

Projekts Nr. 7.

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

7. Inovatīvu infekcijas procesa regulācijas un modulācijas stratēģiju izveide

Modra Murovska	
<i>Dr.med.</i>	
Rīgas Stradiņa universitāte	
AKMVI direktora p.i., vad. pētniece	
<i>Tālrūnis</i>	67426197; 29218082
<i>E-pasts</i>	<i>Modra.Murovska@rsu.lv</i>

1. Projekta Nr. 7 mērķi:

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

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

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 ērcu 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.	Veikta audu iekaisīgo procesu raksturlielumu Pro-MMP-1 un TIMP-1 līmeņa noteikšana HIV, C vīrushepatīta un ērcu encefalīta slimnieku asinīs, lai novērtētu fibrozes procesu attīstības iespējas minēto slimību gadījumos
7.1.1. Veikt jaunāko audu iekaisīgo procesu indikatoru (Pro-NMP-1 un TIMP-1) noteikšanu pētījuma mērķiem klīnikā	
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 ērcu 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.
<p>Apakšprojekts 5.7.2.</p> <p>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.</p>	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 <i>recomLine</i> 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 $p < 0.05$).
<p>7.2.2. U79/80, U51 un U12 mRNS ekspresijas un HHV-6 vīrusu slodzes noteikšana <i>Struma nodosa</i> pacientu vairogdziedzera audu paraugos</p>	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.
<p>7.2.3. av-TG – tireoglobulīna antivielu, av-TPO – tireoīdperoksidāzes antivielu, av-TSHr – tireoīdstimulējošā hormona receptoru antivielu noteikšana <i>Struma nodosa</i> pacientu asins plazma paraugos. HHV-6 gēna U79/80 ekspresijas noteikšana pacientu ar autoimūno tireoidītu makrofāgos, HHV-6 antigēnu imūnexpresijas noteikšana Hašimoto tireoidīta pacientu vairogdziedzera audos</p>	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.
<p>7.2.4. HHV-6 un HHV-7 infekcijas biežuma, aktivitātes fāzes un saistības ar reimatoīdā artrīta klīnisko gaitu izpēte</p>	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
<p>7.2.5. B19 VP1/VP2 un CD68 (dubultkrāsošanas IH) un elektronmikroskopija OA pacientu sinoviālajos audos, B19 ekspresijas noteikšana</p>	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. Pierādīta 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. <i>M. tuberculosis</i> klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze	Veikta vairāk nekā 30 <i>M. tuberculosis</i> klīnisko paraugu genotipēšana ar konvencionālām metodēm un iegūto datu analīze. Veikta LAM apakšlīnijas konvencionālā genotipēšana un filogeogrāfiski 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 <i>M. tuberculosis</i> 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. <i>M. tuberculosis</i> 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. <i>M. tuberculosis</i> monitoringa iespēju analīze un praksē lietojamās shēmas izveide.	Veikta konvencionālo genotipēšanas metožu (IS6110 RFLP, spoligotipēšana un MIRU-VNTR) izšķirtspējas izvērtēšana un analīze gan katrai metodei atsevišķi, gan 2 metožu kombinācijām ar nolūku izvērtēt to nodarīgumu 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	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

mainījusies mirstība pēc intervences. Zinātniskas publikācijas sagatavošana	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 <i>Klebsiella pneumoniae</i> ģenētisko analīzi ar izolātiem, kas tiks iegūti 2016. Gada laikā Pielietot rezistences gēnu noteikšanas metodi ar in house PCR paņēmieni	2016. gadā karbapenēmristento <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolātu skaits bija neliels pretēji sagaidāmajam. Ar multiplex 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 iespējamus 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 ērcu 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 ērcu 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 ribavīrinu 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 etiopatogēnēzē. 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 proteīnu atrastas lielākās daļas RA pacientu un kontroles personu asins 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 atrastas 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 latentā 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 asiņū, 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 aktīva+ fenotipu tajos, tika izdarīts secinājums par analizētā fibroblasta tipa agresivitāti un invazitāti. Šīs sinoviālo audu šūnu īpašības jākorlē 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/ 10^6 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 sienīgas 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 iepļānoto uzdevumu izpildei. Projekta laikā tika padziļināti pētīti daži, mūsaprāt, 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 reģiona TB izolātiem. Iegūtie rezultāti liecina par iespējamu 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 atsevišķos 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, nesktoties uz sekmīgu pacientu izārstēšanu, cirkulē sabiedrībā gadu no gada. Šie novērojumi var liecināt par šo genotipu, iespējams, augstāku virulenci. Turklāt, priekšrocības, kuras piemīt ekstrēmi zāļu rezistentiem TB genotipiem, nebūs atrodamas tiem tuvradnieciskos, bet zāļu panjutīgos TB genomos. Nolūkā atrast iespējmās atšķirības 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) izšķirtspējas 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-VNTR 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 otrs 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 atšķirībā 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	Atlidzība	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 rezultātos 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	
Publicētas 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	<i>Iesniegts</i>
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	
rīkoti 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 zinātnības				
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.

5. Projekta Nr. 7 īstenošanas analīze

Stiprās puses	Vājās puses
<p>Izveidota uz diagnozi balstīta biobanka, uzkrāts pietiekošs eksperimentālais materiāls statistiskai apstrādei un secinājumu izdarīšanai (Apakšprojekts 5.7.2.)</p> <p>Multidisciplināritāte, kas nodrošina zināšanu translāciju praktiskajā medicīnā (Apakšprojekts 5.7.2.)</p> <p>Zinātniski validēti dati par sepsi intensīvās terapijas nodaļā, kurus neuzrāda valsts oficiālā statistika (Apakšprojekts 5.7.4.).</p>	<p>Aizkavēta nepieciešamo reagentu iegāde sarežģītās un izteikti birokrātiskās iepirkumu sistēmas dēļ valstī, kas nepieciešamības gadījumā neļauj pētījumam elastīgi pārplānot, lai to optimizētu (Apakšprojekts 5.7.2.)</p> <p>Jaunie pētnieki emigrē un grūti noturēt pētījumu intensitāti vismaz uz kādu laiku (Apakšprojekts 5.7.4.).</p>
Iespējas	Draudi
<p>Iesaistīt pētnieciskajā darbā studentus, kas paralēli izstrādā kursa vai bakalaura darbus (Apakšprojekts 5.7.2.)</p> <p>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</p>	<p>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.)</p> <p>Jaunie pētnieki emigrē (Apakšprojekts 5.7.4.).</p>

turpina strādāt izvēlētajā tēmā (Apakšprojekts 5.7.4.).	
--	--

6. 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:

Ozolanta _____

_____ Iveta

(paraksts)

(datums)

Zinātniskie raksti (SNIP > 1)

1. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelina S, Chapenko S, Roga S, Cunskis E, Nora-Krukle Z, Groma V, Ventina I, Murovska M. 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://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 thyroiditis. 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. Bratslavskā 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., Ruziene 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](https://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.)

Nozāres 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 (TNF α) 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/Eglite_13122015BJMMR23065 (Apakšprojekts 5.7.1.)

Web of Science vai SCOPUS datubāzēs iekļautajos izdevumos publicētas konferenču tēzes

1. Kadisa A, Kozireva S, Bratslavskā 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, Gravelina S, Cunsķis 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. Isaguljants M, Kadisa A, Svirskis S, Nora-Krukļe Z, Gravelina S, Kholodņuk I, Lejnieks A, Murovska M. Effects of disease modifying drugs on humoral immunity in patients with rheumatoid arthritis. 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-Krukļe Z, Kadisa A, Tarasovs M, Skuja S, Groma V, Lejnieks A, Murovska M. Presence of HHV-6, HHV-7 and parvovirus B19 infection markers in synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. 10th Interantional Congress on Autoimmunity. Leipzig, Germany, April 6-10, 2016: Abstract 905. <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., Čhapenko 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-Krukļe Z, Gravelina S, Rasa S, Zazerska Z, Čhapenko 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., Čauce V., Kadisa A., Čhapenko 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, Gravelina S, Cunsķis E, Groma V, Skuja S, Murovska M. Thyroid gland as site of human herpes virus 6 persistence in patients with autoimmune thyroiditis. 6th European Congress of Virology, Hamburg, Germanu 19-22 October 2016: P16-2. (Apakšprojekts 5.7.2.)
9. Nora-Krukļe 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, Klovinš 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 Mycobacterium 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. Gramatnice A, Saule M, Silamikelis I, Dimina E, Zahare I, Fridmanis D, Zahare I, Klovinš 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 activity 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 leukocītu 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, Neskromnaja A, Romanovska E, Krūmiņa A, Karelis G. HLAII-DRB alēļu izpēte pacientiem ar ērcu 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, Neskromnaja A, Romanovska E, Karelis G, Krūmiņa A. Postencefalītisks sindroms pēc ērcu 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, Storozhenko J, Guseva L, Lejnīeks 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 konference 17.-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-Krūkle Z, Gravelisina 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 kuņģa varikozo vēnu asiņošana dekompensēta aknu cirozes pacientam” un “Ascīts, spontāns bakteriāls peritonīts un hepatorenāls sindroms – neatliekamie stāvokļi dekompensēta aknu cirozes gadījumā” grāmatai “Neatliekamie stāvokļi” – *nodota iespiešanai*. (Apakšprojekts 5.7.1.)

Promocijas darbi

1. Agita Melbārde-Kelme. “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 Iekšējīgo 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 ērcu 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=luHXxUHbN-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. Kašjko, 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.)
1. Multiplex Real-time reaction in two sets targeting HHV-6 + HHV-7 and HSV1/2+ EBV/CMV (Apakšprojekts 5.7.2.)
2. Metode aprobēta P.Stradiņa KUS - Multiplex PCR metode uz biežākajiem karbapenēmresistences gēniem (Apakšprojekts 5.7.4.)