2016/07/31 - 2016/08/01 6th International Chinese Image Medicine and 1st World Chan Medicine and Wellness Conference. *Image Medicine Therapy, effect on autonomic nervous system balance and cognitive function in arterial hypertension.* (Proj.1.1.)
2. Vaļēviča E., Voita D., Vasiļevskis E. 27.10.2016-28.10.2016 **5.starptautisko zinātnisko konferenci "Aktualitātes veselības aprūpes izglītības pilnveidē: mūsdienas un nākotne"** (Proj.1.1.)
3. *Simpatovagālā līdzsvara nobīde migrēnas pacientiem; alternatīvās medicīnas ārstēšanas iespējas un efektivitāte.*[*http://www.rmkoledza.lu.lv/system/application/uploads/file/Konference/konferences\_programma\_finalv8-1.pdf*](http://www.rmkoledza.lu.lv/system/application/uploads/file/Konference/konferences_programma_finalv8-1.pdf)(Proj.1.1.)
4. Effect of imagine medicine treatment on cognitive function and autonomic nervous system balance in arterial hypertension. D. Voita., E. Vasilevskis, I. Kumsars. Journal of Hypertension, 2016, p. 355-356. <http://web.aimgroupinternational.com/mail/esh/esh2016_30.html> (Proj.1.1.)
5. L. Pļaviņa,D. Voita „students lifstyle qualitative and quantitative characteristics. Keynote speach in 3rd International bionet Conference „The biopsychological basics of life in education and health“2016, 28.-29.10. RIGA, RTTEMA <http://konferences.rpiva.lv/konferences-programma-2/> (Proj.1.1.)
6. Juris Lūriņš, Alise Visocka, Vitolds Mackēvičs, Pēteris Tretjakovs. Bioķīmiskie marķieri iegūtas aortas vārstuļa stenozes patoģenēzē. RSU zinātniskā konference 18.03.2016. Tēzes un posteris: II-7. <http://www.rsu.lv/images/stories/zk_2016/biokimiskie_markieri_aortas_varstula_stenoze.pdf> (Proj.1.2.)
7. Reinis Ošiņš, Elīna Pūcīte, Evija Miglāne, Andrejs Millers, Ināra Logina. **Antiagregantu rezistence pacientiem ar išēmisku cerebrālu infarktu.** RSU zinātnikā konference 18.marts, 2016. <http://www.rsu.lv/petnieciba/petniecibas-rezultati/rsu-zinatniska-konference-2016> (Projekts 1.4.)
8. Pēteris Stradiņš, Kristiāns Meidrops, Paula Zviedre, Ilze Vērdiņa, Romans Lācis. Kardioķirurģisko pacientu D vitamīna līmenis un tā ietekme uz ārstēšanas rezultātu. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 17.-18., 2016. [*http://www.rsu.lv/images/stories/zk\_2016/kardiokirurgisko\_pacientu\_d\_vitamina\_limenis.pdf*](http://www.rsu.lv/images/stories/zk_2016/kardiokirurgisko_pacientu_d_vitamina_limenis.pdf)(Proj.1.5.)
9. Jānis Pavārs, Jurijs Sekretarjovs, Ivars Brečs, Sandra Skuja, Valērija Groma, Romans Lācis, Ojārs Teteris, Pēteris Stradiņš. Ārpusšūnu matrices pārbūve mitrālo vārstuļu virās un hordās miksomatozas deģenerācijas gadījumā. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Marts 17.-18., 2016. [*http://www.rsu.lv/images/stories/zk\_2016/arpussunu\_matrices\_parbuve\_miksomatoza\_degeneracija.pdf*](http://www.rsu.lv/images/stories/zk_2016/arpussunu_matrices_parbuve_miksomatoza_degeneracija.pdf)(Proj.1.5.)
10. **Latkovskis G.,** Šaripo V., Upena A., Krauča I., Ērglis A. Ģimenes hiperholesterinēmija Latvijā: pirmā pieredze. Latvijas Universitātes 74. Zinātniskā konferences (Medicīnas sekcija) tēzes: 77. lpp. Rīgā, 2016. gada 19. februārī.[*http://www.lu.lv/konference/programma/*](http://www.lu.lv/konference/programma/)(Proj.1.1.)
11. Erglis A. A Synergy of Drug Eluting Stent and Bioresorbable Scaffold for the Treatment of Distal Left Main Bifurcation (08.03.2016). Interventional Cardiology 31st Annual International Symposium. March 6-11, 2016. Snowmass, Colorado, USA. <https://www.emedevents.com/conferenceview/united-states-of-america/colorado/snowmass/medical-conferences-2016/interventional-cardiology-31st-annual-international-symposium-31215> (Proj.1.1.)
12. Erglis A. Extension of intravascular methods of visualization and phisiology in Baltic and in the whole Europe (30.06.2017). Intravascular methods of visualization – 2016” (IMV-2016), June 31-July 1, 2016. Orenburg, Russia. <http://www.imvisualization.com/program-english-version/> (Proj.1.1.)
13. Erglis A. Operation plan: when I intend to use intravascular visualisation and physiological assesment (01.07.2016). Intravascular methods of visualization – 2016” (IMV-2016), June 31-July 1, 2016. Orenburg, Russia. <http://www.imvisualization.com/program-english-version/> (Proj.1.1.)

**Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie**

Konferences

* 1. Lekcija LKB sēdē „Dislipidēmija: veca problēma, jauni risinājumi”, 28.05.2016. G. Latkovska lekcija „Kā un kādēļ uzlabot ģimenes hiperholesterinēmijas diagnostiku un ārstēšanu?
  2. Referāts “Role of lipids in the atherogenesis: the case of FH” Eiropas Aterosklerozes biedrības seminārā par ģimenes hiperholesterinēmiju Varšavā, Polijā, (plānots 25.-27.11.2016.) [https://www.eas-society.org/page/Symposium\_fh\_prog
  3. Erglis A. An overview of double stenting techniques.. Bifurcatin day: Imaging, devices and antithrombotic drugs. March 24, 2016. Chieti, Italy

Semināri

* 1. *Seminārs “Skolotājs un bērns izglītībassistēmā”2016.g.18.marts. Balvi D. Voita Starpdicsiplinārā pieeja pedagoģijā”(ziņots par Vīnes testu un Biofeedback iespējām bērniem ar galvas sāpēm u.c. traucējumiem)*
  2. Lekcija PSKUS Latvijas Kardioloģijas centra darbiniekiem „Ģimenes hiperholesterinēmija“ 13.4.16.
  3. Lekcija Latvijas Ģimenes ārstu asociācijas sēdē 14.5.16. „“Ģimenes hiperholesterinēmija“.
  4. Izglītojoša lekcija Liepājā iedzīvotājiem kopā ar ParSirdi.lv, 26.04.2016 <http://www.liepajniekiem.lv/zinas/sabiedriba/liela-interese-par-holesterina-merijumiem-un-lekciju-184335>
  5. Lekcija intereneta portālā EVISIT „Ģimenes hiperholesterinēmija“ ierunāta 28.10.2016.

**Rīkotie semināri**

1. Left Main CTO Rota Day 2016. 22.04.2016. Rīga, Latvija. [*http://www.kardiologija.lv/lv/kalendars/left-main-rota-cto-day-2016-riga-latvija/left-main-rota-cto-day-2016/*](http://www.kardiologija.lv/lv/kalendars/left-main-rota-cto-day-2016-riga-latvija/left-main-rota-cto-day-2016/)

**Populārzinātniskas publikācijas**

1. Raksts žurnālā Ārsts.lv (02.2016.) par holesterīnu „Desmit mīti un patiesība par holesterīnu“, kurā pieminēta arī ĢH.
2. Raksts žurnālā Latvijas ārsts “Ģimenes hiperholesterinēmija” (pdf pielikumā).
3. Pacientu biedrības ParSirdi.lv izdevums „Sirds un veselība“, Pavasaris (Nr.4) 2016: <http://sirdsunveseliba.lv/index.php?page=augsts-holesterina-limenis>
4. Pacientu biedrības ParSirdi.lv izdevums „Sirds un veselība“, Rudens (Nr.3) 2015: [Latviski: <http://sirdsunveseliba.lv/index.php?page=gimenes-hiperholesterinemija-pasaule-biezak-sastopama-genetiski-parmantojama-slimiba>] [Krieviski: <http://sirdsunveseliba.lv/index.php?page=semejnaya-giperholesterinemiya-naibolee-chasto-vstrechayuscheesya-geneticheski-nasleduemoe-zabolevanie-v-mire>]
5. Publikācijas intereneta portālā Parholesterinu.lv <http://parholesterinu.lv/gimenes-hiperholesterinemija/par-slimibu/>
6. <http://parholesterinu.lv/publikacijas/desmit-miti-un-patiesiba-par-holesterinu/>
7. Neatkarīgā rīta avīze (2016. gada septembris): <http://nra.lv/veseliba/185462-kardiologi-velreiz-uzsver-augsta-holesterina-risku.htm>
8. Radio raidījums Kā labāk dzīvot 20.09.2016. <http://lr1.lsm.lv/lv/raksts/ka-labak-dziivot/nearstets-augsts-holesterins-ka-dzive-uz-pulvera-mucas.a74171/>
9. Raksts žurnālā Ārsts.lv: Smēķēšana un sirds, 2016.g.septembris http://arsts.lv/jaunumi/smekesana-un-sirds

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 2** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 2. Diabēta un kardiovaskulāro komplikāciju molekulārie mehānismi, farmakoģenētika un jauni ārstniecības līdzekļi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Ivars Kalviņš | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | Dr. hab. chem. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Latvijas Organiskās sintēzes institūts | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Zinātniskās padomes priekšsēdētājs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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)*

|  |
| --- |
| Projekta mērķis bija 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 uzlabošanos, tai skaitā mazinātu saslimstību un mirstību. Projekta īstenošanas gaitā ir sasniegti nozīmīgi rezultāti, kas parāda dažādu diabēta un sirds-asinsvadu slimību izcelsmes un norises saistību kā ar enerģijas metabolismā iesaistītajām vielām (TMAO, acilkarnitīni), tā ar zarnu mikrofloras (mikrobiotas) spējām metabolizēt diētas komponentus un mikrobiotas izmaiņām kā populācijas, tā genoma līmenī. Tāpat noskaidrotas dažas ar endokrīnajām slimībām saistītās Latvijas iedzīvotāju uztura sastāva īpatnības (piem. tā ietekme uz joda saturu iedzīvotāju asinīs). Iegūtas jaunas zināšanas par dažādu gēnu ekspresijas izmaiņām slimniekiem ar cukura diabētu, kā arī gēnu metilēšanas izmaiņas pacientiem salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. Izstrādāti algoritmi, kas varētu kalpot par pamatu personalizētai pieejai diabēta ārstēšanā. Skaidroti arī mehānismi, kas varētu būt par pamatu cukura diabēta ārstēšanas līdzekļa metformīna efektivitātes atšķirībām slimnieku populācijā. Pētīti arī molekulārie mehānismi, kas iesaistīti cukura diabēta un aterosklerozes ģenēzē, īpaši koncentrējoties uz niacīna un hidroksikarbonskābju receptoriem. Atrasti jauni perspektīvi savienojumi šo receptoru aktivitātes regulēšanai. Iegūtu arī jauni dati par trimetilamīnu producējošo baktēriju iesaisti TMAO ģenerēšanā.  Kopumā projekta Nr2 iegūtie rezultāti ir nozīmīgs ieguldījums kā programmas kopējo mērķu sasniegšanā, tā arī jaunu diagnostikas un ārstēšanas metožu (personalizētās medicīnas) un jaunu medikamentu izstrādē Latvijas iedzīvotāju veselības stāvokļa uzlabošanai, cukura diabēta un sirds-asinsvadu slimību profilaksei un ārstēšanai. |

**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 |
| **2.1. Antidiabētisko un kardiovaskulāro ārstniecības līdzekļu farmakoģenētikas izpēte** *2.1.1. Klīniskie pētījumi 2TD terapijas uzlabošanai un komplikāciju novēršanai*  2.1.1. Turpināt prospektīvu klīnisku pētījumu veikšanu, iesaistot 2. tipa diabēta pacientus, ievākt bioloģiskos paraugus un klīniskos datus ar mērķi identificēt ar farmakoviliganci saistītus biomarķierus.  Veikt paraugkopas datu analīzi ar mērķi identificēt pētījuma apkšgrupas. | Iesaistīti jaunu pacienti iepriekš uzsāktā OPTIMED un RetroOPTIMED pētījumu grupā palielinot to līdz 575 T2D pacientiem. Turpināti visas grupas longitudinālie novērojumi reģistrējot T2D terapijas izmaiņas un tās efektivitāti, iegūti klīniskie un antropometriskie dati, kā ari bioloģiskie paraugi ģenētiskajiem, epiģenētiskajiem un mikrobioma pētījumiem.  Izveidots paraugkopas pārskats -1 |
| 2.1.2. *Medikamentu un ģenētisko marķieru asociācija ar metabolītu kinētikas parametriem un 2TD kardiovaskulāro komplikāciju riska pacientu optimālās individualizētās terapijas rekomendāciju izstrāde un algoritma izveide.*  2.1.2.1.Veikt uz 16S RNS sekvenēšanas bāzētu zarnu mikrofloras profilēšanu un mikrofloras metagenoma analīzi 16 veseliem nediabētiskiem indivīdiem, lai noteiktu 1 nedēļu ilgas metformīna lietošanas ietekmi uz mikrobiomu.  2.1.2.2. Veikt NGS bāzētu gēnu ekspresijas analīzi 12 veseliem nediabētiskiem indivīdiem, lai noskaidrotu metformīna izraisītās izmaiņas mRNS līmenī. | Veikta uz 16S RNS sekvenēšanas bāzētu zarnu mikrofloras profilēšana 18 veseliem nediabētiskiem indivīdiem. Tika atklāta būtiska mikrofloras daudzveidības samazināšanās metformīna ietekmē paraugos 1 dienu un 7 dienas pēc metformīna lietošanas uzsākšanas. Novērota Echerichina-Shigella ģints pārstāvju skaita disproporcionāla palielināšanās 7 dienu paraugā, kas iespējams izskaidro blakņu klātbūtni. Veikta metagenoma analīze 16 paraugos. Noskaidrotas metformīna ietekmē visvairāk izmainītās taksonomiskās vienības.  Veikta NGS bāzēta gēnu ekspresijas analīze 8 pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem. Datu analīzes rezultātā novērota statistiski ticama izmaiņas globālajā gēnu ekspresijas līmenī, kas apstiprina metilēšanas analīzes rezultātā iegūtos datus. |
| 2.1.3. *Ar terapijas efektivitāti un blaknēm saistītu ģenētisko marķieru identificēšana un individualizētai terapijai piemērotu diagnostikas testu izstrāde.*  2.1.3.1. Veikt DNS metilēšanas analīzi 12 veseliem nediabētiskiem indivīdiem, lai identificētu 1 nedēļu ilgas metformīna lietošanas ietekmi uz balto asinsšūnu DNS metilēšanu | Veikta DNS metilēšanas analīzi 12 veseliem nediabētiskiem indivīdiem identificējot metilācijas izmaiņas, kas lielākas par 3% vismaz 50 CpG lokusos ar augstu statistisko ticamību (P=1-8 līdz 10-12) paraugos, kas iegūti 10 stundas un 7 dienas pēc metformīna lietošanas uzsākšanas. |
| 2.1.3.2. Pilnveidot individualizētās terapijas algoritmus optimālas terapijas izvēlei ņemot vērā no mikrobioma, gēnu ekspresijas un DNS metilēšanas pētījumiem iegūto informāciju. | Kombinējot ģenētiskos , DNS metilēšanas un 16S RNS mikrobioma analīzes datus un to savstarpējās mijiedarbības izstrādāti iespējamais individualizētās terapijas algoritma modeļi un protokols klīniskajam eksperimentam, kas nodrošinātu dažādu modeļu validāciju un turpmāku to optimizāciju. |
| **2.2. Antidiabētisko un kardiovaskulāro potenciālo ārstniecības līdzekļu izstrāde un to funkcionālie pētījumi.**  2*.2.1. Mērķtiecīga maztoksisku ligandu sintēze hidroksikarbonskābju, īso ķēžu brīvo taukskābju un P2Y12 receptoru potenciālo terapeitisko ligandu izpētei. Izpētīt proteasomu gēna Psma 6 ekspresijas izmaiņas cukura diabēta indukcijas laikā:*  Izpētīt četru 1,4 DHP atvasinājumu ietekmi uz proteasomu gēna Psma 6 ekspresijas izmaiņām. | Izpētīta metkarabtona, etkarbatona, stirilkarbatona un glutapirona AV-153-Na ietekme uz *Psma6* gēna ekspresiju žurku nierēs un asinīs. Ekspresija bija daudz augstāka nierēs, salīdzinot ar asinīm. Pēc cukura diabēta indukcijas ekspresija nierēs vēl pastiprinājās, bet asinīs neizmainījās. Visi pētītie 1,4 –DHP paaugstināja gēna ekspresiju nierēs kontroles dzīvniekiem. Asinīs ekspresiju stimulēja tikai glutapirons. Cukura diabēta modelī visi 1,4-DHP izņemot etkarbatonu stimulēja *Psma6* gēna ekspresiju, bet AV-153 palielināja to arī asinīs. |
| 2.2.2. *GPCR ligandu testēšana un atklāto biomarķieru funkcionālā izpēte šūnu un dzīvnieku bāzētās modeļsistēmās*  2.2.3. *Hidroksikarbonskābju un brīvo taukskābju receptoru saistībā ar mikrobioma producēto butirātu un tā potenciālo saistību ar metabolajām slimībām*:  Dizainēt un sintezēt niacīna un īso ķēžu brīvo taukskābju receptoru potenciālos ligandus to aktivitātes izvērtēšanai. Konstruēt un iegūt HCA2 receptora agonistus 2-(3-arilpropānamido)-cikloheks-1-ēnkarbonskābes atvasinājumu rindā, izvēršot bioaktīvās molekulas rigidifikācijas koncepciju | Iegūti īso ķēžu brīvo taukskābju ligandi, kuri veido divas jaunas šo receptoru ligandu klases. Konstatēta līdzība un atšķirība FFAR3, FFAR2, HCA2 ligandu grupu specifiskumā. Veikti pētījumi par 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābju saturošo savienojumu linkera ietekmi uz HCA2 aktivēšanas spēju. Ir iegūti savienojumi ar enīna, feniletil, dubultsaites un trīskāršās saites linkeriem, kuriem piemīt nanomolāra aktivitāte. |
| **2.3. Diabēta komplikāciju un jaunu kardioprotektīvu vielu izpēte** ar mērķi izpētīt enerģijas metabolisma signālceļu un molekulāros mehānismus jaunu kardioprotektīvu zāļu mērķu atklāšanai un marķieru noskaidrošanai klīnisko risku novērtēšanai.  *2.3.1. Kardiovaskulāro risku marķieru pētījumi*  Pētīt jauna kardiovaskulāro risku marķiera, trimetilamīna N-oksīda (TMAO), bioķīmiskos mehānismus mitohondriju līmenī, lai detalizēti raksturotu signālceļus, kas saista šo metabolītu ar kardiovaskulāro risku un diabēta statusa pasliktināšanos. | Pētot TMAO ietekmi uz mitohondriju funkcionalitāti, tika atrasts, ka TMAO kavē piruvāta un taukskābju oksidācijas procesus kardiomiocītos. Tas nozīmē, ka paaugstinātas TMAO koncentrācijas gadījumā sirds šūnās pasliktinās enerģijas metabolisma efektivitāte, kā rezultātā varētu attīstīties sirds mazspēja.  Starptautiski citējamā žurnālā iesniegts manuskripts:  *Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria.* M. Makrecka-Kuka, K. Volska, U. Antone, R. Vilskersts, S. Grinberga, D. Bandere, E. Liepinsh, M. Dambrova  Eksperimentālā darba rezultāti ziņoti 1 starptautiskā un 2 Latvijas konferencēs (abstrakti). (2.2. apakšprojekts, sadarbībā ar 2.3.) |
| *2.3.2. Enerģijas metabolismā iesaistīto molekulu biosintēzes izpēte.*  *2.3.2.1.* Turpināt pētīt acilkarnitīnu lomu glikozes un taukskābju metabolisma regulācijā un diabēta patoģenēzē. | Lai noskaidrotu acilkarnitīnu līmeņa farmakoloģiskās regulācijas molekulāros mehānismus, detalizēti pētīta acilkarnitīna koncentrāciju samazinoša aģenta meldonija, karnitīna un gamma-butirobetaīna (GBB) farmakokinētiskā mijiedarbība. Noskaidrots, ka karnitīns un GBB paātrina meldonija elimināciju. Sagatavots manuskripts un iesniegts izskatīšanai starptautiski citējamā žurnālā:  *Carnitine and γ-butyrobetaine stimulate elimination of meldonium due to competition for OCTN2-mediated transport.*  E. Liepinsh, E. Makarova, E. Sevostjanovs, D. Hartmane, H. Cirule, O. Zharkova-Malkova, S. Grinberga, M. Dambrova.  Eksperimentālā darba rezultāti par acilkarnitīnu līmeņu regulācijas dažādiem aspektiem ziņoti 6 starptautiskās konferencēs (6 abstrakti).  (2.2. apakšprojekts, sadarbībā ar 2.3.) |
| 2.3.2.2. Ar rentgenstaru kristalogrāfijas palīdzību noskaidrot karnitīna oksigenāzes CntA trīsdimensionālo struktūru.  Izveidot CntA knock-out mutantu kādā no mikrobiotas pārstāvjiem. | Uzproducēti tipisku mikrobiotas pārstāvju *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri* un *Eschericia coli* CntA un CntB proteīni. Izveidota vienkāršota CntA aktivitātes testēšanas sistēma bez aktivējošā enzīma CntB klātbūtnes, izmantojot reducējošo aģentu nātrija ditionītu. Noskaidrots, ka, pretēji dažos literatūras avotos aprakstītajam, CntA enzīmi nemetabolizē holīnu. Visiem 3 CntA enzīmiem izmēģināti vairāk kā 10000 kristalizēšanas apstākļi. Kristāli iegūti *P. rettegri* CntA enzīmam, no kuriem savākti 3.2 Å izšķirtspējas dati. |
| 2.3.3. *Kardio-vaskulāro risku saistība ar diētu un ēšanas paradumiem.*  Metabolo slimību prevencija: zinātniskais apsekojums par grūtnieču joda nodrošinājumu Latvijā un tā saistību ar grūtniecības norisi | Projekta ietvaros uz Latvijā veiktu apsekojumu datu bāzes veidotas nacionālās rekomendācijas joda nodrošinājuma uzlabošanai Latvijā. Tāpat veikts pētījums, lai noskaidrotu joda saturu Latvijas lielveikalos pieejamā pienā gan organiskā piena paraugos. Vidējā joda koncentrācija piena paraugos bija 420,7 ± 179,6 μg/L, kas pienu ierindo vadošo joda avotu vidū. Rezultāti ziņoti 2 starptautiskās konferencēs (3 abstrakti) (2.4 apakšprojekts) |
| **2.4. DNS reparācijas enzīmu molekulārģenētiskā un farmakoloģiskā izpēte saistībā ar metabolām slimībām**  Izpētīt četru 1,4 DHP atvasinājumu ietekmi uz DNS pārrāvumu marķiera ekspresiju šūnās ar transficētu Tat proteīnu | Pierādīts, ka 1,4-DHP spēj samazināt DNS bojājumu marķiera γH2AX ekspresiju šūnās, B-limfocītos ar transficētu Tat proteīnu. Ar AV-153-Na un AV-153-Mg –efektu var panākt pie 25 nM, AV-153-Ca un AV-153-K - 50 nM, J-9-125 un PP-544-Na - 100 nM, ar metkarbatonu un glutapironu - 500 nM |

**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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |
| --- |
| 2.projekta trešajā posmā pētījumi norisinājās kā eksperimentālo, tā klīnisko pētījumu jomā.  **Eksperimentālie pētījumi** tika koncentrēti uz sirds-asinsvadu slimību un cukura diabēta patoģenētisko faktoru un marķieru izpēti.  Tā, 3. posmā tika veikta jauna kardiovaskulāro risku marķiera, trimetilamīna N-oksīda (TMAO), patofizioloģiskās iedarbības bioķīmiskie mehānismi mitohondriju līmenī, lai detalizēti raksturotu signālceļus, kas saista šo metabolītu ar kardiovaskulāro risku un diabēta statusa pasliktināšanos. Darba rezultātā tika izpētīta TMAO ietekme uz mitohondriju funkcionalitāti, un tika atrasts, ka TMAO kavē piruvāta un taukskābju oksidācijas procesus kardiomiocītos. Tas nozīmē, ka paaugstinātas TMAO koncentrācijas gadījumā sirds muskuļa šūnās pasliktinās enerģijas metabolisma efektivitāte, kā rezultātā varētu attīstīties sirds mazspēja. Šis atradums nozīmē, ka TMAO ir potenciāli negatīva ietekme ne tikai kā iespējamam aterosklerozes izraisītājfaktoram, bet arī kā sirds funkcionalitāti nomācošam metabolītam.  Lai noskaidrotu to, kā tieši kuņģa zarnu traktā no karnitīna veidojas potenciāli kaitīgā TMAO priekštecis – trimetilamīns, no 3 tipiskiem cilvēka mikrobiotas pārstāvjiem – *K. pneumoniae*, *P. rettgeri* un *E. coli* tika izolēti karnitīna oksigenāzes CntA un tās aktivējošā enzīma NADH atkarīgās FAD reduktāzes CntB gēni. Visi 6 gēni tika ievieoti pET ekspresijas plazmīdā, attiecīgie enzīmi uzproducēti *E. coli* un attīrīti ar metālafinitātes, gēlfiltrājias un jonapmaiņas hromatogrāfiju palīdzību. Visiem 3 enzīmu pāriem tika apstiprināta enzimātiskā aktivitāte. Tomēr, divkomponentu sistēmas sarežģītības dēļ enzimātisko pētījumu rezultāti bija grūti reproducējami. Saskaņā ar literatūras datiem, līdzīgam divkomponentu enzīmam stahidrīna demetilāzei reduktāzes subvienību bija iespējams aizvietot ar nātrija ditionītu. Analoga stratēģija tika sekmīgi adaptēta CntA enzīmiem, tādejādi ievērojami atvielojot turpmākos pētījumus ar substrātiem un inhibitoriem. Tika noskaidrots, ka visi CntA enzīmi kā substrātu ar līdzīgām efektivitātēm spēj izmantot karnitīnu, GBB un glicīna betaīnu. Nevienam enzīmam netika konstatēta būtiska aktivitāte, kā substrātu izmantojot holīnu, kas ir pretrunā ar dažiem literatūras avotiem, bet loģiski, ņemot vērā līdzīgu enzīmu aktīvā centra uzbūvi, kur substrāta piesaistei ir nepieciešams tā pozitīvs lādiņš.  Visiem 3 CntA enzīmiem tika testēti aptuveni 1000 dažādi kristalizēšanās apstākļi 3 dažādās temperatūrās – kopumā aptuveni 10 000 dažādu apstākļu. Kristāli tika iegūti tikai *P. rettegri* CntA enzīmam. No kristāliem Bessy sinhrotronā Berlīnē ir savākti dati līdz 3.2 Å izšķirtspējai. Šobrīd norisinās darbs pie trīsdimensionālās struktūras aprēķiniem.  Paralēli tika turpināts darbs inhibitoru meklējumiem *K. pneumoniae* CutC-CutD holīna liāzei, kuras katalītiskās CutC subvienības trīsdimensionālā struktūra tika noskaidrota projekta iepriekšējā posmā. CutC aktīvais centrs pilnībā ietver holīna molekulu un ir ļoti noslēgts, tādēļ inhibitoru dizains ir apgrūtināts. Literatūrā aprakstītais CutC inhibitors dimetilbutanols neizrādīja nekādas inhibējošās spējas, savukārt divi holīna metilatvasinājumi izrādījās enzīma substrāti.  Tā kā karnitīns ir viena no tām izejvielām, no kuras kuņģa – zarnu trakta baktērijas ražo potenciāli kaitīgā TMAO priekšteci trimetilamīnu, tad ir būtiski atrast arī jaunus karnitīna biosintēzes inhibitorus. Tāpēc 3.posmā tika veikta sistemātiska epsilon-trimetillizīna hidroksilāzes (TMLH) potenciālo inhibitoru izpēte ar KMR metodes palīdzību. Pārbaudīti 22 trimetillizīna (TML) analogi, kas sintezēti Latvijas Organiskās sintēzes institūtā (LOSI). Enzimātiskā reakcija parādīja, ka 14 no 22 TML strukturāli līdzīgo savienojumu stājas beta-oksidēšanās reakcijā. No tiem 9 savienojumiem bija novērota arī IC50 aktivitāte. Gadījumos, kad testējamais savienojums ir stereoizomēru maisījums, reakcija ir stereospecifiska. Iespējams, ka daži no ligandiem „saindē” enzīmu, jo oksidēšanās reakcijas iznākumi nav kvantitatīvi, kofaktoru koncentrāciju un attiecību variācijas iznākumu neietekmē. Visi 14 savienojumi ar IC50 aktivitāti uzrādīja saistību vismaz 2 KMR saistības eksperimentos. Atšķirībā no GBBH pētījumiem, kur vislabākos rezultātus deva T1ρ eksperimenti, šeit visjūtīgākie bija STD un WaterLOGSY eksperimenti. Ģenerēti vairāki TMLH homoloģiski modeļi: galvenās atšķirības saistītas ar savstarpējo struktūras elementu izkārtojumu. Izveidots 7-kārtīgs gamma-butirobetaīna hidroksilāzes (GBBH) mutants, kurā aktīvais centrs modelē TMLH aktīvo centru. Modelis optimizēts ar MD palīdzību un noņemti spriegumi aktīvajā centrā, kas ļāva sekmīgi novietot TML molekulu gamma-butirobetaīna (GBB) aktīvajā centrā. Veiktas 60-80 ns ilgas MD simulācijas TMLH dimēra un 7x-GBBH mutanta dažādiem modeļiem ūdens vidē. Izstrādāts protokols, kas ļauj simulēt metālo-enzīmus ar molekulārās mehānikas palīdzību. Rezultātā izdevās panākt aktīva centra konfigurācijas saglabāšanos visā MD laikā. Molekulārais dokings veikts izmantojot gan TMLH homoloģisko modeli, gan dažas TMLH struktūras no MD, gan arī ar 7x-GBBH mutantu.Izdevās atrast sekmīgus modeļu un dokinga parametrus, kas ļāva sagrupēt ligandus trijās grupās (aktīvie, mazaktīvie un neaktīvie) balstoties uz *Enrichment Factor* (EF = *GScore*/smago atomu skaits ligandā) vērtībām. Iegūtie rezultāti dod jaunas zināšanas par to, kā veidojami potenciālie TMLH inhibitori, kas varētu kalpot kā jauni sirds-asinsvadu sistēmas zāļu vielas.  Kā viena no zāļu vielām, kas samazina tādu aterosklerozi veicinošu metabolītu kā triglicerīdi līmeni asinīs, ir niacīns. Tāpēc ir būtiski noskaidrot niacīna receptora iespējamos ligandus, ar kuru palīdzību, iespējams, varētu kontrolēt aterosklerozes attīstību. Tāpēc nākošā apakšprojekta mērķis bija dizainēt un sintezēt niacīna un īso ķēžu brīvo taukskābju receptoru potenciālos ligandus to aktivitātes izvērtēšanai, kā arī konstruēt un iegūt HCA2 receptora agonistus 2-(3-arilpropānamido)-cikloheks-1-ēnkarbonskābes atvasinājumu rindā. 3.VPP posmā šajā apakšprojektā tika iegūti īso ķēžu brīvo taukskābju ligandi, kuri veido divas jaunas šo receptoru ligandu klases. Konstatēta līdzība un atšķirība FFAR3, FFAR2, HCA2 ligandu grupu specifiskumā. Veikti pētījumi par 2-amidocikloheks-1-ēnkarbonskābju saturošo savienojumu linkera ietekmi uz HCA2 aktivēšanas spēju. Ir iegūti savienojumi ar enīna, feniletil, dubultsaites un trīskāršās saites linkeriem, kuriem piemīt nanomolāra aktivitāte, kas nozīmē, ka šādi savienojumi ir uzskatāmi par līdersavienojumiem un potenciāliem zāļu izstrādes kadidātvielām lipīdu vielu maiņas traucējumu ārstēšanai.  Diabēta izcelsmes patoģenētiskajiem faktoriem un tā ārstēšanas efektivitātes problēmām veltīti nākošie divi apakšprojekti. Pirmais no tiem bija vērsts uz proteasomu gēna Psma 6 ekspresijas izmaiņu izpēti cukura diabēta indukcijas laikā. Tika izpētīta metkarabtona, etkarbatona, stirilkarbatona un glutapirona AV-153-Na ietekme uz *Psma6* gēna ekspresiju žurku nierēs un asinīs. Ekspresija bija daudz augstāka nierēs, salīdzinot ar asinīm. Pēc cukura diabēta indukcijas ekspresija nierēs vēl pastiprinājās, bet asinīs neizmainījās. Visi pētītie 1,4 –DHP paaugstināja gēna ekspresiju nierēs kontroles dzīvniekiem. Asinīs ekspresiju stimulēja tikai glutapirons. Cukura diabēta modelī visi 1,4-DHP izņemot etkarbatonu stimulēja *Psma6* gēna ekspresiju, bet AV-153 palielināja to arī asinīs.  Pierādīts, ka 1,4-DHP spēj samazināt DNS bojājumu marķiera γH2AX ekspresiju šūnās, B-limfocītos ar transficētu Tat proteīnu. Ar AV-153-Na un AV-153-Mg efektu var panākt pie 25 nM, AV-153-Ca un AV-153-K - 50 nM, J-9-125 un PP-544-Na - 100 nM, ar metkarbatonu un glutapironu - 500 nM. Tas, savukārt, norāda uz to, ka šis klases vielas varētu kalpot par izejas savienojumiem jaunu diabēta ārstēšanas līdzekļu izstrādei.  Tā kā cukura diabēta ārstēšanas efektivitāte ar tādiem cukura līmeni pazeminošiem līdzekļiem kā metformīns joprojām ir tālu no vēlamās, tad bija ļoti būtiski noskaidrot, kādi ir tie faktori, kas veicina rezistenci pret metformīnu, pieņemot, ka tam verētu būt saistība ar zarnu mikrobiotas izmaiņām metformīna lietošanas ietekmē. Lai analizētu zarnu mikrofloras, DNS metilēšanas profila un gēnu ekspresijas izmaiņas, kas rodas metformīna lietošanas ietekmē, tika izmatots un papildināts iepriekš uzsāktais klīniskais pētījums ar 22 veselajiem indivīdiem. 16S un metagenoma analīze izmantojot NGS tika veikti fēču paraugos, kas iegūti no 18 dalībniekiem pirms metformīna lietošanas uzsākšanas, vienu dienu un 7 dienas pēc metformīna lietošanas (ar devu 1700 mg metformīna dienā). Veicot uz 16S rRNS nākošās paaudzes sekvenēšanas bāzētu zarnu mikrofloras profilēšanu atklāts, ka jau pēc vienas dienas metformīna terapija statistiski būtiski samazina indivīdu zarnu mikrobioma iekšējo daudzveidību. Šādi samazināta daudzveidība saglabājas arī paraugos pēc 7 dienām. Vienlaicīgi ar iekšējās daudzveidības samazināšanos tika novērots statistiski būtisks īpatsvara pieaugums vairākām oportūnistiski patogēnām baktēriju grupām no Escherihia-Shigella ģints, kas izskaidrotu ar metformīna lietošanu saistīto gastrointestinālo blakņu rašanos. Veicot paraugu taksonomisko vienību kompozīcijas izmaiņu analīzi, tika noskaidrots, ka metformīna lietošanas ietekmē statistiski būtiski samazinās neklasificētas ģints no Ruminococcaceae dzimtas īpatsvars, kā arī Barnesiella ģints baktērijas. Paralēli 16 pētījuma dalībniekiem veikta zarnu mikrofloras metagenoma analīze, kas raksturo mikroorganismu bioķīmisko procesu izmaiņas metformīna ietekmē atklājot statistiski būtiskas izmaiņas vairākos baktēriju metabolajos ceļos, kā arī gēnu saimju pārstāvniecībā. Ņemot vērā apjomīgos nepieciešamos skaitļošanas resursu trūkumu, Metagenoma datu analīze vēl joprojām tiek turpināta. Iegūtie dati tiks alāgojoti ar 16S RNS gēnu sekvenēšanas rezultātiem.  Lai analizētu DNS metilēšanas profila un gēnu ekspresijas izmaiņas, tika lietoti 12 cilvēku paraugi no iepriekš minētā pētījuma izmantojot asins paraugus, kas iegūti pirms metformīna lietošanas, 10 stundas un 7 dienas pēc metformīna lietošanas. Veicot DNS metilācijas analīzi ar Illumina 450 beadchip pētījums ir ļāvis pirmo reizi parādīt, ka metformīns būtiski izmaina metilēšanas profilu baltajās asins šūnās. Identificējot metilācijas izmaiņas, kas lielākas par 3% vismaz 50 CpG lokusos ar augstu statistisko ticamību (P=1-8 līdz 10-12). Globālie metilācijas analīzes dati parāda, ka demetilēšana metformīna ietekmē S paraugos ir izteiktāka nekā palielināta metilēšana. Metilēšanas analīze uzrādīja būtiskas izmaiņas CpG, kas saistīti ar proinsulīna un insulīnam līdzīga augšanas faktora 2 lokusu, gēnos, kas atbild par taukskābju transportu, kā arī ar mitohondriālajiem procesiem un onkoģenēzi saistītos gēnos. Iegūtie rezultāti var kalpot jaunu metformīna efektivitātes marķieri izveidei, kā arī un atklāt metformīna molekulāros mērķus, kas līdz šim pilnībā noskaidroti dodot iespēju identificēt jaunus zāļu mērķus.  Savukārt divi klīniskie pētījumi tika koncentrēti uz to, lai noskaidrotu, kāda tad ir TMAO loma iespējamo kardio-vaskulāro komplikāciju ģenēzē dažādu endokrīno pataloģiju gadījumā. Īstenojot šo ieceri 3. posmā tika papildinātas divas kardiovaskulāro pacientu grupas:  A. Šķērszgriezuma pētījumā “Trimetilamīna N-oksīda un acilkarnitīnu koncentrācijas asinīs saistība ar insulīna rezistenci pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku” ir papildus iekļauti 150 pacienti, kopā veidojot 300 pacientu grupu. 2016. gada pavasarī veikta datu analīze par pirmajiem 68 pacientiem. Tiek konstatēta tendence uz augstāku TMAO līmeni pacientiem ar metobolisko sindromu, kas atbalsta iepriekš izvirzīto hipotēzi par TMAO asociāciju ar insulīna rezistenci. Augstāks TMAO līmenis tika novērots arī pacientiem, kas lietoja dihidropiridīnu grupas medikamentus un diurētiķus. Iir veikti TMAO mērījumi visiem 300 pacientiem.  B. Prospektīvā pētījumā “Statīnu terapijas ietekme uz trimetilamīna N-oksīda un acilkarnitīnu koncentrāciju asinīs” kopumā iekļauti 40 pacienti, no kuriem 22 pacientiem ir pabeigta pēdējā (3. mēneša) vizīte, 13 pacienti izslēgti no pētījuma vai paši atteikušies, un 5 pacientiem vēl plānotas pēdējās vizītes. Kopā veiktas 117 vizītes (ieskaitot tos, kas atteicās no turpmākas dalības). LU MF Izanalizēti pirmo 12 pacientu dati. Tā kā sākotnējās starpanalīzes grupa bija neliela, netika konstatētas staitiski ticamas izmaiņas 1 mēneša laikā, lai gan bija vērojama tendence uz augstāku TMAO pēc 1 nedēļas un zemāku TMAO līmeni pēc 1 mēneša kopš statīna terapijas uzsākšanas brīža. Šīs pacientu grupas papildināšana notiek lēnāk nekā plānots, jo pētījuma raksturs ir prospektīvs, kā rezultātā pacienti bieži nepiekrīt atkārtotām vizītēm. Jāuzsver, ka tiek iekļauti tikai pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši statīnus, kas arī ierobežo potenciālo kandidātu loku. 2016. gada rudenī TMAO analīzes ir veiktas 27 pacientiem ar vismaz 1 mēneša novērojumu (vismaz 3 paraugiem), un šo datu statistiskā analīze ir procesā. Tiek plānots noteikt acilkarnitīnu līmeņus un to dinamiku statīnu terapijas rezultātā.  Lai uzlabotu dažādu profilaktisko pasākumu efektivitāti endokrīno un ar tām saistīto saslimšanu jomā projekta ietvaros uz Latvijā veiktu apsekojumu datu bāzes veidotas nacionālās rekomendācijas joda nodrošinājuma uzlabošanai Latvijā. Joda deficīts un ar joda deficītu saistītās saslimšanas ir pazīstamas sen, taču vēl joprojām šī problēma ir aktuāla lielā daļā pasaules. Ir veikts pētījums grūtniecēm Latvijā, kur noteiktā jodūrijas mediāna bija 80,8 µg/g Cr, kas norāda uz nozīmīgu joda deficītu, un šie dati liecina, ka joda deficīts ir bijis jau pirms grūtniecības iestāšanās. Turklāt jodūrijas līmenis zem Pasaules Veselības organizācijas rekomendētā 150 μg/g Cr grūtniecības laikā novērots vairāk nekā 80 % pētījuma dalībnieču. No tā izriet, ka lai sasniegtu palielināto joda pieprasījumu grūtniecības laikā, grūtniecēm pēc iespējas agrāk jāsāk lietot uztura bagātinātājus, kas satur vismaz 150 µg joda. Visām reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka palielināt joda uzņemšanu ar ēdienu, lietojot jodēto sāli un produktus, kas satur daudz joda: jūras veltes, pienu un piena produktus. Tomēr joda saturs pienā ir ļoti atšķirīgs. Tādēļ veikts pētījums, lai noskaidrotu joda saturu Latvijas lielveikalos pieejamā pienā. Vidējā joda koncentrācija piena paraugos bija 420,7 ± 179,6 μg/L. Turklāt, jo augstāks piena un piena produktu patēriņš, jo augstāka bija arī jodūrija. Tātad piens un piena produkti ir svarīgi joda avoti Latvijā. Ņemot vērā šos datus, varam veidot efektīvākas joda deficīta profilakses programmas, piemēram, piena programmu skolās.  Pētījuma rezultāti tiek diskutēti nacionālajās veselības aprūpes speciālistu asociācijās, lai veidotu vienotu stratēģiju joda deficīta profilakses programmai Latvijā. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.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** | **284 075** | **245386** | **12934** | **12934** | **38802** | **38802** | **15090** | **15090** | **6467** | **6467** | **4311** | **4311** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **675 044** | **190 612** | **171896** | **8064** | **7880** | **31511** | **29275** | **9094** | **11984** | **4264** | **4264** | **2873** | **3777** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **319 634** | **87 463** | **73490** | **4870** | **5054** | **7291** | **9527** | **5996** | **3106** | **2203** | **2203** | **1438** | **534** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 14 204 | 3900 | 7011 | 1000 | 1222 | 0 | 0 | 1000 | 210 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2200 | Pakalpojumi | 135 025 | 37 556 | 26225 | 1294 | 1294 | 3527 | 3572 | 1372 | 2896 | 646 | 666 | 1438 | 0 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, med. ierīces, med. instrumenti, lab.dzīvnieki un to uzturēšana | **6924** | 6924 | 6924 | 0 | 2538 | 6924 | 5955 | 0 | 0 |  | 1537 |  | 0 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **39 487** | **6 000** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.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** | **284 075** | **245386** | **23712** | **23712** | **12934** | **12934** | **101316** | **101316** | **29820** | **29820** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **675 044** | **190 612** | **171896** | **20812** | **19415** | **9679** | **9429** | **61172** | **56559** | **24427** | **22983** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **319 634** | **87 463** | **73490** | **2900** | **3484** | **3255** | **3505** | **40144** | **44757** | **5393** | **6837** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 14 204 | 3900 | 7011 | 0 | 0 | 1000 | 989 | 3000 | 1555 | 1011 | 2277 |
| 2200 | Pakalpojumi | 135 025 | 37 556 | 26225 | 2257 | 2281 | 1177 | 1694 | 10132 | 10371 | 4382 | 4510 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, med. ierīces, med. instrumenti, lab.dzīvnieki un to uzturēšana | 6924 | 6924 | 6924 | 0 | 1203 | 0 | 822 | 0 | 32831 | 0 | 50 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **39 487** | **6 000** | **0** | **0** | **814** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **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. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **8** | 3 | *6* |  | | |
| Oriģinālo zinātnisko rakstu  (*SCOPUS* (SNIP≤1) skaits | **11** | 3 |  |  | | |
| Specializētajās datu bāzēs (PubMed, CAPLUS) publicēšanai pieņemti zinātniski raksti | **2** | 1 | *6* |  | | |
| Konferences ziņojums (tēzes) | **16** | 4 | *18* | *+7 ziņojumi un stenda referāti* | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu  ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos |  |  |  |  | | |
| recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits |  |  |  |  | | |
| 2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits: |  |  | 2 |  | | |
| promocijas darbu skaits | **3** |  |  |  |  |  |
| maģistra darbu skaits | **3** |  |  |  |  |  |
| 3. Prospektīvs 2TD pacientu klīnisks pētījums 300 pacientiem | **1** |  |  |  | | |
| 4. Pārskats par iesaistīto pacientu antropometriskajiem mērījumiem un klīniski nozīmīgākajiem terapijas parametriem | **4** | 1 | 1 | 575 pacientiem izveidots pārskats (klīniskie un antropometriskie dati, bioķīmiskās analīzes, atkārtoto vizīšu skaits un struktūra) | | |
| 5. Ģenētiskā un metabolītu profila analīze klīniski stratificētās 2TD pacientu grupās (>15 SNP un metabolītu analīze) atkarībā no pētījuma vajadzībām | **1** |  |  |  | | |
| 6. Sagatavoti metodiku apraksti un gēnu testi | **5** | 1 | 1 | Izstrādāta metodika DNS metilēšanas noteikšanai mērķa gēnu rajonos | | |
| 7. Izveidoti personalizētās terapijas algoritmi | **5** | 1 | 1 | Izveidots individualizētās terapijas algoritmus terapijas koriģēšanai ņemot vērā no mikrobioma un DNS metilēšanas pētījumiem iegūto informāciju | | |
| 8. Identificētu un vismaz 15 pacientu grupā verificētu biomarķieru komplekts | **1** |  |  |  | | |
| 9. Jaunsintezētu un raksturotu ligandu komplekts | **1** |  |  | Sintezēts un raksturots ligandu komplekts:(Duburs) | | |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  |
| konferences | **16** | 4 | 7 |  | | |
| semināri | **4** | 1 | 1 |  |  |  |
| rīkotie semināri | **1** |  |  |  | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **3** | 1 |  |  | | |
| izstādes |  |  |  |  | | |
| 2. Zinātnieku nakts pasākumi, kuros būs pieejama informācija par VPP pētījumiem | **4** | 1 | 1 | Zinātnieku nakts 2016 BMC (30.09.2016.) Populārzinātniska lekcija par zarnu mikrofloru „Kur paliek tas, ko ēdam?” | | |
| **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 | **500 000** | 125 000 |  |  |  |  |
| 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.

1. **Projekta Nr. 2 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| * Projektā iesaistīti augstas kvalifikācijas kā priekšklīnisko tā klīnisko pētījumu speciālisti. * Labi sabalansēts izpildītāju sastāvs, piesaistot kā pieredzējušus zinātniekus, tā jaunos zinātniekus un studentus. * Apakšprojekti ir komplementāri un to izpildītāji efektīvi sadarbojas. * Tiek veikti kā fundamentālie, tā klīniskie pētījumi | Nepietiekamais finansējums kavē projekta izpildi iecerētajā apjomā.  Daudzi izpildītāji strādā uz nelielām daļslodzēm.  Vispārējā situācija zinātnisko institūciju finansējumā izsauc kadru aizplūšanu un pārorientēšanos uz citu projektu īstenošanu |
| Iespējas | Draudi |
| * Attīstīta infrastruktūra un sadarbība dažādu projektā iesaistīto zinātnisko institūciju nodrošina augstu zinātnisko kvalitāti veiktajam pētījumam * Jauno pētnieku un studentu piesaiste sekmē zinātnes nozares tālāku attīstību un ilgtspēju * Pētījumi paver iespējas izstrādāt jaunas pieejas kā slimību diagnosticēšanā, tā to patoģenēzes molekulāro mehānismu noskaidrošanā un jaunu zāļu vielu un ārstēšanas metožu izstrādē un to efektivitātes paaugstināšanā * Pētījumu rezultāti sekmē sabiedrības veselības ilgtspēju | * Speciālistu aizplūde uz projektiem ar augstāku darba samaksu (ERAF, Horizonts 2020 u.c. ES finansētie projekti) * Zinātnisko institūcija nespēja līdzfinansēt projektu apstākļos, kad netiek nodrošināts projekta finansējums no VPP līdzekļiem apdraud atsevišķu apakšprojektu īstenošanas iespējas |

1. **Projekta Nr. 2 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi**

|  |
| --- |
| Tieši projekta kopējo uzdevumu neizpildes riski nav konstatēti. Pateicoties projektā iesaistīto zinātnisko institūciju līdzfinansējumam, sasniegti augstāki rezultatīvie rādītāji nekā paredzēts projekta iesniegumā. Atsevišķu apakšprojeku izpildes nodrošināšanai tiek izvirzīti konkrēti darba uzdevumi nākošajam periodam un veikta regulāra to izpildes kontrole. |

Projekta Nr.2 vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ivars Kalviņš \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

Zinātniskās institūcijas vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP >1)**

1. L.Zaharenko et. al Single nucleotide 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, Eur J Endocrinol. 2016 Sep 8. pii: EJE-16-0347 [*https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609360*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609360)(Proj. 2.8.)
2. K.Zhou et.al Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. Nat Genet. 2016 Sep;48(9):1055-9. doi: 10.1038/ng.3632 [*https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500523*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500523)(Proj. 2.8.)
3. Ošiņa K, Rostoka E, Sokolovska J, Paramonova N, Bisenieks E, Duburs G, Sjakste N, Sjakste T. 1,4-Dihydropyridine derivatives without Ca2+-antagonist activity up-regulate Psma6 mRNA expression in kidneys of intact and diabetic rats. Cell Biochem Funct. 2016;34(1):3-6. (Proj. 2.7.)
4. Ošiņa K, Rostoka E, Isajevs S, Sokolovska J, Sjakste T, Sjakste N. Effects of an Antimutagenic 1,4-Dihydropyridine AV-153 on Expression of Nitric Oxide Synthases and DNA Repair-related Enzymes and Genes in Kidneys of Rats with a Streptozotocin Model of Diabetes Mellitus. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016; 119(5):458-463. ( Proj. 2.7.)
5. Leonova E, Sokolovska J, Boucher JL, Isajevs S, Rostoka E, Baumane L, Sjakste T, Sjakste N. New 1,4-Dihydropyridines Down-regulate Nitric Oxide in Animals with Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus and Protect DNA against Peroxynitrite Action. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119(1):19-31. (Proj. 2.7.)
6. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Erglis A and Liepinsh E. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2016;124:251-6. *SNIP 0.590, PubMed* (Proj. 2.2., 2.3., 2.5.)

**Specializētajās datu bāzēs publicēšanai pieņemti zinātniski raksti**

1. M. Makrecka-Kuka, K. Volska, U. Antone, R. Vilskersts, S. Grinberga, D. Bandere, E. Liepinsh, M. Dambrova.Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria (Proj. 2.2., 2.3)
2. E. Liepinsh, E. Makarova, E. Sevostjanovs, D. Hartmane, H. Cirule, O. Zharkova-Malkova, S. Grinberga, M. Dambrova. Carnitine and γ-butyrobetaine stimulate elimination of meldonium due to competition for OCTN2-mediated transport. **(**Proj. 2.2., 2.3)
3. I.Konrade, I.Kalere, I. Strele, M. Makrecka-Kūka, V. Veisa, D. Gavars, D. Rezeberga, V. Pīrāgs, A.Lejnieks, L. Neimane, E. Liepinsh, M. Dambrova “Iodine deficiency in Latvia: current status and need for national recommendation “«Proceedings of the Latvian Academy of Science» (Proj. 2.4., 2.2., 2.3.)
4. L. V. Neimane, I. Konrade, G. Avotina, A. Klavina, J. Zagorska, I. Martinsone, V. Cauce, V. Baylon, A. Lejnieks “Evaluation of Iodine concentration in cow milk in Latvia”«Proceedings of the Latvian Academy of Science»(Proj. 2.4.)
5. T.Dujic et al., No association of variants I membrane transporter genes with glucaemic response to metformin in type2 diabetes: a MetGEn meta-analysis. Accepted for publication in Clinical Pharmacology&Therapeutics (Proj. 2.8.)
6. A. Krauze, Z. Andzans, G. Duburs Synthesis and enantioselective lipase-catalysed kinetic resolution of 6-isobutyryloxymethylsulfanyl-1,4-dihydropyridines. Submitted to ”Heterocyclic Communications” (Proj. 2.6.)

**Konferenču tēzes**

1. E. Rostoka, K. Ošiņa, S. Isajevs, E. Bisenieks, N. Sjakste. Jaunu 1,4-DHP atvasinājumu DNS molekulas integritāti pasargājošo un antioksidatīvo īpašību izvērtējums 1. tipa cukura diabēta apstākļos žurkās. Latvijas Universitātes 74. konferences Medicīnas sekcijas Tēzes/Abstracts, Rīga 2016. 61. lpp. (Proj. 2.7.)
2. .Leonova, E. Rostoka, S. Saivaigo, L. Baumane, V. Borisivs, Y, Bou Sada, E. Bisenieks, Y. Vassetzky, G. Duburs, N. Sjakste Oxidative stress reduction and DNA repair enhancement by 1,4-dihydropiridine AV-153. Daugavpils Universitātes 58. Starptautiskāszinātniskās konferences tēzes. Abstracts of the 58th International scientific conference of Daugavpils University. Daugavpils Universitātes Akadēmiskais apgāds “Saule” 2016, P. 98-99 (Proj. 2.7.)
3. K. Ošiņa, E. Rostoka, T. Sjakste, N. Sjakste Psma6 gene expression is affected by 1,4-dihydropyridine derivatives in rat kidneys and blood in streptozotocin induced diabetes mellitus. Daugavpils Universitātes 58. Starpatautiskāszinātniskās konferences tēzes. Abstracts of the 58th International scientific conference of Daugavpils University. Daugavpils Universitātes Akadēmiskais apgāds “Saule” 2016, P. 99-100 (Proj. 2.7.)
4. E. Rostoka, L. Baumane, S. Isajevs, N. Sjakste. Modification of NO production and NOS expression by polyphenols 6th Global Summit on Medicinal and Aromatic Plants, May 23-26, 2016, Radisson Blu, Riga, Latvia. Programme & Abstracts. P.34 (Proj. 2.7.)
5. N. Sjakste, E. Leonova, L. Baumane, E. RostokaDNA binding properties of a series of novel derivatives of 1,4-dihydropyridine. International Conference on Environmental and ocuupational Health ICOETOX, Porto, June 20-24, 2016. Abstract Book. P.82 (Proj. 2.7.)
6. P15 T. Sjakste, K. Ošiņa, E. Rostoka E. Modification of genes involved in DNA repair and nitrosative stress by 1,4 –dihydropyridienes. International Conference on Environmental and ocuupational Health ICOETOX, Porto, June 20-24, 2016. Abstract Book. P.83 (Proj. 2.7.)
7. Latkovskis G., Mazule M., Bondare L., Konrade I., Makarova E., Hartmane D., Strele I., Dambrova M. Trimethyl-amine-N-oxide levels in patients with metabolic syndrome. 12th Warsaw international medical congress. Abstract book. Warsaw, Poland. 12-15.05.2016**.** (Proj. 2.5., 2.2., 2.4.)
8. Zelencova, D.; Liepinsh, E. Inhibitor Studies of ε-Trimethyllysine Hydroxylase by Means of NMR and Computer Modelling. *Euromar 2016*. April 3-8, Aarhus, Denmark, 2016, 433.(Proj. 2.3.)
9. Zelencova, D.; Liepinsh, E. Structural Models and Binding Studies of Epsilon-Trimethyllysine Hydroxylase. *RTU 57th International Scientific Conference "Materials Science and Applied Chemistry"*. October 21, 2016, Riga, Latvia, 2016, 196-200..(Proj. 2.3.)
10. Makarova E, Zariņa R, Muceniece R, Hartmane D, Kūka J, Liepiņš E, Dambrova M. Plazmas trimetilamīna N-oksīda koncentrācijas novērtēšana eksperimentālajā 2. tipa diabēta modelī. *LU 74. zinātniskā konference, Medicīnas bāzes zinātnes un reģeneratīvās medicīnas sekcija*, Rīga, Latvija, 19. februāris, 2016. gads, Tēzes, 66. lpp.(Proj. 2.2., 2.3.)
11. Makrecka-Kūka M, Kūka J, Voļska K, Vilšķērsts R, Bandere D, Dambrova M. Trimetilamīna N-oksīda ietekme uz mitohondriālo enerģijas metabolismu. *RSU 2016. gada zinātniskā konference, Latvijas iedzīvotāju veselību apdraudošo eksogēno un endogēno faktoru izpēte*. Rīga, Latvija, 17. un 18. marts,2016. gads. Tēzes 69.lpp. (Proj. 2.2., 2.3.)
12. Kuka J, Makrecka-Kuka M, Liepinsh E, Dambrova M. Trimethylamine N-oxide impairs substrate oxidation in heart mitochondria. *Mitochondrial Medicine: developing new treatments for mitochondrial disease 2016*, Hinxton, Cambridge, UK, May 4-6, 2016, Abstracts P56.(Proj. 2.2., 2.3.)
13. Liepinsh E, Kuka J, Dambrova M. Long chain acylcarnitines: new target to prevent ischemia-reperfusion induced damage in heart mitochondria. *Mitochondrial Medicine: developing new treatments for mitochondrial disease 2016*, Hinxton, Cambridge, UK, May 4-6, 2016, Abstracts P58.(Proj. 2.2., 2.3.)
14. Dambrova M, Volska K, Makrecka-Kuka M, Makarova E, Kuka J, Vilskersts R, Liepinsh E. Cardioprotective effects of pharmacologically decreased long-chain acylcarnitine contents in experimental models of myocardial infarction, atherosclerosis, and diabetes. *The 7th European Congress of Pharmacology* (EPHAR2016),Istanbul, Turkey, June 26-30, 2016, Abstract book, CO48, P 81-82.(Proj. 2.2., 2.3.)
15. Makarova E, Makrecka-Kuka M, Grinberga S, Dambrova M. Liepinsh E Accumulation of acylcarnitines is related to insulin resistance in diabetic Db/db and high fat diet-fed mice. *FEBS, Molecular basis of human diseases: 50 years anniversary of Spetses summer schools*, Spetses, Greece, May 27 – June 1, 2016, Abstracts, P.55. (Proj. 2.2., 2.3.)
16. Makrecka-Kuka M, Kuka J, Volska K, Makarova E, Sevostjanovs E, Dambrova M, Liepinsh E Long-chain acylCoAs vs acylcarnitines in mitochondrial bioenergetics: from in vitro to in vivo. *MitoFit Science Camp 2016,* Kuhtai, Austria, July 7-13, 2016. <http://www.bioblast.at/index.php/Makrecka-Kuka_2016_Abstract_MitoFit_Science_Camp_2016> (Proj. 2.2., 2.3.)
17. Muižniece E (Scientific supervisor: Vilskersts R) Effect of acylcarnitine administration on the development of atherosclerosis and skin microcirculation. *RSU International Student Conference in Health and Social Sciences*, Riga, Latvia, March 16, 2016(Proj. 2.2., 2.3.)
18. Volska K, Liepinsh E, Makarova E, Makrecka-Kuka M, Kuka J, Dambrova M. Mitochondrial damage imduces by the accumulation of acyl-coenzymes A and acylcarnitines during ischemia. *FEBS workshop, Coenzyme A and its derivatives in health and disease,* Marseille, France, August 23 – 27, 2016, Congress book, P.51. (Proj. 2.2., 2.3.)

**Uzstāšanās konferencēs**

1. N. Sjakste Unusual effects of unusual 1,4-dihydropyridines, Profesora G. Vanaga 125 gadu piemiņas Starptautiskā conference organiskajā un medicīnas ķīmijā. (Proj. 2.7.)
2. Elbere et. al. Association of metformin treatment with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers . 2nd Annual European Microbiome Congress 30.11-01.12.2016 (Proj. 2.8.)
3. I.Konrāde, M. Dambrova, I. Kalere, I. Tonne, J. Kūka, R. Vilšķērsts, S. Grīnberga, E. Liepiņš. Trimetilamīna-N-oksīda (TMAO) noteikšanas preklīniskie faktori - diētas ietekme uz TMAO līmeni un interpretāciju. RSU 2016. gada zinātniskā konference (17.03.2016)(Proj. 2.4., 2.2.)
4. I.Konrade, I.Kalere, I. Strele, M. Makrecka-Kūka, V. Veisa, D. Gavars, D. Rezeberga, V. Pīrāgs, A.Lejnieks, L. Neimane, E. Liepinsh, M. Dambrova «Iodine deficiency in Latvia: current status and need for national recommendation» 2nd International Conference„Nutrition and Health” Riga, Latvia October 5-7, 2016. (Proj. 2.4., 2.2.)
5. L. V. Neimane, I. Konrade, G. Avotina, A. Klavina, J. Zagorska, I. Martinsone, V. Cauce, V. Baylon, A. Lejnieks. Evaluation of Iodine concentration in cow milk in Latvia» 2nd International Conference „Nutrition and Health” Riga, Latvia October 5-7, 2016.(Proj. 2.4.)

**Stenda referāti**

1. Tonne, M.Dambrova, I. Konrade, I. Kalere, J. Kūka, R. Vilšķērsts, E. Liepiņš. «Preclinical factors of trimethylamine-N-oxide (TMAO) detection: the impact of diet on TMAO level and interpretation» 8th Baltic Congress of Endocrinology (14.-15.04.2016). (Proj. 2.4., 2.2.)
2. Konrade, T. Zake, S. Skuja, I. Kalere, V. Groma.«Relationship between immunoexpression of IL17A, CD68 positivity and lymphocyte infiltration degree in Hashimoto’s thyroiditis patients». 18th European Congress of Endocrinology, Munich, Germany 28.-31.05.2016.(Proj. 2.4.)

**Aizstāvētie pētniecības darbi**

1. LU MF Otrā līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas “Ārstniecība” diplomande Mairita Mažule ir aizstāvējusi diplomdarbu “Trimetilamīna-N-oksīda saistība ar metabolisko sindromu pacientiem ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku”.
2. LU MF Otrā līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas “Ārstniecība” diplomande Arnita Baklašova aizstāvējusi diplomdarbu “Statīnu terapijas ietekme uz trimetilamīna N-oksīda koncentrāciju asinīs”.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 3** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 3. Jaunu pretvēža zāļu un imunoterapijas līdzekļu izstrāde | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Aija Linē | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr. biol.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Vadošā pētniece | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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)*

|  |
| --- |
| Projekta mērķis ir 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.  Projekta īstenošanas gaitā tika veikti pētījumi audzēju mikrovides izpētē, izstrādātas jaunas gēnu piegādes sistēmas, kā arī sintezētas jaunas zāļu vielas ar pretvēža vai imunstimulējošu aktivitāti. Kā terapeitiskie mērķi tika izvēlētas ogļskābes anhidrāze IX, matricu metālproteāzes un 2,3-dioksogenāze. Tika veikta iegūto savienojumu testēšana *in vitro* testa sistēmās, kā arī iesākts darbs pie peļu audzēju modeļu izstrādes un terapeitisko stratēģiju pre-klīniskajiem izmēģinājumiem.  Projekta īstenošanas rezultātā ir iegūtas jaunas zināšanas, kas paver iespējas tālāk attīstīt vairākas personalizētas vēža imunoterapijas stratēģijas, un iegūtas zāļu vielas, kas uzrāda pret-vēža aktivitāti. Tādējādi šis projekts sekmē programmas mērķu sasniegšanu, radot pasaules līmeņa zināšanas onkoloģisko slimību jomā. |

**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 |
| **WP1:Audzēja mikrovides izpēte** | |
| A1.2. Analizēt CAIX ekspresijas ietekmi uz imūnšūnu infiltrāciju un TLS veidošanos plaušu un krūts vēža audos; noteikt audzējā infiltrēto B šūnu antigēnu specifiskumu, to korelēt ar slimības gaitu, ārstēšanas efektivitāti un dzīvildzi; veikt gēnu ekspresijas profilu analīzi plaušu vēža recidīvos. | Pabeigts darbs pie TLS prognostiskās lomas izpētes plaušu vēža pacientiem. Noskaidroti TLS veidošanās etapi un izpētīta mikroanatomiskā niša, parādīta TLS blīvuma un funkcionālās aktivitātes saistība ar efektoro un atmiņas B un T šūnu gēnu ekspresiju un pacientu dzīvildzi.  Noskaidrots, ka krūts vēža audos ar augstu CAIX ekspresiju ir būtiski samazināta efektoro B un T šūnu infiltrācija.  Publikācijas manuskripts iesniegts *Cancer Cell* un rezultāti ziņoti starptautiskā konferencē. |
| **WP2:Jaunu imunostimulējošu un pret-vēža zāļu vielu un gēnu piegādes sistēmu dizains un sintēze** | |
| A2.1. Tiks iegūti jauni bicikliski pirazola un piridīna kumarīna rindās un tiks veikta to CA inhibitoro īpašību pārbaude. | Izstrādāta jauna sintēzes metode biciklisko pirazola un piridīna kumarīna analogu sintēzei un iegūti pirmie savienojumi un veikta to CA inhibitoro īpašību pārbaude. Piridīna kumarīnu analogi uz rāda selektīvu CAIX un CAXII izoformu inhibīciju submikromolārā līmenī.  Sagatavoti divi publikāciju manuskripti, kas iesniegti *J. Enz. Inhib. Med. Chem*. |
| A2.2.Tiks sintezēti jauni aziridīna atvasinājumi, kuri satur lupāna rindas triterpēnus. Tiks paplašināta dabas olefīnu (kurkumīns, resveratrols u.c.) aziridinēšanas metode, izmantojot Armstronga un Kurti metodes. | Iegūti pirmie lupāna triterpēnu un aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu konjugāti. Atrasti reakciju apstākļi kā iegūt N-aizvietotus un NH aziridīn-2-karbonskābes esterus. Kurkumīna un resveratrola aziridinēšana, izmantojot Armstronga un Kurti metodes nenotiek. Tiek izstrādāta jauna modificēta olefīnu aziridinēšanas metode. |
| A2.3.Amfifīlu aizvietotāju saturošu 2-heteril-1,4-dihidropirimidīnu sintēze.  2-Heteril-1,4-dihidropirimidīnu izosteru- atbilstošu 1,4-dihidropiridīnu kā potenciālu HBV inhibitoru dizains un sintēzes metodes izstrādāšana. | Veikta jaunu aizvietotāju grupu saturošu heteroarildihidropirimidīnu (HAP) sintēze. Iegūto savienojumu aktivitāte tika testēta A3.4. aktivitātē.  Sagatavots LR patenta pieteikums. |
| A2.4. Jaunu sintētisko katjono lipīdu uz 1,4-DHP bāzes dizains un sintēze, veicot molekulas 3,5-vietu modifikācijas. Plānots oriģinālajās, augstāko aktivitāti uzrādošajās molekulās, parasto aklilaizietotāju vietā ievadīt sazarotus alkilaizvietotājus potenciālo transportmolekulu pētījumiem un struktūras-aktivitātes analīzei. | Sintezēta jauna oriģināla amfifīlo nanodaļiņas veidojošo savienojumu grupa uz 1,4-DHP bāzes, ievedot molekulas 3,5-vietās sazarotus alkilaizvietotājus.  Rezultāti ziņoti 4 starptautiskās konferencēs, aizstāvēti 2 maģistra darbi, sagatavoti 6 analītiskie sertifikāti. . |
| A2.5. MMP inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze. Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes. | Veikta aktīvāko selenofēnkumarīnu struktūras optimizācijas balstoties uz SAR datiem. Uz to pamata tika sintezēti 24 jauni selenofēnkumarīni un to citotoksicitāte pārbaudīta *in vitro* uz 10 šūnu līnijām. No tiem 20 savienojumu inhibējošas īpašības tika pārbaudītas uz izolētām MMP1-MMP14. Saņemts pozitīvs vērtējums starptautiska patenta pieteikumam (PCT/IB2016/05434). |
| A2.6. Jaunu 2,3-dioksogenāzes (IDO) inhibitoru dizains un sintēze. | Tika sintezēti: N-acilamino-akrilskābes aromatiskie esteri (8), N-acilamino-akrilskābes amīdi (5), N-aroilamino-akrilskābes esteri (11), 4,5-diaizvietotie N-acil-4-aril-3-pirolīn-2-oni (5) saskaņā ar struktūras-aktivitātes datiem. |
| **WP3: Iegūto savienojumu aktivitātes testēšana *in vitro* testa sistēmās** | |
| A3.1. Iegūt stabili transfecētas peļu krūts vēža šūnu līnijas, kurās nomākta CAIX ekspresija; veikt gēnu ekspresijas profilu analīzi, lai noskaidrotu signālceļus, kurus ietekmē CAIX. | Veicot gēnu ekspresijas profilēšanu 3 krūts vēža šūnu līnijās, kurās nomākta CAIX ekspresija, tika parādīts, ka CAIX ietekme uz hipoksijas atbildi transkripcijas līmenī ir neliela un atšķiras katrā šūnu līnijā. MDA-MB-231 šūnās CAIX inhibīcija novērsa Stanniokalcīna-1 indukciju.  Iesākts darbs pie stabili transficētu peļu krūts vēža šūnu iegūšanas, kurās nomākta CAIX ekspresija, izmantojot CRISPR/Cas9.  Publikācijas manuskripts iesniegts *Cancer Biology & Therapy* un aizstāvēts bakalaura darbs. |
| A3.2. Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes | Tika veiktas inhibitorās aktivitātes pārbaudes 36 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 matriksa metaloproteināžu inhibitoro aktivitāti.  Labākajiem atlasītajiem MMP inhibitoru kandidātiem veikta citotoksiskuma analīze uz 8 šūnu līnijām, pavisam analizēti 10 perspektīvākie savienojumi. |
| A3.3. Akrilaminoskābes analogu un selenofēna-kumarīna atvasinājumu citotoksiskā efekta (ID50) un toksiskuma (LD50) pārbaudes in vitro testa sistēmās. Labāko MMP inhibitoru pārbaude uz spēju ietekmēt angiogenēzi in vitro testa sistēmā. | 24 jauniem selenofēnkumarīniem noteikta spēja *in vitro* nomākt dažāda tipa vēžu šūnu augšanu (10 līnijas, karcinomas, sarkomas, hepatomas, u.c.). Noteikts, kā savienojumiem piemīt vidēja citotoksiskā aktivitāte, bet vienlaicīgi ļoti zema bazālā toksicitāte.  Papildus, katrā savienojumu grupā tika konstatēti pārstāvji ar Indolildeoksigenāzes (IDO) inhibējošām īpašībām. Starp 4,5-diaizvieto-tiem N-acil-4-aril-3-pirolīn-2-oniem tika identificēti spēcīgi IDO inhibitori (līdz pat >70% ), pie tam arī ar pietiekoši augstu antiproliferatīvo aktivitāti.  Pētījumu rezultātā izmantojot standarta *in vitro* un *in vivo* angioģenēzes procesa novērošanas metodes noskaidrots, kā četriem selenofēnkumarīnu atvasinājumiem piemīt izteiktās MMP inhibējošās īpašības, kaut gan šie savienojumi neparādīja izteiktu ietekmi uz angioģenēzes procesu *in vitro* un *in vivo*. |
| A3.4. Jauno OSI sintezēto hepatīta B kapsīdas proteīna pašasociācijas (self-assembly) inhibitoru izvērtēšana. | Tika pētīta jaunu OSI sintezētu HBV kapsīda veidošanās inhibitora BAY 41-4109 analogu efektivitāte zīdītāju šūnās. Ir pārbaudīta Bay-41-4109 un tā analogu citotoksicitāte šūnās un salīdzināta inhibitoru ietekme uz HBc proteīna ekspresiju un nukleokapsīdu veidošanos šūnās. Sagatavota metodikahepatīta B vīrusa kapsīdas proteīna pašasociācijas (*self-assembly*) inhibitoru izvērtēšanai. Rezultāti iekļauti rakstā, kas publicēts *Intervirology,* prezentēti starptautiskā konferencē un aizstāvēts bakalaura darbs. |
| A3.6. Turpināt noteikt dsRNS ietekmi uz perifēro asiņu mononuklearajām šūnām, analizējot dsRNS inducēto citokīnu spektru un inducēto šūnu fenotipu. Analizēt dsRNS pastarpināto ietekmi uz audzēja šūnām, kas tiek realizēta caur imūnšūnu darbību, veidojot audzēja un mononukleāro šūnu ko-kultūras, kā arī uzsākt piloteksperimentus peļu melanomas modelī. | Noteikta dsRNS ietekme uz perifēro asiņu mononukleārajām šūnām attiecībā uz inducēto šūnu fenotipu un citokīniem. Izanalizēta dsRNS tiešā un pastarpinātā ietekme uz audzēja šūnām. Izstrādāts protokols un apzināta materiāli tehniskā bāze eksperimentiem ar dzīvniekiem. Publikācijas manuskripts iesniegts *Immunologic Rreserach*, rezultāti ziņoti konferencē un aizstāvēts bakalaura darbs. |
| **WP4: Iegūto savienojumu testēšana *in vivo* un imunoterapijas stratēģiju preklīniskie izmēģinājumi** | |
| A4.2. Perspektīvāko akrilaminoskābes un selenofēna-kumarīna atvasinājumu in vivo testēšana uz spēju inhibēt angiogenēzi peļēs ar trensplantēto audzēju un matrigēla implantu. | Četriem selenofēnkumarīnu atvasinājumiem ar pozitīvām MMP inhibējošām īpašībām, izmantojot standarta *in vitro* un *in vivo* angioģenēzes procesa novērošanas metodes, tika realizēti attiecīgi testi. Iegūtie struktūras-aktivitātes dati tiks izmantoti nākamos projekta posmos angioģenēzes stimulējošo vielu noteikšanai. |
| A4.3. Alfavīrusu vektoru un to liposomālo savienojumu bioizpaltības izpēte un terapeitisko efektu novērtēšana peļu audzēju modeļos | Izpētīta alfavīrusu daļiņu un liposomālo RNS piegādes sistēmu efektivitāte audzēju modeļos *in vivo.*  Publikācijas manuskripts iesniegts *Journal of Virology Methods,* rezultāti atspoguļoti J. Vasiļevskas promocijas darbā un aizstāvēts maģistra 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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |
| --- |
| **WP1:Audzēja mikrovides izpēte**  **A1.2. Mikrovides imūnā konteksta izpēte (Dr. Siliņa/Dr. Linē; BMC)**  Sadarbībā ar Cīrihes Universitātes Eksperimentālās Imunoloģijas Institūtu un RAKUS Patoloģijas centru, tika pabeigts darbs pie terciāro limfoīdo struktūru (TLS) prognostiskās lomas izpētes plaušu vēža pacientiem. Šajā pētījumā tika noskaidrots, kādi šūnu tipi un signāli ir iesaistīti TLS veidošanās procesā un parādīts, ka TLS blīvums audzēja audos un to aktivācija ir visnozīmīgākais neatkarīgais prognostiskais faktors plaušu vēža pacientiem. Tika atrasta saistība starp TLS blīvumu un efektoro imūnšūnu gēnu ekspresijas līmeni audos, kā arī parādīts, ka pacientiem, kas saņēmuši neoadjuvantu ķīmijterapiju, ir traucēta TLS nobriešana. Iegūtie rezultāti apstiprina hipotēzi, ka šajās struktūrās notiek efektoro imūnšūnu aktivācija un tie var kalpot par pamatu principiāli jaunas vēža terapijas stratēģijas izstrādei, kas balstīta uz TLS veidošanās stimulāciju audzēja mikrovidē. Šajā pārskata periodā iepriekš sagatavotā publikācija tika rediģēta, papildināta ar jauniem datiem un iesniegta *Cancer Cell*.  Lai noskaidrotu vai augsta CAIX ekspresija un tās izraisītā ekstracelulārā acidoze ietekmē efektoro imūnšūnu infiltrāciju, TLS veidošanos un/vai funkcionālo fenotipu krūts vēža audos, tika veiktas imunofluorescences analīzes trīskārši negatīvā krūts vēža (TNBC) audu paraugos. Sākotnējā analīze 20 pacientu paraugos pārliecinoši rāda, ka audzēju reģionos ar augstu CAIX ekspresiju ir ievērojami samazināta CD8+/Granzymeβ+ T šūnu un CD20+/CD27+ B šūnu infiltrācija. Tas ļauj izvirzīt hipotēzi, ka CAIX inhibīcija varētu normalizēt audzēja mikrovidi un uzlabot vēža imunoterapijas efektivitāti, ko paredzēts noskaidrot aktivitātes A4.1 ietvaros nākamajā gadā. Tomēr līdz šim nav skaidrs, vai šo efektu izraisa ar CAIX saistīta acidoze vai hipoksiska vide. Lai to noskaidrotu, iesākta virkne eksperimentu, kas balstīti uz audzēja un imūnšūnu ko-kultūrām. Rezultāti ziņoti starptautiskā Vēža imunoloģijas un imūnterapijas konferencē Atēnās, kur šis ziņojums saņēma balvu kā labākais stenda ziņojums.  **WP2:Jaunu imunostimulējošu un pret-vēža zāļu vielu un gēnu piegādes sistēmu dizains un sintēze**  **A2.1. CA inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze (Dr. Trapencieris; OSI)**  Šajā pārskata periodā tika izstrādāta jauna sintēzes metode biciklisko pirazola kumarīna analogu, kā arī biciklisko un triciklisko piridīna kumarīna analogu inhibitoru sintēzei un iegūti pirmie savienojumi, kā arī veikta to CA inhibitoro īpašību pārbaude. Gan bicikliskie, gan tricikliskie piridīna kumarīnu analogi uzrāda selektīvu CAIX un CAXII izoformu inhibīciju submikromolārā līmenī, bet attiecīgie 5-locekļu heterocikli - pirazola kumarīnu analogi pretēji attiecīgajiem agrāk sintezētajiem tiofēna kumarīnu analogiem neuzrādīja CA inhibējošas īpašības. Par šo tēmu sagatavotas divas publikācijas, kas iesniegtas *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*  **A2.2. Jaunu leakadīna atvasinājumu dizains un sintēze (Dr. Trapencieris; OSI)**  Tika iegūti pirmie lupāna triterpēnu un aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu konjugāti. Atrasti reakciju apstākļi kā iegūt N-aizvietotus un NH aziridīn-2-karbonskābes esterus. Tiek izstrādāta jauna modificēta olefīnu aziridinēšanas metode paplašinot dabas olefīnu piemēru klāstu (kurkumīns un resveratrols) un izmantojot līdzšinējās olefīnu aziridinēšanas (Armstronga un Kurti) metodes, kas nedeva vēlamos rezultātus. Darbā ar resveratrolu tika izmēģinātas arī vairākas fenolu hidroksilgrupu aizsarggrupas (metoksi, trimetilsilil un trietilsilil- grupas), kas rezultātā padarīja savienojumus vēl mazāk reaģētspējīgus. Turpmākā darba virziens būs modificēt Armstronga metodi (jāizmanto jauni aminējošie aģenti vai jaunas bāzes, kas reakcijas gaitā dotu reaģētspējīgākus amīnimīdus) vai Kurti metodi (jāizmanto citi pārejas metālu katalizatori). Darbā ar modeļvielām tika noskaidrots, ka olefīni aziridinējas, ja tie saistīti ar ketogrupām vai aril atvasinājumiem, bet nenotiek ar amīdiem vai metilesteriem. Dažos gadījumos reakcijās izdodas iesaistīt t-butilesterus.  **A2.3. HBV inhibitoru dizains un sintēze (Dr. Duburs; OSI)**  Šajā pārskata periodā tika turpināts darbs pie mazmolekulāru HBc pašasociācijas inhibitoru (deregulātoru) racionālā dizaina un sintēzes. Tika veikta sekojošu jaunu aizvietotāju grupu saturošu heteroarildihidropirimidīnu (HAP) sintēze:  1. sintezēti jauni heterildihidropirimidīni, modificējot 5. vietas ēsteru un 4. vietas aizvietotājus;  2. iegūti jauni heteril- un aril grupu saturoši 5-karbamoildihidropirimidīna atvasinājumi;  3. veiktas 1,4 –dihidropirimidīn-5-karbonskābes alkilēšanas reakcijas, iegūstot jauna tipa kapsīdu struktūras deregulatorus ar dikarbonskābju aizvietotājiem.  Veicot literatūras izpēti, ir izstrādātas sintēzes shēmas 2-heterildihidropirimidīnu izosteru - heterildihidropiridīnu iegūšanai.  Par iegūtajiem savienojumiem ir sagatavots LR patenta iesniegums.  **A2.4. Sintētisko lipīdu tipa amfifīlās pleiotropās transporta sistēmas terapeitisko gēnu piegādei (Dr. Plotniece; OSI)**  Atskaites periodā, īstenojot plānotās aktivitātes, izpildīti visi izvirzītie izdevumi. Sintezētas nekomerciālas izejvielas un izveidota jauna oriģināla amfifīlo nanodaļiņas veidojošo savienojumu grupa uz 1,4-DHP bāzes, ievedot 1,4-DHP ciklā sazarotus alkilaizvietotājus. Veikts savienojumu fizikāli-ķīmisko parametru raksturojums. Perspektīvā plānots veikt jaunsintezēto savienojumu bioloģiskās aktivitātes un pašasociējošos īpašību pārbaudi. Izveidoti 6 jaunsintezēto savienojumu analītiskie sertifikāti.  Iegūtajiem datiem ir gan praktiskā, gan zinātniskā nozīmība, ko apliecina interese par rezultātiem prezentējot tos starptautiskās konferencēs un diskutējot ar nozares vadošajiem speciālistiem.  Rezultāti atspoguļoti un izcili novērtēti studentu zinātniskajos darbos – ir aizstāvēti divi maģistra darbi un rezultāti ir ziņoti četrās starptautiskās konferencēs.  **A2.5. MMP inhibitoru struktūru optimizācija un sintēze (Dr. Veinbergs; OSI)**  Veikta aktīvāko selenofēnkumarīnu strukturas optimizācijas balstoties uz SAR datiem. Uz to pamata tika sintezēti 24 jauni selenofēnkumarīni un to citotoksicitāte pārbaudīta *in vitro* uz 10 šūnu līnijām. No tiem 20 savienojumu inhibējošas īpašības tika pārbaudītas uz izolētām MMP1-MMP14. Savienojumu aktivitāte *in vitro* tika testēta aktivitātes A3.2. ietvaros. Saņemts pozitīvs vērtējums (12-09-2016) starptautiska patenta pieteikumam.  **A2.6. Jaunu IDO inhibitoru dizains un sintēze (Dr. Veinbergs; OSI)**  Sintezēti: N-acilamino-akrilskābes aromatiskie esteri (8 savieno-jumi), N-acilamino-akrilskābes amīdi (5 sa-vienojumi), N-aroilamino-akrilskābes esteri (11 savienojumi), 4,5-diaizvietotie N-acil-4-aril-3-pirolīn-2-oni (5 savienojumi). Katrā savienojumu grupā tika konstatēti pārstāvji ar Indolildeoksigenāzes (IDO) inhibējošam īpašībām. Starp 4,5-diaizvieto-tiem N-acil-4-aril-3-pirolīn-2-oniem tika identificēti savienojumi ar >70% IDO inhibējošām īpašībām.  **WP3: Iegūto savienojumu aktivitātes testēšana *in vitro* testa sistēmās**  **A3.1. CA inhibīcijas testēšana 3D šūnu kultūrās (Dr. Linē; BMC)**  Lai noskaidrotu mehānismu, ar kura palīdzību CAIX inhibīcija ietekmē krūts vēža šūnu adaptāciju hipoksijas apstākļiem, tika veikta gēnu ekspresijas profilēšana 3 krūts vēža šūnu līnijās, kurās ar shRNS nomākta CAIX ekspresija. Iegūtie rezultāti parādīja, ka CAIX ietekme uz hipoksijas atbildi transkripcijas līmenī ir salīdzinoši neliela. Tomēr katrā šūnu līnijā tika atrasti vairāki gēni, kuru ekspresija ir atkarīga no CAIX. MDA-MB-231 šūnās CAIX nomākšana pilnībā bloķēja Stanniokalcīna-1 (STC1) indukciju hipoksijas apstākļos. Turklāt, šāds pat efekts tika novērts farmakoloģiski inhibējot CA ar acetazolamīdu, kas parada, ka šis regulācijas mehānisms ir saistīts ar CA enzimātisko aktivitāti. STC1 ir sekretēts glikoproteīns, kas veicina krūts vēža šūnu invazivitāti un audzēja progresiju. Šie rezultāti vismaz daļēji izskaidro to, kādēļ CAIX inhibīcija samazina invazivitāti un 3D sfēroīdu veidošanas potenciālu MDA-MB-231 šūnās, ko mēs parādījām iepriekšējos pētījumos. Ir iesākts darbs pie ortotopiska peļu krūts vēža modeļa izveides, kurā, izmantojot CRISPR/Cas9 ir izslēgta CAIX ekspresija. To paredzēts izmantot, lai pētītu CAIX ietekmi uz dažādu imūnšūnu infiltrāciju un funkcionālo aktivitāti.  Par šo tēmu ir sagatavota publikācija, kas iesniegta *Cancer Biology & Therapy* un aizstāvēts bakalaura darbs.  **A3.2. Selenofēna-kumarīna atvasinājumu MMP inhibitorās aktivitātes pārbaudes (Dr. Leončiks; BMC)**  Šūnu matriksa 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 enzimātiskās 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 sešas jaunas vielas (PPA sērija) ar augstu specifisku MMP2 un MMP14 inhibitoro aktivitāti (>30%), kā arī vairāki savienojumi ar plašu MMP izoformu inhibitoro aktivitāti (līdz 57%). 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).  **A3.3.** **Selenofēna-kumarīna atvasinājumu (MMP inhibitori) un akrilaminoskābes analogu (IDO inhibitori) bioloģiskās aktivitātes pārbaudes *in vitro* testa sistēmās.** **(Dr. Dmračeva/Dr. Veinbergs; OSI)**  Noteikta selenofēnkumarīnu atvasinājumu citotoksiskā aktivitāte uz 11 audzēju šūnu līnijām, ieskaitot MCF-7 – cilvēka krūts adenokarcinoma.  Jaunsintezētie akrilaminoskābes analogiem, ar augstu indolamīna-2,3-oksigenāzes (IDO) inhibējošo aktivitāti tika konstatēta antiproliferējoša aktivitāte attiecībā pret cilvēka firbrosarkomas (HT-1080) vēža šūnām *in vitro* un pārpotēto krūts vēža 4T1 audzēju *in vivo*.  **A3.4. Aknu vēža un hepatocelulārās karcinomas rašanās riska novēršana ar principiāli jaunu pretvīrusu terapijas pieeju palīdzību (Dr. Kozlovska; BMC)**  Šajā posma tika pētīta jaunu OSI sintezētu HBV kapsīda veidošanās inhibitora BAY 41-4109 analogu efektivitāte zīdītāju šūnās. Šajā darbā HBV kapsīdas proteīna (HBc) sintēze BHK-21 šūnās tika nodrošināta, izmantojot rekombinantu alfavīrusa replikonu. Ir pārbaudīta Bay-41-4109 un tā analogu citotoksicitāte šūnās, izvērtējot šūnu morfoloģiju un aktivitāti ar MTT testu. Tika pierādīts, ka Bay-41-4109 jauni analogi -heterildihidropirimidīni- salīdzinot ar Bay-41-4109 ir mazāk toksiski BHK-21 šūnās. Salīdzinot ar kontroles šūnām, vismazākā citotoksicitāte ir novērota V4-92 un V4-93, kas satur lipofilākus aizvietotājus 5.pozīcijā. Noteikts, ka šūnu dzīvotspēja pie 25μM inhibitoru koncentrācijas sastādīja attiecīgi 80% un 83%. Optimizētas kapsīdu un HBc noteikšanas metodes BHK-21 šūnās, pēc to infekcijas ar rekombinanto SFV1/HBc alfavīrusu: neskatoties uz ELISA metodes jūtīgumu, ar komerciālo HBeAg ELISA nevar novērtēt kapsīdu veidošanās inhibitoru devas ietekmi uz veidoto kapsīdu daudzumu šūnās; Natīvas agarozes gēla elektroforēzes un imunoblota metode ir ļoti jūtīga, tā ļauj noteikt līdz pat 10 ng HBV kapsīdu paraugā. Ar natīvas agarozes un Western blot metodēm ir parādīta BAY 41-4109 kapsīdu savākšanās inhibīcija no devas atkarīgā manierē. Salīdzinot ar oriģinālo BAY 41-4109 inhibitoru, neviens no trīs analizētājiem analogiem nav pietiekami efektīvs, lai uzrādītu būtisku HBc produkcijas samazināšanos SFV1/HBc inficētās šūnās. Inhibitors V4-93 inducē ar natīvās agarozes gēla elektroforēzes imunoblota metodi detektējamu HBc agregātu veidošanos, kuru identificēšanai un ietekmei uz vīrusa replikāciju ir nepieciešami tālāki pētījumi.  Ir sagatavota metodika hepatīta B vīrusa kapsīdas proteīna pašasociācijas (*self-assembly*) inhibitoru izvērtēšanai, daļa iegūto rezultātu iekļauti rakstā, kas publicēts *Intervirology*, kā arī prezentēti starptautiskā konferencē un atspoguļoti bakalaura darbā.  **A3.6. dsRNS molekulu aktivitātes izpēte primārās audzēju šūnu un imūnšūnu kultūrās (Dr. Pjanova; BMC)**  Šajā posmā tika vērtēta atsevišķu dsRNS inducēto citokīnu iespējamā mijiedarbība. Ar ELISA metodes palīdzību tika noteikta divu antagonistu, IL-10 un IFN-γ indukcija. Diemžēl cerēto IFN-γ produkcijas samazināšanos, pieaugot IL-10 koncentrācijai, nenovērojām. Tāpat ELISA metode tika izmantota, lai apstiprinātu augsto MIP-1β produkciju un IL-16 supresiju. MIP-1β augstā indukcija apstiprinajās, kas ir kontekstā ar dsRNS antivirālo darbību, savukārt, IL-16 supresija neapstiprinājās un varēja novērot ļoti lielas atšķirības starp indivīdiem. Darbs pie individuālo reakciju analīzes vēl turpinās. Dubultspiralizētās dsRNS ietekmes analīzei uz audzēja šūnām tika izmantotas 13 dažādas audzēju šūnu līnijas (melanomas - FM3, FM9, FM55, FM94, SkMel28, LVC5, krūts audzēji - SkBr3, MCF7, olnīcu audzējs – SKOV-3, dzemdes kakla audzējs – HeLa, aizkuņģa dziedzera audzējs – HPAF-II, kuņģa audzējs – AGS, rabdomiosarkoma – RD), un analizēta audzēju šūnu mitotiskā aktivitāte pēc to tiešas apstrādes ar dsRNS. Statistiski ticamas atšķirības tika novērotas divu šūnu līniju gadījumos (SKOV-3 un HPAF-II), tāpēc dsRNS netiešās ietekmes analīzei tika izvēlēta HPAF-II šūnu līnija, kur audzēja šūnu mitotiskā aktivitāte tika noteikta pēc to apstrādes ar limfocītiem, kas iepriekš bija kontaktā ar dsRNS. Aktivēto limfocītu ietekme uz audzēja šūnām bija atšķirīga un variēja starp donoriem, kas vēlreiz parāda, ka dsRNS ietekme ir stipri personalizēta.  Šie rezultāti ir prezentēti RSU Zinātniskajā konferencē, par tiem ir sagatavota publikācija, kas iesniegta *Immunologic Research* un aizstāvēts bakalaura darbs.  **WP4: Iegūto savienojumu testēšana *in vivo* un imunoterapijas stratēģiju preklīniskie izmēģinājumi**  **A4.2. Perspektīvāko MMP inhibitoru testēšana transplantētos peļu audzēju modeļos (Dr. Domračeva/Dr. Veinbergs; OSI)**  Angioģenēzes pētījumos *in vitro* tika izmantota cilvēka nabas saites vēnas endotēlija šūnu līnija (HUVEC-2). Kapilāru tīkla struktūras veidošanu novēroja, audzējot endotēlija šūnas uz ekstracelulāra matriksa (matrigels), izmantojot kitā aprakstīto metodi (In vitro angiogenesis assay kit, Cayman). Tika pētīta sintezēto savienojumu ietekme uz audzēju augšanu *in vivo*. Darbam *in vivo* izmantoja BD MatrigelTM Basement Membrane Matrix High Concentration (ekstracelulārais matrikss). Kā dzīvnieku modelis tika izmantotas Balb/c AnNCrl peļu mātītes.  Pētījumu rezultātā noskaidrots, kā četriem selenofēnkumarīnu atvasinājumiem piemīt izteiktās MMP inhibējošās īpašības, kaut gan šie savienojumi neparādīja izteiktu ietekmi uz angioģenēzes procesu *in vitro* un *in vivo*. Pētījumi tiks turpināti.  **A4.3. Alfavīrusu vektoru un to liposomālo savienojumu bioizpaltības izpēte un terapeitisko efektu novērtēšana peļu audzēju modeļos (Dr. Zajakina; BMC)**  Šī darba posma mērķis bija izpētīt dažādas gēnu piegādes stratēģijas peļu audzēju modeļos, izmantojot rekombinantos alfavīrusu vektorus un nevirālās gēnu piegādes sistēmas. Luciferāzes gēnu kodējošais Semliki meža vīruss (SFV/Luc vīrusa daļiņas) un šī vīrusa RNS genoma lipopleksi (SFV/Luc RNS molekula) tika izmantoti bioizplatīšanas pētījumos peļu vēža modeļos: peļu krūts vēzis (Balb/c 4T1 un TS/A) un peļu melanoma (C57BL/6B16).Šajā posmā mēs parādījām SFV/Luc vīrusa daļiņu dominējošu lokalizāciju audzējos pie optimizētas vīrusa devas un sistēmiskas vīrusa ievadīšanas (i.v. un i.p.) gan krūts vēža, gan melanomas modeļos. Interesanti, ka vīrusa devas palielināšana noved pie vīrusa plašākas izplatīšanās organismā ar maksimālo ekspresiju sirdī un plaušās. Tāpat tika izpētīts SFV RNS gēnu piegādes potenciāls. Tomēr, neskatoties uz labiem RNS transfekcijas rezultātiem ar SFV/Luc RNS un 1,3-dihidropiridīna atvasinājumu kompleksiem vēža šūnu kultūrās *in vitro*, kas nodrošināja 40-60% transfekcijas efektivitātes (FACS rezultāti), ne intravenozās, ne intratumorālās RNS/lipopleksu injekcijas nenodrošināja augstāku transgēna ekspresiju audzējos, salīdzinot ar brīvo RNS intratumorālo injekciju un vīrusa daļiņu intratumorālo un sistēmisko ievadīšanu. Mēs secinājām, ka *enhanced permeability and retention effect* nespēj nodrošināt liposomālo daļiņu intratumorālo lokalizāciju un augstāku transgēna ekspresiju. Citi faktori, tādi kā liposomālo daļiņu izmērs (vidēji 120 nm – Zetasizer Nano), daļiņu internalizācija šūnās 3D apstākļos *in vivo* (*entry*), RNS endosomāla atbrīvošanās šūnās (*RNA release*), kā arī iedzimtā imūnatbilde pret daļiņām (innate immune response), var ietekmēt piegādes efektivitāti. Vīrusu vektoru un brīvās RNS bioizplatīšanas pētījumu rezultāti ir atspoguļoti J. Vasiļevskas promocijas darbā.  Meklējot jaunas stratēģijas alfavīrusu piegādes paaugstināšanai, vienlaicīgi ar jau izteiktajām idejām par daļiņu adresēšanu (*targeting*), izmantojot audzēju adreses peptīdus (*tumor homing peptides*) un RNS stabilizēšanu ar pseidouridīna iebūvēšanu RNS molekulā, mēs pētām alfavīrusu piegādi ar magnētiskām nanodaļiņām, sorbējot vīrusus uz modificētas nanodaļiņu virsmas. Tika parādīts, ka vīrusa magnetofekcija ar dažādām modificētām magnētiskām daļiņām spēj paaugstināt infekcijas efektivitāti vēža šūnu kultūrās par 20-30 reizēm. Šie starpdisciplinārie rezultāti tika atspoguļoti publikācijā, kas iesniegta *Journal of Virology Methods.*  Izmantojot iepriekšējā posmā sintezētus alfavīrusu vektorus (A2.7.: SFV/mIFNgamma, SFV/Luc; SFV/mTNFalpha; uc), tika izpētīta dažu vektoru spēja piegādāt transgēnu peļu 4T1 modelī (mIFNgamma i.t. ekspresijas līmenis). Sākotnējie terapeitiskā potenciāla pētījumu rezultāti uzrādīja, ka mIFN-gamma kodējošais alfavīruss spēj programmēt makrofāgu polarizāciju vēža supresīvā fenotipā caur TLRs *in vitro* (vēža šūnu augšanas inhibīcijas eksperimenti). Daļa no šiem rezultātiem tika iekļauta maģistra darbā.  Vairākas projekta aktivitātes tika īstenotas ciešā sadarbībā ar ārvalstu partneriem Šveicē, Austrijā un Norvēģijā, kas deva iespēju veikt eksperimentus visaugstākajā zinātniskajā līmenī, izmantojot aparatūru, kas Latvijā nav pieejama, kā arī kalpoja par pamatu sadarbības projektu pieteikumiem tādos konkursos kā H2020-MSCA-IF-2015, ERA-NET TRANSCAN-2 un EuroNanoMed2. Turklāt OSI iegūtie rezultāti deva iespēju noslēgt komerclīgumu ar Antvērpenes Universitāti par standartvielu sintēzi pret-vēža zāļu skrīningam. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam) | 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 | Faktiski | Plānots | Faktiski | Plānots | Faktiski |
| 1000–9000\* | IZDEVUMI – KOPĀ | **889 875** | **248 338** | **188 447** | **22802** | **22802** | **7790** | **7790** | **14824** | **14824** | **21484** | **21484** | **27324** | **27324** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **613 948** | **174 738** | **123 129** | **17213** | **20729** | **6520** | **6943** | **10460** | **11368** | **12663** | **16938** | **18307** | **18298** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **270 907** | **72 604** | **64 918** | **5589** | **2073** | **1270** | **847** | **4364** | **3456** | **8821** | **2429** | **9017** | **8294** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 12 800 | 5 700 | 4 300 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2200 | Pakalpojumi | 120 691 | 30 914 | 20 488 | 2073 | 2073 | 708 | 708 | 1348 | 2000 | 1953 | 2335 | 2484 | 2826 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, med.instrumenti, lab.dzīvnieki un to uzturēšana | 20495 | 20492 | 20495 | 3516 | 0 | 562 | 139 | 3016 | 1456 | 6868 | 93 | 6533 | 5468 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **5 020** | **1 000** | **400** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2118** | **0** | **732** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilst. Līg.) | 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** | **188 447** | **32772** | **32772** | **16387** | **16387** | **10242** | **10242** | **17411** | **17411** | **17411** | **17411** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **613 948** | **174 738** | **123 129** | **22340** | **16961** | **8317** | **8134** | **6370** | **6369** | **11463** | **11461** | **9476** | **8950** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **270 907** | **72 604** | **64 918** | **10032** | **15812** | **8070** | **8253** | **3872** | **3873** | **5948** | **5950** | **7935** | **8461** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 12 800 | 5 700 | 4 300 | 1200 | 1143 | 1600 | 1026 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1500 | 0 |
| 2200 | Pakalpojumi | 120 691 | 30 914 | 20 488 | 3277 | 3277 | 1639 | 1645 | 1024 | 1024 | 2741 | 1739 | 3241 | 2105 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, med.instrumenti, lab.dzīvnieki un to uzturēšana | **19635** | **19635** | **19635** | 5555 | 11391 | 4831 | 5583 | 2848 | 2848 | 3207 | 4210 | 3194 | 6356 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **5 020** | **1 000** | **400** | **400** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

\* 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. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |  | | |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **1** |  | 1 | A1.2. (iesniegts) | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **13** | 5 | 6 | A3.4  A2.1. (labošanā)  A2.1*.,*A3.1.,A3.6.,A4.3. (iesniegtas) | | |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) |  |  |  |  | | |
| Konferences ziņojums (tēzes) | **10** | 4 | **7** | A1.2, A2.4 (4 gab), A3.4, A3.6 | | |
| 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 | A4.3 | | |
| maģistra darbu skaits | **3** |  | 3 | A2.4 (2 gab); A4.3 | | |
| Bakalaura darbu skaits |  |  | 3 | A3.1; A3.5; A3.6 | | |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  |
| konferences |  |  |  |  | | |
| semināri |  |  | 1 | A2.4.: A.Plotnieces referāts Latvijas Farmakoloģijas biedrības 2016. gada rudens sēdē, 01.12.2016 | | |
| rīkotie semināri | **4** | 1 | 1 | VPP Onkoloģijas bloka seminārs, 10.11.2016 | | |
| populārzinātniskas publikācijas/pasākumi |  | 1 | 1 | Dalība Zinātnieku nakts pasākumā BMC (30.09.2016.) | | |
| izstādes |  |  |  |  | | |
| video |  |  | 1 | [*https://www.youtube.com/watch?v=nRxmilpLNTI*](https://www.youtube.com/watch?v=nRxmilpLNTI) | | |
| **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 | 6000 | Līgumdarbi pret-vēža zāļu izstrādes jomā OSI | | |
| 2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits: |  |  |  |  |  |  |
| Latvijas teritorijā | **3** |  | 1 | A2.3. iesniegts | | |
| ārpus Latvijas |  |  | 1 | A3.3. PCT/IB2016/054341, saņemts pozitīvs atzinums | | |
| 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** |  |  |  |  |  |

1. **Projekta Nr. 3 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| * Iegūtie rezultāti apstiprina izvirzītās hipotēzes. * Augsti kvalificēts un pieredzējis zinātniskais personāls. * Efektīva un labi koordinēta sadarbība starp sintētiķu un bioloģiskās aktivitātes izpētes grupām. * Efektīva sadarbība ar Rīgas Austrumu Klīnisko Universitātes slimnīcu dod iespēju veikt pētījumus ar labi anotētiem klīniskajiem paraugiem. * Cieša sadarbībā ar Cīrihes Klīniskās Universitātes slimnīcas Patoloģijas centru un Cīrihes Universitāti paver iespēju veikt ļoti augsta zinātniskā līmeņa eksperimentus, izmantojot iekārtas, kādas Latvijā nav pieejamas, kā arī iegūt pieredzi un prasmes jaunu tehnoloģiju izmantošanā. * Iegūtie rezultāti, pieredze un iestrādnes veicina pētījumu attīstību. * Potenciālu bioloģiski aktīvu aģentu struktūras-aktivitātes pētījumi ļauj efektīvi plānot turpmākus pētījumus, lai sasniegtu proponēto mērķi. | * Nepietiekami finanšu resursi neļauj padziļināt vai paplašināt pētījumus perspektīvajos virzienos. * Nepietiekami finanšu resursi ierobežo iespēju piesaistīt projekta īstenošanai jaunus zinātniekus un studentus. * Nepietiekami finanšu resursi ierobežo iegūt un izmantot mūsdienīgu modernu tehniku un aprīkojumu pētījumu veikšanai. * Aparatūras bojājumi, piemēram, bojāts konfokālais mikroskops un plūsmas citometrs, apgrūtina vairāku aktivitāšu īstenošanu. |
| Iespējas | Draudi |
| * Iegūtie rezultāti paver iespējas: * atklāt jaunas struktūras-aktivitātes sakarības zāļu transportformu izstrādei; * atklāt jaunas struktūras-aktivitātes sakarības pašasociējošos molekulu veidoto nanoagregātu raksturojumam un pielietojumam; * izstrādāt jaunas imunoterapijas stratēģijas, kas balstītas uz TLS veidošanās stimulāciju vai ekstracelulārās acidozes neitralizēšanu; * noskaidrot jaunas dsRNS imūnmodulējošās īpašības; * iegūtie MMP inhibēšanas dati dod plašu zinātniskās informācijas klāstu selenofēnkumarīnu darbības mehānisma noskaidrošanai; * samērā īsā laikā uzkrāt vērtīgu zinātnisku informāciju par struktūras-aktivitātes sakarībām jaunu IDO inhibitoru jomā. * Sadarbība ar augstskolām, tai skaitā Eiropas valstu universitātēm, paver iespēju piesaistīt izcilus studentus kvalifikācijas darbu izstrādei. * Iegūtie rezultāti un iespējas tos prezentēt starptautiskajā zinātniskajā sabiedrībā paver iespējas jaunu starptautisku kontaktu dibināšanai, perspektīvas zinātniskajai sadarbībai nākotnē. | * Finansējuma samazināšana apdraud plānoto pētījumu veikšanu pilnā apmērā, samazina iespējas rezultātu aprobācijai. |

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

|  |
| --- |
| Noraidīto publikāciju īpatsvars žurnālos ar augstu IF vēža izpētes jomā ir liels, tādēļ vairākus rakstus var nākties rediģēt un iesniegt atkārtoti, kas var aizkavēt rezultatīvo rādītāju sasniegšanu. Tomēr uz šo brīdi ir sagatavotas vairāk publikācijas kā sākotnēji plānots, kas palielina iespēju, ka līdz projekta īstenošanas beigām visi rezultātu rādītāji tiks sasniegti.  Aktivitātes A1.2. ietvaros iegūto rezultātu validācijai ir nepieciešama neatkarīga trīskārši negatīvā krūts vēža (TNBC) paraugu kolekcija, ko paredzēts izveidot sadarbībā ar RAKUS Patoloģijas centru. Iespējams, ka Patoloģijas centra arhīvā nebūs pieejams atbilstošs skaits TNBC parafīna bloku, tādēļ pētījumā nāksies iesaistīt jaunus pacientus, kas var nedaudz aizkavēt aktivitātes īstenošanu.  Aktivitāšu A1.2/3.1. galvenais zinātniskais risks ir tas, ka novērotā saistība starp augstu CAIX ekspresiju un samazinātu efektoro imūnšūnu infiltrāciju, ir atkarīga nevis no CAIX funkcionālās aktivitātes, bet gan atspoguļo hipoksiskas vides ietekmi, un tādēļ CAIX enzīma inhibīcija neietekmēs imūnšūnu infiltrāciju. Pašlaik tiek veikta virkne eksperimentu, lai šo jautājumu noskaidrotu. Ja tas apstiprināsies, tiks izslēgta iespēja izveidot šādu imunoterapijas stratēģiju, taču iegūtie rezultāti būs zinātniski nozīmīgi un nemazina CAIX kā terapijas mērķa nozīmi vēža šūnu migrācijas un pašatjaunošanās spējas kavēšanai.  Aktivitātes A2.1. realizācijas laikā izrādījās, ka ne visi kumarīna slāpekļa heterocikliskie atvasinājumi ir ogļskābes anhidrāzes inhibitori. Piridīna gredzenu saturošie inhibitori izrādīja CAIX un CAXII izoformu selektivitāti, bet pirazola atvasinājumi nebija aktīvi kā CA inhibitori. Turpmākajā darba attīstības gaitā pēc projekta beigām būtu nepieciešams attīstīt un optimizēt piridīna atvasinājumu efektivitāti un pārbaudīt šo savienojumu inhibējošo ietekmi uz citiem metāl atkarīgajiem enzīmiem.  Aktivitātes A2.2. realizācijas laikā izrādījās, ka līdzšinējās veiksmīgi izmantotās olefīnu aziridinēšanas metodes paplašinot izmantoto olefīnu klāstu nedod pozitīvus rezultātus. Tāpēc jau 2016. gadā tika veikti pirmie eksperimenti un tie ir plānoti arī 2017. gadā tā, lai izmainītu reakciju apstākļus un atrastu jaunas aziridīnu sintēzes metodes kā izejvielas izmantojot dabas olefīnus. Blakus projektā (Dr. B.Štrumfa iesniegtais ERAF 1.1.1.2. projekta pieteikums ) ir ieplānota alternatīva pieeja problēmas risinājumam – aziridīnu beta-arilēšanas metodes izstrāde un jaunu būvbloku izveide.  Aktivitātes A2.4. ietvaros galvenais identificētais risks ir sazarotu alkanolu apgrūtinātā reaģētspēja, salīdzinot ar to lineāriem analogiem, kā rezultātā iegūtās nekomerciālās izejvielas izmaksā dārgāk (lielāki daudzumi, zemāki iznākumi, ilgāks reakcijas laiks, nepieciešama papildus attīrīšana utt). Tāpat iegūto vielu daudzumi var izrādīties nepietiekami pilnīgam skrīningam, iegūšanai plānotais laiks īsāks, nekā reāli nepieciešamais. Lai risinātu šo problēmu, tika meklētas un lietotas mūsdienīgas sintēzes metodes, lietojot katalizatorus un attīstītas mūsdienīgas attīrīšanas metodes. Posma īstenošanas laikā apzinātie riski tika novērsti, savienojumi sintezēti. Tāpat pastāv zināms risks, ka perspektīvā jaunsintezētie savienojumi var izrādīties nepietiekami aktīvi.  Aktivitātes A3.6 galvenais risks ir krasi atšķirīgās individuālās reakcijas, kas prasa rūpīgu rezultātu izvērtēšanu un atbilstošu statistisko metožu piemeklēšanu. Risinājums varētu būt lielāks analizējamo cilvēku (paraugu) skaits, kas vienlaicīgi gan sadārdzinātu projekta realizēšanu.  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)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP > 1)**

Iesniegtās publikācijas

* + - 1. A1.2. Siliņa K\*, Soltermann A, Attar FM, Casanova R, Uckeley Z, Thut H, Simmler P, Isajevs S, Cheng P, Foukas P, Levesque M, Moch H, Linē A, van den Broek M\*. Germinal centers underlie the prognostic benefit of tertiary lymphoid structures in patients with lung squamous cell carcinoma, submitted to *Cancer Cell*.

**Zinātniskie raksti (SNIP≤1)**

Iznākušās publikācijas

1.A3.4. Pumpens P, Renhofa R, Dishlers A, Kozlovska T, Ose V, Pushko P, Tars K, Grens. E, Bachmann MF. The True Story and Advantages of RNA Phage Capsids as Nanotools. *Intervirology.* 2016 Nov 10;59(2):74-110. PubMed PMID: 27829245. (IF=1.822; SNIP=0.52) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829245>;

Rediģēšanā esošās publikācijas

* + - 1. A2.1. J. Strazdina, B. Strumfs, N. Romanchikova, P. Trapencieris. Novel aziridine-based Bruton's tyrosine kinase inhibitors, under revision in *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2016.

Iesniegtās publikācijas

1. A2.1. I. Vendina,A. Parkova, J. Chertova, Dz. Zarina, M. Katkevics, R. Zalubovskis, A. Maresca, A. Scozzafava, C. Supuran, P. Trapencieris. Bicyclic and tricyclic coumarines as carbonic anhydrase inhibitors, submitted to *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2016.
2. A3.1. Zandberga E, Pūpola D, Zayakin P, Ābols A, Trapencieris P and Linē A. Depletion of carbonic anhydrase IX abrogates hypoxia-induced overexpression of Stanniocalcin-1 in triple negative breast cancer cells, submitted to *Cancer Biology & Therapy*.
3. A3.6. Vaivode K, Mandrika L, Petrovska R, Marska I, Brūvere R, Doniņa S, Pjanova D. Double-stranded RNA effect on molecule expression and lymphocyte subpopulations in ex vivo cultivated peripheral blood mononucler cells, submitted to *Immunologic Researach*.
4. A4.3. Baiba Ķūrēna, Dace Skrastiņa, Aleksandra Vežāne and Anna Zajakina. Magnetic nano-particles for efficient cell transduction with Semliki Forest virus, submitted to *Journal of Virology Methods*.

**Patentu pieteikumi**

1. A2.5. Starptautisks patenta pieteikums PCT/IB2016/05434, P. Arsenjans, J. Vasiļjeva, I. Domračeva, I. Šestakova, Ivars Kalviņš. Antimetastatic 2H-selenopheno[3,2-h]chromenes, synthesis thereof, and methods of using same agents (saņemts pozitīvs atzinums)
2. A2.3. LR patenta pieteikums: I.Timofejeva, T.Kozlovska, A.Vežāne, G.Apsīte, V.Ose, R.Brūvere, B.Vīgante, A.Plotniece, E.Bisenieks, G.Duburs. "Jauni bioloģiski aktīvi enaminoēsteru atvasinājumi kā līdzekļi ķīmijterāpijai".

**Konferenču tēzes**

1. A1.2. Zandberga E, Orlova V, Siliņa K, Isajevs S, Sperga M and Linē A. Carbonic Anhidrase IX Contributes to the Induction of Immunosupressive Microenvironment in Triple-Negative Breast Cancer. 2nd Symposium on Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy, Athens, Greece, December 15-17, 2016 <http://hellenic-immunooncology.gr/2soio/scientific-program/tentative-program.html> (best poster prize)
2. A2.4. Plotniece A., Pajuste Kl., Rucins M., Vezane A., Timofejeva I., Petrichenko O., Vigante B., Ose V., Plotniece M., Bandere D., Gosteva M., Sobolev A., Kozlovska T., Pajuste K. Structure-activity relationships of a series of self-assembling compounds on 1,4-dihydropyridine core as delivery agents. 30th Conference of The European Colloid and Interface Society, ECIS-2016, September 4-9, 2016: Rome, Italy, 2015; P6.60; 527. <https://ecis2016.org/sites/default/files/ECIS-2016-Poster-Book-of-Abstracts.pdf>
3. A2.4. Apsite G., Vigante B., Timofejeva I., Vezane A., Kozlovska T., Plotniece A., Rucins M., Pajuste K., Sobolev A. Studies of gene delivery activity of aliphatic cationic head group containing 1,4-dihydropyridine. Book of Abstracts, 13th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies (NN16), July 5-8, 2016, Thessaloniki, Greece, 232. http://www.nanotexnology.com/2016/images/stories/food/NN16\_PROGRAM.pdf
4. A2.4. Gruebler B., Pajuste Kl., Rucins M., Plotniece M., Pajuste K., Sobolev A., Plotniece A. Studies of transesterification reactions of ethyl acetoacetate with alcohols catalysed by lipases. Program and Abstracts, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2016), July 3-6, 2016: PO032. Riga, Latvia, 2016; 69. <http://www.boschem.eu/public/BOS2016/BOS-2016_Anstract-Book_Final.pdf>
5. A2.4. Vigante B., Rucins M., Muhamadejev R., Petrova M., Pajuste K., Plotniece A., Sobolev A. Synthesis and application of 3-substituted nitrodienamines in heterocyclic annylation reaction. Program and Abstracts, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2016), July 3-6, 2016: PO135. Riga, Latvia, 2016; 172. <http://www.boschem.eu/public/BOS2016/BOS-2016_Anstract-Book_Final.pdf>
6. A3.5. Karina Spunde, Regina Renhofa, Alexeys Fjodorovs, Alexandra Vezane, Tatyana Kozlovska, Investigation of interaction of preS1-addressed virus like particles with hepatitis B virus receptor NTCP expressed in mammalian cells, Journal of Biotechnology, Volume 231, Supplement, 10 August 2016, Pages S9-S10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.05.059> IF-2,667,SNIP=0,994.
7. A3.6. Vaivode K, Brūvere R, Petrovska R, Doniņa S, Marska I, Magone S, Feldmane G, Pjanova D. Dubultspiralizēto RNS ex vivo inducētie citokīni. RSU Zinātniskā konference, 18. marts, 2016.

**Aizstāvētie pētniecības darbi**

Doktora disertācijas

1. A4.3. J. Vasiļevska: “Alfavīrusu vektori, kā gēnu piegādes līdzekļi vēža terapijai”, (20.12. 2016, LU).

Maģistra darbi

1. A2.4. Madara Jēkabsone, maģistra darbs: “Ar amīniem modificētu 1,4-dihidropiridīna atvasinājumu sintēze un īpašību pētījumi” (2016, LU, Medicīnas fakultāte)
2. A2.4. Birgit Grübler, maģistra drabs: “Synthesis and evaluation of self-assembling properties of cationic amphiphilic pyridinium derivatives bazsed on 1,4-dihydropyridine core with variation of the lipophilic part” (2016, Grācas Universitāte, Austrija)
3. A4.3. Baiba Ķūrēna, maģistra darbs: “Vēža imūnterapijas alfavīrusu vektoru izstrādāšana makrofāgu aktivācijai” (2016, LU Bioloģijas fakultāte).

Bakalaura darbi

1. A3.1. Dārta Pūpola, bakalaura darbs: „Ogļskābes anhidrāzes IX ietekme uz signālceļiem krūts vēža šūnu līnijās”, (2016, LU Bioloģijas Fakultāte).
2. A3.5. Dubova Unda Nelda, bakalaura darbs: “HBV kapsīdu savākšanās inhibīcija ar mazmolekulāriem savienojumiem”, (2016, LU Bioloģijas Fakultāte).
3. A3.6. Laima Mandrika, bakalaura darbs: “Dubultspiralizēto RNS modulējošās īpašības perifēro asiņu mononukleārās šūnās un audzēju šūnās” (2016, LU Bioloģijas Fakultāte).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 4** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 4. Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpēte Latvijas apstākļos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Mārcis Leja | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr.med.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Latvijas Universitāte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Profesors | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *Tālrunis* | | | | | | | +371 29497500 | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | |  | *E-pasts* | | | | | | | [*marcis.leja@lu.lv*](mailto: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)*

|  |
| --- |
| Projekta **mērķis** ir izstrādāt praktisku pieeju sabiedrības veselības un medicīniskiem pasākumiem, lai mazinātu kuņģa vēža izraisīto mirstību. Projekta nepieciešamību nosaka Latvijas augstā saslimstība ar kuņģa vēzi, kā arī augstā inficētība ar galveno slimības izraisītāju – *H.pylori* infekciju.  Projekta ietvaros paredzēts noskaidrot gan *H.pylori*, gan arī pirmsvēža stāvokļu (atrofija) izplatību paaugstināta riska vecuma grupas iedzīvotajiem Latvijā.  Ņemot vērā nepieciešamību *H.pylori* eradikācijas medikamentu shēmas konkrētajā valstī izvēlēties, vadoties pēc *H.pylori* rezistences rādītājiem, paredzēts pirmo reizi valstī mērķtiecīgi veikt rezistences noteikšanu visām galvenajām shēmās lietotajām antibiotikām. Vienlaikus projekta ietvaros tiek analizēta virulento *H.pylori* celmu izplatība pacientu populācijā.  Projekta ietvaros tiek analizētas shēmas, ko ģimenes ārsti un speciālisti izvēlas *H.pylori* eradikācijas terapijai un cik bieži šāda ārstēšana saistāma ar blakusparādībām; šī informācija būtiska turpmāko speciālistu un iedzīvotāju apmācības procesu plānošanai.  Visbeidzot, ņemot vērā starptautisku vadlīniju ieteikumus masveidā veikt *H.pylori* noteikšanu un eradikāciju, tiks izvērtēta šādas pieejas izmaksu efektivitāte Latvijas apstākļos.  Paredzams, ka projekta realizācija veicinās programmas kopējo mērķu sasniegšanu, stimulēs pastāvīgu sadarbību ar citām programmā iesaistītajām pētniecības grupām, kā arī vadošajām pētnieku grupām ārzemēs. |

**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 |
| 1.1.Kuņģa vēža un kontroles grupas pacientu materiāla kolekcijā iekļaut papildus vismaz 70 pacientus. | Turpinās pacientu iekļaušana kuņģa vēža un kontroles grupas pacientu grupā, 3.posmā papildus iekļaujot 82 kuņģa vēža pacientus Latvijas Onkoloģijas centrā - šiem pacientiem tika veikta detalizēta anketēšana, asins paraugu iegūšana; pacientiem, kuriem tika veikta operācija, kolekcijā iekļauts arī operāciju materiāls. (A2.1.) |
| 1.2.Veikt anketēšanu, iegūt informāciju par dzīves veidu, nodarbošanos, potenciāli kaitīgiem faktoriem papildus vismaz 300 caurmēra riska abu dzimumu iedzīvotājiem 40-64 gadu vecumā, no tiem vismaz 50% veicot asins paraugu paņemšanu. | 2016.gadā projektā populācijas pētījumā tika iekļauti 580 caurmēra riska abu dzimumu iedzīvotāji 40 – 64 gadu vecumā, no tiem vismaz 50% tika veikta asins paraugu paņemšana (Tukumā). Visiem iekļautajiem iedzīvotājiem tika veikta detalizēta anketēšana par dzīves veidu, nodarbošanos kā arī potenciāli kaitīgajiem faktoriem. (A2.2) |
| 1.3.Piedalīties vismaz 1 vietējā mēroga tēžu pieteikuma sagatavošanā saistībā ar populācijas pētījuma rezultātiem. | Turpināta datu analīzē saistībā ar populācijas pētījuma rezultātiem; sagatavoti un pieteikti 2 ziņojumi. |
| 1.4.Apkopot datus par *H.pylori* seroprevalenci 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz *H.pylori* IgG testu rezultātiem, vismaz 1200 indivīdu materiālā. | *H.pylori* seroprevalenci 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz *H.pylori* IgG testu rezultātiem, tika veikta izmantojot materiālu, kas iegūts no pavisam 1727 relatīvi veselu indivīdu iekļaušanas pētījumā. Konstatētā seroprevalence Latvijas apstākļos tika konstatēta 68.5% |
| 1.5.Apkopot datus par atrofijas izplatību 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz pepsinogēnu testu rezultātiem, vismaz 1200 indivīdu materiālā. | Atrofijas izplatība 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz pepsinogēnu testu rezultātiem, tika veikta izmantojot materiālu, kas iegūts no pavisam 1727 relatīvi veselu indivīdu iekļaušanas pētījumā. Seroprevalence bija atkarīga no pozitīvās robežvērtības noteikšanas sliekšņa (cut-off). Tā svārstījās robežās no 7.9-8.2% līdz pat 34.6%. |
| 2.Veikt *H.pylori* virulences faktoru (t.sk. CagA) analīzi papildus 150 pacientiem. | *H.pylori* multiplu virulences faktoru faktoru (proteīnu) noteikšana veikta, izmantojot *LINE* tipa test-sistēmas. Pārskata periodā izmeklējums veikts pacientu plazmā, kas iegūta no pavisam 280 pacientiem, t.sk. kuņģa vēža un kontroles grupas pacientiem. |
| 3.Veikt *H.pylori* antibakteriālās rezistences noteikšanu vismaz 50 pacientiem. | Turpināta pacientu iekļaušana un biopsiju ņemšana. Veikti 120 biopsiju uzsējumi, no tiem 85 noteikta antibakteriālā jutība pret 6 preparātiem (metronidazols, klaritromicīns, levofloksacīns, rifampīns, amoksicilīns un tetraciklīns), nosakot šo preparātu minimālo inhibējošo koncentrāciju ar E-testa metodi. Papildus iepriekš plānotajam materiāls iekļauts arī pasaules *H.pylori* genoma pētījumā, ko vada Nacionālais Vēža Institūts ASV. Uz ASV tika nosūtīti 30 kultūru materiāls. |
| 4.Noskaidrot ģimenes ārstu un speciālistu nozīmēto *H.pylori* izskaušanas terapijas kursu atbilstību starptautiskām vadlīnijām. | Apkopota informācija par ģimenes ārstu un speciālistu nozīmēto *H.pylori* eradikācijas kursiem. Ģimenes ārsti vadlīnijām atbilstošas eradikācijas shēmas bija nozīmējuši 85,8% gadījumu, bet gastroenterologi – 96,8% gadījumu. Ģimenes ārsti efektīvu *H.pylori* eradikācijas terapiju nozīmējuši 77,6% gadījumu, bet gastroenterologi – 90,0% gadījumu. |
| *5.1.H.pylori* eradikācijas reģistrā papildus iekļaut vismaz 100 pacientus. | Aptaujāti pavisam 270 pacienti pēc saņemta *H.pylo*ri eradikācijas kursa, iegūta informācija par indikācijām, speciālistu, kas nozīmējis terapiju, izmantotajām *H.pylori* noteikšanas metodēm, terapijas shēmās lietotajiem medikamentiem, blakusparādībām, kas iespējami varēja būt saistītas ar lietoto terapiju, u.c. |
| 5.2.Iesaistīt darbā ar *H.pylori* eradikācijas reģistru vismaz 1 maģistrantūras studentu. | Projekta uzdevumu realizācijā iesaistīti plānā paredzētais studentu skaits. |
| 5.3.Sagatavot vismaz 1 tēzes Latvijas mēroga konferencei saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistra datiem. | Par iegūtajiem rezultātiem tika iesniegtas tēzes - apkopotie dati ietverti un prezentēti ziņojumā saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistra datiem. |
| 6. Iesaistīt darbā ar populācijas pētījuma datu analīzi vismaz 1 maģistrantūras studentu | Projekta uzdevumu realizācijā iesaistīti plānā paredzētais studentu skaits. |
| 7.Uzsākt izmaksu – efektivitātes analīzi masveida *H.pylori* iznīdēšanas pieejai Latvijas apstākļos. | Šajā projekta posmā tika uzsākta izmaksu – efektivitātes analīze masveida *H.pylori* eradikācijas pieejai Latvijas apstākļos. Aprēķināta dažādu *H.pylori* eradikācijas kursu izmaksas (pirmās un otrās rindas terapijām, ticis veikts darbs pie skrīninga izmaksu efektivitātes). Sagatavots ziņojums. |
| 8.1.Aizstāvēt vismaz 1 promocijas darbu medicīnas doktora grāda iegūšanai saistībā ar kuņģa pirmsvēža stāvokļu endoskopisku noteikšanu. | Projekta uzdevumu realizācijā iesaistītais doktorants aizstāvēja promocijas darbu un ieguva medicīnas doktora grādu saistībā ar kuņģa pirmsvēža stāvokļu endoskopisku noteikšanu. |
| 8.2.Pabeigt FICE endoskopiskās metodes aprobāciju GASTRO kuņģa pirmsvēža stāvokļu diagnostikai | Tika pabeigta FICE endoskopiskās metodes aprobācija Gremošanas slimību centrā GASTRO kuņģa pirmsvēža stāvokļu diagnostikai. |
| 9.1.Attīstīt zinātnisko sadarbību ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta *H.pylori* infekcijas izplatība, tai skaitā savstarpējo vizīšu un pieredzes apmaiņas semināru veidā | Attīstīta zinātniskā sadarbība ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta *H.pylori* infekcijas izplatība, tai skaitā tika organizētas sasvstarpējās vizītes un pieredzes apmaiņas semināri. Attīstīta sadarbība arī ar vadošiem pasaules pētniecības centriem projekta jomā. |
| 9.2.Piedalīties vismaz 1 starptautisku tēžu pieteikuma sagatavošanā, pieteikšanā un prezentēšanā saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistra datiem. | Projekta pētījuma rezultāti ziņoti 3 starptautiskās konferencēs. |

**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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| * 1. Turpināta pacientu iekļaušana kuņģa vēža un kontroles grupas pacientu grupā, 3.posmā papildus iekļaujot 82 kuņģa vēža pacientus Latvijas Onkoloģijas centrā - šiem pacientiem tika veikta detalizēta anketēšana, asins paraugu iegūšana; pacientiem, kuriem tika veikta operācija, kolekcijā iekļauts arī operāciju materiāls. Aktivitātes ietvaros ir notikusi detalizēta morfoloģiskā materiāla analīze pacientiem ar kuņģa adenokarcinomu, veicot sadalījumu gan pēc starptautiskās klasifikācijas, gan arī pēc Lauren klasifikācijas, audzējus iedalot: intestinālā, difūzā vai jauktā tipa. Kontroles grupas pacienti bez audzējiem tiks izvērtēti pēc OLGIM klasifikācijas (I-IV stadija) vēža attīstības riska stratifikācijai. (A2.1.)   1.2. 2016.gadā projektā populācijas pētījumā tika iekļauti 580 caurmēra riska abu dzimumu iedzīvotāji 40 – 64 gadu vecumā, no tiem 50% tika veikta asins paraugu paņemšana (Tukumā). Visā projekta periodā bija paredzēts iekļaut vismaz 700 iedzīvotāju, šobrīd jau ir iekļauti 880. Turpināta pacientu datu ievade datu bāzē kā arī pacientu apsekošana pētījumā. Projekta posma īstenošanai tika izmantota standartizēta aptaujas anketa, kā rezultātā iegūta informācija, kas varētu norādīt par paaugstinātu ģimenes risku saslimšanai ar kuņģa vēzi, potenciāli ietekmējošajiem dzīves paradumiem un vides (t.sk. arī darba) faktoriem. Ņemot vērā, ka projekta 3.posmā ir iekļauta lielākā daļa pacientu šajā grupā, nākamajā gadā radot labākas iespējas nozīmīgu publikāciju veidošanā. GISTAR populācijas projekta ietvaros organizēti pavisam 2 apmācības semināri projektā iesaistītajam personālam (darbā Tukumā un Dobelē), ka arī pavisam 2 semināri ģimenes ārstiem Tukumā.  1.3. Turpināta datu analīzē saistībā ar populācijas pētījuma rezultātiem; sagatavoti un pieteikti 2 ziņojumi Latvijas Universitātes 74.zinātniskajā konferencē; prezentēti un publicēti 2 ziņojumi saistībā ar populācijas pētījuma rezultātiem.  1.4. *H.pylori* seroprevalenci 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz *H.pylori* IgG testu rezultātiem, tika veikta izmantojot materiālu, kas iegūts no pavisam 1727 relatīvi veselu indivīdu iekļaušanas pētījumā. Konstatētā seroprevalence Latvijas apstākļos tika konstatēta 68.5%  1.5. Atrofijas izplatība 40-64 gadu vecu iedzīvotāju grupā, balstoties uz pepsinogēnu testu rezultātiem tika veikta izmantojot materiālu, kas iegūts no pavisam 1727 relatīvi veselu indivīdu iekļaušanas pētījumā. Seroprevalene bija atkarīga no pozitīvās robežvērtības noteikšanas sliekšņa (*cut-off*). Tā svārstījās robežās no 7.9-8.2% līdz pat 34.6%.  2. *H.pylori* multiplu virulences faktoru faktoru (proteīnu) noteikšana veikta, izmantojot *LINE* tipa test-sistēmas. Pārskata periodā izmeklējums veikts pacientu plazmā, kas iegūta no pavisam 280 pacientiem, t.sk. kuņģa vēža un kontroles grupas pacientiem. Tādējādi, kopumā izmeklēto pacientu skaits sasniedz 430 (atbilstoši plānotajam kopumā projektā bija paredzēts iekļaut vismaz 300 pacientus). Uzsākts darbs pie rezultātu analīzes un sagatavošanas publicēšanai.  3. Turpināta pacientu iekļaušana un biopsiju ņemšana. Veikti 120 biopsiju uzsējumi, no tiem 85 noteikta antibakteriālā jutība pret 6 preparātiem (metronidazols, klaritromicīns, levofloksacīns, rifampīns, amoksicilīns un tetraciklīns), nosakot šo preparātu minimālo inhibējošo koncentrāciju ar E-testa metodi. Papildus iepriekš plānotajam materiāls iekļauts arī pasaules *H.pylori* genoma pētījumā, ko vada Nacionālais Vēža Institūts ASV. Uz ASV tika nosūtīti 30 kultūru materiāls.  4. Apkopota informācija par ģimenes ārstu un speciālistu nozīmēto *H.pylori* eradikācijas kursiem. Pētījuma rezultātā Lielākā daļa (90,2%) no ģimenes ārstu un gastroenterologu nozīmētajām *H. pylori* eradikācijas shēmām ir atbilstošas Māstrihtas IV vadlīnijām. Ģimenes ārsti Māstrihtas IV vadlīnijām atbilstošas eradikācijas shēmas nozīmējuši 85,8% gadījumu, bet gastroenterologi – 96,8% gadījumu. Ģimenes ārsti efektīvu *H. pylori* eradikācijas terapiju nozīmējuši 77,6% gadījumu, bet gastroenterologi – 90,0% gadījumu. Pirmreizējās *H.pylori* eradikācijas terapijas visbiežāk nozīmējis ģimenes ārsts, kas bija efektīvas 80,1% gadījumu. Savukārt gastroenterologu nozīmētās pirmreizējās terapijas bija sekmīgas 88,3% gadījumu.  Atkārtotas eradikācijas terapijas biežāk nozīmē gastroenterologi, no kurām 92,9% gadījumu bija sekmīgi. Savukārt ģimenes ārstu nozīmētās atkārtotās terapijas bija sekmīgas 53,1% gadījumu. Ģimenes ārstiem vajadzētu vairāk vadīties pēc vadlīnijām, nozīmējot atkārtotus eradikācijas kursus, vai šādos gadījumos nosūtīt pacientu pie gastroenterologa. Kopā *H. pylori* eradikācijas terapija bija sekmīga 82% no visiem gadījumiem. Eradikācijas efektivitāte atbilst Māstrihtas IV vadlīnijās noteiktajai vēlamajai efektivitātei.  5.1. Aptaujāti pavisam 270 pacienti pēc saņemta *H.pylo*ri eradikācijas kursa, iegūta informācija par indikācijām, speciālistu, kas nozīmējis terapiju, izmantotajām *H.pylori* noteikšanas metodēm, terapijas shēmās lietotajiem medikamentiem, blakusparādībām, kas iespējami varēja būt saistītas ar lietoto terapiju, u.c.Eiropas Helikobaktērijas reģistrā tika ievadīti papildus dati par šiem 270 pacientiem; rezultātā – iekļauto pacientu skaita ziņā Latvijai ierindojās 6.vietā **30 valstu konkurencē.** Paralēli datu ievadei starptautiskajā reģistrā informācija (arī papildus dati vietējai izmantošanai) tika ievadīti speciāli šim mērķim izstrādātajā Latvijas mēroga datu bāzē. Minētie dati tika izmantoti Latvijas Universitātes Farmācijas fakultātes maģistrantu darbos.  5.2. Darbā ar *H.pylori* eradikācijas reģistru tika iesaistīts 1 maģistrantūras students farmācijas nozarē, kas turpināja strādāt ar iepriekšējo gadu laikā iesākto *H.pylori* eradikācijas reģistru (Eiropas Helikobaktērijas reģistrs un Latvijas Helikobaktērijas reģistrs). Latvijas Universitātē sekmīgi aizstāvēts maģistra darbs.  5.3. Par iegūtajiem rezultātiem tika iesniegtas tēzes Latvijas Universitātes 74.zinātniskajā konferencē; apkopotie dati ietverti un prezentēti ziņojumā saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistra datiem. Sagatavots un publicēts 1 pārskata raksts par darba tēmu (SNIP>1) starptautiskos izdevumos.  6. Darbā ar populācijas pētījuma datu analīzi tika iesaistīta LU Farmācijas fakultātes maģistrante, kas uzsāka populācijas pētījuma datu analīzi vietējā mērogā; sekmīgi aizstāvēts maģistra darbs Latvijas Universitātē. Pētījuma rezultātā no visiem pacientiem, kas saņēma medikamentozo terapiju *H. pylori* izskaušanai, 39,6% pacientu izjuta terapijas izraisītas blaknes. Arī blakņu gadījumā ir svarīgi, lai pacients kursu turpinātu vismaz 7 dienas. No visiem pacientiem probiotikas lietoja tikai 18,7% pacientu. Probiotikas uzrāda daudzsološus rezultātus kā adjuvantu terapija *H. pylori* izskaušanā samazinot medikamentu izraisītās blakusparādības.  7. Tika uzsākta izmaksu – efektivitātes analīze masveida *H.pylori* eradikācijas pieejai Latvijas apstākļos, identificēti *H.pylori* eradikācijas scenāriji to izmaksu efektivitātes aprēķināšanai. Aprēķināta dažādu *H.pylori* eradikācijas kursu izmaksas (pirmās un otrās rindas terapijām, aprēķinātas kuņģa vēža ārstēšanas izmaksas pa saslimšanas stadijām. Pilnveidota zaudēta dzīves gada vērtības novērtēšanas metodoloģija un sagatavots ziņojums Latvijas Universitātes 74.zinātniskās konferences saistībā ar dzīves gada vērtības apmaksu *“Life year value calculation to analyze cost effectiveness of medical projects”*  *1.tabula Ārstēšanas izmaksas vienam kuņģa vēža pacientam, vadoties pēc slimības stadijas*   |  |  | | --- | --- | | Slimības stadija | Ārstēšanas izmaksas | | I stadija | 1950 Eur | | II stadija | 1970 Eur | | III stadija | 2170 Eur | | IV stadija | 970 Eur |   8.1. Ilze Kikuste aizstāvēja promocijas darbu un ieguva medicīnas doktora grādu saistībā ar kuņģa pirmsvēža stāvokļu endoskopisku noteikšanu. Darbā izmantota moderna endoskopiskā metode ar sadalīto krāsu spektru – FICE, kāda līdz šim nav izmantota Latvijā. Darba rezultātā secināts, ka metode atļauj ar augstu ticamību atpazīt augsta riska kuņģa pirmsvēža stāvokļus, tomēr mazāk izteiktu pirmsvēža stāvokļu atpazīšanā metodes precizitāte ir ierobežota. Rezultāti ir publicēti starptautiski atpazītos žurnālos, sagaidāms, ka tiem būs nozīme nākošā izdevuma Eiropas vadlīniju (MAPS) izstrādē. Darba praktisko vērtību augtu novērtējis ārvalstu recenzents – viens no vadošajiem ASV endoskopijas speciālistiem K. Monkenmuller.  8.2. Tika pabeigta FICE endoskopiskās metodes aprobācija Gremošanas slimību centrā GASTRO kuņģa pirmsvēža stāvokļu diagnostikai (šāda sistēma Latvijā tika izmantota pirmo reizi). Tādējādi aprobācija pavisam tika veikta minētajā iestādē un Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā.  9.1. Attīstīta zinātniskā sadarbība ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta *H.pylori* infekcijas izplatība, tai skaitā tika organizētas sasvstarpējās vizītes un pieredzes apmaiņas semināri (Baltkrievija, Krievija, Kazahstāna, Ungārija). Nolasītas lekcijas St.Pēterburgā, Krievijā – Vēža Skrīninga konferencē, kā arī Ungārijā – Centrāleiropas Gastroenterologu konferencē. Attīstīta sadarbība arī ar vadošiem pasaules pētniecības centriem projekta jomā, t.sk. Nacionālo Vēža institūtu (ASV), Karolinskas Universitāti (Zviedrija), kā arī Starptautisko Vēža pētniecības aģentūru (IARC).  GISTAR populācijas projekta ietvaros ar mērķi attīstīt savstarpējo zinātnisko attīstību ar valstīm, kurās ir augsts kuņģa vēža risks un augsta *H.pylori* infekcijas izplatība:  2016.gada 22.jūnijā Onkoloģijas foruma ietvaros Vēža skrīninga konferencē Pēterburgā tika ziņots par kuņģa vēža skrīninga iespējām, t.sk. par GISTAR pētījuma pieredzi. Ar foruma dalībniekiem tika apspriestas pētījuma paplašināšanas iespējas Krievijā un Kazahstānā.  2016.gada 22.jūlijā pēc Vitebskas Valsts Medicīnas universitātes rektora, prof.  Shchastniy Anatoliy Tadeushevich ielūguma Baltkrievijā viesojās prof. M.Leja. Tikšanās laikā M.Leja nodeva saimniekiem Latvijas Universitātes rektora, prof. Indriķa Muižnieka parakstītu sadarbības līgumu. Tika plānota GISTAR pilotpētījuma  veikšana Baltkrievijā. Sanāksmē piedalījās arī baltkrievu puses galvenais pētnieks prof. Sergejs Pimanovs, kā arī Latvijas konsuls Vitebskā – Uģis Skuja.  2016.gada 25. – 26.augustā Latvijas Universitātē tika organizēta starptautiskā **Kuņģa vēža prevencijas grupas tikšanās**. Tā tiek organizēta sadarbībā ar Starptautisko Vēža pētniecības aģentūru (IARC), Eiropas Helikobaktērijas un Mikrobioma pētniecības grupu (EHMSG), Vesela Kuņģa iniciatīvu (HSI), kā arī universitātēm un zinātniskajām institūcijām vairākās valstīs. Vietējie sadarbības partneri – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Gremošanas slimību centrs GASTRO un Akadēmiskā Histoloģijas laboratorija. Plānota sanāksmes dalībnieku piedalīšanās no Lietuvas, Krievijas, Baltkrievijas, Ukrainas, Kirgizstānas un Kazahstānas. Sanāksmes organizēšanu atbalsta Pasaules Veselības organizācija (PVO), Latvijas Universitāte un Sniffphone projekts (Horizon 2020 ietvaros). 2016.gada 25. augustā Latvijas Universitātes Mazajā aulā norisinājās GISTAR pētījumam veltīta starptautiska sanāksme. Sanāksmes gaitā Latvijas Universitātes pētnieki sniedza prezentācijas par Latvijā īstenoto pētījumu GISTAR, kā arī kopā ar starptautiskajiem partneriem no Krievijas, Baltkrievijas, Ukrainas, Lietuvas, Kirgizstānas un Kazahstānas pārrunāja turpmākās nākotnes sadarbības iespējas pētījuma realizēšanai arī citās valstīs. Savukārt, 26. augustā sanāksmes dalībnieki devās uz Tukuma GISTAR reģionālo centru, Akadēmisko histoloģijas laboratoriju un Gremošanas slimību centru GASTRO, lai klātienē iepazītos ar projekta īstenošanas procesu.  Pētnieku grupa piedalījās 2 vizītēs Kazahstānā, t.sk. tiekoties ar partneriem Almatā, Semejā, Astanā. Notika piedalīšanās arī Latvijas-Kazahstānas starpvaldību protokola sagatavošanā un parakstīšanas pasākumā.  **2016.gada 7. – 18.novembrim** GISTAR komanda Aigas Rūdules un Ilzes Kikustes sastāvā devās uz Kazahstānu, lai rīkotu apmācības sadarbības partneriem GISTAR pilota pētījumu realizācijai. Līdz 12. novembrim apmācības notika pilsētā Almati, Kazahas  Onkoloģijas un radioloģijas institūtā un Reģionālajā diagnostikas centrā. Savukārt no 13. novembra apmācības turpināja pilsētā Semejā, Reģionālajā onkoloģijas dispanserā.  9.2. Projekta pētījuma rezultāti ziņoti 4 starptautiskās konferencēs: ziņojumi par sakotnēji iegūtiem rezultātiem saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistru notikuši starptautiski zinātniskās konferencēs: M.Leja prezentēja Eiropas *H.pylori* reģistru Visamerikas Gastroenteroloģijas kongresa *H.pylori* sekcijā (Kartagenā, Kolumbijā). Eiropas Helikobaktērijas un Mikrobioma darba grupā tika prezentēts viens stenda ziņojums (M.Leja). Kā arī vēl 1 ziņojums saistībā ar *H.pylori* eradikācijas reģistru tika prezentēts DDW (Digestive Disease Week) konferencē, iekļaujot arī mūsu datus. Bez tam saistībā ar populācijas pētījuma datiem tika prezentēti 9 stenda ziņojumi EHMSG konferencē Magdeburgā, Vācijā.  Attīstīta intensīva sadarbība ar starptautiskiem partneriem (Karolinska institūtu Zviedrijā, Nacionālo Vēža institūtu ASV, Starptautisko Vēža Izpētes aģentūru (IARC), TECHNION Universitāti Izraēlā, u.c.). Attīstīta sadarbība ar komersantiem – Rīgas Austrumu klīnisko universitātes slimnīcu, Gremošanas slimību centru GASTRO, Akadēmisko histoloģijas laboratoriju.Attīstīta sadarbība ar pašvaldībām, t.sk. Dobeles un Tukuma. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.posma īstenošanu) | Projekts Nr. 4 | |
| Plānots | Faktiski |
| 1000–9000\* | IZDEVUMI – KOPĀ | | **133 875** | **33 400** | **25 345** | **25 345** | **25 345,00** |
| **1000** | **Atlīdzība** | | **80 112** | **26 791** | **10 975** | **10 975** | **10 572,37** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200+2300) | | **53 763** | **6 609** | **14 370** | **14 370** | **18 394,09** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | | 4 000 | 2 000 | 4 500 | 4 500 | 5 552,69 |
| 2200 | Pakalpojumi | | 17 187 | 3 440 | 4 535 | 4 535 | 3 060,37 |
| 2300 | Krājumi. materiāli. energoresursi. preces. medicīniskās ierīces. medicīniskie instrumenti. | | 32 576 | 1 169 | 5 335 | 5 335 | 6 159,57 |
| **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. | 2016. g. | | Piezīmes |
| Plānots | Faktisks |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **1** |  | *1* |  |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **3** | 1 | *0* | *1 – raksts pagājušajā gadā* |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) | **1** |  |  |  |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | **7** | 2 | *15* |  |
| 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 | **1** | 1 | 1 |  | |
| maģistra darbu skaits | **4** |  | 2 |  | |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  | |
| konferences | **8** | 2 | 15 |  |
| semināri | **4** | 1 | 3 |  | |
| rīkotie semināri | **4** | 1 | 7 | *Semināros veikti 11 ziņojumi* |
| populārzinātniskas publikācijas | **3** | 1 | 2 |  |
| 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 |  |  | *34000* | *Tukuma pašvaldība GISTAR centru izveidošanai* | |
| 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** |  | *1* | *Augstas izšķirtspējas endoskopiju tehnoloģija kuņģa pirmsvēža stāvokļunoteikšanai FICE* | |
| 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** | 45 000 | *45000* | *Horizon 2020 projekts Sniffphone.* | |
| Bāzes un snieguma finansējums |  |  | *37 000* | *LU Bāzes un snieguma finansējums* | |

\* Norāda pēc programmas īstenošanas.

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

1. **Projekta Nr. 4 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| Pētnieku grupai pastāv laba un stabila pieredze ļaundabīgo saslimšanu prevencijas pētījumos, jo īpaši saistībā ar kuņģa vēzi  Laba pētnieku grupas atpazīstamība gan Latvijā, gan starptautiski  Ilgstošā pieredze kuņģa vēža pētījumos ir ļāvusi attīstīt spēcīgu daudznozaru pētnieku komandu.  Latvijas Universitāte pastāv Stratēģiskās sadarbības līgums ar Rīgas Austrumu klīnisko universitātes slimnīcu, kurā koncentrēta lielākā pacientu plūsma valstī ar kuņģa ļaundabīgajām saslimšanām.  Pētnieku komandai pastāv plaša starptautiska sadarbība ar vadošajām pētniecības organizācijām visā pasaulē.  Laba pieredze sadarbībā ar pašvaldībām | Biomedicine 2014-2017 nodrošina tikai proporcionāli nelielu daļu no nepieciešamā finansējuma plašu populācija pētījumu veikšanai, tādējādi šādu pētījumu veikšanas iespējas ir atkarīgas no citiem finansējuma avotiem |
| Iespējas | Draudi |
| Regulāra un mērķtiecīga pacientu materiāla iekļaušana atļauj veidot Eiropas mērogā unikālu materiāla krātuvi izmantošanai turpmākam pētniecības darbam.  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 |

1. **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.  *H.pylori* rezistences noteikšanas etapā: zema inficētība vai laboratoriskas problēmas izaudzēt baktēriju var radīt risku zemākam paraugu skaitam, kas pieejams jutības noteikšanai. Šajā gadījumā paredzēts palielināt izmeklējamo biopsiju skaitu (rezultātā var būt nepieciešama finansējuma pārdale par labu laboratorijas materiāliem). |

Projekta Nr. 4 vadītājs \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Mārcis Leja \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ *(paraksts un atšifrējums) (datums)*

Pētniecības organizācijas vadītājs \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Valdis Segliņš \_\_\_\_\_\_\_  *(paraksts un atšifrējums) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP > 1)**

Pieņemti publicēšanai

1. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1:3-7;

**Ziņojumi starptautiskās konferencēs**

1. S.Skrebinska, D.Santare, S.Isajevs, I.Liepniece-Karele, D.Rudzite I.Kikuste, A.Vanags, I.Tolmanis, J.Atstupens, R.Murillo, J.Y.Park, R.Herrero, I.Daugule, M.Leja. Comparative evaluation of two serological tests for detection of *H. pylori* infection in Latvian population. *Helicobacter* 2016 (p97);
2. S.Skrebinska, J.Zavoronkova, D.Santare, S.Isajevs, I.Liepniece-Karele, D.Rudzite I.Kikuste, A.Vanags, I.Tolmanis, J.Atstupens, R.Murillo, J.Y.Park, R.Herrero, I.Daugule, M.Leja. The accuracy of eia-based stool antigen test for detection of *H*. *pylori* infection a high prevalence country. *Helicbacter* 2016 (p97/98);
3. I.Grinberga – Derica, I.Daugule, A.Rudule, D.Rudzite, D.Santare, R.Murillo, J.Y.Park, R.Herrero, M.Leja. Association between H.pylori infection and dietary habit i a high prevalence population. *Helicobacter* 2016 (p105/106);
4. I.Grinberga – Derica, I.Daugule, A.Rudule, D.Rudzite, D.Santare, R.Murillo, J.Y.Park, R.Herrero, M.Leja. Association between H.pylori infection and socioeconomic factors in a Latvian population. *Helicobacter* 2016 (p107/108);
5. J.Pavlova, O.Sjomina, P.Janovic, I.Kikuste, A.Vanags, I.Tolmanis, D.Rudzite, I.Polaka, I.Kojalo, I.Liepniece-Karele, S.Isajevs, D.Santare, V.Pirags, J.Pahomova, V.Dzerve, A.Erglis, M.Leja. Dynamics of pepsinogen values in an average-risk Caucasian population within a median 3.5 year follow-up period. *Helicobacter* 2016 (p123);
6. A.Urke, P.Krike, Z.Shums, D.Rudzite, I.Polaka, A.Sivins, I.Jelovskis, S.Isajevs, I.Bogdanova, V.Boka, U.Vikmanis, G.L.Norman, M.Leja. The prevalence of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies in patients with gastric adenocarcinoma*. Helicobacter* 2016 (p130/131);
7. M.Leja, I.Zandberga, J.Y.Park, I.Polaka, S.Parshutin, A.Rudule, P.Krike, I.Lasina, I.Daugule, R.Herrero. The effectiveness of *H.pylori* eradication and frequency of adverse events within a ‘search-and-treat’ approach: GISTAR pilot study results in Latvia. *Helicobacter* 2016 (p139/140);
8. M.Leja, I.Zandberga, R.Murillo, J.Y.Park, I.Polaka, S.Parshutin, A.Rudule, P.Krike, D.Santare, I.Daugule, R.Herrero. Factors influencing participation in “search-and-treat” strategy for *H.pylori* to prevent gastric cancer: the results from the GISTAR study pilot. *Helicobacter* 2016 (p152);
9. P.Krike, Z.Shums, D.Rudzite, S.Isajevs, I.Polaka, G.L.Norman, M.Leja. The prevalence of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies in patients with gastric adenocarcinoma. *Helicobacter* 2016 (p161/162);
10. J.Zavoronkova, D.Santare, S.Isajevs, I.Liepniece-Karele, D.Rudzite, I.Kikuste, A.Vanags, I.Tolmanis, J.Atstupens, R.Murillo, J.Y.Park, R.Herrero, I.Daugule, M.Leja. *H.pylori* infection and allergy in a high prevalence population. *Helicobacter* 2016 (p164/165)
11. Petra Kriķe, Z.Shums, Dace Rudzīte, Inese Poļaka, Sergejs Isajevs, G.L.Norman, Mārcis Leja. The prevalence of anti-parietal cell and anti-intrinsic factor antibodies, pepsinogens and gastrin-17 in corpus-restricted gastritis patients. UEG Week final programme, 2016, p;
12. Olga Sjomina, Jeļivazeta Pavlova, Pāvels Janovičs, Ilze Kikuste, Aigars Vanags, Ivars Tolmanis, Dace Rudzīte, Inese Poļaka, Ilona Kojalo, Inta Liepniece-Karele, Sergejs Isajevs, Daiga Šantare, Valdis Pīrāgs, Jeļena Pahomova, Vilnis Dzērve, Andrejs Ērglis, Mārcis Leja. The yield of pepsinogen testing in a general population sample of caucasian origin. UEG Week final programme, 2016, p;
13. Anete Urķe, Petra Kriķe, Z.Shums, Dace Rudzīte, Inese Poļaka, Armands Sīviņš, Ivans Jelovskis, Sergejs Isajevs, Inga Bogdanova, Viesturs Boka, Uldis Vikmanis, G.L.Norman, Mārcis Leja. The prevalence of autoimmune gastritis in Caucasians with gastric adenocarcinoma. UEG Week final programme, 2016, p
14. McNicholl AG, Gasbarrini A, Tepes B, Bordin DS, Lerang F, Leja M, Rokkas T, Vaira D, Shvets O, Kupcinskas 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, Gisper JP. Pan-European Registry on *H.pylori* management (Hp:EuReg): Interim Analysis of First- and Second-Line treatments. *Gastronterology,* Vol 150 Issue 4, P875-S876. Published in Issue -  April 2016
15. Marcis Leja. Eiropas *H.pylori* reģistru Visamerikas Gastroenteroloģijas kongress *H.pylori* sekcija, Kartagena, Kolumbija. 11.09.2016.

**Aizstāvētie promocijas darbi**

1. Ilze Kikuste.“Kuņģa pirmsvēža stāvokļu: atrofijas un intestinālas metaplāzijas endoskopiskā diagnostika”. LU Medicīnas fakultāte

**Aizstāvētie maģistra darbi**

1. Santa Krampāne.“Ģimenes ārstu un speciālistu nozīmēto H.pylori eradikācijas shēmu salīdzinājums; to atbilstība vadlīnijām un efektivitāte”. Medicīnas fakultāte, Latvijas Universitāte
2. Indra Zandberga.“Iedzīvotāju līdzestība piedāvātai H.pylori eradikācijas terapijai un terapijas blakusparādību biežums”. Medicīnas fakultāte, Latvijas Universitāte

**Ziņojumi vietējā mēroga konferencēs (semināri)**

1. Jeļizaveta Žavoronkova, Daiga Šantare, Sergejs Isajevs, Inta Liepniece-Karele, Dace Rudzīte, Ilze Kikuste, Aigars Vanags, Ivars Tolmanis, Juris Atstupens, Raul Murillo, J.Y.Park, Rolando Herrero, Ilva Daugule, Mārcis Leja. Overview of preliminary results about the accuracy of serology and stool antigen test for detection of H.pylori infection in relation to histology. LU 74.zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2016, lpp 27/28**;**
2. Ieva Grīnberga – Dērica, Antra Bušmane, Ilva Daugule, Aiga Rūdule, Dace Rudzīte, Daiga Šantare, Raul Murillo, J.Y.Park, Rolando Herrero, Mārcis Leja. Association between Helicobacter pylori infection and socioeconomic factors in Latvian population. LU 74.zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2016, lpp 29
3. Indra Zandberga, Inese Poļaka, Petra Kriķe, Aiga Rūdule, Sergejs Paršutins, Raul Murillo, Rolando Herrero, Mārcis Leja. Factors influencing participations in “search-and-treat” startegy for H.pylori to prevent gastric cancer and other infection-related diseases. LU 74.zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2016, lpp 44
4. Kārlis Purmalis, E.Kasalis, M.Leja.“Life year value calculation to analyze cost effectiveness of medical projects” LU 74.zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2016, lpp 111
5. Mārcis Leja. Projekts Nr.4 – Kuņģa vēža izraisītās mirstības mazināšanas iespēju izpēte Latvijas apstākļos. VPP rīkotais seminārs – 10.11.2016., Rīga

**Rīkotie semināri**

1. LZA ķīmijas, bioloģijas un medicīnas zinātņu nodaļas sēde“Ļaundabīgo audzēju profilakses un skrīninga pētījumi”
   1. Mārcis Leja. “Kuņģa un zarnu vēža profilakses pētījums GISTAR – šobrīd sasniegtais un perspektīva 26.02.2016.
   2. Petra Kriķe. “Biomarķieru pētījumi kuņģa vēža riska stāvokļu identifikācijai” . 26.02.2016.
   3. Roberts Škapars. “Gaistošo marķieru pētījumi” 26.02.2016
   4. Ilze Kikuste.” Modernu endoskopisko sistēmu izmantošanas iespējas agrīnai kuņģa saslimšanu diagnostikai ” 26.02.2016.
   5. Sergejs Isajevs. „Patoloģijas iespējas pirmsvēža stāvokļu un vēža riska stratifikācijai 26.02.2016.
2. Latvijas Zinātņu Akadēmija

2.1. Mārcis Leja. “Ļaundabīgo audzēju profilakses un skrīninga pētījumi.” Latvijas Zinātņu Akadēmija, 19.01.2016.

1. Apmācības seminārs Tukuma GISTAR centra darbiniekiem

3.1. Tukuma reģionālā pētījuma centra personāla apmācības notika Rīgā no 07.03.2016. – 11.03.2016

1. Apmācības seminārs Dobeles GISTAR centra darbiniekiem

4.1. **2016.gada 16.augustā** notika apmācības topošajiem Dobeles GISTAR reģionālā centra darbiniekiem. Mācību laikā jaunā komanda tiek iepazīstināta ar pētījuma protokolu, anketu un respondentu intervēšanas specifiku, kā arī notiek laboratorijas darbu apgūšana

1. Seminārs Tukuma novada ģimenes ārstiem

5.1. Seminārs Tukuma ģimenes ārstiem – 03.02.2016 – M.Lejas ziņojums – Gastrīts.*H.pylori.* Ārsta rīcība

1. Seminārs Tukuma novada ģimenes ārstiem
   1. 07.09.2016. – M.Lejas ziņojums – Iespējas kuņģa vēža izraisītās mirstības samazināšanai. Starptautiskās vadlīnijas.
2. LU organizēts starptautisks seminārs “Kuņģa vēža prevencijas grupas tikšanās” 25.-26.augusts, 2016

7.1. Mārcis Leja. 25. – 26.augustā 2016 Latvijas Universitātē tika organizēta starptautiskā **Kuņģa vēža prevencijas grupas tikšanās.**

**Ziņojumi semināros**

1. M.Leja – mutisks ziņojums Latvijas Zinātņu Akadēmijā Gaistošo savienojumu analīze medicīnā, metabolomikas sēdē – “Gaistošo marķieru diagnostikas pētījumu principi. Pētījumi gremošanas sistēmas audzēju jomā.” 05.02.2016.
2. M.Leja – ziņojums Latvijas Universitātes Doktorantūras skolā Translācijas izpētē – “GISTAR pētījums.” 25.02.2016
3. M.Leja. Stomach cancer screening: perspectives for Europe. White Nights. Second St.Petersburg Oncology Forum, June 22, 2016 (mutisks ziņojums)

**Populārzinātniskās publikācijas**

1. Tukuma novada pašvaldība – “Tukumā uzsākts GISTAR pētījums.” Publicēts: 22.03.2016. [*http://www.tukums.lv/lv/156-zias/5691-tukum%C4%81-uzs%C4%81kts-gistar-p%C4%93t%C4%ABjums*](http://www.tukums.lv/lv/156-zias/5691-tukum%C4%81-uzs%C4%81kts-gistar-p%C4%93t%C4%ABjums)
2. Neatkarigās Tukuma Ziņas – “Tukumā sācies vēža izpētes projekts” Publicēts: 15.04.2016. [*http://www.ntz.lv/novados/tukuma-novados/tukuma-sacies-veza-izpetes-projekts/*](http://www.ntz.lv/novados/tukuma-novados/tukuma-sacies-veza-izpetes-projekts/)

**Papildus paveiktais**

LU vadībā veikta konsorcija izveide, H2020 projekta pieteikuma (I kārta) sagatavošana un pieteikšana par tēmu “Tailoring of gastric cancer prevention strategies by mass eradication of H.pylori and surveillance of precancerous lesions” (SC1-PM-10–2017: Comparing the effectiveness of existing healthcare interventions in the adult population) prioritātē.

Sagatavots un pieteikts projekta pieteikums 1. kārtā ASV DoD (Department of Defense) sistēmā “**V**olatile Marker Technology for Gastric Cancer and Precancerous Lesion Screening in Exhaled Air with a Point-of-Care Nanosensor-Based Instrument”. Pieteikums finansējumu nav ieguvis.

Papildus tam zinātniskā grupa iesniegusi 4 projektu pieteikumus ERAF 1.1.1.1. aktivitātē

Sagatavots un iesniegts (noraidīts) 1 raksts par darba tēmu: M.Leja, et al. Multicentric randomized study of *H. pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2016, Novembris

Apbalvojums **2016. gada 19. janvārī.**  Pateicoties pētījuma komandas sasniegumiem, GISTAR pētījums tika atzīts par vienu no Latvijas 2015. gada izcilākiem pētījumiem zinātnē. Pētījuma autori tika godināti ar diplomiem Latvijas Zinātņu akadēmijas svinīgā ceremonijā.

**Videorullītis par Projektu Nr.4**, Latvijas Onkoloģijas Centrā, 18.02.2016 (piedalīšanās VPP centralizēti veidotajā materiālā): Pieejams: <https://www.youtube.com/watch?v=nRxmilpLNTI>

**2016. gada 16.-17. februāris.** Starptautiskās Vēža pētniecības aģentūras vadībā Eiropas valstis apkopo informāciju par vēža skrīninga programmu gaitu un veiksmi. Lionā notikušajā sanāksmē Latvijas datus ziņoja Latvijas Universitātes pārstāvis prof. M.Leja.

**2016. gada 22. maijs.** Par GISTAR projekta progresu tika ziņots Vesela kuņģa iniciatīvas (HSI) sanāksmē San Diego, ASV.

**2016. gada 28.-29. jūnijs.** Starptautiskajā Vēža pētniecības aģentūrā (IARC) Lionā, Francijā tika organizēta sanāksme, kuras laikā tika pārrunāti GISTAR pētījuma rezultāti, plānota Datu drošības un uzraudzības padomes (DSMB) organizēšana, kā arī turpmāku starptautisku pilotpētījumu organizēšana. Par GISTAR projekta vadošo statistiķi tika nozīmēta I.Poļaka

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 5** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 5. Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Jānis Gardovskis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr. med. habil.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Rīgas Stradiņa universitāte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | profesors | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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.  Pārskata periodā tika noteikts riska alēļu biežums *RECQL* un *PALB2* gēnos, ka arī četrpadsmit zemas penetrances gēniem, kas ļaus izstrādāt algoritmu paaugstināta krūts vēža riska grupas identifikācijai. Ir noteikta saistība starp noteiktām hromosomālām aberācijām un metastātisku kolorektāla vēža pacientu bezprogresijas dzīvildzi. Paredzams pētījuma grupā iekļaut arī pacientus ar zemākām stadijām un identificēt predikatīvus marķierus terapijas efektivitātes uzlabošanai. Turpinās pētījums par krūts vēža ģenētisko heterogenitāti un terapijas rezistento vēža šūnu raksturošanu, kas ļaus labāk izvēlēties optimālo terapiju noteiktām pacientu grupām.  Izstrādāto algoritmu un identificēto marķieru izmantošana ļaus uzlabot Latvijas iedzīvotāju dzīves kvalitātiu un dzīvildzi, kas arīdzan saskan ar Biomedicīnas programmas galveno mērķi.  Notiek sadarbība PSKUS Krūts slimību centru, Onkoloģijas klīniku, Ķirurģijas klīniku, SIA Pharmidea un SIA Nukleārās medicīnas centrs. |

**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 četrpadsmit alēliskie varianti 3500 krūts vēža pacientēm un 1000 kontroles grupas veselām sievietēm. Noteikts mutāciju biežums krūts vēža pacientēm un kontroles grupai *RECQL* un *PALB2* gēnos. |
| 1. Plazmā cirkulējošu nukleīnskābju analīze metastātiska kolorektāla vēža pacientiem dažādos terapijas posmos (M. Nakazawa-Miklaševiča, Z. Daneberga, D. Kalniete, D. Bērziņa, L. Ozoliņa) | Noteikta hromosomālo aberāciju (hromotripsis) saistība ar metastātiska kolorektāla vēža pacientu dzīvildzi. |
| 1. Metastātiska kolorektāla vēža pacientu plazmas masspektrometriska analīze noteiktos terapijas posmos (G. Purkalne, Z. Daneberga M. Nakazawa-Miklaševiča, D. Kalniete, L. Ozoliņa) |
| 1. Audzēja primāro šūnu klonogēnā iegūšana un raksturošana (I. Čakstiņa, A. Irmejs, V. Pirsko, M. Priedīte, L. Kalniņa) | No pētījumā iesaistītajām pacientēm pavisam iegūtas 105 šūnu līnijas; no tām 52 ir saaudzētas nepieciešamā daudzumā un kriokonservētas, bet 53 – vēl tiek kultivētas, lai iegūtu nepieciešamo šūnu daudzumu. Vienas pacientes 17 audzēja šūnu līnijām veikta gēnu ekspresijas analīze. |

**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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Zemas penetrances alēliskie varianti ir aktuāls pētījumu objekts krūts vēža patoģenēzē. Statistiski ticamu asociāciju ar krūts vēža saslimšanu novēroja septiņiem no vienpadsmit analizētajiem variantiem. Pieci no tiem (rs9693444, rs1550623, rs13329835, rs3760982, rs7072776) uzrādīja krūts vēža saslimšanas risku palielinošu efektu, turpretī rs17356907 un rs1436904 - protektīvu efektu. Veica alēlisko variantu kombināciju analīzi, atlasot piecus variantus (rs7072776, rs3760982, rs13329835, rs1550623, rs9693444) ar statistiski ticamu, krūts vēža saslimšanas risku palielinošu efektu, ko pierādīja iepriekš veiktajā gadījuma-kontroles analīzē. Sievietes gan no pacienšu, gan kontroles grupas klasificēja sešās kategorijās, balstoties uz iepriekš atlasīto variantu statusu un skaitu.  1. attēls. Nesēju procentuālais daudzums kontroles un pacienšu grupās dažādās kategorijas atkarībā no riska alēļu skaita.  Novēroja, ka sievietēm, kas ir vismaz trīs alēlisko variantu nesējas, ir statistiski ticami lielāks krūts vēža saslimšanas risks nekā tām, kam riska alēļu skaits ir mazāks par trīs (OR = 1,49; CI = 1,17 – 1,91; *p*-vērtība = 0,001).  Hromotripsis ir masveida hromosomu fragmentācija, kuras rezultātā notiek šūnas onkotransformācija. Šī pētījuma mērķis bija novērtēt hromotripša (> 100 lūzumpunkti vienā hromosomā) saistību ar bezprogresijas perioda (PFS) ilgumu metastātiskiem kolorektāla vēža pacientiem (mKRV). Jāatzīmē, ka gandrīz identiski pārkārtojumi bija vērojami vairāku pacientu 1., 3 . un 8. hromosomā (2 att.). 52,6% audzēja paraugos, tika noteikts hromotripsis. Visbiežāk tas skar1 ., 2. un 6. hromosomu. Pozitīva korelācija tika atrasta starp hromotripsi un paaugstinātu PFS (3. att).Krūts audzējiem raksturīgi dažādu, neviendabīgu šūnu tipu apkopojumi, tāpēc labākai audzēja šūnu heterogenitātes izpratnei, nepieciešami padziļināti šo šūnu patoģenēzes pētījumi. Pārskata periodā pētījumā iesaistītas četras pacientes pirms un pēc terapijas.  Mūsu pētījumā no krūts audzēja iegūtā materiāla kultivēšanai vidējā efektivitāte ir 65,6%. No pētījumā iesaistītajām pacientēm pavisam iegūtas 105 šūnu līnijas; no tām 52 ir saaudzētas nepieciešamā daudzumā un kriokonservētas, bet 53 – vēl tiek kultivētas, lai iegūtu nepieciešamo šūnu daudzumu.  No katra punkcijas biopsijas parauga ar sekvenciālas mehāniskas un enzimātiskas šķelšanas palīdzību izolētas 32 šūnu populācijas primāro šūnu kultūru uzsēšanai. Katras frakcijas šūnas tiek kultivētas četrās atšķirīgās barotnēs, lai pēc iespējas labāk saglabātu audzējā esošo šūnu populāciju daudzveidību. Darbā izmantotās barotnes attēlotas 2. tabulā.  C:\Users\egils\Dropbox\Doktorantūra\19 pacienti\bildes\chromothripsis. fig2 chr3 tiff.tif  Attēls 2. 3. hromosomas kopiju skaita izmaiņas četru pacientu (#3, #8, #9 un #14) vēža šūnās.  C:\Users\egils\Dropbox\Doktorantūra\19 pacienti\bildes\PFS CEA11.jpg  Attēls 3. PFS korelācija CEA līmeni (A), lūzumpunktu skaitu (B) un hromotripsi (C).    1.tabula. Pētījumā iesaistīto pacienšu klīniskais un patohistoloģiskais raksturojums   |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | ***Pacientes kods*** | ***Vecums*** | ***Stadija*** | ***Patoloģiskā diagnoze*** | ***ER*** | ***PR*** | ***HER2*** | | kv10 | 56 | II A | pT2N0M0 | 100% | 90% | <10% | | kv11 | 61 | II A | pT2N0M0 | 85% |  | ++ | | kv12 | 56 | II B | pT3N0M0 | 10% |  | ++ | | ab01 | 39 | II B | pT2N1Mx | >80% | >80% | <10% |   2.tabula. Barotņu apzīmējumi un sastāvi   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Barotne | Bāzes barotne | FBS (seruma) koncentrācija (%) | Piedevas\* | | A10 | DMEM/F12 (1:1) | 10 | P/S | | A5 | DMEM/F12 (1:1) | 5 | P/S, I, HC, EGF, E2, HEPES, T, T3, Se, Ct | | D5 | DMEM/F12 (1:3) | 5 | P/S, I, HC, EGF, E2, HEPES, T, T3, Se, Ct | | R5 | RPMI1640 | 5 | P/S, I, HC, EGF, E2, T, T3, Se, Ct |   \* P/S – 1% Pen/Strep; I – insulīns; HC – hidrokortizons; EGF – epidermālais augšanas faktors; E2 – 17β‑estradiols; HEPES - (4-(2-hidroksietil)-1-piperazīnetānsulfonskābe; T – transferīns; T3 – 3,3’,5-trijod‑L‑tironīns; Se – nātrija selenīts; Ct – holeras toksīns.  Lai noskaidrotu barotņu ietekmi uz noteiktu šūnu tipu augšanu, tika veikts pētījums, izmantojot komerciāli pieejamas krūts vēža šūnu līnijas (MCF7, SkBr3 un MDA-MB-436). Pētījums risina vienu vēža pētniecībā identificētu nepilnību/trūkumu (Eccles *et al*. *Breast Cancer Res.* 2013;**15**, R92.), proti, vai krūts vēža šūnu fenotips paliks *in vitro* tāds pats kā *in vivo* un, savukārt, kā dati, kas iegūti no esošām krūts vēža šūnu līnijām varētu atbilst fizioloģiskiem procesiem (Lacroix & Leclercq *Breast Cancer Res Treat.* 2004, **83**,249.). Krūts vēža šūnu līnijas tika izvēlētas atkarībā no atbilstības molekulārās klasifikācijas tipam (Kao *et al*.. *PLoS One.* 2009;**4**,:e6146.), kur MCF7 pieder pie luminālā A tipa, SkBr3 – pie HER2 pārekspresijas tipa, bet MDA-MB-436 – bazālā, zemas klaudīna ekspresijas tipa. Visas šūnu līnijas tika kondicionētas attiecīgajās barotnēs četros pārsējumos. Dati par barotņu ietekmi uz šūnu augšanu attēlota 4A.attēlā.  FIG01FIG05  **A**  **B**  4.attēls. A.Krūts vēža šūnu līniju augšana un proliferācija A10, A5, D5 un R5 barotnēs. A – kumulatīvais populāciju dubultošanās līmenis attiecīgajā barotnē. B – šūnu populācijas ģenerācijas laiks, C – šūnu dzīvotspēja pēc subkultūru tripsinizēšanas, D – šūnu daudzums subkultūru beigās. B.  MCF7, SkBr3 un MDA-MB-436 atsevišķo ekspresijas profilu klāsterēšanas rezultāti visās barotnēs. ddCT vērtības attēlotas salīdzinājumā pret pamata barotni A10.  Krūts vēža šūnu līnijas pēc kondicionēšanas attiecīgajās barotnēs tika raksturotas ar marķiergēnu ekspresiju (4B. att.)  Visizteiktākās morfoloģiskās un gēnu ekspresijas izmaiņas bija luminālā A tipa audzēja šūnu līnijā MCF7, kur samazināta seruma daudzums, bet papildus pievienotas piedevas (1.tabula), veicināja šūnu diferenciāciju vairāk bazālā (mazāk diferencētā) virzienā. Kopumā, iegūtie rezultāti liecina, ka šūnu kultivēšanas barotņu sastāvs var ietekmēt krūts vēža šūnu līniju diferenciācijas statusu. Šīs izmaiņas ir atkarīgas no šūnu sākotnējās diferenciācijas pakāpes, proti, barotņu sastāva izmaiņu ietekme uz šūnām ar zemāku diferenciācijas pakāpi, ir ierobežotāka (mazāka).  Pacientei ab01 pirms neoadjuvantas terapijas no audzēja tika iegūtas 32 primārās šūnu kultūras. Ar reālā laika PĶR metodi visu izveidotā paneļa gēnu ekspresija (79 gēni) raksturota 17 šūnu līnijās, kas iegūtas no pacientes ab01 pirms terapijas. Tā kā bioloģiskajā materiālā bieži ir sastopami krūts stromas fibroblasti, kas spēj pāraugt citas šūnas vai nomākt to augšanu, atsauces šūnu līnija HDFa (*Human Dermal Fibroblasts*) tika izmantota kā iekšējā atsauce. Visi analīzē izmantotie paraugi tika salīdzināti pēc normalizētām delta Ct vērtībām (5A.att.).    **B**  **A**    5.attēls. A. Visu reālā laika PĶR analīzē iekļauto paraugu savstarpējās līdzības attēlojums dendrogrammā. Numuri no 1 – 17 apzīmē šūnu līnijas, iegūtas no pacientes ab01 pirms neoadjuvantas terapijas. 18 – fibroblastu atsauces šūnu līnija. B. Relatīvā gēnu ekspresija, salīdzinot ar fibroblastiem (ddCt).  Salīdzinot visu pētīto gēnu ekspresiju, kultūras 4. un 5. ir vislīdzīgākās fibroblastiem. Kultūras 6. un 7. ir vienas un tās pašas šūnu līnijas divi pārsējumi, un to tuvā līdzība liecina, ka divi secīgi pārsējumi analizēto gēnu ekspresiju (šūnu fenotipu) attiecīgajā šūnu līnijā ietekmē maz – šūnu identitāte, turpinot kultivēšanu, saglabājas. Zemāk attēlotajos grafikos iegūtās ddCt vērtības ir konkrētā gēna ekspresijas atšķirības, salīdzinot ar šī gēna ekspresiju (dCt) fibroblastos, tātad liecina par gēna relatīvo ekspresiju, salīdzinot ar tā ekspresiju fibroblastos.  Desmit šūnu līnijās imūncitofluoroķīmiski noteikta EPCAM, MUC1, VIM, ESR1, PGR, ERBB2 un KRT19 ekspresija. Šie marķieri ļauj spriest par saaudzēto šūnu kultūru identitāti – EPCAM, MUC1 un KRT19 ekspresijas pakāpe raksturo krūts epitēlija šūnu diferenciācijas pakāpi, ESR1, PGR un ERBB2 ekspresija ļauj spriest par šūnu atbilstību noteiktam krūts vēža molekulārajam tipam. Analizēto šūnu līniju dati apkopoti 4. tabulā.  Pētījuma turpinājumā tiks veiktas jau iegūto datu padziļinātākas, statistiskās analīzes, precīzāku secinājumu iegūšanai. Joprojām tiek kultivētas šūnas no pacienšu materiāla, kas iegūtas pēc neodajuvantās terapijas. Šīs iegūtās šūnu līnijas tiks raksturotas gan pēc gēnu ekspresijas profila, gan pēc proteīnu ekspresijas, rezultātā salīdzinot šūnu profilus pirms un pēc noadjuvantās terapijas un identificējot terapijas rezistentās šūnas.  Tika uzsākta starptautiska sadarbība ar diviem pētnieciskiem konsorcijiem un saņemts finansējums diviem grantiem:  i) ERA-NET TRANSCAN2 “Mutated neo-antigens in hepatocellular carcinoma” (izpilde sāksies 2017.g.);  ii) FLAG\_ERA JTC “Information Technology: The Future of Cancer Treatment” (izpilde sāksies 2017. g.).  4.tabula. Imūnfluoroķīmiski noteiktais biomarķieru statuss šūnu līnijās, kas izolētas no pacienšu biopsijas materiāla   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | ***Pac. kods*** | ***Kultūras kods*** | ***Biomarķieru krāsojuma intensitāte*** | | | | | | | ***Šūnu tips*** | | **EPCAM** | **ESR1** | **PGR** | **ERBB2** | **MUC1** | **KRT19** | **VIM** | | **kv10** | 2C0005 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | Bas? | |  | 2C0020 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | Str | |  | 2C0021 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | Lum A | |  | 2C0024 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | Bas? | |  | 2C0048 | 3 | 3 | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 | Lum A | | **kv11** | rsu0082 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | Str | | **kv12** | 2C0030 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | HER2 | |  | 2C0031 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 3 | Bas | |  | 2C0049 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | Str? | | **ab01** | 3A0110 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | Str |   *Biomarķieri: EPCAM – epitēliālo šūnu adhēzijas molekula; ESR1 – estrogēnreceptors alfa; PGR – progesterona receptors; ERBB2 – Erb-B2 receptora tirozīnkināze 2; MUC1 – ar šūnas virsmu saistītais mucīns 1; KRT19 – keratīns 19*  *Intensitātes apzīmējums: 0 – negatīvs; 1 – vājš; 2 – vidējs; 3 - stiprs*  *Šūnu tipi: Str – fibroblasti/stromas šūnas; Lum A – luminālā A tipa šūnas, HER2 – HER2 pārekspresijas tipa šūnas, Bas – bazālā tipa šūnas.* |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.posma īstenošanu) | Projekts Nr. 5 | |
| Plānots | Faktiski |
| 1000–9000\* | IZDEVUMI – KOPĀ | **551 250** | **153 837** | **116 736** | **116 736** | **116 736** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **271 033** | **75 637** | **73 692** | **73 692** | **73 501** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **280 217** | **78 200** | **43 044** | **43 044** | **43 235** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 13 000 | 5 000 | 3500 | 3500 | 1 095 |
| 2200 | Pakalpojumi | 73 126 | 21 884 | 11 673 | 11 673 | 11 720 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, medicīniskie instrumenti, laboratorijas dzīvnieki un to uzturēšana |  |  |  |  | 27 824 |
| 2500 | Budžeta iestāžu nodokļu maksājumi |  |  |  |  | 1 387 |
| **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. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |  | | |
| **Zinātniskie rezultatīvie 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** | 4 | 4 | 4 publicētas,  3 iesniegtas | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | **6** | 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 | 1 | J. Plonis, RSU , paredzēts 2017. g. janvārī | | |
| maģistra darbu skaits | **2** | 1 | 1 | M. Ustinova LU, 2016 | | |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  | |
| konferences |  |  | 1 |  | | |
| semināri |  |  |  |  |  |  | |
| rīkotie semināri | **3** | 1 | 1 |  | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **4** | 1 | 5 |  | | |
| izstādes |  |  |  |  | | |
| **Tautsaimnieciskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms: |  |  |  |  |  |  | |
| 1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai | **20 000** | 10 000 |  |  |  |  | |
| 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 zinātības |  |  |  |  |  |  | |
| 2. Programmas ietvaros pieteikto, reģistrēto un spēkā uzturēto patentu vai augu šķirņu skaits: |  |  |  |  |  |  | |
| Latvijas teritorijā | **2** | 1 |  |  |  |  | |
| 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** | 2 |  |  |  |  | |

**Projekta Nr. 5 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| Pieredzējusi multidisciplināra komanda, pieredze iepriekšējās VPP. | Neliela pieredze proteomikā. Liela personāla rotācija, īpaši saistōbā ar pētījumiem proteomikā. |
| Iespējas | Draudi |
| Attīstīt proteomikas un šūnu kultūru metodes vēža pētniecībai. | Finasiālie – vēls finansējums, sarežģīta iepirkumu procedūra. Jauno zinātnieku migrācija uz citām Eiropas laboratorijām. |

1. **Projekta Nr. 5 identificētie riski un to samazināšanas vai novēršanas pasākumi**

|  |
| --- |
| Darbu ļoti apgrūtina smagnējais un ļoti lēnais iepirkumu process, kā arī darbinieku zaudēšana nekonkurētspējīga atalgojuma dēļ. Tā piem. šogad īsu laiku (no pāris mēnešiem līdz pusgadam) nostrādāja divi mass-spektroskopijas speciālisti. Atrast jaunus ir praktiski neiespējami ierobežoto cilvēkresursu un neatbilstoša atalgojuma dēļ. |

Projekta Nr.5 vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Jānis Gardovskis \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

Zinātniskās institūcijas vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti**

1. Plonis *et al*, Survival rates of familial and sporadic prostate cancer patients. *Exp. Oncol*., 2015**, 37**, 154 - 155.

2. Plonis *et al.* The *CHEK2* del15395 is a founder mutation with-out direct effects for cancer risk in the Latvian population. BJMG, 2015, **18**, 33-36.

3. Skuja *et al.* Chromo--thripsis and progression free survival in metasta-tic colorectal cancer. *Mol. and Clinical Oncology*, *In press*.

4. Pirsko *et al.* An effect of culture media on epithelial differentiation in breast cancer cell lines MCF7, MDA-MB-436, SkBr3. *Breast Cancer: Clinical and Basic Research, In press.*

5. Kalniete *et al.*. Differently Expressed Genes Between Triple Negative Hereditary and Sporadic Breast Cancer Tissues, *Mol. and Clinical Oncology* submitted.

6. Pätzold *et al.*. Detection of genetic variants of *POLE* and *POLD1* in colorectal cancer patients. Exp. Oncol., submitted.

7. Bērziņa *et al.* Novel *APC* mutations. *Anticancer Res*., submitted.

**Konferences**

1. Ustinova *et al.* Impact of low penetrance variants on breast cancer morbidity and prognosis. European Society of Human Genetics Conference 2016, Barselona, Spānija, 2016 (stenda referāts).

**Populārzinātniskas publikācijas**

1. E. Miklaševičs. LR1, Zināmais nezināmajā. 07.01.2016. plkst.10.07.

2. Z. Daneberga. LR1, Zināmais nezināmajā. 04.04.2016. plkst.10.15.

3. E. Miklaševičs. LR1, Zināmais nezināmajā. 23..08.2016. plkst.10.07.

4. E. Miklaševičs Vēzis – “loterija”, kuras melno lozi var izvilkt ikviens. *Apollo*, 06.06.2016.

5. E. Miklaševičs. Kā rodas vēzis? Pārmantots vēzis – mīts vai draudi? *Apollo*, 18.07.2016.

**Projekts Nr. 6**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 6. 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, |  | Aigars Pētersons | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr.habil.med.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Rīgas Stradiņa universitāte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Profesors, katedras vadītājs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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 indikatorus |

**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. Turpināt pacientu rekrutēšanu projekta mērķa grupās un to dinamisku novērošanu un testēšanu : 1) Bērni ar drudzi un sistemātiskā iekaisuma atbildes sindromu/seps i (ne mazāk kā n=30,, kopējais plānotais pētniecisko testu skaits ne mazāks kā 1200);   2) Kontroles grupa – bērni ar drudzi bez sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (ne mazāk kā n=10);3) Bērnu ar jaundzimušo sepsi (ne mazāk kā 10). | * Turpinās pacientu rekrutēšanaprojekta mērķa grupās :  1. 2016.gadā iekļauti 24 pacienti ar SIRS/sepsi, 2. Pabeigta kontroles grupas iekļaušanas kritēriju sagatavošana , 3. 2016. Gadā iekļauti 8 jaundzimušo vecuma pacienti.  * 1 zinātnisks raksts Pubmed. * Sagatavotas 3 vietēja mēroga tēzes. |
| **1.2**.Turpināt neitrofīlu peroksidāzes klīniskās nozīmes pētījumu  Paplašināt retrospektīvu MPXi datubāzi no analizatora Advia 2010i, iekļaujot pacientus ar pierādītu sepsi un pacientus pēc smagām operācijām. Paplašināt datus pacientiem ar febrīlu neitropēniju, iekļaujot iekaisuma marķierus. Turpināt pētīt mieloperoksidāzes deficīta klīniskās izpausmes. Ieviest praksē mieloperoksidāzes citoķīmisku noteikšanu prospektīviem pētījumiem. | * Sagatavoti un prezentēti 2 referāti XIII Baltijas Laboratorijas medicīnas kongresā Tartū ([http://balmcongress.weebly.com](http://balmcongress.weebly.com/)). Izveidota datubāze tālākai analīzei (asins pamatskaitļi, mieloperoksidāze, CRP) no VISIEM asins testiem 2011.-2013.gg. * Iekļauti 38 slimnieki, 38 paraugi. * Tēzes un uzstāšanās**:** 1 starptautiska konference |
| **1.3.**Turpināt ar analizatora Sysmex XN-1000 noteicamu neitrofilo optisko parametru pētījumu;  Iekļaut jaunus parametrus NE-SFL, NE-WY un Mo-X. | * Tiek turpināts ar analizatora Sysmex XN-1000 noteicamo neitrofilo optisko parametru pētījums. * Apkopoti dati par plašu populāciju - analizēti32958 paraugi. |
| **1.4.** Apkopot leikocitārās formulas izmaiņu, kā arī anēmijas un trombocītu skaita izmaiņu retrospektīvas analīzes datus, pielietojot Sysmex laboratorisko analizatoru sepses, infekcijas bez SIRS un veseliem kontroles grupas pacientiem stacionētiem BKUS no 01.02.2014. 1) Absolūtā neitrofīlo skaita, nobriedušo/nenobriedušo neitrofīlu attiecības, limfocītu un eozinofīlo skaita, kā arī anēmijas un trombocītu skaita izmaiņu retrospektīva analīze pielietojot Sysmex laboratorisko analizatoru  2) Datu analīze, publikācijas sagatavošana. | * Pētījumā iekļauti 258 bērni ar infekcijām, * Pētījuma kohorta dalīta divās grupās: 1) bērni ar infekciju, bez sepses (n=75) 2) bērni ar sepsi (n=183). * Analizēti nenobriedušo granulocītu attiecības, absolūtā neitrofīlo skaita, leikocītu skaita un C reaktīvā proteīna līmeņi un noteiktas šo parametru robežvērtības bērnu ar sepsi un smagām bakteriālam infekcijām identificēšanai 258 pacientu serumā; * Iesniegti raksti**:** 1 vietēja mēroga un 1 starptautiska mēroga. |
| * 1. ADAMTS-13 izpēte.   Aktīvā domēna klonēšana, ekspresija, attīrīšana, aktivitātes pārbaude. | * 2016. gadā ADAMTS-13 aktivitāte noteikta 24 pacientiem. * Turpinās ADAMTS-13 proteāzes aktīvā domēna ekspresijas optimizācija baktēriju un raugu šūnās un rekombinantā proteīna attīrīšana. * Rekombinantā proteīna attīrīšana par ~80% no pārējiem šūnas proteīniem * Attīrītā rekombinantā proteīna sagatavošana izmantošanai aktivitātes testiem. * Izveidota analoģiska konstrukcija ADAMTS-13 aktīvā domēna ekspresijai raugā *P.pastoris*; sasniegta ~80% tīrība. * Izveidots vektors ADAMTS-13 aktīvā domēna sekrēcijai no raugu šūnām. * Izveidotas trīs stratēģijas ADAMTS-13 aktīvā domēna iegūšanai: (i) intracelulāri E.coli, (ii) intracelulāri raugos un (iii) sekretori raugos. |
| **1.6.**Turpināt datu bāzes izveidi, ADAMTS-13 aktivitātes izvērtēšanai  Datu bāzes izveide atbilstoši pētījuma protokolam. | * Izveidota datu bāze ar ADAMTS-13 aktivitātes rezultātiem 76 pacientiem, veikta statistiska datu apstrāde * Tēzes un uzstāšanās**:** 1 vietēja mēroga tēzes un 1 straptautiska mēroga tēzes |
| **2.** Turpināt bērniem sadzīvē iegūtās pneimonijas sociāli ekonomisko, epidemioloģisko, klīnisko īpatnību izpēti un standartizētu sabiedrībā iegūtas pneimonijas neatliekamās terapijas pakotnes (*bundle*) izstrādi.  Pneimonijas vadības mērinstrumenta aprobācija. | * Veikta „*bundle”*aprobācija 398 pacientiem retrospektīvi un 35 pacientiem prospektīvi. |
| **3.1**.Turpināt invazīvo *S.pneumoniae* izolātu serotipu noteikšanu  *S.pneumoniae* izolātu serotipu noteikšana hospitalizētiem bērniem. | * Rekrutēti 15 pacienti * Savākti 10 paraugi izmeklēšanai. * Tēzes:sagatavotas 1 vietēja mēroga tēzes |
| **3.2.** Cilvēka bokavīrusa (HboV) tipu epidemioloģija, patogenitāte un iespējamā asociācija ar dziļo elpceļu slimībām un akūtu gastroenterītu  Turpināt datu bāzes un biobankas izveidi, datu analīze. | * Pētījumā papildus iekļauti 30 pacienti ar dziļo elpceļu infekcijām, * Iegūti klīniskie paraugi nazofaringeāls aspirāts un asinis. * Papildus iekļauti 60 pacienti ar akūtu zarnu infekciju, * Iegūti klīniskie paraugi fēces un asinis. * Noteikts HBoV1 DNS ar PĶR pieejamos paraugos, * Veikta HBoV1 mRNS noteikšana pozitīvajos asins paraugos. * Papildus, izmantojot multiplexPĶR nazofaringeālos aspirātos un fēcēs noteiktas dažādu vīrusu koinfekcijas. * Veikta iegūto datu analīze un rezultātu apkopojums.   + Raksts: 1 starptautiska mēroga raksts   + Tēzes: 1 vietēja mēroga tēzes |
| **3.3.** Atbalstīt sekmīgi uzsākto rotavīrusa infekcijas izpētes projektu  Datu bāzes papildināšana un analīze | * Veikta pētījuma datu pārbaude un datubāzes kontrole. * Pabeigta datu analīze. * Veikta 164 paraugu serotipēšana |
| **4.** Turpināt asins paraugu molekulārbioloģisko izpēti jaundzimušo čūlaini-nekrotiskā enterokolīta gadījumos; citokīnu (IL-6, IL-9, IL-10, INFɑ, EGF) līmeņa notaikšana asins serumā 8 jaundzimušajiem ar čūlaini-nekrotisko enterokolītu ( k opā 24 paraugi – katram slimniekam 3 paraugi; kontroles grupa – 10 jaundzimušie bez iekaisīgām saslimšanām. | Turpinās pacientu rekrutēšana :   * Rekrutēti 5 jaundzimušo vecuma pacienti ar čūlaini nekrotisko enterokolītu. * Savākti 15 paraugi molekulārbioloģiskai izmeklēšanai. * Veikta datu statistiskā apstrāde un klīniskā interpretācija. * 5 pacientiem veikta intaabdominālā spiediena mērīšana. * 15 jaundzimušajiem veikta vēdera apkārtmēra mērīšana. |
| 1. Turpināt asins sēruma paraugu molekulārbioloģisku izpēti pacientiem ar ķirurģisku iekaisumu vēdera dobumā; 10 parametru (IL-1 β, IL-4,IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 [p70], IL-17, MCP-1, TNFɑ, EGF) noteikšana 30 pacientu (90 asins sēruma paraugos – 3 paraugi katram slimniekam);   Datu statistiska analīze. | Turpinās pacientu rekrutēšana :   * Rekrutēti 7 pacienti ar vēdera dobuma orgānu akūtu ķirurģisku saslimšanu. * Savākts 21 paraugs molekulārbioloģiskai izmeklēšanai. * Veikta datu statistiska apstrāde un klīniskā interpretācija. * Tēzes: sagatavotas 1 vietēja mēroga un 3 starptautiskas tēzes. * Raksts: 1 zinātnisks raksts Pubmed. |
| 6.1.Turpināt dzīvildzes analīzi jaundzimušo kohortā ar zemu dzimšanas svaru saistībā ar dažādiem riska faktoriem, raksturojot neonatālās mirstības sakarības ar mātes sociāli ekonomiskajiem faktoriem.  Sagatavot tēzes un stenda referātus dalībai vietējos un starptautiskos kongresos saistībā ar pediatriju  Raksta (I.Zīle, I.Ebela, I.Rumba-Rozenfelde. “ Survival rate and outcomes of very low birth weight infants in Latvia” ) manuskripta iesniegšanastarptautiski citējamā izdevumā  Veikt datu bāzes aktualizāciju ne tikai par ļoti zema svara jaundzimušajiem (≤1500g), bet arī par zema svara (≤2499g), kā arī veikt datu analīzi. | * Apakšprojekts 6.3. * Veikta datu analīze, izmantojot datu masīvu no Jaundzimušo reģistra (2000. – 2010.) atsevišķās apakšgrupās, kā piem. par zema svara vienaugļiem (n = 1460), kā arī papildus analizēti dati, izmantojot datu masīvu par 14 gadu periodu (2000. – 2013.) par dzīvi dzimušajiem savlaicīgās dzemdībās (37. – 42. gestācijas nedēļai) ar zemu dzimšanas svaru (≤2499g) (n = 3972) un nedzīvi dzimušo datu analīze par šo pašu laika periodu (n = 1720). * Retrospektīvā kohortas pētījumā rezultāti atspoguļoti tēzēs un publikācijā . * Irisa Zīle et al. Savlaicīgās dzemdībās dzimušo jaundzimušo ar zemu dzimšanas svaru epidemioloģiskā analīze latvijā. Mutiska prezentācija LU 74. zinātniskā konferencē, medicīnas sekcijas sēdē. 2016.g. februāris. * https://www.aslimnica.lv/sites/default/files/editor/medicinas\_sekcijas\_programma\_lu74\_2016.pdf * I.Zīle et al . Trends of Stillbirth by Gestational Age and Birth Weight in Latvia, 2000 to 2013" CIP congress, 5th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health , China, March 3-6, 2016. * Analizēti dati (n = 1720) par nedzīvi dzimušajiem (≥22. gestācijas nedēļa un dzimšanas svars ≥500g) 14 gadu periodā (2000. – 2013.). Rezultātos tika novērots statistiski ticams samazinājums nedzīvi dzimušajiem gestācijas nedēļas grupā no 32. līdz 36. nedēļai (vidēji 1,4/1000 (p<0.05). Savlaicīgo dzemdību grupā neliels samazinājums 14 gadu periodā – vidēji 0,1/1000 (p<0.05), identiski saistībā ar zemu dzimšanas svaru ≥2500g (0,1/1000; p<0,05). 6,7% (n = 115) gadījumos antenatāli jaundzimušajiem tika novērota intrauterīnā augļa augšanas aizture. * I.Zīle et al.Trends of low birth weight newborns and its risk factors among timely birth. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, abstract Book (Informa Healthcare) Volume 29, 2016 - Issue sup 1. * Datu analīzē ietverti gadījumi par dzīvi dzimušajiem savlaicīgās dzemdībās (37. – 42. gestācijas nedēļai) ar zemu dzimšanas svaru (ZDS) (≤2499g) laika periodā no 2000. līdz 2013. gadam (n = 3972). 14 gadu periodā (2000. – 2013.) tika novērots neliels statistiski ticams samazinājums jaundzimušajiem ar ZDS, kuri dzimuši savlaicīgās dzemdībās (0,2/1000; p<0,01). Analizējot atsevišķus mātes faktorus, kas varētu būt gan tieši, gan netieši saistīti ar pazeminātu dzimšanas svaru jaundzimušajiem, tika novērots samērā augsts smēķētāju īpatsvars – 24,9% (n=1168), kā arī 24,3% (n=964) novēloti (t.i. pēc 12. grūtniecības nedēļas) stājušās antenatālajā uzskaitē, savukārt 11,4% (n=453) nav saņēmušas nekāda veida aprūpi. Preeklampsija tika reģistrēta 7,3% (n=289), grūtniecības hipertensija 5,1% (n=204). |
| 6.2.Turpināt zīdaiņu mirstības no dažādiem perinatālā perioda stāvokļiem un postneonatālās mirstības struktūras cēloņspecifiskās atšķirības Baltijas un Eiropas reģionā noskaidrošanu.  Sagatavot tēzes un stenda referātus dalībai vietējos un starptautiskos kongresos saistībā ar pediatriju. | • Veikta datu analīze izmantojot datu masīvu par jaundzimušajiem (2000. – 2010.), atlasot datus par dzīvi dzimušiem vienaugļiem (n = 1460). Rezultātos atklājās, ka neonatālās mirstības risks būtiski lielāks ir gadījumos, kad jaundzimušā dzimšanas svars ir līdz 1000 g, gestācijas vecums līdz 31. gestācijas nedēļai, Apgares skalas vērtējums līdz 6 ballēm gan pirmajā, gan piektajā minūtē. Nozīmīgi riska faktori ir iedzimtās anomālijas un dažādas placentas patoloģijas. Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem iesniegts raksts "The association of perinatal care and survival rate of very low birth weight infants in Latvia" (I.Zīle, I.Ebela, I.Rumba-Rozenfelde) starptautiski citējamā žurnālā Current Pediatrics Research (13.10.2016). Patreiz notiek recenzentu ieteikto papildinājumu iestrādāšana rakstā.   * Analizēti dati par 1460 pacientiem; * Iesniegts 1 raksts starptautiski recenzējamā žurnālā . |
| **7.** Turpināt alerģisko pacientu bioķīmiskā, mikrobioloģiskā profila izpēti diagnostisko iespēju pilnveidei.  Dzīves kvalitātes pētījums. Fēču floras izmeklēšana PĶR bērniem ar alerģiskām slimībām  Fēču floras analīze pacientiem ar un bez alerģijas  Savākt un izanalizēt mātes piena paraugus veseliem zīdaiņiem | • Salīdzināta ELISA *H.pylori* fēču testa un ātrā *H.pylori* fēču testa precizitāte savāktajos fēču paraugos – rezultāti parādīti rezidentūras beigšanas darbā .  Sagatavots manuskripts par H.pylori prevalences, kā arī riska faktoru iežumu pacientiem ar alerģiju, salīdzinājumā ar kontroles grupu (manuskripts darba procesā).  • Salīdzināta ELISA H.pylori fēču testa un ātrā H.pylori fēču testa precizitāte savāktajos fēču paraugos – rezultāti parādīti rezidentūras beigšanas darbā un starptautiskas konferences tēzēs.   * starptautiskas konferences tēzēs. - 1   • Analizēti *H.pylori* eradikācijas terapijas paradumi Latvijas pacientiem - rezultāti parādīti rezidentūras beigšanas darbā. Analizēta izdalītā DNS no fēču paraugiem pacientiem ar alerģiju un kontroles grupai: noteikts fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvars fēču paraugos (izanalizēti 100 paraugos). Rezultāti atspoguļoti tēzēs starptautiskā kongresā.   * Analizēt1 100 paraugi - noteikts fakultatīvi patogēno *E.coli* īpatsvars fēču paraugos (izanalizēti 100 paraugos). * Rezultāti atspoguļoti tēzēs starptautiskā kongresā.   • Sagatavots un publicēts manuskripts par mātes piena sastāvu mātēm Latvijā recenzētā citējamā žurnālā.  • Uzsākts vākt nobrieduša mātes piena paraugus. (savākti 20 paraugi). |
| 1. Turpināt aptaukošanās pacientu datu izveidi, gastrointestinālo peptīdu analīze bērnu aptaukošanās pacientiem   Grelīna noteikšana, analizēt saistību ar citiem parametriem aptaukošanās pacientiem.  Apkopoti dati, veikta statistiskā datu apstrāde bērniem ar aptaukošanos. | • Papildus savākti paraugi grelīna noteikšanai, analizēta grelīna saistība ar *H.pylori* infekciju, augšanas faktoriem.  Turpinās asins paraugu vākšana grelīna noteikšanai (kopējais savākto paraugu skaits 120). Noteikta gan kopējā, gan acetilētā grelīna līmenis visos paraugos, kā arī analizēta grelīna saistība ar H.pylori infekciju(70 paraugos) un grelīna līmeņa korelācija ar IGF-1 (90 paraugos).  • Analizēti ar aptaukošanos saistīti riska faktori sākumskolas bērniem.  Analizēti ar aptaukošanos saistīti riska faktori sākumskolas bērniem. Rezultāti atspoguļoti tēzēs. Pētījumā tika iekļauti 456 sākumskolas skolēni .Iegūtie rezultāti liecina, ka 28,5% bērnu ir palielināts ķermeņa svars vai aptaukošanās. Rīgas un Rīgas rajona skolās ir mazāk meitenes ar aptaukošanos (3,4%), salīdzinot ar citu Latvijas novadu skolām (14,7%).   * Rezultāti atspoguļoti 1 vietēja mēroga tēzēs. |
| **9.** Projekta pētniecības rezultātu publikācija un dalība konferencē  Datu analīze, ziņojumu/publikāciju sagatavošana | * Projekta pētījumu rezultāti ziņoti sešās starptautiskās un 2 vietēja mēroga konferencēs. konferencēs. * Apakšprojektos veikta datu analīze, turpinās darbs pie publikāciju sagatavošanas. Sagatavotas 14 starptautiskaas, 9 vietēja mēroga tēzes, 5 starptautiskas publikācijas, 4 vietēja mēroga publikācijas, 1 populārzinātniska publikācija. * Turpinās darbs pie 2 promocijas darbu izstrādes. Aizstāvēts 1 promocijas darbs “Akūta vēdera dobuma iekaisuma procesu saistība ar asins citokīnu pārmaiņām bērniem” (dr. A. Zviedre).VSIA BKUS ieviesta modificēta Alvarado skala, kas ievērojami optimizē pacientu ar akūtu vēdera dobuma orgānu ķirurģisku saslimšanu diagnostikas un ārstēšanas procesu. Tādējādi tiek individualizēta šo pacientu ārstēšana, samazinot hospitalizācijas laiku, uzlabojot pacientu un viņu ģimenes dzīves kvalitāti. Pacientu un viņu ģimenes locekļu ātrāka atgriešanās ikdienas aktivitātēs un samazinātais hospitalizācijas laiks rezultējas ar ievērojamu izmaksu efektivitātes uzlabojumu valsts ekonomikā. |

**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 iespējamos 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 pārmaiņam 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) aizstāvēšana. Ir ieviesta modificētā ALVARADO skala 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 apstprināta vecāku un pacienta informēšanas un piekrišanas veidlapa, iepirkti nepieciešamie materiāli un reaktīvi pētījuma veikšanai. Par šo tēmu sagatavoti ziņojumi vietēja un starptautiska mēroga konferencēs. Turpinās 2 promocijas darbu izstrāde (doktoranti dr. A. Vīksne un dr. I. Meldere).  Apakšprojekts 6.2.  Valsts pētījuma programmas apakšprojekta Nr. 5.6.2. pētniecības virziens saistīts ar dzīvībai bīstamu infekciju izpēti bērniem, uzlabojot agrīnu slimību diagnostiku, izmantojot modernas diagnostikas metodes, izstrādājot un ieviešot jaunus rīcības algoritmus, kas piemēroti veselības aprūpes organizācijas sistēmai Latvijā. Sekmīgi norit multiplu jaunu indikatoru izpēte sepses pacientiem stacionārā , kuri varētu potenciāli tikt ieviesti klīnikā pēc pierādītas to efektivitātes, kā arī tam paralēli norit eksperimentālais darbs ADAMTS-13 proteāzes aktīvā domēna ekspresijas optimizācijas un rekombinantā proteīna attīrīšanas eksperimentā. Klīniski nozīmīga ir sadzīvē iegūto pneimoniju vadības mērinstrumenta aprobācija, cilvēka bokavīrusa (HboV) tipu epidemioloģijas, patogenitātes un iespējamās asociācijas ar dziļo elpceļu slimībām un akūtu gastroenterītu izpēte un rotavīrusu infekcijas izpēte pirms vakcinācijas un vakcinācijas uzsākšanas periodos. Īpašu uzmanību veltam iegūto rezultātu translācijai klīniskā praksē ar sekojošu ieviesto rīcības algoritmu izvērtējumu, ietekmes izpēti uz ārstu paradumiem antibakteriālās terapijas nozīmēšanā un ārstēšanas rezultātiem. Pētījuma rezultātu sekmīga publicēšana gan starptautiski citējamos izdevumos (citētas SCOPUS, WEB of SCIENCE 2 publikācijas, viena no tām- Pubmed, iesniegts publikācijai 1 raksts Pubmed datu bāzei), gan arī Open Medicine Journal (1 raksts), dalība starptautiskās konferencēs ar referātiem Spānijā, Kanādā, Vācijā, Latvijā un Latvijas zinātniskajās konferencēs, doktorantu iesaiste pētījumos (4 ), liecina par izvēlētā pētniecības virziena zinātnisko un praktisko aktualitāti bērnu veselības jomā, kas veicinājusi arī mūsu dalību Eiropas pētnieku grupās kopēju publikāciju gatavošanā (Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. Arch Dis Child. 2016 Jan;101(1):72-6. doi: 10.1136/archdischild-2015-308255. PubMed) un turpmāko sadarbību ar pētniekiem prof .Corsino Rey Galan (Oviedo Universitāte, Spānija) un prof. Matthew Goldsmith (Vašingtona universitātes, Sentluisas Bērnu slimnīca ).Minētā virziena attīstību joprojām kavē neelastīgā iepirkumu procedūra, tā rezultātā ieilgst bioloģiskā materiāla laboratorā, klīniskā un statistiskā analīze, kā arī pacientu mainīgā plūsma un veselības aprūpes organizācijas problēmas, kas saistās ar nepietiekamu nozares finansējumu.  Apakšprojekts 6.3.  Plānotie darba uzdevumi, atbilstoši izvirzītajiem mērķiem, izpildīti un sasniegti 80-90% apmērā, ņemot vērā, ka darbs tupinās pie datu analīzes dažādos griezumos un tiek analizēts plašs datu masīvs.  Turpinot analizēt jaundzimušo mirstību saistībā ar zemu dzimšanas svaru, papildus uzmanība tika pievērsta datu izpētei ne tikai priekšlaicīgi dzimušo kohortā bet arī savlaicīgās dzemdībās dzimušajiem, kā arī nedzīvi dzimušo datu analīzei. Retrospektīvā kohortas pētījumā tika analizēti dati no Jaundzimušo reģistra. 14 gadu periodā (2000.-2013.) tika novērots neliels statistiski ticams samazinājums jaundzimušajiem ar zemu dzimšanas svaru, kuri dzimuši savlaicīgās dzemdībās (0,2/1000; p<0,01). Tika novērots arī neliels samazinājums šajā pašā laika periodā nedzīvi dzimušajiem. Apskatot atsevišķus mātes riska faktorus, kas varētu būt gan tieši, gan netieši saistīti ar pazeminātu dzimšanas svaru dzīvi dzimušajiem, bija intrauterīnā augļa attīstības aizture (ORsam=29,6; p<0,001), preeklampsija (ORsam=2,1; p<0,001), hipertensija (ORsam=1,2, p<0,01), mātes smēķēšana grūtniecības laikā (ORsam=3,0; p<0,01). Jaundzimušo ar zemu dzimšanas svaru samazināšanā svarīgi veicināt grūtnieču vispārējo informētību un izglītību par antenatālās aprūpes nozīmību, kā arī smēķēšanas kaitīgo iedarbību augļa augšanā un attīstībā.  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 faktorus. 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.  Pabeigts darbs pie publikācijas (sarakste ar žurnālu un recenzentiem) starptautiski citējamā žurnālā par H.pylori prevalences izmaiņām bērniem Latvijā (Daugule I.,et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection among preschool children in Latvia. Scand J Public Health. 2016 Jun;44(4)). Secinājām, ka H.pylori prevalence bērniem Latvijā 10 gadu laikā nav būtiski mainījusies un saglabājuies augstāka kā bērniem Rietumeiropas valstīs, bet zemāka kā bērniem industriāli neattīstītās valstīs. Kā iemeslu tam varētu minēt skaidrojumu, ka H.pylori prevalence Latvijā jau bija nedaudz nokritusies līdz deviņdesmito gadu beigām (pirmais atskaites punkts), bet pēc tam palikusi nemainīga.  Veikts H.pylori ELISA un ātrā fēču testa salīdzinājums, nosakot ātrā testa precizitāti un to ietekmējošos faktorus. Secināts, ka pētītajā poplācijā ātrais H.pylori fēču antigēnu tests nav izmantojasm eradikācijas terapijas kontrolei tā zemās jutības dēļ, lai gan specifiskums bija augsts. Rezultāti atspoguļoti starptautiskas konferences prezentācijās. Papildus analizēti H.pylori eradikācijas terapijas paradumi bērniem ar kuņģa zarnu trakta simptomiem. Secināts, ka kopumā eraidkācijas paradumi atbilst starptautiskajām vadlīnijām, bet būtu vēlams vienmēr nozīmēt eradikācijas terapijas kontroli. Rezultāti atspoguļoti rezidentūras beigšanas darbā.  Pētījumā par fēču bakterioloģiskā profila salīdzinājumu, izdalītā DNS analizēta, nosakot fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvaru (EPEC, EAEC, EHEC) visos savāktajos fēču paraugos.  Fēču bakterioloģiskā profila salīdzinājums veikts arī pacientiem ar un bez alerģijas: veikta izdalītā DNS analīze, nosakot fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvaru, kā arī salīdzinot patogēno E.coli biežumu pacientiem ar un bez alerģijas, papildus tika analizēta saistība ar iespējamiem riska faktoriem kā antibiotiku lietošana un citiem faktoriem.  Iegūtie rezultāti apstiprināja preliminārajā analīzē iegūtos datus par relatīvi augsto (15%) fakultatīvi patogēno E.coli īpatsvaru veselu bērnu populācijā, turpinās dažādu faktoru analīze, kas varētu būt saistīta ar šo rādītāju (antibiotiku lietošana, iepriekšējas slimības u.c.). Papildus uzsākts darbs pie patogēno E.coli sastopamības biežumu bērniem ar gastroenterītu– sagatvots pieteikums Ētikas komitejai, saņemts komitejas pozitīvs vērtējus un uzsākta paraugu vākšana.  Apkopoti līdz šim savāktie dati dažādiem riska faktoriem pacientiem ar un bez alerģijas, sagatavota publikācij, kur analizēti faktori  Pabeigt darbs pie publikācijas par mātes piena sastāva īpatnībām mātēm Latvijā - raksts publicēts citējamā žurnālā 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.  Uzsākts vākt zīdaiņu māšu piena paraugus (lai analizētu nobrieduša mātes piena paraugu sastāvu).  Papildus savākti asins paraugi grelīna noteikšanai. Savākti kopumā 100 asins paraugi, kuros noteikts grelīna līmenis, papildus analizēta grelīna saistība ar H.pylori antivielu un dažādu hormonu līmeni. Tiek gatavotas tēzes, kā arī rezidentūras beigšanas darbs. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.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** | **129 596** | **98341** | **35332** | **35332** | **41069** | **41069** | **21940** | **21940** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **303 511** | **86 908** | **61580** | **15618** | **15097** | **33071** | **33391** | **12891** | **12890** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **140 689** | **41 688** | **36761** | **19714** | **20235** | **7998** | **7678** | **9049** | **9049** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 14 000 | 3 500 | 7232 | 5100 | 5591 | 2132 | 693 | 0 | 0 |
| 2200 - 2400 | Pakalpojumi u.c. | 45 309 | 12 788 | 16920 | 4712 | 11 469 | 3734 | 3343 | 8474 | 7056 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **5 800** | **1 000** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

\* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

1. **Projekta Nr. 6 rezultatīvie rādītāji**

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rezultatīvais rādītājs | Plānots 2014 – 2017. g. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |  | | |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **3** | 1 |  |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **4** | 2 | *2* |  | | |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) | **10** | 3 | *3* |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | **3** | 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 |  |  |  |  |
| maģistra darbu skaits | **2** |  |  |  |  |  |
| **Programmas popularizēšanas rezultatīvie rādītāji** | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  |
| konferences | **9** | 3 | 23 |  | | |
| semināri | **10** | 3 |  |  |  |  |
| rīkotie semināri | **12** | 3 | 1 | Rīkots VPP-6. projekta seminārs 2016.gada 15.novembrī. | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **14** | 1 | 1 |  | | |
| 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** | 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 zinātības |  |  |  |  |  |  |
| 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** |  |  |  |  |  |

1. **Projekta Nr. 6 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| **Stiprās puses** | **Vājās puses** |
| Turpinās 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 |

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

|  |
| --- |
| Projekta izpildes kvalitāti kavē neelastīgā iepirkumu procedūra, tā rezultātā ieilgst bioloģiskā materiāla laboratorā, klīniskā un statistiskā analīze, kā arī pacientu mainīgā plūsma un veselības aprūpes organizācijas problēmas, kas saistās ar nepietiekamu nozares finansējumu.  Tiks atkārtoti runāts ar atbildīgo intitūciju amatpersonām par šo trūkumu novēršanu. |

Projekta Nr.6 vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Aigars Pētersons \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

Zinātniskās institūcijas vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP≤1)**

Z.Nora-Krūkle, S.Rasa, A.Vilmane, S.Grāvelsiņa, M.Kālis, I.Ziemele, M.Naciute, S.Petraitiene, D.Mieliauskaite, M.Klimantaviciene, I.Girkontaine, HF. Liu, JH. Lin, YC, Lin, HC. Chan, D.Gardovska, M.Murovska. Presence of human bocavirus 1 in hospitalized children with acute respiratory tract infections in Latvia and Lithuania. Proceedings of Latvia Academy of Sciences. Section B, Vol.20 (2016), No 4 (703), pp.198-204. **Scpopus**

Līga Broka et al. Comparison of breast milk composition among lactating woman in Latvia. Proceedings of the Latvian academy of sciences. Section B, Vol. 70 (2016), No. 2 (701), pp. 47–50. <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/prolas.2016.70.issue-2/prolas-2016-0009/prolas-2016-0009.xml>

**Nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti**

* + - 1. Apaksprojekts 6.1. Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. Medicina. 2016.- (A.Zviedre, A.Engelis, P.Tretjakovs, A.Jurka, I.Zile, A.Petersons) (PubMed – indexed for MEDLINE) (in press).
      2. Apaksprojekts 6.2. Raksts iesniegts BMC Infectious Diseases. Jana Pavare, Ilze Grope, Renars Erts, Dace Gardovska "Measurement of immature granulocytes (IG) percentage to assess severe bacterial infection in Latvian children: a secondary data analysis" Pubmed
      3. Bentham Open : Changes in Serum High-Molecular-Weight Adiponectin Levels in Critically Ill Children with Systemic Inflammatory Response Syndrome Peteris Tretjakovs, Linda Rautiainena, Gita Krievina, Antra Jurka, Ilze Grope and Dace Gardovska. Open Medicine Journal, 2016, 3, 166-170.

**Konferences**

Apakšprojekts 6.1.

* + - 1. Acute uncomplicated appendicitis nonsurgical treatment in children effectiveness of simple antimicrobial combinations. 14th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Abstracts.- Tartu, May, 5-8, 2016.- P.88 (A.Viksne, E.Silina, A.Jurgele, Z.Abola, A.Zviedre, A.Engelis, A.Petersons).
      2. Akūta apendicīta ķirurģiskas un neķirurģiskas ārstēšanas rezultāti Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Rīgas Stradiņa universitāte. 2016. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes.- Lp.164 (E.Siliņa, A.Jurģele, A.Vīksne, Z.Ābola, A.Eņģelis, A.Pētersons).
      3. Klīniskās un laboratoriskās metodes akūta apendicīta un akūta mezenteriāla limfadenīta diagnostikā bērniem. Rīgas Stradiņa universitāte. 2016. gada medicīnas nozares zinātniskās konferences tēzes.- Lp.154 (A.Zviedre, A.Eņģelis, A.Pētersons).
      4. Management overview of acute appendicitis in children: a single-centre experience (2000-2015). 5th World congress of Pediatric Surgery. Abstracts.- Washington, DC, United States, October, 8-11, 2016.- 100-PA (M.Kakar, A.Engelis, A.Petersons, V.Titans, A.Zviedre).
      5. Significant diagnostic criteria to differentiate acute appendicitis from acute mesenteric lymphadenitis in children. 5th World congress of Pediatric Surgery. Abstracts.- Washington, DC, United States, October, 8-11, 2016.- 129-PA (A.Zviedre, A.Engelis, P.Tretjakovs, V.Titans, A.Petersons).
      6. The significance of the Alvarado scoring system in differentation between acute uncomplicated appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. 14th Conference of the Baltic Association of Pediatric Surgeons. Abstracts.- Tartu, May, 5-8, 2016.- P.24 (S.Ozolina, D.Suna, A.Zviedre, A.Engelis, A.Petersons).

Apaksprojekts 6.2.

Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā izmantotā sepses iekaisuma marķieru komplekta vērtējums / J.Pavāre, D.Deksne, H.Čupeca, Z.Pučuka, R.Erts, D.Gardovska, I.Grope ...[u.c.] // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 167.lpp

Smagas norises infekcijas slimību epidemioloģiskās un laboratoriskās īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētiem bērniem / A.Ņikuļenkova, A.Prokofjeva, H.Čupeca, D.Deksne, Z.Pučuka, J.Pavāre, D.Gardovska, I.Grope, M.Višņevska // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 136.lpp.

Smagi noritošu infekciju laboratoriskās īpatnības jaundzimušo periodā / K.Rasnača, I.Grope, J.Pavāre, I.Meldere, D.Gardovska ...[u.c.] // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 169.lpp.

Red cell indices and C-reactive protein in pediatric patients are closely related. Sergey Nikulshin, Dagne Gravele. Mutiska prezentācija (sk. Kongresa programmā pielikumā: Friday, May 13, afternoon session,16.40-16.50.).

Intracellular neutrophil myeloperoxidase in pediatric patients during chemotherapy. Sergey Nikulshin, Santa Kursite, Zhanna Kovalova, Iveta Tolstikova, Dagne Gravele. 3.vietu posteru konkursā (uzrakstīts mājas lapā). <http://balmcongress.weebly.com>).

Possible use of inflammatory cytokines and neutrophil myeloperoxidase index in hospitalized children with systemic inflammatory response syndrome diagnosis [Elektroniskais resurss] : [abstract] / H.Čupeca, D.Gardovska, I.Grope, Z.Pučuka, A.Nikuļenkova, K.Rasnača, D.Deksne, A.Prokofjeva, J.Pavāre ...[et al.] // 3rd World Congress on Controversies in Pediatrics (CoPedia) (Barcelona, Spain, March 31-Apr.2, 2016) [Elektroniskais resurss]. - Barcelona, 2016. - Poster No.1137. - Resurss aprakstīts 2016.g. 13.jūn. - Pieejas veids: Tīmeklis WWW.URL: <http://congressmed.com/copedia2016/posters/>

1. Ņikuļenkova: Uzstāšanas ar postera ziņojumu “ADAMTS-13 līmeņa izmaiņas bērniem ar infekciju.” 28th International Congress of Pediatrics Kanadā.
2. ADAMTS-13 koncentrācijas saistība ar klīniskajiem slimību raksturlielumiem un iznākumiem hospitalizētiem bērniem / A.Ņikuļenkova, H.Čupeca, A.Prokofjeva, G.Krieviņa, P.Tretjakovs, R.Balmaks, J.Pavāre, D.Gardovska, I.Grope ...[u.c.] // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 170.lpp.
3. Streptococcus pneumoniae epidemioloģija Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā ārstētiem bērniem ar apakšējo elpceļu infekcijām vecumā līdz 18 gadiem / A.Prokofjeva, A.Ņikuļenkova, H.Čupeca, D.Deksne, A.O.Balode, J.Pavāre, D.Gardovska, I.Grope ...[u.c.] // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 161.lpp.
4. Cilvēka bokavīrusa 1.tipa genoma secības un specifisko IgM un IgG klases antivielu sastopamība bērniem ar akūtām elpošanas ceļu slimībām / I.Ziemele, A.Vilmane, S.Rasa, Z.Nora-Krūkle, D.Gardovska, M.Murovska ...[u.c.] // 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.- 18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga, 2016. - 131.lpp.

Apakšprojekts 6.3.

* + - 1. Savlaicīgās dzemdībās dzimušo jaundzimušo ar zemu dzimšanas svaru epidemioloģiskā analīze latvijā. Mutiska prezentācija LU 74. zinātniskā konferencē, medicīnas sekcijas sēdē. 2016.g. februāris. <https://www.aslimnica.lv/sites/default/files/editor/medicinas_sekcijas_programma_lu74_2016.pdf>
      2. Irisa Zīle et al. I.Zīle et al . Trends of Stillbirth by Gestational Age and Birth Weight in Latvia, 2000 to 2013" CIP congress, 5th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health , China, March 3-6, 2016.
      3. Sarmīte Kupča, Ingrīda Rumba-Rozenfelde. Aptaukošanās izplatība sākumskolās bērniem Latvijā. Stenda referāts LU 74. zinātniskā konferencē; medicīnas sekcijas sēdē. 2016.g. Februāris. <https://www.aslimnica.lv/sites/default/files/editor/medicinas_sekcijas_programma_lu74_2016.pdf>
      4. Anastasija Kacevica et al. Helicobacter pylori fēču antigēnu testu salīdzinājums bērnu populācijā. Stenda referāts LU 74. zinātniskā konferencē; medicīnas sekcijas sēdē. 2016.g. Februāris. <https://www.aslimnica.lv/sites/default/files/editor/medicinas_sekcijas_programmalu74_2016.pdf>
      5. Daugule Ilva, et al. Prevalence of pathogenic Escherichia coli in stools from healthy children and association with previous antibacterial therapy. Global Congress of Consensus in Pediatrics/ 2016.g. <http://2016.cipediatrics.org/wp-content/uploads/2016/03/Posters.pdf>
      6. Anastasija Kacevičaet al.. Evaluation of rapid Helicobacter pylori stool antigen test in relation to EIA-based test in pediatric population. Controversies in Paediatrics. Barselona, aprīlis, 2016. <http://congressmed.com/copedia/wp-content/uploads/2016/04/copedia2016_book.pdf>
      7. Līga Broka et al. Plaša makroelementu koncentrācijas variabilitāte mātes piena paraugos Latvijas populācijā. Mutiska prezentācija LU74. zinātniskā konferencē, medicīnas sekcijas sēdē. 2016.g. februāris. <https://www.aslimnica.lv/sites/default/files/editor/medicinas_sekcijas_programma_lu74_2016.pdf>

**Populārzinātniskas publikācijas**

Apakšprojekts 6.1.

1. Akūts apendicīts pirmsskolas vecuma bērniem.- Latvijas Ārsts, 2016.- Jūnijs - jūlijs.- Lp.80-82 (A.Vīksne, A.Pētersons).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 7.** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 7. Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Modra Murovska | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr.med.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Rīgas Stradiņa universitāte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | AKMVI direktora p.i., vad. pētniece | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *Tālrunis* | | | | | |  | | 67426197; 29218082 | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | |  | *E-pasts* | | | | | |  | | *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 konsorcija palīdzību pētīt vīrusu, baktēriju un makroorganisma mijiedarbību infekcijas procesa attīstības gaitā, šīs mijiedarbības mehānismus un determinantes inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas  stratēģiju izveidei.  Projekta mērķu sasniegšana un uzdevumu izpilde gan ar virusoloģiju, gan ar bakterioloģiju saistītajos apakšprojektos notiek atbilstoši plānotajam. Projekta sekmīga izpilde pozitīvi ietekmē kopējo programmas mērķu sasniegšanu un iegūtie rezultāti tiek pielietoti HIV, C vīrushepatīta un ērču encefalīta infekciju izraisīto komplikāciju prognozēšanai, reimatoīdā artrīta, osteoartrīta un autoimūnā tireoidīta ārstēšanas modulēšanai un precizēšanai, praksē lietojamas *M. tuberculosis* monitoringa shēmas izveidei un nozokomiālā sepša uzraudzībai reanimācijas nodaļās. Lai sasniegtu projektā plānoto gala mērķi, ir jāturpina pētījumi atbilstoši plānotajam, likvidējot radušās/esošās “šaurās vietas”. |

**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.**  **7.1.1.**Veikt jaunāko audu iekaisīgo procesu indikatoru (Pro-NMP-1 un TIMP-1) noteikšanu pētījuma mērķiem klīnikā | Veikta audu iekaisīgo procesu raksturlielumu Pro-MMP-1 un TIMP-1 līmeņa noteikšana HIV, C vīrushepatīta un ērču encefalīta slimnieku asinīs, lai novērtētu fibrozes procesu attīstības iespējas minēto slimību gadījumos |
| **7.1.2**.Sākt cirkulējošā endotoksīna un interleikīna 28B laboratoriskās testēšanas metožu pielietošanu pētījuma mērķiem klīnikā | Uzsākti un apakšprojekta 5.7.1. 3. posmā turpināti cirkulējošā endotoksīna un interleikīna-28B (IL-28B) līmeņa izmaiņu pētījumi C vīrushepatīta, HIV un ērču encefalīta slimnieku asinīs, lai novērtētu zarnu mikrobiotas un IL-28B lomu RNS vīrusu izraisīto slimību patoģenēzē. |
| **7.1.3.**Pakāpeniski vākt asiņu paraugus apakšprojektā paredzētajiem pētījumiem | Apakšprojekta 5.7.1. 3. posmā turpināta asiņu paraugu kolekcijas papildināšana un to analīze visiem apakšprojektā paredzētajiem pētījumiem. |
| **Apakšprojekts 5.7.2.**  **7.2.1.**Antivielu profila analīze RA un OA pacientu grupās un kontroles grupā. RA un OA pacientu imūnā statusa raksturošana atkarībā no pielietotās terapija. | Veikta B19 specifisko antivielu profila analīze RA slimnieku un kontroles grupā. Lietojot ELISA parādīts, ka lielākajai daļai (78-90%) RA slimnieku, kā arī veselu personu atrod IgG klases antivielas pret B19 VP2 proteīnu. 55 RA slimnieku un 28 veselu personu asins plazma analizēta ar *recomLine* dotblota kitu. B19 specifiskās IgM klases antivielas nav atrastas nevienai no kontroles grupas personām. Augstāks IgM klases antivielu (bet ne IgG klases antivielu) antivielu līmenis pret VP1s un VP-2p konstatēts RA pacientiem, kuri nav saņēmuši DMARD terapiju (abos gadījumos p<0.05). |
| **7.2.2**.U79/80, U51 un U12 mRNS ekspresijas un HHV-6 vīrusu slodzes noteikšana *Struma nodosa* pacientu vairogdziedzera audu paraugos | Pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija 58 vairogdziedzera audu kDNS paraugos (29 pacienti). 17 /29 (57%) pacientiem atrasta HHV-6 U79/80 gēna ekspresija, 3/17 (17%) - HHV-6 U12 un 2/17 (12%) – HHV-6 U51+U12 gēnu ekspresija. |
| **7.2.3**.av-TG – tireoglobulīna antivielu, av-TPO – tireoīdperoksidāzes antivielu, av-TSHr – tireoīdstimulējošā hormona receptoru antivielu noteikšana *Struma nodosa* pacientu asins plazma paraugos. HHV-6 gēna U79/80 ekspresijas noteikšana pacientu ar autoimūno tireoidītu makrofāgos, HHV-6 antigēnu imūnekspresijas noteikšana Hašimoto tireoidīta pacientu vairogdziedzera audos | 29 pacientiem ar vairogdziedzera patoloģiju noteikta tireoīdspecifisko autoantivielu (anti-TSH, anti-TPO, anti-TG) klātbūtne asins plazmā, kas apstiprina sākotnējo diagnozi (autoimūns tireoidīts). Šiem pacientiem pārbaudīta HHV-6 genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no asinīm un no vairogdziedzera audiem. No 26 pacientu ar autoimūno tireoidītu perifērajām asinīm izolēti monocīti/makrofāgi un tajos pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija. |
| **7.2.4**.HHV-6 un HHV-7 infekcijas biežuma, aktivitātes fāzes un saistības ar reimatoīdā artrīta klīnisko gaitu izpēte | Veikta HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru noteikšana RA slimnieku perifērajās asinīs, sinoviālajā šķidrumā un sinoviālajos audos, izanalizēta slimības klīniskās gaitas saistība ar vīrusu infekcijas aktivitātes fāzi. HHV-6, HHV-7 un B19 pozitīvajos asiņu, sinoviālo šūnu, sinoviālo audu un kaulu DNS paraugos noteikta attiecīgo vīrusu slodze gan RA, gan OA pacientiem, izmantojot reālā laika PCR |
| **7.2.5**.B19 VP1/VP2 un CD68 (dubultkrāsošanas IH) un elektronmikroskopija OA pacientu sinoviālajos audos, B19 ekspresijas noteikšana | Veikta sinoviālo audu intīmas un subintīmas kārtas patohistoloģiskā analīze atlasot paraugus imūnhistoķīmisko reakciju veikšanai. Balstoties uz B19 PCR un 1-pakāpju imūnhistoķīmisko reakciju rezultātiem ar iekaisuma marķieriem veikta 2-pakāpju (dubultkrāsošanas IH: 2x8 paraugi) reakcija vienlaicīgi iezīmējot divus antigēnus: B19 VP1/VP2 un makrofāgu marķieri CD68. Pieradīta B19 vīrusa antigēnu klātbūtne fibroblasta tipa sinoviocītos. Atradnes prezentētas mutvārdu ziņojumos 16. Starptautiskajā parvovīrusoloģijas seminārā Ajačo (Francija, 22.06.16) un 10. Eiropas imūnās sistēmas slimību konferencē (Tulūza (Francija, 19.10.16). |
| **Apakšprojekts 5.7.3.**  **7.3.1**. *M. tuberculosis* klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze | Veikta vairāk nekā 30 *M. tuberculosis* klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze. Veikta LAM apakšlīnijas konvencionālā genotipēšana un filoģeogrāfiski pētījumi sadarbībā ar Prof. I.Mokrousovu (Krievija), kas apstiprināja Latvijā izolēto tuberkulozes paraugu ģenētisko radniecību ar Ziemeļaustrumu Eirāzijas reģiona TB izolātiem. Ir publicēts zinātnisks raksts starptautiski citējamā izdevumā (Mokrousov et al., 2016). Iegūtie dati kopā ar citiem VPP apakšprojekta 5.7.3. rezultātiem prezentēti seminārā praktizējošiem pulmonologiem (29.04.2016. RAKUS). |
| **7.3.2.**Tuberkulozes mikroepidēmiju raksturošana, paraugu tīrkultūras izolēšana, iesaistīto M.tuberculosis genotipu noteikšana | Turpināta Latvijā atrasto TB mikroepidēmiju uzraudzība. Izolētas MT tīrkultūras un DNS, kā arī veikta paraugu genotipēšana slimnieku kontaktu apstiprināšanas nolūkā pēc projekta ietvaros izstrādātās shēmas: (1) visu paraugu spoligotipēšana; (2) identisku spoligotipu paraugu IS6110 RFLP analīze. Veikta 16 mikroepidēmiju analīze, iegūtie rezultāti ir prezentēti starptautiskās konferencēs (Pole et al., 2016, Itālija, Pole et al., 2016, Varšava). |
| **7.3.3.***M. tuberculosis* DNS paraugu analīze ar NGS (jaunas paaudzes sekvenēšanas) metodi. | Veikta 7 mērķtiecīgi atlasītu LAM sublīnijas TB paraugu visa genoma sekvenēšana, analīze, rezultātu apstiprināšana ar konvencionālo sekvenēšanu. Izdarīta sinonīmo un nesinonīmo mutāciju (SNP) savstarpēja salīdzināšana. Ziņojums starptautiskā konferencē (Silamiķelis et al., 2016, Itālija) |
| **7.3.4**.*M. tuberculosis* monitoringa iespēju analīze un praksē lietojamās shēmas izveide. | Veikta konvencionālo genotipēšanas metožu (IS6110 RFLP, spoligotipēšana un MIRU-VNTR) izšķirtpējas izvērtēšana un analīze gan katrai metodei atsevišķi, gan 2 metožu kombinācijām ar nolūku izvērtēt to noderīgumu TB transmisiju izsekošanai. Rezultāti ir prezentēti konferencē (Pole et al., 2016, RSU). Veikti teorētiski aprēķini par MIRU-VNTR datu iespējamu homoplāziju. Ir publicēts zinātnisks raksts starptautiski citējamā izdevumā (Kalvisa et al, 2016). Veikta vienkāršāko genotipēšanas shēmu pārbaude TB mikroepidēmiju izsekošanā. |
| **Apakšprojekts 5.7.4.**  **7.4.1**.Tiek turpināts uzsāktais sepša reģistrs reanimācijas nodaļā un veikta analīze, kā mainījusies mirstība pēc intervences. Zinātniskas publikācijas sagatavošana | Sepša reģistrs turpina darboties. Ir apkopota informācija par 56 smaga sepša pacientiem. Patreiz kvalitāti uzlabojošas intervences nav devušas rezultātus, ko var izskaidrot ar to, ka galvenais pacientu mirstību nosakošais faktors ir stāvokļa smagums iestāšanās brīdī. |
| **7.4.2**.Turpināt ar urīna katetriem saistītu urīnceļu infekcijas uzraudzību uroloģijas nodaļā. Veikt intervenci, kas varētu uzlabot situāciju. | Urīna katetra saistītu infekciju apkopošana tika pārtraukta, jo pētījuma laikā izvirzījās citas prioritātes. Tajā vietā tika uzsākta nozokomiālā sepša uzraudzība reanimācijas nodaļā, kas tika veikta noteiktajā laika periodā, lai kombinētu informāciju par sadzīvē un slimnīcā iegūto sepsi un tādejādi raksturotu šīs slimības smagumu. |
| **7.4.3.**Veikt karbapenēmrezistento *Klebsiella pneumoniae* ģenētisko analīzi ar izolātiem, kas tiks iegūti 2016. Gada laikā Pielietot rezistences gēnu noteikšanas metodi ar in house PCR paņēmienu | 2016. gadā karbapenēmristento *Klebsiella pneumoniae* izolātu skaits bija neliels pretēji sagaidāmajam. Ar mulitplex PCR Karpabenēmu rezistences mehānismi bija AMP C un VIM1, kas ir uzskatāmi par nosacīti labvēlīgākiem uz citu Eiropas valstu fona. |

**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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |
| --- |
| **Apakšprojekts 5.7.1.**  Apakšprojekta 5.7.1. izpildes 3.posmā galvenais akcents likts uz iepriekšējā posmā aprobēto jaunāko laboratorisko metožu (Pro-MMP-1, TIMP-1, interleikīna-28B un endotoksīna) izmantošanu pētījumiem HIV, HCV un ērču encefalīta slimnieku asinīs. Līdztekus papildināta asiņu paraugu kolekcija apakšprojektā paredzētajiem pētījumiem. Tā kā visi plānotie pētījumi ir procesā un testēto paraugu daudzums pastāvīgi pieaug, iegūto rezultātu statistiskā analīze tiks veikta nākošajā izpildes posmā. Tomēr Pro -MMP-1 un TIMP-1 jau tagad iezīmējas kā potenciāli neinvazīvi iekaisuma un sekojošās fibrozes marķieri akūta un hroniska C vīrushepatīta gadījumā, vēl izteiktāka šo marķieru līmeņa izmaiņu dinamika konstatējama kombinētas HCV un HIV infekcijas gadījumā. Līdz ar to par visai interesantu kļūst jau minēto un hialuronskābes kā fibrozes raksturlielumu, no vienas puses, un citokeratīna -18 kā apoptozi raksturojoša savienojuma, no otras puses, līmeņa mijiedarbības intensitātes loma RNS vīrusu izraisīto infekciju patoģenēzē. Līdz šim tikpat kā nemaz netiek runāts par šūnu apoptozes regulācijas iespējām infektoloģijā. Kā parādīja pēdējos gados veiktie apoptozes pētījumi SIA”Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”, apoptozes procesiem ir ļoti augsts īpatsvars dažādu aknu slimību un HIV infekcijas patoģenēzē. Izpētot apoptozes pamatā esošo bioķīmisko reakciju kaskādi, šo reakciju intensitāti un nozīmi, tiek radīts jauns placdarms jaunu diagnostikas un terapijas metožu izveidē minēto slimību gadījumos. Iezīmējas apoptozes mehānisma iesaiste arī ērču encefalīta vīrusa citopātiskajā darbībā. Interleikīna-28B (IL-28B) gēna nukleotīdu polimorfismu pētījumi, kas savulaik tika veikti Latvijas Infektoloģijas centrā, lai noskaidrotu šo polimorfismu lomu hroniskas HCV infekcijas ārstēšanas ar ribavirīnu un interferonu efektivitātē, bija stimuls pievērsties konkrētā citokīna IL-28B arī citu RNS vīrusu ierosinātu infekciju imūnpatoģenēzes pētījumiem, kas vēl turpināsies arī nākošajā posmā. Kā zināms, endotoksīni ir dažādu Gram-negatīvo baktēriju ārējo membrānu lipopolisaharīdu (LPS) sastāvdaļa - LPS hidrofobais domēns, t.s. lipīds A, kas atbildīgs par toksisko efektu. Endotoksīna atrašanās dažāda lieluma tam piesaistīto polisaharīdu vidē var ietekmēt endotoksīna detekcijas precizitāti, gan patoģenētisko efektu. Sākotnējie laboratorisko pētījumu rezultāti liek domāt par endotoksīna un aknu bojājumu savstarpējās mijiedarbības sakarībām. Noslēdzošajā apakšprojekta 5.7.1. izpildes gadā būs ļoti svarīgi noskaidrot, vai mikrobiotas ietekme uz vīrusinfekciju ir protektīva vai postoša makroorganismam.  **Apakšprojekts 5.7.2.**  Projekta 3.izpildes turpināti pētījumi par persistentu vīrusu infekciju iesaisti autoimūno slimību etiopatoģenēzē. Veikta B19 specifisko antivielu profila analīze RA slimnieku un kontroles grupā. Lietojot ELISA, parādīts, ka lielākajai daļai (78-90%) RA un OA slimnieku, kā arī veselu personu atrod IgG klases antivielas pret B19 VP2 proteīnu. 55 RA slimnieku un 28 veselu personu asins plazma analizēta ar *recomLine* dotblota kitu. IgG klases antivielas pret VP2/VP-2P proteinu atrastas lielākās daļas RA pacientu un kontroles personu asinas plazmā [pret VP2 - 91% RA pacientu, kuriem bija konstatēta B19 genoma secības klātbūtne (B19+), un 94% - kuriem B19 genoma secības klātbūtne nebija atrasta (B19-), kā arī 79% B19+ un 100% B19- praktiski veselo personu; pret VP2-2P - 77% RA B19+ un 67% RA B19- pacientu un 78% B19+ un 68% B19- kontroles personu]. B19 VP2/VP-2P specifisko antivielu sastopamības ziņā atšķirības starp RA slimniekiem un veselām personām netika novērotas. Taču tika konstatēta atšķirība VP-N un VP-1S specifisko IgG klases antivielu sastopamībā starp B19+ RA pacientiem ar un bez virēmijas. 80% B19+ RA pacientiem bez virēmijas atrastas antivielas pret VP-N un VP-1S, savukārt starp B19+ RA pacientiem ar virēmiju tikai 46% bija antivielas pret VP-N un 38% - pret VP-1S. Tikai nelielai personu daļai bija IgG klases antivielas pret VP2r (5 RA B19+, 5 RA B19- un 3 B19- kontrolēm), pret VP-C (1 RA B19- un vienai B19- kontroles personai), pret NS-1(2 B19- kontroles personām). Neskatoties uz to, ka lietojot ELISA nevienam no RA pacientiem un veseliem donoriem netika atrasta IgM klases antivielas pret VP2 proteīnu, *recomLine* dotblotā daļai RA pacientu šīs antivielas tika atrastas. VP-2P IgM klases antivielas tika atrasas 11, VP-N - 7, VP-1S un VP2r - 2 RA slimniekiem. Minētās IgM klases antivielas netika atrastas nevienai no kontroles grupas personām. Augstāks B19 specifisko IgM klases antivielu (bet ne IgG klases antivielu) līmenis pret VP1s un VP-2p bija pacientiem, kuri nesaņēma DMARD terapiju (abos gadījumos p<0.05). Atskaites periodā turpināti pētījumi par HHV-6 un HHV-7 infekcijas ietekmi uz RA klīnisko aktivitāti, agresivitāti, radioloģisko stadiju un slimības komplikāciju biežumu, kā arī vīrusu infekcijas marķieru klātbūtni RA pacientu skarto locītavu sinoviālajā šķidrumā un sinoviālajos audos. Neskatoties uz to, ka ticama sakarība starp persistentu HHV-6, persistentu HHV-7, persistentu abu vīrusu dubultinfekciju un RA klīnisko gaitu netika atrasta, tika konstatēts, ka gan aktīva, gan latenta HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija pēc vairākiem klīniskiem un laboratoriskiem parametriem paaugstina RA aktivitāti un progresiju. Turklāt vīrusu infekcijas marķieri tika atrasti RA pacientu skarto locītavu sinoviālajā šķidrumā un sinovija audos, kas liek domāt, ka HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija ietekmē slimības aktivitāti un agresiju, bet šo vīrusu reaktivāciju var veicināt imunosupresīvo medikamentu lietošana. HHV-6, HHV-7 un B19 pozitīvajos asiņu, sinoviālo šūnu, sinoviālo audu un kaulu DNS paraugos noteikta attiecīgo vīrusu slodze gan RA, gan OA pacientiem, izmantojot reālā laika PCR. HHV-6 slodze (kopijas/µg DNA) 25 RA pacientu DNS, kas izolēta no asinīm bija [median (IQR)] 82.25 (1324.75-49) , bet 19 OA pacientu DNS - [median (IQR)] 97 (1100.5-84.25). HHV-7 slodze noteikta 50 RA pacientu asiņu DNS, bet tikai 2 konstatēja paaugstinātu vīrusa slodzi [median (IQR)] 31488,5 (46623,75 -16353,25 ), pārējiem pacientiem HHV-7 slodze bija mazāk nekā 10 kopijas/ µg DNA. HHV-7 slodze 56 OA pacientu asiņu DNS paraugos nebija paaugstināta, bet sešiem pacientiem tā bija [median (IQR)] 38 (38,75 -29). Paaugstinātu B19 slodzi nekonstatēja nevienā no 22 RA un 11 OA pacientu asiņu DNS paraugiem. Divu OA pacientu sinoviālo šūnu DNS paraugos HHV-6 genoma kopiju skaitas bija mazāks nekā 10 kopijas/µg DNA, taču vienam pacientam, ar aktīvu HHV-6 infekciju, slodze bija 52,5 kopijas/ µg DNA. Nosakot HHV-6, HHV-7 un B19 slodzes OA un RA pacientu sinoviālo šūnu, audu un, OA gadījumā arī kaula DNS paraugos, tikai vienam OA pacientam konstatēta paaugstināta HHV-6 slodze (4914,7 kopijas/ µg DNA) sinoviālo šūnu DNS paraugā. Visos izanalizētajos RA pacientu sinoviālo šūnu un audu paraugos paaugstinātu HHV-6, HHV-7 vai B19 slodzi nekonstatēja. Nosakot B19 antigēna (VP1/VP2) ekspresiju sinovija audos, tika apzināta B19+ šūnu lokalizācija un to skaits, tomēr, iepriekš veiktie pētījumi nevarēja rast atbildi saistībā ar pacienta sinovija audu šūnu tipiem, kuros atrod B19 VP1/VP2 ekspresiju. Lai precīzāk noteiktu infekcijas procesā iesaistīto šūnu tipu un, balstoties uz B19 PCR un 1-pakāpju imūnhistoķīmisko reakciju rezultātiem ar iekaisuma marķieriem, veikta 2-pakāpju (dubultkrāsošanas IH) reakcija, vienlaicīgi iezīmējot divus antigēnus: B19 VP1/VP2 un makrofāgu marķieri CD68. Šīs reakcijas veikšana deva iespēju pierādīt B19 VP1/VP2 antigēnu klātbūtni fibroblasta tipa sinoviocītos. Pētot fibroblasta ultrastruktūru un imūnhistoķīmiski nosakot aktīna+ fenotipu tajos, tika izdarīts secinājums par analizētā fibroblasta tipa agresivitāti un invazivitāti. Šīs sinoviālo audu šūnu īpašības jākorelē ar klīnikas atradnēm un slimības paasinājuma laboratoriskajiem rādītājiem.  29 pacientiem ar vairogdziedzera patoloģiju noteikta tireoīdspecifisko autoantivielu (anti-TSH, anti-TPO, anti-TG) klātbūtne asins plazmā, kas apstiprina sākotnējo diagnozi (autoimūns tireoidīts). Šiem pacientiem pārbaudīta HHV-6 genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no asinīm un no vairogdziedzera audiem. 2/29 bija atrasta HHV-6 genomu secība gan DNS paraugos, kas izdalīti no asinīm, gan DNS paraugos, kas izdalīti no vairogdziedzera audiem, bet 27/29 HHV-6 genoma secība bija atrasta tikai DNS paraugos, kas izdalīti no vairogdziedzera audiem. Visiem 29 pacientiem ar vairogdziedzera slimībām pārbaudīta HHV-6 slodze asinīs un audu paraugos. Perifērajās asinīs vīrusa slodze bija zem detektēšanas robežas, bet vairogdziedzera audos 26 no 29 pacientiem vīrusa slodze bija 1110 IQR:271-2027 kopijām/106 šūnām. Pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija 58 vairogdziedzera audu kDNS paraugos (29 pacienti). 17 /29 (57%) pacientiem atrasta HHV-6 U79/80 gēna ekspresija, 3/17 (17%) - HHV-6 U12 un 2/17 (12%) – HHV-6 U51+U12 gēnu ekspresija. No 26 pacientu ar autoimūno tireoidītu perifērajām asinīm izolēti monocīti/makrofāgi un tajos pārbaudīta HHV-6 U79/80, U12, U51 gēnu (aktīvas infekcijas marķieri) ekspresija. 7/26 (27%) monocītu/makrofāgu paraugiem tika noteikta U79/80 gēna ekspresija un nevienā no izdalītajiem monocītu/makrofāgu paraugiem nebija detektēta U51 un U12 gēnu ekspresija. 29 pacientiem ar Hašimoto tireoidītu un *Struma nodosa* veikta HHV-6A un HHV-6B ekspresijas noteikšana un analīze vairogdziedzera audos. Visiem 29 pacientiem ar Hašimoto tireoidītu un *Struma nodosa* konstatēta HHV-6B. Nosakot HHV-6 antigēnu imūnekspresiju Hašimoto tireoidīta pacientu vairogdziedzera audos, parādīts, ka antigēnu ekspresē atsevišķi limfocīti un vairogdziedzera folikulu sieniņas šūnas. Atskaites periodā publicēti 4 raksti (viens no tiem sadarbībā ar BALTINFECT projektu, kā bija norādīts projekta iesniegumā), rezultāti prezentēti gan vietējā, gan starptautiskā mēroga konferencēs (RSU 2016.gada konference, 6.Eiropas virusoloģijas kongress, ECIM 2016 kongress) kā stenda un mutvārdu (2) ziņojumi. Iesniegts un akceptēts raksts 2016.gada RSU rakstu krājumam.  **Apakšprojekts 5.7.3.**  Projekta 3.posma laikā ir sasniegts ievērojams progress apakšprojekta 5.7.3. mērķu sasniegšanai un ir gūtas vairākas jaunas zināšanas. Šis pētījums veikts sadarbībā ar RAKUS un RSU speciālistiem, kā arī balstoties uz agrāk iegūtām zināšanām par *M. tuberculosis* genomu un TB sublīniju izplatību Latvijā. Projekta ietvaros ir veikta vairāk nekā 30 *M. tuberculosis* klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze. Šie rezultāti sniedza svarīgu informāciju par *M. tuberculosis* celmu izplatību Latvijā, kā arī kalpoja par nepieciešamo pamatu pārējo projekta posmā ieplānoto uzdevumu izpildei. Projekta laikā tika padziļināti pētīti daži, mūsuprāt, potenciāli bīstami genotipi. *M. tuberculosis* LAM apakšlīnijas konvencionālā genotipēšana un filoģeogrāfiski pētījumi sadarbībā ar Prof. I. Mokrousovu (Krievija) apstiprināja Latvijā izolēto tuberkulozes paraugu ģenētisko radniecību ar Ziemeļaustrumu Eirāzijas reģionaTB izolātiem. Iegūtie rezultāti liecina par iespējamo LAM ģimenes izcelšanos Rietumu Vidusjūras reģionā, un norāda, ka cilvēku masu migrācija varētu būt galvenais faktors kas ietekmēja šīs līnijas izplatīšanos. Ir sagatavots un nopublicēts zinātnisks raksts starptautiski citējamā izdevumā (Mokrousov et al., 2016). Iegūtie dati kopā ar citiem VPP apakšprojekta 5.7.3. rezultātiem prezentēti seminārā praktizējošiem pulmonologiem (29. 04. 2016. RAKUS). Turpināta Latvijā atrasto TB mikroepidēmiju uzraudzība. Izolētas MT tīrkultūras un DNS, kā arī veikta paraugu genotipēšana slimnieku kontaktu apstiprināšanas nolūkā pēc izstrādātās shēmas: (1) visu paraugu spoligotipēšana; (2) identisku spoligotipu paraugu IS6110 RFLP analīze. Veikts slimnieku aptauju un kontaktu meklējumu salīdzinājums ar genotipēšanas datiem un datu šķirošana atseviškos gadījumos un/vai mikroepidēmijās (iesaistīti vismaz 3 TB pacienti, tostarp vismaz 1 bērns). Veikta 16 mikroepidēmiju analīze, iegūtie rezultāti ir prezentēti Starptautiskās konferencēs (Pole et al., 2016, Itālija, Pole et al., 2016, Varšava). Viena no mūsu darba hipotēzēm ir vērsta uz atsevišķiem, vienmēr zāļu jutīgiem TB genotipiem, kas, neskstoties uz sekmīgu pacientu izārstēšanu, cirkulē sabiedrībā gadu no gada. Šie novērojumi var liecināt par šo genotipu, iespējams, augstāku virulenci. Turklāt, prieksrocības, kuras piemīt ekstrēmi zāļu rezistentiem TB genotipiem, nebūs atrodamas tiem tuvradnieciskos, bet zāļu panjutīgos TB genomos. Nolūkā atrast iespējmās atškirības LAM klanu virulencē ir atlasīti 7 DNS paraugi, kuriem ir veikta visa genoma sekvenēšanai ar jaunās paaudzes tehnoloģiju (Ion Torrent, sadarbība ar D. Fidmani et al). Ir veikta šo 7 paraugu visa genoma sekvenēšana, datu analīze, rezultātu apstiprināšana ar konvencionālo sekvenēšanu. Izdarīta sinonīmo un nesinonīmo mutāciju (SNP) savstarpēja salīdzināšana. Rezultāti ir prezentēti starptautiskā konferencē (Silamiķelis et al., 2016, Itālija). Iegūtie rezultāti liecina, ka pilnīgai datu interpretācijai būtu nepieciešama vēl 2-4 citu paraugu pilna genoma sekvenēšana un analīze; šie darbi tiks turpināti projekta 4. posmā. Projekta posma laikā ir turpināta *M. tuberculosis* monitoringa iespēju analīze un praksē lietojamās shēmas izveide. Veikta konvencionālo genotipēšanas metožu (IS6110 RFLP, spoligotipēšana un MIRU-VNTR) izšķirtpējas izvērtēšana un analīze gan katrai metodei atsevišķi, gan 2 metožu kombinācijām ar nolūku izvērtēt to noderīgumu TB transmisiju izsekošanai. Rezultāti ir prezentēti vietējā mēroga konferencē (Pole et al., 2016, RSU). Veikti teorētiski aprēķini par MIRU-VNTR datu iespējamu homoplāziju. Homoplāzijas lielā varbūtība, uz ko norāda M. avium simulēto populāciju matemātiskā modelēšana, liecina ka līdzīgu MIRU-VNRT profilu izolātu radniecība pat relatīvi nelielu ģeogrāfisku attālumu gadījumos ir jāizvērtē piesardzīgi. Šie rezultāti ir publicēti starptautiski citējamā žurnālā (Kalvisa et al, 2016). Veikta vienkāršāko genotipēšanas shēmu pārbaude TB mikroepidēmiju izsekošanā.  **Apakšprojekts 5.7.4.**  Sepse Latvijā kā smagas slimības un mirstības izraisītāja oficiālajā statistikā praktiski neparādās. Mēs pētījumā parādām, ka šiem slimnieku multidisciplināras slimnīcas reanimācijas nodaļā ir ļoti nozīmīgs skaits. Katru mēnesi reanimācijas nodaļā vidēji tiek ārstēti 7 pacienti ar sepsi un katrs otrais pacients ar šo diagnozi mirst. Īpaši satraucošs atradums ir tas, ka vairāk pacientu konstatē tieši ar veselības aprūpi saistītu sepsi, kuru izraisa īpaši bīstamas multirezistentas baktērijas, kuras ir endēmiskas pētāmajā nodaļā. Tas arī norāda uz to, ka nodaļā nepietiekama uzmanība tiek pievērsta tieši profilaktiskajiem pasākumiem, jo pēdējo gadu pētījumi parāda ka ar veselības aprūpi saistītas bakteriēmijas ir vislielākajā mērā novēršamas. Veiktās intervences nodaļā nav devušas pozitīvus rezultātus. Īpaši būtiski ir tas, ka nav arī mainījusies augstā mirstība sadzīves sepša pacientiem. Tas varētu norādīt ne tikai uz nepilnībām nodaļas darbā bet arī uz to, ka pacienti slimnīcā iestājas novēloti un ir jau pārāk kritiskā stāvoklī.Interesanti, ka pētāmajā mikrobioloģiskajā materiālā no Latvijas multidisciplināras slimnīcas joprojām atšķīrībā no citām Eiropas valstīm nav parādījušies epidemioloģiski īpaši bīstamie karbapenēmrezistenci nosakošie gēni NDM1, metalobetalaktamāzes un niecīgā izolātu skaitā dominē ar AMP C saistītie rezistences mehānismi un daži VIM1 producētāji. Tas nozīmē ka Latvijas medicīnas aprūpes sistēmā joprojām atrodas nosacīti izolētā stāvoklī un epidēmiski izplatās vietējie multirezistentie baktēriju celmi. Pretēji prognozēm, aizvadītajā gadā invazīvajām baktērijām rezistences līmenis nav būtiski mainījies. Izstrādātā metode ļauj ar in house PCR metodes palīdzību raksturot visus galvenos Gram negatīvo baktēriju rezistenci nosakošos gēnus. Šis ir svarīgs epidemioloģiskās uzraudzības priekšnoteikums, lai spētu savlaicīgi valsts mērogā pamanīt jaunu rezistences mehānismu parādīšanos un attiecīgi plānot ierobežošanas stratēģijas. Rezistences gēnus kartējot ir iespējams sekot baktēriju starptautiskajai izplatībai. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014.  – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.posma īstenošanu) | Projekts Nr. 7.1 | | Projekts Nr. 7.2 | | Projekts Nr. 7.3 | | Projekts Nr. 7.4 | |
| Plānots | Faktiski | Plānots | Faktiski | Plānots | Faktiski | Plānots | Faktiski |
| 1000–9000\* | IZDEVUMI – KOPĀ | **450 000** | **128 576** | **97567** | **23990** | **23990** | **25597** | **25597** | **23990** | **23990** | **23990** | **23990** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **316 032** | **90 562** | **71355** | **19586** | **19163** | **18331** | **17500** | **16381** | **16473** | **17057** | **15844** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **130 186** | **37 014** | **25712** | **4404** | **4827** | **7266** | **8097** | **7109** | **7517** | **6933** | **8146** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 23 900 | 7 800 | 8300 | 1600 | 1100 | 2500 | 2363 | 2200 | 1823 | 2000 | 3869 |
| 2200 | Pakalpojumi | 51 772 | 14 935 | 9786 | 2180 | 2394 | 2327 | 2528 | 2899 | 2401 | 2380 | 1971 |
|
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, biroja preces, inventārs, kuru neuzskaita kodā 5000 |  |  |  | **0** | 1333 | 2439 | 3195 |  | 3293 |  | 2305 |
| 2500 | Budžeta iestāžu nodokļu maksājumi | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | 0 | 11 |  |  | **0** | **0** |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **3 782** | **1000** | **500** | **0** | **0** | **0** | **0** | **500** | **0** | **0** | **0** |

\* Minētie skaitļi ir budžeta finansēšanas klasifikācijas kodi.

**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. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **3** | 1 | 3 |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **10** | 2 | 5 |  | | |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) |  |  | 1 |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | **13** | 4 | *1* |  | | |
| Pulicētas starptautisko konferenču/kongresu tēzes, kas  nav Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos |  |  | 15 |  | | |
| Publicētas vietējā mēroga konferenču/kongresu tēzes |  |  | 8 |  | | |
| Iesniegtās vietējo/starptautisko konferenču/kongresu tēzes |  |  | 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 | **5** | 1 | 1 | *Iesniegts* | | |
| 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** | 1 | 2 |  | | |
| semināri | **10** | 3 | 10 |  | | |
| rīkotie semināri |  |  | 3 |  | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **8** | 2 | 2 |  | | |
| izstādes |  |  |  |  | | |
| Uzstāšanās radio, TV par zinātniskās darbības rezultātiem |  |  | 6 |  | | |
| **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 | **1** |  |  |  |  |  |
| ārpus Latvijas |  |  | 1 |  |  |  |
| 3. Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos | **8** | 2 | 3 |  |  |  |
| 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.

1. **Projekta Nr. 7 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| Izveidota uz diagnozi balstīta biobanka, uzkrāts pietiekošs eksperimentālais materiāls statistiskai apstrādei un secinājumu izdarīšanai (Apakšprojekts 5.7.2.)  Multidisciplinaritāte, kas nodrošina zināšanu translāciju praktiskajā medicīnā (Apakšprojekts 5.7.2.)  Zinātniski validēti dati par sepsi intensīvās terapijas nodaļā, kurus neuzrāda valsts oficiālā statistika (Apakšprojekts 5.7.4.). | Aizkavēta nepieciešamo reaģentu iegāde sarežģītās un izteikti birokrātiskās iepirkumu sistēmas dēļ valstī, kas nepieciešamības gadījumā neļauj pētījumu elastīgi pārplānot, lai to optimizētu (Apakšprojekts 5.7.2.)  Jaunie pētnieki emigrē un grūti noturēt pētījumu intensitāti vismaz uz kādu laikā (Apakšprojekts 5.7.4.). |
| Iespējas | Draudi |
| Iesaistīt pētnieciskajā darbā studentus, kas paralēli izstrādā kursa vai bakalaura darbus (Apakšprojekts 5.7.2.)  Var plānot uz vietējiem datiem veiktas intervences. Izskatās, ka Latvijā rezistences jomā situācija tomēr būtiski atšķiras no citām Eiropas valstīm noslēgtās veselības aprūpes sistēmas dēļ. Jauno pētnieku emigrācija var ilgtermiņā tieši uzlabot pētījumu kvalitāti, ja viņi turpina strādāt izvēlētajā tēmā (Apakšprojekts 5.7.4.). | Neparedzēts ilgstošs elektrības padeves pārrāvums vai cita neparedzēta katastrofa, kuras dēļ var tikt bojāta savākto materiālu biobanka vai inaktivēti iepirktie reaģenti (Apakšprojekts 5.7.2.)  Jaunie pētnieki emigrē (Apakšprojekts 5.7.4.). |

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

|  |
| --- |
| Pētījuma veikšanas gaitā var rasties neparedzēti traucējumi iekļauto pacientu medicīniskās dokumentācijas analīzē piekļuves problēmu dēļ šai dokumentācijai arhīvā (Apakšprojekts 5.7.1.).  Pētījuma realizētāju ilgstoša slimība vai probūtne citu iemeslu dēļ. Lai šo risku novērstu, pētījumā tiek iesaistīti un apmācīti studenti, kas nepieciešamības gadījumā var tikt iekļauti projektu realizētāju sastāvā (Apakšprojekts 5.7.2.). |

Projekta Nr.7 vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Modra Murovska \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

Zinātniskās institūcijas

vadītājs: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Iveta Ozolanta \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

*(paraksts) (datums)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP > 1)**

1. [Sultanova A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sultanova%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Cistjakovs M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cistjakovs%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Gravelsina S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gravelsina%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Chapenko S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chapenko%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Roga S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roga%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Cunskis E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cunskis%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Nora-Krukle Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nora-Krukle%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Groma V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Groma%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Ventina I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ventina%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656), [Murovska M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murovska%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27693656). Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. Clin.Microbiol.Infect. 2016 Sept. PMID:27693656. DOI: [10.1016/j.cmi.2016.09.023](https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.09.023)**. (SNIP: 1.851)** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693656> (Apakšprojekts 5.7.2.)
2. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, Skiba Y, Pole I, Zhdanova S, Arikawa K, Sinkov V, Umpeleva T, Valcheva V, Alvares-Figueroa M, Ranka R, Jansone I, Ogarkov O, Zhuravlev V, Narvskaya O. Latin-American-Mediterranean lineage of Mycobacterium tuberculosis: Human traces across pathogen's phylogeography. Mol Phylogenet Evol. 2016 Mar 19;99:133-143**. (SNIP:1.701)** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001605>. (Apakšprojekts 5.7.3.)
3. Kalvisa A, Tsirogiannis C, Silamikelis I, Skenders G, Broka L, Zirnitis A, Jansone I, Ranka R. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasy in M. avium strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia. Infect Genet Evol. 2016 May 11;43:15-21. **(SNIP:1.036)** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178993>. (Apakšprojekts 5.7.3.)

**Zinātniskie raksti (SNIP≤1)**

1. Sultanova A, Čistjakovs M, Cunskis E, Todorova K, Russev R, Murovska M. Thyrocytes as the target cells for HHV-6 infection in patients with autoimmune thyroidis. Proc.of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol.70 (2016), No.4 (703). 2016:160-164. **(SNIP: 0.150)** <https://www.degruyter.com/view/j/prolas.2016.70.issue-4/prolas-2016-0027/prolas-2016-0027.xml> (Apakšprojekts 5.7.2.)
2. Bratslavska O, Kozireva S, Kadisa A, Svirskis Š, Pavlova E, Lejnieks A, Murovska M. Peripheral blood mononuclear cells proliferative response to human parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis. Proc.of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol.70 (2016), No.4 (703). 2016:175-181. . DOI: 10.1515/prolas-2016-0029. **(SNIP: 0.150)** <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/prolas.2016.70.issue-4/prolas-2016-0023/prolas-2016-0023.xml> (Apakšprojekts 5.7.2.)
3. Kadisa A, Nora-Krūkle Z, Kozireva S, Svirskis Š, Studers P, Groma V, Lejnieks A, Murovska M. Effect of human herpesviruses 6 and 7 infection on the clinical course of rheumatoid arthritis Proc.of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol.70 (2016), No.4 (703). 2016:165-174. DOI: 10.1515/prolas-2016-0029. **(SNIP: 0.150)** <https://www.degruyter.com/view/j/prolas.2016.70.issue-4/prolas-2016-0028/prolas-2016-0028.xml> (Apakšprojekts 5.7.2.)
4. Naciute M.,  Mieliauskaite D.,  Rugiene R.,  Nikitenkiene R.,  Jancoriene L.,   Mauricas M.,  Nora-Krukle Z.,  Murovska M., Girkontaite I.The frequency and significance of the parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. Published Ahead of Print**:** 14 October, 2016 Journal of General Virology doi: [10.1099/jgv.0.000621](http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000621). **(SNIP: 0.967)** <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000621> (Apakšprojekts 5.7.2.)
5. Igumnova V, Capligina V, Krams A, Cirule A, Elferts D, Pole I, Jansone I, Bandere D, Ranka R. Genotype and allele frequencies of isoniazid-metabolizing enzymes NAT2 and GSTM1 in Latvian tuberculosis patients. J Infect Chemother. 2016 May 25. pii: S1341-321X(16)30046-0. **(SNIP: 0.867)**<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27236516>. (Apakšprojekts 5.7.3.)

**Nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)**

1. Eglite J, Golushko J , Urtans E, Januskevica I and Rozentale B. Association of Tumor Necrosis Factor-α (TNFα) Gene Polymorphisms with HLA Class II Alleles in HIV/AIDS Patients. - British Journal of Medicine & Medical Research, 13(12): 1-10, 2016, NLM ID: 101570965.<http://www.journalrepository.org/media/journals/BJMMR_12/2016/Feb/Eglite13122015BJMMR23065> (Apakšprojekts 5.7.1.)

**Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes**

1. Kadisa A, Kozireva S, Bratslavska O, Groma V, Studers P, Lejnieks A, Murovska M. Demonstration of parvovirus B19 infection in rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology, 8–11 June, United Kingdom, London, 2016:AB0079 <http://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2/923.3.abstract> (Apakšprojekts 5.7.2.).

**Pulicētas starptautisko konferenču/kongresu tēzes, kas nav Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos**

1. Kucina J, Kucina J, Krumina A, Rozentale B. Acute meningitis etiology and clinical manifestations for adults.-European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 9-12, Amsterdam, Netherlands, 2016. Poster 1168. (Apakšprojekts 5.7.1.)
2. Cistjakovs M, Sultanova A, Gravelsina S, Cunskis E, Murovska M. Autoimmune thyroiditis: presence and activity of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection. 10th Interantional Congress on Autoimmunity. Leipzig, Germany, April 6-10, 2016: Abstract 896. <http://cmoffice.kenes.com/cdautoi2016/data/HtmlApp/main.html> (Apakšprojekts 5.7.2.)
3. Isaguliants M, Kadisa A, Svirskis S, Nora-Krukle Z, Gravelsina S, Kholodnuk I, Lejnieks AQ, Murovska M. Effects of disease modifying drugs on humoral immunity in patients with rheumatoid arthriris. 10th Interantional Congress on Autoimmunity. Leipzig, Germany, April 6-10, 2016: Abstract 879. <http://cmoffice.kenes.com/cdautoi2016/data/HtmlApp/main.html> (Apakšprojekts 5.7.2.)
4. 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 ahnd synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 10th Interantional Congress on Autoimmunity. Leipzig, Germany, April 6-10, 2016: Abstract905. <http://cmoffice.kenes.com/cdautoi2016/data/HtmlApp/main.html> (Apakšprojekts 5.7.2.)
5. Groma V., Skuja S., Tarasov M., Studers P., Teteris O., Kadisa A., Chapenko S., Murovska M. Active human parvovirus B19 infection and phenotypic peculiarities of arthritis synovial fibroblasts. *XVIth International Parvovirus Workshop*, Ajaccio, Corsica, 19-23 June 2016, Abstract book O-35, p.46. (Apakšprojekts 5.7.2.)
6. Murovska M, Nora-Krukle Z, Gravelsina S, Rasa S, Zazerska Z, Chapenko S, Lin Y-C, Liu H-F. Parvovirus B19 detection frequency and genotype analysis in various patients’ cohorts. *XVIth International Parvovirus Workshop*, Ajaccio, Corsica, 19-23 June 2016, Abstract book P-17, p.77. (Apakšprojekts 5.7.2.)
7. Groma V., Skuja S., Tarasovs M., Cauce V., Kadisa A., Chapenko S., Murovska M. Human parvovirus B19 infection and behavioral changes in arthritis synovial cellular environments**.** 10th ewIMID Workshop, taking place in Toulouse, France, 19-21 October 2016. (Apakšprojekts 5.7.2.)
8. Cistjakovs M, Sultanova A, Gravelsina S, Cunskis E, Groma V, Skuja S, Murovska M. Thyroid gland as site of human herpes virus 6 persistence in patients with autoimmune thyroidis. 6th European Congress of Virology, Hamburg, Germanu 19-22 October 2016: P16-2. (Apakšprojekts 5.7.2.)
9. Nora-Krukle Z, Kadisa A, Studers P, Skuja S, Groma V, Lejnieks A, Murovska M. Possible involvement of HHV-6 and HHV-7 infection in rheumatoid arthritis and osteoarthritis development. 6th European Congress of Virology, Hamburg, Germanu 19-22 October 2016: P16-4. (Apakšprojekts 5.7.2.)
10. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, Skiba Y, Pole I, Zhdanova S, Arikawa K, Sinkov V, Valcheva V, Figueroa MA, Ranka R, Jansone I, Ogarkov O, Zhuravlev V, Narvskaya O. Towards global phylogeography and phylogeny of Latin-American-Mediterranean lineage: Insights from large deletions and high-resolution Minisatellites. Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 03rd-06th July 2016, Catania, Sicily (Italy) , OP18, p47-48. (Apakšprojekts 5.7.3.)
11. Silamikelis I, Fridmanis D, Radovica-Spalvina I, Šķenders Ģ, Pole I, Jansone I, Ranka R, Klovins J. Insight in diversity of Mycobacterium tuberculosis strains from Latvia based on whole genome sequencing. Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 03rd-06th July 2016, Catania, Sicily (Italy), P88, p92. (Apakšprojekts 5.7.3.)
12. Pole I, Ozere I, Jansone I, Šķenders Ģ, Nodieva A, Bobrikova O, Lauska Z, Kristons M, Embrasa L, Igumnova V, Norvaisa I, Ranka R. Analysis of M. tuberculosis genotypes in epidemiologically linked TB patients. Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 03rd-06th July 2016, Catania, Sicily (Italy) , P104, p83-84. (Apakšprojekts 5.7.3.)
13. Vyazovaya A, Mokrousov I, Pole I, Solovieva N, Umpeleva T, Skiba Y, Al-Hajoj Al-Nakhli S, Varghese B, Ludannyy R, Figueroa MA, Šķenders Ģ, Ranka R, Jansone I, Zhuravlev V, Narvskaya O. Multidrug-resistant clone Myсobacterium tuberculosis LAM SIT252 emerging in some regions of European Russia and Eastern Europe. Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 03rd-06th July 2016, Catania, Sicily (Italy), P35, p81-82. (Apakšprojekts 5.7.3.)
14. Gramatniece A, Saule M, Silamikelis I, Dimina E, Zahare I, Fridmanis D, Zahare I, Klovins J,  Dumpis U. Containment of Acinetobacter baumannii outbreak in Latvian Neonatal Intensive Care Unit. ASM Microbe 2016, June 16-21, Boston, USA. 2016:287. <http://files.abstractsonline.com/SUPT/1/4060/AllOralAbstracts.pdf> (Apakšprojekts 5.7.4.)
15. Puceta L., Zilde A., Oss P., Freijs G., Dumpis U. Community acquired severe sepsis and septic shock: Report from the first year of acitivity of the sepsis surveillance programme in Pauls Stradins Clinical University Hospital. 33rd Annual meeting of Nordic Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases, Rovaniemi, Finland, 15 – 18 September, 2016. (Apakšprojekts 5.7.4.)

**Publicētas vietējā mēroga konferenču/kongresu tēzes**

1. Kasjko D, Eglīte J, Jasinskis V, Vīksna L, Stūre G, Rozentāle B, Januškeviča I. Cilvēka leikocītu antigēna salīdzinājums ar ART shēmu HIV pacientiem. - RSU Zinātniskā konference, 2016.gada 17.-18.martā. Tēzes, 137.lpp. (Apakšprojekts 5.7.1.)
2. Ignatjeva J, . Kovaļčuka L, Lazdāne M, Liepiņa L, Neskoromnaja A, Romanovska E, Krūmiņa A, Karelis G. HLAII-DRB alēļu izpēte pacientiem ar ērču encefalīta fokālo formu. - RSU Zinātniskā konference, 2016.gada 17.-18.martā. Tēzes, 138.lpp. (Apakšprojekts 5.7.1.)
3. Lazdāne M, Liepiņa L, Ignatjeva J, Neskoromnaja A, Romanovska E, Karelis G, Krūmiņa A.` Postencefalītisks sindroms pēc ērču encefalīta.- RSU Zinātniskā konference, 2016.gada 17.-18.martā. Tēzes, 141.lpp. (Apakšprojekts 5.7.1.)
4. Januškeviča I, Rozentāle B, Hagina E, Eglīte J, Kolupajeva T, Storoženko J, Guseva L, Lejnieks A. Role of Interferon-Gamma in Immune Response Regulation HIV and HIV + TBC Infected Patients. - RSU Zinātniskā konference, 2016.gada 17.-18.martā. Tēzes, 143.lpp. (Apakšprojekts 5.7.1.)
5. Rudaka, M. Mjasnikova, I. Zeltina, S. Laivacuma, A. Derovs. The impact of gender on Clinical features in patients with HCV related liver Cirrhosis. - Rīga Stradiņš University Collection of Scientific Papers 2015. Research articles in medicine & pharmacy, 2015. Supplement I Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation. Rīga, RSU 2016, 79.lpp. <http://www.rsu.lv/eng/images/Documents/Publications/Abstracts_VII_Latvian_Gastroenterology_Congress.pdf> (Apakšprojekts 5.7.1.)
6. Mjasnikova M, Rudaka I, Zeltina I, Laivacuma S, Derovs A. Meld Score Correlation with laboratory findings and Complications of hepatitis C caused by liver Cirrhosis.- Rīga Stradiņš University Collection of Scientific Papers 2015. Research articles in medicine & pharmacy, 2015. Supplement I. Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation. RSU 2016, 93.lpp. <http://www.rsu.lv/eng/images/Documents/Publications/Abstracts_VII_Latvian_Gastroenterology_Congress.pdf> (Apakšprojekts 5.7.1.)
7. Kadiša A, Nora-Krūkle Z, Grāvelsiņa S, Svirskis Š, Lejnieks A, Murovska M. Cilvēka herpes vīruss 6 un 7 – reimatoīdā artrīta gaitu sekmējoši aģenti. RSU 2016.gada Zinātniskā konference17.-18.marta, 2016: 140 (Apakšprojekts 5.7.2.)
8. Pole I, Jansone I, Šķenders Ģ, Nodieva A, Ozere I, Igumnova V, Ranka R. Mycobacterium tuberculosis Austrumāzijas līnijas genotipiskais raksturojums Latvijā. RSU Zinātniskā konference 2016. gada 17.–18. martā. Tēzes, 129.lpp. (Apakšprojekts 5.7.3.)

**Iesniegtās vietējo/starptautisko konferenču/kongresu tēzes**

1. Kadisa A, Kozireva S, Nora-Krukle Z, Gravelsina S, Svirskis S, Lejnieks A, Murovska M.Effects of Parvovirus B19 on Production of Different Cytokines and Metalloproteinase-9 in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. CORA2017. (Apakšprojekts 5.7.2.)

**Recenzētas zinātniskās monogrāfijas**

1. Zeltiņa I. Nodaļas “HIV inficētu personu un AIDS slimnieku neatliekamie stāvokļi un to risināšanas iespējas”, “Akūta aknu mazspēja”, “Portālās hipertenzijas izraisīta barības vada un kunģa varikozo vēnu asiņošana dekompensētas aknu cirozes pacientam” un “Ascīts, spontāns bakteriāls peritonīts un hepatorenāls sindroms – neatliekamie stāvokļi dekompensētas aknu cirozes gadījumā” grāmatai “Neatliekamie stāvokļi” – *nodota iespiešanai*. (Apakšprojekts 5.7.1.)

**Promocijas darbi**

1. **Agita Melbārde-Kelmere. “Bakteriēmijas un to kontrole daudzprofilu slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā”** (Apakšprojekts 5.7.4.)

**Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie**

Konferences

1. Pole I, Jansone I, Ozere I, Nodieva A, Skenders G, Norvaisa I, Ranka R. Molecular genotyping of Mycobacterium tuberculosis for detection of local TB outbreaks in Latvia First International Forum on TB in Central and Eastern Europe, Warsaw, 4-6th November 2016. (Apakšprojekts 5.7.3.)
2. 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.)

Semināri

1. Vīksna L. Infekcijas slimības kā aknu transplantācijas iemesls. - RAKUS Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikas un RSU Iekšķīgo slimību katedras apvienotā sēde, Rīga, Latvija, 2016.gada 26.februārī. (Apakšprojekts 5.7.1.)
2. Vīksna L. Virālo hepatītu aktualitātes.-RSU Tālākizglītības fakultātes Profesionālās pilnveides programmas kursi “Funkcionālās gremošanas trakta slimības un hepatoloģijas aktualitātes”, Rīga, Latvija, 2016. gada 5. - 6.maijā. (Apakšprojekts 5.7.1.)
3. Vīksna L. Aktuālās infekcijas un grūtniecība. HIV Infekcija. Zika vīruss. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ikgadējā rudens konference, Rīga, Latvija, 2016.gada 20.oktobrī. (Apakšprojekts 5.7.1.)
4. Vīksna L. Infekcijas un zobārstniecība. - LĀB Starpdisciplinārā konference, Rīga, Latvija, 2016.gada 22. oktobrī. (Apakšprojekts 5.7.1.)
5. Zeltiņa I. Vīrushepatīta C un HIV infekcijas kombinācija: kurš kuru? Lekcija RAKUS Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas klīnikas organizētā konferencē, Rīga, Latvija, 2016.gada 26. februārī. (Apakšprojekts 5.7.1.)
6. Zeltiņa I. Vīrushepatīta C ārstēšanas aktualitātes ārsta praksē. Lekcija seminārā ģimenes ārstiem. Rīga, Latvija. 2016.gada 5. februārī, (Apakšprojekts 5.7.1.)
7. Zeltiņa I. Nutrīcijas ietekme uz aknu slimībām. Lekcija RAKUS, RAKUS Atbalsta fonda un Latvijas Gastroenterologu asociācijas organizētajā Pasaules digestīvās veselības dienai veltītajā zinātniski praktiskajā konferencē “Uztura terapijas klīniskie aspekti”, Rīga, Latvija, 2016.gada 9. jūnijā. (Apakšprojekts 5.7.1.)
8. Zeltiņa I. C vīrusa hepatīta un taukainās hepatozes aktualitātes.-Lekcija starptautiskā seminārā “Sistēmiski patoģenētiskā pieeja gastroenteroloģisko slimību ārstēšanā”. Jūrmala, sanatorija “Jantarnij bereg”, Latvija, 2016. 4. jūnijā. (Apakšprojekts 5.7.1.)
9. Zeltiņa I. Infekcijas gastroenteroloģijā. - RSU Tālākizglītības kursos “Gastroenteroloģija”, Rīga, Latvija, 2016.gada 15. maijā. (Apakšprojekts 5.7.1.)
10. Seminārs pulmonologiem “Pētījumu rezultāti Valsts Pētījumu programmas VPP "BIOMEDICINE" ietvaros. 29.04. 2016. RAKUS Tuberkulozes un plaušu slimību centrs. (Apakšprojekts *5.7.3)*

**Rīkotie semināri**

1. “Multiplex and broadly targeted diagnosis of infections”, Rīga, Latvija, AKMVI, 2016.gada 18.augusts (Prof. J.Blomberg, Uppsala, Sweden) (Apakšprojekts 5.7.2.)
2. “Bioinformatics’ aspects of multiplex diagnosis of infections”, Rīga, Latvija, AKMVI, 2016.gada 19.augusts (Prof. J.Blomberg, Uppsala, Sweden) (Apakšprojekts 5.7.2.)
3. VPP 5.7. projekta „Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide” pārskata seminārs, Rīga, Latvija, RSU, 2016.gada 4.novembris. (Apakšprojekts 5.7.2)

**Populārzinātniskas publikācijas un uzstāšanās medijos par zinātniskās darbības rezultātiem**

1. Krūmiņa A, Laivacuma S, Vīksna L. Hroniska C vīrushepatīta ārpusaknu izpausmes. – Latvijas Ārsts, 2016., Nr. 2, lp 30 – 34. (Apakšprojekts 5.7.1.)
2. Murovska M, Krūmiņa A. Baltinfect – ieguldījums nākotnei. Latvijas Ārsts, Augusts 2016:71-73. (Apakšprojekts 5.7.2.)
3. Vīksna L. Ģenētika un iespēja saslimt ar infekcijas slimībām. LR – 1 raidījumā “Zināmais nezināmajā”, (Apakšprojekts 5.7.1.)
4. Krūmiņa A. LĀB aktivitāšu ietvaros mutvārdu ziņojums par infekcijas slimībām LR 2 raidījumu ciklā “Dzīves virtuve ”. 2016. gada janvāris. (skat.lsm arhīvā). (Apakšprojekts 5.7.1.)
5. Krūmiņa A. LĀB aktivitāšu ietvaros mutvārdu ziņojums par infekcijas slimībām LR 2 raidījuma veselīgo padomu ciklā “Dzīvo vesels”. 2016. gada februāris. (skat.lsm arhīvā). (Apakšprojekts 5.7.1.)
6. Krūmiņa A. RSU aktivitāšu ietvaros mutvārdu ziņojums par infekcijas slimībām LTV 1 raidījumu ciklā “Aculiecinieks”. 2016. gada februāris. (skat. lsm arhīvā). (Apakšprojekts 5.7.1.)
7. Krūmiņa A. LĀB aktivitāšu ietvaros mutvārdu ziņojums par ērču ierosinātām patoloģijām TV 24 raidījumu ciklā “ārsts.lv kopā ar Pēteri Apini”. 2016. gada 25. aprīlī (skat. portālā “ārsts.lv”). (Apakšprojekts 5.7.1.)
8. Murovska M. piedalījās raidījumā 4.studija (Gripas komplikācijas, sepse un snaudošie vīrusi) LTV1 , 23.02.2016. <https://www.youtube.com/watch?v=IuHXxUHbN-o> (Apakšprojekts 5.7.2.)

**Programmas ietvaros pieteiktie, reģistrētie un spēkā uzturētie patenti ārpus Latvijas**

1. Patents (LIRSU6) Nr. PTC/LV2016/000003. E. Eglīte, D. Kasjko, I. Januškeviča, V. Jasinskis, G. Stūre, L. Vīksna, E. Storoženko, B. Rozentāle. Prognosis method the possible risk of HIV intrauterin foetus infection from HIV infected mother in the first six months of pregnancy. 19.07.2016. (Apakšprojekts 5.7.1.)

**Programmas ietvaros izstrādāto jauno tehnoloģiju, metožu, prototipu vai pakalpojumu skaits, kas aprobētas uzņēmumos**

1. Laboratoriski aprobēta imūnķīmiska metode metalloproteināzes -1 audu inhibitora kvantitatīvai noteikšanai asinīs iekaisīgu procesu novērtēšanai, kuru varētu ieviest ikdienas lietošanā SIA “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionārā “Latvijas Infektoloģijas centrs”, tiklīdz iestādei rastos optimāli finansiālie priekšnoteikumi metodes izpildes nodrošināšanai. (Apakšprojekts 5.7.1.)
2. Multiplex Real-time reaction in two sets targeting HHV-6 + HHV-7 and HSV1/2+ EBV/CMV (Apakšprojekts 5.7.2.)
3. Metode aprobēta P.Stradiņa KUS - Multiplex PCR metode uz biežākajiem karbapenēmrezistences gēniem (Apakšprojekts 5.7.4.)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Projekts Nr. 8** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  |  |  | 8. Nozīmīgāko psihisko slimību un kognitīvās disfunkcijas radīto veselības problēmu izpēte un sloga samazināšana | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | projekta vadītāja |  | |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | |  |  |  |  |  |
|  | vārds, uzvārds, |  | Elmārs Rancāns | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | zinātniskais grāds |  | *Dr. med.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | institūcija |  | Rīgas Stradiņa universitāte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | ieņemamais amats |  | Profesors, Psihiatrijas un narkoloģijas katedras vadītājs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | kontakti |  | *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 uzlabotu sabiedrības veselības stāvokli un samazināt psihisko slimību radīto slogu.  Depresijas ir visbiežākā psihiskā saslimšana Latvijā. Populācijas pētījumā noskaidroti depresijas korelatīvie rādītāji un riska faktori vispārējā populācijā Latvijā; iegūti dati par depresijas diagnostikas un ārstēšanas kavējošiem faktoriem primārajā aprūpē; pirmo reizi Latvijas vēsturē noskaidrota depresijas prevalence un korelējošie faktori primārajā aprūpē; konstatēts, ka ģimenes ārsti atpazīst un ārstē ļoti mazu skaitu no pacientiem, kas atrodas viņu redzes lokā. Pamatojoties uz šiem iegūtajiem datiem izstrādāta depresijas atpazīšanas un ārstēšanas pilnveidošanas shēma, izveidots ģimenes ārstu izglītošanas modulis, novadīti 10 izglītojošie semināri visā Latvijas teritorijā un izglītoti vairāk kā 270 no apmēram 1400 ģimenes ārstiem. Plānotie mērķi sasniegti un pat ievērojami pārsniegti ( plānotā novērtējamā populācija 665 pacienti, reālā 1585, izglītošana paredzēta 30 ārstiem, veikta 270). Projekta IV posma gaitā tiks izvērtēta izglītojošās programmas efektivitāte depresijas diagnosticēšanas biežuma izmaiņām 6 un 12 mēnešu laikā.  Depresijas savlaicīga diagnosticēšana un pareiza ārstēšana ir būtiska, lai mazinātu mirstību no pašnāvībām un depresijas radītos ekonomiskos zaudējumus ( 105 milj. EUR katru gadu), kas pašreiz ir viens no būtiskākajiem sabiedrības veselības jautājumiem Latvijā  Projekts ENABLE-LV ir veltīts demences potenciāli koriģējamo riska faktoru izpētei, akcentējot ilgtermiņa regulāru fizisko aktivitāšu ietekmi uz kognitīvo funkcionēšanu. Sabiedrības veselības kontekstā ENABLE-LV mērķis ir popularizēt fiziski aktīvu dzīvesveidu visa mūža garumā un sniegt pamatotus argumentus politikas veidotājiem un nozares praktiķiem, lai sekmīgi īstenotu veselīgas novecošanās (*healthy aging*) stratēģijas. Šajā pētījuma posmā ir sekmīgi realizēta projekta popularizēšanas un dalībnieku rekrutēšanas stratēģija, kā rezultātā klīniskā fāze un pilna testēšana veikta 35 dalībniekiem. Par pētījumu ir iesniegts publicēšanai raksts citējamā žurnālā un rezultāti prezentēti vairākās starptautiskās un vietējās konferencēs Turpmākā darba prioritāte ir aktīva klīniskās fāzes turpināšana (katru mēnesi iekļaujot 3-4 jaunus dalībniekus), psiholoģiskās testēšanas un MRI datu analīze. Projekta nozīmīgums un mērogs tiešā mērā būs atkarīgs no iespējām piesaistīt papildus finansējumu, jo bez tā nav iespējams nozīmīgi palielināt testējamo personu skaitu un veikt APOE ε4 ģenētisko testēšanu.  Projekta MethBrain ir veltīts padziļinātai smadzeņu bojājumu izpētei intravenoza metkatinona lietotājiem. Šajā pētījuma posmā ir veikta apjomīga dalībnieku testēšana (funkcionālā MRI, detalizēta klīniskā un neirokognitīvā analīze). Par iepriekš paveiktā rezultātiem ir publicēts raksts citējamā žurnālā un nodaļa pasaules līmeņa monogrāfijā. Klīniskās izpētes dati tika izmantoti, lai iesaistītos starptautiskā izpētē par distoniju aprūpi, kuras rezultāti 2016. gadā publicēti augstvērtīgā žurnālā. Turpmākā darba prioritāte būs šajā posmā iegūto datu apstrāde un publicēšana, kā arī pārorientēšanās uz terapeitisko intervenču pētījumiem. Šajā sakarā ar kolēģiem Tartu universitātē ir saskaņoti turpmākie soļi, lai apsvērtu dziļās smadzeņu stimulācijas (DBS), transkraniālās magnētiskās stimulācijas (TMS) un galvaniskās vestibulārās stimulācijas indikācijas šī traucējumu mazināšanai.  Latvijas klīniskais personības tests (LKPT) ir jauns psihometrijas instruments, lai novērtētu psihisko traucējumu un to radītos funkcionēšanas ierobežojumus. Projekts tiek realizēts sadarbībā ar Aizsardzības ministriju (AiM) un NBS Psihodiagnostikas daļu. Šajā posmā, balstoties uz lielu izstrādes izlasē iekļauto dalībnieku testa datu analīzi, ir izstrādāta LKPT beta versija, kura ir nodota aprobācijai klīniskajā praksē un ir sagatavotas lietotāja rokasgrāmatu darba versijas. Par projekta rezultātiem ir publicēti vairāki raksti citējamā žurnālā un, sadarbībā ar AiM, ir apstiprināta iesaistīšanās NATO STO paspārnē noritošā pētniecības projektā par instrumentu izstrādi pašnāvības risku mazināšanai militārajā vidē. Turpmākā darba prioritāte ir saistīta ar LKPT komercializēšanu un autortiesību. Piesaistot papildus līdzekļus no AiM un sadarbojoties ar Rīgas tehnisko universitāti, ir plānots realizēt projektu par LKPT elektroniskās versijas izstrādi. |

**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 |
| 1. Analizēt depresīvo pacientu vispārējā populācijā medicīnas dienestu apmeklēšanas paradumus. | Noskaidroti depresijas korelējošie riska faktori, kurus varēs izmantot 5.uzdevoma veikšanai. Sagatavotais manuskripts iesūtīts Journal of Affective Disorders (SNIP 1.4), recenzentu 1.kārtas slēdziens –Major revisions |
| 2. Validēt *Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9)* pašaptaujas skalas latviešu un krievu valodas versijas | Validēts pirmais depresijas skrīninga instruments latviešu un krievu valodās Latvijā. Sagatavots manuskripts ar Pilota pētījuma ietvaros iegūtiem PHQ-9 validācijas datiem žurnālam Annals of General Psychiatry ( SNIP 0.955)  Pamata pētījuma ietvaros, 1485 pacientu populācijā, veikta PHQ-9 validācija latviešu un krievu valodās, rezultāti prezentēti European College of Neuropsychopharmacology, 2016 septembrī;  Sagatavots manuskripts ar šiem validācijas datiem iesniegšanai starptautiski citējamā žurnālā. |
| 3. Noskaidrot depresijas punkta un dzīves laika prevalenci primārajā aprūpē un korelējošos sociāli demogrāfiskos, klīniskos rādītājus | Pirmo reizi Latvijas vēsturē iegūti ticami dati par depresijas izplatību ģimenes ārstu praksēs un dažādiem korelatīvajiem faktoriem.  Veikta pamata pētījumu datu analīze 1585 pacientu kopā ( sākotnēji plānoti 665 pacienti).  Dati prezentēti stenda referātu veidā 2 starptautiskos, 2 vietējos kongresos.  Pētījuma rezultāti ziņoti 5 mediķu konferencēs Latvijā; izplatīti Latvijā preses relīzes veidā; par rezultātiem atkārtoti informēta VM. |
| 4. Analizēt depresijas diagnostikas un ārstēšanas paradumus un kavējošos faktorus primārajā aprūpē, veicot ģimenes ārstu (ĢĀ) aptauju | Kvalitatīvā un kvantitatīvā pētījuma dati palīdzēja izprast ģimenes ārstu depresijas diagnostikas un ārstēšanas paradumus un kavējošos faktorus. Tas ņemts par pamatu realizējot 5. uzdevumu.  Kvalitatīvā pētījuma manuskripts atkārtoti iesūtīts citējamam žurnālam: The European Journal of General Practice – tiek veikti otrreizējie Minor revissions ;  Pabeigta anketas izstrāde; veikta kopas atlase 400 no 1200 ĢĀ adresēm. Iegūtas 140 respondentu atbildes, veikta datu primārā analīze |
| 5. Izstrādāt izglītojošo materiālu, depresijas un neirotisko traucējumu diagnosticēšanas un ārstēšanas algoritmu ĢĀ un novērtēt tā efektivitāti primārajā aprūpē | Izstrādāta menedžmenta shēma, izglītojošais materiāls, sagatavots lektora komplekts. Līdz 2016.g. decembra novadītas 10 “Depresijas skolas” dažādos Latvijas reģionos, kopumā izglītojot ~ 270 ĢĀ (sākotnēji plānots 30 ĢĀ) |
| 6. Noskaidrot ilgtermiņa regulāras aerobas fiziskas slodzes ietekmi uz kognitīvajiem procesiem ilgtermiņā. | 1. Sadarbībā ar NVO realizēta efektīva rekrutēšanas stratēģija.  2. Projektam piesaistīts 1 vad. pētnieks un 1 maģistrants.  3. Veikta aktīva dalībnieku testēšana: pilna testēšana veikta 35 personām.  4. Citējamā žurnālā iesniegts 1 raksts, rezultāti prezentēti 1 starptautiskā un 5 vietējās konferencēs. |
| 7. Analizēt intravenozi lietota metkatinona ietekmi uz kognitīvajiem procesiem ilgtermiņā | 1. Veikta aktīva dalībnieku testēšana: pilna testēšana veikta 55 personām, t.sk. novērtēšana dinamikā 10 sl-kiem no LV.  2. Projektā iesaistīts pētnieks un dalībnieki no Lietuvas.  3. Saskaņota terapeitisko intervenču stratēģija.  4. Publicēti 2 raksti citējamos žurnālos un 1 nodaļa nozīmīgā 3-sējumu monogrāfijā. |
| 8. Izstrādāt jaunu tehnoloģiju „Latvijas klīniskais personības tests”. | 1. Izveidota LKPT *beta* versija un uzsākta tās aprobācija klīnikā  2. LKPT izstrādes izlasē iekļauti 881 testētu dalībnieku.  3. Sagatavotas lietotāja rokasgrāmatu darba versijas.  4. Publicēti 2 raksti citējamos žurnālos un rezultāti prezentēti 6 starptautiskās un 3 vietējās konferencēs. |
| 9. Realizēt tehnoloģijas „Latvijas daudzdimensiju klīniskais personības tests” pārnesi tautsaimniecībā. |  |

**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 iespējamos risinājumus, turpmākā darba virzienus. Kopējais saturiskais izklāsts nepārsniedz četras A4 lapas)*

|  |
| --- |
| 1. Pirmo reizi Latvijas pieredzē FINBALT 2012.gada populācijas pētījuma ietvaros noskaidroti depresīvo pacientu medicīnas dienestu apmeklēšanas paradumi un korelējošie sociāli demogrāfiskie rādītāji, kuri ņemti vērā izstrādājot izglītojošo materiālu un menedžmenta shēmu ģimenes ārstiem depresijas labākai atpazīšanai un ārstēšanai primārajā aprūpē.  Manuskripts iesūtīts Journal of Affective Disorders (SNIP 1.4), recenzentu 1.kārtas slēdziens –Major revissions, papildinātais manuskripts iesūtīts žurnālam novembra beigās.  2. Validēts pirmais depresijas skrīninga instruments Latvijā, kas dod iespēju dažu minūšu laikā ne-psihiatram noskaidrot depresīvo simptomātiku plašam pacientu klāstam. Sagatavots manuskripts ar Pilota pētījuma ietvaros iegūtiem PHQ-9 validācijas datiem žurnālam Annals of General Psychiatry ( SNIP 0.955).  Pamata pētījuma ietvaros, 1485 pacientu populācijā, veikta PHQ-9 validācija latviešu un krievu valodās. Šis ir pirmais instruments psihisko traucējumu skrīningam Latvijā, kas ir validēts atbilstoši starptautiskiem standartiem tik plašā pacientu populācijā. Noskaidrots Latvijai specifisks cut-off-point ģimenes ārstu praksei 8, kas atšķiras no līdz šim pasaulē publicētajiem datiem (10+); rezultāti prezentēti European College of Neuropsychopharmacology, 2016 septembrī; sagatavots manuskripts ar šiem validācijas datiem iesniegšanai Journal of Affective Disorders (SNIP 1.4),  3 Veikta Latvijas vēsturē līdz šim apjomīgākā epidemioloģiskā pētījuma psihiatrijas jomā datu analīze 1585 pacientu kopā ( sākotnēji plānoti 665 pacienti). 2016.g. jūnijā un septembrī notika klātienes konsultācijas un darbs pie datu analīzes kopā ar prof. Douglas Ziedonis (h index 43), Masačusetas medicīnas skolas Psihiatrijas katedras vadītāju, ASV. Noskaidrots, ka ar depresiju pašreiz slimo 10% ĢĀ apmeklējošo pacientu (jeb 70 000 visā Latvijā, kad oficiālā statistika uzrāda tikai 4 500 diagnosticētu gadījumu), 28 % slimojuši ar depresiju dzīves laikā. Atrasti korelatīvi faktori, kas varētu palīdzēt labāk atpazīt depresijas skrīninga mērķa populāciju. Dati prezentēti stenda referātu veidā 2 starptautiskos, 2 vietējos kongresos. Tiek gatavots manuskripts ar pamata pētījuma datiem iesniegšanai starptautiski citējamā žurnālā. Pētījuma rezultāti ziņoti 5 mediķu konferencēs Latvijā; izplatīti Latvijā preses relīzes veidā; par rezultātiem atkārtoti informēta VM.  4. Kvalitatīvā pētījumā konstatētie depresiju atpazīšanas traucējošie faktori tika ņemti vērā izstrādājot menedžmenta shēmas un izglītojošo materiālu (5.uzdevums); manuskripts atkārtoti iesūtīts citējamam žurnālam: The European Journal of General Practice (SNIP 0.7) – tiek veikti otrreizējie Minor revissions;  ĢĀ interneta aptaujas veikšanai izdarīta kopas atlase 400 no 1200 ĢĀ adresēm. Iegūtas 140 respondentu atbildes, veikta datu primārā analīze. Noskaidroti papildus faktori, kuri ņemti vērā realizējot 5.uzdevumu  5. Ņemot vērā visus iepriekš veikto pētījumu rezultātus (uzdevumi 1., 3.,4.), konsultējoties ar prof. Douglas Ziedonis (h index 43), Masačusetas medicīnas skolas Psihiatrijas katedras vadītāju, izstrādāta menedžmenta shēma, izglītojošais materiāls, sagatavots lektora komplekts. 2016.g. oktobris - decembris tiks novadītas 10 “Depresijas skolas” dažādos Latvijas reģionos, kopumā izglītojot ~ 270 ĢĀ (sākotnēji plānots 30 ĢĀ). Šis ir pirmais tik plašs mēroga ĢĀ izglītojošs pasākums Latvijas vēsturē (aptverti 270 no 1 400 ĢĀ). “Depresijas skolas” radījusi lielu ĢĀ interesi un pieprasījumu atkārtot šo izglītojošo programmu. Paralēli ĢĀ izglītošanai tiks veikta arī dalībnieku papildus paplašināta anketēšana par depresijas ārstēšanas paradumiem un kavējošiem faktoriem, kas palīdzēs vēl precīzāk izvērtēt problēmu un tās risināšanas iespējamos veidus.  6. ENABLE-LV ir augstvērtīgs starptautiskas sadarbības projekts, kurā plānots noskaidrot aerobas fiziskas slodzes ietekmi uz kognitīvajiem procesiem cilvēkam novecojot. Projekts tiek realizēts sadarbībā ar Saseksas universitātes Psiholoģijas skolu. Šajā pētījuma posmā, sadarbībā ar Latvijas Sporta veterānu asociāciju (LSVA) un citām sporta un senioru NVO, ir sekmīgi realizēta projekta popularizēšanas un dalībnieku rekrutēšanas stratēģija, kā rezultātā klīniskā fāze un pilna testēšana veikta 35 dalībniekiem. Projektam piesaistīti jauni pētnieki un kopīgi ar LSVA sagatavots projekta pieteikums papildus finansējuma piesaistei. Turpmākā darba prioritāte ir aktīva klīniskās fāzes turpināšana (katru mēnesi iekļaujot 3-4 jaunus dalībniekus), psiholoģiskās testēšanas un MRI datu analīze. Projekta nozīmīgums un mērogs tiešā mērā būs atkarīgs no iespējām piesaistīt papildus finansējumu, jo bez tā nav iespējams nozīmīgi palielināt testējamo skaitu un veikt dalībnieku ģenētisko testēšanu.  7. 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 veikta aktīva dalībnieku testēšana: fMRI veikta 55 personām, t.sk. testēšana dinamikā 11 personām (10 no LV), detalizēta neirokognitīvā analīze 28 personām. Paplašināts projekta areāls un pētījumā iekļauti 5 dalībnieki no Lietuvas. Par iepriekšējo posmu rezultātiem ir publicēts raksts citējamā žurnālā un nodaļa pasaules līmenī nozīmīgā 3-sējumu monogrāfijā. Klīniskās izpētes dati tika izmantoti iesaistoties starptautiskā izpētē par distoniju aprūpi, kuras rezultāti publicēti augstvērtīgā žurnālā. Turpmākā darba prioritāte būs VPP 3. posmā iegūto datu apstrāde un publicēšana, kā arī pārorientēšanās uz terapeitisko intervenču pētījumiem. Šajā sakarā ir saskaņoti turpmākie soļi, lai apsvērtu dziļās smadzeņu stimulācijas (DBS), transkraniālās magnētiskās stimulācijas (TMS) un galvaniskās vestibulārās stimulācijas indikācijas kustību traucējumu mazināšanai.  8. un 9. 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 (AiM) un NBS Psihodiagnostikas daļu. Šajā posmā, balstoties uz lielu izstrādes izlasē iekļauto dalībnieku testa datu analīzi, ir izstrādāta LKPT beta versija, kura ir nodota aprobācijai klīniskajā praksē un ir sagatavotas lietotāja rokasgrāmatu darba versijas. Par projekta rezultātiem ir publicēti 2 raksti citējamā žurnālā un, sadarbībā ar AiM, ir apstiprināta iesaistīšanās NATO STO paspārnē noritošā pētniecības projektā par instrumentu izstrādi pašnāvības risku mazināšanai militārajā vidē. Turpmākā darba prioritāte ir saistīta ar LKPT pārvēršanu produktā: normu tabulu izstrāde, materiālu pilna komplekta izstrāde, autortiesību nodrošināšana un lietotāju izglītošanas programmas izstrāde. Piesaistot papildus līdzekļus no AiM, sadarbībā ar RTU, ir plānots realizēt projektu par LKPT elektronisko versiju: Datorizētas indivīda personības novērtēšanas sistēmas izstrāde. |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Plānots 2014. – 2017.g. | 3.posms (atbilstoši programmas aprakstam) | 3.posms (atbilstoši līgumam par 3.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** | **47 647** | **22156** | **22156** | **23824** | **23824** | **1667** | **1667** |
| **1000** | **Atlīdzība** | **140 671** | **39 257** | **29 893** | **11408** | **11816** | **17326** | **17326** | **1159** | **1159** |
| ***2000*** | **Preces un pakalpojumi** (2100 + 2200) | **19 707** | **22 243** | **14 387** | **7654** | **10068** | **6498** | **6498** | **235** | **235** |
| 2100 | Mācību, darba un dienesta komandējumi, dienesta, darba braucieni | 28 410 | 7 928 | 5 099 | 2933 | 3832 | 2166 | 854 | 0 | 0 |
| 2200 | Pakalpojumi | 47 739 | 13 322 | 8 979 | 4495 | 2213 | 4332 | 1984 | 152 | 152 |
| 2260 | Īre un noma |  |  |  |  | 489 |  | 0 |  | 0 |
| 2270 | Citi pakalpojumi |  |  |  |  | 2850 |  | 0 |  | 0 |
| 2279 | Pārējie iepriekš neklasificētie pakalpojumu veidi |  |  |  |  | 0 |  | 3660 |  | 0 |
| 2300 | Krājumi, materiāli, energoresursi, preces, medicīniskās ierīces, medicīniskie instrumenti, laboratorijas dzīvnieki un to uzturēšana |  |  |  |  | 684 |  | 0 |  | 0 |
| **5000** | **Pamatkapitāla veidošana** | **4 622** | **1290** | **403** | **403** | **272** | **0** | **0** | **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. | 2016. g. | | Piezīmes | | |
| Plānots | Faktisks |
| **Zinātniskie rezultatīvie rādītāji** | | | | | | | |
| 1. Zinātnisko publikāciju skaits: |  |  |  |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu (*SCOPUS*) (SNIP > 1) skaits | **4** | 2 | *1* |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicēti oriģināli recenzēti raksti (SNIP≤1) | **5** | 2 | *1* |  | | |
| Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS) |  |  | *2* |  | | |
| Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes | **11** | 5 | *13* |  | | |
| oriģinālo zinātnisko rakstu  ERIH (A un B) datubāzē iekļautajos žurnālos vai konferenču rakstu krājumos | **0** | 0 | *0* |  | | |
| recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits | **2** | 0 | 2 |  | | |
| 2. Programmas ietvaros aizstāvēto darbu skaits: |  |  |  |  | | |
| promocijas darbu skaits | **2** | 0 | 0 |  |  |  | | |
| maģistra darbu skaits | **7** | 4 | 8\* |  | | |
| 3.Pieteikums *Horizon* 2020 vai citai EU sadarbības programmai | **1** | 0 | 0 |  | | |
|  | | | | | | | |
| 1. Programmas gaitas un rezultātu popularizēšanas interaktīvie pasākumi, kuru mērķu grupās iekļauti arī izglītojamie, skaits: |  |  |  |  |  |  | | |
| konferences |  |  | 5 |  | | |
| semināri | **2** |  |  |  |  |  | | |
| rīkotie semināri | **4** | 1 | 2 |  | | |
| populārzinātniskas publikācijas | **7** | 2 | 6 |  | | |
| izstādes |  |  |  |  | | |
|  | | | | | | | |
| 1. Zinātniskajai institūcijai programmas ietvaros piesaistītā privātā finansējuma apjoms: |  |  |  |  |  |  | | |
| 1.1. privātā sektora līdzfinansējums programmā iekļauto projektu īstenošanai | **23 341** | 3 112 | **0** | Viss finansējums piesaistīts 1. 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 zinātības |  |  |  |  |  |  | | |
| 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.

1. **Projekta Nr. 8 īstenošanas analīze**

|  |  |
| --- | --- |
| Stiprās puses | Vājās puses |
| Līdz šim nepētītas, novatoriskas idejas  Visi projekti starptautiskas nozīmes  Kompaktas, saliedētas pētnieku grupas  Operatīvs menedžments  Laba cenas/kvalitātes attiecība | Kvalificēta pētniecības personāla trūkums  Pētniekiem jāapvieno pētniecība ar citiem pamatdarbiem  Zems atalgojums un nepietiekams kopējais projekta finansējums |
| 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>1 |

1. **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  ĢĀ LR likumdošanas īpatnību dēļ ne pārāk aktīvi sniedz piekrišanu viņu prakšu darbības rādītāju datu ieguvei no valsts institūcijām – tiek veikts aktīvs izskaidrošanas darbs, veidota izglītojamo datubāze iespējamiem vēlākiem kontaktiem šādas atļaujas iegūšanai  Esošā VPP finansējuma ietvaros nav iespējams nozīmīgi palielināt ENABLE-LV testējamo dalībnieku skaitu, kā arī veikt vairākus svarīgus papildus izmeklējumus, t.sk. APOE ε4 alēles noteikšanu, tādejādi būtiski mazinot rezultātu zinātnisko vērtību un projekta starptautisko nozīmīgumu. Lai to mazinātu, kopīgi ar LSVA ir sagatavots projekta pieteikums papildus finansējuma piesaistei  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)*

### *Rezultatīvie rādītāji*

**Zinātniskie raksti (SNIP > 1)**

1. 5.8.2. Valadas, A. et al. "Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes." European journal of neurology, 2016 DOI: 10.1111/ene.12940

**Zinātniskie raksti (SNIP≤1)**

1. 5.8.2 Juurmaa J. Et al.. Grey matter abnormalities in methcathinone abusers with a Parkinsonian syndrome. Brain and Behaviour, 2016. DOI: 10.1002/brb3.539

**Attiecīgās nozares ministrijas atzītās specializētajās datu bāzēs publicēti zinātniski raksti (PubMed, CAPLUS)**

5.8.2 Kolesnikova J. et al. "The Theoretical Integrative Model For The Latvian Clinical Personality Inventory." In Society. Integration. Education. Proceedings of the International Scientific Conference, vol. 1, pp. 388-398. 2016 <http://dx.doi.org/10.17770/sie2016vol1.1518>

1. 5.8.2 Perepjolkina V.et al. "Development Of The Second Preliminary Item Pool Of The Latvian Clinical Personality Inventory: An Integrative Approach." In Society. Integration. Education. Proceedings of the International Scientific Conference, vol. 1, pp. 469-482. 2016 <http://dx.doi.org/10.17770/sie2016vol1.1521>

**Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes**

1. 5.8.1. E. Rancāns, J. Vrubļevska, A. Ķīvīte, R. Ivanovs, R. Logins, L. Bērze. Prevalence of depression in treatment seeking population in primary care settings in Latvia - the results of the National Research Project BIOMEDICINE. European Neuropsychopharmacology, Vol. 26, S478–S479. Published in issue: October 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31483-3>

2. 5.8.1. E. Rancāns, J. Vrubļevska, M. Trapencieris, S. Sniķere, R. Ivanovs, R. Logins, L. Bērze. Validity of PHQ-9 in detecting depression in primary care settings in Latvia - the results of the National Research Project BIOMEDICINE0.09.2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31487-0>

3. 5.8.1. R. Ivanovs, M. Trapencieris, J. Vrublevska, M., R. Logins, L. Bērze, E. Rancans. Depression and its correlation with the risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. European Psychiatry, Vol. 33, S511. Published in issue: March 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1492>

4. 5.8.1. R. Ivanovs, E. Rancāns, A. Ķīvīte, I. Mintāle, J. Vrubļevska, R. Logins, L. Bērze. Association of depression with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia. European Neuropsychopharmacology, Vol. 26, S402. Published in issue: October 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31363-3>

5. 5.8.1. R. Ivanovs, E. Rancāns, A. Ķīvīte, I. Mintāle, J. Vrubļevska, R. Logins, L. Bērze. Anxiety and its association with cardiovascular diseases in primary care population in Latvia. European Neuropsychopharmacology, Vol. 26, S610–S611. Published in issue: October 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31692-3>

6. 5.8.1. R. Ivanovs, M. Trapencieris, J. Vrublevska, M., R. Logins, L. Bērze, E. Rancāns. Women with depression have a higher risk of cardiovascular mortality in primary care population in Latvia. European Neuropsychopharmacology, Vol. 26, S408. Published in issue: October 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31372-4>

7. 5.8.2 Šneidere, K., Ulmane, Z., Harlamova, J., Arnis, V., Mintāle, I., Kupčs, K., Mārtinsone, K. & Stepens, A. (2016). Impact of long-term aerobic physical activities on cognitive functioning: evaluation of the pilot study. Symposium of the International Council of Physical Activity and Fitness Research (ICPAFR) "Physical Activity and Fitness: Challenges and New Perspectives". Book of Abstracts (pp. 23). <https://drive.google.com/file/d/0B-q8xKm8AR2_UnY5U0dPeE9UNEE/view>

8. 5.8.2 Kolesnikova, J. Perepjolkina, V., Mārtinsone, K., Stepens, A., & Rancans, E. (August 08, 2016). The relation of personality, smoking, and physical activity in the general population. European Health Psychology Society & BPS Division of Health Psychology Annual Conference 2016: "Behaviour Change: Making an Impact on Health and Health Services" (23rd - 27th of August, 2016, Aberdeen, Scotland). Conference Abstracts, p.505. Piekļūves <http://ehps2016.org/files/EHPS2016_Abstracts_Book_08082016.pdf>

9. 5.8.2 Perepjolkina, V., Kolesnikova, J. Mārtinsone, K., Rancans, E. & Stepens, A. (2016. gada 15. aprīlī). Latvijas Klīniskā personības testa izstrāde: ierosmes un rezultāti. Referāts prezentēts Rīgas Stradiņa universitātē 2. starptautiskā zinātniski praktiskā konferencē "Veselība un personības attīstība: integratīvā pieeja" (2016.gada 14.-15. aprīlī). RSU, Rīga, Latvija. <http://www.rsu.lv/konference-veseliba-un-personibas-attistiba>

10. 5.8.2 Perepjolkina, V., Kolesnikova, J. Martinsone, K., Stepens, A., & Rancans, E. (2016-06-08). Development and Item-level Analysis of the Latvian Clinical Personality Inventory (LCPI v2.2). Poster presented at the International Test Commission Conference “Improving Policy and Practice: Opportunities and Challenges in an International Context”, Vancouver, Canada (July 1-4, 2016). <http://itc2016.educ.ubc.ca/scientific-program/presentations/>

11. 5.8.2 Perepjolkina, V., Kolesnikova, J. Martinsone, K., Stepens, A., & Rancans, E. (2016-05-22). Development of the Pathological Personality Trait Scales for the Latvian Clinical Personality Inventory (LCPI v2.2). Paper presented at the International Test Commission Conference “Improving Policy and Practice: Opportunities and Challenges in an International Context”, Vancouver, Canada (July 1-4, 2016). <http://itc2016.educ.ubc.ca/scientific-program/presentations/>

12. 5.8.2 Mārtinsone, K., Perepjolkina, V., Bogdanova, I., & Kolesnikova, J. (July, 2016). PO 1.46: A Closer Look at the Dimensions of Personality Pathology: Relation of Maladaptive and Adaptive Personality Traits. 18th European Conference on Personality (ECP 2016 Conference, July 19-23, 2016, Timisoara, Romania, organized by EAPP and West University of Timisoara). Program Book. Abstracts – Poster Sessions, p.279. <http://ecp18.psihologietm.ro/assets/program_-_abstracts_book_320_pages_july_20th_2016.pdf>

13. 5.8.2 Mārtinsone, K., Levina, J., Perepjolkina, & V., Bogdanova, I. (July, 2016). PO 1.24: Relations of Anomia and Maladaptive Personality Traits. 18th European Conference on Personality (ECP 2016 Conference, July 19-23, 2016, Timisoara, Romania, organized by EAPP and West University of Timisoara). Program Book. Abstracts – Poster Sessions, <http://ecp18.psihologietm.ro/assets/program_-_abstracts_book_320_pages_july_20th_2016.pdf>

**Recenzētu zinātnisku monogrāfiju skaits**

1. 5.8.2 Stepens A. and Taba P. The Neuropathology of Movement Disorders in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and Methcathinone (Ephedrone) Addictions. In: Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse**,** Volume 3, pp. 924-932. ISBN-9780128006344

2. 5.8.2 PETNIECIBA:TEORIJA UN PRAKSE. Mārtinsone K.,Pipere A., Kamerāde D., red. „Izdevnieciba RaKa”, 2016

**Konferences**

1. 5.8.1 LĀB Starpdisciplināra konference “Psihiskā veselība” 23.01.16, Rīga (500 ārstu) <http://api.arstubiedriba.dev.wmc.lv/uploads/O0r4KxkLt4qMPMw85xQP/Plakaati_A4-PsihVeseliba.pdf>

2. 5.8.1 LĢĀA Biedru sapulce 2016. gada 21. oktobrī, Rīga (350 ārstu)

3. 5.8.1 LPA konference 28.10.16 (200 ārstu)

4. 5.8.1 Latvijas Internistu biedrības sēde (300 ārstu) 25.11.2016 <http://www.evisit.eu/lv/organizations/view/10/59>

5. 5.8.2 Zinātniski praktiskā konference “Personība un sabiedrība: pārskats par pētījumu rezultātiem”, RSU 14.okt. <http://www.psihologijasdienas.lv/index.php?id=20&d=1>

**Rīkotie semināri**

* + - 1. Pārskata semināri par 5.8 norisi 20.apr., 7.nov. [http://www.rsu.lv/dazadi/zinas-un-notikumi/rsu-notikumu-kalendars/g-3-vt8354nmfkgj7c3n54plo2pvj4\_201611071100populārzinātniskas publikācijas5.8](http://www.rsu.lv/dazadi/zinas-un-notikumi/rsu-notikumu-kalendars/g-3-vt8354nmfkgj7c3n54plo2pvj4_201611071100populārzinātniskas%20publikācijas5.8).1

**Preses relīze, video komentārs**

5.8.1 <http://www.rsu.lv/medijiem/preses-relizes/9639-rsu-video-depresija-slimiba-vai-rakstura-vajums-rigas-stradina-universitates-eksperta-viedoklis>

* + - 1. Sabiedrības informēšana:<http://www.depresija.lv/>
      2. 5.8.2 Lāce, Z. (Autore). (24.05.2016.). Pētījums par fiziko aktivitāšu saistību ar kognitīvo funkciju senioriem. No P. Gulbinska (Producente), Zināmais nezināmajā. Rīga: Latvijas radio 1.
      3. Jāņkalne, D. (Producente). (03.06.2016.). Kustības, kaut vai 40 minūšu aktīva pastaiga, uzlabo cilvēka prāta spējas. Kā labāk dzīvot. Rīga: Latvijas radio 1.
      4. Štāle, I. (01.07.2016.). Kā aizbēgt no demences. Diena. <http://www.diena.lv/raksts/latvija/zinas/ka-aizbegt-no-demences-14146073>
      5. LNT: Saruna ar neirologu, medicīnas zinātņu doktoru Aināru Stepenu LNT, 900 sekundes, 14.10.2016, <http://monitorings.leta.lv/item/R4FF41E7E-3840-4EF9-8C4D-51520511A71E/>