

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**MOTORO FUNKCIJU NOVĒRTĒŠANA ROTAROD UN
KONDZIELA TESTOS PELĒS IŠĒMISKA INSULTA
MODELĪ**

MAGISTRA DARBS

Autors: **Evita Islamgarajeva**

Studenta apliecības Nr.: ei17013

Darba vadītājs: profesore Dr. med. Baiba Jansone

RĪGA 2022

ANOTĀCIJA

Išēmisks insults ir viens no biežākajiem nāves un invaliditātes cēloņiem pasaulē. Rezultātā tiek būtiski bojāti smadzeņu rajoni, kas izraisa motoros traucējumus. Lai izprastu išēmiska smadzeņu bojājuma izraisītās motorās komplikācijas cilvēkiem, pielieto preklīniskos uzvedības testus izmēģinājuma dzīvniekiem.

Maģistra darba mērķis bija, izmantojot preklīnisku insulta modeli, izpētīt muskuļu koordinācijas un muskuļu spēka izmaiņas pelēm, pielietojot *kondziela* un rotarod testus, divu mēnešu periodā.

Pētījuma rezultāti parāda, ka *kondziela* tests išēmijas pelēm parādīja jutīgumu agrīna muskuļu spēka vājuma identifikācijā, savukārt rotarod tests neuzrādīja izmaiņas muskuļu koordinācijā, sākot ar piekto dienu pēc insulta. *Kondziela* testam ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai uzkrātu datus ļautu zinātniekiem izvēlēties pēc iespējas jutīgākus uzvedības testus.

Atslēgvārdi: fVCAo, peles, *kondziela* tests, rotarod tests, motorās funkcijas

ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability in the world. As a result, areas of the brain are significantly damaged, causing motor problems. Preclinical behavioral tests in laboratory animals are used to understand the motor complications of ischemic brain injury in humans.

The aim of the master's thesis was to study muscle coordination and muscle strength changes in mice under a preclinical stroke model using the *kondziela* and rotarod tests over a two-month time period.

The results of the study presented that the *kondziela* test in ischemic mice showed sensitivity in the identification of early muscle weakness, whereas the rotarod test showed no change in muscle coordination from the fifth day after the stroke. The *kondziela* test requires further research for the accumulated data to enable scientists to choose the most sensitive behavioral tests possible.

Keywords: fVCAo, mouse, *kondziela* test, rotarod test, motor function

SATURA RĀDĪTĀJS

| | |
|---|----|
| APZĪMĒJUMU SARAKSTS | 6 |
| IEVADS | 7 |
| 1. LITERATŪRAS APSKATS | 9 |
| 1.1. Insulta definīcija un veidi | 9 |
| 1.2. Epidemioloģija | 10 |
| 1.3. Išēmiska insulta izpausmes | 11 |
| 1.4. Išēmiskā insulta riska faktori | 12 |
| 1.5. Primāra un sekundāra profilakse | 14 |
| 1.6. Akūta išēmiskā insulta ārstēšana | 16 |
| 1.7. Išēmiskā insulta patofizioloģija | 17 |
| 1.8. Ietekme uz motorām funkcijām pēc insulta | 19 |
| 1.9. Pēc insulta nemotorās komplikācijas | 21 |
| 1.10. Motorās komplikācijas | 22 |
| 1.11. Išēmiskā insulta <i>in vivo</i> preklīniskie pētījumi | 24 |
| 1.12. Motoro funkciju novērtēšana preklīniskos pētījumos | 25 |
| 1.12.1. Grauzēju priekšķepu motorās funkcijas novērtējoši testi | 26 |
| 1.12.2. Grauzēju pakalķepu motorās funkcijas novērtējoši testi | 28 |
| 1.12.3. Vispārējās lokomotorās koordinācijas izvērtēšanas testi | 30 |
| 2. METODEDES | 31 |
| 2.1. Izmēģinājuma dzīvnieki | 31 |
| 2.2. Pētījuma ētika | 31 |
| 2.3. Eksperimentālās grupas | 31 |
| 2.4. Insulta modelis | 32 |
| 2.5. Aprūpes periods pēc ķirurģijas | 33 |
| 2.6. Uzvedības testi | 33 |
| 2.6.1. RotaRod tests | 33 |
| 2.6.2. Kondziela tests | 35 |
| 2.7. Datu apstrāde un statistiskā analīze | 36 |
| 3. REZULTĀTI | 37 |
| 3.1. Rotarod testa rezultāti | 37 |
| 3.2. Kondziela testa rezultāti | 38 |
| 4. DISKUSIJA | 40 |
| SECINĀJUMI | 44 |

| | |
|----------------------------|----|
| PATEICĪBAS | 45 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA | 46 |
| DOKUMENTĀRĀ LAPA | 57 |

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

| | |
|--------|---|
| ACA | <i>anterior carotid artery</i> (priekšējā savienojošā artērija) |
| apgr. | apgriezieni |
| ATF | adenozīntrifosfāts |
| CDC | <i>Center for Disease Control and Prevention</i> |
| CNS | centrālā nervu sistēma |
| g | grami |
| ICA | <i>internal carotid artery</i> (iekšējā miega artērija) |
| ķMI | ķermeņa masas indekss |
| MCA | <i>middle cerebral artery</i> (vidējā cerebrālā artērija) |
| mg | miligrams |
| min | minūtes |
| ml | mililitrs |
| mmHg | dzīvsudraba staba milimetrs |
| mmol/l | milimols uz litru |
| NINDS | <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> |
| OECD | <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> |
| raPA | rekombinantie audu plazminogēna aktivātori |
| s | sekundes |
| S.D. | standartnovirze |
| SPKC | Slimību profilakses un kontroles centrs |
| fVCAo | filamenta vidējās cerebrālās artērijas oklūzija |
| VCAo | vidējās cerebrālās artērijas oklūzija |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |

IEVADS

Insults jeb cerebrovaskulāra slimība ir otrais biežākais nāves cēlonis un trešais biežākais invaliditātes cēlonis visā pasaulē, kas rada gan traumatisku veselības notikumu pacientiem, izmainot dzīves kvalitāti, gan rada slogu valstu ekonomikām (Chugh, 2019). Insults izpaužas kā pēkšņs neiroloģisks deficīts atkarībā no ietekmētā smadzeņu reģiona un skartās daļas funkcionālajiem aspektiem. Vairumā gadījumu smadzeņu insultu izraisa asins plūsmas bloķēšana artērijā, ko definē kā išēmisko insultu (CDC, 2021a). Šis notikums veido bojājumus smadzenēs, ātri izraisot neironu nāvi, kas noved pie dažāda veida komplikācijām, invaliditātes vai pat nāves (Xing *et al.*, 2012). Išēmiskā bojājuma gadījumā biežāk skartā smadzeņu daļa ir tieši motorā sistēma, kas izraisa gan augšējo, gan apakšējo ekstremitāšu traucējumus, proti, tādus kā hemiparēzi, hemiplēģiju, muskuļu tonusa izmaiņas u.c. (Yu *et al.*, 2016).

Preklīniskajiem pētījumiem ar dzīvnieku modeļiem ir liela nozīme, lai palīdzētu labāk izprast insulta patofizioloģiju un radīt tālākos terapeitiskos uzlabojumus. Eksperimentāli tiek pielietoti vairāki insultu modeļi izmēģinājuma dzīvniekos (grauzējos), kas imitē cilvēka insulta situāciju (Narayan *et al.*, 2021). Visplašāk izmantota eksperimentāla išēmiska insulta metode, izmantojot endovaskulāro filamentu, ar kuru aizsprosto (okludē) vidējo cerebrālo artēriju (VCAo) izmēģinājuma dzīvniekos (pelēs). Tieši VCAo visbiežāk ir pakļauta trombu aizsprostojuma riskam cilvēkiem (Fluri *et al.*, 2015).

Ņemot vērā to, ka motorās funkcijas deficīts ir visizteiktākais insulta iznākuma traucējums, tiek pievērsta liela izpētes uzmanība motoro funkciju uzvedības testiem preklīniskajos pētījumos. Kondziela tests tiek pielietots, lai noteiktu kustību koordināciju un muskuļu spēka traucējumus, bet rotarod, lai noteikt līdzsvaru un kustību izmaiņas gan īstermiņa, gan ilgtermiņa laika posmos pelēs (Schaar *et al.*, 2010; Carlson, 2019).

Darba mērķis: Izpētīt muskuļu koordinācijas un muskuļu spēka izmaiņas preklīniskā insulta 60 minūšu asinsvada oklūzijas modelī akūtā un subakūtā periodā pēc insulta izmēģinājuma dzīvniekiem.

Darba uzdevumi:

- Veikt kondziela testu pelēm 3., 10., 15., 30., 60. pēc insulta dienā un reģistrēt motoro aktivitāti.
- Veikt rotarod testu pelēm 5., 26., 60. pēc insulta dienā un reģistrēt motoro aktivitāti.
- Veikt iegūto datu apkopojumu, apstrādi, statistisko analīzi un aprakstu.

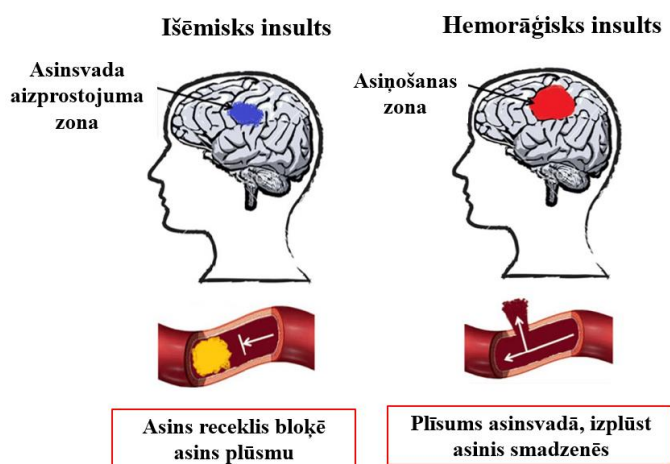
Darbs izstrādāts LU Medicīnas fakultātes Farmakoloģijas katedrā, pētījumu veicot ERANET NEURON JTC 2017 “*Synaptic Dysfunction*” programmas transnacionālā zinātnes konsorcijs projekta “*Multi-scale investigation of synaptic dysfunction after stroke, (MISST)*” ietvaros.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Insulta definīcija un veidi

Pēc Pasaules veselības organizācijas vadlīniju terminoloģijas insults jeb cerebrovaskulāra slimība tiek definēta kā strauji attīstoši fokālas smadzeņu darbības traucējumi ar klīniskām pazīmēm, kuru simptomi var ilgt vairāk par 24 stundām (*World Health Organization (WHO)*, 2000). Cerebrāls jeb išēmisks insults veidojas, ja asinsvads, kas ar asinīm piegādā skābekli un glikozi smadzeņu šūnām, tiek bloķēts, un smadzenēs nenotiek asins plūsma. Skābekļa un glikozes deficīts dažu minūšu laikā izraisa smadzeņu šūnu apoptozi, kas var radīt smagu invaliditāti vai nāvi (*American Stroke Association*, 2021).

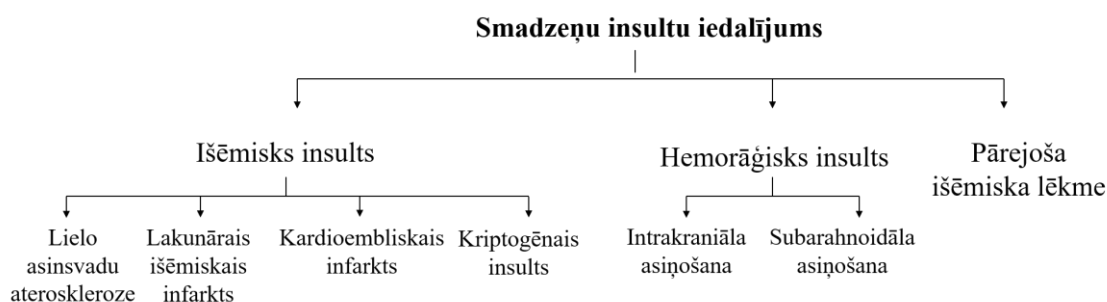
Insults iedalās trīs veidos – išēmiskais insults, kad tiek bloķēta asins plūsma artērijā jeb tiek aizsprostots asinsvads. Hemorāģisks insults, kura gadījumā galvas smadzenēs pārplīst artērija un izplūst asinis, veidojot lielu spiedienu uz smadzeņu šūnām, kas izraisa smadzeņu šūnu bojājumus (skat. 1.1. attēls). Savukārt, pārejoša išēmiska lēkme (“mini insults”) ir asins plūsmas bloķēšana, ko izraisa receklis īslaicīgi, aptuveni līdz 45 minūtēm (*Center for Disease Control and Prevention (CDC)*, 2021a).



1.1.attēls. Išēmiska un hemorāģiska insulta atšķirības (Crouch, 2013)

Išēmisks insults jeb cerebrāls infarkts iedalās četros veidos (skat. 1.2. attēls): lielo asinsvadu ateroskleroze, mazo asinsvadu slimības jeb lakunārais išēmiskais infarkts, kardioemboliskais infarkts un nenoteiktas etioloģijas insults jeb kriptogēnais išēmiskais insults (Chugh, 2019).

Lielo asinsvadu aterosklerozi izraisa tromboze jeb notiek aterosklerotisko plātņu veidošanās, kas veicina intrakraniālo asinsvadu oklūziju. Kardioembolisko infarktu izraisa embolija, kuras rezultātā trombs, kas veidojies kādā citā ķermeņa daļā, nonāk arteriālā asinsvadā smadzenēs. Lakunārs infarkts rodas, ja notiek sīku asinsvadu oklūzija, kā rezultātā samazinās asinsplūsma dziļākajās smadzeņu struktūrās. Sīki asinsvadi aizprostojas, jo veidojas asinsvadu saslimšanas jeb lipohianiloze (CDC, 2021a., Stern *et al.*, 2016).



1.2. attēls. Smadzeņu insulta veidi

Trombotiski insulti veidojas aptuveni 20 % gadījumos, embolijas izraisīti insulti veidojas arī apmēram 20% gadījumos, lakunāri infarkti veido vēl ap 25 %, bet atlikušo daļu veido kriptogēnie išēmiski insulti (CDC, 2021a., Stern *et al.*, 2016).

Hemorāģisku insultu iedala divos apakštipos, kā intracelebrālā asiņošana un subarahnoidāla asiņošana (CDC, 2021a). Intracerebrāla asiņošana ir spontāna, bet netraumatiskas izcelsmes asiņošana galvas smadzenēs. Galvenie riska faktori ir hipertensija un cerebrāla amiloīdu angiopātija (Morotti & Goldstein, 2016). Subarahnoidāla asiņošana veidojas starp mīksto audu un arahnoīdo galvas smadzeņu apvalkiem. Subarahnoidālo asiņošanu galvenokārt izraisa traumas un aneirismas (Ziu & Mesfin, 2020).

Pārejoša išēmiska lēkme jeb “mini insults” neizraisa neatgriezniskus audu bojājumus salīdzinājumā ar iepriekš minētiem insultiem. Pārejoša išēmiska lēkme ir brīdinājuma rādītājs jeb priekšvēstnesis, ka nākotnē var veidoties smagāks insulta gadījums (CDC, 2021a).

1.2.Epidemioloģija

Insults ir otrais biežākais nāves cēlonis un trešais biežākais invaliditātes cēlonis visā pasaulē (Chugh, 2019). Gada laikā 15 miljoni cilvēku visā pasaulē cieš no insulta. No tiem 5 miljoni nomirst un 5 miljoni paliek par invalīdiem, kas rada lielu slogu gan insulta pacientu ģimenēm, gan valstu ekonomikām (WHO, 2021).

Išēmiski insulti tiek diagnosticēti apmēram 4 reizes biežāk nekā hemorāģiski insulti. Amerikas Savienotajās Valstīs tie veido 87% no visiem insultiem (CDC, 2021a), bet visā pasaulē sastāda ap 68 % išēmiskā insulta gadījumus. Apmēram 32% gadījumos veidojas hemorāģiski insulti. Pirmreizējie asinsizplūdumi veido lielāko daļu no šiem insultiem, turklāt otrreizējie asinsizplūdumi veido aptuveni 10-25 % (Chugh, 2019). 2020. gadā pēc slimību profilakses un kontroles centra datiem Latvijā no išēmiskā insulta nomira ap 1400 iedzīvotāju, bet no hemorāģiskā insulta aptuveni 400 iedzīvotāju (Slimību profilakses un kontroles centrs, 2020). Kopējās insulta veselības aprūpes izmaksas Latvijā sasniedz 21,1 miljonus eiro (Wilkins *et al.*, 2017). Eiropā gada laikā no insulta nomirst apmēram 422 000 cilvēku, kas ir 158 cilvēki uz 100 000 iedzīvotāju, turklāt Latvijā nomirst 501 cilvēks uz 100 000 iedzīvotāju. Tiek secināts, ka Latvijā vidējais insulta mirstības rādītājs ir augstāks par Eiropas insulta mirstības vidējo rādītāju. Pēc prognozēm insulta gadījumu biežums nemazināsies tuvākajās desmitgadēs, jo gados vecāku cilvēku skaits Eiropā arvien pieaug (OECD & WHO, 2017; *European Commission*, 2017).

Valstīs ar zemiem un vidējiem ienākumiem (Āzija, Klusā okeāna reģions, Āfrika u.c.) insulta biežums no 1990. gada līdz 2016. gadam ir pieaudzis divkārt, turklāt valstīs ar augstiem ienākumiem insulta biežums ir samazinājies par 42 % (Collaborators, 2019). Valstīs ar zemiem un vidējiem ienākumiem saskaras ar tādām problēmām kā ekonomisko resursu trūkums veselības aprūpes nodrošināšanai, rehabilitācijas iespēju trūkums, izpratnes trūkums par insulta riska faktoriem, slikti apmācīts medicīnas personāls, ātrās palīdzības mašīnas nav pietiekami labi aprīkotas insulta gadījumiem, un tikai dažās slimnīcās ir insulta vienības, kur darbojas speciālistu komanda, kas specializējas akūta insulta pacientu ārstēšanai. Veselības aprūpes sistēma ir orientēta uz aprūpi pilsētās un ir ļoti slikti gatava nodrošināt insulta aprūpi ārpus pilsētas. Ārpus pilsētu centriem rehabilitācijas pakalpojumi ir maz pieejami - uz 1 miljonu cilvēku ir < 10 kvalificēti rehabilitācijas speciālisti (Pandian *et al.*, 2017).

1.3. Išēmiska insulta izpausmes

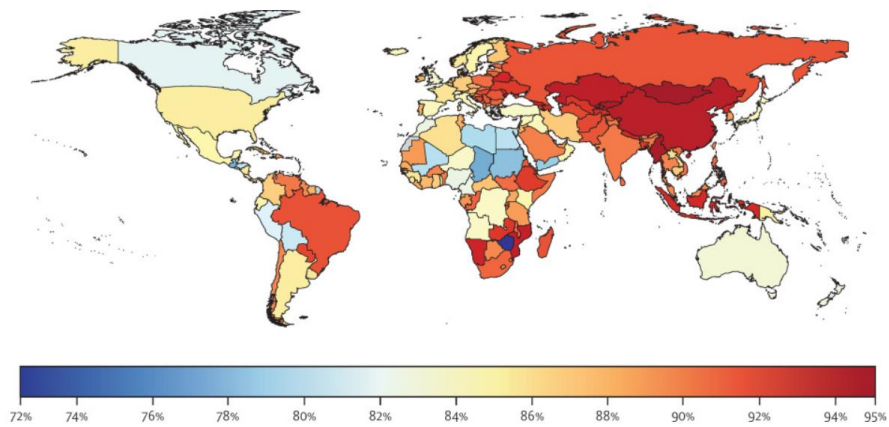
Insulta simptomi ir atkarīgi no skartās smadzeņu zonas un bojāto audu daudzuma (Ojaghihaghi *et al.*, 2017). Insulta gadījumā pēkšņi parādās akūti neiroloģiski simptomi, kā, piemēram, nejūtīgums vai vājums sejā, kājās vai rokās (parasti tas notiek vienā ķermeņa pusē), apjukums, grūtības runāt vai neskaidra runa, redzes traucējumi vienā vai abās acīs, reibonis, koordinācijas zudums, ļoti stipras galvassāpes bez iemesla. Šīs izpausmes sasniedz maksimumu dažu minūšu laikā.

Sabiedrībai par insultu informē, izmantojot saīsinājumu - ĀTRI (*FAST*) skalu, kurā ‘A’ nozīmē - atsmaidīt, insulta gadījumā sejas vaibsti noslīd uz vienu pusi. ‘T’ nozīmē - turēt, kad ir insults, cilvēks nespēj pacelt augšā rokas. ‘R’ nozīmē - runāt, insulta laikā runa paliek neskaidra un nesaprotama. ‘I’ nozīmē - izsaukt, ja tiek pamanīts kaut viens no šiem simptomiem ir jāsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība (Musuka *et al.*, 2015).

Agrīnai insulta pacienta diagnostikai un insulta veida diferencēšanai ir svarīga loma, lai uzsāktu atbilstošu ārstēšanu un samazinātu komplikāciju risku (Ojaghiahaghighi *et al.*, 2017). Tikai pēc klīniskām izpausmēm vien nevar atšķirt išēmisku insultu no hemorāģiska, atšķiršanai nepieciešama smadzeņu un neirovaskulārā attēldiagnostika, lai apstiprinātu insulta apakštipu. “Zelta standarts” ir galvas smadzeņu bezkontrasta datortomogrāfija. Attēldiagnostikā var izmantot arī magnētisko rezonansi, ehokardiogrammu, sirds ritma monitoringu, miega artērijas ultraskaņu un transkraniālo *Doppler* metodi (Ferri, 2021).

1.4. Išēmiskā insulta riska faktori

Insulta biežumu un patofizioloģiju nosaka riska faktori, līdz ar to svarīgi ir tos pārzināt (O’Reilly & McCullough, 2018). Riska faktori iedalās modificējamos un nemodificējamos. Modificējamie riska faktori ir hipertensija, cukura diabēts, kardiovaskulārās slimības, augsts holesterīna līmenis, pārmērīga alkohola lietošana, smēķēšana, narkotisko līdzekļu lietošana, zema fiziska aktivitāte, liekais svars, priekškambaru mirdzēšana, perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana vai hormonu lietošana pēcmenopauzes periodā. Nemodificējamie faktori ir vecums, dzimums, etniskā piederība, migrēna anamnēzē, insulta lēkmes ģimenes anamnēzē (Chugh, 2019). Aptuveni 90 % no insulta radītā sloga ir saistīti ar modificējamajiem riska faktoriem, ap 75 % no tiem ir saistīti ar neveselīgu uzturu, zemu fizisko aktivitāti un smēķēšanu, ja panāktu šo risku kontroli, varētu novērst vairāk nekā trīs ceturdaļas no globālā insulta sloga (Wajingarten & Silva, 2019) (skat. 1.3. attēls). Kohorta pētījuma dati parāda, ka visizplatītākais riska faktors ir hipertensija (ap 50%), kam seko 2. tipa diabēts (ap 20 %), hiperlipidēmija (ap 15 %), kardiovaskulārās slimības (ap 6 %) un priekškambaru mirdzēšana (ap 5 %) (Alawneha *et al.*, 2020).



1.3.attēls. Pasaules karte parāda ar insultu saistītos gadījumus, un tie attiecināmi uz modificējamiem riska faktoriem (Feigin *et al.*, 2016)

Hipertensija ir viens no galvenajiem riska faktoriem pie insulta, jo pacientam ar hipertensiju ir aptuveni 3-4 reizes lielāka insulta iespējamība (Boehme *et al.*, 2017). Augsts asinsspiediens noslogo visus organisma asinsvadus, ieskaitot smadzeņu asinsvadus. Tas noved pie asinsvada sieniņu hipertrofijas un asinsvadu bojājumiem, kas palielina asinsvadu aizsprostojamību, un tas var izraisīt išēmisku insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (*Stroke Association*, 2021). Amerikas hipertensijas ārstēšanas vadlīnijās asinsspiediena mērķa rādītāju norāda 130/80 mmHg, kas ir gan efektīvs, gan drošs rādītājs, lai samazinātu insulta risku (Wajngarten & Silva, 2019). Divām trešdaļām cilvēku, kas ir vecāki par 65 gadiem, ir hipertensija. Viens no efektīvākajiem veidiem, kā samazināt insulta risku, ir kontrolēt hipertensiju ar medikamentozu terapiju, kā arī mainīt dzīvesveidu (dietas izmaiņas un fiziska aktivitāte) (Boehme *et al.*, 2017).

Diabēta gadījumā insulta risks pieaug līdz pat 2 reizēm. Aptuveni 20% diabēta pacientiem ir novērojami nāves gadījumi saistībā ar insulta notikumu (Boehme *et al.*, 2017). Diabēts provocē insulta veidošanos, jo diabēta esamība spēj izraisīt asinsvadu endotēlija disfunkciju, paaugstina agrīna vecuma artēriju sieniņu izmaiņas un var veicināt sistēmisku iekaisumu un kapilārās bazālās membrānas sabiezēšanu (Chen *et al.*, 2017). Pārējie insulta riski ir aprakstīti 1.1. tabulā.

Išēmisko insultu ietekmējošie modificējamie un nemodificējamie riska faktori

| Riska faktors | Ietekme uz išēmiskā insulta veidošanos | Atsauces |
|------------------------------|---|--------------------------------|
| Pārmērīga alkohola lietošana | Lietojot > 30 g etanola dienā, veidojas arteriālā asinsspiediena paaugstināšanās, tiek palielināta endotēlija šūnu plazminogēna aktivatoru sekrēcija, kā arī parādās priekškambaru mirdzēšana. | Zhanga <i>et al.</i> , 2014 |
| Fiziskas aktivitātes | Riska faktors, kas palīdz samazināt citus insulta riska faktorus, piemēram, hipertensiju, aptaukošanos, kā arī uzlabo lipīdu profilu un uzlabo glikozes metabolismu. | MacDonald <i>et al.</i> , 2021 |
| Genētiskie riska faktori | ApoEε2 alēles klātbūtne ir saistīta ar zemāku insulta biežumu | Singer <i>et al.</i> , 2019 |
| Smēķēšana | Riska faktors, kas paaugstina trombocītu agregāciju, paaugstina fibrinogēna līmeni, samazina augsta blīvuma lipoproteīnu līmeni, veicina aterosklerozes progresēšanu un agrīnus asinsvadu bojājumus. | Shah and Cole, 2014 |
| Vecums | Populācijā pēc 55 gadu vecuma insulta risks divkāršojas. | Boehme <i>et al.</i> , 2017 |
| Rase | Melnādainās rases cilvēkiem ir gandrīz divas reizes lielāks insulta nāves gadījumu risks nekā baltās rases cilvēkiem. | CDC, 2021b. |
| Dzimums | Išēmiskā insulta biežums palielinās pusmūža sievietēm pēc menopauzes, jo samazinās estrogēnu līmenis. Agrīnās menopauzes iestāšanās sievietēm (<42 gadi) ir saistīta ar divkāršu paaugstinātu išēmiska insulta risku. | O'Reilly & McCullough, 2018 |

1.5. Primāra un sekundāra profilakse

Pastāv dažādas veselības stratēģijas, kas spēj mazināt insulta globālo slogu. Pirmkārt, lai samazinātu nāves un invaliditātes gadījumus, akūtus insulta pacientus operatīvi ir jānodrošina ar medikamentozu terapiju. Otrkārt, ir jānovērš pirmreizējie un atkārtotie insulta gadījumi un ir jāpievērš liela uzmanība primārai un sekundārai profilaksei. Primāra profilakse ir attiecināma uz pasākumiem, kas novērš iespēju veidoties pirmreizējam insultam. Sekundāra profilakse attiecas uz visiem pasākumiem, kas palīdz izvairīties no recidīviem pēc pirmās insulta izpausmes (Diener & Hankey, 2020).

Dzīvesveida izmaiņas, uzņemot veselīgu uzturu, svara samazinājums, smēķēšanas atmešana, regulāra fiziska slodze ir primāra un sekundāra insulta profilakses pamatā (Diener & Hankey, 2020). Fiziski aktīviem cilvēkiem, kuri veic vismaz 40 minūtes dienā 4 reizes nedēļā vidējas vai spēcīgas intensitātes aerobās fiziskās aktivitātes samazina insulta risku par 25 % līdz 30 %. Ja ķermeņa masas indekss (KMI) ir lielāks par 25 kg/m², par katriem 5 kg/m² KMI pieaugums palielina par 40% mirstību no insulta. Labākam uztura modelim, ko atbalsta Amerikas Sirds asociācija, lai samazinātu insulta risku, ir nepieciešams iekļaut uzturā vairāk dārzeņu, augļu, pilngraudu produktu, riekstu (valrieksti, lazdu rieksti, mandeles), neapstrādātu augstāka labuma olīveļļu un iekļaut ēdienkartē Vidusjūras diētu (Tsivgoulis *et al.*, 2018).

Cilvēkiem ar 2. tipa diabētu, kas jau ilgst 10 gadus, ir trīskārt lielāks insulta risks. Diabēta slimniekiem galvenais ir ar dzīvesveida maiņu un farmakoterapijas palīdzību panākt glikēmijas kontroli un sasniegt mērķa glikolizēto hemoglobīnu < 6,5 % (Tsivgoulis *et al.*, 2018). Pēc išēmiskā insulta vai pārejošas išēmiskas lēkmes, insulta, ja tas netiek ārstēts vai netiek veikta profilakse, atkārtotās iespējamība 1 nedēļas laikā ir ap 10 %, 1 mēneša laikā - ap 15%, bet 3 mēnešu laikā - ap 18%. Ir nepieciešama sekundāra profilakses terapijas uzsākšana, kas ir atkarīga no pamatcēloņa, un kas spēs samazināt insulta atkārtotanos pat līdz 80% (Diener & Hankey, 2020).

Sekundāra profilakse iekļauj sevī sistoliskā asinsspiediena samazināšanu par 5 mmHg (Diener & Hankey, 2020), zema blīvuma lipoproteīnu pazemināšanu par 1 mmol/l, kas paveicams kopā ar statīniem. Statīniem ir ne tikai holesterīna līmeni pazeminoša iedarbība, bet arī antitrombotisks, pretiekaisuma un endotēlija aizsardzības efekts (Herpich & Rincon, 2020). Vienā no pētījumiem novērtēja statīnu ietekmi uz sekundāro insultu profilaksi un parādīja, ka atorvastatīns devā 80 mg samazina gan letālu, gan nefatālu insulta recidīvu iespējamību (Amarenco *et al.*, 2006). Atkārtota insulta novēršanai izmanto antikoagulantus (heparīnu, varfarīnu) un antitrombotiskus līdzekļus (Bansal *et al.*, 2013). Antitrombotiskā terapija ir jāpielāgo katram pacientam individuāli. Aspirīns ir biežāk lietotais antitrombotiskais preparāts. Aspirīns devās no 50 mg līdz 325 mg samazina recidivējošu insulta risku akūtajā fāzē 2-4 nedēļas pēc insulta. No 16 metanalīzes pētījumiem ir secināts, ka aspirīns spēj samazināt atkārtotā išēmiskā insulta risku par 22% (Herpich & Rincon, 2020). Ķīnā veiktā akūta insulta pētījuma dati parāda, ka, uzņemot aspirīnu tabletēs 300 mg dienā līdz 48 stundām no pirmajiem simptomiem, pēc 6 mēnešiem pacienta iznākums bija labvēlīgs, samazinājās agrīni recidīvi un mirstība, insulta atkārtotās biežums samazinājās par 0,7% un mirstības līmenis par 0,4% (Chen *et al.*, 2000). Nekardioemboliska insulta riska samazināšanai lieto klopidogrelu un acetilsalicilskābi.

Dubulto antitrombocītu terapiju var lietot īslaicīgi līdz 21 dienai un terapija ir jāsāk 24 stundu laikā pēc insulta, ilglaicīga lietošana (līdz 90 dienām) nav ieteicama, jo ir paaugstināts asiņošanas un mirstības risks. Pacientiem, kuriem dubultās terapijas laikā parādās kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ir noderīgi lietot tādas skābi nomācošus līdzekļus kā, piemēram, protonu sūkņa inhibitorus. Cerebrovaskulāru traucējumu sekundāras profilakses gadījumā klopidogrels vai dipiridamols ar acetilsalicilskābi uzrāda lielāku ieguvumu nekā tikai aspirīns monoterapijā (Koziol *et al.*, 2016).

1.6. Akūta išēmiskā insulta ārstēšana

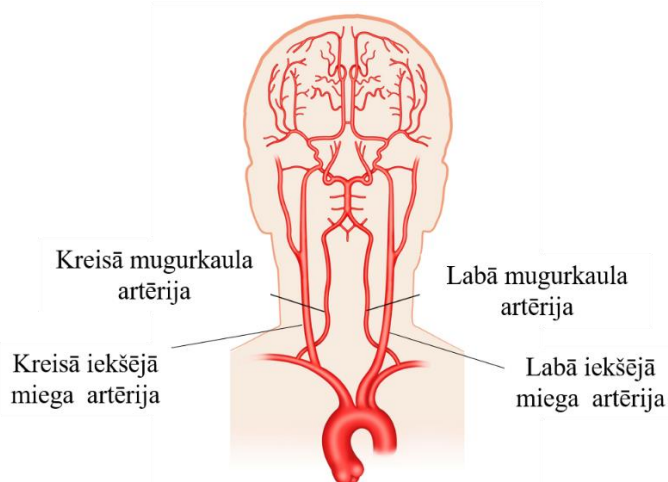
Insults ir neiroloģiska ārkārtas situācija, jo trauma pēc cerebrālās išēmijas progresē ļoti ātri un ārstēšana ir efektīva tikai īsā laika posmā. Pacienti ar insulta pazīmēm nekavējoties ir jānogādā slimnīcā, ieteicams būtu nogādāt insulta vienībā. Slimnīcā neatliekamās medicīnas ārsts vai neirologs veic ātru simptomu izvērtēšanu un veic attēldiagnostiku, lai atšķirtu insulta veidu un uzsāktu tam piemērotu ārstēšanu (Powers *et al.*, 2019).

Akūta išēmiska insulta pacienta aprūpei izmanto dažāda veida terapiju. Insulta seku ārstēšanai izmanto trombolītiskus līdzekļus. Altaplāze un citi rekombinantie audu plazminogēna aktivātori (raPA) (streptokināze un urokināze) veicina trombolīzi, hidrolizējot plazminogēnu un veidojot aktīvo proteolītisko enzīmu plazmīnu, un plazmīns iedarbojas uz asins recekli ar sistēmisku trombolītisku iedarbību. Ievadot altaplāzi intravenozi, tā darbojas, uzsākot lokālu fibrinolīzi (Bansal *et al.*, 2013). Terapeitiskā efektivitāte insulta komplikāciju mazināšanā ir atkarīga no laika, jo altaplāzi ir jāievada ne vēlāk kā 4,5 stundas no pirmo simptomu parādīšanās. Galvenais risks, ārstējot ar raPA, ir hemorāģiskas komplikācijas (Powers *et al.*, 2019). Tiek pētīti arī tādi plazminogēna aktivātori kā tenekteplāze, desmoteplāze, reteplāze. Šie savienojumi varētu uzrādīt zemāku risku veidoties hemorāģiskām komplikācijām (Bansal *et al.*, 2013). Kā papildinājums trombolīzei, ja ir altaplāzes nepanesamība, ir iespējama mehāniska trombektomija, kas ir endovaskulāra procedūra, kas dod iespēju trombu izņemt mehāniski. Terapeitiskais logs šādas procedūras veikšanai ir līdz 8 stundām, sākot no insulta pirmo simptomu parādīšanās (Bansal *et al.*, 2013).

Medikamenti, kas ir kā atbalstošā terapija, tiek izmantoti antihipertensīvie līdzekļi (labetalols, nikardipīns), jo daudziem pacientiem 24-48 stundu laikā pēc insulta paaugstinās asinsspiediens. Sakarā ar pastiprinātu neurotransmiteru izdalīšanos un palielinātu brīvo radikāļu veidošanos akūta išēmiska insulta laikā paaugstinās ķermeņa temperatūra, ko ārstē ar pretdrudža līdzekļiem, ja temperatūra pārsniedz 37,5 grādus (Bansal *et al.*, 2013).

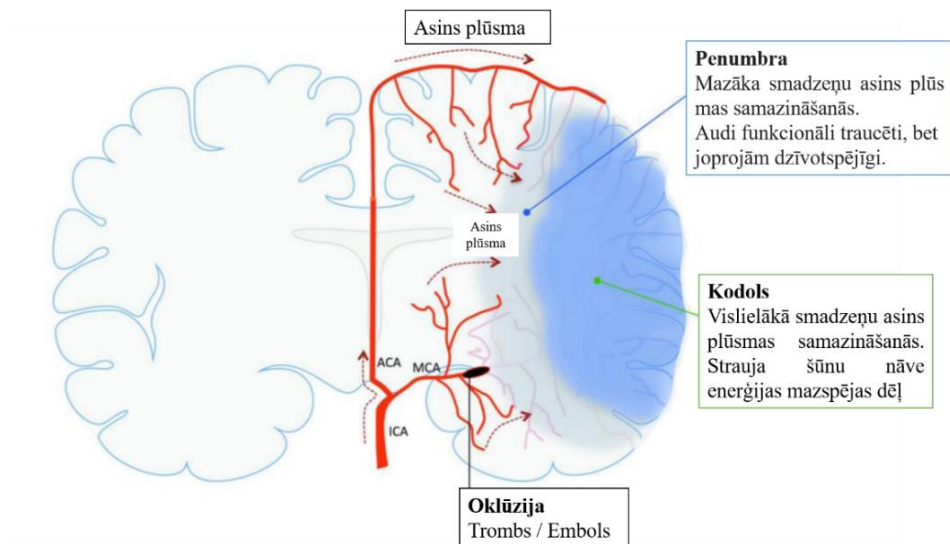
1.7. Išēmiskā insulta patofizioloģija

Cilvēkam fizioloģiski normāla smadzeņu darbība ir atkarīga no asins plūsmas, kas cirkulē caur smadzeņu asinsrites sistēmu. Barības vielas un skābeklis smadzenēs nonāk caur divām lielajām artērijām: iekšējo miega artēriju un mugurkaula artēriju (Hademenos & Massoud, 1997) (skat. 1.4. attēls).



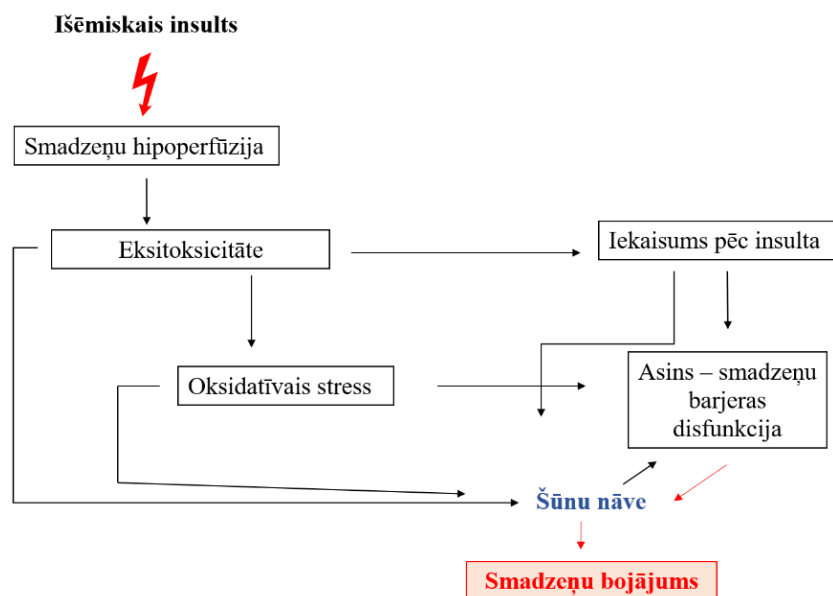
1.4. attēls. Smadzeņu asins piegāde (Carotid Ultrasound Webbook, 2021)

Išēmiskā insulta laikā viens liels vai vairāki mazi smadzeņu asinsvadi tiek aizsprostoti veidojoties trombam vai embolam aterosklerozes dēļ. Asinsvada nosprostojums samazina skartā smadzeņu apgabala apgādi ar skābekli un glikozi, izraisot enerģijas ražošanas zudumu, kas noved līdz audu bojāejai (Jackman & Iadecola, 2015). Normāla smadzeņu asins plūsma ir aptuveni 50 ml/100 g/min, ja išēmija rodas, tad asins plūsma smadzenēs nokrīt zem 40% no fizioloģiskām vērtībām. Ja smadzeņu asins plūsma ir mazāka par 10 ml/100 g/min, rodas ātrs neatgriezenisks neironu bojājums (Kirdajova *et al.*, 2020). Agrīnajā išēmiskā insulta stadijā tikai neliela smadzeņu daļa, centrālais reģions jeb išēmiskais kodols (*core*), ir neatgriezeniski bojāts, jo tur visvairāk tiek samazināta asins cirkulācija. Lielāks apgabals ap išēmisko kodolu, ko sauc arī par *penumbra*, saņem pietiekamu asins plūsmu, lai paliktu vitāla, bet tiek traucēta tās funkcionalitāte (skat. 1.5. attēls). Išēmiskās *penumbra* zonas ‘norobežošana’ no tālākiem bojājumiem ir galvenais klīniskās ārstēšanas mērķis akūta insulta pacientiem (Jackman & Iadecola, 2015).



1.5. attēls. **Asins plūsma smadzenēs pēc fokālās cerebrālās išēmijas** (Jackman & Iadecola, 2015)
 ACA - priekšējā savienojošā artērija; ICA - iekšējā miega artērija; MCA - vidējā cerebrālā artērija.

Dažu sekunžu līdz minūšu laikā pēc asinsvada nosprostošanas un asins plūsmas samazināšanās, kādā smadzeņu reģionā tiek uzsākta išēmiskā kaskāde, kas ierosina virkni bioķīmisku reakciju (Xing *et al.*, 2012) (skat. 1.6. attēls).



1.6. attēls. **Išēmiska kaskāde, kas izraisa smadzeņu bojājumus** (Shaheen *et al.*, 2009)

Išēmijas izraisīto smadzeņu bojājumu izskaidro vairāki mehānismi. Salīdzinot ar citiem orgāniem, smadzenēm enerģijas prasības ir ļoti augstas.

Galvenais enerģijas avots šūnās bioķīmisku procesu veidošanā ir adenozintrifosfāts (ATF). Tā kā lielākā daļa enerģijas, kas veidojas smadzenēs, ir saistīta ar glikozes oksidēšanos līdz oglekļa dioksīdam un ūdenim, glikozes trūkums izraisa strauju intracelulāru ATF koncentrācijas samazināšanos. Išēmiskajā kodolā enerģijas rezervju zuduma rezultātā rodas jonu disbalanss un veidojas traucējumi ATF atkarīgā K^+ un Na^+ jonu transportēšanā, izraisot Na^+ uzkrāšanos šūnās un K^+ aizplūšanu no šūnām. Na^+ pieplūdums un K^+ izplūde noved pie neironu un glija šūnu (regulē neuroiekaisumu) depolarizācijas. Depolarizācijas laikā šūnas pēkšņi zaudē savu membrānas potenciālu, nespēj atjaunot savu līdzsvaru un mirst dažu minūšu laikā pēc išēmiska bojājuma (Petrin *et al.*, 2019; Przykaza, 2021). Palielināts Na^+ pieplūdums neironos izraisa osmotisko ūdens transportēšanu šūnās, kas izraisa smadzeņu tūsku un nekrozi (Przykaza, 2021). Pārmērīga šķidrums uzkrāšanās intracelulārajā (citotoksiskā tūska) vai ārpusšūnu (vazogēna tūska) telpā smadzenēs noved līdz smadzeņu hematoencefāliskās barjeras disfunkcijas (Jiang *et al.*, 2018).

Paaugstināta ekstracelulārā K^+ koncentrācija izraisa L-tipa receptoru Ca^{2+} kanālu atvēršanos (Luoma *et al.*, 2011). Augsts intracelulārs Ca^{2+} līmenis izraisa glutamāta izdalīšanos, kas ir būtisks išēmijas izraisītas eksitotoksicitātes veicinātājs neironos un glijas šūnās (Li *et al.*, 2021). Glutamāts darbojas kā aktivējošs neurotransmiters un saistās ar glutamāta receptoriem, kuru atvēršana noved pie papildu Ca^{2+} ieplūšanas šūnās. Ilgstoša Ca^{2+} kanālu aktivācija pārmērīgi aktivē nervu šūnas, kas savukārt izdala toksiskos savienojumus, piemēram, skābekļa brīvos radikāļus, kas rada oksidatīvo stresu vai ATPāzes, proteāzes un fosfolipāzes, kas pieder pie noārdošiem enzīmiem. Šie procesi veicina iekaisuma veidošanos, kas rezultējas ar apoptotisku signālu izdalīšanos no mitohondrijiem, tādējādi izraisot šūnu nāvi. Izraisītie bojājumi sākas išēmiskajā kodolā un lēnām izplatās uz neskartajiem nervu audu reģioniem (Kirdajova *et al.*, 2020).

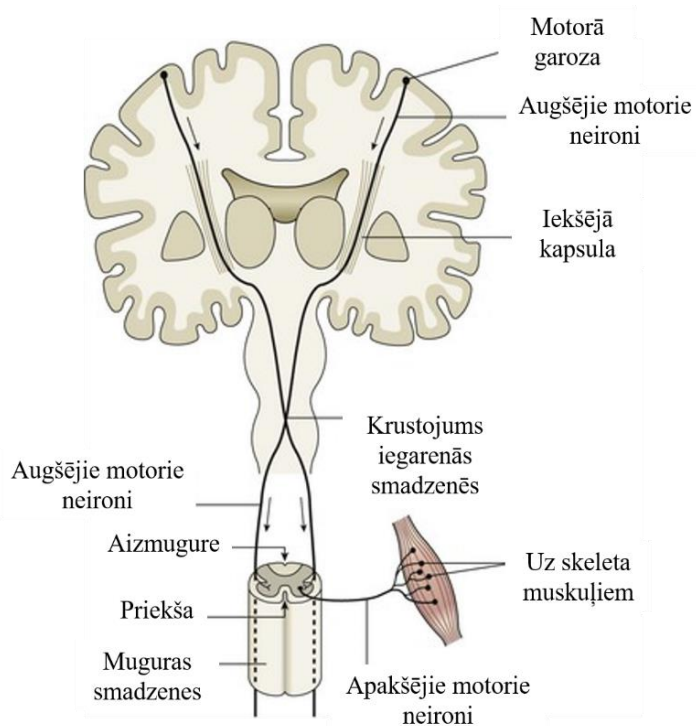
1.8. Ietekme uz motorām funkcijām pēc insulta

Cilvēkiem, kuri ir pārcietuši insultu, smadzeņu reģioni, kas atbild par motorām funkcijām, ir cietuši visstiprāk, radot tālākus uzvedības traucējumus un invaliditāti (Yu *et al.*, 2016). Kustību traucējumi pēc insulta var izpausties ar bojājumiem, kas skar smadzeņu motoro garozu, smadzeņu zemgarozas struktūras (bazālais ganglijs, talāms) vai arī smadzenītes (Tater & Pandey, 2021).

Smadzeņu zemgaroza galvenokārt sastāv no mielinizētiem un nemielinizētiem neironu izaugumiem jeb aksoniem.

Mielīns nervu sistēmā nodrošina ātru un efektīvu nervu vadītspēju un piedalās neironu tīklu plastiskuma veidošanā. Centrālās nervu sistēmas (CNS) mielīnu veido oligodendrocīti, kas ir viens no glijas šūnu veidiem. Oligodendrocīti ir ļoti jutīgi pret išēmijas izraisītu pārmērīgu glutamāta izdalīšanos, oksidatīvo stresu, radušos iekaisumu un apoptozi, šie procesi veicina oligodendrocītu nāvi un aksonu bojājumus pēc išēmiska smadzeņu notikuma un veidojušies bojājumi izraisa samazinātas kognitīvās un motoriskās funkcijas (Chen *et al.*, 2020). Ekstremitāšu funkciju bojājuma smagums ir atkarīgs no insulta bojājuma lieluma un atrašanās vietas. Par motorām funkcijām smadzenēs atbild motorā garoza (primārā motorā garoza, priekšmotorā garoza un papildus motoriskā zona), kas atrodas frontālajā smadzeņu daivas priekšpusē. Motorā garoza nosaka kustību plānošanu, uzsākšanu, izpildi un regulēšanu, ko panāk ar kortikospinālās daļas signālceļiem (Muhammad & Hassan, 2021). Kortikospinālais ceļš ir vienīgais tiešais motorais ceļš, kas vada uz mugurkaulu ar kustību saistītu informāciju. Tas sastāv no gariem piramīdveida neironu aksoniem, kuru šķiedras stiepjas no motorās garozas (Liu *et al.*, 2021).

Skeleta muskuļu aktivācijā ir iesaistīti divu veidu neironi – augšējie motorie neironi un apakšējie motorie neironi (skat. 1.7. attēls).



1.7.attēls. Motoro neironu aksonu projekcijas (Basicmedical Key, 2016)

Primārie augšējie motorie neironi caur aksoniem iekšējā kapsulā projicējas no motorās garozas līdz iegarenajām smadzenēm, šķērsojot uz pretējo pusi iegarenās smadzenēs, tālāk virzoties uz muguras smadzenēm (*Basicmedical Key*, 2016), tāpēc pacientam ar insultu kreisajā smadzeņu puslodē būs motoriskās funkcijas deficīts labajā ķermeņa pusē un otrādi (Yu *et al.*, 2016).

Muguras smadzenēs neironi ar sinapsēm saistās ar sekundāriem apakšējiem motoriem neironiem, kas virzās uz mērķa muskuļiem. Jebkurš no šiem neironu bojājumiem var izraisīt kustību traucējumus, piemēram, hemiparēzi (pilnīgs vai nepilnīgs muskuļu vājums vienā no ķermeņa pusēm) (*Basicmedical Key*, 2016).

1.9. Pēc insulta nemotorās komplikācijas

Veselības komplikāciju esamība pacientiem ir atkarīga no piedzīvotā insulta smaguma pakāpes. Insulta komplikāciju apjoms paaugstina mirstības risku (Bovim *et al.*, 2016). Insults bieži izraisa tādas nemotorās komplikācijas kā urīnceļu infekcijas, pneimoniju, dažāda veida infekcijas, disfāģiju, pēc insulta sāpes u.c. (Valante *et al.*, 2019). Komplikācijas biežāk rodas gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar jau esošām blakus slimībām. Lielākā daļa komplikāciju ir novēršamas un ārstējamas, tādēļ insulta pacientu funkcionālos rezultātus un dzīves kvalitāti var uzlabot, nodrošinot savlaicīgu un atbilstošu rehabilitācijas aprūpi (Kim *et al.*, 2017).

Viena no biežāk sastopamajām komplikācijām pēc išēmiska insulta ir urīnceļu infekcijas un urīna nesaturēšana. Hospitalizētiem pacientiem urīna nesaturēšana pēc pārdzīvotā insulta svārstās no 55 % - 64 %, urīna aizture 29 % - 47%, apakšējo urīnceļu disfunkcija 46 % - 60%, bet urīnceļu infekcijas svārstās no 3% līdz pat 40% gadījumu. Insulta gadījumā notiek tiešs smadzeņu bojājums, kas skar *pontine micturition* centru galvas smadzenēs, un tas izraisa urīnpūšļa muskuļa *detrusor muscle* nereaģēšanu uz stimuliem un apakšējo urīnceļu disfunkcijas (Chen *et al.*, 2018). Akūtas infekcijas pēc insulta ir saistītas ar palielinātu atkārtota insulta risku agrīnā fāzē, kas ir izskaidrojams ar vairākiem mehānismiem: veidojas fibrinolīzes traucējumi, iekaisuma kaskādes, hipoperfūzija pēc perifērās asinsrites mazspējas (Xu *et al.*, 2020). Boehme pētījumā aprakstīts, ka no 319 317 primārā išēmiskā insulta gadījumiem 12,1% pacientu tika uzņemti atpakaļ slimnīcās 30 dienu laikā, un kā galvenais atpakaļuzņemšanas iemesls bija infekciju komplikāciju parādīšanās. Slimnīcās 30 dienu pacientu atpakaļuzņemšanas biežums pēc insulta ir kļuvis par indikatoru aprūpes kvalitātei (Boehme *et al.*, 2018). Insults var būtiski negatīvi ietekmēt rīšanas fizioloģiju. Akūta insulta gadījumā disfāģijas izplatība ir no 28 līdz 65%.

Tiek uzskatīts, ka pēc insulta disfāģija rodas smadzeņu garozas un subkortikālās struktūras bojājumu dēļ. Disfāģija ievērojami uzlabojas pirmajās dienās, un pēc divām nedēļām 90% pacientu spēj ēst pilnvērtīgi, tomēr 11-50% pacientu pēc sešiem mēnešiem atkal var rasties barības norīšanas grūtības (Cohen *et al.*, 2016; Jones *et al.*, 2020). Viena no smagākajām komplikācijām saistīta ar insultu ir pneimonija, kas sastopama 7 līdz 22% gadījumos.

Tas ir galvenais insulta pacientu mirstības cēlonis slimnīcā, kas veido 31% no visiem nāves gadījumiem. Pneimonija nav saistīta ar palielinātu ilgtermiņa mirstību, bet gan saistīta ar palielinātu mirstību līdz 1 gadam pēc insulta notikuma (Harms *et al.*, 2008).

Komplikāciju novēršana pacientiem pēc insulta ir būtisks mērķis viņu aprūpē slimnīcās (Boehme *et al.*, 2018). Pētījumā, kurā izvērtēja komplikāciju biežumu pēdējo desmit gadu laikā, salīdzinot periodu no 2003. līdz 2013. gadam, secināts, ka risks piedzīvot vienu vai vairākas komplikācijas ir nozīmīgi samazinājies. Būtiskas pozitīvas izmaiņas pēdējo desmit gadu laikā ir radījusi paplašināta datortomogrāfijas un magnētiskās rezonanses attēlveidošanas izmantošana, lai nodrošinātu precīzāku insulta diagnostiku un biežāku trombolīzes izmantošanu akūtu insultu ārstēšanā (Bovim *et al.*, 2016).

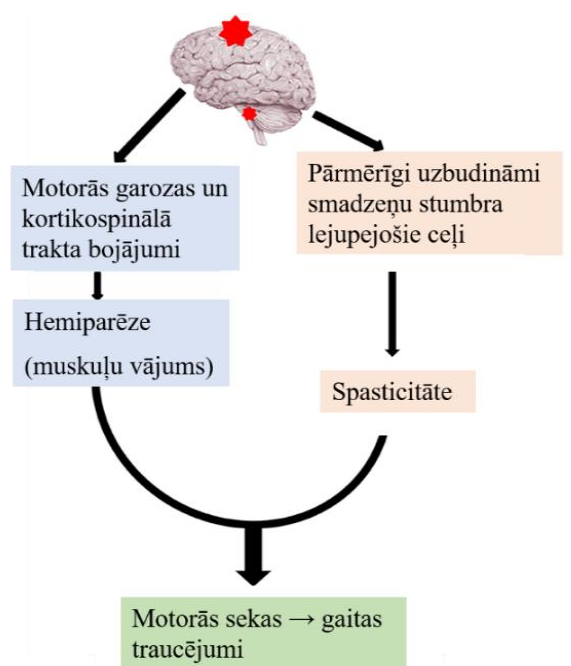
1.10. Motorās komplikācijas

Insulta sekas bieži ir pastāvīgi mobilitātes ierobežojumi. “Mobilitāte” ir visaptveroši definēta kā “spēja pārvietoties (vai nu neatkarīgi, vai izmantojot palīgierīces vai transportu) vidē” (Rössler *et al.*, 2020). Insulta pacientiem var būt invaliditāte dažādās pakāpēs (vidēja vai smaga), išēmija var būt radusies dažādās puslodēs (vienā vai abās), un tādējādi traucējumi var izpausties dažādos līmeņos: augšējā ķermeņa daļā (sejā), vidējā ķermeņa daļā (augšējās ekstremitātēs) un apakšējā ķermeņa daļā (apakšējās ekstremitātēs) (Aqueveque *et al.*, 2017). Smadzeņu bojājumi pēc insulta var izraisīt dažādas kustību problēmas, piemēram, brīvprātīgu kustību zudumu vai vājumu, kas skar vienu ķermeņa pusi, parasti kontralaterālo, kas ir insulta bojājuma pretēja puse. Paralīzi jeb kustību zudumu vienā ķermeņa pusē sauc par hemiplēģiju, bet vājumu vienā pusē sauc par hemiparēzi (NINDS, 2021).

Muskuļu vājums, tās ir tiešas sekas signāla molekulu funkcionējošiem traucējumiem motorajā garozā, kas pārraida kustības impulsu uz muguras smadzenēm, kuras savukārt nodrošina kustību, izmantojot signālus muskuļiem. Rezultātā tiek aizkavēta muskuļu kontrakcijas sākšanās un pārtraukšana, kā arī lēna spēku attīstība, kas izpaužas kā nespēja kustēties vai ātri pārvietoties (Raghavan, 2015). Pēc insulta hemiparēze ir plaši atzīts nopietns kustību traucējums, kas skar apmēram 65 % insulta pacientu (Wist *et al.*, 2016).

Hemiparēze var skart gan apakšējās, gan augšējās ekstremitātes (Aqueveque *et al.*, 2017). Ja insults notiek smadzeņu kreisajā pusē, ķermeņa labajā pusē ir hemiparēze. Šiem pacientiem var būt grūtības runāt un saprast (afāzija), un arī grūtības atšķirt kreiso no labās puses. Ja insults radies smadzeņu labajā pusē, ķermeņa kreisajā pusē ir hemiparēze. Šiem pacientiem var būt kustību koordinācijas traucējumi (ataksija), kas izraisa līdzsvara zudumu un apgrūtinātu staigāšanu (Bindawas *et al.*, 2017). Vājums noved pie nekustīguma, kas var vēl vairāk veicināt kustību traucējumus. Nekustīgums var sākt apburto problēmu loku, tostarp perifēro mīksto audu izmaiņas un veicina kaulu minerālā blīvuma izmaiņas, palielinot osteoporozes attīstības risku paralizētajā pusē (Raghavan, 2015).

No vienas puses, insults izraisa motorisko garozu un to lejupejošo kortikospinālo aksonu bojājumus, kā rezultātā rodas muskuļu vājums. No otras puses, no smadzeņu stumbra izejošie lejupejošie motorie aksoni un intraspinālais motoriskais tīkls tiek kavēts un kļūst pārmērīgi aktivizēts, kas izraisa muskuļu spasticitāti (Li *et al.*, 2018) (skat. 1.8. attēls).



1.8.attēls. Motoro traucējumu veidošanās process (Li *et al.*, 2018)

Spasticitāte rodas augšējo motoro neironu bojājuma rezultātā, tiek traucēta sensorimotorā kontrole, kas izpaužas kā periodiska vai ilgstoša muskuļu piespiedu aktivizēšana (muskuļu tonusa pieaugums), jo tiek pārmērīgi uzbudināti neironi. Spasticitātes izveidošanās, insultu pārdzīvojušajiem, svārstās no 30% līdz 80%.

Biežāk tā tiek konstatēta augšējo ekstremitāšu saliecošajos muskuļos (pirkstos, plaukstās (66%) un elkoņos (79%)) un apakšējās ekstremitātēs (ceļos un potītēs (66%)). Spastiski sarauta muskuļa izstiepšana var izraisīt muskuļu šķiedru pārtrūkšanu un vielu izdalīšanos, kas ierosina muskuļu nociceptorus, izraisot nociceptīvas sāpes, tāpēc spastiskums pēc insulta bieži ir saistīts ar sāpēm un mīksto audu stīvumu. Šie procesi var izraisīt deformētu ekstremitāšu stāju, radot pazeminātu dzīves kvalitāti un palielinātas ārstēšanas izmaksas (Kuo *et al.*, 2018). Ļoti bieži cilvēkiem ar neiroloģiskiem traucējumiem veidojas kontroles zudums pār ķermeņa kustībām, tai skaitā, pār ķermeņa stāju, staigāšanu un līdzsvaru (ataksija) (NINDS, 2021). Insulta pacientiem staigāšanas ātrums ir samazināts un soļa garums ir īsāks. Insultu pārcietušie cilvēki bieži aprobežojas tikai ar ikdienas dzīves aktivitātēm slēgtās telpās mājās un ar mazām iespējām veikt funkcionālas darbības kopienas līmenī, kas ierobežo viņu sociālo līdzdalību un galu galā ietekmē viņu dzīves kvalitāti un patstāvību (Aqueveque *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018).

Staigāšanas drošības un ātruma uzlabošana ir insultu pārdzīvojušo pacientu rehabilitācijas mērķis, lai muskuļu vājuma gadījumā mazinātu atrofijas sekas un uzlabotu dzīves kvalitāti. Šī mērķa sasniegšanai jāizmanto plašu rehabilitācijas programmu, kurā ietilpst muskuļu spēka treniņi (pretestības vingrinājumi, intensīvi aerobikas vingrinājumi), gaitas treniņi, funkcionālās elektriskās stimulācijas procedūras, botulīna toksīna injekcijas (terapiju bieži izmanto kāju muskuļu spasticitātes kontrolei, lai uzlabotu gaitu) u.c. (Wist *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2018).

1.11. Išēmiskā insulta *in vivo* preklīniskie pētījumi

Preklīniskie pētījumi, izmantojot izmēģinājuma dzīvniekus (grauzējus), sniedz nepieciešamo zinātnisko informāciju un pamatojumu tālākiem klīniskajiem pētījumiem. Iegūtie preklīnisko pētījumu dati ir papildus apstiprinājums jauno tehnoloģiju vai terapiju drošībai un efektivitātei (Park & Schaer, 2019). Preklīniskie pētījumi, kas ir saistīti ar insulta ietekmi uz motoro funkciju, tiek pamatā veikti ar grauzējiem. Ļoti maz insulta pētījumos tiek izmantotas cūkas un primāti, kas nav cilvēkveidīgie primāti, bet šīm sugām ir ļoti cieša līdzība cilvēka anatomijai. Tomēr lielo dzīvnieku izmantošana ir komplicēta un papildus tam, tai ir sarežģīta dzīvnieku kopšana, dārgas izmaksas (skat. 1.2. tabula) (Narayan *et al.*, 2021; Bourbo, 2019). Tādējādi lielākā daļa pētījumu tomēr tiek veikta, izmantojot mazos dzīvnieku modeļus, īpaši grauzējus, peles un žurkas. Grauzējiem ir augstāka reproduktivitāte, zemas uzturēšanas izmaksas, kā arī tiem ir līdzīga cilvēkiem asinsvadu anatomija (Ruan & Yao, 2020).

Grauzēju un lielo dzīvnieku modeļu salīdzinājums

| | Grauzēji | Lielie dzīvnieki |
|---|--|---|
| Fizioloģiskais raksturojums | Līdzīgi cilvēkiem | Līdzīgi cilvēkiem |
| Cilvēka insulta modelēšana preklīniski | Slikti | Labāk |
| VCAo pēc šuves | Viegli izpildāms | Grūti |
| Operācijai nepieciešamās iekārtas | Lai izraisītu insultu, nav nepieciešamas lielas iekārtas | Lai veiktu operāciju, ir nepieciešams aprīkojums, kas līdzīgs cilvēku aprīkojumam |
| VCAo procedūra, anestēzija un aprūpe | Viegli | Sarežģīti |
| Smadzeņu attēlveidošana, piemēram, datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse | Jā, bet ir nepieciešams speciāls aprīkojums | Jā, cilvēku aprīkojums |
| Ētikas jautājums | Augsts | Augsts |
| Kopšana un aprūpe | Viegli | Ietilpīgi |
| Reproduktīvais periods | Ātrs | Lēns |
| Izmaksas | Mazākas | Augstākas |

Ir vairāki grauzēju insulta modeļi, kas tiek pielietoti pētījumos, lai izraisītu eksperimentālo išēmisko insultu, piemēram, fVCAo modelis, kraniatomijas modelis, fototrombozes modelis, endotelīna – 1 modelis, emboliskā insulta modelis. fVCAo modelis ir viens no modeļiem, kas visprecīzāk simulē cilvēka išēmisku insultu, tādēļ tā ir visizplatītākā metode grauzējiem. Šim modelim ir vairākas priekšrocības, pirmkārt, reperfūzija un išēmijas ilgums ir precīzi kontrolējams, procedūra ir salīdzinoši viegli izpildāma, nav laikietilpīga un iespējams iegūt labus rezultātus uzvedības testos (Fluri *et al.*, 2015).

1.12. Motoro funkciju novērtēšana preklīniskos pētījumos

Lai identificētu dažāda veida motoros traucējumus, ko izraisījis išēmiskais insults, var pielietot dažādus uzvedības testus peļu modeļiem, lai novērtētu neiroloģisko funkciju (Balkaya *et al.*, 2013). Grauzējiem motorā garoza un somatosensorā garoza ir lokalizētas telpiski tuvu. Motorās garozas bojājumi var izplatīties virzienā uz apkārtējiem smadzeņu garozas rajoniem un izraisīt ievērojamu disfunkciju sensorajos reģionos, tāpēc preklīniskos pētījumos bieži novērtē sensorimotorās funkcijas uzvedības testus (Schönfeld *et al.*, 2017).

Izšķiroša nozīme ir atbilstošu preklīnisko motorās uzvedības testu izvēlei. Ticamu un objektīvu rezultātu iegūšanai, iesākot uzvedības testu grauzējiem, ir jāņem vērā vairāki nosacījumi. Pirmkārt, dzīvnieku uzvedība mēdz atšķirties. Lai nerastos individuālas atšķirības pelēm, tiek obligāti izmantota viena peļu līnija visā pētījumā. Otrkārt, svarīgs faktors ir tas, ka pirms eksperimenta veikšanas nereti ir jāveic dzīvnieku apmācība konkrētā testa izpildei (Ruan & Yao, 2020). Ir pieejami vairāki testi, lai noteiktu motoro funkciju deficītu pēc eksperimentāli radīta insulta. Lai noteiktu iespējamo priekšķepu motorās funkcijas traucējumus, izmanto cilindra testu (*cylinder test*), satvēriena testu (*grip strength*), līmlentes noņemšanas testu (*adhesive removal test*), karāšanās pie stieples testu (*wire hanging test*) u.c. Pakalķepu disfunkcijas novērtēšanai var pielietot staigāšanas pa laipu testu (*beam walking*) un stūra testu (*corner test*), bet vispārējās lokomotorās koordinācijas noteikšanai, kurā tiek izmantotas visas četras ekstremitātes, izmanto rotarod testu, atvērta lauka testu (*open field test*) un kondziela testu (*kondziela test*) (Ruan & Yao, 2020).

1.12.1. Grauzēju priekšķepu motorās funkcijas novērtējoši testi

Cilindra testu veic, lai noteiktu ķermeņa koordināciju un priekšķepu asimetriju. To var veikt gan pelēm, gan žurkām. Testa veikšanai ir nepieciešams caurspīdīgs plastmasas vai stikla cilindrs un ierīce filmēšanai. Pirms testa izpildes nav nepieciešams veikt treniņtestu. Testa laikā grauzēju ievieto uz 10 min cilindrā, kura augstums pārsniedz peles vai žurkas garumu, lai neļautu dzīvniekam izkļūt, un filmē no sāniem, augšas vai arī no apakšas (Schönfeld *et al.*, 2017) (skat. 1.9. attēls).



1.9.attēls. Cilindra tests eksperimenta laikā (Farr & Trueman, 2011)

Video ierakstā tiek analizētas priekšķepu pieskaršanās reizes cilindra sienām. Rezultātā, lai noteiktu, vai veidojas kustību traucējumi, tiek veikti šādi aprēķini: rezultāts = (veselās priekšķepas pieskaršanās reizes sienai – bojātās puse priekšķepas pieskaršanās reizes sienai)/ (visu priekšķepu kontaktu summa). Pozitīvs rezultāts liecina par priekšķepu bojājumu neesamību, bet negatīvs rezultāts- par priekšķepu esošiem traucējumiem (Schönfeld *et al.*, 2017).

Lai noteiktu priekšķepu satvēriena spēku un novērtētu slimības vai medikamentu ietekmi uz muskuļiem, veic satvēriena testu (Bonetto *et al.*, 2015). Novērtēšanai izmanto saķeres spēka mērītāju. Pirms testa nav nepieciešama dzīvnieku apmācība. Testa laikā grauzēju ņem aiz astes, ļauj ar priekšķepām aizķerties aiz spēka mērītāja režģa un tad velk aiz astes horizontāli pret spēka mērītāju (skat. 1.10. attēls). Dzīvnieks tiek vilkts, kamēr atlaiž satvērienu. Aparāts reģistrē maksimālo pretestības spēku. Rezultātā izmanto vidējo vērtību no vairākiem atkārtotiem maksimālā spēka mērījumiem vienam dzīvniekam (Barbati *et al.*, 2020; Bonetto *et al.*, 2015). Rezultātus var ietekmēt tādi faktori kā dzīvnieku motivācijas trūkums satvert režģi, ātrums, ar kādu eksperimentētājs velk dzīvnieku aiz astes, un ķermeņa svars, kas bieži atšķiras starp eksperimentāliem un veselīgiem kontroles dzīvniekiem (Balkaya *et al.*, 2013).



1.10. attēls. Satvēriena tests eksperimenta laikā (Bonetto *et al.*, 2015)

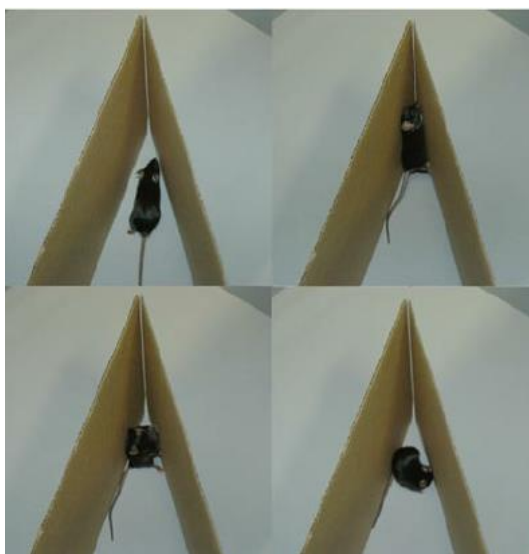
Satvēriena spēku, līdzsvaru un izturību var analizēt, izmantojot karāšanos pie stieples testu. Dzelzs stieple (apmēram 55 cm garumā) tiek izstiepta horizontāli starp diviem stabiem, ap 50 cm virs zemes, un zem stieples tiek izvietots mīksts materiāls, lai krītot novērstu dzīvnieka traumas. Pelei ļauj ar priekšķepām pieķerties pie stieples. Aizmugurējās ekstremitātes var apklāt ar līmlenti, lai tās netiktu izmantotas saķerei ar stiepli.

Rezultātā tiek reģistrēts laiks līdz dzīvnieks atlaiž priekšķepas no stieples. Rezultātos izmanto vidējo rādītāju no trim mēģinājumiem vienam dzīvniekam. Šis tests tiek veikts biežāk pelēm, jo žurkām lielas ķermeņa masas dēļ krītot var rasties traumas (Shi *et al.*, 2021).

Līmlentes noņemšanas testu izmanto, lai novērtētu abu priekšķepu sensorimotoro deficītu, t.i. asimetriskas novirzes. Pirms testa veikšanas dzīvniekiem ir nepieciešamas 3 dienu treniņš, lai nodrošinātu to, ka dzīvnieks pielāgojas šī testa izpildes apstākļiem. Tests tiek veikts gan pelēm, gan žurkām. Testa realizācijai īpašs aprīkojums nav nepieciešams, tikai līmlente un šķēres. Šķēres izmanto, lai pelēm paredzēto līmlenti sagrieztu aptuveni 4 mm kvadrātveida gabaliņos un žurkām aptuveni 6-9 mm gabaliņos. Līmlente jāuzklāj uz abām priekšķepām ar vienādu spiedienu. Tiek reģistrēts laiks, kad dzīvnieks noņem līmlenti. Testēšana notiek trīs reizes un beigās nosaka vidējo vērtību (Shi *et al.*, 2021; Rewell *et al.*, 2017).

1.12.2. Grauzēju pakalķepu motorās funkcijas novērtējoši testi

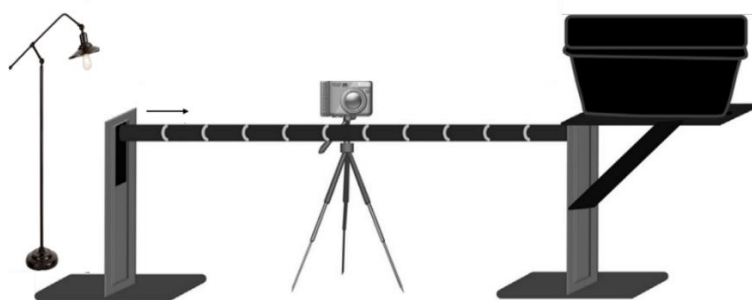
Ar stūra testu nosaka grauzēju sensorimotoro asimetriju. To var izmantot gan pelēm, gan žurkām. Šo testu var izmantot sensorimotorās asimetrijas noteikšanai agrīnā un vēlīnā (līdz 90 dienām) laika posmā pēc insulta. Stūra testam nepieciešamā iekārta sastāv no divām savienotām kartona vai plastmasas sienām, kas veido 30 grādu leņķi ar nelielu atvērums vietā, kur savienojas abas sienas, lai mudinātu peles virzīties līdz atvērtajam stūrim. Dzīvniekus novieto starp abām plāksnēm, un tie nonāk stūrī. Nonākot stūrī, peles paceļas pakalķepās un griežas atpakaļ no atvērtā stūra (skat. 1.11.attēls) (Schönfeld *et al.*, 2017; Ruan & Yao, 2020).



1.11.attēls. Stūra tests eksperimenta laikā (Balkaya & Endres, 2010)

Tiek fiksēts virziens (pa labi vai pa kreisi), caur kuru dzīvnieks pagriežas. Grauzēji, kas tiek iekļauti fVCAo modeļa grupā, biežāk pagriežas uz ipsilaterālo pusi, kas ir insulta bojātā puse. Lielāka tendence uz vienu pusi norāda uz smagāku insulta iznākumu. Tests beidzas pēc 10 līdz 20 grauzēju pagriezieniem pa kreisi vai pa labi. Stūra testam nav nepieciešama apmācība. Pētniekiem ir jāpatur prātā, ka, atkārtoti veicot šo testu, grauzējiem var zust interese un motivācija virzīties uz spraugu plākšņu galos, lai veiktu apgriešanos. Viens no būtiskiem šī testa trūkumiem ir tas, ka dzīvnieki testēšanas agrīnā laika posmā pēc manipulācijām var būt pārāk vāji un nemotivēti un neuzrādīs atbilstošus rezultātus (Schönfeld *et al.*, 2017; Ruan & Yao, 2020; Balkaya & Endres, 2010).

Smalko kustību koordināciju un līdzsvaru var novērtēt ar laipas staigāšanas testu. Šis tests ir noderīgs, lai parādītu motoros traucējumus, kurus var neatklāt ar citiem motoriemiem, piemēram, rotarod. Tests bieži tiek izmantots, lai noteiktu CNS bojājumus pēc dažādām smadzeņu traumām, Hantingtona slimības, ar farmakoloģiskām vai ģenētiskām manipulācijām izraisītus motoros traucējumus u.c. (Loung *et al.*, 2011). Laipas staigāšanas testā pārbauda žurku vai peļu spēju šķērsot 75-100 cm garu plakānu laipu, kas pacelta 30-50 cm augstumā. Laipas diametrs ir tāds, kas dod grauzējam iespēju staigāt pa laipu, bet ne uz tās apgulties. Žurkām izvēlas platākus stieņus (15, 18, 21 mm), bet pelēm - šaurākus (6 - 12 mm). Laipas sākumā izmanto apgaismojumu (lampu), kas kalpo kā stimuls un motivācija doties uz laipas otru galu, kur atrodas tumša kaste, kurā novietots būra ligzdošanas materiāls (Russell *et al.*, 2011; Stanley *et al.*, 2005) (skat. 1.12. attēls).



1.12.attēls. Laipas staigāšanas testam nepieciešamais aprīkojums (Sweis *et al.*, 2015)

Tiek veikts treniņtests pirms operācijas. Testa veikšana tiek ierakstīta video ierakstā, un tiek analizēts pavadītais laiks uz stieņa, aizmugurējo ekstremitāšu paslīdēšanas gadījumu skaits (viena vai abas pakalējās ekstremitātes izslīdēja no stieņa) un kritienu skaits (Russell *et al.*, 2011; Stanley *et al.*, 2005).

1.12.3. Vispārējās lokomotorās koordinācijas izvērtēšanas testi

Atklātā lauka tests, rotarod un kondziela tests ir noderīgi motorie testi, pētot dažādas neirodeģeneratīvās slimības, tostarp, Sandhofa slimību, Parkinsona slimību, Hatingtona slimību, multiplo sklerozi (Osmon *et al.*, 2018), osteoartrītu (Piel *et al.*, 2014), kā arī lai pētītu novecošanos procesus un veiktu salīdzinošus geriatrijas novērtējumus vai veselības mērījumus. Šie trīs testi ļauj plaši novērtēt graužēju motorās funkcijas (Osmon *et al.*, 2018).

Atklātā lauka testu izmanto peļu un žurku uzvedības pētījumos, lokomotorās aktivitātes un citu uzvedības reakciju novērtēšanā, piemēram, trauksmes un baiļu izpausmju noteikšanai. Šajā testā nav nepieciešamas graužēju apmācība. Testā izmanto atvērtu kasti, kastes apakšdaļa ir sadalīta kvadrātos, dzīvnieka uzvedība tiek filmēta. Dzīvniekus uz 10 minūtēm ievieto kastē. Reģistrē ārējās un vidus zonās pavadīto laiku un pārvietošanās distanci un ātrumu. Laiks, ko dzīvnieki pavada konkrētos rajonos (ārēju un vidus zonā) atklātā lauka testā izmanto, lai analizētu trauksmes līmeni. Dzīvnieki ar baiļu un trauksmes pazīmēm mazāku laiku pavada būra centra zonā. Dzīvnieka lokomotorā funkcija tiek izvērtēta pēc noietā attāluma. Mazāks noietais attālums norāda uz zemāku kustību spēju. Uzvedību lielā mērā var ietekmēt ne tikai kustību traucējumi, bet arī motivācijas un kognitīvās funkcijas izmaiņas, vides apgaismojums un istabas temperatūra (Shi *et al.*, 2021; Shultz *et al.*, 2020; Ruan & Yao, 2020).

Rotarod testu sākotnēji pielietoja kā skrīninga testu, lai novērtētu zāļu ietekmi uz neiroloģisko funkciju izmaiņām. Šobrīd testu bieži izmanto, lai noteiktu līdzsvaru un motorās kustības spējas pelēm un žurkām daudzos dažādos slimību modeļos (Nampoothiri *et al.*, 2017). Rotarod ierīce sastāv no rotējošā stieņa, kas sadalīts ar plastmasas barjerām. Dzīvnieki tiek novietoti uz stieņa, kas griežās ar pieaugošu ātrumu. Rezultātu analīzē izmanto laiku līdz graužējs nokrīt no stieņa. Graužēji ar kustību traucējumiem nokrīt no stieņa ātrāk. Pārbaudi veic vairākas reizes (Feyissa *et al.*, 2017). Rotarod tests ir objektīvs un kvantitatīvi nosakāms (Ruan & Yao, 2020).

Ir dažādi veidi, kā novērtēt muskuļu spēku graužējiem un viens no tiem ir *kondziela* tests. Testa veikšanai ir nepieciešams stieplu režģis, kuru apkārt ieskauj rāmis. Graužēju liek režģa centrā un režģi pagriež otrādi, lai graužējs karātos ar četrām ķepām pieķēries pie režģa. Šis tests novērtē graužēja muskuļu spēku, mēra, cik ilgi viņš var noturēties uz apgrieztā režģa, pirms tas nokrīt uz mīkstas virsmas. Tiek reģistrēts krišanas laiks (Okoyere *et al.*, 2018).

2. METODEDES

2.1. Izmēģinājuma dzīvnieki

Pētījums tika izstrādāts Latvijas Universitātes Farmakoloģijas katedras laboratorijā. Uzvedības testiem izmantoja C57BL/6J līnijas peļu tēviņus, kuri tika iegādāti no *Charles River laboratories* (Sulzfeld, Vācija). Grauzēji tika turēti Latvijas Universitātes Dabaszinātņu Akadēmijas centrā MF Farmakoloģijas katedras *In vivo* pētījumu laboratorijā. Būri bija aprīkoti ar individuālu ventilāciju, izmēģinājuma dzīvniekiem deva specializētu barību (*Altromin* granulas) un dzeramo ūdeni. Katrā būrī atradās 5 peļu tēviņi. Telpās, kurās atradās peles, tika uzturēta 23°C temperatūra un 50 - 60% relatīvais gaisa mitrums, kā arī nodrošināja 12 stundu dienas un nakts ciklu (gaismas ieslēgtas plkst. 07:00 un izslēgtas plkst. 19:00). Pirms pētījuma uzsākšanas dzīvniekiem piemēroja 7 dienu adaptācijas periodu eksperimentālajām telpām.

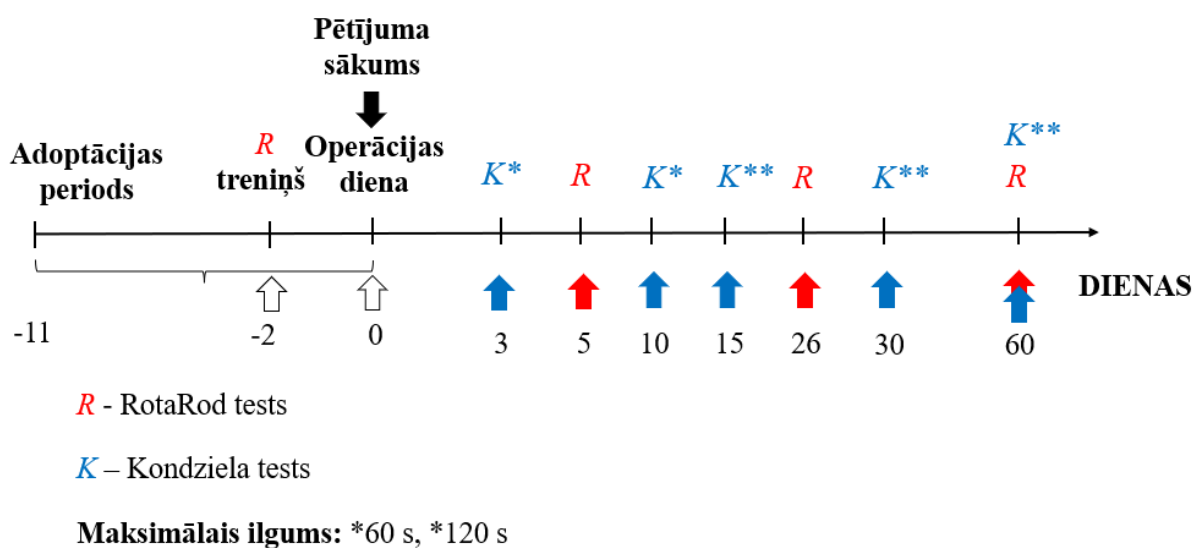
2.2. Pētījuma ētika

Procedūras un manipulācijas ar izmēģinājuma dzīvniekiem tika veiktas saskaņā ar Eiropas Savienības Direktīvas 2010/63/EU vadlīnijām “*On the protection of animals used for scientific purposes*”, MK noteikumiem Nr. 1131 “Noteikumi par izmēģinājumu dzīvnieku audzētāju, piegādātāju un lietotāju reģistrāciju, kārtībā, kādā veicamas darbības ar izmēģinājumu dzīvniekiem un izmēģinājumu dzīvniekiem nodrošināmās labturības prasības”, kā arī saskaņā ar Latvijas Universitātes Zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku labturības komisijas rekomendāciju Nr.2018/12/11 un saskaņā ar Latvijas Republikas Pārtikas un veterinārā dienesta izmēģinājuma dzīvnieku ētikas komitejas atļauju Nr. 100.

2.3. Eksperimentālās grupas

Pētījumos tika izmantoti 30 peļu tēviņi vecumā 12 nedēļas. Dzīvniekus iedalīja 3 eksperimentālajās grupās: kontroles grupa (*naïve*), *sham* (veikts asinsvada kairinājums) un insulta grupa. Katrā grupā tika iekļautas 10 peles. Vidējās cerebrālās artērijas oklūziju veica, izmantojot endovaskulārā monofilamenta metodi (Rupadevi *et al.*, 2011). Insulta grupai veica vidējās cerebrālās artērijas oklūziju, ievietojot monofilamentu artērijā uz 60 minūtēm. *Sham* grupas pelēm ievietoja monofilamentu, kuru uzreiz izņēma. Šī manipulācija radīja tikai artērijas sienīgas kairinājumu. Kontroles grupas pelēm neveica nekādas ķirurģiskas manipulācijas.

Šo trīs eksperimentālo grupu pelēm tika veikti uzvedības testi dažādās dienās, uzskaitot tās pēc insulta procedūras veikšanas, lai novērtētu funkcionālo iznākumu pēc smadzeņu išēmijas (skat. 2.1.attēls).



2.1.attēls. Pētījuma dizaina shematisks attēlojums

2.4. Insulta modelis

Pirms operācijas peli nosver. Insulta procedūru var veikt tikai tad, ja peles svars ir vismaz 18 grami. Trīsdesmit minūtes pirms ķirurģijas pelei ievada atsāpinošus līdzekļus: gan kaprofēnu 5 mg/kg, gan buprenorfinu 0,1 mg/kg. Grauzēju ieliek anestēzijas indukcijas kambarī ar 30% O² / 70% N₂O un 4 % izoflurāna pievadi. Ķirurģijas procedūras laikā dzīvniekam pievada izoflurāna 1,8 - 2,0% anestēziju.

Operācijas laikā pele tika novietota uz apsildāmas virsmas, lai izvairītos no peles ķermeņa temperatūras pazemināšanās. Pirms uzsāk ķirurģisku griezumu ādā, nedaudz saspiež ķepu, ar to pārbaudot peles refleksus un vai anestēzija ir pietiekami dziļa. Operāciju sāk ar griezumu galvā deniņu rajonā, kurā pēc tam ievieto lāzera doplera zondi, un ar tās palīdzību visu operācijas laiku uzrauga cerebrālo asinsplūsmu. Manipulācijas veic, izmantojot mikroskopu, lai pārrēdētu operācijas virsmu un miega artērijas atrašanos. Atdalot ādu, nodala kopējo kreiso miega artēriju (*arteria carotis externa*), ārējo miega artēriju (*arteria carotis externa*) un iekšējo miega artēriju (*internal carotid artery*). Izmantojot 7-0 zīda diegu, noslēdz kopējo kreiso miega artēriju, pēc tam nosien ārējo miega artēriju. Turpina nosiet kopējo miega artēriju, lai veidotos nedaudz vaļīgāks mezgls. Iekšējo miega artēriju sasprauž ar klipsi.

Starp vaļīgo mezglu un nosieto kopējo kreiso miega artēriju sataisa mazu griezumu, kurā ieliek 8-0 intraluminālu silikona filamentu. Filamentu virza klipša virzienā, klipsi atbrīvo, līdz filaments nonāk līdz tam, un filamentu turpina virzīt dziļāk pa asinsvadu. Kad doplera rādītāji parāda cerebrālās asinsplūsmas samazinājumu līdz 80 %, tas norāda, ka vidējā cerebrālā artērija ir tikusi bloķēta un ķirurģiskā manipulācija ir izdevusies sekmīgi. Samazinoties asinsplūsmai, savelk stiprāk cilpu un uzliek brūcei šuves.

Pēc šīs ķirurģiskās manipulācijas dzīvnieku ievieto uz 1 stundu apsildāmajā būri ar temperatūru 32°C. Pēc stundas peli uzliek uz ķermeņa temperatūras uzturošā sildīšanas paliktņa un atkārtoti anestezē. Atver šūto brūci un izņem filamentu, tādā veidā radot reperfūziju. Pēc kā nekavējoties sašuj griezumu un atkārtoti uzliek šuvi.

2.5. Aprūpes periods pēc ķirurģijas

Pēcoperatīvā aprūpe sākas uzreiz pēc ķirurģijas. Pēc operācijas peli novieto apsildāmā būri uz 2 stundām. Pēc reperfūzijas, kas nozīmē filamenta izņemšanu un asinsrites atjaunošanu, *insulta* grupas peles (un arī *sham* grupas dzīvniekus) novēro vismaz nākamās 7 dienas, kamēr to veselības stāvoklis stabilizējas. Lai novērstu pēcoperācijas sāpes, grauzējiem pirmās trīs dienas 2 reizes dienā (ik pēc 12 stundām) tika ievadīts subkutāni jeb zem ādas karprofēns devā 1 mg/mL un buprenorfīns 0,1 mg/kg/pelei, to veica peles viegli anestezējot ar izoflurānu. Papildus analgētiskajiem līdzekļiem pelēm vienu nedēļu subkutāni ievadīja 20% glikozes šķīdumu 0,7 mL un Ringera laktāta šķīdumu tilpumā 0,5 ml.

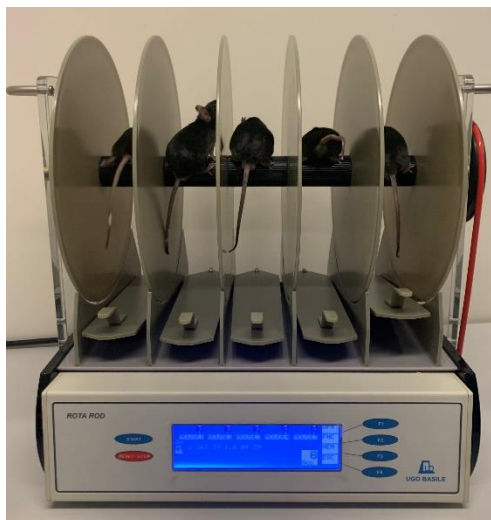
Ja pēc 4 pēcoperācijas dienām pele uzrāda pozitīvu dinamiku atveseļošanās procesā no ķirurģijas, t.i. palielinās ķermeņa temperatūra, pele kļūst kustīgāka, glikozes ievadīšanu pārtrauc, bet ja peles fiziskais stāvoklis pēc 4 dienām progresē lēnāk, tad 20% glikozes šķīdums tiek ievadīts 3 dienas papildus.

2.6. Uzvedības testi

2.6.1. RotaRod tests

RotaRod tests palīdz noteikt līdzsvaru un kustību izmaiņas dzīvnieku modeļos (Schaar *et al.*, 2010). Peļu kustību aktivitāte tiek novērtēta pēc pārejošas VCAo 5., 26. dienā un pēc 2 mēnešiem. RotaRod aparāts (*Ugo Basile* / Itālija, Gemonio) sastāv no rievota stienā (3 cm diametrā), kas nodrošina labu saķeri peļu ķepām. Stienis atrodas 16 cm augstumā no aparāta grīdas virsmas. Aparāts ir nodalīts 5 nodalījumos, katras joslas platums ir 5,7 cm.

Seši joslas sadalītāji 25 cm diametrā, dod iespēju piecām pelēm vienlaikus atrasties uz stieņa un pārvietoties pa rotējošo stieni. RotaRod komplektācijā ir programmatūra ar displeju, ar kuras palīdzību veic nepieciešamos iestatījumus (apgriezieni, ātrums utt.). Programmatūra automātiski fiksē laiku un ātrumu, pie kura pele nokrīt no rotējošā stieņa (skat. 2.2. attēls) (Jaenisch *et al.*, 2016).



2.2. attēls. RotaRod aparāts (Ugo Basile, Itālija, Gemonio)

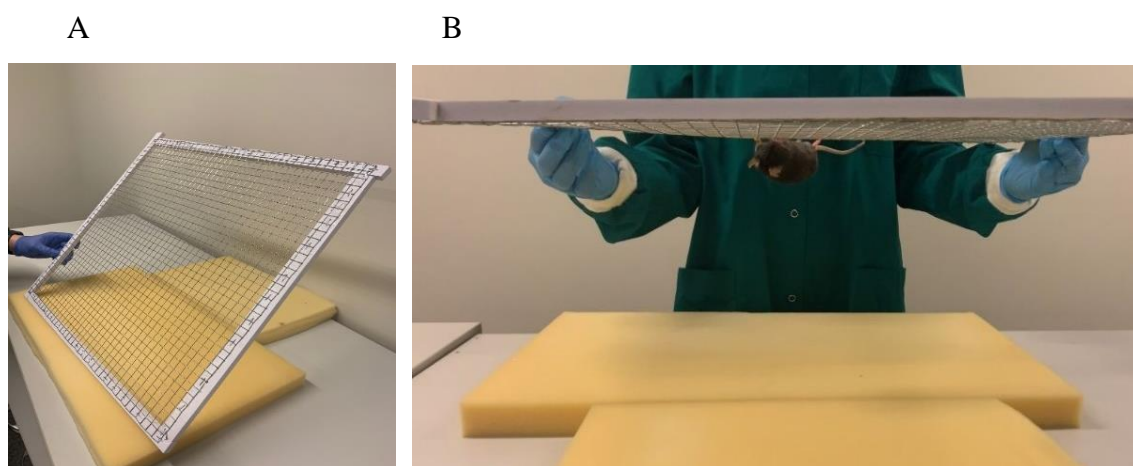
Pirms pamata eksperimenta uzsākšanas (pirms insulta indukcijas), pelēm tika veikts vienas dienas treniņtests. Sākumā peles novieto uz stieņa bez rotācijas 15 s, tad ar nemainīgu rotāciju (4 apgriezieni (apgr.)/min) pelēm ir jāpierod un jānoturas 1 min. Vēlāk grauzēji tiek apmācīti veikt kustību ar mainīgu ātrumu no 4 līdz 40 apgr./min, kuru atkārtoti 3 reizes līdz saniedz 5 min ilgumu. Eksperimenta dienā stienis rotē pieaugošā ātrumā no 4 līdz 40 apgr./min. Kad pele nokrīt no rotējošā stieņa uz platformas, tiek automātiski reģistrēts laiks un ātrums. Trīs pasīvas rotācijas, pelei pieķeroties pie stieņa, arī tiek uzskatāmas par kritienu, un testu beidz. Maksimālais peļu pārbaudes laiks ir 300 s jeb 5 min.

Katrai pelei vienas eksperimentālās dienas laikā veic 4 pārbaudes ar pauzēm 10 minūtes. Pirmais testa rādītājs netiek ņemts vērā rezultātu aprēķinos. Tiek ņemti vērā 2., 3., 4. mēģinājuma rezultāti, nosakot gan ātruma, gan laika vidējo aritmētisko vērtību. Rota Rod testā peles kopumā tika testētas 4 (neieskaitot treniņa testu) dažādos laika posmos pēc insulta. Eksperimenta beigās peles tiek testētas 5 reizes (katrā reizē 4 mēģinājumi).

2.6.2. Kondziela tests

Apgriezta režģa testu jeb kondziela veic peļu modeļiem ar neiromuskulāriem traucējumiem, lai novērtētu kustību koordināciju un muskuļu spēka traucējumus (Carlson, 2019).

Apgrieztā režģa testa izpildei ir vajadzīgs stieplu siets, kas ir kvadrāta formas, kur malas garums ir 43 cm. To apkārt ieskauj četras koka apmales, kas norobežo iespēju pelēm pāriet uz otru režģa pusi. Stieplu sieta kvadrāta caurumu malas garums ir 12 mm un stieples diametrs ir 1mm (skat. 2.3. attēls).



2.3. attēls. (A) Apgrieztā režģa testa ierīce (B) Izmēģinājuma dzīvnieks testa laikā

Peli novieto režģa centrā un apgriež režģi uz otru pusi tā, lai pele ar visām četrām ķepām satver un turas pie sieta. Režģis ir jātur vienmērīgi, nekustinot 40-50 cm virs polstera virsmas (polstera diametrs 5-7 cm). Ja režģis tiek turēts par augstu, peles nokrītot var gūt bojājumus, bet ja pārāk zemu, pelēm ir tieksme atlaist ķepas no režģa un tīšām nokrist uz polstera (Deacon, 2013). Šajā testā ar hronometru (Ultrk DT-460, Ķīna) fiksē laiku, cik ilgi pele noturas pie režģa, pirms tā atlaiž ķepas un nokrīt uz mīksta polstera. Laiku sāk skaitīt pēc 2 s no brīža, kad režģis tiek pagriezts. Nosaka laiku, cik dzīvnieks noturējās uz režģa, un fiksē rezultātu, kad pele ir nokritusi uz polstera vai tad, kad sasniegts kritērija laiks 60 s (3. un 10. diena pēc insulta) vai 120 s (15. dienā, 1. un 2. mēnesī). Rezultātu analīzei tiek izmantots vidējais peles noturēšanās ilgums. Tika aprēķināts divu mēģinājumu vidējais rādītājs.

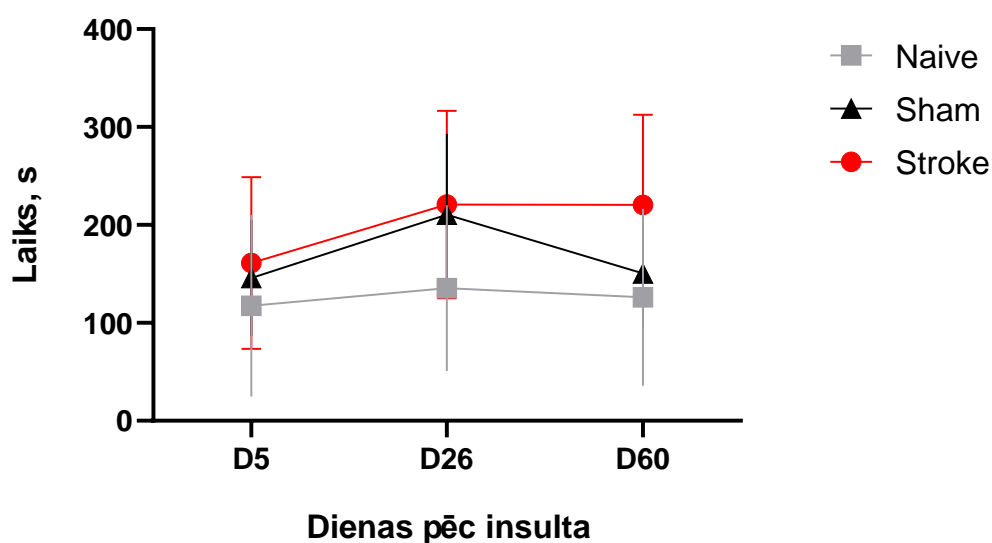
2.7. Datu apstrāde un statistiskā analīze

Datu apstrāde un analīze tika veikta, izmantojot datu analizēšanas GraphPad Prism 9 programmu. Datiem, kas tika izteikti kā vidējais rādītājs \pm standartnovirze (S.D.), tika analizēti starp grupām ar divfaktora ANOVA testu (*Two Way ANOVA*). Rezultātu statistiski būtiskās atšķirības ($p < 0.05$) noteica ar vairākkārtēju multiplās salīdzināšanas testu *Tukey's*.

3. REZULTĀTI

3.1. Rotarod testa rezultāti

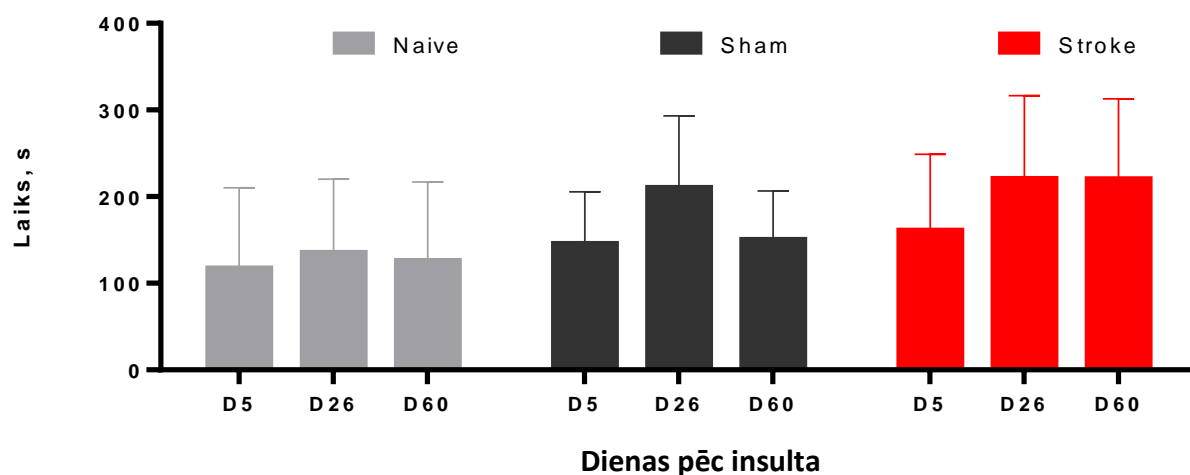
Peļu noturēšanās laiks uz stieņa katrā no 5., 26. un 60. dienām pēc 60 minūšu izraisītas išēmiskas oklūzijas preklīniskā insulta modelī insulta grupas peles tika salīdzinātas ar *naīve* - kontroles grupu un *sham* - operētām (bet neradot insultu) pelēm. Rotarod testa rezultāti parādīja, ka šajā testā netiek uzrādītas statistiski būtiskas atšķirības starp *stroke*, *sham* un *naīve* peļu grupām (3.1. attēls).



3.1. attēls. Motoro funkciju novērtējums ar rotarod testu, kas salīdzināms starp *naīve*, *sham* un *stroke* grupas pelēm 2 mēnešu laika posmā

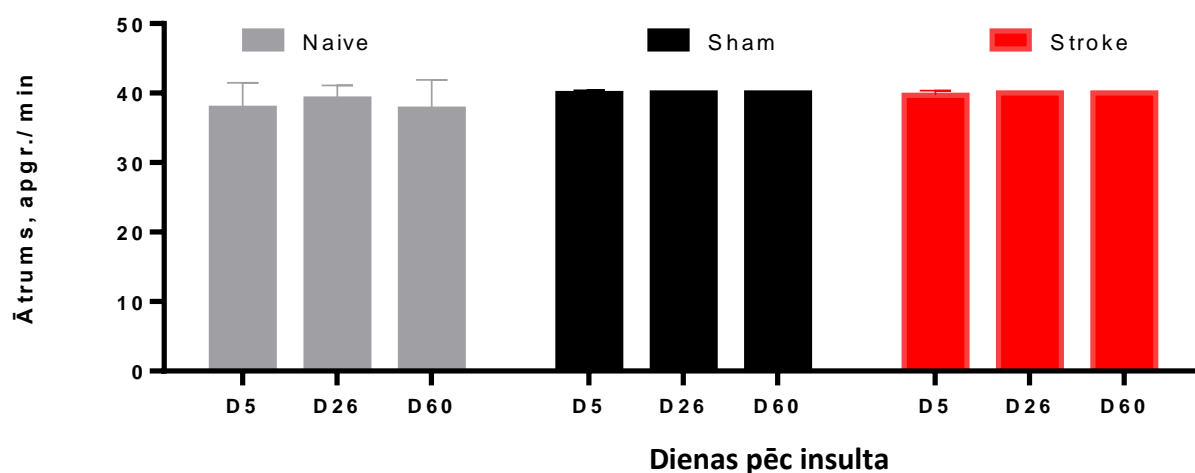
Dati tika analizēti ar divfaktora ANOVA un ar tālāku *Tukey's* multiplās salīdzināšanas testu. Mērījumi izteikti kā vidējais aritmētiskais ar \pm S.D.

Salīdzinot grupu ietvaros rezultātus starp dažādu dienu mērījumiem pēc insulta, neuzrādās statistiskas atšķirības grupu ietvaros (skat. 3.2. attēls).



3.2. attēls. Motoro funkciju novērtējums ar rotarod testu, salīdzinot vienas grupas ietvaros.

Arī rezultāti par maksimālo apgriezīgu ātrumu neuzrāda atšķirības starp pētījuma grupām (skat. 3.3. attēls).



3.3. attēls. Rotarod stieņa vidējais ātrums, ko pele sasniedza pirms kritiena, kas salīdzināts starp grupām: naïve, sham un stroke 2 mēnešu laika posmā

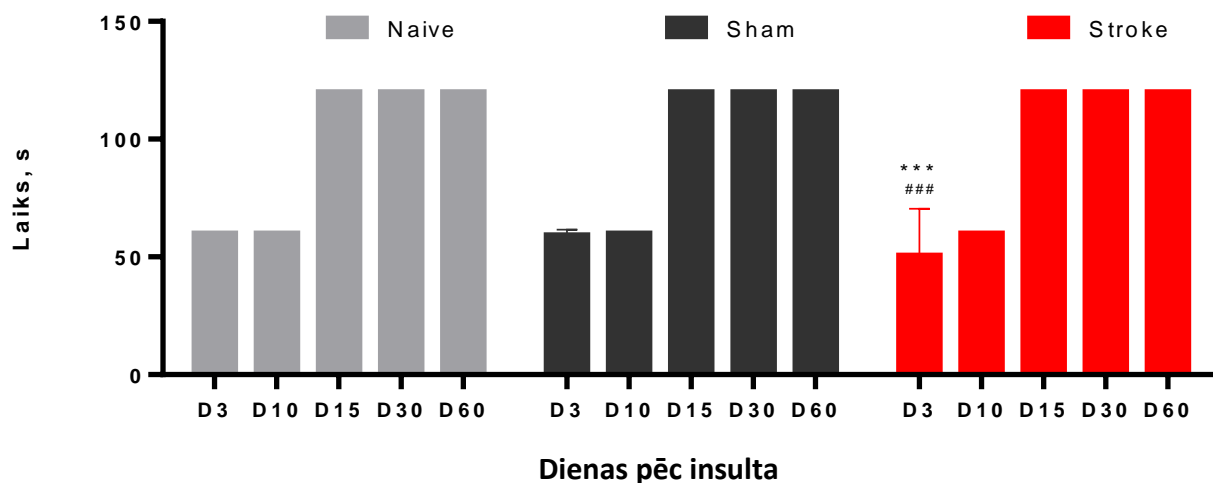
Dati ir izteikti kā vidējais aritmētiskais ar \pm S.D.

3.2. Kondziela testa rezultāti

Trešajā dienā pēc operācijas insulta pelēm ir nedaudz samazināts izturības spēka profils.

3.4. attēlā var redzēt statistiskas atšķirības insulta grupas dzīvniekiem trešajā dienā pēc operācijas, proti, *naive* un *sham* uzrāda p vērtību $p=0.0003$ izmantojot divfaktoru ANOVA ar atkārtotiem mērījumiem un tālāku Tukey`'s multiplās salīdzināšanas testu.

Starp *naive* un *stroke* atšķirības p vērtībā ir $p=0.0009$, izmantojot divfaktoru ANOVA ar atkārtotiem mērījumiem un tālāku Tukey's multiplās salīdzināšanas testu peļu grupām. 3. un 10. pēc operācijas dienās maksimālais peļu turēšanas ilgums uz režģa ir 60 s, bet 15. dienā tas tika palielināts uz 120 s jeb 2 min. Turpmākajos testēšanas datumos, kas veikti 10., 15., 30. un 60. pēc operācijas dienā peļu izturība starp grupām izlīdzinās un spēja saglabāt savu satvērienu uz režģa ir vienāda, un nav novērojamas statistiski ticamas atšķirības starp peļu grupām (skat. 3.4. attēls).



3.4. attēls. Muskuļu spēka novērtējums ar kondziela testu starp *naive*, *stroke* un *sham* grupām 2 mēnešu laika posmā.

*** $p < 0.01$ *naive* (D3); ### $p < 0.05$ vs *sham* (D3). Vērtības ir izteiktas kā vidējās aritmētiskais \pm S.D.

4. DISKUSIJA

Insults ir viens no galvenajiem mirstības un saslimstības cēloņiem pasaulē (Chugh, 2019). Gada laikā 15 miljoni cilvēku visā pasaulē cieš no insulta, no kuriem 1/3 daļa mirst un otra 1/3 daļa kļūst par invalīdiem (WHO, 2021). Cilvēkiem, kuri pārcietuši insultu, visstiprāk tiek skarta smadzeņu motorā garoza, kas atbild par cilvēka motoriku, izraisot kustību traucējumus, piemēram, ķermeņa muskuļu darbības koordinācijas trūkumu, daļēju paralīzi vai muskuļu vājumu augšējās ekstremitātēs (piemēram, rokās) vai apakšējās ekstremitātēs (piemēram, kājās, pēdās) (Yu *et al.*, 2016). Šīs motorās komplikācijas var izpausties aptuveni 88% pacientiem insulta akūtā stadijā (Aqueveque *et al.*, 2017). Padziļināti motoro traucējumu iemeslus pēta, izmantojot preklīniskos insulta modeļus izmēģinājuma dzīvniekos. Ir pieejami vairāki preklīniskie uzvedības testi, kā, piemēram, *kondziela* tests, cilindra tests, stūra tests, rotarod, līmlentes noņemšanas tests, satvēriena tests u.c., lai noteiktu sensorimotoro deficītu grauzējos (Ruan & Yao, 2020). Šī maģistra darba mērķis bija izpētīt muskuļu koordinācijas un muskuļu spēka izmaiņas preklīniskā insulta 60 minūšu asinsvada oklūzijas modelī akūtā un subakūtā periodā pēc insulta izmēģinājuma dzīvniekiem.

Kondziela tests pirmo reizi tika aprakstīts 1964. gadā. Ar šo testu ir iespējams novērtēt muskuļu spēku, ņemot vērā to, ka grauzējs, to pildot, izmanto visu četru ekstremitāšu muskulatūru (Deacon, 2013). Testu pielieto dažādos slimību modeļos, piemēram, pie multiplās sklerozes (Ondek *et al.*, 2021), sarkopēnijas (muskuļu masas zudums) (Pin *et al.*, 2016), ataksijām (Mackin *et al.*, 2017), pie dažādām muskuļu distrofijas formām, Parkinsona slimības, Hantingtona slimības (Deacon, 2013), kā arī insulta izpētē (Okyere *et al.*, 2018). Taču zinātniskās datu bāzēs ir atrodams pavisam neliels skaits pētījumu, kuros novērtē eksperimentālā insulta ietekmi uz motorām funkcijām, pielietojot *kondziela* testu. Esošos rakstos, izmantojot šo testu, galvenokārt pielietoja išēmiska insulta modelēšanā ar fVCAo, izmantojot monofilamentu asinsvada oklūzijai. Šī maģistra darba pētījumā tika izmantots *kondziela* tests, lai pirmo reizi novērtētu muskuļu spēku divus mēnešus pēc išēmiska insulta fVCAo modelī ar 60 min oklūzijas laiku. Maģistra darba pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka *kondziela* tests ir augsti jutīgs tieši pirmajās dienās pēc eksperimentālā insulta, un ar to var uzrādīt sensorimotoru funkciju traucējumus pirmajās 3 dienās pēc insulta, taču tālākos testēšanas laikos (10., 15., 30., 60. dienā) statistiskas atšķirības rezultātos starp pētāmajām grupām netika novērotas. Salīdzinot ar citiem pētījumiem, piemēram, Okyere pētījumā, kad *kondziela* testu veica 3., 7., 14., 28. un 35. dienā pēc fVCAo, pētnieki 3. testēšanas dienā nekonstatēja atšķirības starp grupām, izmantojot maksimālo testēšanas laiku 90 s.

Arī turpmākajās testēšanas dienās būtiskas atšķirības starp *sham* un insulta grupas peļu testa veikspējā šajā testā neuzrādās (Okoyere *et al.*, 2018). Zhangs ar kolēģiem, izraisot preklīnisko insultu pelēs ar oklūzijas laiku 10, 20 un 30 min, novēroja, ka, veicot *kondziela* testu tikai vienu reizi 7. dienā pēc insulta, turot peles maksimāli uz režģa 300 s, statistiski ticama atšķirība ķepu muskuļu spēka ziņā starp eksperimentālo grupu pelēm netika novērota (Zhang *et al.*, 2019). Lai vispusīgi izvērtētu grauzēju muskuļu spēku, pielietojot preklīnisku insulta modeli, ir nepieciešams izvērtēt veicamā testa parametrus un, veicot *kondziela* testu, pievērst uzmanību šī testa izpildes laika maksimuma parametram. Zinātniskos rakstos, kuros dažādu slimību modeļos peles ir testētas *kondziela* testā, ir izvēlēts dažāds maksimālais testa izpildes laiks, sākot no 60 s, pētot Sandhofa, Parkinsona un Hantingtona slimības (Osmon *et al.*, 2018), (Ondek *et al.*, 2021) līdz pat 10 min (Wong *et al.*, 2018) un 20 min pie vielmaiņas traucējumiem un pētot motoro funkciju vājumu (Roemers *et al.*, 2019; Wupper *et al.*, 2020). Pieejamā informācija parāda, ka, turot peli pat 10 min uz režģa, kā tas ir aprakstīts ar autisma saistītu uzvedību, Wong pētījumā šīs slimības izpētē nenovēroja statistiski ticamas atšķirības muskuļu spēkā starp peļu grupām (Wong *et al.*, 2018). Pieejamos publicētajos insulta pētījumos tikai 300 s tikušas izmantotas kā maksimālais testa izpildes laiks, tomēr, iespējams, šajā maģistra darba pētījumā, palielinot *kondziela* testa izpildes maksimālo laiku līdz pat 10 min, varētu novērot atšķirības starp peļu grupām.

Rotarod tests ir vispāratzīta procedūra līdzsvara un koordinācijas funkciju pārbaudei žurkām un pelēm. Rotarod tests ir pielietojams gan išēmiska insulta, gan hemorāģiska insulta pētījumos (Ruan & Yao, 2020). Salīdzinot ar *kondziela* testu, rotarod tests ir bieži izmantots pētījumos ar pelēm. Šajā maģistra darba pētījumā iegūtie rezultāti, veicot rotarod testu trīs reizes 2 mēnešu periodā, parādīja, ka pelēm pēc fVCAo nenovēroja statistiski ticamas atšķirības starp grupām šī testa analizējamajos parametros 5., 26. un 60. dienā pēc insulta preklīniskas modelēšanas. Maksimālais uz rotējošā stieņa noturēšanās laiks *naive* grupas pelēm bija pat nedaudz mazāks, tomēr nebija statistiski ticamas atšķirības starp grupām. Šādu tendenci *naive* grupas pelēm varētu izskaidrot ar peļu 'garlaicību', veicot šo testu atkārtoti vairākas reizes pētījuma laikā, un , ka veselām pelēm rotācijas maksimālais ātrums 40 apgr./min, kas tiek sasniegts tikai 1 min laikā, ir pārāk viegli testa nosacījumi, un dzīvnieki nav motivēti ilgstoši iet pa rotējoši stieni, jo atceras, ka nokrišana no stieņa neatstāj negatīvu pieredzi. Iespējams, šo motivāciju, palikt uz stieņa, varēja palielināt, saīsinot laiku, kurā tiek sasniegts maksimālais apgriezīgu ātrums. Tomēr tad šāds nosacījums būtu jāpiemēro visām eksperimentālajām grupām, tai skaitā insulta.

Reitmeirs ar kolēģiem pētījumā veica 30 min fVCAo C57BL/6J vīriešu dzimuma pelēm un pārbaudīja tās uz rotarod aparāta 3., 14., un 42. dienā (uzturēšanās laiks uz stieņa 300 s).

Rezultātā tika novērots muskuļu spēka un koordinācijas prasmju samazināšanās 6 nedēļu periodā insulta grupas pelēm. Salīdzināšanai tika izvēlēta peļu insulta grupa, kas saņēma asinsvadu endotēlija augšanas faktoru. Pētnieki novēroja, ka koordinācijas prasmes uzlabojās pakāpeniski un statistiski ticami uzlabojumi parādījās 42. testēšanas dienā (Reitmeir *et al.*, 2011). Citā pētījumā, kurā izmantoja išēmiska insulta modeli ar 30 min oklūzijas laiku (fVCAo), veica rotarod testu ar maksimālo ātrumu 40 apgr./min, uzrādīja uz stieņa pavadītā laika samazināšanos fVCAo pelēm no 1 līdz 12 nedēļām pēc operācijas (Zanier *et al.*, 2013). Nav atrodami zinātniski raksti, kuros ir modelēta tieši 60 minūšu fVCAo pelēm un pēc 2 mēnešiem veikts rotarod tests. Ļoti bieži sastopami raksti, kuros rotarod tests preklīniskos insulta modelēšanas pētījumos grauzējiem ir veikts tikai līdz 1 mēnesim (Okyere *et al.*, 2018; Selvaraj *et al.*, 2021). CD1 līnijas pelēm veica VCAo ar kraniotomijas metodi, kas izraisīja kustību traucējumus, veicot rotarod testu 3., 7., 14., 28., 35. dienā, no 3. līdz 35. dienām pēc VCAo (Okyere *et al.*, 2018). Cita pētījumā, kurā veica testēšanu pelēm ar smadzeņu išēmiju, veicot 60 minūšu fVCAo, 2., 7., 14., 21. un 28. dienā, novēroja, ka insulta grupas peles krita no stieņa ātrāk, salīdzinot ar *sham* grupu, un atšķirība saglabājās pat līdz 28 dienām, bet ārstēšana ar neiroprotektoru 5-BDBD nodrošināja pakāpenisku motora līdzsvara un koordinācijas atjaunošanos (Srivastava *et al.*, 2020). Parka un kolēģu pētījumā paatrinotā rotarod testā ar 60 un 90 minūšu fVCAo pelēm varēja efektīvi novērtēt kustību traucējumus pirmajā nedēļā pēc išēmiska insulta, tās salīdzinot ar *sham* grupas pelēm. Jau pēc 7 dienām to veikspēja šajā testā uzlabojās un rezultāti bija tuvu *naive* un *sham* peļu veikspējas līmenim, un atšķirība kļuva statistiski nenozīmīga (Park *et al.*, 2014). Viens no jaunākajiem rakstiem, Donga pētījums, parāda, ka visizteiktākais neurodeficīts rodas no 1. līdz 3. dienai pelēm, kurām veikta 60 minūšu fVCAo un funkcionālā atveseļošanās novērota jau 5. dienā pēc insulta (Dong *et al.*, 2021). Datu bāzēs esošie zinātniskie raksti ziņo atšķirīgus rezultātus preklīniskajos insulta modeļos grauzējiem, veicot tiem rotarod testu. Daudzos rakstos atšķirības rotarod testa rezultātos pārsvarā uzrādās pašās pirmajās testēšanas dienās. 2021. gada rakstā redzam, ka atšķirības netika novērotas jau sākot no 5. testēšanas dienas (Dong *et al.*, 2021).

Pacientiem smadzeņu asinsvadu oklūzija izraisa smadzeņu bojājumus, kas saistīti ar maņu, motoru un kognitīvu deficītu, kas laika gaitā var progresēt, tāpēc svarīgi veikt dažādus preklīniskos testus ilgākā laika periodā, lai šo aspektu padziļināti analizētu. Motoro funkciju atjaunošana pēc insulta pacientiem ir būtiska prioritāte, jo tas ļautu patstāvīgi veikt ikdienas darbības, samazinot aprūpētāju un veselības aprūpes personāla iesaistes biežumu, paaugstinot šo pacientu dzīves kvalitāti, tādējādi pacienti varētu atsākt ātrāku sociālo līdzdalību sabiedrībā (Anwer *et al.*, 2022). Funkcionālā atveseļošanās ir arī nozīmīgs mērķa kritērijs preklīniskajos insulta modelēšanas pētījumos.

Pētot peļu motorās funkcijas divu mēnešu laikā, izmantojot *kondziela* un rotarod testus, tika secināts, ka peles, kuras tika pakļautas išēmiskam insultam, uzrāda motoro funkciju atveseļošanās iezīmes jau sākot ar 5. pēcoperācijas dienu, tāpat kā aprakstīts iepriekš (Dong *et al.*, 2021) un (Park *et al.*, 2014). Ar atveseļošanos saistītie, procesi pēc insulta parasti ir atkarīgi no laika, kas pagājis pēc insulta akūtā notikuma. Jau dažu stundu laikā pēc smadzeņu išēmijas sākuma, smadzenes, reaģējot uz insulta izraisītiem bojājumiem, stimulē smadzeņu šūnu un to savstarpējās komunikācijas reorganizāciju. Šo procesu sauc par neiroplasticitāti (Alia *et al.*, 2017). Neiroplasticitāte ir CNS dabiskā spēja mūža garumā pielāgoties molekulārā līmenī un funkcionēt, reaģējot uz jaunu pieredzi vai stimulu (Muhammad & Hassan, 2021). Šīs plastiskās izmaiņas atspoguļo smadzeņu, īpaši smadzeņu garozas, spēju mainīt neironu un to tīklu struktūru un funkcijas, veidojot jaunus sinaptiskos savienojumus. Tādējādi nervu plastiskums nodrošina pamatu motoro funkciju atjaunošanai pēc insulta (Li, 2017).

LU MF Farmakoloģijas laboratorijā tika ieviests jauns motoro funkciju grauzējiem analīzes tests jeb *kondziela* tests, un šis tests tika pielietots preklīniskā insulta motoro funkciju izpētē grauzējiem. *Kondziela* testa pielietojums insulta izpētē ir samērā nesens, publikācijas, kur tas tiek izmantots insulta preklīniskā izpētē, ir datētas ar 2018. un 2019. gadu, līdz ar to ir nepieciešams iegūt vairāk datu, kas aprakstītu šā testa izmantošanu insulta preklīniskajā izpētē. Maģistra darba pētījumā iegūtie dati uzrādīja motoru funkciju traucējumus pirmajās 3 dienās pēc insulta, kas ir līdzīgi, salīdzinot ar citiem pētījumiem, šajā periodā pēc insulta. Kopumā *kondziela* tests ir piemērots preklīniskai insulta izpētei. Nepieciešams iegūt lielāku apjomu publikāciju, lai spriestu par tā metodisko pielietojumu insulta izpētē. Rotarod tests tiek bieži pielietots dažādu slimību izpētē, tomēr tests uzrāda neviennozīmīgus rezultātus preklīniskā insulta izpētē. Šajā pētījumā, kad veica 60 minūšu fVCA oklūziju, rotarod tests neuzrādīja statistiski būtiskas atšķirības līdzsvara un koordinācijas izpētē. Būtisks parametrs, kas var veidot atšķirības dažādu publikāciju rotarod testa rezultātos, ir laiks, cik ilga bija oklūzija, *naive* kontroles grupas neesamība un *sham* kontroles grupas veiktās ķirurģijas ietekme uz smadzeņu darbību. Daudzu publicēto zinātnisko rakstu sadaļā “Metodes” nav norādīts, cik ilgs laiks pāiet līdz tiek sasniegti maksimālie apgriezieni (Dandekar *et al.*, 2022; Srivastava *et al.*, 2020), tas rada problemātiku korekti salīdzināt dažādu pētnieku publicētos datus rotarod testā ar šajā pētījumā iegūtajiem datiem, pastāv liela dažādība publicētajos rezultātos. Kopumā *kondziela* un rotarod testi ir piemēroti insulta motoro traucējumu izpētei, nodrošinot pamatu turpmākiem pētījumiem.

SECINĀJUMI

1. *Kondziela* testa pielietošana 60 minūšu fVCAo fokālas išēmijas modelī C57BL/6J pelēm atklāja tā jutīgumu agrīnu muskuļu spēka vājumu identifikācijā, savukārt rotarod tests neuzrādīja izmaiņas muskuļu koordinācijā starp eksperimentālajām grupām jau sākot ar piekto dienu pēc insulta.
2. Kopumā rotarod testa jutīgums, pielietojot to motorās koordinācijas izpētē preklīniskajā išēmijas insulta modelī grauzējiem, ir variabls, uz ko norāda ziņojumi par iegūtiem atšķirīgiem rezultātiem.
3. Lai gan *Kondziela* un rotarod muskuļu spēka un motorās koordinācijas uzvedības testi ir svarīgi instrumenti smadzeņu išēmijas pētījumos, lai novērtētu insulta izraisītas motorās izmaiņas preklīniskajos grauzēju modeļos, ļoti svarīgi izvēlēties pēc iespējas jutīgākus uzvedības testus.
4. Ņemot vērā nelielo un, tikai pēdējos gados publicēto, rakstu skaitu par izmantoto *kondziela* testu, secinām, ka joprojām ir salīdzinoši mazs pieejamo datu apjoms, tāpēc būtu jāturpina testa izmantošana preklīniskos insulta modeļu pētījumos.

PATEICĪBAS

Izsaku ļoti lielu pateicību savai darba vadītājai Prof., Dr. med. Baibai Jansonei par ieguldīto darbu, laiku un atbalstu, par vērtīgiem padomiem darba izstrādes gaitā un par iespēju izstrādāt maģistra darbu ERA-NET NEURON JTC 2017 “*Synaptic Dysfunction*” programmas transnacionālā zinātnes konsorcijs projekta “*Multi-scale investigation of synaptic dysfunction after stroke, (MISST)*” ietvaros.

Izsaku lielu pateicību Iljam Jeļisejevam un Jolantai Upītei par daudziem ieteikumiem un apmācību, veicot rotarod un *kondziela* testus.

Pateicību izsaku maģistra studiju programmas studentei Undīnei Brīnumai par palīdzību dzīvnieku uzvedības testu veikšanā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Alawneha, K. Z., Qawasmeh, M., Raffee, L. A., Abuzayed, B., Hani, D. A. B., Abdalla, K. M. (2020). A snapshot of Ischemic stroke risk factors, sub-types, and its epidemiology: Cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 59, pp. 101-105. doi: 10.1016/j.amsu.2020.09.016
2. Alia, C., Spalletti, C., Lai, S., Panarese, A., Lamola, G., Bertolucci, F. et al. (2017). Neuroplastic Changes Following Brain Ischemia and their Contribution to Stroke Recovery: Novel Approaches in Neurorehabilitation. *Front. Cell. Neurosci*, 11(76). doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00076>
3. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., Goldstein, L. B., Hennerici, M., Rudolph, A. E. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 355(6), pp. 549-559. doi: 10.1056/NEJMoa061894
4. American Stroke Association. (2021). About stroke. [tiešsaiste] - [atsauce 10.04.2022.] Pieejams: <https://www.stroke.org/en/about-stroke>
5. Anwer, S., Waris, A., Gilani, S. O., Labal, J., Shaikh, N., Pujari, A. N. (2022). Rehabilitation of Upper Limb Motor Impairment in Stroke: A Narrative Review on the Prevalence, Risk Factors, and Economic Statistics of Stroke and State of the Art Therapies. *Healthcare*, 10(2), pp.190. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10020190>
6. Aqueveque, P., Ortega, P., Pino, E., Saavedra, R. F., Germany, M. E., Gómez, B. (2017). After Stroke Movement Impairments: A Review of Current Technologies for Rehabilitation. *Physical Disabilities*, 7, pp. 95-116. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/67577>
7. Balkaya, M. & Endres, M. (2010). Behavioral Testing in Mouse Models of Stroke. *Neuromethods*, 47. doi: 10.1007/978-1-60761-750-1_13.
8. Balkaya, M., Kröber, J. M., Rex, A., Endres, M. (2013). Assessing post-stroke behavior in mouse models of focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33(3), pp. 330-338. doi: 10.1038/jcbfm.2012.185
9. Bansal, S., Sangha, K. S., Khatri S. (2013). Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*, 13(1), pp. 57-69. doi: 10.1007/s40256-013-0007-6
10. Barbati, S. A., Cocco, S., Longo, V., Spinelli, M., Gironi, K., Mattera, A. et al. (2020). Enhancing Plasticity Mechanisms in the Mouse Motor Cortex by Anodal Transcranial Direct-Current Stimulation: The Contribution of Nitric Oxide Signaling. *Cerebral Cortex*, 30(5), pp. 2972-2985. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz288>
11. Basicmedical Key. (2016). The nervous system. [tiešsaiste] – [atsauce 03.02.2022] Pieejams: <https://basicmedicalkey.com/the-nervous-system-2/>

12. Bindawas, S. M., Mawajdeh, H. M., Vennu, V. S., Alhaidary, H. M. (2017). Functional recovery differences after stroke rehabilitation in patients with uni- or bilateral hemiparesis. *Neurosciences*, 22(3), pp. 186-191. doi: 10.17712/nsj.2017.3.20170010
13. Boehme, A. K., Esenwa, C., Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, pp. 472-496. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
14. Boehme, A. K., Kulick, E. R., Canning, M., Alvord, T., Khaksari, B., Omran, S., Willey, J. Z. *et al.* (2018). Infections increase the risk of 30-day readmissions among stroke survivors: Analysis of the National Readmission Database. *Stroke*, 49(12), pp. 2999-3005. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022837.
15. Bonetto, A., Andersson, D. C., Waning, D. L. (2015). Assessment of muscle mass and strength in mice. *Bonekey Rep*, 4, pp. 732. doi: 10.1038/bonekey.2015.101
16. Bourbo, J. (2019). Effects of Stroke on Motor Function in Laboratory Animals. *J Anim Res Vet Sci*, 3, pp. 013. doi: 10.24966/ARVS-3751/100013
17. Bovim, M. R., Askim, T., Lydersen, S., Fjærtøft, H., Indredavik, B. (2016). Complications in the first week after stroke: a 10-year comparison. *BMC Neurol*, 16, pp. 133. doi: 10.1186/s12883-016-0654-8
18. Carlson, G. (2019). The use of four limb hanging tests to monitor muscle strength and condition over time. *Treat-NMD*, 3.
19. Carotid Ultrasound Webbook. (2021). Vertebral Artery Pathologies [tiešsaiste] - [atsauce 20.02.2022.] Pieejams: <https://123sonography.com/vertebral-artery-pathologies>
20. Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2021a). Types of stroke. [tiešsaiste] - [atsauce 10.03.2022.] Pieejams: https://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm
21. Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2021b). Stroke facts. [tiešsaiste] – [atsauce 17.03.2022.] Pieejams: <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm>
22. Chen, D., Huang, Y., Shi, Z., Li, Y., Zhang, Y., Wang, K. *et al.* (2020). Demyelinating processes in aging and stroke in the central nervous system and the prospect of treatment strategy. *CNS Neurosci Ther*, 26(12), pp. 1219-1229. doi: 10.1111/cns.13497
23. Chen, R., Ovbiagele, B., Feng, W. (2017). Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*, 351(4), pp. 380-386. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
24. Chen, S. C., Chen, P. Y., Chen, G. C., Chuang, S. Y., Tzeng, I. S., Lin, S. K. (2018). Portable Bladder Ultrasound Reduces Incidence of Urinary Tract Infection and Shortens Hospital Length of Stay in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Cardiovasc Nurs*, 33(6), pp. 551- 558. doi: 10.1097/JCN.0000000000000507

25. Chen, Z. M., Sandercock, P., Pan H. C., Counsell, C., Collins, R., Liu, L. S. *et al.* (2000). Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 31(6), pp. 1240-9. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240.
26. Chugh, C. (2019). Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian J Crit Care Med*, 23(2), pp. S140-S146. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23192
27. Cohen, D. L., Roffe, C., Beavan, J., Blackett, B., Fairfield, C. A., Hamdy, S. *et al.* (2016). Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*, 11(4), pp. 399-411. doi: 10.1177/1747493016639057.
28. Collaborators, G.S. (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18, pp. 439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
29. Crouch, R. A. Neuroprotection from induced glutamate excitotoxicity by conus brunneus conopeptides in a stroke-related model [master's Thesis]. Boca Raton: Florida Atlantic University; 2013.
30. Dandeka, M. P., Xing, Y., Peng, T., Devaraj, S., Morales, R., McPherson, D. D. *et al.* (2022). Repetitive xenon treatment improves post-stroke sensorimotor and neuropsychiatric dysfunction. *Journal of Affective Disorders*, 301, pp. 315-330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.025>
31. Deacon, R. M. J. (2013). Measuring the Strength of Mice. *J Vis Exp*, (76), pp. 2610. doi: 10.3791/2610
32. Diener, H. C. & Hankey, G. J. (2020). Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 75(15), pp. 1804-1818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.072>
33. Dong, C., Wen, S., Zhao, S., Sun, S., Zhao, S., Dong, W. *et al.* (2021). Salidroside Inhibits Reactive Astrogliosis and Glial Scar Formation in Late Cerebral Ischemia via the Akt/GSK-3 β Pathway. *Neurochem Res*, ;46(4), pp. 755-769. doi: 10.1007/s11064-020-03207-8.
34. European Commission. (2017). Heart diseases and strokes cause over 1.8 million deaths in the EU [tiešsaiste] - [atsauce 11.03.2022.] Pieejams: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20170928-1>
35. Farr, T., Trueman, R. (2011). Functional Assessment of Subcortical Ischemia. *Animal Models of Movement Disorders*, 62, pp 91-114. doi:10.1007/978-1-61779-301-1_6.
36. Feigin, V. L., Roth, G. A., Naghavi, M., Parmar, P., Krishnamurthi, R., Chugh, S. *et al.* (2016). Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 15(9), pp. 913-924. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
37. Ferri, F.F. (2021). *Ferri's clinical advisor*. 1st ed. ASV: Sarah Barth, pp. 2176.
 38. Feyissa, D. D., Aher, Y. D., Engidawork, E., Höger, H., Lubec, G., Korz, V. (2017). Individual Differences in Male Rats in a Behavioral Test Battery: A Multivariate Statistical Approach. *Front. Behav. Neurosci*, 11(26). doi: 10.3389/fnbeh.2017.00026
 39. Fluri, F., Schuhmann, M. K., Kleinschnitz, C. (2015). Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*, 9, pp. 3445-3454. doi: 10.2147/DDDT.S56071
 40. Hademenos, G. J & Massoud, T. F. (1997). Biophysical Mechanisms of Stroke. *Stroke*, 28(10), pp. 2067-2077. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.10.2067>
 41. Harms, H., Prass, K., Meisel, C., Klehmet, J., Rogge, W., Drenckhahn, C. *et al.* (2008). Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 3(5), pp. e2158. doi: 10.1371/journal.pone.0002158.
 42. Herpich, F. & Rincon, F. (2020). Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med*, 48(11), pp. 1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
 43. Jackman, K. & Iadecola, C. (2015). Neurovascular regulation in the ischemic brain. *Antioxidants & redox signaling*, 22(2), pp.149-160. doi: 10.1089/ars.2013.5669
 44. Jaenisch, N., Liebmann, L., Guenther, M., Hübner, C. A., Frahm, C., Witte O. W. (2016). Reduced tonic inhibition after stroke promotes motor performance and epileptic seizures. *Scientific Reports volume*, 6. doi: 10.1038/srep26173
 45. Jiang, X., Andjelkovic, A. V., Zhu, L., Yang, T., Bennett, M. V. L., Chen, J. *et al.* (2018). Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog Neurobiol*, 163(164), pp. 144-171. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001
 46. Jones, C. A., Colletti, C. M., Ding, M. C. (2020). Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 20(12), pp. 61. doi: 10.1007/s11910-020-01081-z
 47. Kim, B. R., Lee, J., Sohn, M. K., Deog Young Kim, D. Y., Lee, S. G., Shin, Y. I. (2017). Risk Factors and Functional Impact of Medical Complications in Stroke. *Ann Rehabil Med*, 41(5), pp. 753-760. doi: 10.5535/arm.2017.41.5.753
 48. Kirdajova, D. B., Kriska, J., Tureckova, J., Anderova, M. (2020). Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity from the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci*, 14, pp. 51. doi: 10.3389/fncel.2020.00051
 49. Koziol, K., Merwe, V., Yakiwchuk, E., Kosar, L. (2016). Dual antiplatelet therapy for secondary stroke prevention. *Can Fam Physician*, 62(8), pp. 640-645.

50. Kuo, C. L. & Hu, G. C. (2018). Post-stroke Spasticity: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *International Journal of Gerontology*, 12(4), pp. 280-284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2018.05.005>
51. Li, C., Sun, T, Jiang, C. (2021). Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke. *Acta Pharm Sin B*, 11(7), pp. 1767-1788. doi: 10.1016/j.apsb.2020.11.019
52. Li, S. (2017). Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. *Front Neurol*, 8, pp. 120. doi: 10.3389/fneur.2017.00120
53. Li, S., Francisco, G. E., Zhou, P. (2018). Post-stroke Hemiplegic Gait: New Perspective and Insights. *Front. Physiol.* doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01021>
54. Liu, Z., Xin, H., Chopp, M. (2021). Axonal remodeling of the corticospinal tract during neurological recovery after stroke. *Neural Regen Res*, 16(5), pp. 939-943. doi: 10.4103/1673-5374.297060
55. Luoma, J. I., Kelley, B. G., Mermelstein, P. G. (2011). Progesterone inhibition of voltage-gated calcium channels is a potential neuroprotective mechanism against excitotoxicity. *Steroids*, 76, pp. 845-855. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.013
56. Luong, T. N., Carlisle, H. J., Southwell, A., Patterson, P. H. (2011). Assessment of Motor Balance and Coordination in Mice using the Balance Beam. *J Vis Exp*, (49), pp. 2376. doi: 10.3791/2376
57. MacDonald, C. J., Madika, A. L., Gomes, R., Severi, G., Sibon, I., Debette, S. *et al.* (2021). Physical activity and stroke among women – A non-linear relationship. *Preventive Medicine*, 150. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106485
58. Mackin, M. Z., Henderson, C. K., Cortopassi, G. A. (2017). Neurobehavioral deficits in the KIKO mouse model of Friedreich's ataxia. *Behav Brain Res*, 316, pp. 183-188. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.053
59. Morotti, A. & Goldstein, J. N. (2016). Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*, 34(4), pp. 883-899. doi: 10.1016/j.emc.2016.06.010
60. Muhammad, M. & Hassan, T. M. (2021). Cerebral Damage after Stroke: The Role of Neuroplasticity as Key for Recovery. *Cerebral and Cerebellar Cortex*. doi: 10.5772/intechopen.95512
61. Musuka, T. D., Wilton, S. B., Traboulsi, M., Hill, M. D. (2015). Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ*, 187(12), pp. 887-893. doi: 10.1503/cmaj.140355

62. Nampoothiri, S. S., Potluri, T., Subramanian, H., Krishnamurthy, R. G. (2017). Rodent Gymnastics: Neurobehavioral Assays in Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, 54, pp. 6750-6761. doi: 10.1007/s12035-016-0195-6.
63. Narayan, S. K., Cherian, S. G., Phaniti, P. B., Chidambaram, S. B., Vasanthi, A. H. R., Arumugam, M. (2021). Preclinical animal studies in ischemic stroke: Challenges and some solutions. *Animal Models and Experimental Medicine*, 4(2), pp. 104-115. doi: <https://doi.org/10.1002/ame2.12166>
64. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). (2021). Post-Stroke Rehabilitation Fact Sheet [tiešsaiste] – [atsauce 15.02.2022]. Pieejams: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Post-Stroke-Rehabilitation-Fact-Sheet>
65. O'Reilly, M. & McCullough, L. (2018). Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*, 159(8), pp. 3120-3131. doi: 10.1210/en.2018-00465
66. Ojaghihaghghi, S., Vahdati, S. S., Mikaeilpour, A., Ramouz, A. (2017). Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med*, 8(1), pp. 34-38. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.006
67. Okyere, B., Creasey, M., Lebovitz, Y., Theus, M. H. (2018). Temporal remodeling of pial collaterals and functional deficits in a murine model of ischemic stroke. *Journal of Neuroscience Methods*, 293, pp. 86-96. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.09.010>
68. Ondek, K., Nasirishargh, A., Dayton, J. R., Nuño, M. A., Orengo, L. C. (2021). Strain and sex differences in somatosensation and sociability during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun Health*, 14, pp. 100262. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100262
69. Osmon, K. J. L., Vyas, M., Woodley, E., Thompson, P., Walia, J. S. (2018). Battery of Behavioral Tests Assessing General Locomotion, Muscular Strength, and Coordination in Mice. *J Vis Exp*, 131, pp. 55491. doi: 10.3791/55491.
70. Organisation for Economic Co-operation and Development and World Health Organization. (2017). State of Health in the EU Latvia Country Health Profile 2017. [tiešsaiste] - [atsauce 11.03.2022.] Pieejams: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/355986/Health-Profile-Latvia-Eng.pdf
71. Pandian, J.D., William, A.G., Kate, M.P., Norrving, B., Mensah, G.A., Davis, S. *et al.* (2017). Strategies to Improve Stroke Care Services in Low- and Middle-Income

- Countries: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 49, pp. 45-61. doi: 10.1159/000479518
72. Park, S. Y., Marasini, S., Kim, G. H., Ku, T., Choi, C., Park, M. Y. et al. (2014). A Method for Generate a Mouse Model of Stroke: Evaluation of Parameters for Blood Flow, Behavior, and Survival. *Exp Neurobiol*, 23(1), pp. 104-114. doi: <https://doi.org/10.5607/en.2014.23.1.104>
73. Park, S. E. & Schaer, T. (2019). Preclinical Animal Models. *Academic Entrepreneurship for Medical and Health Scientists*, 1(3), pp. 20. doi: 10.21428/b2e239dc.034dc5a5
74. Petrin, D., Gagolewicz, P. J., Mehder, R. H., Bennett, B. M., Jin, A. Y., Andrew, R. D. (2019). Spreading depolarization and neuronal damage or survival in mouse neocortical brain slices immediately and 12 hours following middle cerebral artery occlusion. *J Neurophysiol*, 121(5), pp. 1650-1663. doi: 10.1152/jn.00670.2018
75. Piel, M. J., Kroin, J. S., Wijnen, A. J., Kc, R., Im, H. J. (2014). Pain assessment in animal models of osteoarthritis. *Gene*, 537(2), pp. 184-8. doi: 10.1016/j.gene.2013.11.091.
76. Pin, F., Gorini, S., Pontecorvo, L., Ferri, A., Mollace, V. et al. (2016). Improvement of skeletal muscle performance in ageing by the metabolic modulator Trimetazidine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 7(4), pp. 449-457. doi: 10.1002/jcsm.12097
77. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker K. (2019). Guidelines for Early Management of Acute Ischemic Stroke: Key Points. *Stroke*, 50, pp. e344-e418. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
78. Przykaza, L. (2021). Understanding the Connection Between Common Stroke Comorbidities, Their Associated Inflammation, and the Course of the Cerebral Ischemia/Reperfusion Cascade. *Front Immunol*, 12, pp. 782569. doi: 10.3389/fimmu.2021.782569.
79. Raghavan, P. (2015). Upper Limb Motor Impairment Post Stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 26(4), pp. 599-610. doi: 10.1016/j.pmr.2015.06.008
80. Reitmeir, R., Kilic, E., Reinboth, B. S., Guo, Z., ElAli, A., Zechariah, A. et al. (2011). Vascular endothelial growth factor induces contralesional corticobulbar plasticity and functional neurological recovery in the ischemic brain. *Acta Neuropathologica*, 123, pp. 273-284. doi: 10.1007/s00401-011-0914-z
81. Rewell, S. S. J., Churilov, L., Sidon, K. T., Aleksoska, E., Cox, S. F., Macleod, M. R. et al. (2017). Evolution of ischemic damage and behavioural deficit over 6 months after MCAo in the rat: Selecting the optimal outcomes and statistical power for multi-centre preclinical trials. *Plos One*, 12(2), pp. e0171688. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171688>

82. Roemers, P., Hulst, Y., Heijningen, S., Dijk, G., Heuvelen, M. J. G., Deyn, P. P. et al. (2019). Inducing Physical Inactivity in Mice: Preventing Climbing and Reducing Cage Size Negatively Affect Physical Fitness and Body Composition. *Front. Behav. Neurosci.* 13, pp. 221. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00221
83. Rössler, R., Bridenbaugh, S. A., Engelter, S. T., Weibel, R., Infanger, D., Giannouli, E. et al. (2020). Recovery of mobility function and life-space mobility after ischemic stroke: the MOBITEC-Stroke study protocol. *BMC Neurology*, 20, pp. 348. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01920-z>
84. Ruan, J. & Yao, Y. (2020). Behavioral tests in rodent models of stroke. *Brain Hemorrhages*, 1, pp. 171-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.09.001>
85. Rupadevi, M., Parasuraman, S., Raveendran, R. (2011). Protocol for middle cerebral artery occlusion by an intraluminal suture method. *J Pharmacol Pharmacother*, 2(1), pp. 36-39. doi: 10.4103/0976-500X.77113
86. Russell, K. L., Kutchko, K. M., Fowler, S. C., Berman, N. E., Levant, B. (2011). Sensorimotor behavioral tests for use in a juvenile rat model of traumatic brain injury: assessment of sex differences. *J Neurosci Methods*, 199(2), pp. 214-222. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.05.008
87. Schaar, K. L., Brennehan M. M., Savitz, S. I. (2010). Functional assessments in the rodent stroke model. *Experimental & Translational Stroke Medicine volume*, 2(13). doi: <https://doi.org/10.1186/2040-7378-2-13>
88. Schönfeld, L. M., Dooley, D., Jahanshahi, A., Temel, Y., Hendrix, S. (2017). Evaluating rodent motor functions: Which tests to choose? *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 83, pp. 298-312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.021>
89. Selvaraj, U. M., Ujas, T. A., Kong, X., Kumar, A., Plautz, E. J., Zhang, S. et al. (2021). Delayed diapedesis of CD8 T cells contributes to long-term pathology after ischemic stroke in male mice. *Brain Behav Immun*, 95, pp. 502-513. doi: 10.1016/j.bbi.2021.05.001.
90. Shah, R. S. and Cole, J. W. (2014). Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(7), pp. 917-932. doi: <https://doi-org.datubazes.lanet.lv/10.1586/erc.10.56>
91. Shaheen, L., Kirchgessner, A., Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*, 7(1), pp. 97. doi:10.1186/1479-5876-7-97
92. Shi, X., Bai, H., Wang, J., Wang, J., Huang, L., He, M. et al. (2021). Behavioral Assessment of Sensory, Motor, Emotion, and Cognition in Rodent Models of

- Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol*, 12, pp. 667511. doi: 10.3389/fneur.2021.667511
93. Shultz, S. R., McDonald, S. J., Corrigan, F., Semple, B. D., Salberg, S., Zamani, A. *et al.* (2020). Clinical Relevance of Behavior Testing in Animal Models of Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 37(22), pp. 2381-2400. doi: <http://doi.org/10.1089/neu.2018.6149>
94. Singer, J., Gustafson, D., Cummings, C., Egelko, A., Mlabasati, J., Conigliaro, A. *et al.* (2019). Independent ischemic stroke risk factors in older Americans: a systematic review. *Aging (Albany NY)*, 11(10), pp. 3392-3407. doi: 10.18632/aging.101987
95. Slimību profilakses un kontroles centrs. (2020). Veselības statistikas datubāze. [tiešsaiste] - [atsauce 09.07.2021] Pieejams: https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/lv/Health/Health_Mirstiba/
96. Srivastava, P., Cronin, C. G., Scranton, V. L., Jacobson, K. A., Liang, B. T., Verma, R. (2020). Neuroprotective and neuro-rehabilitative effects of acute purinergic receptor P2X4 (P2X4R) blockade after ischemic stroke. *Experimental Neurology*, 329, pp. 113308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113308>
97. Stanley, J. L., Lincoln, R. J., Brown, T. A., McDonald, L. M., Dawson, G. R., Reynolds, D. S. (2005). The mouse beam walking assay offers improved sensitivity over the mouse rotarod in determining motor coordination deficits induced by benzodiazepines. *J Psychopharmacol*, 19(3), pp. 221-7. doi: 10.1177/0269881105051524.
98. Stern, T. A., Fava, M., Wilens, T. E., Rosenbaum, J. F. (2016). *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*. 2nd ed. London: Elsevier, pp. 870.
99. Stroke Association. (2021). Ischemic stroke. [tiešsaiste] - [atsauce 14.03.2022.] Pieejams: <https://www.stroke.org.uk/what-is-stroke/types-of-stroke/ischaemic-stroke#What%20causes%20an%20ischaemic%20stroke?>
100. Sweis, B., Bachour, S., Brekke, J., Gewirtz, J., Sadeghi, B. H., Hevesi, M. *et al.* (2015) A Modified Beam-Walking Apparatus for Assessment of Anxiety in a Rodent Model of Blast Traumatic Brain Injury. *Behavioural Brain Research*, 296, pp. 149-156. doi: 10.1016/j.bbr.2015.09.015.
101. Tater, P. & Pandey, S. (2021). Post-stroke Movement Disorders: Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Management. *Neurology India*, 69(2), pp. 272-283. doi: 10.4103/0028-3886.314574
102. Tsivgoulis, G., Safouris, A., Kim, D. E., Alexandrov, A.V. (2018). Recent advances in primary and secondary prevention of atherosclerotic stroke. *Journal of stroke*, 20(2), pp. 145-166. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2018.00773>

103. Valante, R., Svikliņa, I., Makarovska, A. (2019). Insulta pacientu akūtā un agrīnā subakūtā rehabilitācija. [tiešsaite] – [atsauce 5.04.2022]. Pieejams: https://www.talakizglitiba.lv/sites/default/files/2020-01/160_Insulta%20rehab.pdf
104. Wajngarten, M. & Silva, G. S. (2019). Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol*, 14(2), pp. 111-115. doi: 10.15420/ecr.2019.11.1
105. Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R. *et al.* (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussel: European Heart Network, pp. 192.
106. Wist, S., Clivaz, J., Sattelmayer, M. (2016). Muscle strengthening for hemiparesis after stroke: A meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59(2), pp. 114-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.02.001>
107. Wong, C. T., Bestard-Lorigados, I., Crawford, D. A. (2019). Autism-related behaviors in the cyclooxygenase-2-deficient mouse model. *Genes, Brain and Behavior*, 18(1), pp. 12506. doi: 10.1111/gbb.12506
108. World Health Organization. (2000). The global burden of cerebrovascular disease. [tiešsaite] – [atsauce 23.04.2022.] Pieejams: https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasesstroke.pdf
109. World Health Organization. (2021). Stroke, Cerebrovascular accident. [tiešsaite] - [atsauce 10.03.2022.] Pieejams: <http://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
110. Wupper, S., Fischer, A., Luersen, K., Ipharraguerre, I. R., Chikamoto, K., Furune, T. *et al.* (2020). Effects of dietary gamma-cyclodextrin on voluntary activity and muscle strength in mice. *J Physiol Pharmacol*, 71(3). doi: 10.26402/jpp.2020.3.08.
111. Xing, C., Arai, K., Lo, H., Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*, 7(5), pp. 378-385. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x
112. Xu, J., Yalkun, G., Wang, M., Wang, A., Wangqin, R., Zhang, X., Chen, Z., Mo, J., Meng, X., Li, H., Li, Z., Wang, Y. (2020). Impact of Infection on the Risk of Recurrent Stroke Among Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 51, pp. 2395-2403. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029898
113. Yu, Z., Prado, R., Quinlan, E. B., Cramer, S. C., Ombao, H. (2016). Understanding the Impact of Stroke on Brain Motor Function: A Hierarchical Bayesian Approach. *J Am Stat Assoc*, 111(514), pp. 549-563. doi: 10.1080/01621459.2015.1133425
114. Zanier, E. R., Pischiutta, F., Villa, P., Paladini, A., Montinaro, M., Micotti, E. *et al.* (2013). Six-Month Ischemic Mice Show Sensorimotor and Cognitive Deficits

- Associated with Brain Atrophy and Axonal Disorganization. *CNS neuroscience & Therapeutic*, 19(9), pp. 695-704. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12128>
115. Zhang, Q., Hu, D. X., He, F., Li, C. Y., Qi, G. J., Cai, H. W. *et al.* (2019). Locus coeruleus-CA1 projections are involved in chronic depressive stress-induced hippocampal vulnerability to transient global ischaemia. *Nature Communications*, 10(2942). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10795-9>
116. Zhanga, C., Qin, Y., Chen, Q., Jiang, H., Chend, X. Z., Xu, C. L. *et al.* (2014). Alcohol intake and risk of stroke: A dose–response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology*, 174(3), pp. 669-677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.225>
117. Ziu E. & Mesfin F. M. (2020). Subarachnoid Hemorrhage. *StatPearls*, [tiešsaiste] – [atsauce 01.05.2022]. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/?report=classic>

DOKUMENTĀRĀ LAPA

DOKUMENTĀRĀ LAPA


Maģistra darbs

motoro funkciju novērtēšana rotadod un kondicija
testos pulēs īsemiska insulta modeļi

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors/e: Beita Islamgarajeva  11.05.2022.
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai
Vadītājs/a: prof. Barbā Jauzē, PhD  11.05.2022
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents/e: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2022., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(paraksts)