

# Метод викликаних потенціалів як перспективний напрямок дослідження ноцицепції у наркотизованих тварин

Д.О. Заводовський<sup>1</sup>, О.В. Легедза<sup>1</sup>, Н.В. Булгакова<sup>1</sup>, Н.С. Семенюк<sup>2</sup>, О.І. Костюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: zavodovskyi@biph.kiev.ua

<sup>2</sup>Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ

*Відчуття болю - патогенетична ланка широкого кола захворювань, а дослідження ноцицепції, як її складової, є актуальним напрямком розвитку фізіології та медицини. Але сучасні вимоги для досліджень, що проводяться з використанням лабораторних тварин, потребують пошуку і впровадження нових підходів для вивчення ноцицепції та анальгезії з мінімізацією страждань дослідних тварин в етологічному тестуванні та максимальним переходом до інструментального. Ми запропонували використання стандартної формалінової моделі болю у поєднанні з фіксацією змін потенціалів соматосенсорної кори, викликаних електричною стимуляцією еферентів на рівні передньої кінцівки. Встановлено, що після введення підшкірно 0,30 мл 4%-го формаліну, амплітуда викликаних потенціалів зростала. За умов запропонованого дизайну тестування на тварині, що знаходилася під наркозом, спостерігалися дозо- та часозалежні ефекти застосування формалінової моделі болю. Особливістю отриманих результатів було те, що фіксовані соматосенсорні потенціали головного мозку у S1 forelimb region виявляли чутливість до введення ноцицептивного агента у тих ділянках тіла, які топографічно не належали до кіркового представництва передніх кінцівок, що вірогідно вказує на потенційну універсальність застосування такого тестового підходу. Таким чином, викликані потенціали у представництві верхніх кінцівок первинної соматосенсорної кори головного мозку демонструють чітко фіксовану відповідь на больове подразнення у формаліновій моделі болю і можуть використовуватися у дослідженні ноцицептивних та анальгезивних ефектів як часткова альтернатива стандартному етологічному тестуванню.*

*Ключові слова:* біль; ноцицепція; формаліновий тест; викликані потенціали; соматосенсорна кора.

## ВСТУП

Досліджуючи фізіологію болю для виокремлення її складових, Чарльз Скотт Шеррінгтон запропонував термін «ноцицепція», щоб чітко диференціювати фізіологічний характер нервової активності при дії на тканину екзо- чи ендогенного чинника та психологічну реакцію на відчуття болю. Сучасні медико-біологічні дослідження, що проводяться на тваринах, часто супроводжуються цілеспрямованою активацією ноцицепторів (рецепторів болю) специфічними больовими подразниками – ноцицептивними агентами, а їх активація є супутнім процесом розвитку патологічних станів (неспецифічні ноци-

цептивні агенти, стани), що моделюються. Формалінова модель є однією з найрозповсюдженіших при вивченні ноцицепції та анальгезії, ефекти оцінюють здебільшого етологічним тестуванням [1]. Водночас згідно з Директивою Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 р. «про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (далі Директива), застосовувати лабораторних тварин як об'єктів досліджень у державах ЄС можна виключно у разі, коли немає альтернативного методу проведення дослідження. При виборі між різними процедурами перевага повинна надаватися тим, у яких використовується мінімальна кількість тварин з меншими дов-

готривалими пошкодженнями, болем, стражданнями. Крім того, держави ЄС зобов'язані гарантувати покращення умов розведення, утримання тварин та догляду за ними, а також удосконалення методології процедур, що проводяться для усунення або мінімізації будь-якого можливого болю. Україна як держава, що офіційно затвердила курс на вступ до ЄС, має спрямовувати та модернізувати свої стандарти, зокрема у сфері медико-біологічних досліджень ноцицепції.

Нині виникає потреба в доповненні базових експериментальних дизайнів для вивчення ушкоджень м'язової системи, а саме запальних [2] та ішемічних травматичних станів м'язів [3, 4] і супутніх нервових патологій [5], що крім обмеження рухової функції кінцівок мали за спільну рису спричинення больових відчуттів. Необхідність оцінки останніх важлива як для характеристики патологічних станів, так і ефективності терапевтичних підходів. Наразі добре напрацьовані моделі поведінкового тестування лабораторних тварин за умов ноцицептивних подразнень [6, 7]. Електрофізіологічні дослідження представниць верхніх кінцівок у соматосенсорній корі головного мозку демонструють наявність там центрів обробки ноцицептивної інформації [8, 9], також показана кореляція ефектів індукції ноцицептивного подразнення зі змінами  $\theta$ -ритмів електроенцефалографми (ЕЕГ) у щурів, які перебували в стані неспання [10].

Метою нашої роботи стало вивчення можливості фіксації ноцицептивного впливу стандартної формалінової моделі болю на викликані соматосенсорні потенціали *S1 forelimb region* щурів, які під час тестування перебуватимуть у стані наркотичного сну.

## МЕТОДИКА

Усі експерименти проводили на щурах з дотриманням міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експеримен-

тальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), та статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV, 21.02.2006), а також норм біоетики та біологічної безпеки, впроваджених в Інституті фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, протокол № 4/18 від 27.12.2018 р.

Експерименти виконували згідно з оригінальним протоколом, використовуючи сервокеровану електрофізіологічну систему на щурах-самцях *Rattus norvegicus* лінії Вістар масою 250–270 г, розділених на дві групи по 12 тварин у кожній. Тварин піддавали харчовій (за 24 год) та водній депривації за (4 год) до початку експерименту. Їм підшкірно вводили по 0,15 (1-ша група) і по 0,30 мл (2-га група) 4%-го формаліну. Для наркозу використовували кетамін (100 мг/кг) та ксилазин (10 мл/кг 2%-го розчину), який вводили внутрішньоочеревинно. Глибину наркозу контролювали фіксацією сталості частоти серцевих скорочень та перевірки реакції зіниць на світло. Лабораторних тварин після введення у глибокий хірургічний наркоз розміщували на стереотаксичному станку СЕЖ-4.

Для електростимуляції *nervus medianus* його попередньо хірургічно виділяли, очищували від навколишніх тканин та підключали до сервокерованого електростимулятора. Останній у місці контакту з нервом обгортали хірургічним сорбційним матеріалом та регулярно змочували мінеральною олією, щоб завадити висиханню нерва. Для електростимуляції використовували поодинокі імпульси тривалістю 2 мс та силою струму, що відповідала 1,5 порога виникнення (фіксації) соматосенсорних викликаних потенціалів. Імпульси для стимуляції *nervus medianus* програмували на ПК за допомогою програмного забезпечення Spike2, звідки передавали через цифрово-аналоговий перетворювач ДАС до ізолятора імпульсів Master 8 А.М.Р.І. (Ізраїль) і далі на стимулятор DS2A Digimeter Ltd (США), електроди якого безпосередньо і контактували з *nervus medianus*.

Для запису соматосенсорних викликаних

потенціалів щура під глибоким хірургічним наркозом розміщували на стереотаксичному станку, фіксуючи голову хірургічною арматурою. Після перевірки закріплення тварини та рівня наркотизації, що має забезпечувати повну відсутність реакції на зовнішні подразники, виконували трепанацію черепа над зоною соматосенсорної кори головного мозку. Електрод відведення розміщували на ділянці *S1 forelimb region* – представництва верхніх кінцівок у соматосенсорній корі головного мозку. Програмованим стимулятором подавали електричний сигнал на *nervus medianus* імпульсами тривалістю 1 мс з часом релаксації між стимулами 3 с. Силу струму збільшували доки, поки електрод відведення не почне фіксувати електричний сигнал – викликаний потенціал у відповідь на кожну стимуляцію. Сила струму, яка знадобилася для появи мінімального соматосенсорного потенціалу, вважається пороговим рівнем, що надалі збільшується у 1,5 раза та починається запис. Як порогове, так і, відповідно, значення сили струму для самого експерименту, підбирали індивідуально, бо вони є відмінними для різних особин тварин, ідентичних за віком, статтю та масою.

Після встановлення потрібного рівня сили струму для індукції викликаних соматосенсорних потенціалів здійснювали електростимуляцію 11 разів поспіль з релаксаційними проміжками у 5 с. Далі проводили індукцію больового подразнення введенням у дорсокаудальну ділянку шиї. Після введення формаліну серії з електростимуляцій і записів викликаних соматосенсорних потенціалів виконували через 10, 30 і 60 хв. Видаляли неякісні записи потенціалів (наприклад, зі значними артефактами, які не змогла відфільтрувати експериментальна установка), таким чином у загальному підсумку залишалось 9–11 записів для кожного часового проміжку. Всі записи піддавали перетворенню Фур'є та усередненню в межах кожної групи.

Результати були проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу зі зміша-

ним дизайном (також відомого як split-plot ANOVA). Фактором фіксованих ефектів була концентрація розчину формаліну (фактор концентрації) з двома рівнями 0,15 мл і 0,30 мл відповідно. Фактор випадкових ефектів відповідав часовому інтервалу між ін'єкцією формаліну та реєстрацією викликаного потенціалу (фактор інтервалу) і мав чотири рівні: контроль (до ін'єкції формаліну), 10, 30 і 60 хв. Метою аналізу було вивчення основних ефектів, що чинять обидва фактори окремо та при взаємодії, через порівняння середніх значень пікових потенціалів у різних групах. Для попарних порівнянь середніх застосовували стандартні процедури *post hoc* з поправкою Бонферроні як корекції результатів тесту при множинних порівняннях. Використання дисперсійного аналізу узгоджувалося з попередньою перевіркою групових результатів на нормальність за допомогою тестів Шапіро-Уїлка та Андерсона-Дарлінга.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За умов програмованої електростимуляції *nervus medianus* поодинокими електричними стимулами тривалістю 1 мс ми фіксували відповідь у вигляді змін електричної активності на поверхні соматосенсорної кори головного мозку дослідних щурів, а саме у представництві передніх кінцівок первинної кори – ділянка, що у стереотаксичних атласах має позначення – S1HL. Слід зазначити, що за глибокого хірургічного наркозу амплітуда фіксованих викликаних потенціалів давала змогу їх чітко вирізняти від фонові електричної активності мозку у реальному часі без потреби попередньої обробки отриманого сигналу, як наприклад, при використанні БЕГ [10], для виявлення впливу болю на електричну активність головного мозку лабораторної тварини потрібний попередній спектральний аналіз отриманого запису активності, що ускладнює процес досліджень і унеможливає фіксацію й оцінку змін в online-режимі (безпосередньо під час експерименту). Похід-

ною з вищеописаного є ще одна виявлена під час досліджень перевага застосованого методу викликаних потенціалів, як показали всі наші експерименти – фіксацією у реальному часі електричної активності можна контролювати глибину наркозу тварини. При виході з наркозу корисний сигнал за амплітудою мало змінювався, співвідношення його до амплітуди фонового шуму зазнавав якісних змін у бік зростання останнього. А найкраще відношення чітко фіксованого корисного сигналу до мінімальних фонових шумів було за глибокого хірургічного наркозу.

У відповідь на поодинокий електричний стимуляційний імпульс фіксували відповіді – соматосенсорний потенціал, що складався стабільно з трьох піків. Загальна структура викликаних потенціалів не змінювалась у контролі та після введення формаліну в об'ємі 0,15 і 0,30 мл (рис. 1).

Кожний з піків потенціалів, що спостерігалися, у порядку їх маніфестації у часі та полярності, отримав свою назву: N1, P1, N2. Також треба зазначити, що пік P1, на відміну від двох інших, був не монолітним, а розщеплювався на дві вершини, одна з яких значно

перевищувала іншу. Саме на оцінці її змін ми й зосередились.

Слід зазначити, що незалежно від тривалості експериментів та фіксованих ефектів введення різних доз формаліну наявність піків відповіді та їх полярність залишалася незмінною. Далі ми оцінювали зміни піка P1, які корелювали з динамікою амплітуди інших піків, але були більш вираженими і легшими для фіксації й оцінки, а тому перспективними для застосування для практичного медико-біологічного тестування поза науковими лабораторіями. Аргументацією для оцінки змін лише однієї складової фіксованої відповіді була поставлена нами задача – максимально спростити використання запропонованої тестової моделі без втрати якості для опису впливів.

Отримані результати показали вірогідні відмінності при  $\alpha = 0,05$  між середніми значеннями груп фактора інтервалу окрім двох – 10 та 30 хв, та для фактора концентрації. Результати парного порівняння середніх при взаємодії двох факторів представлені на відповідних стовпчастих діаграмах (рис. 2).

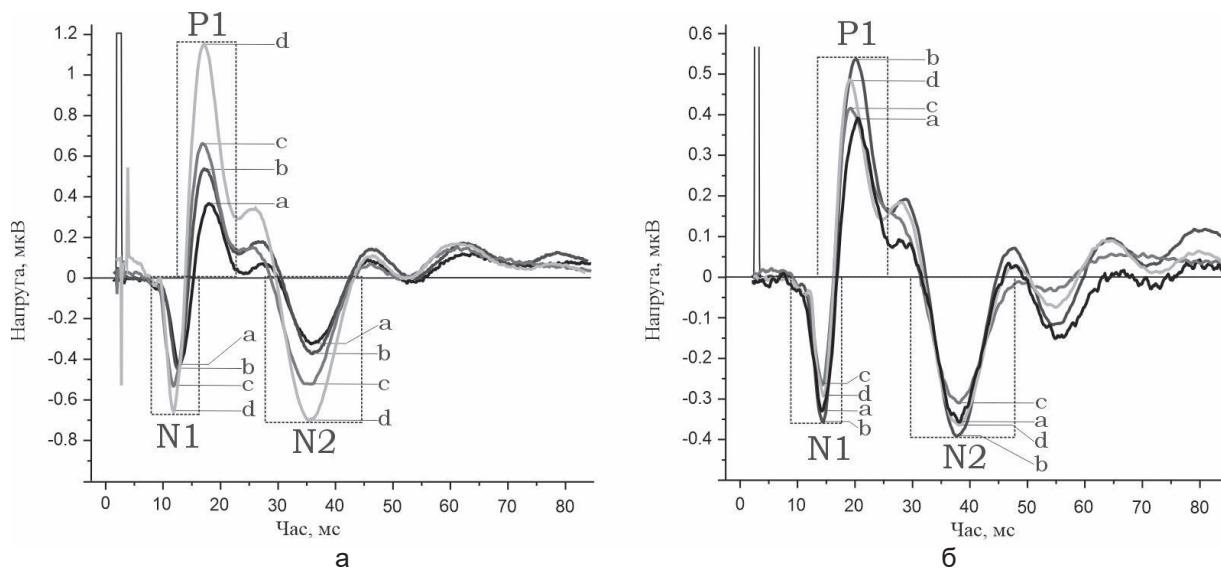


Рис. 1. Типові криві викликаних соматосенсорних потенціалів за введення індуктора больового подразнення – 4%-го формаліну в об'ємі 0,30 мл (а), та 0,15 мл (б). N1, P1, N2 – назви трьох фіксованих піків кожного соматосенсорного потенціалу. Літерами а, б, с, d позначено потенціали, записані до введення (контроль) та через 10, 30, 60 хв після введення формаліну відповідно

Результати парного міжгрупового порівняння в межах фактора інтервалу (див. рис. 2, а) демонструють вірогідне зростання середнього значення пікового потенціалу при введенні 0,30 мл відносно 0,15 мл для інтервалів 10, 30 та 60 хв. Для контролю різниця між середніми була невірогідною. При внутрішньогруповому парному порівнянні (4 рівні факторів інтервалу) в межах фактора концентрації (див. рис. 2, б), для рівня 0,30 мл характерне поступове вірогідне зростання середніх для всіх інтервалів відносно контролю та один одного (зі збільшенням інтервалу). Для рівня 0,15 мл середні для цих інтервалів значно вищі відносно контролю, але відсутня тенденція до однозначного їхнього збільшення зі зростанням інтервалу від 10 до 60 хв, різниця між ними була невірогідною.

Досліджувані зміни викликаних соматосенсорних потенціалів після введення ноцицептивного агента формаліну виявляли дозозалежність. Так, після введення 0,15 мл ефекти у вигляді зростання амплітуди викликаних потенціалів спостерігалися, але були вираженими неістотно й не перевищували 55,8% відносно контрольного значення (до введення формаліну). Водночас для об'єму 0,30 мл спостерігалося значне підвищення

цього показника, яке через 60 хв після введення на 252,6 % перевищувало контрольне значення та на 60,9 % і 91,2 % через 10 та 30 хв відповідно (рис. 2, б).

Разом з дозозалежністю відзначали і виражену часозалежність ефектів. Зміни амплітуди викликаного потенціалу в середньому були більшими для групи з дозуванням агента 0,30 мл для всіх часових інтервалів після введення. Спостерігалося чітке зростання різниці викликаних потенціалів між двома групами з різним дозуванням, що сягало максимуму для інтервалу 60 хв та становило понад 161% (див. рис. 2, а).

Зважаючи на те, що перед нами стояла задача розробки методу оцінки больового подразнення наркотизованих тварин була обрана стандартна модель для вивчення ноцицептивних ефектів. Саме таким «золотим стандартом» серед тестових моделей для вивчення болю є формаліновий тест [1], котрий дає змогу моделювати на гризунах більш ефективно відтворення клінічної картини болю, ніж тести з фазними (механічними чи температурними) подразниками. Це досягається внаслідок двофазної дії формаліну на тканину, що на першому етапі пов'язано з хімічним впливом на ноцицептори та ак-

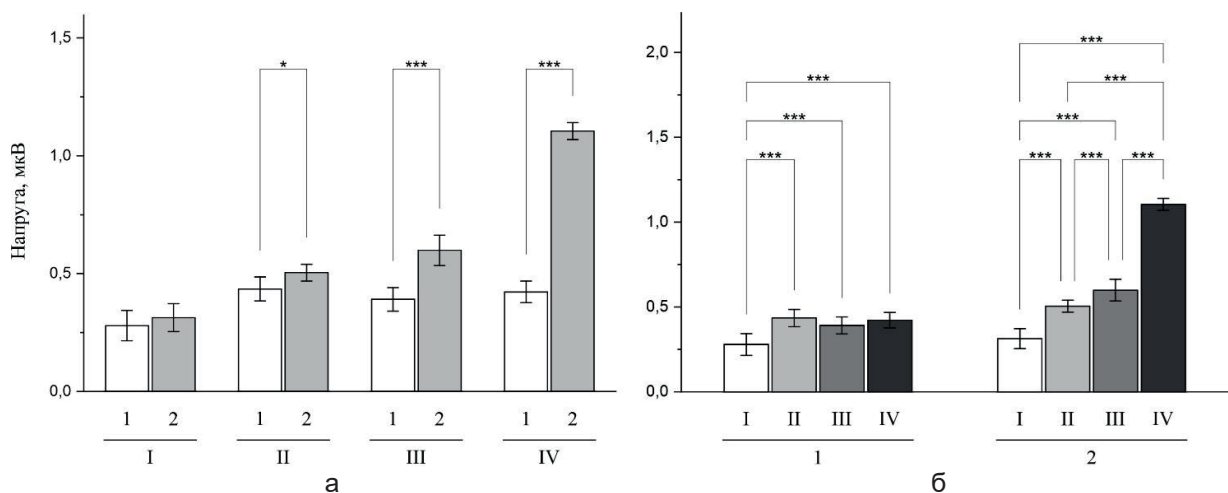


Рис. 2. Парні порівняння середніх пікових значень викликаних потенціалів у *post hoc* тесті при взаємодії факторів: а, б – міжгрупові порівняння в межах фактора інтервалу та фактора концентрації відповідно; 1 – 0,15 мл, 2 – 0,30 мл; I – контроль, II – 10 хв, III – 30 хв, IV – 60 хв. \*P < 0,05, \*\*P < 0,01, \*\*\*P < 0,001



тивацію С-волокон, а на другому етапі – з розвитком запальної реакції. Слід зауважити, що нині найширше представленим є метод етологічної оцінки впливу больового подразнення у формаліновому тесті [1]. Після введення препарату тварині без глибокого хірургічного наркозу чи седатії проводиться етологічне тестування – оцінюється зміна певної кількості поведінкових реакцій. Проте такий підхід – спірний і неточний з великою кількістю хибнонегативних та хибнопозитивних результатів, а проведення дослідження больових подразнень на ненаркотизованій лабораторній тварині завдає значних страждань самій тварині. Тому найперспективнішими способами для оцінки больового подразнення є інструментальні підходи, що не залучають поведінкове тестування. Саме до різновиду таких методів належить використаний нами. Найближчим до використаного нами підходу є спосіб оцінки больового подразнення за допомогою ЕЕГ [10]. Електрична активність головного мозку щура фіксується 4 стаціонарними електродами, імплантованими у черепну коробку навколо зони первинної соматосенсорної кори головного мозку за тижень до початку експерименту. Для оцінки больового подразнення відфільтровується активність головного мозку ЕЕГ у діапазоні 4–8 Гц ( $\theta$ -ритми) у ненаркотизованих щурів. Інформація про вплив інвазійного больового подразника, та, можливо, анальгетичну дію досліджуваних препаратів отримується після експерименту, порівнюючи попередньо оброблені комп'ютером записи електричної активності мозку методом спектрального аналізу. Але, що важливо, за складність інтерпретації та оцінки отриманих результатів спосіб тестування за допомогою ЕЕГ доповнюється поведінковим тестуванням з фіксацією часу, який витрачає тварина на відсмикування лапи після початку дії больового подразника.

Наші дослідження, продовжуючи експерименти, що демонструють можливість інтерференції соматосенсорної, моторної та ноцицептивної інформації [11–14] показують

можливість інструментальної фіксації істотного впливу на обробку даних у первинній соматосенсорній корі щурів ноцицептивного подразнення, а саме на отримувані сигнали, що надходять від периферичних нервів передніх кінцівок. Являючи собою одним з вищих центрів обробки ноцицептивної та сенсомоторної інформації, первинна соматосенсорна кора, як вже було показано, може бути місцем інтерференції різномодальних впливів, що не мають ідентичної топологічної локації на периферії тіла. Загалом результати впливів, продемонстровані нами на наркотизованих щурах, узгоджуються з даними досліджень, проведеними методом ЕЕГ на людях, які перебували в стані неспання, з вивчення ефектів м'язового болю [15].

Продемонстрований нами вплив больового подразнення одної ділянки тіла на соматосенсорні потенціали, викликані стимуляцією аферентів іншої ділянки, вказують на значимість для організму больової сигналізації, основна функція якої збереження цілісності та функціональності організму.

Отже, викликані соматосенсорні потенціали *S1 forelimb region* - представництва верхніх кінцівок соматосенсорної кори головного мозку, показують чітку відповідь на больове подразнення у формаліновій моделі болю. Найзначніші зміни амплітуди соматосенсорних викликаних потенціалів спостерігається через годину після кондиціювання, в цей час вона зростає втричі порівняно з контролем. Метод фіксації викликаних соматосенсорних потенціалів дає змогу в реальному часі контролювати глибину наркозу лабораторної тварини за співвідношенням корисний сигнал/фоновий шум, що теж має цінність.

Важливим є те, що передача ноцицептивної інформації з периферії тіла до соматосенсорної ділянки кори дає змогу обмежено фіксувати больове подразнення (а саме його ноцицептивну складову) на наркотизованій тварині, не задіюючи етологічне тестування, а використовуючи пряме відведення викли-

каних потенціалів. Враховуючи те, що зміна соматосенсорних викликаних потенціалів спостерігається у разі підшкірного введення формаліну шуру, який знаходиться у стані наркотичного сну, виключаючи страждання тварини, а це цілковито відповідає вимозі Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу «про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» і тому є сучасним експериментальним дизайном та перспективним підходом у вивченні проблематики болю і його кондиціонуючих впливів.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**D. Zavadovskiy<sup>1</sup>, O. Lehedza<sup>1</sup>, N. Bulgakova<sup>1</sup>, N. Semenuk<sup>2</sup>, O. Kostyukov<sup>1</sup>**

### THE METHOD OF EVOKED POTENTIALS AS A PROMISING DIRECTION FOR THE STUDY OF NOCICEPTION IN ANESTHETIZED ANIMALS

<sup>1</sup>*Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv;*

*e-mail: zavadovskiy@biph.kiev.ua;*

<sup>2</sup>*National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv*

The sensation of pain is a pathogenetic link in a wide range of diseases, and the study of nociception as its component is an important area of physiology and medicine. However, modern requirements for research conducted using laboratory animals require the search for new approaches to studying nociception and analgesia with minimizing the suffering of subjects in ethological testing and maximizing the transition to instrumental testing. We proposed the use of a standard formalin model of pain in combination with the recording of changes in somatosensory cortex potentials caused by electrical stimulation of efferents at the level of the forelimb. It was found that after subcutaneous injection of 0.30 ml of 4% formalin, the amplitude of evoked potentials increased. Under the conditions of the proposed testing design, both dose-dependent and time-dependent effects of the formalin model of pain were observed in an anesthetized animal. The peculiarity of the obtained results was that the fixed somatosensory potentials of the brain in the S1 forelimb region showed sensitivity to the administration of a nociceptive agent in those areas of the body that topographically did not belong to the

cortical representation of the forelimbs. This probably indicates the potential universality of this test approach. Thus, it was shown that evoked potentials in the forelimb representation of the primary somatosensory cortex demonstrate a clearly fixed response to painful stimulation in the formalin model of pain and can be used in studies of nociceptive and analgesic effects as a partial alternative to standard ethological testing. Key words: pain; nociception; formalin test; evoked potentials; somatosensory cortex.

### REFERENCES

1. Tjølsen A, Berge O-G, Hunskaar S, Rosland J, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1992;51(1):5-17.
2. Zavadovskiy DO, Bulgakova NV, Sokolowska I, Prylutskiy YI, Ritter U, Gonchar OO, Kostyukov AI, Vlasenko OV, Butowska K, Borowik A, Piosik J, Maznychenko A. Water-soluble pristine C<sub>60</sub> fullerenes attenuate isometric muscle force reduction in a rat acute inflammatory pain model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):606.
3. Zavadovskiy DO, Zay SY, Matvienko TY, Prylutskiy YI, Nurishchenko NY, Paradizova SS, Bezuh LL, Ritter U, Scharff P. Influence of C<sub>60</sub> fullerene on the ischemia-reperfusion injury in the skeletal muscle of rat limb: Mechanokinetic and biochemical analysis. *Ukr Biochem J*. 2018;90(6):70-81.
4. Zay SYu, Zavadovskiy DA, Bogutska KI, Nozdrenko DN, Prylutskiy YuI. Prospects of C<sub>60</sub> fullerene application as a mean of prevention and correction of ischemic-reperfusion injury in the skeletal muscle tissue. *Fiziol Zh*. 2016;62(3):66-77. [Ukrainian].
5. Govbakh I, Kyryk V, Ustymenko A, Rubtsov V, Tsypkov O, Bulgakova NV, Zavadovskiy DO, Sokolowska I, Maznychenko A. Stem cell therapy enhances motor activity of triceps surae muscle in mice with hereditary peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12026.
6. Zhang XY, Barakat A, Diaz-delCastillo M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies in which burrowing behaviour was assessed in rodent models of disease-associated persistent pain. *Pain*. 2022;163(11):2076-102.
7. Ferdousi MI, Calcagno P, Sanchez C, et al. Characterization of pain-, anxiety-, and cognition-related behaviors in the complete Freund's adjuvant model of chronic inflammatory pain in Wistar-Kyoto rats. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1131069.
8. Jin QQ, Wu GQ, Peng WW, Xia XL, Hu L, Iannetti GD. Somatotopic representation of second pain in the primary somatosensory cortex of humans and rodents. *J Neurosci*. 2018;38(24):5538-50.
9. Frot M, Magnin M, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1) a study using intracortical recordings in humans. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(10):2655-68.
10. Koyama S, LeBlanc BW, Smith KA, Roach C, Levitt J, Edhi MM, Michishita M, Komatsu T, Mashita O, Tanikawa

- A, Yoshikawa S, Saab CY. An electroencephalography bioassay for preclinical testing of analgesic efficacy. *Sci Rep.* 2018;8(1):16402.
11. Babiloni C, Capotosto P, Del Percio C, Babiloni F, Petrini L, Buttiglione M, Cibelli G, Marusiak J, Romani GL, Arendt-Nielsen L, Rossini PM. Sensorimotor interaction between somatosensory painful stimuli and motor sequences affects both anticipatory alpha rhythms and behavior as a function of the event side. *Brain Res Bull.* 2010;81(4-5):398-405.
12. Dubois JD, Poitras I, Voisin JIA, Mercier C. Effect of pain on deafferentation-induced modulation of somatosensory evoked potentials. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206141.
13. Jones MD, Taylor JL, Booth J, Barry BK. Exploring the mechanisms of exercise-induced hypoalgesia using somatosensory and laser evoked potentials. *Front Physiol.* 2016;7:581.
14. Schabrun SM, Burns E, Hodges PW. New insight into the time-course of motor and sensory system changes in pain. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142857.
15. Burns E, Chipchase LS, Schabrun SM. Primary sensory and motor cortex function in response to acute muscle pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2016;(8):1203-13.

*Матеріал надійшов  
до редакції 02.02.2024*