

О. Г. Берченко, А. В. Шляхова, О. В. Веселовська, А. М. Тіткова

Державна установа “Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України”, 61068 Харків

## РОЛЬ ОКРЕМИХ ЛАНОК АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У МЕХАНІЗМАХ РЕГУЛЯЦІЇ БОЛЮ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

На експериментальній моделі ішемічного інсульту, викликаного односторонньою оклюзією загальної сонної артерії, досліджені нейрофізіологічні, гормонально-медіаторні і нейропептидні механізми формування реакції болю у щурів. Показано, що генералізація електрошкірних больових реакцій в динаміці розвитку ішемічного інсульту зумовлена гальмуванням функціональної активності неокортексу на фоні зниження активуючих впливів ретикулярної формації середнього мозку і ослаблення гальмівних впливів з боку sP-ергічних антиноцицептивних механізмів центральної сірої речовини. Підвищена больова чутливість підтримується активацією адренкортикальної та симпатичної нервових систем, прозапальними факторами імунної системи та послабленням регуляторних впливів оксиду азоту.

**Ключові слова:** модель ішемічного інсульту, больова чутливість, електрична активність мозку, симпатична нервова система, катехоламіни, цитокіни, кортизол, субстанція Р, оксид азоту.

На сьогодні сформульовано уявлення про наявність самостійного ендогенного механізму пригнічення сприйняття болю, зумовленого активацією структур антиноцицептивної системи мозку [5, 8]. Ця система має складну будову та гетерогенні прояви антиноцицептивних механізмів. Структури, що відносяться до цієї системи, включають області центральної сірої речовини, ядра шва, латеральний гіпоталамус, деякі зони покришки мосту, гіпокамп, ядра мозочка, ретикулярну формацію довгастого мозку. Механізм дії антиноцицептивних структур спрямований на підтримку і регуляцію порогів больової чутливості. В той же час гальмівний вплив на проведення больової імпульсації є складним інтеграційним процесом і здійснюється на різних рівнях ЦНС із залученням специфічних нейрохімічних, нейропептидних, метаболічних механізмів. Основу хронічного болю складають порушення взаємодії ноцицептивних та антиноцицептивних систем організму, при цьому відзначається надмірна активація структур, що відповідають за сприйняття та

проведення больових сигналів, тоді як активність механізмів антиноцицептивної системи є недостатньою [2, 5]. В той же час механізми формування постінсультного болю, який має свої специфічні клінічні прояви, вивчено недостатньо. **Метою** даної роботи було дослідження функціональної активності антиноцицептивної системи мозку при реакціях болю у щурів з експериментальним ішемічним інсультом.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені в хронічному експерименті на 35 нелінійних білих щурах-самцях статевозрілого віку. Усі процедури з експериментальними тваринами схвалені Комісією з питань етики і деонтології ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України” та виконані у відповідності до “Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах” (№ 249 від 01.03.2012), Закону України “Про захист тварин від жорсткого поводження” (№ 3447-IV від 21.02.2006).

### Лабораторія нейрофізіології, імунології та біохімії

О. Г. Берченко — зав. лабораторією, д.б.н., професор (berchenko.olga@mail.ru)

А. М. Тіткова — провідн.н.с., к.б.н.

А. В. Шляхова — с.н.с., к.б.н.

О. В. Веселовська — с.н.с., к.б.н.

© О. Г. Берченко, А. В. Шляхова, О. В. Веселовська, А. М. Тіткова, 2017.

Тварин утримували за умов природного світлового режиму і вільного доступу до води та корму. Операції з моделювання ішемічних пошкоджень головного мозку та імплантації довгострокових електродів у структури мозку проводили під тіопентал натрієвою анестезією (внутрішньочеревно 50 мг на 1000 г маси тіла тварини) в умовах експериментальної операційної з дотриманням правил асептики і антисептики. При виконанні операцій використовували мікрохірургічний інструментарій та операційну оптику зі збільшенням 5,0 (біноккулярна лупа). Щурам стереотаксичним способом вводили довгострокові електроди в лобово-тім'яні відділи неокортексу, медіальне ядро шва, ретикулярну формування середнього мозку та центральну сіру речовину [4]. Для отримання неповної ішемії в передніх відділах кори головного мозку лівої півкулі виконували перев'язку загальної сонної артерії (оклюзія загальної сонної артерії) [17]. Неврологічний статус тварин оцінювали за допомогою шкали інсульту (*stroke-index*) *McGrow*. За шкалою бальної оцінки легкий ступінь неврологічної симптоматики становив до 2,5 балів (млявість рухів, слабкість кінцівок, птоз, маневрні рухи); середній ступінь — 3-6 балів (парези, схрещування кінцівок); тяжкий ступінь — більше 6,5 балів (м'язова слабкість, паралічі кінцівок, бічне положення, коматозний стан) [1]. Для оцінки постінсультного болю використовували методику визначення порогів виникнення ноцицептивних реакцій при подразненні окремо кожної кінцівки щурів електричним струмом напрутою 8-30 В (зниження даного показника свідчило про підвищення больової чутливості). Електричну активність мозку реєстрували біполярно за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу "НЕЙРОН СПЕКТР +" через 4 доби після стереотаксичної операції (фонові дослідження), на 1-у, 7-у та 21-у добу після моделювання ішемічних пошкоджень головного мозку. Аналіз ЕЕГ здійснювали візуально та обчислювали абсолютну спектральну потужність ритмів за допомогою пакету комп'ютерних програм. Аналізували 4 епохи запису по п'ять секунд кожна для 5 частотних діапазонів: дельта (1-3 Гц), тета (4-7 Гц), альфа (8-12 Гц), бета<sub>нч</sub> (13-20 Гц), бета<sub>вч</sub> (21-35 Гц). Результати обробляли статистично за допомогою програм Excel і пакету статистичних програм Statistica 6.0 з використанням непараметричного t-критерію Вілкоксона, визначали середні значення і помилку середнього.

Біохімічні дослідження виконані через 1 та 21 добу після моделювання ішемічного інсульту. Було визначено в сироватці крові щурів: концентрацію катехоламінів за допомогою тест-системи "TriCat" для імуноферментного аналізу фірми "IBL International GmbH" (Німеччина); кортизолу —

фірми "Гранум" (Україна), IL-10 та sIL-6R — фірми "Sigma-Aldrich" (США), IL-6 — фірми «Вектор БЕСТ» (Росія), sP — фірми "Peninsula Laboratories International Inc." (США). Для вимірювання оптичної щільності зразків використовували імуноферментний аналізатор Stat-Fax 2100 (США). Концентрацію метаболітів оксиду азоту визначали спектрофотометричним методом [9] з детекцією оптичної щільності на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 546 нм. Математична та статистична обробка даних проведена за допомогою програми Excel.

**Результати та їх обговорення.** До моделювання ішемічного інсульту щури активно рухалися по клітці, виконували всі тести за шкалою *McGrow*, що підтверджувало відсутність у них неврологічних розладів. При визначенні порогів больових реакцій окремо від кожної кінцівки при подразненні електричним струмом установлені значення з лівої передньої кінцівки ( $13,3 \pm 0,9$ ) В, лівої задньої кінцівки ( $20,1 \pm 0,9$ ) В, правої передньої кінцівки ( $13,5 \pm 1,2$ ) В, правої задньої кінцівки ( $21,8 \pm 1,7$ ) В. Слід відзначити більш виражену больову чутливість передніх кінцівок щурів.

На першу добу після моделювання ішемічного інсульту у щурів розвивалися неврологічні порушення середнього ступеню тяжкості — ( $5,2 \pm 0,6$ ) балів за шкалою *McGrow*. Це проявлялося у вигляді млявості, порушень ходи та уповільнення рухів, парезів задніх кінцівок (переважно лівої), птозу або екзофтальму; 45 % щурів не виконували тест "підтягування на перекладині" та схрещували кінцівки при тестуванні на іmobільність (рис. 1). У 36 % тварин реєстрували зниження больової чутливості всіх кінцівок. Достовірне ( $P \leq 0,05$ ) зменшення порогів больового збудження було виявлено іпсилатерально стороні оклюзії сонної артерії, а саме, при подразненні лівої задньої кінцівки ( $19,3 \pm 1,4$ ) В відносно значень правої задньої кінцівки ( $23,1 \pm 1,4$ ) В. Порівняльний аналіз фонових спектрограм ЕЕГ неокортексу, ретикулярної формування середнього мозку, медіального ядра шва, центральної сірої речовини та спектрограм цих структур мозку щурів після моделювання ішемічного інсульту з проявами больових реакцій свідчив про достовірне ( $P \leq 0,05$ ) зростання абсолютної спектральної потужності ритмів  $\alpha$ -,  $\beta_{вч}$ - і  $\beta_{нч}$ -діапазонів у медіальному ядрі шва і  $\theta$ -,  $\alpha$ - і  $\beta_{вч}$ -ритмів в центральній сірій речовині вже у першу добу після моделювання інсульту, що можна розцінювати як гостру реакцію мозку на ішемізацію (рис. 2).

На сьому добу після моделювання ішемічного інсульту неврологічний стан тварин залишався на рівні середнього ступеня тяжкості — ( $4,6 \pm 0,4$ ) ба-

лів за шкалою *McGrow*. У цей період дослідження у 82 % щурів відзначалася генералізація больового збудження з міграцією фокусів активності по кінцівкам щурів незалежно від сторони оклюзії сонної артерії. Аналіз спектрограм свідчив про достовірне ( $P \leq 0,05$ ) зростання спектральної потужності  $\alpha$ -ритму порівняно з фоном у медіальному ядрі шва поряд з активацією процесів збудження у центральній сірій речовині, де спостерігалася достовірне зниження спектральної потужності  $\alpha$ -ритму ( $P \leq 0,05$ ) (рис. 2).

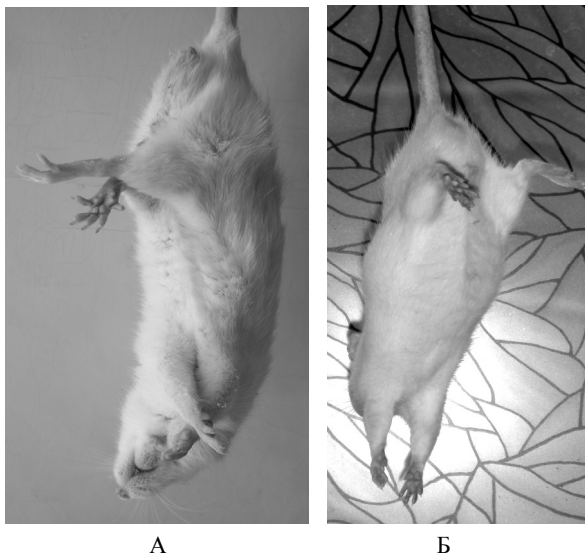


Рис. 1. Схрещування кінцівок щура № 4 після моделювання ішемічного інсульту (А) у порівнянні з інтактним щуром (Б).

У відставленому періоді ішемічного інсульту (на 21 добу) фізичний стан щурів поліпшувався, але у деяких тварин залишалися неврологічні порушення, сума балів за шкалою *McGrow* знизилася до рівня легкого ступеня тяжкості і дорівнювала ( $2,3 \pm 0,6$ ) бали. Зниження порогів больової чутливості було виявлено у 100 % щурів з локалізацією болю на передніх і правій задній кінцівках. Однак відзначалося достовірне ( $P \leq 0,05$ ) гальмування больових реакцій від лівої задньої кінцівки ( $23,1 \pm 1,8$ ) В у порівнянні з фоновим значенням внаслідок її парезу. Зміни частотно-амплітудного спектра ЕЕГ у постінсультний період проявлялися зростанням процесів гальмування у неокортексі. В медіальному ядрі шва спостерігали достовірне ( $P \leq 0,05$ ) зниження спектральної потужності  $\theta$ -,  $\alpha$ - та  $\beta$ -ритмів до рівня фонових значень. В центральній сірій речовині відзначалося зниження гальмівних процесів, спектральна потужність  $\delta$ -ритму була достовірною ( $P \leq 0,05$ ) нижчою у порівнянні з фоном та першою добою після моделювання ішемічного

інсульту. В ретикулярній формації середнього мозку виявлено подальше достовірне ( $P \leq 0,05$ ) зниження спектральної потужності  $\alpha$ - і  $\theta$ -ритмів у порівнянні з фоном та з першою добою,  $\beta_{\text{нч}}$ -ритму порівняно з фоном та з сьомою добою і  $\delta$ -ритму порівняно з першою добою після моделювання ішемічного інсульту (рис. 2). Ці зміни електрогенезу ретикулярної формації середнього мозку поряд з розвитком гальмівних процесів у неокортексі свідчать про послаблення висхідних активуючих впливів на неокортекс.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що порушення мозкового кровообігу внаслідок односторонньої оклюзії сонної артерії викликали рухові та сенсорні розлади, які відповідали неврологічним розладам середнього ступеня тяжкості за шкалою *McGrow*. Ці зміни вже з першої доби розвитку ішемічного інсульту супроводжувалися локальними больовими реакціями при електрошкірному подразненні кінцівок, які у динаміці розвитку інсульту набували генералізованого характеру і відзначались у 100 % експериментальних тварин. Виявлені при цьому зміни електричної активності неокортексу та окремих структур антиноцицептивної системи мозку свідчили про порушення центральних механізмів регуляції болю. Підвищення спектральної потужності біопотенціалів  $\delta$ -діапазону в неокортексі на 21 добу ішемічного інсульту, напевно, зумовлено зниженням енергетичного та метаболічного потенціалу клітин мозку [3, 7, 9] та порушеннями функції неокортексу в якості оціночного апарату больової чутливості при ішемії мозку. При цьому активуючі впливи ретикулярної формації середнього мозку на неокортикальні механізми оцінки больового збудження були недостатніми.

Слід відзначити зміни активності електрогенезу в центральній сірій речовині у відставленому періоді ішемічного інсульту, які свідчать про зниження гальмівних впливів на ноцицептивні механізми больового збудження, що призводить до підвищення больової чутливості. Цей висновок погоджується з даними літератури про те, що довготривалий больовий синдром завжди є хронічним стресом для мозку та формує емоційно-негативну доміную на рівні структур мезо-лімбічної системи мозку, що поступово призводить до виснаження нейрохімічного та нейротрофічного субстратів в емоціогенній системі мозку [10]. Проте, як свідчать наші дослідження, активність нейронів медіального ядра шва у відставленому періоді ішемічного інсульту досягала рівня фону. Ці дані дозволяють думати про те, що в процесі хронізації болю відбувається перебудова міжструктурних взаємодій у системі антиноцицептивного реагу-

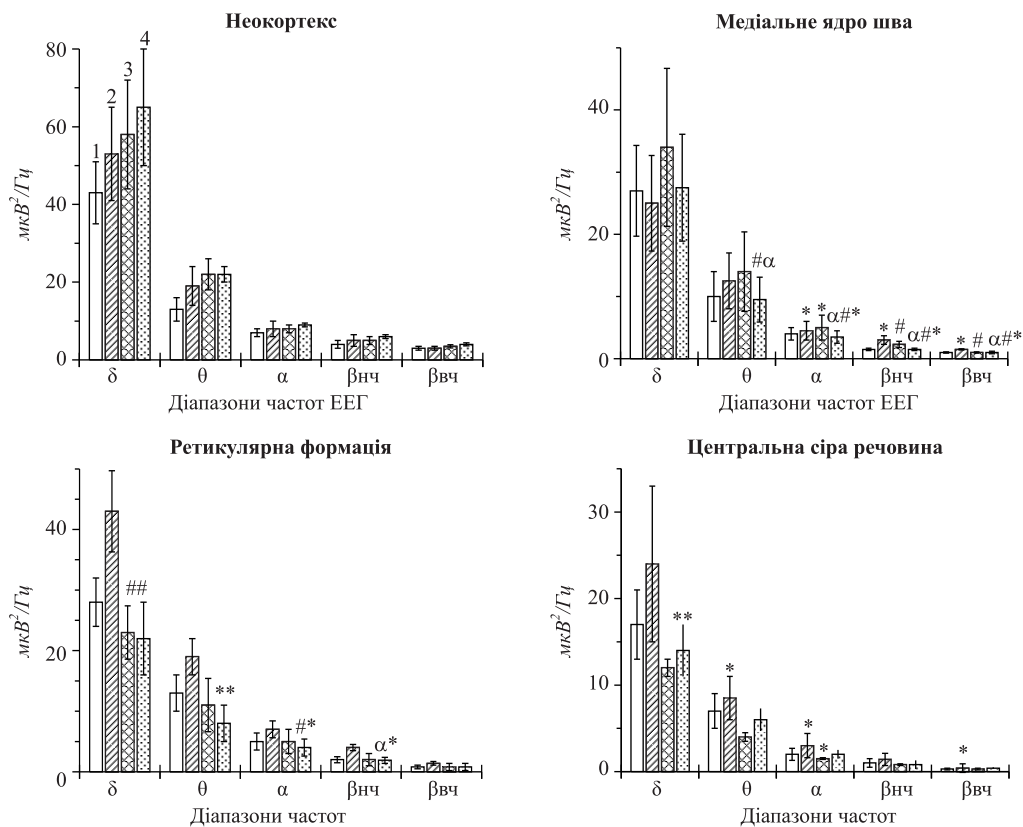


Рис. 2. Динаміка абсолютної спектральної потужності біопотенціалів електричної активності мозку у щурів з експериментальним ішемічним інсультом: 1 — фон, 2 — 1-а доба після моделювання ішемічного інсульту, 3 — 7-а доба після моделювання ішемічного інсульту, 4 — 21-а доба після моделювання ішемічного інсульту; ( $P \leq 0,05$ ) за Вілкоксоном; \* — порівняно з фоном, # — порівняно з 1-ю добою, α — порівняно з 7-ю добою.

вання з активацією антиноцицептивних механізмів ядер шва.

Відповідність стану тварин хронічному стресу на 21 добу після моделювання ішемічного інсульту підтверджується даними дослідження концентрації катехоламінів та кортизолу в сироватці крові (табл.). Дані, представлені в таблиці, демонструють різке підвищення рівня дофаміну — на 74 %, нор-адреналіну — на 88 % і кортизолу — на 23 % при відсутності збільшення секреції адреналіну. Такий характер змін основних показників стрес-активуючої системи організму може свідчити про переважну активацію адренокортикальної та симпатичної ланок цієї системи у відставлений період після перенесеної травми.

Як показали дослідження, проведені через 1 добу після моделювання ішемічного інсульту, рівень кортизолу в сироватці крові щурів ще не зазнавав значних змін, але було виявлено значне (на 46 %) зниження рівня протизапального цитокіну *IL-10* на фоні підвищеного рівня розчинного рецептора *IL-6* (*sIL-6R*) на 81 % (табл.). Концентрація самого прозапального цитокіну *IL-6* не зазнавала

змін. Через 21 добу концентрація *IL-10* дещо відновлювалась, але рівень *sIL-6R* зростав на 106 % відносно його рівня в сироватці крові інтактних тварин. Відомо, що підвищення активності симпатичної нервової системи в умовах хронічного запалення сприяє продукції прозапальних цитокінів дендритними клітинами, а розчинна форма рецептора *IL-6* полегшує взаємодію цитокіну *IL-6* з клітинами організму [12, 14]. Тому можна вважати, що посилення больової реакції на електрошкірне подразнення кінцівок щурів зумовлено певною мірою розвитком запального процесу внаслідок ішемії мозку. Показник концентрації метаболітів оксиду азоту ( $NO_x$ ) через 21 добу після експериментального ішемічного інсульту мав середнє значення вдвічі нижче, ніж в групі інтактних тварин, що свідчить про послаблення захисної ролі оксиду азоту на клітини ендотелію судин [15]. Таким чином, для більшості щурів з моделлю ішемічного інсульту був характерний розвиток ендотеліальної дисфункції, що затримувало відновлення функцій гематоенцефалічного бар'єра та могло бути одним з факторів поширення больового збудження.

**Концентрація ендогенних біологічно активних речовин у сироватці крові та субстанції P в центральній сірій речовині (SGC) головного мозку щурів з моделями ішемічних інсультів ( $M \pm m$ )**

Показник	Інтактні щури ( $n = 6-10$ )	Гострий ішемічний інсульт ( $n = 5-8$ )	Хронічний ішемічний інсульт ( $n = 7-10$ )
Дофамін, мкг/л	50,47 ± 1,96	—	(108,80 ± 62,69)*
Норадреналін, мкг/л	3,88 ± 0,20	—	7,31 ± 3,16
Адреналін, мкг/л	5,06 ± 1,00	—	2,01 ± 0,74
Кортизол, нмоль/л	41,57 ± 2,80	45,3 ± 5,51	(51,13 ± 3,14)*
IL-10, нг/л	18,85 ± 4,68	10,22 ± 3,54	13,42 ± 4,52
IL-6, нг/л	5,10 ± 1,22	5,67 ± 0,41	5,46 ± 0,68
sIL-6R, нг/л	54,30 ± 13,21	(100,62 ± 26,34)*	(111,61 ± 31,31)*
NO <sub>x</sub> , мкмоль/л	23,98 ± 5,41	—	(11,55 ± 3,16)*
sP, мкг/л	1,10 ± 0,28	—	2,24 ± 0,51
sP в SGC, нг/г тканини	10,66 ± 1,99	—	(4,13 ± 0,32)*

Примітка: \* —  $P < 0,05$  порівняно з інтактними щурами.

Визначення концентрації субстанції P (sP) в сироватці крові та центральній сірій речовині головного мозку щурів з моделлю ішемічного інсульту продемонструвало різноспрямований характер змін цього показника (табл.). Двократне зростання рівня sP в сироватці крові відповідає зниженню порогів больової чутливості кінцівок тварин при електрошкірному подразненні. В протилежність цим даними спостерігали зниження вмісту sP в центральній сірій речовині на 61 % у відставленому періоді ішемічного інсульту. Відомо, що sP є одним з медіаторів проведення больового збудження по висхідним шляхам спиноталамічних трактів. Однак центральні структури мозку, що містять sP, залучаються до регуляції широкого спектра біологічних функцій, таких як наркотична залежність, контроль моторної активності та больової чутливості, імунomodуляція

т. ін. [11, 16]. Нейрони центральної сірої речовини, що містять sP, відіграють важливу роль у модуляції антиноцицептивної активності низхідних шляхів головного мозку. Зокрема показано, що аксони sP-ергічних нейронів активують серотонінергічні нейрони дорсального ядра шва, які через свої низхідні проєкції чинять тормозний вплив на проведення больової чутливості у спинному мозку, а також самі мають проєкції до спинного мозку, що закінчуються на опіодергічних інтернейронах дорсального рогу [13]. Таким чином, зниження вмісту sP в центральній сірій речовині свідчить про послаблення її центральної антиноцицептивної дії у віддалений період ішемічного інсульту.

### Висновки

1. У щурів з експериментальною моделлю ішемічного інсульту у гострому періоді на фоні неврологічних порушень середнього ступеню тяжкості за шкалою *McGrow* виявлено розвиток локальних гіпералгічних реакцій при електрокожному подразненні кінцівок з їх генералізацією у динаміці розвитку інсульту.
2. Підвищення больової чутливості у динаміці розвитку ішемічного інсульту викликано гальмуванням електрогенезу у неокортексі при зниженні активуючих впливів ретикулярної формації середнього мозку та послабленні гальмівних впливів з боку антиноцицептивних механізмів центральної сірої речовини.
3. Підвищення больової чутливості у відставлений період ішемічного інсульту зумовлено змінами активності центральних та периферичних регуляторних механізмів: послабленням активності sP-ергічних нейронів центральної сірої речовини, посиленням активності стрес-активуючої адренортикальної та симпатичної нервової систем, прозапальними факторами імунної системи, недостатністю регуляторних впливів оксиду азоту.

### Список використаної літератури

1. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Изучение противоинсультного действия фенотропила на модели геморрагического инсульта (интрацеребральная посттравматическая гематома) у крыс // Атмосфера. Нервные болезни. — 2006. — № 1. — С. 1-5.
2. Берченко О. Г., Шляхова А. В., Веселовська О. В. Електрична активність таламокортикальної та гіпоталамуса при больовому синдромі у щурів з модельованим ішемічним інсультом // Укр. вісник психоневрол. — 2016. — 24, вип. 4. — С. 8-12.
3. Боголепова А. Н., Чуканова Е. И. Проблема нейропластичности в неврологии // Міжнар. невролог. журн. — 2010. — № 8. — С. 69-72.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 399 с.
5. Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. — Л., 1976. — 157 с.
6. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. Методика определения оксида азота (NOx) в спинномозговой жидкости у нейрохирургических больных // Нейрохирургия. — 2003. — № 3. — С. 35-37.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М., 2001. — 203 с.
8. Калужный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984. — 212 с.

9. Скворцова В. И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журн. невролог. психиатр. (приложение "Инсульт"). — 2001. — № 1. — С. 7-21.
10. Слободин Т. Н. Патогенез и современные подходы к лечению хронической боли // НейроNews. — 2012. — № 7. — С.6-12.
11. Commons K. G. Neuronal pathways linking substance P to drug addiction and stress // Brain Res. — 2010. — **1314**. — P. 175-182.
12. Heijnen C. J., Rouppe van der Voort C., Wulffraat N. et al. Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // J. Neuroimmunol. — 1996. — **71**. — P. 223-226.
13. Hokfelt T., Ljungdahl A., Terenius L. et al. Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P // Neurobiol. — 1977. — **74**, № 7. — P. 3081-3085.
14. Peters M., Odenthal M., Schirmacher P. et al. Soluble IL-6 receptor leads IL-6-induced hepatic acute transgenic mice' to a paracrine modulation of the phase response in double // J. Immunol. — 1997. — **159**. — P. 1474-1481.
15. Rockett D. C., Chung J. J. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension // Gastroenterol. — 1998. — **114**. — P. 344-351.
16. Rosén A., Zhang Y.X., Lund I. et al. Substance P microinjected into the periaqueductal gray matter induces antinociception and is released following morphine administration // Brain Res. — 2004. — **1001**, № 1-2. — P. 87-94.
17. Yamamoto M., Shima T., Yozumi T. et al. Possible role of lipid peroxidation in cellular damage caused by cerebral by ischemia and the protective effect of alfa-tocopherol administration // Stroke. — 1983. — **14**, № 6. — P. 977-982.

Одержано 16.09.2017

## РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ БОЛИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

О. Г. Берченко, А. В. Шляхова, Е. В. Веселовская, А. М. Титкова

Государственное учреждение "Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины", 61068 Харьков

На экспериментальной модели ишемического инсульта, вызванного односторонней окклюзией общей сонной артерии исследованы нейрофизиологические, гормонально-медиаторные и нейропептидные механизмы формирования реакции боли у крыс. Показано, что генерализация электрокожных болевых реакций в динамике развития ишемического инсульта обусловлена торможением функциональной активности неокортекса на фоне снижения активирующих влияний ретикулярной формации среднего мозга и ослаблением тормозных влияний со стороны sP-эргических антиноцицептивных механизмов центрального серого вещества. Повышенная болевая чувствительность поддерживается активацией адренкортикальной и симпатической нервной системами, провоспалительными факторами иммунной системы и ослаблением регуляторных влияний оксида азота.

## ROLE OF DIFFERENT COMPONENTS OF ANTINOCICEPTIVE SYSTEM OF THE BRAIN IN MECHANISMS OF PAIN CONTROL IN RATS WITH EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

O. G. Berchenko, A. V. Shliakhova, O. V. Veselovska, A. M. Titkova

State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine", 61068 Kharkiv

Neurophysiological, hormonal, neurotransmitters and neuropeptides mechanisms of pain control were carried out in the experimental model of the ischemic stroke made by one-sided occlusion of cephalic carotid artery of rats. It was shown that generalization of electro-skin pain reactions in the dynamics of development of ischemic stroke is associated with suppression of functional activity of neocortex, decrease of activating influences of mesencephalic reticular formation and attenuation of inhibitory influences of substance P-ergic antinociceptive mechanisms of substantia grisea centralis. Increased pain sensitivity is supported by upregulated adrenocortical and sympathetic systems, pro-inflammatory factors of immune system and diminished regulatory influences of nitric oxide.