

На правах рукописи

Канцера Анна Олеговна

**Исследование ответов среднего мозга у человека на звуковые стимулы при
интраоперационной регистрации**

1.5.5 – физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН».

Научный руководитель: **Окнина Любовь Борисовна**,
д.б.н., заведующая Лабораторией
общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт
Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН»

Официальные оппоненты: **Славуцкая Мария Валерьевна**,
д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Кафедры высшей
нервной деятельности ФГБОУВО «Московский
государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Войтенков Владислав Борисович,
к.м.н., заведующий Отделением функциональной
диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней Федерального медико-
биологического агентства»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится 15 мая 2024 г., в 15.30 на заседании Диссертационного совета 24.1.046.01 при
Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва,
ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии
РАН», а также на сайте: <https://ihna.ru>

Автореферат разослан « _____ » 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

д.б.н. Иерусалимский В.Н.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году около 2,5 миллиардов людей будут иметь нарушения слуха [Всемирная организация здравоохранения, 2021]. Физиологические механизмы этих нарушений многочисленны и варьируются от снижения проводимости звука в наружном ухе до повреждения структур головного мозга [Michels, Duffy, Rogers, 2019].

В работах последнего десятилетия показано, что корректная работа нейронов нижних холмиков является одним из необходимых условий правильной оценки корой входящих звуков [Pickles, 2015]. В нижних холмиках происходят конвергенция параллельных путей от слуховых ядер ствола мозга и переключение большей части слуховых волокон, направляющихся в таламус и кору [Kandel и др., 2021]. Из исследований на животных известно, что в нижних холмиках происходит анализ физических характеристик звуков и инициируется запуск рефлекторных реакций [Akimov, Egorova, Ehret, 2017; Xiong и др., 2015]. Однако перенос данных, полученных у животных, на человека, имеет ряд ограничений.

Исследование нижних холмиков у человека сопряжено с рядом трудностей в силу локализации этой структуры в глубине мозга [Sitek и др., 2019]. Большая часть исследований слуховой системы человека представлена неинвазивной регистрацией вызванных потенциалов (ВП) со скальпа, среди которых наиболее распространены для клинического применения акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) [Гнездицкий, 1997]. АСВП отражают проведение нервного импульса по волокнам слухового анализатора, включая и проведение в нижних холмиках, однако они не показывают возможную когнитивную обработку звуковых стимулов нервными структурами [Eggermont, 2019].

Ещё одним методом, позволяющим оценить сохранность стволовых структур мозга человека, является инвазивная регистрация потенциалов ближнего поля, которая проводится с помощью имплантированных электродов. Ее применение ограничено стимуляцией стволовых структур [Parsons и др., 2014] и интраоперационным нейромониторингом (ИОНМ) [Александров и др., 2019; Sala, Lanteri, Bricolo, 2004]. При стимуляции используют электроды, которые погружаются в нервную ткань, а при ИОНМ погружение электрода в нервную ткань не происходит. При этом стоит учитывать, что данные, полученные с помощью ИОНМ, не могут быть напрямую перенесены на активность здорового мозга, поскольку регистрация проводится во время применения анестетиков. Тем не менее используемые анестетики главным образом угнетают активность коры больших полушарий, но не оказывают выраженного влияния на ствол головного мозга [Sahinovic, Struys, Absalom, 2018].

В данной работе проводился анализ слуховых ВП, зарегистрированных локально от среднего мозга пациентов во время ИОНМ и со скальпа здоровых добровольцев. На основании анализа литературы была выдвинута гипотеза о том, что процессы обработки информации средним мозгом разделяются на низкоуровневые и высокоуровневые. Низкоуровневая обработка представляет из себя дифференцировку стимулов по характеристикам их звуковых колебаний. После проведения такой дифференцировки средний мозг формирует нейронный код и передаёт его в вышележащие структуры для последующей обработки. Высокоуровневая обработка, напротив, является анализом биологической значимости стимула, в результате чего структурами среднего мозга принимается решение о запуске тех или иных рефлекторных реакций. Высокоуровневая обработка, как правило, характерна для коры больших полушарий и отражается в длинноталентных компонентах скальповых ВП [Гнездицкий, 1997].

При этом предполагалось, что ВП, зарегистрированные от среднего мозга на уровне водопровода, можно рассматривать как потенциалы локального поля. Также было высказано предположение, что активность среднего мозга, зарегистрированная у пациентов, может быть выявлена при скальповой регистрации ВП. Кроме того, сравнение ВП, записанных со скальпа у здоровых добровольцев, и активность среднего мозга, зарегистрированная во время ИОНМ, позволяет выявить нейрофизиологические маркеры, отражающие сходства и различия в обработке звуковых стимулов средним мозгом и корой.

Цель и задачи исследования

Целью данной работы было выявить электрофизиологические маркеры низкоуровневой и высокоуровневой обработки слуховой информации средним мозгом у человека.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать вызванные потенциалы среднего мозга, зарегистрированные на глубинных электродах у пациентов, и выявить маркеры низкоуровневой обработки слуховой информации;
2. Проанализировать вызванные потенциалы среднего мозга, зарегистрированные на глубинных электродах у пациентов, и выявить маркеры высокоуровневой обработки слуховой информации;
3. Проанализировать вызванные потенциалы, зарегистрированные с поверхности кожи головы здоровых добровольцев, и выявить маркеры высокоуровневой обработки слуховой информации;
4. Сопоставить зарегистрированные с поверхности кожи головы здоровых добровольцев компоненты вызванных потенциалов с аналогичными компонентами вызванных потенциалов, зарегистрированных на глубинных электродах у пациентов.

Научная новизна

Впервые зарегистрирована локальная активность среднего мозга человека в ответ на целый ряд звуковых стимулов разной сложности (простые тоны, сложные звуки и лексические стимулы) во время ИОНМ. Впервые проведен анализ зарегистрированных локальных слуховых вызванных потенциалов среднего мозга.

Впервые выявлены коротколатентные пики S1, S2 и S3 локальных слуховых ВП среднего мозга человека, возникающие после начала и окончания звукового стимула. Впервые описана функциональная значимость данных пиков: связаны с проведением нервного импульса по слуховым волокнам среднего мозга и отражают низкоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека.

Впервые выявлен длиннолатентный компонент локальных слуховых ВП среднего мозга человека, возникающий после окончания звукового стимула. Впервые описана функциональная роль данного пика: является маркером высокоуровневой обработки слуховой информации средним мозгом у человека. Данному пику присвоено название «пик E».

Теоретическая и практическая значимость

Данная работа расширяет современные представления о функционировании слуховых структур среднего мозга человека, а также дополняет ряд известных компонентов локальных слуховых ВП среднего мозга человека коротколатентными пиками S1, S2 и S3 и длиннолатентным пиком E. В работе проводится сопоставление компонентов ВП, зарегистрированных локально от среднего мозга человека, с компонентами ВП, зарегистрированными с поверхности кожи головы здоровых добровольцев.

На сегодняшний день существует растущая потребность в персонифицированном подходе к диагностике нарушений восприятия речи, подборе таргетного лечения выявленных нарушений и выбора методов реабилитации. Выявленные компоненты локальных слуховых ВП среднего мозга позволяют по-новому взглянуть на слуховые ВП, зарегистрированные со скальпа, и потенциально являются нейрофизиологическими маркерами, которые можно с высокой степенью надежности использовать для диагностики нарушений восприятия слуховой информации структурами среднего мозга без применения инвазивных методов.

Положения, выносимые на защиту

1. В вызванном потенциале, зарегистрированном локально от среднего мозга человека, выявляются комплексы коротколатентных пиков в ответ на начало звучания, смену частоты звука и на окончание звучания стимула. Эти комплексы пиков отражают низкоуровневую обработку слуховой информации структурами среднего мозга человека, заключающуюся в дифференцировке стимулов по характеристикам звуковых колебаний и в формировании нейронного кода, который содержит информацию о каком-либо изменении акустической среды.

Сформированный структурами среднего мозга нейронный код с максимальной скоростью передаётся в вышележащие отделы мозга для дальнейшей обработки.

2. В вызванном потенциале, зарегистрированном локально от среднего мозга человека, после окончания звучания стимула выявляется длиннотентный пик. Этот пик свидетельствует о том, что средний мозг человека осуществляет высокоуровневую обработку слуховой информации, заключающуюся в анализе биологической значимости стимула с последующим принятием решения о запуске тех или иных рефлекторных реакций, только после окончания звучания стимула.

3. В вызванных потенциалах, зарегистрированных с поверхности кожи головы здоровых добровольцев, выявляются комплексы длиннотентных пиков в ответ на начало звучания стимула, смену частоты звука и на окончание звучания стимула. Эти комплексы пиков свидетельствуют о том, что кора мозга человека осуществляет высокоуровневую обработку слуховой информации и во время звучания стимула, и после окончания его звучания.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов определяется достаточным для статистического анализа числом наблюдений; четкой постановкой цели и задач работы; выявлением пика E после окончания звукового стимула на ВП, зарегистрированных локально от среднего мозга, у всех пациентов в ответ на все типы предъявляемых звуковых стимулов; использованием адекватных и современных методов сбора, обработки, визуализации и статистического анализа данных.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии, Лаборатории высшей нервной деятельности человека и Лаборатории физиологии сенсорных систем Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ РАН) (Протокол № 1 от 25.12.2023 г.).

Материалы и результаты диссертации были представлены и докладывались на конференциях: XXIV научной школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Россия, Москва, 2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Россия, Москва, 2020), Восьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Россия, Санкт-Петербург, 2020), Международном молодёжном форуме «Неделя науки-2020» (Россия, Ставрополь, 2020), Всероссийской научной конференции «Психология познания: низкоуровневые и высокоуровневые процессы» (Россия, Ярославль, 2020), XXV научной школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Россия,

Москва, 2021), Десятой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Россия, Санкт-Петербург, 2022), XXVI научной школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Россия, Москва, 2022), Всероссийской с международным участием научно-практической конференции «Физиология - актуальные проблемы фундаментальных и прикладных исследований» (Россия, Волгоград, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и/или индексируемых международными базами данных научного цитирования Scopus и Web of Science Core Collection.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 151 наименование, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 22 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ИВНД и НФ РАН. Исследования проводились на клинической базе ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ. Все исследования были проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Исследование было одобрено Этическим Комитетом ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ (протокол №1/2016).

Исследование включало два блока наблюдений. В первом блоке проводились регистрация и анализ вызванных потенциалов, зарегистрированных локально от среднего мозга у 11 пациентов (8 мужчин, 3 женщины, средний возраст 43 ± 13 лет), проходивших хирургическое лечение опухолей ствола головного мозга в ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ. Регистрация проводилась во время ИОНМ. Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие вовлечения структур среднего мозга в опухолевый процесс, что было подтверждено при помощи предоперационной МРТ; полная сохранность слуховой системы и сохранность когнитивных функций до и после операции; отсутствие осложнений после операции. Во втором блоке проводилась регистрация скальповых вызванных потенциалов у 24 здоровых добровольцев (7 мужчин и 17 женщин; средний возраст 30 ± 11 лет). Критериями включения в

исследование здоровых добровольцев были отсутствие патологий центральной нервной системы, нарушений слуха, эпилептиформных и локальных изменений на ЭЭГ.

1. Регистрация и анализ ЭЭГ/ВП

Перед началом операции на поверхности головы пациентов устанавливались скальповые электроды по схеме 10-20% для регистрации ЭЭГ/ВП. Из схемы исключались электроды, расположенные в непосредственной близости от области работы нейрохирурга.

При регистрации ВП от среднего мозга электрод был совмещен с силиконовым шунтом, который устанавливался в водопровод мозга пациентов и плотно прилегал к его стенкам. На конце шунта располагались три кольцевидных контакта, выполненных из стали (Рисунок 1). Два дистальных контакта располагались под верхними (ростральный контакт) и нижними (каудальный контакт) бугорками четверохолмия. Проксимальный контакт выступал в роли референтного электрода и располагался в III или IV желудочке в зависимости от хирургического доступа (Рисунок 1). Референтный электрод укутывался хирургической марлей для предотвращения прямого контакта с эпендимой. Заземляющий электрод был установлен в проекции плечевого сустава. Установка глубинного электрода проводилась врачом-нейрохирургом. Интраоперационная запись биопотенциалов продолжалась в течение 15 минут на фоне непрерывного продолжительного внутривенного введения пропофола, доза которого рассчитывалась индивидуально врачом-анестезиологом для достижения на ЭЭГ паттернов «вспышка-подавление», которые чередовались каждые 3-4 с.

ЭЭГ/ВП у здоровых добровольцев регистрировались от 32 скальповых хлорсеребряных электродов, расположенных по системе 10-10%. В качестве референтного использовался объединённый ушной электрод (контакты располагались на мастоидах). Заземляющий электрод располагался в проекции Frz.

Локальные ВП среднего мозга регистрировались у 11 пациентов. У 5 пациентов (пациенты № 1-5) ЭЭГ/ВП регистрировались на приборе Нейрон-Спектр 4/P фирмы «Нейрософт» (Россия). Частота дискретизации 5 000 Гц; использовались фильтры 0,01-500 Гц и режекторный фильтр 50 Гц. У 6 пациентов (пациенты № 6-11) и у первой группы здоровых добровольцев (11 человек: 5 мужчин и 6 женщин; средний возраст 32 ± 12 лет) ЭЭГ/ВП регистрировались на приборе Нейро-ИОМ-32/S производства «Нейрософт» (Россия). Частота дискретизации 10 000 Гц; использовались фильтры 0,01-4 000 Гц и режекторный фильтр 50 Гц. У второй группы здоровых добровольцев (13 человек: 2 мужчин и 11 женщин; средний возраст 28 ± 10 лет) ЭЭГ/ВП регистрировались на приборе производства «Нейроботикс» (Россия). Частота дискретизации 2000 Гц; использовались фильтры 0,01-500 Гц и режекторный фильтр 50 Гц.

Стимульные последовательности предъявлялись при помощи программы «Presentation» Neurobehavioral Systems, Inc. (USA). Звуки предъявлялись бинаурально через накладные

наушники. Отдельным каналом регистрировалась электрограмма звуковых стимулов, отражающая ток, подаваемый в наушники при звуковой стимуляции. Стимулы предъявлялись в псевдослучайном порядке с одинаковой вероятностью появления.

Анализ биопотенциалов проводился в программе «Brainstorm», в среде MATLAB (Natick, USA). Применялись программные фильтры 2-500 Гц и сетевой фильтр 50 Гц. Для контроля достоверности регистрируемых компонентов ВП был использован метод генерации псевдо вызванных потенциалов – псевдоВП. Для их генерации на безартефактном участке нативной кривой без подачи стимулов (фон) были случайным образом расставлены метки, относительно которых проводилось усреднение. Количество меток совпадало с количеством предъявлений каждого типа стимула.

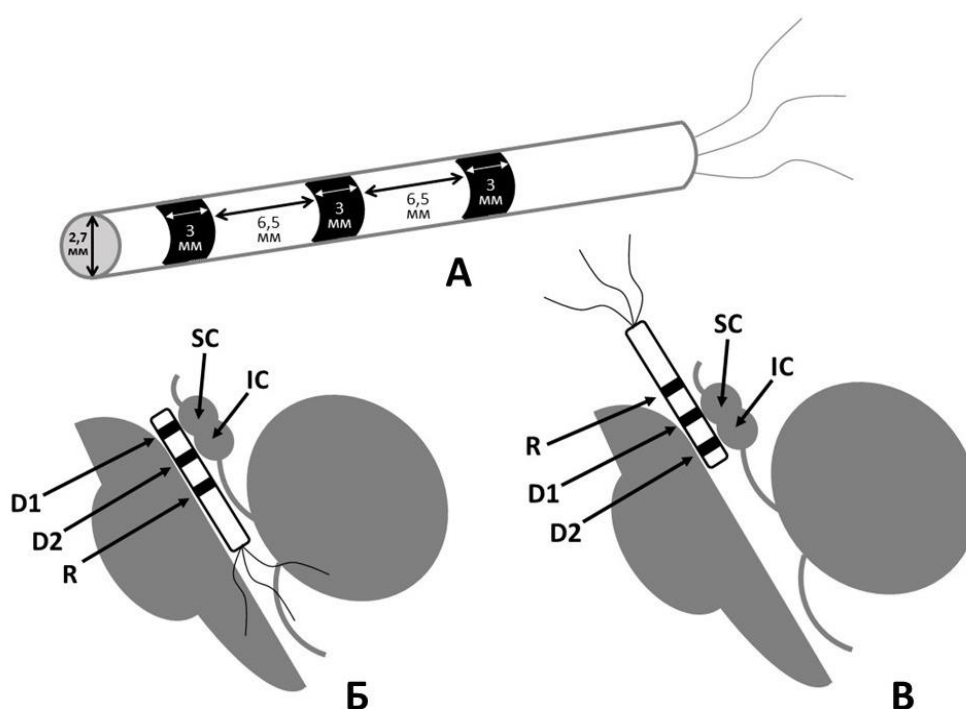


Рисунок 1. Схема глубинного электрода и расположения его контактов относительно структур ствола мозга. А – схематичное изображение глубинного электрода. Б – схема расположения контактов глубинного электрода относительно структур ствола мозга при медианном субокципитальном доступе. В – схема расположения контактов глубинного электрода относительно структур ствола мозга при транскортико-трансвентрикулярном доступе. D1, D2 – регистрирующие контакты (в водопроводе мозга), R – референтный контакт, SC – верхние холмики, IC – нижние холмики.

2. Стимульные последовательности, используемые при регистрации ВП

2.1 Простые тоны разной длительности

В предъявляемую пациентам последовательность входили тоны четырех типов (различной частоты и длительности): 600 Гц и 80 мс; 800 Гц и 90 мс; 1000 Гц и 100 мс; 2000 Гц и 100 мс.

Всего было 100 стимулов: по 25 стимулов каждого типа, ответы на каждый из которых усреднялись отдельно. Межстимульный интервал – 1100-1170 мс. В выделяемом ВП предстимульный интервал был 100 мс, постстимульный – 300 мс. Данная последовательность предъявлялась пациентам № 1-5.

В предъявляемую первой группе добровольцев последовательность входили простые тоны частотой 800 Гц и разной длительности (4 типов): 300, 400, 500 и 600 мс. Все тоны имели одинаковую громкость. Тонов каждого типа было 400. Межстимульный интервал – 270-330 мс. В выделяемом ВП предстимульный интервал был 100 мс, постстимульный – 800 мс.

2.2 Простые тоны одинаковой длительности

Последовательность состояла из простых тонов длительностью 100 мс каждый. Тоны были 5 разных частот (по 25 тонов каждой частоты): 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц. Межстимульный интервал – 1100-1170 мс. В выделяемом ВП предстимульный интервал был 100 мс, постстимульный – 300 мс. Данная последовательность предъявлялась пациентам № 6-11.

2.3 «Сложные» звуки

За «сложный» принимали звук, который включал в себя 7 фрагментов простых тонов разной частоты одинаковой амплитуды. Все «сложные» звуки начинались и заканчивались тоном частотой 1500 Гц. Между двумя тонами частотой 1500 Гц происходило чередование тонов частотой 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц. Переход от одной частоты к другой осуществлялся в нулевой точке синусоиды, чтобы избежать возникновения «щелчка». Были использованы 4 типа «сложных» звуков, отличающихся друг от друга последовательностями фрагментов тонов разной частоты. Длительность каждого фрагмента - 50 мс. Длительность всего «сложного» звука – 350 мс. Каждый тип «сложного» звука предъявлялся 60 раз. Межстимульный интервал – 1350-1650 мс. В выделяемом ВП предстимульный интервал был 100 мс, постстимульный – 800 мс. Данная последовательность предъявлялась пациентам № 6-9.

2.4 Гласные звуки и слоги

Стимульная последовательность включала гласные «а», «и», «о», «э», «у», «ы» и слоги «ба», «га», «да», «ка», «са», «ша», «па». В естественном произнесении гласные имели разную длительность и были искусственно приведены к 390 мс. Длительность слогов была 262-417 мс. Каждый стимул в последовательности повторялся 85 раз для пациентов и 40 раз для добровольцев. Межстимульный интервал – 630-770 мс. В выделяемом ВП предстимульный интервал был 100 мс, постстимульный – 800 мс. Граница между согласным и гласным звуками в слоге устанавливалась при помощи визуального и слухового анализа записей звуковых стимулов при проигрывании их в аудиоредакторе. Данная последовательность предъявлялась пациентам № 10-11 и второй группе здоровых добровольцев.

3. Усреднение ВП

У пациентов усреднение проводили от начала стимула, отдельно по каждому из типов стимулов. У здоровых добровольцев выделяли два типа ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны. Первый тип относительно начала стимула, второй тип относительно окончания стимула. Усреднение ВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги, проводилось относительно начала звукового стимула по всей группе добровольцев отдельно по каждому типу стимула (grand mean).

4. Выделение компонентов ВП

В глубинных ВП (глВП) пациентов вслед за началом звучания стимула выделялась группа коротколатентных пиков (V_S , VI_S , $S1_S$, $S2_S$, $S3_S$), которым были присвоены индексы S (от английского «start» - «начало»). Вслед за сменой частоты «сложного» звука и за переходом с согласного на гласный звук в слоге выделялась группа коротколатентных пиков (V_C , VI_C , $S1_C$), которым были присвоены индексы C (от английского “change” – “смена”). Вслед за окончанием звучания стимула выделялась группа коротколатентных пиков (V_E , VI_E , $S1_E$, $S2_E$, $S3_E$), которым были присвоены индексы E (от английского «end» - «конец»), и длиннолатентный пик.

В скальповых ВП (скВП) здоровых добровольцев вслед за началом и окончанием звучания стимула выделялись группы длиннолатентных пиков, которым были присвоены индексы S и E по аналогии с пиками в глВП пациентов.

5. Статистический анализ данных

Статистический анализ проводился в пакете STATISTICA 10 и включал непараметрические критерии Манна-Уитни (для попарного сравнения) и Краскела-Уоллиса (для множественного сравнения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Анализ биопотенциалов пациентов

В структуре скВП пациентов, зарегистрированных в ответ на тоны, не было выявлено устойчивых пиков (Рисунок 2). В структуре глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на тоны, вслед за началом звучания тона появлялась группа коротколатентных пиков, включающая пики V_S , VI_S , $S1_S$, $S2_S$, $S3_S$ (Рисунок 3). Латентности и форма пиков свидетельствует в пользу того, что пики V_S и VI_S глВП эквивалентны пикам V и VI АСВП, отражающим проведение нервного импульса по слуховым волокнам среднего мозга [Гнездицкий, 1997]. Близость пиков $S1_S$, $S2_S$ и $S3_S$ к пикам V_S и VI_S по времени генерации и форме пика предполагает, что они отражают сходные физиологические процессы. Таким образом, данная группа коротколатентных пиков связана с проведением нервного импульса по слуховым волокнам среднего мозга и, следовательно, отражает низкоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека.

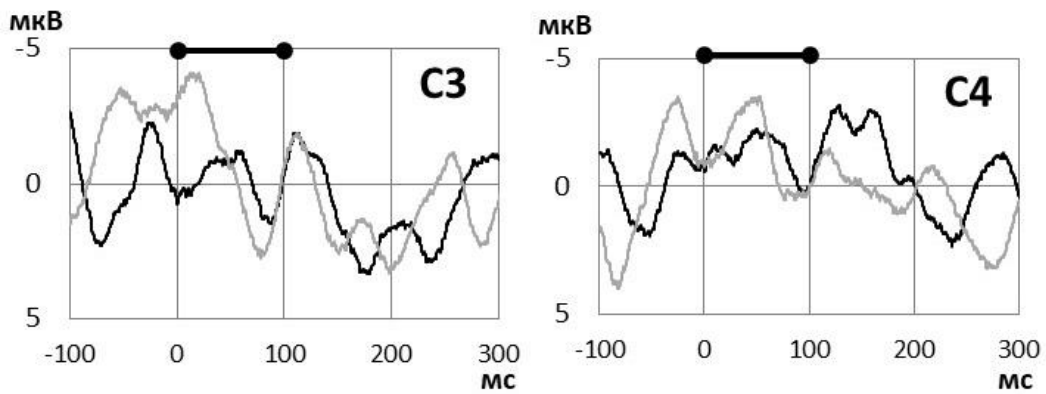


Рисунок 2. СкВП пациента № 3, зарегистрированные в ответ на тон 1000 Гц (чёрная кривая) в сопоставлении с псевдоВП (серая кривая). Данные представлены для отведений С3 и С4. Чёрный отрезок над графиками отмечает время звучания стимула.

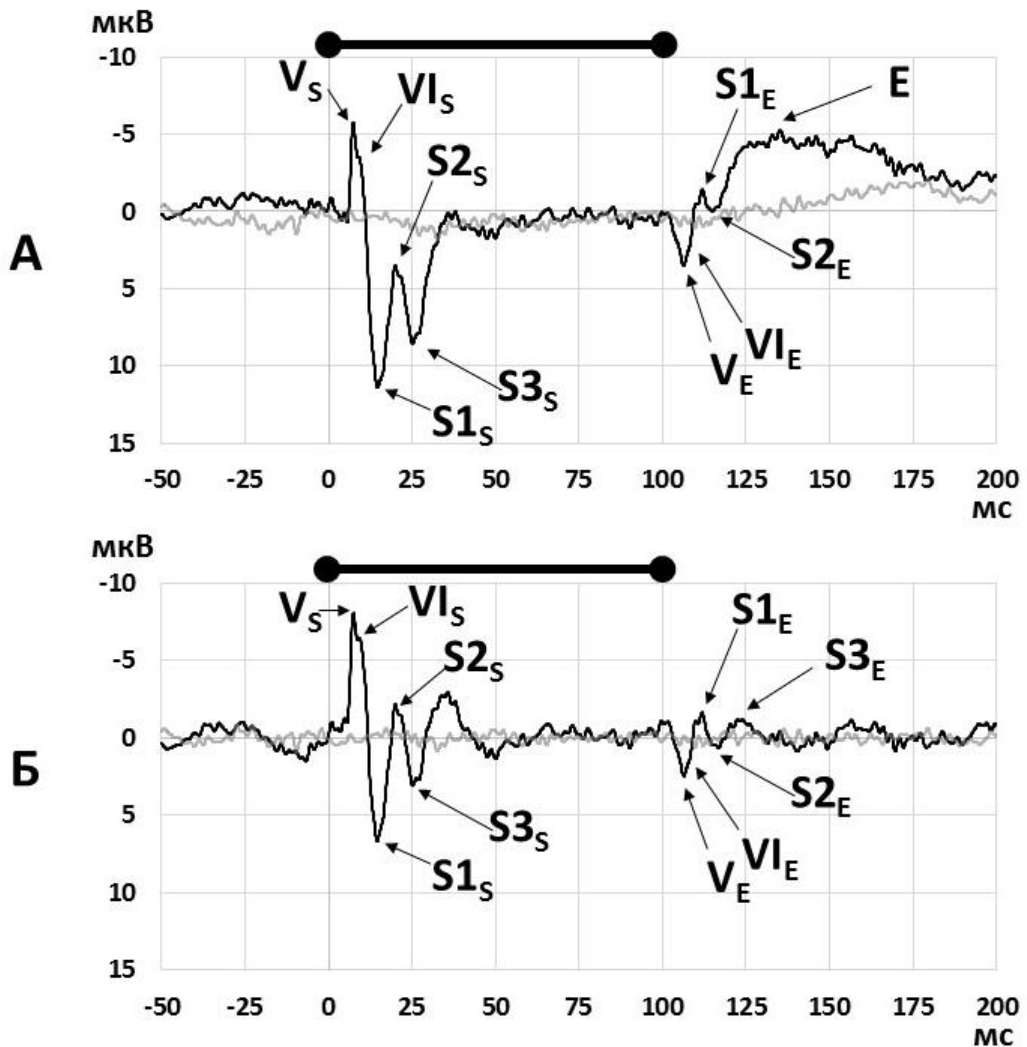


Рисунок 3. ГлВП пациента № 8, зарегистрированный в ответ на тон 2000 Гц (чёрная кривая) в сопоставлении с псевдоВП (серая кривая). Для визуализации применялись разные цифровые фильтры: А – 2-500 Гц, Б – 25-500 Гц. Чёрный отрезок над графиками отмечает время звучания стимула.

Вслед за окончанием звучания тона в глВП появлялся длиннолатентный пик Е с группой коротколатентных пиков на восходящем фронте, включающей пики V_E , VI_E , $S1_E$, $S2_E$, $S3_E$, полярность которых была обратна полярности пиков группы, появляющейся вслед за началом звучания тона (Рисунок 3 А-Б). Схожая форма коротколатентных пиков, возникающих вслед за началом и окончанием стимула, а также отсутствие статистически достоверных различий в межпиковых интервалах в обеих группах пиков говорят о схожести нейрофизиологических процессов, лежащих в основе генерации этих двух групп пиков. Противоположная полярность и меньшая амплитуда второй группы пиков по сравнению с первой, позволяет предположить, что пики второй группы аналогичны стволным off-потенциалам, регистрируемым со скальповых электродов [Brinkmann, Scherg, 1979]. Латентности пика Е достоверно различались ($p < 0.05$) между ответами на звуковые стимулы разных длительностей (Рисунок 4 А-В). При сравнении латентностей пика Е, зарегистрированных в ответ на стимулы одинаковой длительности (100 мс), но разной частоты, статистически достоверных различий найдено не было ($p > 0.05$) (Рисунок 4 В-Г). На основе полученных данных была выдвинута гипотеза, согласно которой пик Е связан с оценкой биологической значимости звуков и, следовательно, отражает высокоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека.

В структуре глВП, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки, выделялись группы коротколатентных пиков S и C, а также длиннолатентный пик Е (Рисунок 5). Группа пиков S, появлявшаяся вслед за началом звучания стимула, имела в своём составе пики V_S , VI_S , $S1_S$, $S2_S$, $S3_S$. Группы пиков C, появившиеся вслед за сменой частоты звука, были схожи по форме с группой пиков S, однако имели в своём составе только пики V_C , VI_C , $S1_C$. При этом состав пиков в группе C не зависел от порядка следования звуковых частот. Это позволяет предположить, что группы пиков S и C схожи по нейрофизиологическому смыслу, то есть отражают низкоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека. Можно полагать, что выделяемые комплексы коротколатентных пиков разделяют структуры стимула, которые анализируются в вышележащих структурах слуховой системы как отдельные единицы.

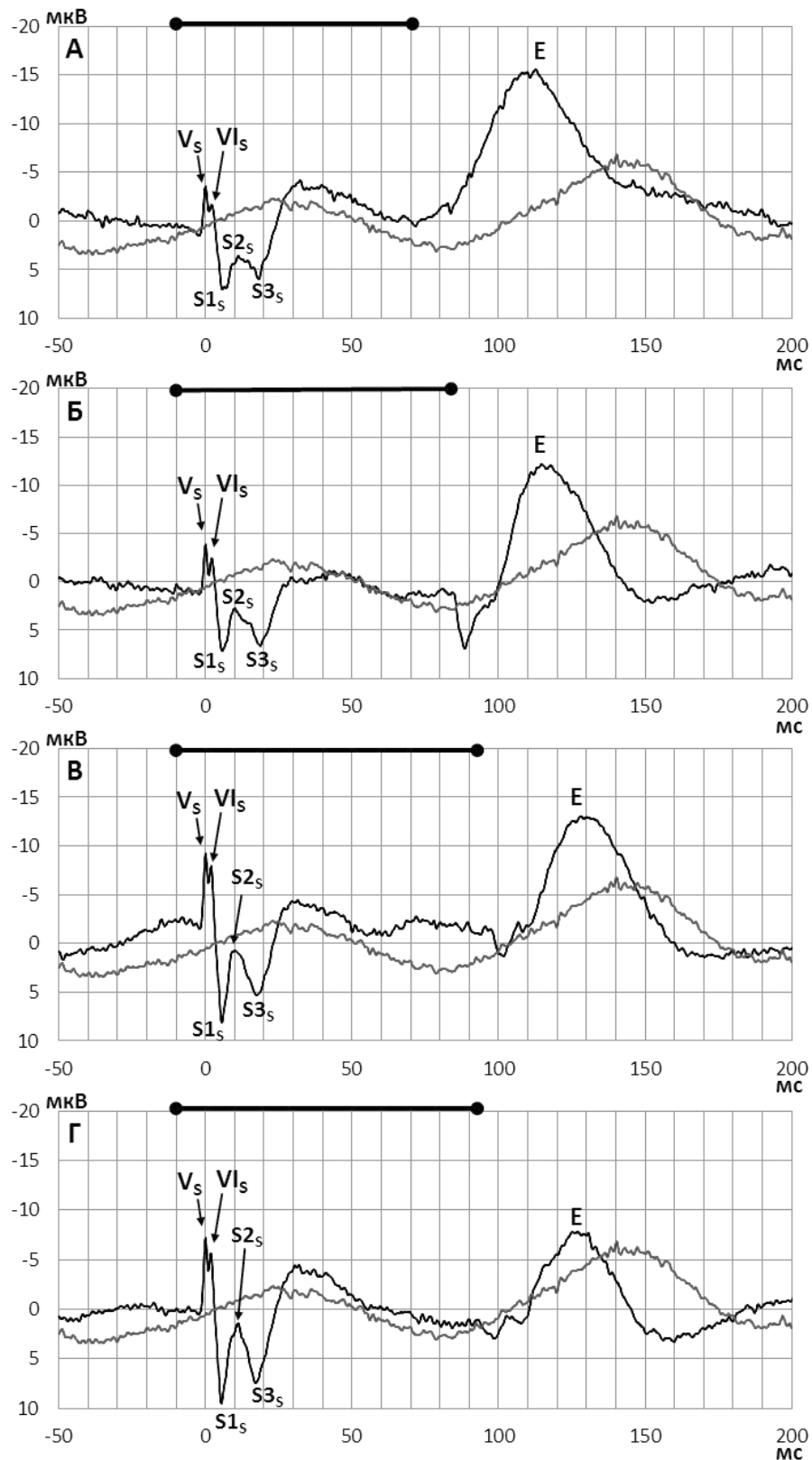


Рисунок 4. ГлВП пациента № 1 (черная кривая), зарегистрированные в ответ на различные простые тоны, в сопоставлении с псевдоВП (серая кривая): А – частотой 600 Гц и длительностью 80 мс. Б – частотой 800 Гц и длительностью 90 мс. В – частотой 1000 Гц и длительностью 100 мс. Г – частотой 2000 Гц и длительностью 100 мс. Чёрный отрезок над графиками отмечает время звучания стимула.

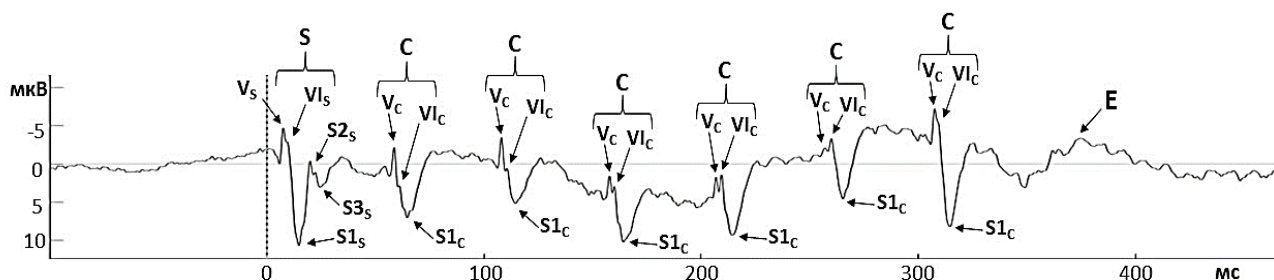


Рисунок 5. ГлВП пациента № 8, зарегистрированные в ответ на «сложный» тон типа 1.

Анализ глВП, зарегистрированных в ответ на слоги «ба», «га», «да», «ка», «са», «ша», показал, что вслед за началом звучания слога выделялась группа коротколатентных пиков S, а вслед за переходом с согласного на гласный звук – группа коротколатентных пиков C (Рисунок 6 А-Б). Латентности групп коротколатентных пиков S и C, вычисленные от начала звучания стимула и от перехода с согласного на гласный звук соответственно, не имели статистически достоверных различий ($p > 0.05$). Также вслед за окончанием звучания стимула выделялся длиннолатентный пик E. На глВП, зарегистрированных в ответ на гласные «а», «и», «о», «э», «у», «ы» и на слог «па», выделялась только группа коротколатентных пиков S вслед за началом звучания слога (Рисунок 6 В-Д). Таким образом, при переходе с согласного на гласный звук средний мозг осуществляет проведение слухового сигнала в кору, не осуществляя при этом высокоуровневую обработку этого перехода. Можно полагать, что при патологиях слуховых структур, расположенных выше среднего мозга, способность реагировать на изменения частоты и интенсивности звука во время его звучания, в том числе в речи, с большой долей вероятности будет нарушена или утрачена.

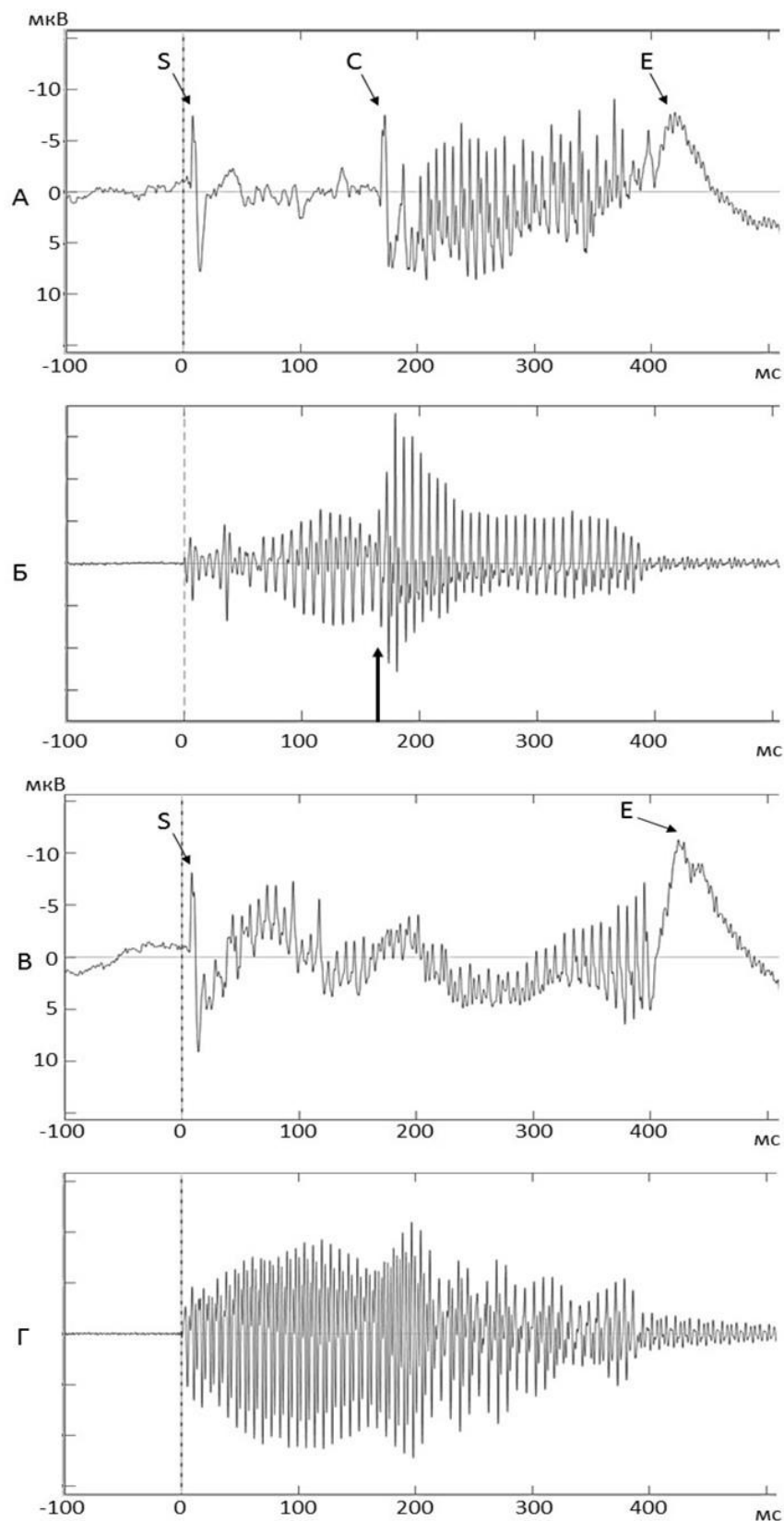


Рисунок 6. ГлВП пациента № 10 и осциллограммы звуковых стимулов. А – глВП в ответ на слог «да». Б – осциллограмма слога «да». Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. В – глВП в ответ на гласный звук «о». Г – осциллограмма гласного звука «о».

2. Анализ биопотенциалов здоровых добровольцев

В структуре скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на тоны, выделялось две группы длиннолатентных пиков: первая группа, следующая за началом звучания тона, включала пики $P1_S$, $N1_S$ и $P2_S$ (Рисунок 7 А), вторая группа, следующая за окончанием звучания тона, включала пики $P1_E$, $N1_E$ и $P2_E$ (Рисунок 7 Б). Латентности одноименных пиков $P1_S$, $N1_S$ и $P2_S$, рассчитанные от начала звучания стимула, статистически достоверно не отличались ($p > 0.05$) от латентностей пиков $P1_E$, $N1_E$ и $P2_E$, рассчитанных от окончания звучания стимула, соответственно (Таблица 1). Это предполагает сходный механизм генерации обоих комплексов, ассоциированных с высокоуровневой обработкой слуховой информации корой больших полушарий.

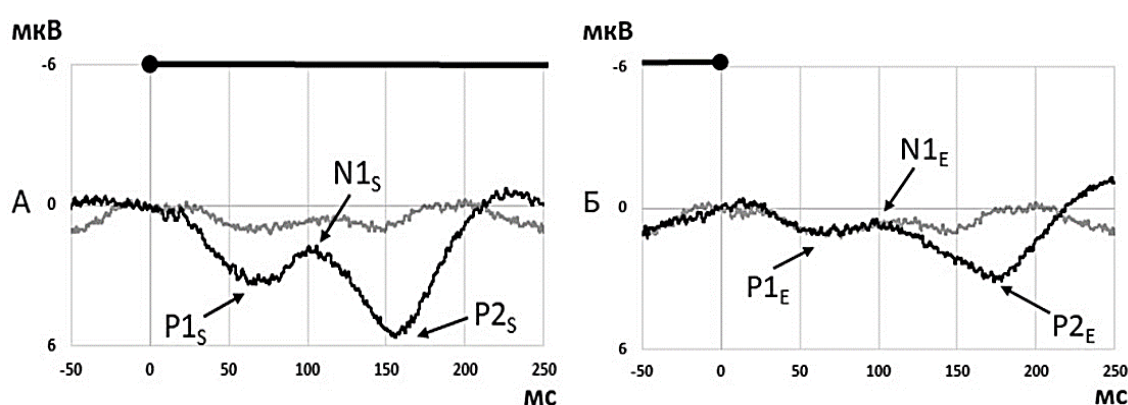


Рисунок 7. СкВП добровольца № 2, зарегистрированные в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности, от отведения Fz. А – усредненные от начала звучания тонов всех длительностей. Б – усредненные от окончания звучания тонов всех длительностей. Черный отрезок над графиками обозначает звучание тона. Черная кривая – скВП, серая кривая – псевдоскВП.

Таблица 1. Латентности пиков скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на тоны, и результаты их сравнения.

пик	нижний квартиль, мс	медиана, мс	верхний квартиль, мс	значение p-value при сравнении скВП _S и скВП _E
$P1_S$	56	64	71	0,9738
$P1_E$	51	63	85	
$N1_S$	97	103	113	0,1574
$N1_E$	87	97	106	
$P2_S$	158	164	166	0,3241
$P2_E$	141	157	169	

Анализ grand mean скВП здоровых добровольцев ($N=13$), зарегистрированных в ответ на слоги с разницей между началом звучания согласного и началом звучания гласного звуков более 150 мс («ба», «да», «са», «ша»), показал, что вслед за началом звучания слога возникал комплекс пиков $N1_S$ - $P2_S$, а после перехода с согласного на гласный звук – комплекс пиков $N1_C$ -

P2_C (Рисунок 8 А-Б). В grand mean скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на слоги, у которых разница во времени между началом согласного звука и гласного составляла менее 150 мс (слоги «га», «ка», «па»), а также на гласные («а», «и», «о», «э», «у», «ы»), непосредственно за началом звучания возникал комплекс пиков N1_S-P2_S (Рисунок 8 В-Г). Комплекса пиков N1_C-P2_C на этих ответах зафиксировано не было. Латентности пиков N1_S и P2_S, рассчитанные от начала звучания стимула, не имели статистически значимых отличий ($p > 0.05$) от латентностей одноименных пиков N1_C и P2_C, рассчитанных от перехода с согласного на гласный звук, соответственно. Таким образом, кора больших полушарий осуществляет высокоуровневую обработку перехода с согласного на гласный звук в слог.

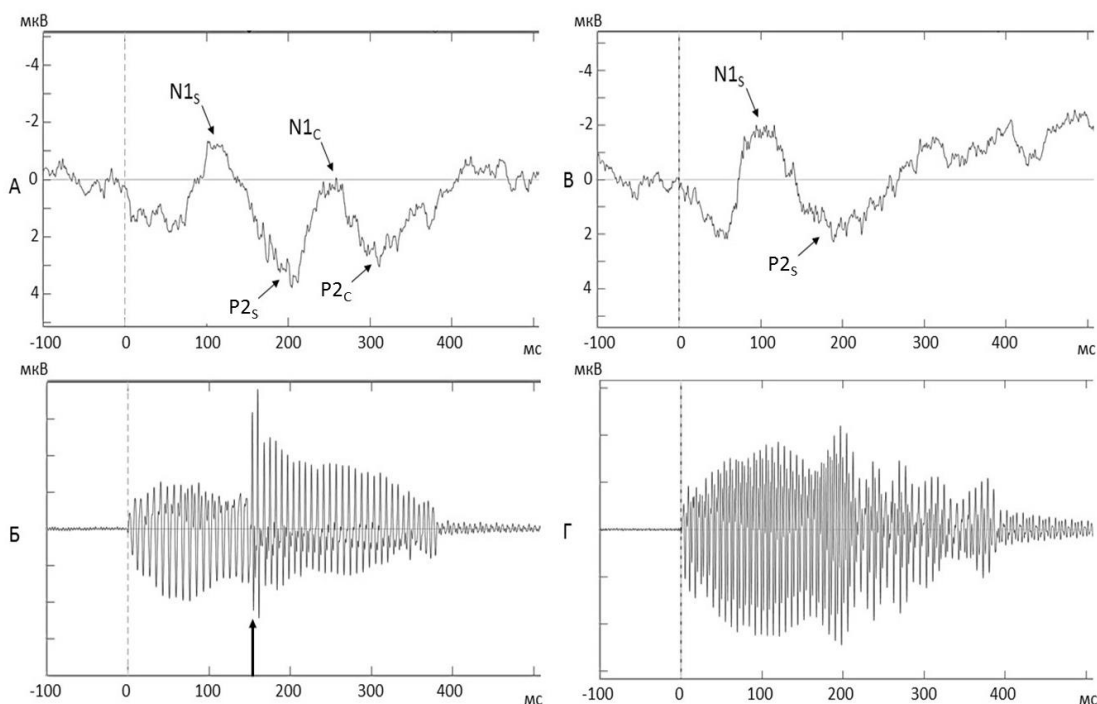


Рисунок 8. Усреднённые скВП здоровых добровольцев (grand mean N=13). Данные представлены для отведения Fz. А – grand mean скВП в ответ на слог «ба». Б – осциллограмма слога «ба». Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. В – grand mean скВП в ответ на гласный звук «о». Г – осциллограмма гласного звука «о».

3. Сравнение пика Е глВП пациентов и компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны

Латентности пика Е, зарегистрированного в ответ на тоны у пациентов, статистически достоверно меньше ($p < 0.05$) латентностей любого из пиков, зарегистрированных в ответ на тоны у здоровых добровольцев, что говорит о подкорковом происхождении пика Е. Однако ширина основания пика Е близка к ширине основания любого из пиков, выявленных у здоровых добровольцев, что говорит в пользу того, что пик Е отражает высокоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом, подобную высокоуровневой обработке слуховой информации в коре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют заключить, что средний мозг осуществляет как низкоуровневую, так и высокоуровневую обработку слуховой информации. Комплексы пиков локальных вызванных потенциалов среднего мозга отражают уровень обработки информации средним мозгом: маркерами низкоуровневой обработки являются комплексы коротколатентных пиков, возникающие в ответ на начало звучания, смену частоты и на окончание звучания стимула; маркером высокоуровневой обработки является длиннолатентный пик E, выявляющийся после окончания звучания стимула. При этом под низкоуровневой обработкой понимается дифференцировка стимулов по характеристикам их звуковых колебаний с последующим формированием нейронного кода, который с максимальной скоростью передаётся в вышележащие отделы мозга для дальнейшей обработки. Под высокоуровневой обработкой понимается анализ биологической значимости стимула, в результате которого структурами среднего мозга принимается решение о запуске тех или иных рефлекторных реакций.

Исходя из данных литературы и результатов настоящего исследования, можно полагать, что функциональные нарушения среднего мозга могут лежать в основе нарушения восприятия речи в тех случаях, когда отмечается сохранность восприятия простых тонов. В этой связи в качестве перспектив исследования одной из первоочередных задач представляется поиск неинвазивного инструмента, способного с высокой степенью надежности выявить характер и степень нарушения оценки слухового сигнала на уровне среднего мозга.

ВЫВОДЫ

1. При регистрации с глубинных электродов на уровне среднего мозга у пациентов в ответ на начало звучания, изменение характеристик звука и окончание звучания стимула были выявлены комплексы коротколатентных пиков, являющиеся маркерами низкоуровневой обработки слуховой информации средним мозгом у человека.

2. При регистрации с глубинных электродов на уровне среднего мозга у пациентов вслед за окончанием звучания стимула был зарегистрирован длиннолатентный пик E, являющийся маркером высокоуровневой обработки слуховой информации средним мозгом у человека.

3. В вызванных потенциалах, зарегистрированных с поверхности кожи головы здоровых добровольцев в ответ на начало звучания, изменение характеристик звука и на окончание звучания стимула, были выявлены комплексы длиннолатентных пиков P1-N1-P2, являющиеся маркерами высокоуровневой обработки слуховой информации корой мозга у человека.

4. Пик Е, подобно зарегистрированным с поверхности кожи головы здоровых добровольцев длиннолатентным пикам, является маркером высокоуровневой обработки слуховой информации, однако имеет достоверно меньшую латентность, что говорит о его подкорковом происхождении.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Канцера А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Машеров Е.Л., Вологодина Я.О. Вызванные потенциалы среднего мозга, ассоциированные с началом и окончанием звучания простого тона // Физиология Человека. 2022. Т. 48. № 3. С. 5-13.

2. Канцера А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Машеров Е.Л., Вологодина Я.О., Зибер И.А. Вызванные потенциалы среднего мозга человека, появляющиеся после окончания звучания простого тона // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72. № 5. С. 707-716.

3. Канцера А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Быканов А.Г. Уточнение роли среднего мозга в выделении изменений акустической среды // Патогенез. 2023. Т. 21. № 1. С. 37-45.

4. Окнина Л.Б., Канцера А.О., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Портнова Г.В., Зибер И.А., Вологодина Я.О., Слезкин А.А., Ланге А.М., Машеров Е.Л., Стрельникова Е.В. Роль среднего мозга в восприятии тональных последовательностей и речи: анализ индивидуальных наблюдений // Физиология Человека. 2023. Т. 49. № 4. С. 30-40.

5. Канцера А. О., Окнина Л. Б., Машеров Е. Л., Подлепич В. В., Вологодина Я. О., Ланге А.М., Пицхелаури Д. И. Средний мозг человека генерирует потенциал, связанный с концом звукового стимула // Сборник трудов XXIV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. – М.: Квант Медиа, 2020. – С. 67-70.

6. Канцера А.О. Исследование ответов среднего мозга человека на звуковые стимулы при регистрации вызванных потенциалов из водопровода мозга // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020». – М: МАКС Пресс, 2020.

7. Канцера А.О., Окнина Л.Б., Машеров Е.Л., Подлепич В.В., Вологодина Я.О., Ланге А.М., Зибер И.А., Пицхелаури Д.И. Средний мозг человека отвечает на конец звукового стимула изменением потенциала // Сборник статей и тезисов Восьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» – СПб: ООО «Оборудование для нейрофизиологии и функциональной диагностики», 2020. – С. 61-62.

8. Канцеров А.О., Окнина Л.Б., Машеров Е.Л., Подлепич В.В., Вологодина Я.О., Ланге А.М., Пицхелаури Д.И. Пик Е – маркер функциональной сохранности слуховых структур среднего мозга при интраоперационном мониторинге // Неделя науки – 2020: материалы Международного молодежного форума. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2020. - С. 606-607.

9. Канцеров А. О., Окнина Л. Б., Машеров Е. Л., Подлепич В. В., Вологодина Я. О., Ланге А. М., Пицхелаури Д. И. Реакция слуховых структур ствола мозга человека на восходящий фронт простого звукового тона // Психология познания: низкоуровневые и высокоуровневые процессы: материалы Всероссийской научной конференции. – Ярославль: Филигрань, 2021. – С. 102-106.

10. Канцеров А.О., Окнина Л.Б., Машеров Е. Л., Подлепич В. В., Вологодина Я. О., Ланге А.М., Зибер И.А., Пицхелаури Д. И. Потенциалы среднего мозга человека, вызванные различными звуковыми стимулами: анализ клинических случаев // Сборник трудов XXV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. – М.: Квант Медиа, 2021. – С. 147-152.

11. Окнина Л.Б., Канцеров А.О., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Портнова Г.В., Зибер И.А., Вологодина Я.О., Слезкин А.А., Ланге А.М., Машеров Е.Л., Стрельникова Е.В. К вопросу о роли среднего мозга в слуховом восприятии: сегментация тональных последовательностей и речи // Материалы десятой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – СПб: ООО «Оборудование для нейрофизиологии и функциональной диагностики», 2020. – С. 31-33.

12. Канцеров А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В. Средний мозг осуществляет высокоуровневую обработку слуховой информации только после окончания звучания стимула, тогда как кора способна осуществлять высокоуровневую обработку звука уже во время звучания стимула // Сборник тезисов XXVI научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. – М.: Квант Медиа, 2022. – С. 138-143.

13. Окнина Л.Б., Канцеров А.О., Подлепич В. В., Вологодина Я. О., Зибер И.А., Пицхелаури Д. И. Кора генерирует длиннолатентные компоненты слуховых вызванных потенциалов во время звучания сложных акустических стимулов, а средний мозг - после завершения звучания сложных акустических стимулов // Физиология - актуальные проблемы фундаментальных и прикладных исследований: материалы Всероссийской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня рождения академика Петра Кузьмича Анохина. – Волгоград: ВолгГМУ, 2023. – С. 43-48.