

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии  
Российской академии наук

---

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук  
Окнина Любовь Борисовна

**Москва – 2024**

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>16</b>
1. Характеристики звука и психофизика слухового восприятия человека ..	16
2. Строение и физиология слуховой системы человека .....	17
3. Строение и физиология нижних холмиков .....	23
4. Метод ВП и его роль в исследованиях слуховой системы человека.....	31
5. Механизм действия пропофолового наркоза и его влияние на компоненты слуховых ВП.....	46
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>52</b>
1. Регистрация и анализ биопотенциалов у пациентов .....	53
1.1 Объект исследования .....	53
1.2. Регистрация ВП .....	54
1.3. Используемые стимульные последовательности .....	57
1.3.1. Последовательность, включающая простые тоны разной длительности	57
1.3.2. Последовательность, включающая простые тоны одинаковой длительности	57
1.3.3. Последовательность, включающая «сложные» звуки .....	58
1.3.4. Последовательность, включающая гласные звуки и слоги .....	59
1.4. Анализ ВП .....	60
1.4.1. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности .....	61
1.4.2. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности .....	63
1.4.3. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки .....	64
1.4.4. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	64

2.	Регистрация и анализ биопотенциалов здоровых добровольцев .....	65
2.1	Объект исследования .....	65
2.2	Регистрация ВП .....	65
2.3.	Используемые стимульные последовательности .....	66
2.3.1.	Последовательность, включающая простые тоны разной длительности	66
2.3.2.	Последовательность, включающая гласные звуки и слоги .....	66
2.4.	Анализ ВП .....	67
2.4.1.	Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности .....	67
2.4.2.	Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	68
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>		<b>69</b>
1.	Анализ глВП .....	69
1.1.	Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности .....	69
1.2.	Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности .....	75
1.3.	Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки 80	
1.4.	Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	82
2.	Анализ скВП .....	84
2.1.	Анализ скВП пациентов .....	84
2.2.	Анализ скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны .....	87
2.3.	Анализ скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	92

3.	Сравнение пика E глВП пациентов и компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны .....	95
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>		<b>96</b>
1.	Анализ биопотенциалов пациентов .....	96
1.1.	Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности .....	96
1.2.	Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности .....	98
1.3.	Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на «сложный» звук .....	100
1.4.	Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	101
2.	Анализ биопотенциалов здоровых добровольцев .....	102
2.1.	Определение физиологического смысла компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны .....	102
2.2.	Определение физиологического смысла компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги .....	104
3.	Ограничения исследования .....	105
3.1.	Клинические ограничения регистрации биопотенциалов у пациентов .	105
3.2.	Отличия регистрации биопотенциалов у пациентов и здоровых добровольцев .....	106
3.3.	Особенности подаваемых стимулов .....	107
3.4.	Статистические ограничения .....	108
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>		<b>109</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>		<b>110</b>

<b>ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ</b> .....	<b>111</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>115</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы и степень её разработанности

Человек окружен большим количеством звуков, как природного, так и искусственного происхождения, которые в совокупности образуют акустическую среду. В акустической среде происходят постоянные изменения, включающие большое количество разнообразных звуков и пауз разной длительности. Кроме того, характеристики естественных звуков быстро меняются. По этой причине слуховая система является самой быстрой и точной среди других сенсорных систем человека. Волосковые клетки внутреннего уха работают в тысячу раз быстрее рецепторных клеток сетчатки, а смещения текториальной мембраны, улавливаемые волосковыми клетками внутреннего уха, сравнимы с диаметром атома [Kandel и др., 2021].

Человеческая речь представляет собой наиболее сложную комбинацию звуков и периодов тишины. Человек учится распознавать речь в течение нескольких лет, а потом совершенствует этот навык всю жизнь [Attneave, Olson, 1971; Abbott, Love, 2023]. Для восприятия речи мозгу необходимо различать особенности звучания отдельных лексических единиц [Voruta, 2010; Kuhl, 2004]. При этом восприятие лексической информации имеет четкую зависимость от способности воспринимать звуки окружающей среды [Kazanina, Phillips, Idsardi, 2006]. До настоящего времени нет единого мнения о том, как происходит восприятие речи. Реагирует ли мозг на каждый звук в потоке речи отдельно или в звуковых рядах выделяются дискретные единицы, анализируемые мозгом как одно звуковое событие [Newport, 2016]. Существует предположение, что при восприятии сложных, состоящих более, чем из одного синусоидального тона, звуков может происходить достаточно сильное огрубление оценки и интерференция звуков [Oxenham, 2018]. При этом нейрофизиологические механизмы их восприятия сходны с таковыми для восприятия простых тонов [Lau, Mehta, Oxenham, 2017].

Всю совокупность слуховых путей можно условно разделить на два яруса, граница между которыми проходит в среднем мозге на уровне нижних холмиков. На нижнем ярусе, начиная от слухового нерва, происходит расхождение слуховых путей. Они многократно ветвятся и дублируют друг друга, обеспечивая надежность первичной оценки слуховой информации. На границе двух ярусов, в нижних холмиках, происходит конвергенция всех нижележащих нервных путей. Конвергенция слуховых волокон сохраняется на протяжении всего верхнего яруса. Можно полагать, что корректная работа нейронов нижних холмиков является одним из необходимых условий правильной оценки корой входящих звуков [Pickles, 2015]. Исследование этих структур у человека сопряжено с рядом трудностей в силу их локализации в глубине мозга [Sitek и др., 2019].

Вызванные потенциалы (ВП), регистрируемые со скальпа, являются инструментом неинвазивной оценки активности среднего мозга человека. Выделяют два вида ВП, которые регистрируются со скальпа и отражают функционирование слуховых структур среднего мозга человека: акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) и потенциалы, следующие за частотой, или frequency-following response (FFR).

АСВП нашли широкое применение в клинике в семидесятих годах прошлого века. Они регистрируются с поверхности головы и отражают проведение информации от слухового нерва и слуховых структур ствола к коре головного мозга [Picton и др., 1974]. Изменения компонентов АСВП позволяют с некоторой степенью точности определить уровень поражения слуховой системы [Nodar, Hahn, Levine, 1980; Goldie, Eyes Van, Baram, 1987; Kjær, 1980]. Компоненты АСВП имеют латентности до 10 мс и выделяются в ответ на предъявление стимула в виде щелчков прямоугольной формы, которые предъявляются моноурально [Гнездицкий, 1997]. Физической особенностью щелчков является отсутствие восходящего и нисходящего фронтов, которые обеспечивают постепенное вовлечение в процесс слуховых волокон, имеющих одну характеристическую частоту, но разные пороги активации. Это приводит к

тому, что в ответ на щелчок возбуждается большая часть слуховых волокон независимо от их частотных и амплитудных характеристик [Evans, 1972]. Это, в свою очередь, ведет к тому, что по слуховому нерву в центральную слуховую систему проходит импульс, который можно зарегистрировать электродами, расположенными на отдалении - на поверхности головы, т.е. регистрируются потенциалы дальнего поля. Однако АСВП позволяют только оценивать сохранность проведения информации по волокнам слуховой системы, но не отражают обработку звуковых стимулов нервными структурами. Это затрудняет применение данного метода в исследовании когнитивных процессов в слуховой системе [Eggermont, 2019]. Кроме того, общепринятое определение источников генерации компонентов АСВП является противоречивым [Shaw, 1995]. Во многом это происходит из-за того, что изначально информация об источниках регистрируемого сигнала была получена путём инвазивных электрофизиологических исследований на животных [Møller и др., 1981] или на основе изменений в компонентах АСВП при различных патологиях нервной системы [Hashimoto и др., 1981].

FFR регистрируется электродами, расположенными на скальпе, в ответ на звуковой сигнал или резкое изменение частотных параметров звука. Первоначально считали, что источники FFR локализируются в стволовых структурах мозга. Однако в исследованиях последних лет показано, что в генерации FFR, также принимает участие и первичная слуховая кора. У людей молодого возраста в генерацию FFR большой вклад вносят структуры ствола мозга, тогда как с возрастом доля их участия уменьшается, а вклад коры увеличивается. Причем считают, что роль правой слуховой коры более значима [Coffey и др., 2019]. В исследовании с использованием магнитоэнцефалографии было показано, что в ответе на низкочастотные звуки больше участвуют структуры среднего мозга, таламуса и коры, тогда как в ответе на высокие звуки большой вклад структуры среднего мозга и таламуса, при незначительном вкладе коры [Gorina-Careta и др., 2022].



Особый интерес FFR вызывает в связи с исследованием роли структур ствола мозга в распознавании отдельных речевых элементов, таких как гласные звуки и взрывные согласные, кодирование которых предположительно обусловлено активацией стволовых структур. Нарушение данного кодирования может вести к невозможности распознавать речь (сенсорной алалии) при формально сохранном слухе [Ferreira и др., 2021; Johnson и др., 2008; Rocha-Muniz, Schochat, 2021]. Отдельные исследования показали, что у женщин латентность FFR более короткая, чем у мужчин [Kırbac, Turkyilmaz, Yağcıoğlu, 2022]. Также показано, что на генерацию ответов FFR оказывает влияние уровень эстрогенов и наличие черепно-мозговых травм [Krizman и др., 2022]. Несмотря на высокий интерес последних лет к FFR в связи с исследованиями причин нарушений восприятия речи, нормативной базы для этого потенциала до настоящего времени не выработано, что затрудняет его использование в рутинной практике и требует дальнейшего изучения.

Ещё одним способом исследования роли стволовых структур мозга человека в анализе временных характеристик звуковых стимулов является регистрация ВП ближнего поля. Для этих целей используют электроды, которые имплантируются по медицинским показаниям больным с нейрохирургической патологией для стимуляции стволовых структур [Parsons и др., 2014] и при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) [Александров и др., 2019; Sala, Lanteri, Bricolo, 2004]. Наибольшую ценность для нейрофизиологии представляют исследования, которые проводятся под контролем ИОНМ. В отличие от используемых для лечения хронической боли стимулирующих электродов, которые погружаются в нервную ткань, при ИОНМ погружение в ткань ствола головного мозга не происходит. Используемые современные внутривенные анестетики в большей степени угнетают активность коры больших полушарий, но не оказывают выраженного влияния на ствол головного мозга [Sahinovic, Struys, Absalom, 2018].

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 варьируют от снижения звуковой проводимости в наружном ухе до повреждения структур головного мозга [Michels, Duffy, Rogers, 2019]. В настоящее время наиболее эффективными средствами коррекции слуха признаны слуховые аппараты и кохлеарные импланты [Всемирная организация здравоохранения, 2021]. Однако эти устройства оказывают помощь только пациентам, у которых есть патологии наружного, среднего и внутреннего уха [Naples, Ruckenstein, 2020; Valentinuzzi, 2020]. При поражениях слухового нерва, а также в случае, когда установка кохлеарного импланта противопоказана, электроды внедряют непосредственно в ткань ствола головного мозга, а именно в кохлеарные ядра [Dhanasingh, Hochmair, 2021]. Эффективность слухового импланта, установленного в ствол мозга (в кохлеарные ядра), варьирует от детектирования отдельных звуков до распознавания речи [Behr и др., 2014].

Однако в клинической практике описаны случаи нарушения слухового восприятия при сохранных функциях коры [Буклина, 2017]. В ряде случаев у пациентов выявляется нормальная отоакустическая эмиссия в ответ на простые тоны, что предполагает сохранность структур внутреннего уха [Pham, 2017]. При этом предполагается, что причиной возникающих нарушений является искажение входящего сигнала на уровне ствола мозга, что делает невозможным его восприятие и анализ корой больших полушарий.

Данной проблеме уделяется достаточно много внимания, и в настоящее время с ней связывают целый спектр клинических нарушений восприятия слуховой информации, нейрофизиологическая основа которых пока еще не определена [Pham, 2017]. Кроме того, до настоящего времени не разработано ни одного надежного метода, способного дать однозначный ответ, на каком уровне слуховой системы возникли функциональные нарушения. Подобная ситуация может приводить к ошибкам диагностики и, как следствие, к затягиванию и значительному удорожанию лечения таких пациентов. Это делает проблему разработки методов выявления нарушений слухового восприятия, возникающих

вследствие функциональных нарушений на уровне ствола мозга, достаточно актуальной и социально значимой.

В данной работе осуществлялась регистрация слуховых ВП интраоперационно у пациентов с опухолями ствола мозга. ВП записывались одновременно от электродов, размещенных в водопроводе мозга, и со скальповых электродов. ВП, зарегистрированные от среднего мозга на уровне водопровода, можно рассматривать как потенциалы локального поля. ВП, записанные от среднего мозга пациентов, сравнивались с ВП, записанными со скальпа здоровых добровольцев. На основе полученного сравнения выявлялись сходства и различия в обработке звуковых стимулов средним мозгом и корой.

**Цель работы:** выявить электрофизиологические маркеры низкоуровневой и высокоуровневой обработки слуховой информации средним мозгом у человека.

**Задачи работы:**

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 длиннолатентный 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 длиннолатентных 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.

### **Объём 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.

### **Благодарность**

Автор выражает искреннюю и глубокую благодарность научному руководителю, д.б.н. Окниной Любовь Борисовне, за помощь в проведении исследований и подготовке рукописи; д.м.н., проф. Пицхелаури Давиду Ильичу за возможность получения уникальных научных данных; сотрудникам ИВНД и НФ РАН и НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко за помощь в проведении исследований и рекомендации по оформлению работы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. Характеристики звука и психофизика слухового восприятия человека

Звук – колебательное движение частиц упругой среды, распространяющееся в виде волн. Звук, образованный колебаниями одной частоты, называется чистым тоном. Чистые тоны характеризуются частотой, которая представляет собой количество циклов колебаний в секунду и обычно выражается в герцах (Гц), уровнем звукового давления, который является физической величиной, пропорциональной логарифму давления звуковой волны на барабанную перепонку, и измеряется в децибелах (Дб), и длительностью звучания [Лытаев, Александров, Березанцева, 2018].

Человек без патологий слуха способен слышать звуки частотой от 20 до 16 000 Гц. Изменение высоты звука на тон происходит при изменении его частоты в 1,12 раз [Алдошина, 2000]. Такое изменение частоты звука детектируется на всех уровнях слуховой системы. Однако естественные звуки представляют собой не чистые тоны, а смесь из колебаний нескольких частот. Таким образом, чистые тоны в пределах 20 – 16 000 Гц и с разницей не менее, чем в 1,12 Гц, хоть и детектируются на всех уровнях слуховой системы человека, но физиологически адекватными раздражителями быть не могут.

Для регистрации АСВП обычно применяются щелчки прямоугольной формы длительностью 1-0,1 мс, которые представляют собой кратковременные втягивания или толчки мембраны наушника, генерирующие в наружном слуховом проходе высокоамплитудные колебания воздуха без определённой частоты [Гнездицкий, 1997]. Звуковые сигналы такой малой длительности регистрируются на всех уровнях слуховой системы, однако для определения частоты подаваемого звука необходимо 2-3 периода колебаний [Сапожков, 1989]. Принимая во внимание диапазон слышимых человеком частот, на определение высоты звука уходит от десятых долей до 150 мс.



Хотя человек уступает многим животным по диапазону частот и абсолютным порогам слуха, величина минимально обнаруживаемой разницы между звуками у человека выше, чем у большинства животных. Это связано с тем, что многие звуки речи имеют очень небольшие отличия по частоте, длительности или интенсивности [Королева, 2012].

Большинство исследований по распознаванию человеком диапазонов частоты и интенсивности звука представляют собой психофизические исследования. Психофизические исследования описывают количественную взаимосвязь между характеристиками стимулов и воспринимающими их органами чувств, опираясь при этом на субъективные ощущения человека [Бардин, Индлин, 1993]. Из этого следует, что из поля зрения психофизических исследований исключаются неосознаваемые и подпороговые реакции сенсорных систем. Для изучения таких реакций необходимо применять электрофизиологические методы, например, метод ВП, который будет подробно описан в следующих разделах.

## **2. Строение и физиология слуховой системы человека**

Периферический отдел слухового анализатора человека включает в себя три части: наружное ухо (ушная раковина, наружный слуховой проход и барабанная перепонка), среднее ухо (замкнутая барабанная полость с тремя слуховыми косточками: молоточком, наковальней и стремечком, последовательно передающими друг на друга звуковые колебания; двумя мышцами: напрягающей барабанную перепонку и стремечковой, гасящей сильные колебания стремечка; овальным и круглым окнами, закрытыми перепонками и расположенными на границе с внутренним ухом) и внутреннее ухо (перепончатый лабиринт улитки, состоящий из улиткового протока, барабанной лестницы и лестницы преддверия).

В улитковом протоке расположен кортиева орган: на базилярной мембране (на границе с барабанной лестницей) сидят наружные и внутренние волосковые

клетки, ориентированные волосками в полость улиткового протока; между базилярной и рейснеровой мембранами в сторону волосковых клеток свисает текториальная мембрана, которая колеблется при звуковых колебаниях, давит при этом на волоски самых высоких клеток и сдвигает их, открывая тем самым ионные каналы и, следовательно, деполяризуя эти клетки. К базальной части волосковых клеток подходят дендриты клеток спирального ганглия, который представляет собой совокупность скоплений нервных клеток, рассредоточенную по всей внутренней поверхности спирали улитки. Аксоны клеток спирального ганглия в составе сначала кохлеарного, а затем вестибуло-кохлеарного нерва проходят через внутреннее слуховое отверстие и оканчиваются на нейронах кохлеарного комплекса ядер. Центральная часть афферентного волокна, идущего от спирального ганглия, раздваивается: одна его ветвь направляется в дорсальное, а другая – в вентральное кохлеарное ядро на ипсилатеральной стороне [Kandel et al., 2021].

Центральный отдел слухового анализатора представлен рядом билатеральных парных структур ствола, таламуса и коры (Рисунок 1). От ядер кохлеарного комплекса ствола нервные импульсы идут по нескольким путям:

1. специфическому слуховому пути, обеспечивающему обработку слуховой информации:

- вентральному слуховому тракту - от вентрального кохлеарного ядра сигнал через волокна трапециевидного тела в неизменном виде попадает в верхнюю оливу для определения положения источника звука по интерауральной задержке или интерауральной разнице в интенсивности звука, а затем полученная информация через ядро латерального лемниска направляется в нижние холмики

- дорсальному слуховому тракту - в дорсальном кохлеарном ядре происходит первичная обработка информации от улитки и передача результатов этой обработки через ядро латерального лемниска в нижние бугры четверохолмия, минуя верхнюю оливу

2. ретикулярному (неспецифическому) слуховому пути, обеспечивающему активацию всего организма: коллатерали нейронов слуховых ядер оканчиваются на дендритах нейронов ретикулярной формации, далее сигнал распространяется на ядра шва, вегетативные центры и ядра таламуса (ретикулярное и интраламинарные), затем из таламуса по диффузным путям нервные импульсы передаются в кору.

Дорсальный тракт обработки слуховой информации, входящий в состав специфического слухового пути, состоит из следующих структур:

1. дорсальные кохлеарные ядра – совокупности нейронов разнообразной морфологии с несколькими типами реакций на чистые тоны: возбудительной реакцией, которая несколько ослабевает в начале звука и затем продолжается без изменений на протяжении всего звука; коротким ответом на включение звука; ответом с паузой после начала звука, при котором активность нейронов увеличивается не сразу после начала звука, а через некоторое время; прерывистым ответом, проявляющимся в виде коротких всплесков активности нейронов, следующих через равномерные временные интервалы на всём протяжении звучания стимула, и другими. Кроме того, дорсальными кохлеарными ядрами обеспечивается латеральное торможение, способствующее сужению диапазона звуков, возбуждающих каждую нервную клетку [Squire и др., 2012].

2. ядра латерального лемниска – нервные структуры, большинство клеток которых реагируют на начало звукового сигнала, но также могут возбуждаться в ответ и на конец звука [Batra, Fitzpatrick, 2002].

3. нижние холмики четверохолмия – главный центр слухового анализа у низших позвоночных, а у высших позвоночных - структура, в которой переключается большая часть волокон, направляющаяся в таламус и кору. Нейроны нижних холмиков реагируют на звуки определённых частот (благодаря большому количеству тормозных входов, их рецептивные поля значительно меньше рецептивных полей нейронов нижележащих слуховых структур) и длительностей [Kandel и др., 2021]. При этом большая часть

нервных клеток достигает пика своей активности в начале звучания сигнала, а затем происходит их частичная адаптация к звуку, выражающаяся в снижении частоты разряда нейронов [Akimov, Egorova, Ehret, 2017]. Также активность нижних холмиков может изменяться слуховой корой для более быстрой адаптации слуховых структур ствола мозга к шумовому фону [Robinson, Harper, McAlpine, 2016].

Билатеральные ядра латерального лемниска и нижних холмиков четверохолмия соединены между собой комиссурами.

После конвергенции в нижних холмиках, вся слуховая информация передаётся в медиальное коленчатое тело таламуса, который активно участвует в двустороннем обмене информацией слуховой корой. В медиальном коленчатом теле уже можно встретить клетки, селективные к комбинациям двух частот и к задержкам между звуками. На этом уровне обработки также наблюдается пластичность довольно высокого уровня, например, замыкание условных рефлексов на простые звуки.

Первичная слуховая кора получает информацию только от медиального коленчатого тела и отвечает на последовательности звуков и сложные частотно-модулированные звуки. Вторичная и третичная слуховая кора получает информацию от нескольких ядер таламуса и от первичной слуховой коры и реагирует на ещё более сложные звуки и их последовательности [Kandel и др., 2021].

До нижних холмиков слуховые пути отличаются большим числом разветвлений и, следовательно, на этом участке слуховой системы существует большое число альтернативных путей прохождения нервного импульса в зависимости от характеристик звука или состояния самой нервной системы. На уровне нижних холмиков и выше число разветвлений нервных трактов уменьшается, однако с этого этапа обработка нервного сигнала происходит в более крупных структурах, содержащих большое количество нейронов. В таких структурах могут возникать различные паттерны активации клеток или синхронизации их разрядов, например, нейронные ансамбли [Patel и др., 2012].

Следовательно, однозначно определить или предсказать реакцию мозга на тот или иной звуковой стимул на основании анатомического строения слуховой системы не представляется возможным. Знания о структурных особенностях какого-либо участка слуховой системы необходимо дополнять сведениями об особенностях его функционирования и происходящих динамических изменениях при предъявлении звукового стимула.

Основным способом передачи сигналов в нервной системе является электрический импульс. При прохождении нервного электрического импульса на некотором расстоянии от его источника детектируются изменения в электрическом поле, которые как правило регистрируются в виде разности потенциалов. Электрофизиологические методы исследования позволяют записывать и анализировать разность потенциалов, возникающую при прохождении нервного импульса. Электрофизиологические методы фиксируют наиболее быстрые нервные процессы, что особенно важно в изучении работы слуховой системы, воспринимающей звуки частотой до 16 000 Гц.

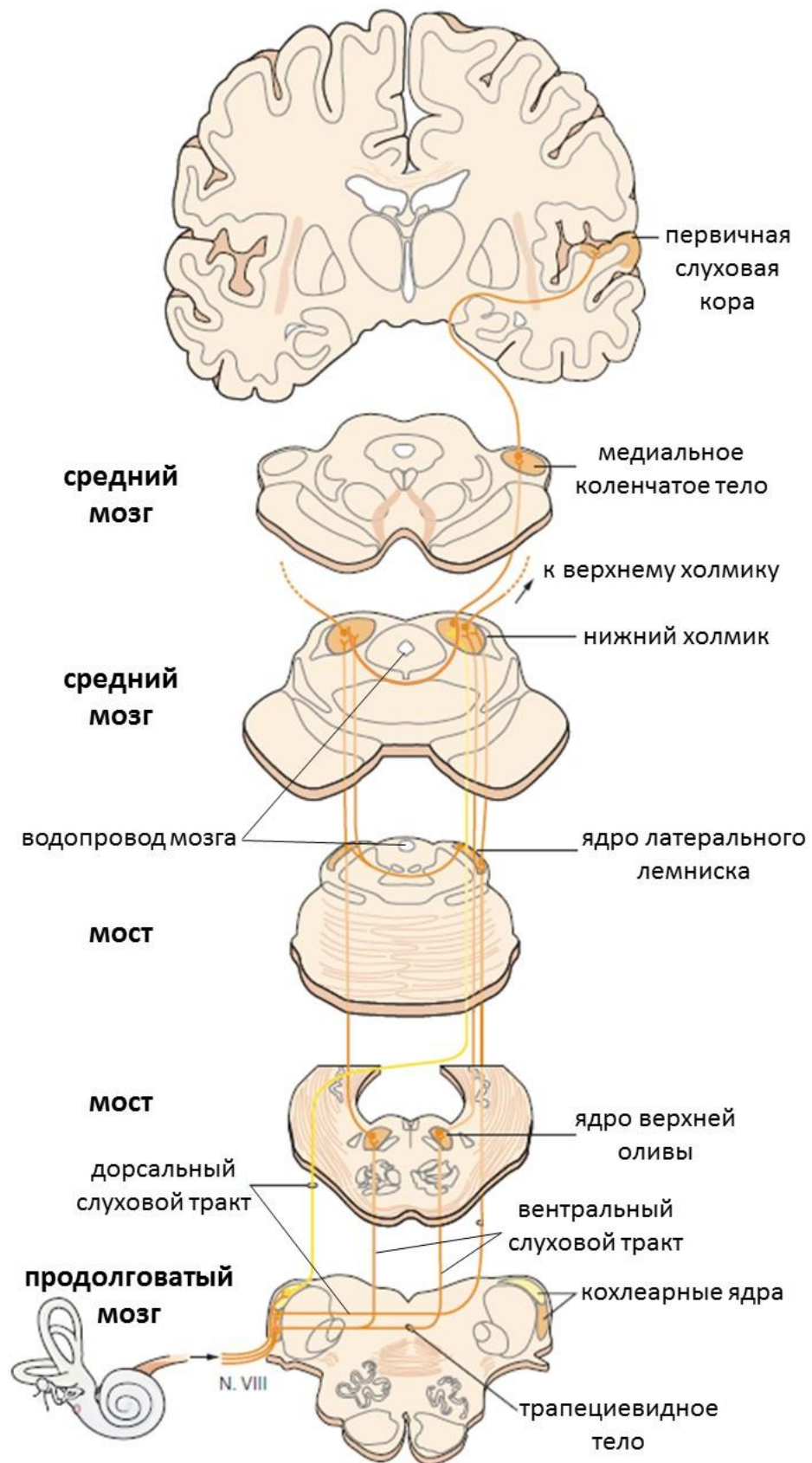


Рисунок 1. Центральный отдел слухового анализатора [Kandel и др., 2021].

### 3. Строение и физиология нижних холмиков

Изучение морфологии дендритов нервных клеток нижних холмиков четверохолмия животных, а также прослеживание аксональных путей этих нейронов позволили разделить каждый нижний холмик на две главные части: центральное ядро и кору, которую иногда разделяют на дорсальную кору и латеральную кору [Oliver, Morest, 1984].

Центральное ядро получает в основном восходящие сенсорные входы из ствола головного мозга [Cant, Venson, 2006]. Кора же нижнего холмика получает не только восходящие афферентные входы, но и нисходящие проекции из слуховой коры больших полушарий, а также проекции из центрального ядра собственного нижнего холмика [Winer и др., 1998]. Центральное ядро и кора нижнего холмика имеют сходные функции обработки слуховой информации, однако клетки оболочки, как правило, отвечают на более широкий диапазон звуков, чем клетки центрального ядра [Syka и др., 2000]. Кроме того, в нейронах коры нижнего холмика чаще возникает адаптация к специфическому стимулу, а прямая электрическая стимуляция этих клеток вызывает врождённые оборонительные реакции на звуки, что указывает на связь коры нижнего холмика с другими нервными центрами ствола [Shen, Zhao, Hong, 2015; Xiong и др., 2015].

Адаптация к специфическому стимулу является одной из форм кратковременной пластичности и представляет собой привыкание нейронов к часто повторяющимся стимулам, выражающееся в снижении нейронного ответа [Duque и др., 2016; Duque, Malmierca, Caspary, 2014]. Через некоторое время после адаптации нейронов к специфическим стимулам, суммарный ответ от всей нервной структуры на повторяющиеся звуки одинаковой частоты сильно уменьшается или исчезает, однако вся структура быстро восстанавливает свою активность при смене частоты звукового стимула. Этот феномен служит физиологической базой для детектирования новых стимулов.

Вокализации, издаваемые другими видами, или предупреждающие звуки особей своего вида вызывают врождённые оборонительные реакции, такие как замирание, бегство и борьба [Litvin, Blanchard, Blanchard, 2007]. Эти врожденные программы поведения сформировались в результате естественного отбора и закреплены на генетическом уровне. Биологически незначимые звуковые стимулы могут вызвать такие инстинктивные защитные реакции только после превращения их в условные стимулы путём многократного сочетания с безусловным раздражителем, вызывающим врождённую оборонительную реакцию.

Тем не менее, основная обработка звуковой информации всё же осуществляется в центральном ядре нижнего холмика. Его, в свою очередь, делят на центральную, латеральную и вентролатеральную части [Oliver, Morest, 1984]. Клетки центрального ядра нижнего холмика млекопитающих выделяют частотно-модулированные звуки и сложные временные паттерны звуков. Одни нейроны показывают ответы на начало (мгновенные или отставленные по времени) и конец звукового сигнала или сохраняют свою активность в течение всей длительности звука вне зависимости от его высоты [Kasai, Ono, Ohmori, 2012], а другие нейроны генерируют потенциалы действия в ответ на звуки определённой частоты, формируя при этом тонотопическую карту – упорядоченное соответствие между различными областями центрального ядра нижнего холмика и звуковыми частотами [Stiebler, Ehret, 1985].

Регистрация нейронной активности в центральном ядре нижнего холмика мыши показала реакцию на начало звукового сигнала вне зависимости от его частоты или комбинации частот [Akimov, Egorova, Ehret, 2017]. Эта реакция достигает своего пика примерно на двадцатой миллисекунде звучания сигнала.

Большой вклад в генерацию ответа на конец звукового сигнала в нижних холмиках вносят нижележащие слуховые стволые структуры. Во-первых, нейронная реакция на конец звука, регистрируемая непосредственно из нижних холмиков летучей мыши, не изменялась при локальной блокаде тормозных механизмов нижних холмиков [Vater и др., 1992]. Во-вторых, латентность ответа



нижних холмиков на конец звукового сигнала на 9 и более мс превышает латентности ответов на конец звукового сигнала комплекса ядер верхней оливы и кохлеарного комплекса ядер [Dehmel и др., 2002]. Наконец, микроэлектродная регистрация активности нейронов дорсального кохлеарного ядра кошек показала наличие ответов на конец звукового сигнала в тех клетках, которые контрлатерально проецируются в нижние холмики [Shofner, Young, 1985].

Однако около 18% нейронов центрального ядра нижних холмиков сами генерируют потенциалы действия в ответ на конец звука [Kasai, Ono, Ohmori, 2012]. Это три морфологически разные группы нервных клеток: биполярные нейроны с дисковидной сомой, мультиполярные звёздчатые нейроны с радиально расположенными дендритами и нейроны пирамидной формы. Все перечисленные группы нейронов генерируют ответы на конец звука во время фазы постингибиторного облегчения. Постингибиторное облегчение является временным окном, образующимся после прекращения тормозного влияния латерального лемниска и комплекса ядер верхней оливы [Casseday, Ehrlich, Covey, 1994].

Кроме того, при презентации сложных стимулов, состоящих из звуков нескольких частот, происходит суммация ингибирования в латеральном лемниске и верхней оливе, которая через цепочку нейронных связей вызывает дополнительные пачки нервных импульсов в ответ на конец сложного звука в нижних холмиках [Sanchez, Gans, Wenstrup, 2008]. Такое усиление реакции может иметь важное значение в рефлекторных ответах на специфические видовые вокализации или другие сложные звуковые сигналы, поступающие из окружающей среды.

В научной литературе также встречаются исследования нейронной активности нижних холмиков, показывающие чувствительность отдельных нервных клеток к звукам определённой длительности. Эти работы нацелены на выявление явления кодирования жизненно важных звуковых паттернов в слуховых структурах ствола мозга. Так, у летучих мышей, охотящихся при помощи эхолокации, различные длительности ультразвуковых сигналов нужны

для разных стадий охоты [Griffin, 1958]. Например, ультразвуки длительностью 20 и более мс служат для поиска жертвы, а ультразвуки до 2 мс используются в погоне за потенциальной добычей.

Впервые селективность нейронного ответа по отношению к длительностям звуковых сигналов была найдена в среднем мозге лягушек [Potter, 1965]. Однако только в результате регистрации нейронной активности нижних холмиков летучих мышей было показано, что в основе механизма этого феномена лежит постингибиторное облегчение [Casseday, Ehrlich, Covey, 1994]. Животным предъявляли ряд звуков частотой 23 000 – 64 000 Гц разных длительностей, в ответ на большинство из которых нейроны нижнего двухолмия отвечали одним или несколькими несистематическими спайками. Напротив, при предъявлении характеристической для данного нейрона длительности звукового стимула он демонстрировал пачку потенциалов действия. Под характеристической длительностью имеется в виду та длительность звукового стимула, в ответ на которую активируется данный нейрон [Бибиков, Григорьев, 2007]. Далее регистрируемые нервные клетки подвергли влиянию антагонистов двух основных тормозных нейромедиаторов. В качестве антагониста гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) использовали бикикулин, а в качестве антагониста глицина – стрихнин. В результате активность 16 из 21 нейрона была изменена. Они продолжали показывать повышенную активность в ответ на звучание стимула характеристической длительности, однако количество спайков в этом ответе значительно сократилось.

Пролить свет на определение частоты звука нижним двухолмием удалось благодаря микроэлектродной регистрации биопотенциалов непосредственно от разных областей нижних холмиков домовой мыши с последующим гистологическим анализом этой нервной структуры [Stiebler, Ehret, 1985]. Представители отряда грызунов, к которому принадлежит и домовая мышь, имеют довольно широкий частотный диапазон слышимости. Например, при уровне громкости в 60 Дб иглистая мышь способна распознавать звуки частотой от 2 300 до 71 000 Гц, а листоухий хомячок Дарвина – от 1 550 до 73 500 Гц

[Heffner, Kooy, Heffner, 2001]. То есть частотные диапазоны этих видов, открытые путём выработки оборонительных реакций животных на тоны соответствующих частот, составляют 68 700 и 71 950 Гц соответственно, поэтому млекопитающие из отряда грызунов, и домовая мышь, в частности, являются хорошим объектом для сопоставления определённых звуковых частот и участков нервного субстрата, их воспринимающих. При отведении биопотенциалов непосредственно от нервной ткани можно, варьируя шаг подачи звуковых частот, добиться оптимального ответа от определённой области нижнего двухолмия. Для сравнения, частотный диапазон слышимости человека составляет 15 980 Гц, что более чем в 4 раза меньше частотного диапазона слышимости мыши.

При предъявлении характеристической для данной области нижнего холмика звуковой частоты (то есть той частоты, в ответ на которую активируется данная область) значительно увеличивается количество спайков, производимых окружающими электрод нервными клетками, по сравнению с контрольными регистрациями электрофизиологической активности в данной области. В результате таких измерений в 108 точках постановки микроэлектродов и с 799 уровнями по глубине их внедрения в ткань нижних холмиков была составлена топографическая карта распределения областей, кодирующих звуки различных частот [Stiebler, Ehret, 1985]. Кроме того, были отмечены некоторые общие закономерности. Во-первых, наименьшая из характеристических звуковых частот составляла 2 300 Гц, а наибольшая – 68 500 Гц, следовательно, нейроны нижнего двухолмия отвечают практически на весь частотный диапазон. Во-вторых, присутствовала некоторая неоднородность реагирования центрального ядра и коры нижних холмиков на характеристические частоты. К примеру, при переходе микроэлектрода из латеральной коры в центральное ядро нижнего холмика в более чем половине случаев наблюдалось нарушение тренда расположения характеристических частот. При приближении к границе между латеральной корой и центральным ядром нижнего холмика значения характеристических частот сначала

увеличивались, а после пересечения этой границы резко падали, начиная снова расти по мере продвижения электрода по ткани центрального ядра. В-третьих, характеристические частоты увеличивались в дорсо-вентральном и каудо-ростральном направлениях, причём в наиболее медиальной части центрального ядра, где сосредоточены клетки, отвечающие на наиболее высокие из слышимых частот, наблюдалась к тому же и наибольшая плотность характеристических частот. В данной области нижнего двухолмия значение характеристической частоты могло вырасти на 20 000 Гц при продвижении микроэлектрода на расстояние до 0,3 мм. В-четвёртых, на одну и ту же характеристическую частоту стимула могут реагировать сразу несколько участков нервной ткани внутри нижних холмиков.

При сравнении объёмов нервной ткани нижнего холмика, отвечающей на звуки определённой частоты, и протяженности соответствующих участков базилярной мембраны, на которой располагаются воспринимающие звуки этих частот волосковые клетки, выяснилось, что количество нейронов, активирующихся в ответ на находящиеся на обоих краях диапазона слышимости частоты, в нижних холмиках меньше, чем в улитке [Merzenich, Reid, 1974; Stiebler, Ehret, 1985]. Напротив, доля объёма нервной ткани нижнего двухолмия, реагирующей на звуковые частоты, которые находятся в середине диапазона, больше соответствующей доли протяженности базилярной мембраны, на которой располагаются воспринимающие звуки этих частот волосковые клетки.

Помимо длительности и частоты слуховая система млекопитающих способна выделять различные по громкости и фазе звуковые стимулы [Peterson, Heil, 2019]. Последние две характеристики тесно связаны с распознаванием положения источника звука в пространстве, что осложняет их исследование. Кроме того, интенсивность звука кодируется не только частотой спайков, но и количеством активированных слуховых волокон. Активация одного нервного волокна кодирует узкий динамический диапазон, а кодирование всего диапазона громкостей осуществляется за счёт разных порогов активации нервных волокон, кодирующих звуки одной частоты [Huet и др., 2016].

Работы, посвящённые реакции нейронов нижних холмиков на различную интенсивность звукового сигнала, зачастую являются побочным продуктом исследований восприятия звуковых частот данной нервной структурой. Так, оказалось, что при предъявлении анестезированным крысам стимульных последовательностей, содержащих частые и редкие звуки, адаптация 120-ти нейронов нижних холмиков к специфическим звукам (привыкание к часто повторяющимся звукам, проявляющееся в ослаблении нейронного ответа) и, следовательно, относительно более сильный ответ на редкие стимулы возникали только в случае различия звуков по частотам, но не по интенсивностям [Duque и др., 2016]. В другом исследовании при записи активности 64-х нейронов центрального ядра нижнего холмика не было выявлено зависимости между частотой разряда нервных клеток и уровнем громкости подаваемых сигналов [Ehret, Merzenich, 1988]. Каждый нейрон повышал частоту своего разряда в ответ на звуки не одной, а нескольких громкостей.

Из этого вытекает, что нижние холмики, где сходятся все слуховые афференты, не способны различать несовпадающие по громкости звуки. Однако в таком случае возникает вопрос, почему на уровне нижних холмиков не оценивается интенсивность звуковых стимулов. Возможно, нервные волокна с разными порогами восприятия громкости звуков, несущие информацию о разных частях диапазона звуковой интенсивности, приходят в нижние холмики в менее упорядоченном виде, чем волокна, ответственные за передачу информации о частотной составляющей звукового сигнала. На томотопических картах нижнего двуххолмия видно, что, несмотря на почти линейную зависимость реагирования на характеристические частоты по мере продвижения микроэлектрода вглубь этой структуры, существует несколько участков, реагирующих на одну и ту же характеристическую частоту [Stiebler, Ehret, 1985]. В той же работе учёные отметили, что пороги восприятия интенсивности звуков наименьшие в центральном ядре и медиальной части коры нижних холмиков (преимущественно дорсальная кора), а наибольшие – в латеральной коре. Таким образом, наиболее вероятно, что громкости звуков воспринимаются нижними

холмиками, а характеристические интенсивности их нейронов (то есть те интенсивности звука, в ответ на которые активируются данные нейроны) уменьшаются в латеро-медиальном направлении, переходя от одного участка, имеющего определённую характеристическую частоту, к другому, реагирующему на ту же частоту звука.

Фаза звукового колебания в слуховом нерве кодируется последовательностью нервных импульсов, привязанных к одной из полуволн звукового колебания [Peterson, Neil, 2019]. Такой тип кодирования работает только до некоторой предельной частоты звука, которая различается у разных видов животных. В результате регистрации активности нейронов нижних холмиков морских свинок 68% участвующих в исследовании нервных клеток продемонстрировали совпадение по времени нервных импульсов с определённой полуволной звукового колебания. Феномен совпадения активности нейронов нижнего двухолмия с фазой звука был зафиксирован для звуковых колебаний частотой 80 – 1 034 Гц. Большинство нервных клеток, кодирующих фазу звукового колебания, находилось в центральном ядре нижнего холмика, однако единичные нейроны с такими свойствами встречались и в коре нижнего холмика.

Таким образом, нижние холмики являются не только нервным центром, куда приходят все афферентные слуховые волокна, но и значимым промежуточным центром обработки слуховой информации. Здесь реализуется нейронная пластичность в виде адаптации к специфическим стимулам, а также от этой сенсорной структуры поступает информация в двигательные центры ствола для реализации некоторых врождённых программ поведения в ответ на определённые звуковые стимулы.

Кроме описанных выше характеристик нейроны нижнего двухолмия обладают дирекциональной чувствительностью, то есть реагируют на смену положения источника звука [Hu, Dan, 2022]. Также у некоторых птиц в нижнем двухолмии обнаружены нейроны, активирующиеся на изменение топографического представления слухового пространства. У млекопитающих

такие нейроны обнаружены в верхнем двухолмии, куда вместе со зрительными волокнами, ответвляющимися от зрительного тракта, приходит часть слуховых волокон из нижних холмиков [Stitt и др., 2015].

Суммируя все перечисленные выше факты, можно сказать, что благодаря инвазивной регистрации электрофизиологической активности разных участков мозга животных, удалось понять механизм передачи звуковых сигналов из внутреннего уха в кору больших полушарий, а также основные этапы обработки этих сигналов в слуховых структурах ствола мозга. Однако вопрос о возможности переноса этих результатов на человека остаётся открытым. В то же время до сих пор остаётся неясным, какие отделы мозга в процессе эволюции обеспечили способность восприятия речи и музыки. Большая часть исследований слуховой системы человека ограничена неинвазивной регистрацией слуховых ВП со скальпа, что значительно усложняет исследование активности глубинных слуховых структур мозга человека.

#### **4. Метод ВП и его роль в исследованиях слуховой системы человека**

В основе метода ВП лежит регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отражающая суммарную электрическую активность мозга. Наибольшей популярностью среди теорий, объясняющих происхождение потенциалов ЭЭГ, пользуется дендритная теория. Согласно работам её сторонников, регистрируемый на поверхности коры отрицательный потенциал отражает постсинаптическую деполяризацию дендритов нервных клеток, а положительный потенциал – их гиперполяризацию [Егорова, 1973].

ВП отражает совокупную дендритную активность каких-либо структур центральной нервной системы, которая возникает в ответ на стимуляцию периферических отделов сенсорных систем (экзогенный ВП) или в связи с некоторыми событиями в мозге (эндогенный ВП). Главной сложностью регистрации ВП является то, что одиночные ответы на единичные стимулы представляют собой низкоамплитудные колебания, скрытые более высокими по

амплитуде колебаниями спонтанной электрической активности мозга. Для выделения ВП из спонтанной активности была предложена методика синхронного накопления и усреднения: участки электрической активности, фиксированной длительности, следующие за подачей стимула, последовательно суммируются. При этом колебания вызванного потенциала, возникающие синхронно со стимулом, накапливаются синфазно и дают прирост амплитуды. Спонтанная же активность суммируется несинхронно, при этом положительные и отрицательные ее фазы складываются в случайных сочетаниях, в результате чего прироста амплитуды не происходит. Начало анализируемых отрезков должно совпадать во времени с моментом подачи стимула. Таким образом, в основе метода регистрации ВП лежит принцип строгой связанности во времени стимула и реакции нервной системы на него [Авдеев и др., 2019].

Для регистрации ВП электроды, дифференциальный предусилитель, усилитель с фильтрами, аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) и регистрирующее устройство последовательно соединяют электрической цепью [Александров и др., 2020].

Дифференциальный предусилитель одновременно преобразует слабый электрический сигнал со скальпа в более мощный, амплитуды которого будет достаточно для работы фильтров, и вычитает сигнал от референтного электрода из сигнала от регистрирующих электродов.

За предусилителем в электрической цепи стоит фильтр верхних частот (ФВЧ), пропускающий сигнал с частотой выше значения фильтра и уменьшающий амплитуду сигнала с частотой ниже значения фильтра. Степень подавления сигнала зависит от конкретного типа фильтра. При регистрации ВП значение этого фильтра обычно стараются сделать таким, чтобы интересующие колебания оставались неизменными, а амплитуда спонтанных, более низкочастотных колебаний была максимально уменьшена. С одной стороны, это упрощает анализ ВП и делает пики более чёткими, а с другой – повышает вероятность пропустить часть информации. Например, при записи АСВП зачастую применяется ФВЧ 100 Гц, не позволяющий увидеть, что все



компоненты АСВП располагаются на восходящем склоне более медленного колебания потенциала [Hashimoto и др., 1981].

Далее в электрической цепи следует собственно усилитель, который увеличивает амплитуду оставшейся части сигнала. Расположение усилителя между фильтрами верхних и нижних частот имеет важное значение. Как правило, на ЭЭГ сигналы с низкой частотой имеют большую амплитуду, чем сигналы с высокой частотой, поэтому эффективней сначала немного увеличить сигнал при помощи предусилителя, потом уменьшить амплитуду неинтересующих низкочастотных колебаний ФВЧ, а затем увеличить амплитуду оставшейся части сигнала при помощи усилителя до необходимого уровня.

После собственно усилителя по ходу следования электрической цепи располагается фильтр нижних частот (ФНЧ). По аналогии с ФВЧ он пропускает сигнал с частотой ниже значения фильтра и уменьшает амплитуду сигнала с частотой выше значения фильтра. В процессе регистрации экзогенных ВП ФНЧ как правило оставляют открытым. Это делают для того, чтобы зафиксировать наиболее коротколатентные и, следовательно, высокочастотные компоненты, отражающие работу чувствительных нервов или первичных сенсорных центров ствола мозга или таламуса. Миограмма или другие высокочастотные артефакты в этом случае убираются благодаря большому числу усреднений. Для эндогенных же ВП, наоборот, стремятся как можно сильнее занизить значение этого фильтра, чтобы высокочастотные колебания не наслаивались на когнитивные компоненты, делая их менее чёткими. При регистрации эндогенных ВП нецелесообразно использовать большое число усреднений, так как при долгой стимуляции происходит привыкание и утомление, и амплитуда ожидаемых компонентов начинает снижаться [Гнездицкий, 1997].

АЦП и его характеристики также очень важны при записи ВП. АЦП – электронное устройство, преобразующее непрерывный электрический сигнал в дискретный, снимая определённое количество измерений потенциала в секунду. От числа таких измерений, или от частоты дискретизации, зависит максимальная частота регистрируемых колебаний. Самая высокочастотная гармоника, которую

можно выделить из записи – частота Найквиста – имеет частоту, в 2 раза меньшую, чем частота дискретизации сигнала [Кулаичев, 2015].

Наконец, регистрирующее устройство собирает полученную и обработанную на всех этапах электрической цепи информацию, усредняет и выделяет ВП, а также анализирует полученные данные.

ВП, как правило, классифицируют по:

1. типам подаваемых стимулов (эндогенные и экзогенные)
2. модальности подаваемых стимулов (слуховые, зрительные, соматосенсорные, обонятельные и др.)
3. условиям выделения ВП (коротколатентные и длиннолатентные)

Среди компонентов ВП выделяют потенциалы ближнего и дальнего поля. Потенциалы ближнего поля регистрируются в непосредственной близости от генерирующей их структуры. Источники потенциалов дальнего поля, напротив, находятся на значительном отдалении от места их регистрации. Потенциалы дальнего поля могут быть получены только при изменении ориентации электрического импульса или при резком изменении свойств и конфигурации проводящей среды.

Электрические ответы ствола мозга на звуковые стимулы являются коротколатентными потенциалами дальнего поля. Эти компоненты хорошо визуализируются на слуховых скальповых ВП по причине того, что волокна центральной слуховой системы сильно ветвятся и имеют много комиссур, связывающих билатеральные нервные структуры (Рисунок 1). Следовательно, электрический импульс при прохождении специфического слухового пути часто меняет свою ориентацию.

АСВП регистрируются со скальпа и отражают функционирование слуховых структур ствола мозга, а также слухового нерва. Компоненты АСВП имеют латентности до 10 мс. Для получения этих компонентов необходимы большое число усреднений и очень высокая частота дискретизации сигнала. Однако несмотря на технически непростой процесс записи, АСВП востребованы в клинической практике благодаря малой вариабельности и чрезвычайным

стабильности и воспроизводимости [Гнездицкий, 1997]. Метод АСВП используется в качестве диагностики состояния слуховых структур ствола и слухового нерва, а также для выявления нейродегенеративных заболеваний [Peñalosa, Valdivia, Poblano, 2020].

В качестве стимула для АСВП чаще всего применяют моноуральные прямоугольные щелчки длительностью до 1-0,1 мс с частотой подачи 5-200 стимулов в секунду (оптимальная частота, при которой не происходит искажение компонентов АСВП, 8-12 стимулов в секунду) и в количестве 1500-2000. Для сопоставления данных, полученных в разных исследованиях, как правило, в качестве общего референтного электрода используют Cz, а в качестве активных – электроды, расположенные на мочках ушей или на мастоидальных отростках, заземляющий электрод - Fpz. При такой установке электродов регистрируются 5 позитивных пиков, то есть их полярность получается обратной полярности пиков стандартных ВП. Значение ФВЧ выставляется на уровне 10-30 Гц, а ФНЧ – на уровне 2000-3000 Гц [Гнездицкий, 1997].

Щелчок может генерироваться либо за счёт кратковременного втягивания мембраны наушника и, соответственно, движения барабанной перепонки наружу за счёт создающегося отрицательного давления, либо за счёт быстрого и сильного толчка мембраны по направлению к барабанной перепонке. В обоих случаях отсутствует колебательное движение частиц упругой среды, то есть нет звука как такового. Вместо звука – ударная волна воздуха, которая генерирует затухающие колебания барабанной перепонки. Первые несколько колебаний имеют большую амплитуду и частоту от 500 Гц.

Поскольку каждая из областей кортиевого органа возбуждается в ответ на звук строго определённой характеристической частоты, то информация о частоте звука передаётся по разным волокнам слухового нерва. Однако в ответ на колебания характеристической частоты волокно генерирует спайки только в случае пороговой интенсивности сигнала. При повышении громкости звука диапазон частот, на которые реагирует данное слуховое волокно, расширяется [Evans, 1972].

Громкость же звукового сигнала отражается в интенсивности возбуждения слуховых волокон и в количестве активированных слуховых волокон, имеющих одинаковую характеристическую частоту. Каждое слуховое волокно определённой характеристической частоты кодирует сравнительно узкий диапазон громкости, но разные волокна имеют разные пороги активации, следовательно, при насыщении низкопороговых волокон активируются высокопороговые. Таким образом слуховой системой человека покрывается весь диапазон интенсивности звука [Squire и др., 2012].

Получается, что после прямоугольного щелчка из-за отсутствия восходящего фронта, способствующего постепенному вовлечению слуховых волокон одной характеристической частоты и с разными порогами активации, возбуждается большая часть слуховых волокон в независимости от их частотных и амплитудных характеристик. Это способствует прохождению мощного тока не только через слуховой нерв, но и через все слуховые волокна центральной нервной системы, однако такого рода стимулы вряд ли можно считать физиологически адекватными. Их можно сравнить с механическим воздействием на глазное яблоко, приводящим к появлению фосфенов – коротких вспышек света, видимых без воздействия света на сетчатку. Фосфены также являются результатом возбуждения большого числа волокон зрительного нерва, однако никакой зрительной информации они не несут.

Сначала прямоугольные звуковые щелчки активируют оба центральных слуховых пути. Ретикулярный слуховой путь быстро (в течении первых нескольких стимулов) обеспечивает активацию всего организма, а затем в его волокнах происходит насыщение. Основная часть нервных импульсов начинает проходить по специфическому слуховому пути. Из-за одновременной активации большого числа нервных волокон компоненты АСВП, записанных со скальпа, становятся видимыми при суммации и усреднении достаточно большого количества ответов - 1500-2000.

На АСВП в норме выделяют компоненты I, II, III, IV, V, VI и VII (Рисунок 2). Пики I-V отличаются наибольшей стабильностью всех компонентов, в то

время как компоненты VI и VII выделяются не при всех условиях регистрации и не всеми авторами [Chiappa, Gladstone, Young, 1979; Hughes, Helgason, Wilbur, 1988; Rowe, 1978]. Латентности компонентов I-VI и разницы между этими латентностями представлены в таблице 1 [Picton и др., 1974]. Как правило, чем меньше латентность компонента, тем больше его частота и меньше амплитуда, однако пик V является самым высокоамплитудным и стабильным среди всех компонентов АСВП [Jewett, Williston, 1971]. Наиболее чёткой визуализации этого пика среди всех других компонентов АСВП также способствует его положение на вершине гораздо более низкочастотной и высокоамплитудной волны [Hashimoto и др., 1981; Picton и др., 1974].

Согласно классической теории генерации компонентов АСВП у человека, компонент I показывает сохранность проведения по слуховому нерву; компонент II – в кохлеарных ядрах продолговатого мозга; компонент III – в комплексе ядер верхней оливы моста мозга; компонент IV – по волокнам и ядрам латерального лемниска, которые также размещаются в мосте; компонент V – в нижних холмиках, входящих в состав среднего мозга, компонент VI – в медиальном коленчатом теле таламуса, компонент VII – в слуховой радиации внутренней капсулы, которая состоит из аксонов клеток медиального коленчатого тела таламуса, направляющихся в первичную слуховую кору [Dorfman, 1983].

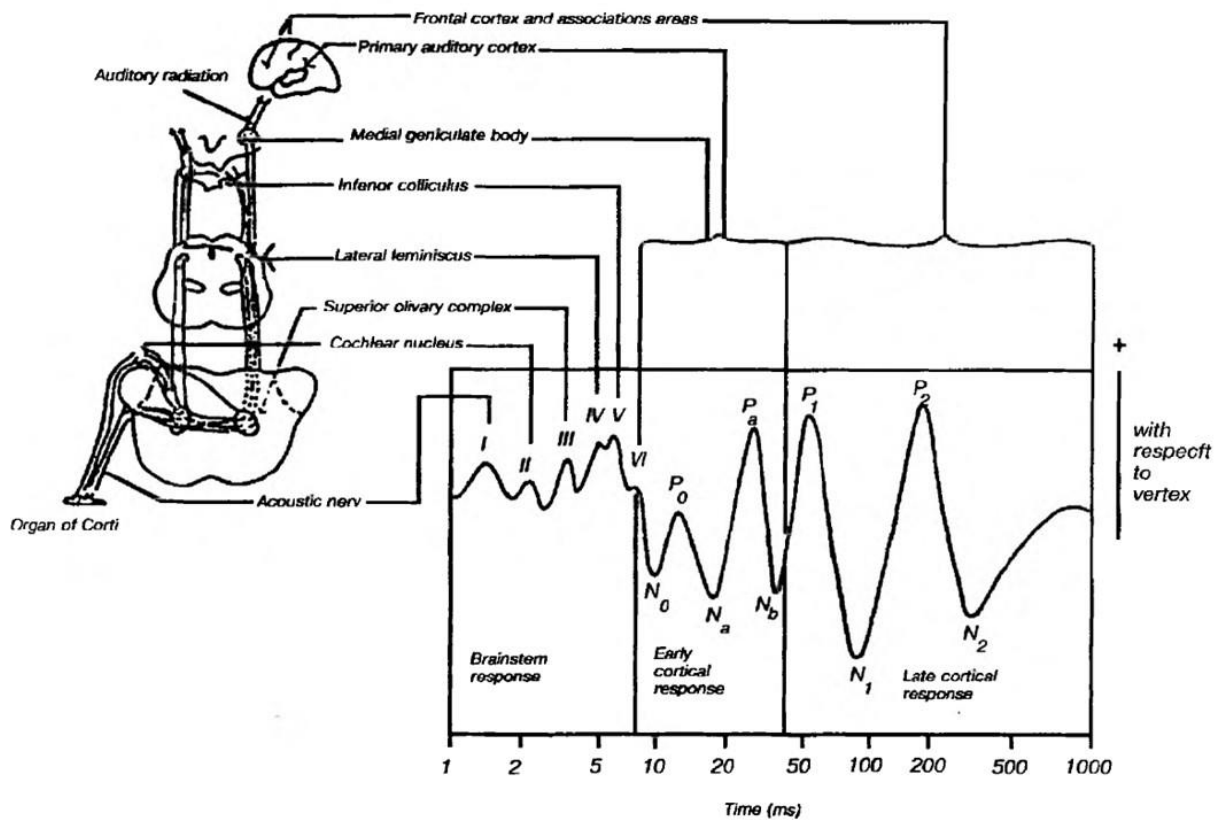


Рисунок 2. Соотношение компонентов АСВП, среднелатентных акустических и длиннолатентных слуховых ВП, а также источники их генерации согласно классической теории [Гнездицкий, 1997].

Таблица 1. Латентности компонентов I-VI АСВП и разницы между этими латентностями [Picton и др., 1974].

Разница между латентностями	и латентностями компонентов, мс					
	I	II	III	IV	V	VI
начала щелчка	1,5	2,6	3,8	5,0	5,8	7,4
компонента I	-	1,1	2,3	3,5	4,3	5,9
компонента II	1,1	-	1,2	2,4	3,2	4,8
компонента III	2,3	1,2	-	1,2	2	3,6
компонента IV	3,5	2,4	1,2	-	0,8	2,4
компонента V	4,3	3,2	2	0,8	-	1,6
компонента VI	5,9	4,8	3,6	2,4	1,6	-

После публикации работ по классической теории генерации компонентов АСВП появилось множество статей, содержащих опровержения или критику в

её адрес, поэтому теория претерпела ряд изменений. Наиболее очевидной поправкой к классической теории генерации компонентов АСВП у человека можно назвать положение о том, что источником генерации пиков I и II является слуховой нерв [Hall, 1992; Hashimoto и др., 1981; Møller и др., 1981; Møller, Jannetta, Sekhar, 1988]. Слуховой нерв способен генерировать сразу два компонента из-за большой длины: считается, что пик I генерируется в более дистальной части слухового нерва, а пик II – в более проксимальной его части, отражая переход слухового нерва из внутреннего уха в ствол мозга [Schomer, Lopes Da Silva, 2011]. Следовательно, наиболее вероятным кандидатом на генерацию компонента III становится комплекс кохлеарных ядер продолговатого мозга [Moller, Jannetta, 1983]. Данные математических дипольных моделей свидетельствуют о трёх возможных центрах генерации этого компонента: вентральном кохлеарном ядре, волокнах трапецевидного тела и комплексе ядер верхней оливы [Schomer, Lopes Da Silva, 2011]. Результаты экспериментов на животных подтвердили роль латерального лемниска в качестве источника пика IV [Schomer, Lopes Da Silva, 2011]. Затем появляется ряд научных работ, опровергающих факт генерации компонента V структурами среднего мозга [Hall, 1992; Møller, Jannetta, 1982]. Новым источником данного пика становятся, как и для пика IV, волокна или ядра латерального лемниска [Møller, Jannetta, 1982; Schomer, Lopes Da Silva, 2011]. Большинство вышеописанных данных было получено в результате интракраниальных записей АСВП у пациентов, которым в ходе различных нейрохирургических операций накладывались электроды на поверхность слухового нерва и различных отделов ствола мозга соответственно.

Положение источников генерации компонентов VI и VII АСВП оказалось гораздо более неоднозначным и дискуссионным, чем положение источников генерации предыдущих пяти пиков.

С одной стороны, существуют научные исследования, описывающие искажение компонента VI у пациента с повреждением таламуса [Stockard, Rossiter, 1977]. Однако малая стабильность этого пика даже у здоровых

добровольцев ставит под сомнение полученные у пациента с повреждением таламуса данные. Кроме того, в другой работе показано наличие стабильного и хорошо визуализируемого компонента VI, записанного у пациента с электродом, имплантированным в медиальное коленчатое тело таламуса [Hashimoto и др., 1981]. Тем не менее, амплитуда этого пика сильно уменьшалась при малых сдвигах электрода от точки оптимальной визуализации пика VI, что указывает на большую вероятность совпадения этой точки с местом прохождения афферентных волокон, идущих из ствола мозга в таламус.

С другой стороны, при помощи интракраниальной регистрации электродами, по клиническим показаниям погружёнными в Сильвиеву борозду коры больших полушарий пациентов, регистрировались первичные корковые компоненты слуховых ВП [Celesia, 1976; Lee и др., 1984; Liegeois-Chauvel, Musolino, Chauvel, 1991]. Первичные корковые компоненты слуховых ВП отражают приход афферентного потока в первичную слуховую кору. Они не видны на АСВП, зарегистрированных со скальпа, и не имеют аналогов среди их компонентов [Picton и др., 1974]. Из данных, полученных в исследованиях первичных корковых компонентов слуховых ВП, видно, что разница во времени между компонентом VI АСВП и первым первичным корковым компонентом (P1) составляет 9 мс, а между компонентом VII АСВП и первым первичным корковым компонентом (P1) - 7 мс.

Из работ, проведённых на животных, известно, что величина синаптической задержки в слуховых структурах ствола мозга животных составляет порядка 0,4 мс [Langner, 1983]. В таком случае, на передачу сигнала в синапсе между клетками медиального коленчатого тела и первичной слуховой коры тратится около 0,4 мс. Принимая во внимание данные вышеописанных литературных источников, получается, что генерация возбуждающих постсинаптических потенциалов в клетках первичной слуховой коры и проведение нервного импульса по аксонам таламических клеток занимает соответственно 8,6 мс, из которых не менее 7 мс сигнал идёт по слуховой радиации внутренней капсулы. Зарегистрированное время таламокортикального



проведения для соматосенсорной системы примерно равно 2 мс, хотя соматосенсорная кора находится на большем расстоянии от таламуса, чем первичная слуховая кора [Desmedt, Cheron, 1980]. Суммируя все указанные факты, нельзя сделать однозначного вывода о том, что компонент VI АСВП генерируется в таламусе. Гораздо более вероятно, что этот пик генерируется в более каудальной структуре, расположенной в стволе мозга. Поскольку в вышеупомянутых научных работах показаны результаты, позволяющие определить волокна или ядра латерального лемниска в качестве источников генерации компонента V, то логично выдвинуть гипотезу о генерации компонента VI в нижних холмиках среднего мозга, как следующего после латерального лемниска звена в специфическом слуховом пути человека.

К коротколатентным потенциалам дальнего поля можно также отнести и FFR, которые подобно АСВП регистрируются со скальпа и отражают функционирование слуховых структур ствола мозга. Однако в отличие от АСВП FFR записываются в ответ на сложные звуки, такие, как лексические стимулы, и, следовательно, дают представление об обработке средним мозгом ключевых акустических характеристик в различных временных масштабах [Kraus, White-Schwoch, 2015]. Пики появляются на FFR в ответ на изменение любой характеристики стимулов, поэтому FFR представляют собой ряд следующих друг за другом высокочастотных компонентов. Эти компоненты настолько точно отражают структуру предъявляемого стимула, что при воспроизведении FFR при помощи проигрывателя воспроизводится подаваемый стимул [Galbraith и др., 1995].

Интерес к данному потенциалу появился в последнее время, поскольку он отражает активность глубинных структур, но для его регистрации используются неинвазивные методы. Особый интерес данный потенциал приобретает в связи с исследованиями, направленными на выявления нарушения восприятия речи у пациентов с сохранными слуховыми путями. И хотя до настоящего времени нормативной базы данного потенциала не существует, появляются отдельные исследования, которые показывают наличие данного потенциала у младенцев

[Ribas-Prats и др., 2019]. Предполагается, что нарушение данных потенциалов могут быть использованы для диагностики сенсорной алалии (sensory speech disorders), распознавание которой и её отделение от моторной алалии представляет в настоящее время значительные трудности. В особенности, это касается детей в первые два года жизни, когда речь еще не сформирована. Наличие надежного неинвазивного метода диагностики возможных речевых нарушений открывает широкие возможности для ранней коррекции речевых нарушений [Gorina-Careta и др., 2022]. Показано, что у детей с нарушением восприятия речи неясной этиологии при сохранном слухе увеличены латентности компонентов FFR [Barman и др., 2022]. Имеются указания, что у детей с аутизмом одной из причин нарушения речевого развития является нарушение кодирования речевых стимулов на уровне ствола мозга, что ведет к неспособности воспринимать речь [Chen и др., 2019].

При этом надо отметить, что кодированию слуховой информации в слуховой системе по мере созревания мозга в первые месяцы жизни посвящено достаточное число работ [Ferreira и др., 2021]. Однако работы, посвященные изучению FFR по мере формирования речи в первые годы жизни, единичны. Хотя исследования данного компонента немногочисленны в целом, большая их часть касается взрослых людей, у которых речь уже сформирована. Использование возможностей математического анализа регистрируемых потенциалов и решение обратной задачи позволило выявить, что у людей молодого возраста в генерацию FFR большой вклад вносят структуры ствола мозга, тогда как с возрастом доля активности ствола уменьшается, и увеличивается вклад коры [Kulasingham и др., 2020]. Полученные данные позволили предположить, что нарушение кодирования речевой информации на уровне ствола мозга может быть одной из причин расстройства восприятия речи в пожилом возрасте, которые проявляются при сохранном слухе [Eichner и др., 2022].

Вместе с тем связать генез данного компонента с какой-то одной структурой мозга к настоящему времени не представляется возможным. Первоначально источниками FFR считали только стволые структуры мозга.

Однако по мере накопления знаний и совершенствования техник регистрации показано, что с генерацией FFR связаны несколько структур слуховой системы, начиная от нижних бугров четверохолмия, которым отводится доминирующая роль в формировании данного потенциала. В исследованиях последних лет показано, что в генерации FFR, также принимает участие слуховая кора [Coffey и др., 2019; Coffey и др., 2017]. В исследовании с использованием магнитоэнцефалографии было показано, что в генерации FFR, возникающего в ответ на предъявление низкочастотных звуков, участвуют структуры среднего мозга, таламуса и коры, тогда как в генерацию ответа, возникающего в ответ на предъявление высоких звуков, больший вклад вносят нижние бугры четверохолмия и медиальное коленчатое тело, при этом роль слуховой коры несколько меньше [Gorina-Careta и др., 2021].

Также было отмечено, что нейронная репрезентация простых тонов и лексических стимулов (слов) может снижаться с возрастом, причем даже в том случае, когда отмечается полная сохранность слуха. Данный факт коррелирует со снижением способности распознавать отдельные речевые стимулы при сохранной слуховой функции [Clinard, Tremblay, 2013].

Особый интерес к FFR выявляется в связи с исследованием роли ствола структур мозга в распознавании отдельных речевых элементов, таких как гласные звуки и взрывные согласные, первоначальное кодирование которых, предположительно, обусловлено активацией стволовых структур. Нарушение данного кодирования может вести к невозможности распознавать речь (сенсорной алалии) при формально сохранном слухе [Johnson и др., 2008; Rocha-Muniz, Schochat, 2021].

Отдельные исследования показали, что у женщин латентность FFR более короткая, чем у мужчин [Kırbac, Turkyılmaz, Yağcıoğlu, 2022]. Также показано, что на выделение FFR оказывает влияние уровень эстрогенов и наличие черепно-мозговых травм [Krizman и др., 2022].

Необходимо подчеркнуть, что хотя интерес к FFR увеличивается, до настоящего времени не существует нормативной базы, на которую можно было

бы уверенно опираться при оценке параметров данного электрографического феномена.

Среднелатентные акустические ВП также регистрируются при расположении электродов на скальпе. Их компоненты имеют латентности 10-50 мс от начала звучания стимула. В отличие от акустических стволовых, среднелатентные акустические ВП можно получить в ответ не только на щелчок, но и на звуковой тон. Главными условиями регистрации среднелатентных акустических ВП в ответ на тон являются крутизна восходящего фронта и суммарная длина звукового тона. Крутизна восходящего фронта не должна превышать 0,1 мс, а длина тона, включающая в себя плато, восходящий и нисходящий фронты, должна составлять не более 2 мс. Необходимое для регистрации среднелатентных акустических ВП число звуковых стимулов варьируется в пределах от 250 до 1000. Регистрация как правило проводится в скальповом отведении Cz с ушным или мастоидным электродом в качестве референта, аналогично записям АСВП. Необходимая частотная полоса – 10-250 Гц, однако при записи среднелатентных акустических ВП одновременно с акустическими стволовыми ответами значение ФНЧ обычно расширяют до 2000 Гц [Гнездицкий, 1997].

У здоровых добровольцев в структуре среднелатентных акустических ВП выделяют компоненты N0, P0, Na, Pa и Nb (Рисунок 2). Происхождение этих компонентов изучено гораздо в меньшей степени, чем генез компонентов АСВП, так как они имеют крайне ограниченное применение в клинической практике. Исследования, выполненные на животных и здоровых добровольцах, показали наиболее вероятное таламическое происхождение компонентов N0, P0 и Na среднелатентных акустических ВП [Brett и др., 1994; Deiber и др., 1988].

Следует отметить, что приведённые выше параметры, особенно количество звуковых стимулов, необходимых для регистрации компонентов акустических стволовых и среднелатентных акустических ВП, справедливы только для регистрации потенциалов дальнего поля со скальпа. Для интракраниальной регистрации слуховых ВП непосредственно от среднего мозга

нет подобных выработанных критериев стимуляции, поэтому подача звуковых стимулов и их характеристики даже при схожих результатах исследований могут значительно отличаться.

Со скальпа человека в ответ на звуковые тоны также можно зарегистрировать длиннолатентные слуховые ВП [Гнездицкий, 1997]. Поскольку длиннолатентные слуховые ВП имеют преимущественно корковое происхождение, при записи со скальпа они классифицируются как потенциалы ближнего поля, и их компоненты имеют большие латентности и амплитуду по сравнению с компонентами акустических стволовых и среднелатентных акустических ВП. Также длиннолатентные слуховые ВП не требуют строгих правил стимуляции и большой частоты квантования при записи сигнала. Рекомендуемое число звуковых стимулов 30-100, а частотная полоса при регистрации этих потенциалов - в пределах 0,5-100 Гц.

В слуховом ВП в ответ на акустические изменения (начало и окончание звучания стимула) выделяется комплекс пиков P1-N1-P2 (или P50-N100-P200) [Hillyard, Picton, 1978; Nakagawa и др., 2014]. Он регистрируется в ответ на различные звуковые стимулы, такие как щелчки, простые тоны и короткие лексические стимулы [Martin, Boothroyd, 1999; Whiting, Martin, Stapells, 1998]. Комплекс пиков P1-N1-P2 появляется в пределах от 50 до 200 мс от изменения акустической среды [Kim, 2015]. В частности, комплекс P1-N1-P2 появляется в ответ на начало и окончание звучания простого тона. При этом амплитуда пиков комплекса, возникающего в ответ на окончание звучания тона, меньше амплитуды пиков комплекса, возникающего в ответ на начало звучания тона, при сходных по длительности интервалах между началом и концом звучания стимула [Hillyard, Picton, 1978].

Пик N1 также является компонентом когнитивных (эндогенных) ВП, которые отражают переработку слуховой информации корой больших полушарий. При регистрации когнитивных ВП выделяют ответы на значимый (редкий) и незначимый (частый) стимулы. Компонент N1 регистрируется в ответ как на редкий, так и на частый звуковой стимул. Он представляет собой

негативный пик с латентностью 50-150 мс от начала подачи звукового сигнала. В более ранних работах пик N1 описывается, как отражающий в основном автоматическую переработку сенсорной информации [Наатанен, 1998]. Однако позднее пик N1 стали ассоциировать с произвольным вниманием. Полагают, что данный компонент отражает взаимодействие процессов возбуждения и торможения [Šeroniene и др., 2008; Polich, 2004].

Существует несколько теорий относительно генерации пика N1. Изначально было выдвинуто предположение о том, что источник пика N1 находится в первичной слуховой коре [Vaughan, Ritter, 1970]. Затем появилась теория о субкортикальном происхождении пика N1 [Velasco, Velasco, Olvera, 1985]. Согласно этой теории, неспецифическая сенсорная система генерирует возбуждающую волну, которая проходит от ростральных отделов среднего мозга до фронтальных и височных лимбических структур. Также существует теория множественных генераторов пика N1 [Wolpaw, Penry, 1975]. Однако наиболее популярной является теория, согласно которой ранняя часть этого пика генерируется в слуховой коре и отражает автоматические процессы переработки слуховых стимулов, а поздняя – во фронтальной коре и ассоциирована с произвольным вниманием [Näätänen, Picton, 1987].

В данной работе рассматриваются редко встречающиеся в клинической и исследовательской практике слуховые ВП, зарегистрированные непосредственно от неповреждённой ткани среднего мозга, которые могут помочь оценить роль среднего мозга в восприятии звука человеком. Регистрация проводилась на фоне наркоза (пропофол) при проведении ИОНМ во время операции.

## **5. Механизм действия прополового наркоза и его влияние на компоненты слуховых ВП**

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) является одним из самых распространённых средств для ингаляционной общей анестезии. Поскольку данное вещество представляет собой жировую эмульсию и является

липофильным, то оно вызывает быстрое наступление медикаментозного сна (примерно через 30 секунд после внутривенного введения), а далее состояние наркоза у пациента поддерживается за счёт постоянной инфузии или посредством повторных болюсных введений [Сумин и др., 2023].

Пропофол постсинаптически связывается с рецепторами типа А к ГАМК. В результате этого повышается проницаемость мембраны клетки для ионов хлора, что приводит к гиперполяризации нервной клетки, что в свою очередь ведет к угнетению ее активности [Fiset и др., 1999]. Ингибирование активности коры в основном достигается за счёт воздействия пропофола на ГАМК-рецепторы типа А, находящиеся в большом количестве в клетках коры [Baі и др., 1999]. Также этот препарат ослабляет возбуждающее воздействие таламуса на кору путём усиления ингибиторной активности ретикулярного ядра таламуса, которое в условиях ясного сознания обеспечивает тормозный контроль всех сигналов, идущих из таламуса в кору [Purdon и др., 2015]. Кроме того, пропофол также тормозит активность среднего мозга через усиление тормозных ГАМКергических проекций из преоптической области гипоталамуса в такие активирующие структуры ствола мозга, как покрышечное педункуло-понтинное ядро, дорсальное покрышечное ядро (ядро Гуддена), голубое пятно, дорсальное ядро шва и вентральные колонны центрального серого вещества [Brown, Purdon, Dort Van, 2011]. В свою очередь, дорсальное ядро шва перестаёт возбуждать кору больших полушарий, таламус, гиппокамп, амигдалу, мозжечок, а также многочисленные ядра ствола [Purdon и др., 2015; Vasudeva и др., 2011]. От голубого пятна к коре идут многочисленные норадренергические проекции, которые тоже оказываются угнетёнными при пропофоловой анестезии [Moore, Bloom, 1979; Parvizi, Damasio, 2001]. Холинергические ствольные ядра (дорсальное покрышечное и покрышечное педункуло-понтинное) при пропофоловом наркозе перестают активировать таламус и базальные области переднего мозга [Müller, Lewandowski, Singer, 1993; Paré и др., 1988; Steriade, 1993]. Схематичное изображение действия пропофола на различные структуры мозга человека приводится на рисунке 3.

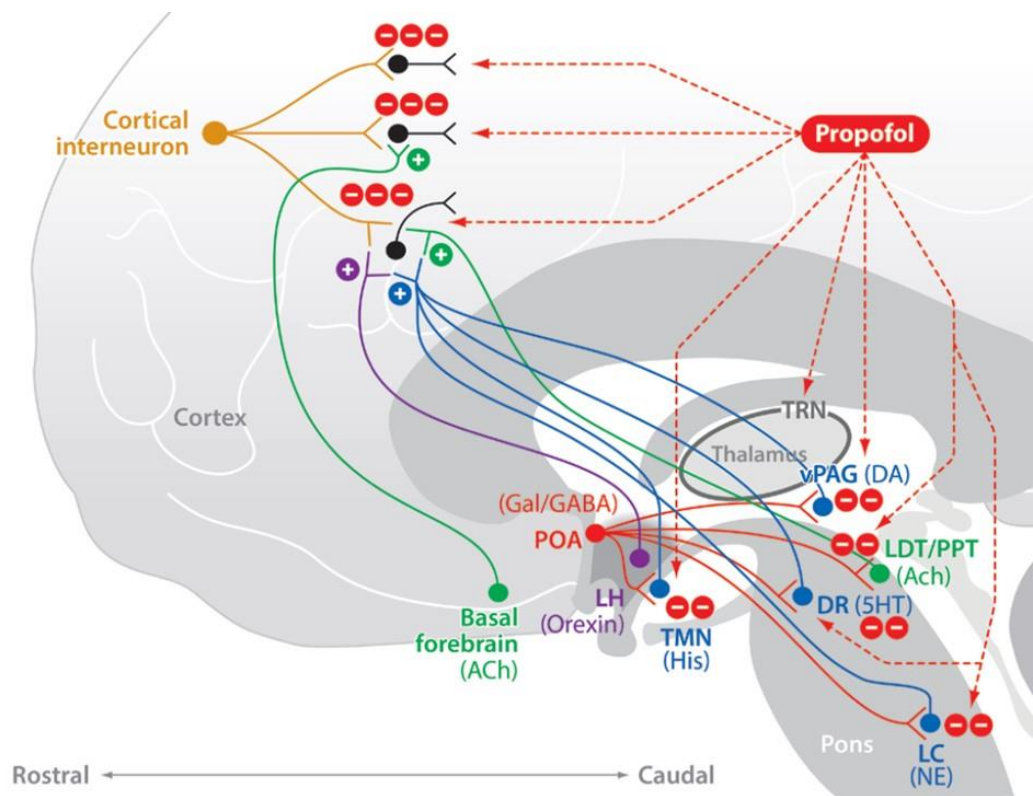


Рисунок 3. Нейрофизиологические механизмы действия пропофола на головной мозг.

При постепенном увеличении дозы пропофола частотный диапазон биопотенциалов мозга меняется от частых к более медленным составляющим: от гамма частот (35-45 Гц) до бета частот (13-35 Гц) при малых дозах препарата, а при больших дозах - до альфа частот (10-13 Гц) [Ching и др., 2010]. Под воздействием пропофола регистрируемый альфа-ритм отличается от альфа-активности, которая обычно представлена в ЭЭГ человека.

Преобладающее число гипотез генеза альфа-ритма базируется на таламокортикальных взаимодействиях или активности только коры больших полушарий. Путём имплантации электродов в таламус и кору наркотизированных барбитуратами животных удалось показать, что в таламусе есть дискретные участки, каждый из которых связан нервными волокнами с определёнными участками коры и навязывает этим участкам ритм своей индивидуальной частоты [Andersen, Andersson, Lømo, 1967]. Таламические пейсмейкеры состоят из возбуждающих нейронов, которые посылают свои аксоны в соответствующие участки коры, и тормозных интернейронов, которые



при помощи обильно разветвлённых аксонов осуществляют постсинаптическое торможение большого числа таламических нейронов. Возбуждающие таламические нейроны коллатеральными своими аксонами активируют тормозные интернейроны, которые, в свою очередь, на некоторое время тормозят соседние возбуждающие нейроны, обеспечивая цикличность процесса.

Альтернативная гипотеза генерации альфа-ритма была выдвинута на основании регистрации активности различных слоев зрительной коры животных без применения анестезии и с закрытыми во время записи глазами [Lopes Da Silva, Storm Van Leeuwen, 1977]. Согласно этой точке зрения, альфа-ритм генерируется непосредственно в зрительной коре, так как при последовательном прохождении электродом различных слоёв зрительной коры был зафиксирован сдвиг фазы колебаний, а между наиболее глубокими и самыми поверхностными слоями нервных клеток даже наблюдалась инверсия полярности. Авторы данного исследования считают, что хоть таламическая активность и оказывает влияние на корково-корковые взаимодействия, значимость самих корково-корковых взаимодействий для генеза альфа-ритма значительно больше. Гипотезу коркового происхождения затылочного альфа-ритма подтверждают и различные ЭЭГ-исследования на здоровых добровольцах. Так, в разное время разными исследователями предполагалось наличие четырёх (по два в каждом полушарии), трёх (в затылочной области каждого полушария и в прецентральной области по средней линии) или двух (в затылочных долях) корковых генераторов [Lehmann, 1971; Rémond и др., 1969; Walsh, 1958].

Согласно ещё одной модели генерации альфа-ритма, основанной на анализе ЭЭГ анестезированных пропофолом добровольцев, в этом процессе участвуют и кора, и таламус. С одной стороны, пропофол, ингибируя корковые нейроны, уменьшает частоту их спайков. С другой стороны, возникающая в результате анестезии повышенная проницаемость каналов клеточной мембраны для ионов хлора увеличивает тормозное влияние ретикулярного ядра таламуса на клетки таламокортикального реле. Это уменьшает поток сенсорной информации в кору и усиливает влияние коры на таламус, так как клетки

таламокортикального реле генерируют спайки в ответ на потенциалы, приходящие от коры вместо того, чтобы отвечать на сигналы, поступающие от сенсорных систем. Таким образом происходит навязывание таламусу коркового альфа-ритма [Ching и др., 2010].

При значительных дозах пропофола возможно разделение ЭЭГ на вспышки и подавления электрофизиологической активности [Amzica, 2009]. Вспышки представляют собой низкочастотные волны высокой амплитуды, а подавления – участки плоской ЭЭГ. Точный механизм их генерации пока остаётся невыясненным [Kennу и др., 2014]. Однако отмечено увеличение активности корковых и таламокортикальных нейронов во время вспышек электрофизиологической активности [Amzica, 2009; Steriade, Amzica, Contreras, 1994]. Как правило, во вспышках электрофизиологической активности, записанной со скальпа на фоне действия пропофола, преобладает альфа-ритм в лобных отведениях.

Латентности компонентов АСВП, записанных в сознании, а также межпиковые интервалы (МПИ), статистически значимо не отличаются от латентностей пиков и МПИ ни при дозе пропофола 54 мкг/кг/мин, ни при дозе 108 мкг/кг/мин [Savoia и др., 1988]. Средние значения латентностей компонента V АСВП, записанных в условиях анестезии, превышают значения данного параметра при регистрации вызванных ответов в ясном сознании менее чем на 1 %.

Напротив, латентности компонентов среднелатентных акустических ВП статистически достоверно увеличиваются при применении тех же доз пропофола [Savoia и др., 1988; Shi, Sun, Fang, 2014]. Так, латентности пиков Pa и Nb увеличиваются на 20-30% при введении пациентам пропофола и продолжают увеличиваться с увеличением дозы пропофола.

Амплитудно-временные параметры компонентов длиннолатентных слуховых ВП изменяются аналогично параметрам компонентов среднелатентных акустических ВП. Например, латентность пика N1 увеличивается пропорционально дозе пропофола, а амплитуда уменьшается

вплоть до нуля [Yppärilä и др., 2004]. Если пациент находится в сознании, значение амплитуды этого компонента статистически отличается от изоэлектрической линии потенциала. Однако при отключении сознания амплитуда пика N1 статистически достоверно не отличается от уровня изолинии [Simpson и др., 2002].

Обобщая всё вышесказанное, можно отметить, что, хотя существует большое число инвазивных электрофизиологических исследований слуховых структур среднего мозга на животных и неинвазивных электрофизиологических исследований на добровольцах, для полного понимания процессов слухового восприятия, которые обеспечиваются структурами среднего мозга человека, не хватает данных регистрации биопотенциалов непосредственно от неповреждённого среднего мозга пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в Лаборатории Общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (ФГБУ ИВНД и НФ РАН) на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ). Все исследования были проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинской 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. Первый блок включал регистрацию и анализ локальных ВП среднего мозга у пациентов. Регистрация проводилась во время ИОНМ, проводимого с клинико-диагностической целью на завершающей стадии лечебной нейрохирургической операции. Второй блок включал регистрацию и анализ скальповых ВП у здоровых испытуемых.

Анализ биопотенциалов проводился в программе «Brainstorm», в среде MATLAB (Natick, USA) [Tadel и др., 2011]. Для анализа выбирали безартефактные участки записи, которые подвергались обработке цифровыми фильтрами 2-500 Гц. Статистический анализ проводили в пакете STATISTICA 10.

Стимульные последовательности предъявлялись при помощи программы «Presentation» Neurobehavioral Systems, Inc. (USA). Стимулы в последовательности предъявлялись в псевдослучайном порядке с одинаковой вероятностью появления. Звуковые стимулы имели частоту дискретизации 44,1 кГц и разрядность 16 бит. Звуки предъявлялись бинаурально через накладные

наушники. Отдельным каналом регистрировалась электрограмма звуковых стимулов, отражающая ток, подаваемый в наушники при звуковой стимуляции.

## 1. Регистрация и анализ биопотенциалов у пациентов

### 1.1 Объект исследования

В группу пациентов было включено 11 человек (8 мужчин, 3 женщины, средний возраст  $43 \pm 13$  лет), проходивших хирургическое лечение опухолей ствола головного мозга в ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н.Бурденко» МЗ РФ. Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов и предъявляемые во время исследования стимулы.

пациент	пол	возраст	Хирургический доступ	Стимульная последовательность			
				ПТР	ПТО	СТ	ГЗиС
1	Ж	56	МС	+	-	-	-
2	М	31	МС	+	-	-	-
3	М	22	МС	+	-	-	-
4	М	54	МС	+	-	-	-
5	М	45	МС	+	-	-	-
6	Ж	65	ТТ	-	+	+	-
7	Ж	41	МС	-	+	+	-
8	М	39	МС	-	+	+	-
9	М	30	ТТ	-	+	+	-
10	М	42	МС	-	+	-	+
11	М	52	МС	-	+	-	+

Примечание: МС – медианный субокципитальный, ТТ – транскортико-трансвентрикулярный, ПТР – простые тоны разной длительности, ПТО –

простые тоны одинаковой длительности, СТ – «сложные» тоны, ГЗиС – гласные звуки и слоги.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Отсутствие вовлечения структур среднего мозга в опухолевый процесс, что было подтверждено при помощи предоперационной МРТ;
- Полная сохранность слуховой системы;
- Сохранность когнитивных функций.

Все пациенты, которым имплантировался глубинный электрод с целью ИОНМ, имели неосложнённый послеоперационный период без нарастания общемозговой и очаговой, в том числе среднемозговой, симптоматики. Каждый пациент в послеоперационном периоде проходил нейропсихологическое тестирование, которое не выявило отклонений от дооперационного уровня в когнитивной сфере. У всех пациентов в послеоперационном периоде не было выявлено признаков ухудшения слуха.

## 1.2. Регистрация ВП

У всех пациентов проводили одновременную регистрацию скальповых ВП (скВП) и локальных ВП среднего мозга с использованием глубинного электрода – глубинных ВП (глВП).

Скальповые электроды располагались по схеме 10-20%. Краниометрическая разметка точек постановки скальповых электродов и установка электродов проводились перед началом операции. Из схемы исключались электроды, расположенные в непосредственной близости от области работы нейрохирурга.

Регистрация активности среднего мозга проводилась во время ИОНМ. Установка регистрирующего электрода проводилась нейрохирургом и зависела от нейрохирургического доступа (Рисунок 4). Траектория хирургического доступа позволяла хорошо визуализировать водопровод мозга на всем его

протяжении. Для регистрации активности среднего мозга использовали шунт-электрод, который устанавливался в водопровод мозга пациентов [Pitskhelauri и др., 2009]. Шунт-электрод был выполнен из силикона (медицинский пластикат ПМ-1/42) и имел круглое сечение диаметром 2,7 мм. Такой диаметр обеспечивал плотное прилегание глубинного электрода к стенкам водопровода мозга. На его конце располагались три кольцевидных электрод-контакта, выполненных из стали марки 12Х18Н10Т. Использовался электрод производства ООО «Нейроэлект» (Россия).

Два первых электрод-контакта располагались под верхними (ростральный электрод-контакт) и нижними (каудальный электрод-контакт) бугорками четверохолмной пластинки. Третий электрод-контакт выступал в роли референта и располагался в III или IV желудочке в зависимости от хирургического доступа (Рисунок 4). Референтный электрод укутывался хирургической марлей для предотвращения прямого контакта с эпендимой. Заземляющий электрод был установлен в проекции плечевого сустава.

Интраоперационная запись глВП продолжалась в течение 15 минут на фоне непрерывного продолжительного внутривенного введения пропофола, доза которого рассчитывалась индивидуально врачом-анестезиологом для достижения на скальповой ЭЭГ паттерна «вспышка-подавление», которые чередовались каждые 3-4 с.

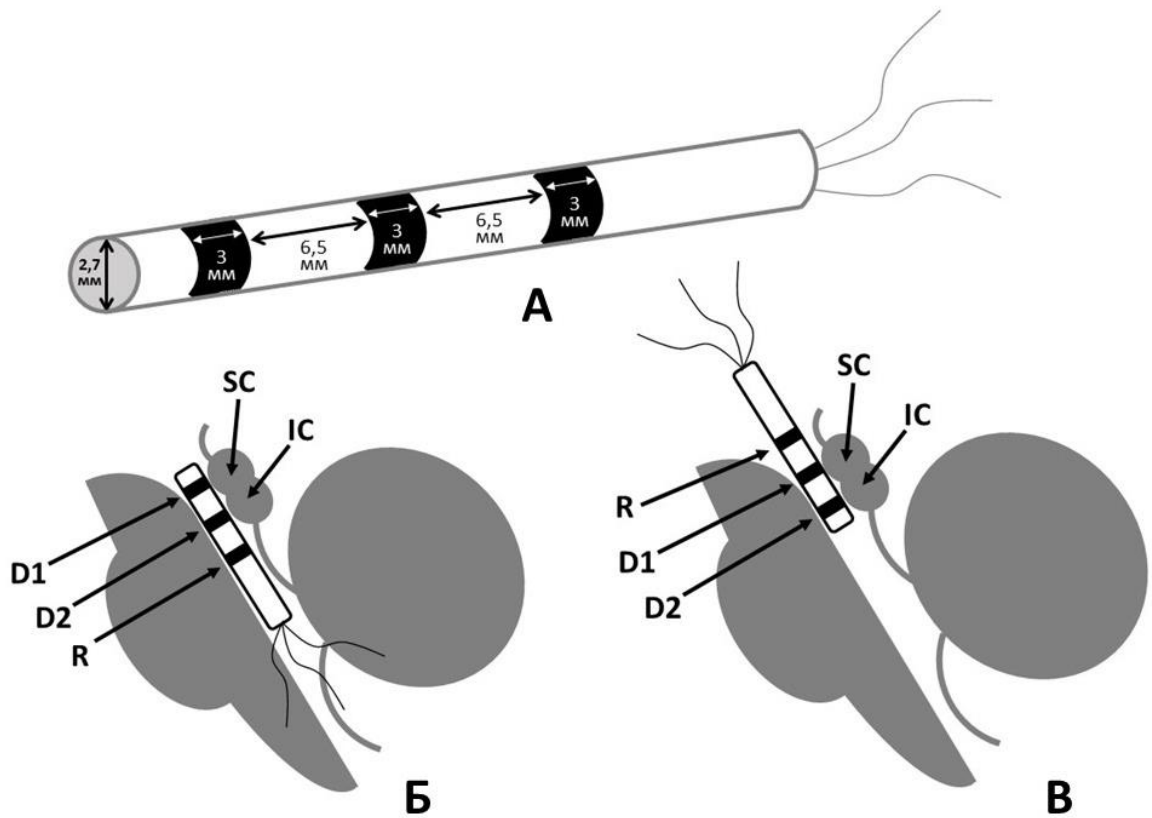


Рисунок 4. Схема глубинного электрода и расположения его контактов относительно структур ствола мозга. А – схематичное изображение глубинного электрода. Б – схема расположения электрод-контактов относительно структур ствола мозга при медианном субокципитальном доступе. В – схема расположения электрод-контактов относительно структур ствола мозга при транскортико-трансвентрикулярном доступе. D1, D2 - регистрирующие электрод-контакты (в водопроводе мозга), R – референтный электрод-контакт, SC – верхние холмики, IC – нижние холмики.

Регистрацию ВП проводили с использованием двух разных приборов. В зависимости от используемого оборудования, пациенты были разделены на две группы. В первой группе ВП регистрировали на оборудовании Нейрон-Спектр 4/Р фирмы «Нейрософт» (Россия). Частота дискретизации составляла 5 000 Гц. Использовали фильтры ФВЧ - 0,5 Гц и ФНЧ - 500 Гц, сетевой фильтр 50 Гц. В данную группу вошли пациенты № 1-5 (Таблица 2). Во второй группе ВП регистрировались на оборудовании Нейро-ИОМ-32/S производства «Нейрософт» (Россия). Частота дискретизации составляла 10 000 Гц; ФВЧ - 0,01



Гц; ФНЧ – 4 000 Гц, сетевой фильтр 50 Гц. Вторую группу составили пациенты № 6-11 (Таблица 2).

### **1.3. Используемые стимульные последовательности**

#### **1.3.1. Последовательность, включающая простые тоны разной длительности**

При регистрации ВП в ответ на тоны разной длительности использовали парадигму, включающую простые синусоидальные тоны, отличающиеся по частоте и длительности. В звуковую последовательность парадигмы входили тоны четырех типов: частотой 600 Гц и длительностью 80 мс; частотой 800 Гц и длительностью 90 мс; частотой 1000 Гц и длительностью 100 мс; частотой 2000 Гц и длительностью 100 мс. Всего в последовательность входило 100 стимулов: по 25 стимулов каждого типа. Все звуки имели восходящую фазу, плато и нисходящую фазу. Межстимульный интервал варьировал от 1100 до 1170 мс.

Данная парадигма предъявлялась пациентам № 1-5, т.е. пациентам, которые составили первую группу наблюдений (Таблица 2).

#### **1.3.2. Последовательность, включающая простые тоны одинаковой длительности**

Звуковая последовательность данной парадигмы состояла из 125 стимулов. Все стимулы представляли собой простые тоны длительностью 100 мс каждый. В стимульной последовательности использовались тоны 5 разных частот: 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц, - с одинаковой вероятностью встречаемости (по 25 тонов каждой частоты). Звуки подавались в псевдослучайной последовательности. У всех тонов были одинаковые по длительности восходящая фаза (10 мс), плато (80 мс) и нисходящая фаза (10 мс). Временной интервал между стимулами варьировал в пределах от 1100 до 1170 мс. Данная

парадигма предъявлялась № 6-11 пациентам (вторая группа пациентов) (Таблица 2).

### **1.3.3. Последовательность, включающая «сложные» звуки**

За «сложный» принимали звук, который включал в себя участки простых тонов строго определенной частоты. Переход от одной частоты к другой осуществлялся в нулевой точке синусоиды, чтобы избежать возникновения «щелчка» (Рисунок 6). В данной парадигме были использованы 4 «сложных» звука, отличающихся друг от друга последовательностями фрагментов разной частоты (Таблица 3). Каждый «сложный» звук включал 7 простых тонов. Все стимулы начинались и заканчивались тоном 1500 Гц. Начальный участок имел восходящий фронт длительностью 10 мс, финальный участок имел нисходящий фронт длительностью 10 мс. Между двумя тонами частотой 1500 Гц происходило чередование тонов с постоянной частотой 600, 800, 1000, 2000 и 4000 Гц. Амплитуда фрагментов разных частот, входящих в состав «сложного» звука, была идентичной. Длительность фрагментов каждой частоты составляла 50 мс. Длительность «сложного» звука – 350 мс.

Каждый «сложный» звук предъявлялся 60 раз. Общее число стимулов в последовательности – 240. Межстимульный интервал составил 1350-1650 мс.

Данная парадигма предъявлялась пациентам № 6-9 (из второй группы пациентов) (Таблица 2).

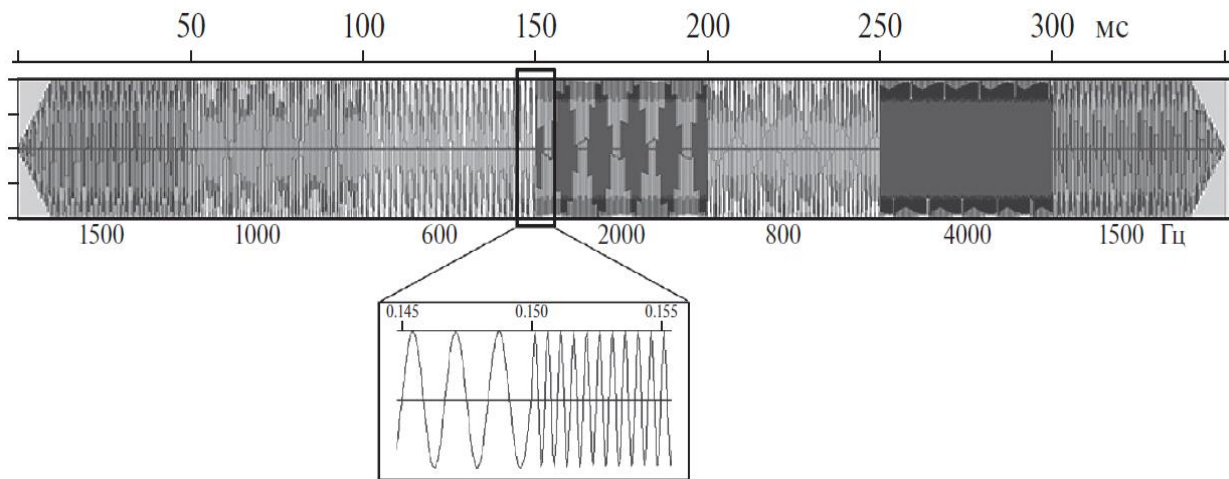


Рисунок 6. Структура «сложного» звука. Для визуализации использован звуковой редактор «Audacity». Выноска показывает переход одной частоты в другую в нулевой точке синусоиды при неизменной амплитуде колебаний.

Таблица 3. Частота (Гц) фрагментов разных типов «сложных» звуков и порядок следования этих фрагментов в составе каждого из типов.

Тип	фрагмент	фрагмент	фрагмент	фрагмент	фрагмент	фрагмент	фрагмент
	1	2	3	4	5	6	7
	0-50 мс	50-100 мс	100-150 мс	150-200 мс	200-250 мс	250-300 мс	300-350 мс
1	1500	600	800	1000	2000	4000	1500
2		4000	2000	1000	800	600	
3		1000	600	2000	800	4000	
4		2000	800	1000	4000	600	

#### 1.3.4. Последовательность, включающая гласные звуки и слоги

Для регистрации ВП в ответ на лексические стимулы использовали стимульные последовательности, включающие:

1. гласные звуки «а», «и», «о», «э», «у», «ы» (длительностью 390 мс);

2. слоги «ба» (длительностью 380 мс), «га» (длительностью 326 мс), «да» (длительностью 389 мс), «ка» (длительностью 263 мс), «са» (длительностью 418 мс), «ша» (длительностью 418 мс), «па» (длительностью 305 мс).

Гласные звуки и слоги были записаны в изолированном произношении диктором-мужчиной в тихом помещении на диктофон ZoomH2n и преобразованы в монофонический формат. В естественном произношении гласные имели разную длительность и были искусственно приведены к длительности 390 мс. В слогах был использован только один гласный звук а [a], чтобы избежать влияния гласного звука на качество согласного. Согласные звуки различались по глухости/звонкости (па-ба, ка-га), месту образования (па-та-ка, ба-га-да, са-ша), способу образования (та-са). Звонкие и глухие звуки, звуки разных мест и способов образования имеют разную собственную длительность, поэтому слоги по длительности не унифицировались. Длительность слогов варьировала от 262 до 417 мс. Каждый стимул в последовательности повторялся 85 раз. Межстимульный интервал был 630-770 мс.

Данная парадигма предъявлялась пациентам № 10-11 (из второй группы пациентов) (Таблица 2).

#### 1.4. Анализ ВП

Усреднение ответов проводилось относительно начала стимула. Ответы усреднялись отдельно по каждому из типов тонов.

При вычислении латентности группы пиков латентность первого пика определялась как латентность всей группы пиков. Латентность пиков и групп пиков, следующих за началом звука, рассчитывалась от начала стимула. Латентности пиков и групп пиков, следующих за окончанием звука, рассчитывались от окончания звучания стимула.

При анализе всех полученных ВП с целью исключения «шумовой» природы ВП был использован метод генерации псевдо вызванных потенциалов (псевдоВП). Для генерации псевдоВП на безартефактном участке нативной

записи без подачи стимулов (фон), были случайным образом расставлены метки, количество которых было равно количеству каждого типа стимула. Относительно этих меток проводилось усреднение.

#### **1.4.1. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности**

Учитывая возможные сдвиги меток относительно подаваемого стимула, для повышения точности выделения ВП перед усреднением проводили визуальный анализ единичных ответов мозга, зарегистрированных на глубинном электроде. Для этого в пределах 5 мс после начала звукового стимула выделялся комплекс из двух пиков -  $V_S$  и  $VI_S$ , которые были названы по аналогии с ответами АСВП и четко выделялись при визуальном анализе нативной записи. Корректировка метки усреднения проводилась относительно вершины пика  $V_S$ , что позволило минимизировать влияние технического дрейфа (рассинхронизации) маркера события относительно реального начала стимула. Дополнительным контролем точности была идентификация точного начала звукового стимула, опираясь одновременно на ответы, зарегистрированные с уровня среднего мозга, и на электрограмму звукового стимула. Данная процедура проводилась у каждого индивидуального пациента по единичным ответам на стимул. Для этого на первом этапе латентность пика  $V_S$  принимали за нулевую точку. Далее верифицировали начало стимула по электрограмме. Критерием надежности служило статистически достоверное равенство временных интервалов от пика  $V_S$  до начала стимула в электрограмме (Рисунок 5). Аналогичным образом идентифицировался конец звукового стимула. На завершающем этапе проводилось усреднение ВП относительно пика  $V_S$ .

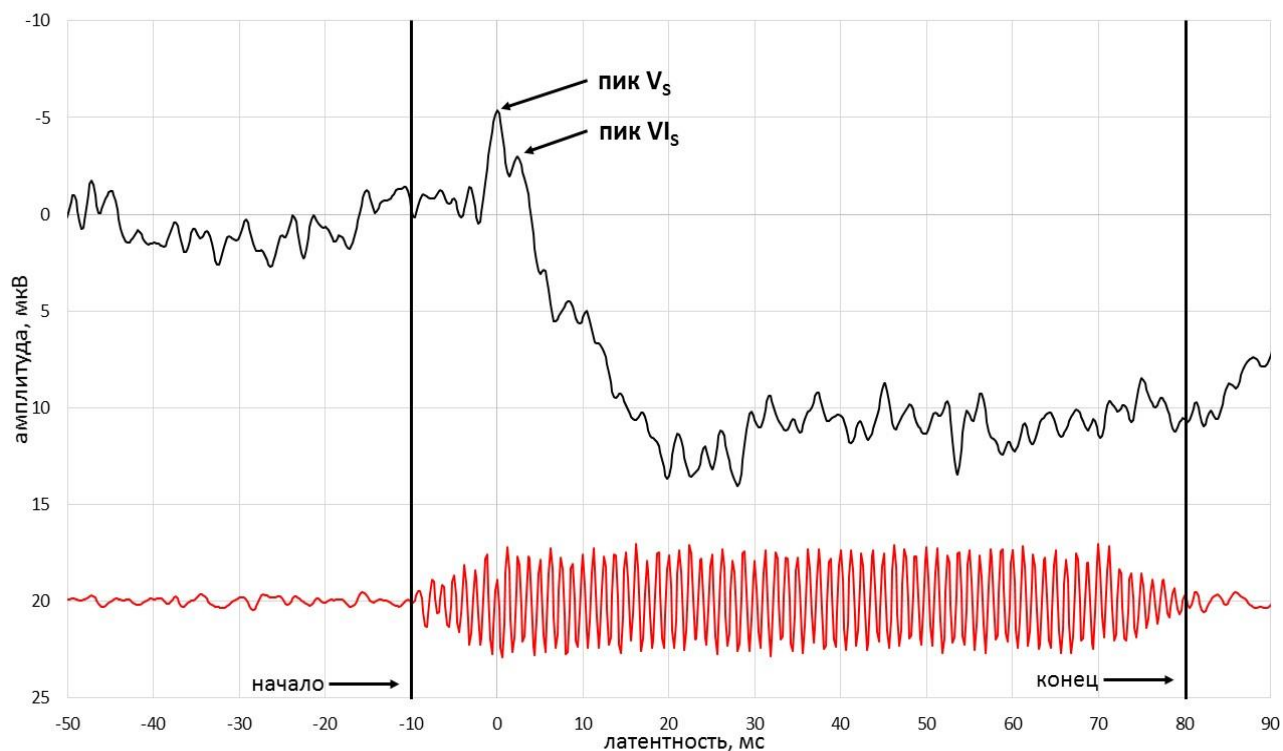


Рисунок 5. Идентификация начала и конца звукового стимула для тона частотой 800 Гц длительностью 90 мс. Показан единичный ответ на стимул (верхняя кривая) и электрограмма тона (нижняя кривая). Показаны индивидуальные данные для пациента 5.

Эпоха анализа ВП включала предстимульный интервал – 100 мс и постстимульный – 300 мс. Анализировались ВП, зарегистрированные одновременно глубинными электродами и скальповыми электродами. Учитывая, что скВП у пациентов не имели отличий между отведениями, для демонстрации использовали скВП, зарегистрированные на отведениях С3 и С4.

В структуре зарегистрированных глВП выделялись несколько пиков, которые подвергались анализу:  $V_S$ ; негативный пик  $VI_S$ , следующий непосредственно за пиком  $V_S$ ; пики  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$ ; а также негативный пик  $E$ , выделяемый после окончания звукового стимула. Обозначения пиков с соответствующими индексами были предложены нами исходя из их предполагаемой функциональной значимости ( $S$  – от английского «start» - «начало»;  $E$  – от английского «end» - «конец»).

Латентности всех компонентов рассчитывались относительно пика  $V_s$ . Полученные значения латентностей сравнивались попарно между тонами разной частоты и длительности. Статистический анализ данных включал в себя непараметрические критерии Манна-Уитни (для попарного сравнения) и Краскела-Уоллиса (для множественного сравнения), а также оценку значений медиан и интерквартильных размахов полученных распределений. Данные статистические критерии были выбраны после проверки на нормальность полученных распределений.

#### **1.4.2. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности**

Эпоха анализа глВП включала предстимульный интервал – 100 мс – и постстимульный – 300 мс.

В структуре полученных глВП выделяли две группы коротколатентных пиков (первая регистрировалась сразу за началом стимула, вторая – после его окончания) – а также длиннолатентный пик (постзвуковой потенциал). Выполнялось сравнение параметров этих пиков.

Амплитуда пиков в первой и второй группах вычислялась как разница между минимумом и максимумом соседних пиков, входящих в группу. Рассчитывался МПИ между пиками внутри группы.

Выделение группы пиков, регистрирующейся после окончания стимула, было затруднительным. Для улучшения её выделения из шума проводилась цифровая фильтрация ФВЧ 25 Гц.

Для определения положения источников пиков вычислялась разность между записями глВП, зарегистрированными с рострального и каудального электрод-контактов.

Статистический анализ параметров пиков производился путём сравнения групп значений методом Краскела-Уоллиса. Данный статистический критерий был выбран после проверки на нормальность полученных распределений.

Статистическому анализу подвергались значения МПИ и латентности длиннолатентного постзвукового пика. Для МПИ сравнение проводилось между  $V_S-S1_S$ ,  $S1_S-S2_S$ ,  $S2_S-S3_S$ ,  $V_E-S1_E$ ,  $S1_E-S2_E$  и  $S2_E-S3_E$ . Каждая группа анализа включала в себя 5 значений, полученных от каждого пациента, у которого вслед за окончанием звучания тона выделялась группа пиков. Для анализа латентности длиннолатентного постзвукового пика сравнение проводилось между ответами на тоны пяти частот, каждая группа анализа включала в себя 6 значений, полученных от каждого пациента.

#### **1.4.3. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки**

Эпоха анализа выделенного глВП включала предстимульный интервал 100 мс и постстимульный интервал 800 мс. Проводился в основном визуальный анализ, следовательно, результаты носят описательный характер.

#### **1.4.4. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги**

Эпоха анализа выделенного глВП включала предстимульный интервал 100 мс и постстимульный интервал 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.

При статистическом анализе проводилось сравнение латентностей групп пиков, появляющихся вслед за началом звучания стимула и вслед за переходом с согласного на гласный звук, по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Данный статистический критерий был выбран после проверки на нормальность полученных распределений.



## **2. Регистрация и анализ биопотенциалов здоровых добровольцев**

### **2.1 Объект исследования**

Выборку здоровых добровольцев составили 24 человека (7 мужчин и 17 женщин; средний возраст  $30 \pm 11$  лет). Критериями включения в исследование здоровых добровольцев было отсутствие патологий центральной нервной системы, нарушений слуха, эпилептиформных и локальных изменений на ЭЭГ.

### **2.2 Регистрация ВП**

ЭЭГ/ВП регистрировались от 32 скальповых хлорсеребряных электродов, расположенных по системе 10-10%. В качестве референтных использовались мастоидальные электроды с цифровым объединением. Заземляющий электрод располагался в проекции Fpz. Для демонстрации приводятся ответы, зарегистрированные в отведении Fz.

Регистрацию скВП проводили с использованием двух разных приборов. В зависимости от используемого оборудования, здоровые добровольцы были разделены на две группы. В первой группе скВП регистрировали на оборудовании Нейро-ИОМ-32/S производства «Нейрософт» (Россия). Частота дискретизации составляла 10 000 Гц; ФВЧ – 0,01 Гц; ФНЧ – 4 000 Гц, сетевой фильтр 50 Гц. Во второй группе скВП регистрировались на энцефалографа фирмы Нейроботикс (Россия). Частота дискретизации составляла 2 000 Гц; ФВЧ – 0,01 Гц; ФНЧ – 500 Гц, сетевой фильтр 50 Гц.

## **2.3. Используемые стимульные последовательности**

### **2.3.1. Последовательность, включающая простые тоны разной длительности**

Последовательность предъявлялась первой группе здоровых добровольцев, которую составили 11 человек (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст  $32 \pm 12$  лет). Была использована звуковая последовательность, включающая простые тоны одинаковой частоты 800 Гц. Длительности тонов была 300, 400, 500 и 600 мс. Все тоны имели одинаковую громкость. Каждый из тонов имел восходящую фазу - 10 мс - и нисходящую фазу - 10 мс. Всего подавалось 1600 тонов, по 400 тонов каждой частоты, т.е. каждый тон имел частоту встречаемости 25%. Межстимульный интервал варьировал от 270 до 330 мс.

### **2.3.2. Последовательность, включающая гласные звуки и слоги**

Последовательность предъявлялась второй группе здоровых добровольцев, которую составили 13 человек (2 мужчин и 11 женщин; средний возраст  $28 \pm 10$  лет).

Стимульная последовательность, содержащая лексические стимулы, была сходна с той, которую использовали у пациентов. Она включала гласные «а», «и», «о», «э», «у», «ы» и слоги «ба», «га», «да», «ка», «са», «ша», «па». Каждый стимул в последовательности повторялся 40 раз. Стимулы предъявлялись в псевдослучайном порядке с одинаковой вероятностью появления. Межстимульный интервал был 630-770 мс.

Для предъявления стимулов использовали акустический стимулятор AStim (фирмы «Медицинские компьютерные системы», Россия), который устанавливает метку с фиксированным смещением относительно предъявляемого звукового стимула.

## 2.4. Анализ ВП

При анализе всех полученных скВП с целью исключения «шумовой» природы скВП был использован метод генерации псевдо вызванных потенциалов (псевдоВП). Для генерации псевдоВП на безартефактном участке нативной записи без подачи стимулов (фон), были случайным образом расставлены метки, количество которых было равно количеству каждого типа стимула. Относительно этих меток проводилось усреднение.

Статистический анализ проводился по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Данный статистический критерий был выбран после проверки на нормальность полученных распределений.

### 2.4.1. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности

У здоровых добровольцев в ответ на простые тоны разной длительности выделяли два типа скВП. Первый тип относительно начала стимула – скВП<sub>S</sub> – и второй тип относительно окончания стимула - скВП<sub>E</sub>. При этом обозначения были взяты такие же, как и на глВП, регистрируемых у пациентов и описанных ранее: S – от английского “start” – “начало”, E – от английского “end” – “конец”.

В эпохе анализа скВП предстимульный интервал составлял 100 мс, постстимульный - 800 мс. Также для иллюстрации появления пиков после окончания звучания стимула каждой длительности приведены скВП<sub>S</sub>, усреднённые по тону каждой длительности по всем добровольцам (grand mean).

На скВП регистрировались две группы пиков: группа P1<sub>S</sub>-N1<sub>S</sub>-P2<sub>S</sub> выделялась на скВП<sub>S</sub> после начала стимула и группа P1<sub>E</sub>-N1<sub>E</sub>-P2<sub>E</sub> выделялась на скВП<sub>E</sub> после окончания стимула.

Для оценки идентичности одноименных пиков в группах пиков скВП<sub>S</sub> и скВП<sub>E</sub> проводили сравнение латентностей одноименных пиков по непараметрическому критерию Манна-Уитни, который был выбран после

проверки данных на нормальность распределения. Рассчитывалась разница амплитуд между пиками  $P1_S$  и  $N1_S$ ,  $N1_S$  и  $P2_S$ ,  $P1_E$  и  $N1_E$ ,  $N1_E$  и  $P2_E$ . Отличия полученных значений в группах скВП<sub>S</sub> и скВП<sub>E</sub> сравнивались также по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Дополнительно проводили сопоставления полученных в работе значений с описанными в литературе.

#### 2.4.2. Анализ ВП, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги

СкВП, зарегистрированные в ответ на гласные звуки и слоги, усреднялись относительно начала звукового стимула - скВП<sub>S</sub>. Усреднение проводилось отдельно по каждому гласному звуку и слогу. Эпоха анализа скВП включала предстимульный интервал 100 мс и постстимульный интервал 800 мс.

На скВП<sub>S</sub> регистрировались две группы пиков:  $N1_S$ - $P2_S$  – выделялась после начала стимула – и  $N1_C$ - $P2_C$  – выделялась после перехода с согласного на гласный звук в слоге. Выполняли сравнение латентностей и амплитуд одноимённых пиков между двумя группами. Латентность перехода с согласного на гласный звук слоге устанавливалась при помощи визуального и слухового анализа записей звуковых стимулов при проигрывании их в аудиоредакторе (Таблица 4).

Таблица 4. Латентность перехода с согласного на гласный звук в слогах, используемых в качестве стимулов.

Слог	ба	га	да	ка	са	ша	па
латентность границы между согласным и гласным звуками, мс	154	49	161	34	196	199	8

СкВП усреднялись по группе здоровых добровольцев (grand mean) отдельно по каждому стимулу. Далее в выборку для статистического анализа включались grand mean скВП для всех стимулов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Анализ глВП

#### 1.1. Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности

В структуре скВП пациентов не было выявлено устойчивых пиков, повторяющихся в ответ на стимул одной частоты (Рисунок 7). В структуре глВП, отчетливо выделялись пики  $V_s$ ,  $VI_s$ ,  $S1_s$ ,  $S2_s$ ,  $S3_s$  и  $E$ . При этом пики глВП, зарегистрированные с ростральных и каудальных электрод-контактов, не были идентичными.

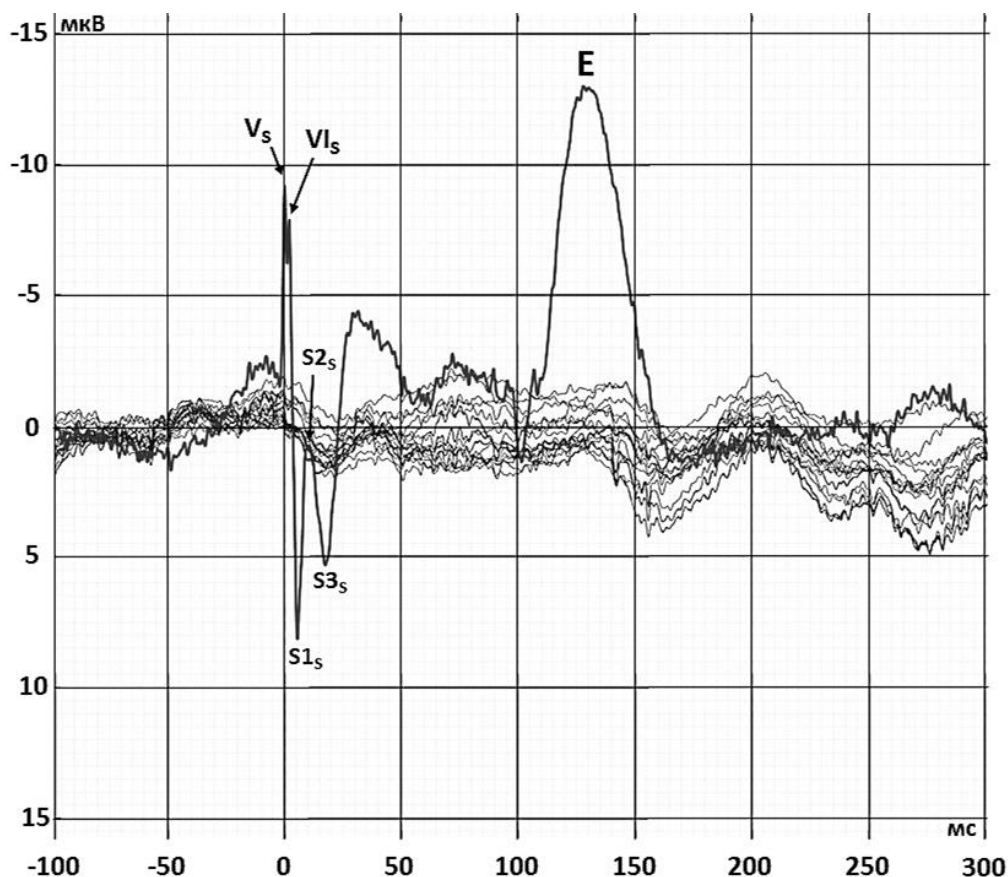


Рисунок 7. ВП, зарегистрированные синхронно с глубинного электрода (чёрная линия) и со скальповых электродов, расположенных на поверхности головы (серые линии). Представлены индивидуальные данные (пациент 5) на тон частотой 800 Гц.

В глВП, зарегистрированных с рostrального электрод-контакта, выделялись пики  $V_s$ ,  $VI_s$ ,  $S1_s$ ,  $S2_s$ ,  $S3_s$  и  $E$ . С каудального электрод-контакта отчетливо выделялись только пики  $V_s$ ,  $VI_s$  и  $E$ , тогда как пики  $S1_s$ ,  $S2_s$  и  $S3_s$  имели меньшую амплитуду и нестабильную морфологию, что затрудняло их надежное выделение (Рисунок 8).

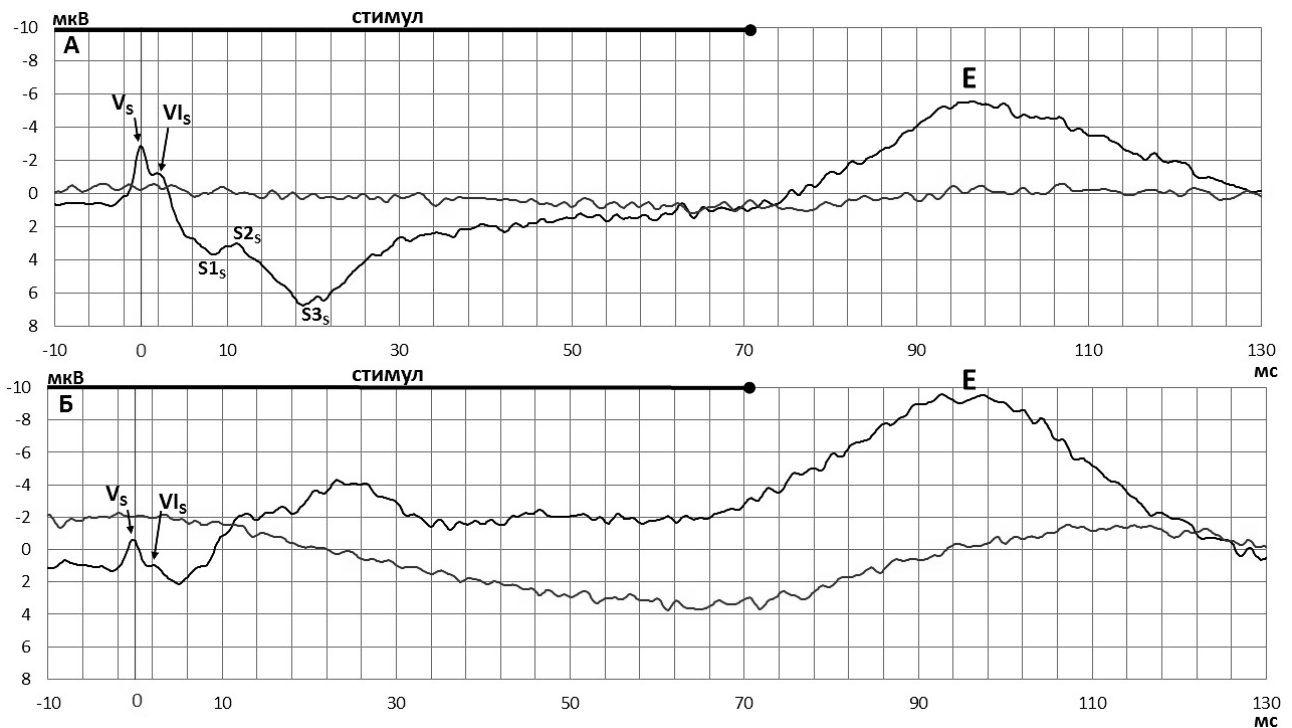


Рисунок 8. ГлВП при предъявлении стимула частотой 600 Гц. А – с рostrального электрод-контакта, Б – с каудального электрод-контакта. Ответы глВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоглВП (серая кривая). Представлены индивидуальные данные пациента 5.

Значения латентностей пика  $VI_s$ , зарегистрированного с рostrального и каудального электродов, существенно не отличались друг от друга ( $p > 0,05$  по критерию Манна-Уитни) (Таблица 5). Также не было выявлено статистически значимых различий латентностей данного пика в ответ на стимулы различной частоты ( $p > 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса). Латентности пиков  $S1_s$ ,  $S2_s$  и  $S3_s$ , зарегистрированных с рostrального электрода, статистически не различались при предъявлении стимулов разной частоты ( $p > 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса).

Таблица 5. Медианы распределений латентностей компонентов глВП пациентов и разностей этих латентностей между ответами на простые тоны разной длительности (в объединённых ячейках располагаются значения статистически не различающихся и поэтому совмещённых групп данных).

электрод	частота тона, Гц	длительность тона, мс	латентности компонентов глВП						
			V <sub>s</sub> , мс	V <sub>s</sub> - V <sub>I<sub>s</sub></sub> , мс	V <sub>I<sub>s</sub></sub> , мс	S1 <sub>s</sub> , мс	S2 <sub>s</sub> , мс	S3 <sub>s</sub> , мс	E, мс
роstralный	600	80	0	1,8	1,6	5,8	10,9	17,7	107,2
	800	90							117,2
	1000	100							128,9
	2000	100							
каудальный	600	80	-0,2			-	-	-	125,9
	800	90							
	1000	100							
	2000	100							

Пик «Е» выделялся при регистрации как с роstralного, так и с каудального электродов (Рисунок 8). Интерквартильные интервалы (ИКИ) латентности пика Е, зарегистрированного с каудального электрод-контакта, превышали таковые при регистрации с роstralного электрод-контакта (Таблица 6). Латентности пика Е между ответами на звуковые стимулы разных длительностей достоверно различались ( $p < 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса) (Рисунок 9, 10). При сравнении латентностей пиков Е, зарегистрированных в ответ на стимулы одинаковой длительности (100 мс), но разной частоты (1000 и 2000 Гц), статистически достоверных различий найдено не было ( $p > 0,05$  по критерию Манна-Уитни) (Рисунок 10).

Таблица 6. Отношение ИКИ латентностей пика Е в ответ на стимулы разной частоты.

Частота тона	600 Гц	800 Гц	1000 Гц	2000 Гц
Отношение ИКИ для каудального электрода к ИКИ для рострального	3	2	2,1	1,9



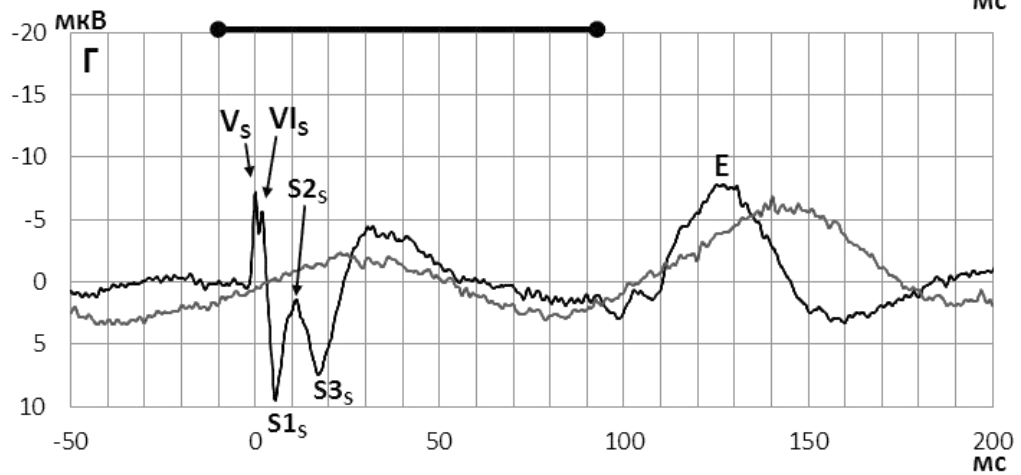
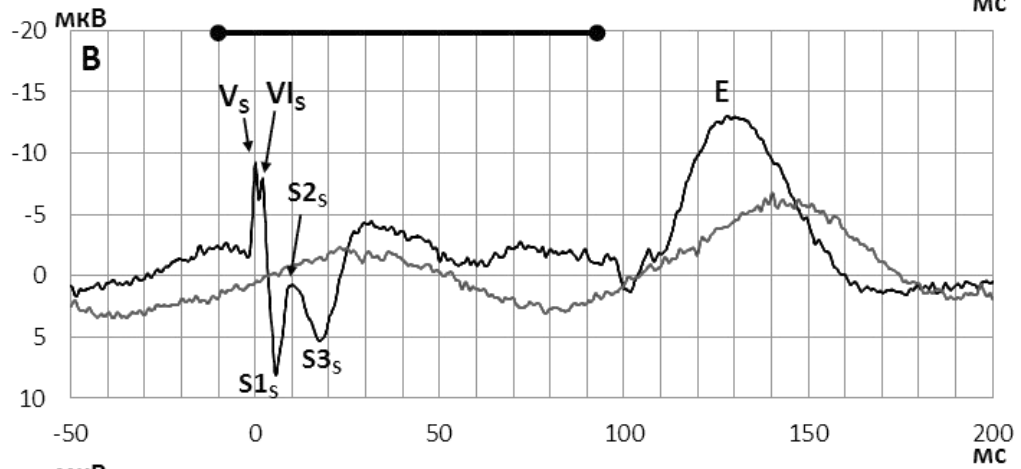
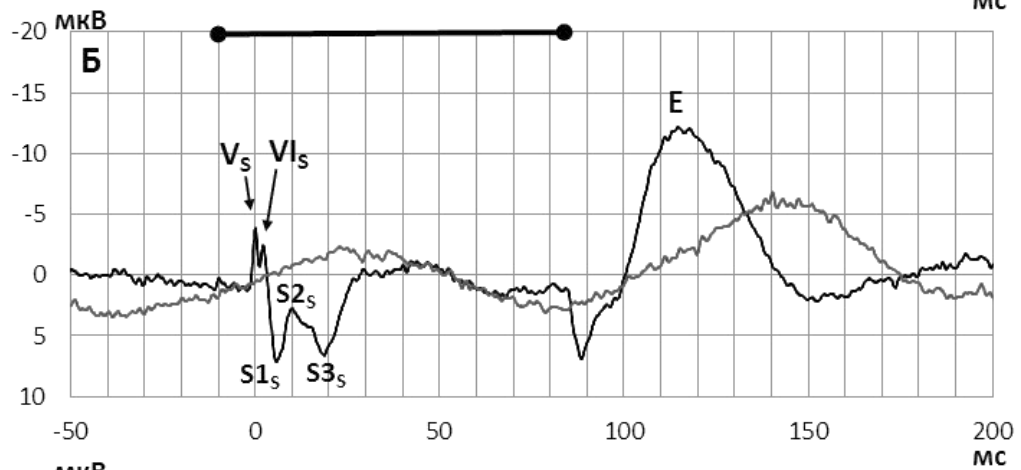
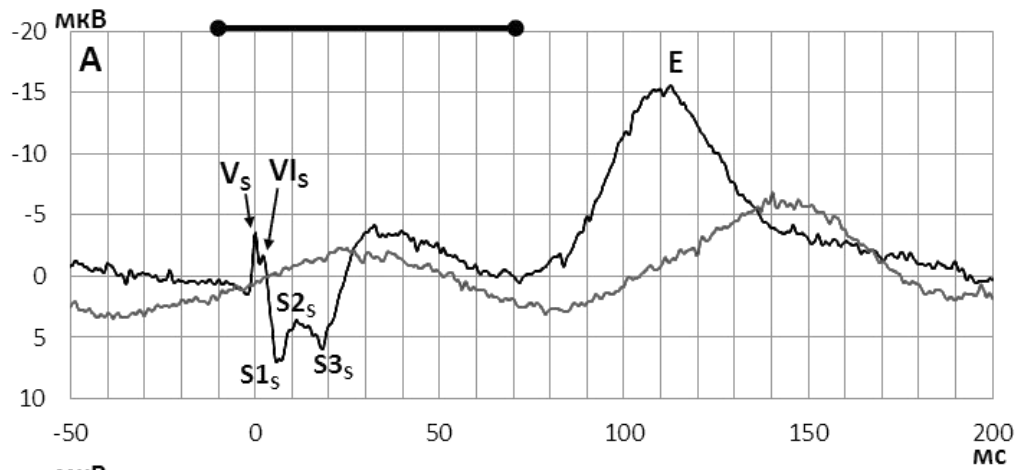


Рисунок 9. ГлВП, зарегистрированные с роstralного электрод-контакта (чёрная кривая) в сопоставлении с псевдоглВП (серая кривая) в ответ на простые тоны: А – частотой 600 Гц и длительностью 80 мс. Б – частотой 800 Гц и длительностью 90 мс. В – частотой 1000 Гц и длительностью 100 мс. Г – частотой 2000 Гц и длительностью 100 мс. Чёрный отрезок над графиками отмечает время подачи звукового стимула. Индивидуальные данные (пациент 1).

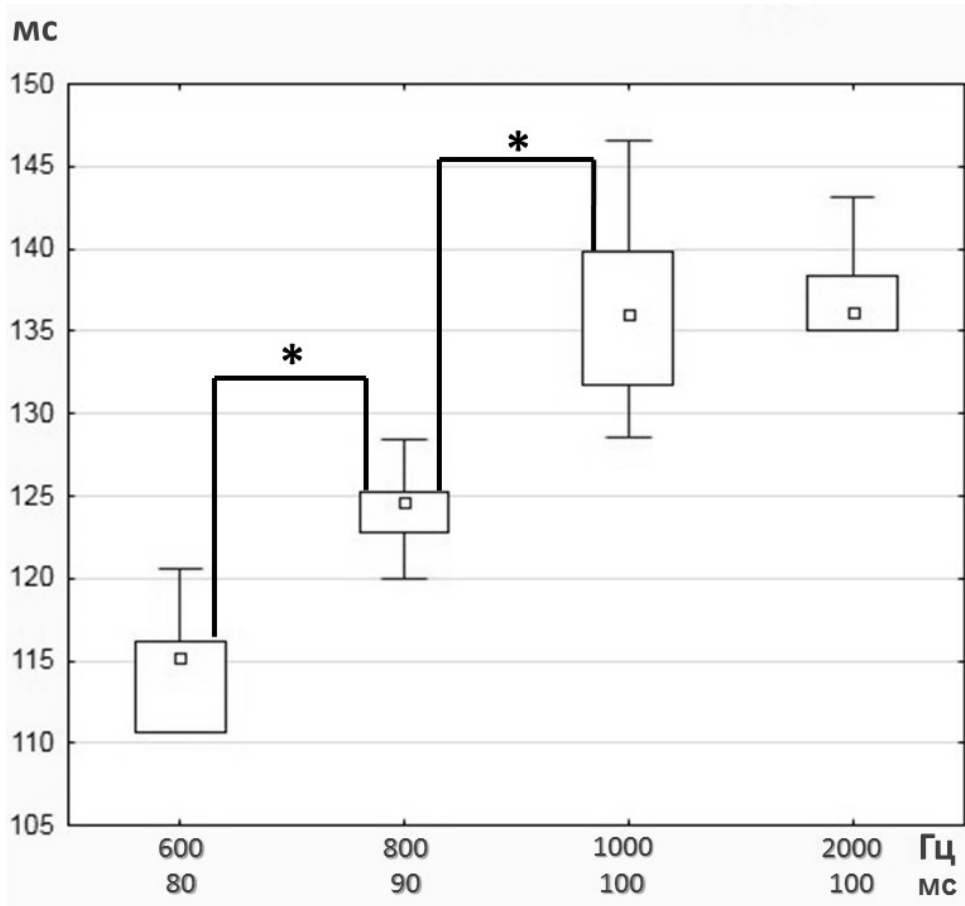


Рисунок 10. Медианы (точки в центре прямоугольников), нижний и верхний квартили (нижняя и верхняя стороны прямоугольников соответственно), минимальное и максимальное значения (нижний и верхний т-образные концы вертикальных отрезков соответственно) распределений латентностей компонента Е глВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны. \* - статистически достоверные различия ( $p < 0,05$  по методу Манна-Уитни).

## 1.2. Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности

В структуре глВП от обоих регистрирующих электрод-контактов выделялись две группы пиков:

- Первая группа (S), следующая за началом стимула, включала пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  (S - от английского «start» - «начало»)
- Вторая группа (E), следующая за окончанием стимула, включала пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  и высокоамплитудный негативный пик E с широким основанием, появлявшийся в ответах на все тоны вслед за окончанием стимула (E - от английского «end» - «конец»)

В первой группе в ответ на стимулы частотой 600, 800 и 1000 Гц выделялись только пики  $V_S$ ,  $VI_S$  и  $S1_S$  (Рисунок 11 А-В). В ответ на стимулы частотой 2000 и 4000 Гц выделялись пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  (Рисунок 11 Г-Д). Амплитуда пика  $S1_S$  уменьшалась с увеличением частоты тона, а амплитуда пика  $S3_S$  увеличивалась с увеличением частоты тона (Рисунок 11 А-Д).

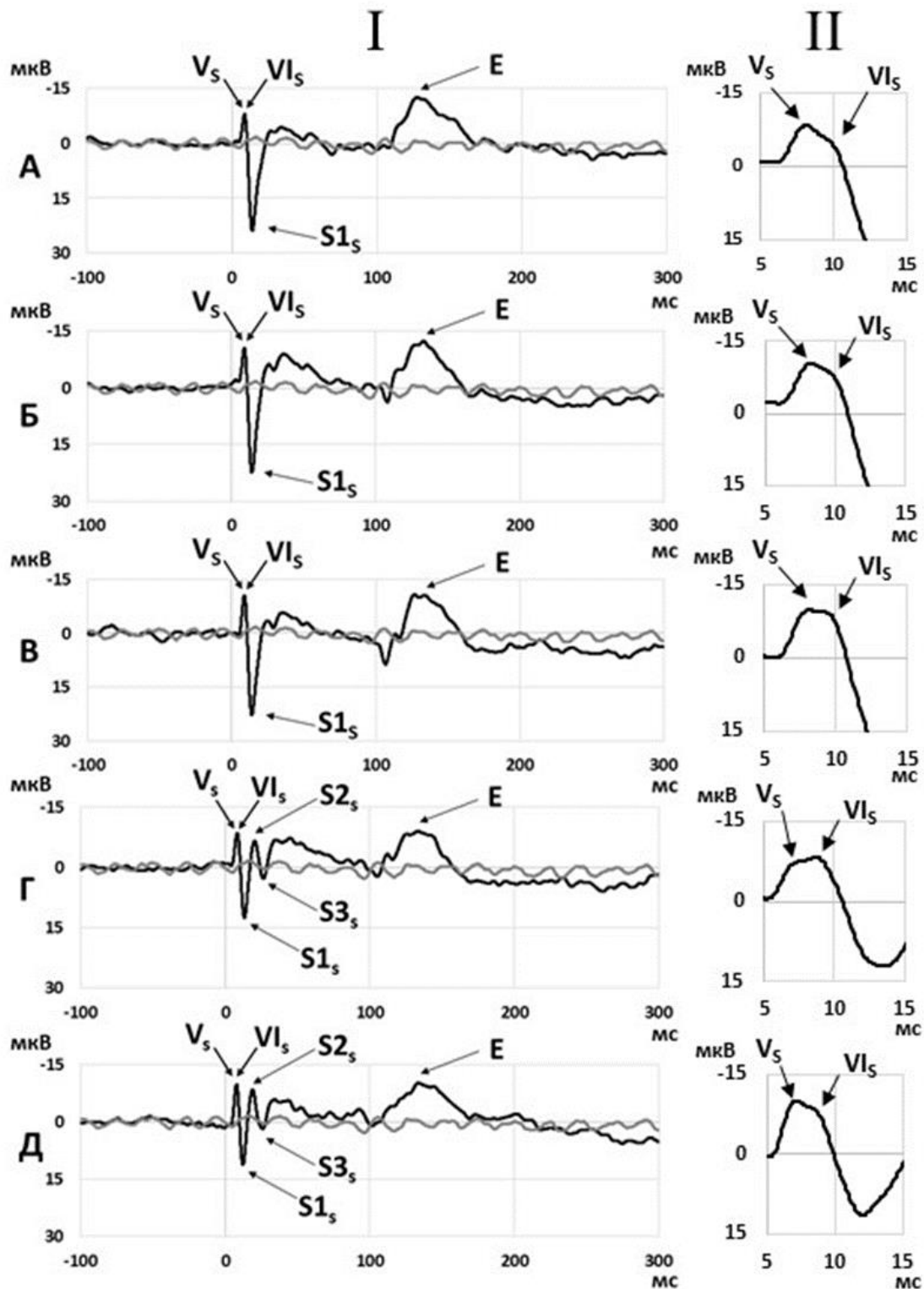


Рисунок 11. ГлВП, зарегистрированные в ответ на простые тоны различных частот. I – глВП. II – увеличенные фрагменты глВП с пиками  $V_s$  и  $VI_s$ . А – 600 Гц, Б – 800 Гц, В – 1000 Гц, Г – 2000 Гц, Д – 4000 Гц. ГлВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоглВП (серая кривая). Представлены индивидуальные данные пациента б.

В ответ на стимулы частотой 2000 Гц у пяти из шести пациентов на восходящем фронте пика E выделялась группа высокочастотных колебаний (Рисунок 12 А). При применении полосного фильтра 25-500 Гц дополнительно к этим ответам выделялась группа пиков, появлявшаяся вслед за окончанием стимула – вторая группа пиков (Рисунок 12 Б). Эта группа выделялась из окружающей её фоновой активности. Однако пики второй группы имели меньшую амплитуду по сравнению с пиками первой группы (медиана отношений амплитуд одноимённых пиков между двумя комплексами равна 0,26), а также по сравнению с пиком E (медиана отношений амплитуды пика E к амплитудам пиков второй группы равна 3). Кроме того, полярность пиков второй группы была противоположной полярности пиков первой группы.

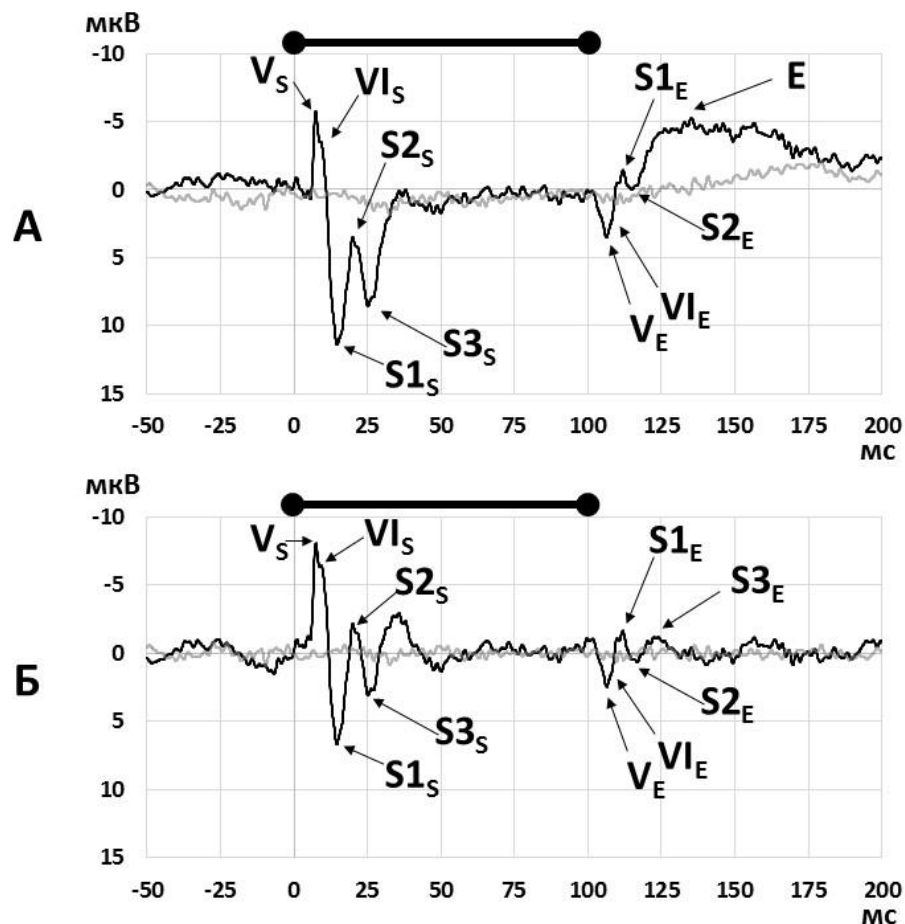


Рисунок 12. ГлВП, зарегистрированные в ответ на простой тон частотой 2000 Гц. Применялись фильтры: А – 2-500 Гц, Б – 25-500 Гц. ГлВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с ответами псевдоглВП (серая кривая).

Отрезок над графиками отмечает время подачи звукового стимула. Представлены индивидуальные данные пациента 8.

Медианная латентность пика  $S3_E$  составляла 23,0 мс (Q1-Q3 22,6-23,3 мс). МПИ не отличались между  $V_S-S1_S$ ,  $S1_S-S2_S$ ,  $S2_S-S3_S$ ,  $V_E-S1_E$ ,  $S1_E-S2_E$  и  $S2_E-S3_E$  ( $p>0,1$  по методу Краскела-Уоллиса) (Таблица 7). Медианная латентность пика E составляла 28,9 мс (Q1-Q3 26,2-33,6 мс). Она не отличалась ( $p>0,1$  по методу Краскела-Уоллиса) между ответами на звуки разной частоты (Рисунок 11).

Таблица 7. МПИ между коротколатентными пиками.

пики	$V_S-S1_S$ , мс	$S1_S-S2_S$ , мс	$S2_S-S3_S$ , мс	$V_E-S1_E$ , мс	$S1_E-S2_E$ , мс	$S2_E-S3_E$ , мс
нижний квартиль, мс	4,9	5,5	6,5	5,6	4,4	5,8
медиана, мс	5,6	5,8	6,9	5,6	4,9	6,9
верхний квартиль, мс	7,1	6,4	7,2	5,8	5,2	7,2

При вычислении разницы потенциалов между двумя регистрирующими электрод-контактами у всех пациентов выделялись те же пики, которые были на исходных глВП, но с обратной полярностью (Рисунок 13 А-Е). Пик E у четырёх пациентов имел обратную полярность относительно исходных глВП (Рисунок 13 А, Б, Г, Д), а у двух – прямую (Рисунок 13 В, Е).

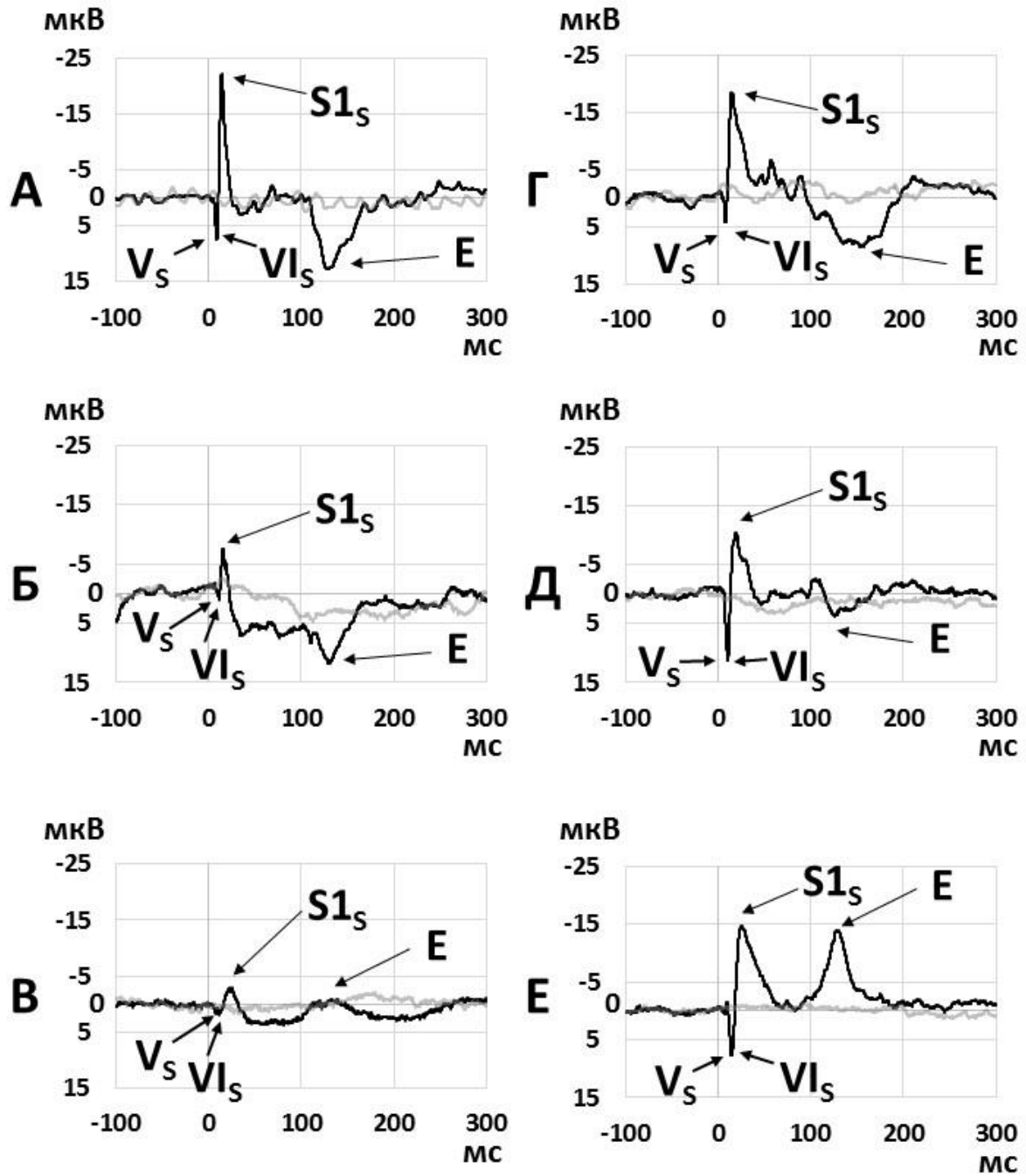


Рисунок 13. Разница между глВП, записанными с рострального электрод-контакта и с каудального электрод-контакта, в ответ на простой тон частотой 600 Гц. У пациентов: А – № 6, Б – № 7, В – № 8, Г – № 9, Д – № 10, Е – № 11. ГлВП (черная кривая) приведены в сопоставлении с псевдоглВП (серая кривая).

### 1.3. Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки

В структуре глВП, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки, также выделялись группа пиков S и пик E, которые выделялись вслед за началом и вслед за окончанием звучания стимула, соответственно (Рисунок 14). Помимо этого, вслед за каждой сменой частоты отмечалась группа пиков C (от английского “change” – “смена”), сходная с группой пиков S, выявлявшейся в ответ на начало звучания стимула. Необходимо отметить, что группа пиков C проявлялась вне зависимости от того, между какими частотами происходила смена. При этом пик E при смене частот не регистрировался. Надо отметить, что подобный характер пиков на глВП был характерен для ответов всех 4 пациентов, которым предъявляли «сложные» звуки.

Группа пиков S, появлявшаяся после начала звучания стимула, состояла из пиков  $V_s$ ,  $VI_s$ ,  $S1_s$ ,  $S2_s$ ,  $S3_s$  (Рисунок 14). В то же время группы пиков C, появлявшиеся при смене частот, состояла из пиков  $V_s$ ,  $VI_s$ ,  $S1_s$ . При этом состав пиков в группе C не зависел ни от той частоты звука, с которой происходила смена, ни от той частоты, на которую происходила смена. Форма и компонентный состав ответа также не зависели от типа «сложного» звука, то есть от порядка следования звуковых частот (Рисунок 14).



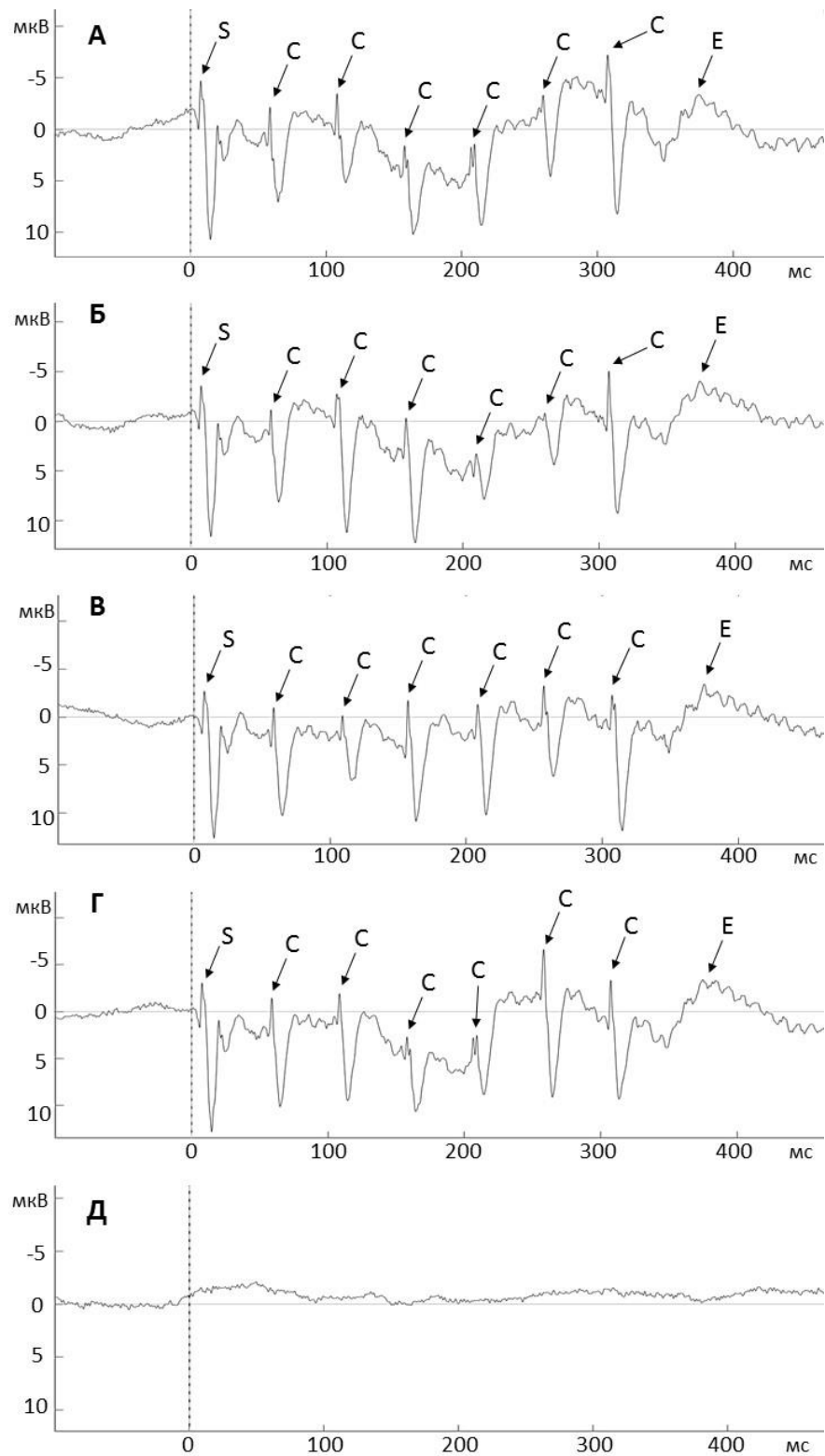


Рисунок 14. ГлВП, зарегистрированные в ответ на «сложные» тоны различных типов. А – тип 1, Б – тип 2, В – тип 3, Г – тип 4, Д – псевдоглВП. Представлены индивидуальные данные пациента 8.

#### 1.4. Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги

Анализ глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на слоги «ба», «га», «да», «ка», «са», «ша» показал, что непосредственно вслед за переходом с согласного на гласный звук выделяется группа коротколатентных пиков С (Рисунок 15 А, Б, Д). Сходная группа коротколатентных пиков S выделялась в ответ на начало звучания слога (Рисунок 15 А, Б, Д). Латентности групп коротколатентных пиков S и С, которые рассчитывались по латентности первого из пиков группы от начала звучания стимула и от перехода с согласного на гласный звук соответственно, не имели статистически достоверных различий ( $p > 0,05$  по методу Манна-Уитни) (Таблица 8). Также вслед за окончанием звучания стимула выделялся длиннолатентный пик Е.

В глВП, зарегистрированные 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 15 В-Д).

Таблица 8. Латентности групп пиков в глВП пациентов в ответ на слоги «ба», «га», «да», «ка», «са», «ша».

тип ВП	пик или группа пиков	Q1, мс	Me, мс	Q2, мс	p (по критерию Манна-Уитни)
глВП (пациент 1)	группа пиков S	7,7	8,2	8,5	0,4712
	группа пиков С	7,5	8,8	13,5	
глВП (пациент 2)	группа пиков S	9	9,2	9,9	0,3776
	группа пиков С	8,6	11	13,2	

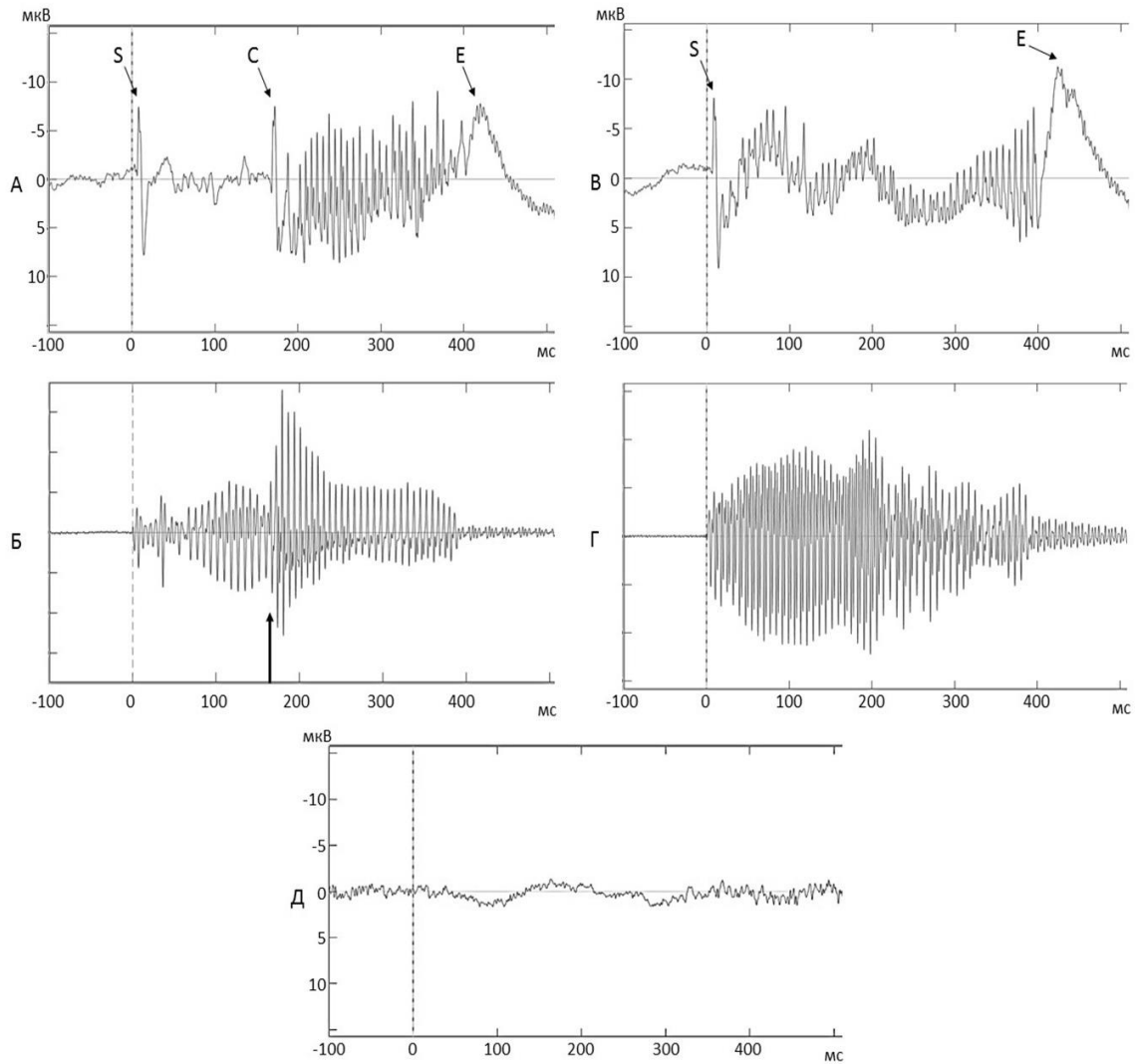


Рисунок 15. Индивидуальные (для пациента 10) глВП и осциллограммы звуковых стимулов, в ответ на которые регистрировались данные глВП. А - глВП в ответ на слог «да». Б – осциллограмма слога «да». Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. В - глВП в ответ на гласный звук «о». Г - осциллограмма гласного звука «о». Д - псевдоглВП.

## 2. Анализ скВП

### 2.1. Анализ скВП пациентов

ЭЭГ, записанная со скальповых электродов, состояла из вспышек и подавлений электрофизиологической активности, в то время как запись с глубинных кольцевых электродов была более однородной (Рисунок 16). Длительность вспышек для всех пациентов составляла 1-7 с, а подавлений – 1-5 с. Вспышки электрофизиологической активности имели наибольшую амплитуду в лобных отведениях и состояли главным образом из колебаний альфа-диапазона.

ВВП, записанных со скальпа в ответ на простые тоны, не было выявлено чётких пиков, повторяющихся в ответ на тон каждой частоты (Рисунок 17). Соотношение сигнал-шум для всех скальповых ВП пациентов было около 1.

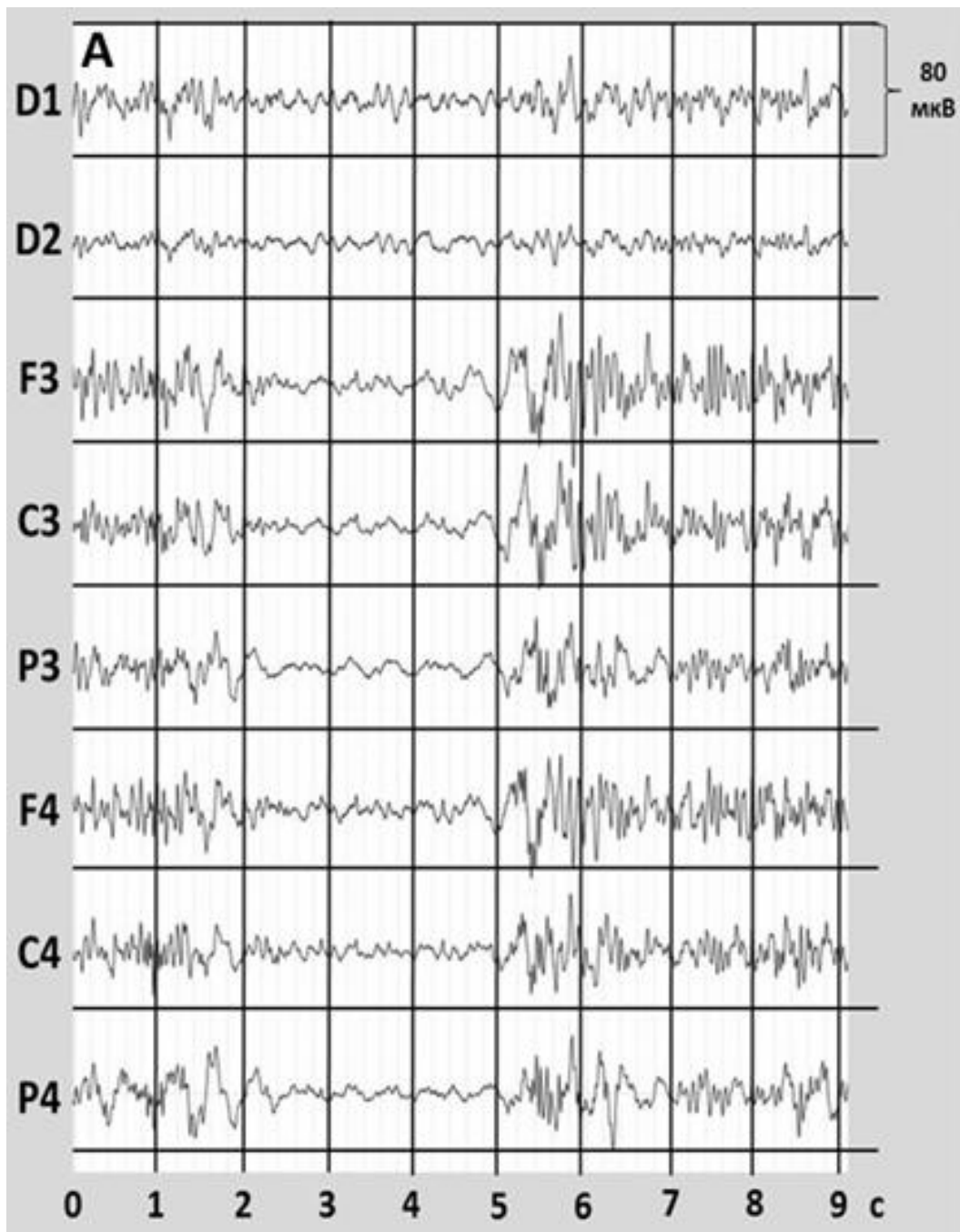


Рисунок 16. Участки записей биоэлектрической активности, зарегистрированные с глубоких (D1 – ростральный кольцевой электрод, D2 – каудальный кольцевой электрод) и со скальповых (F3, C3, P3, F4, C4, P4) электродов. Индивидуальные данные пациента 3.

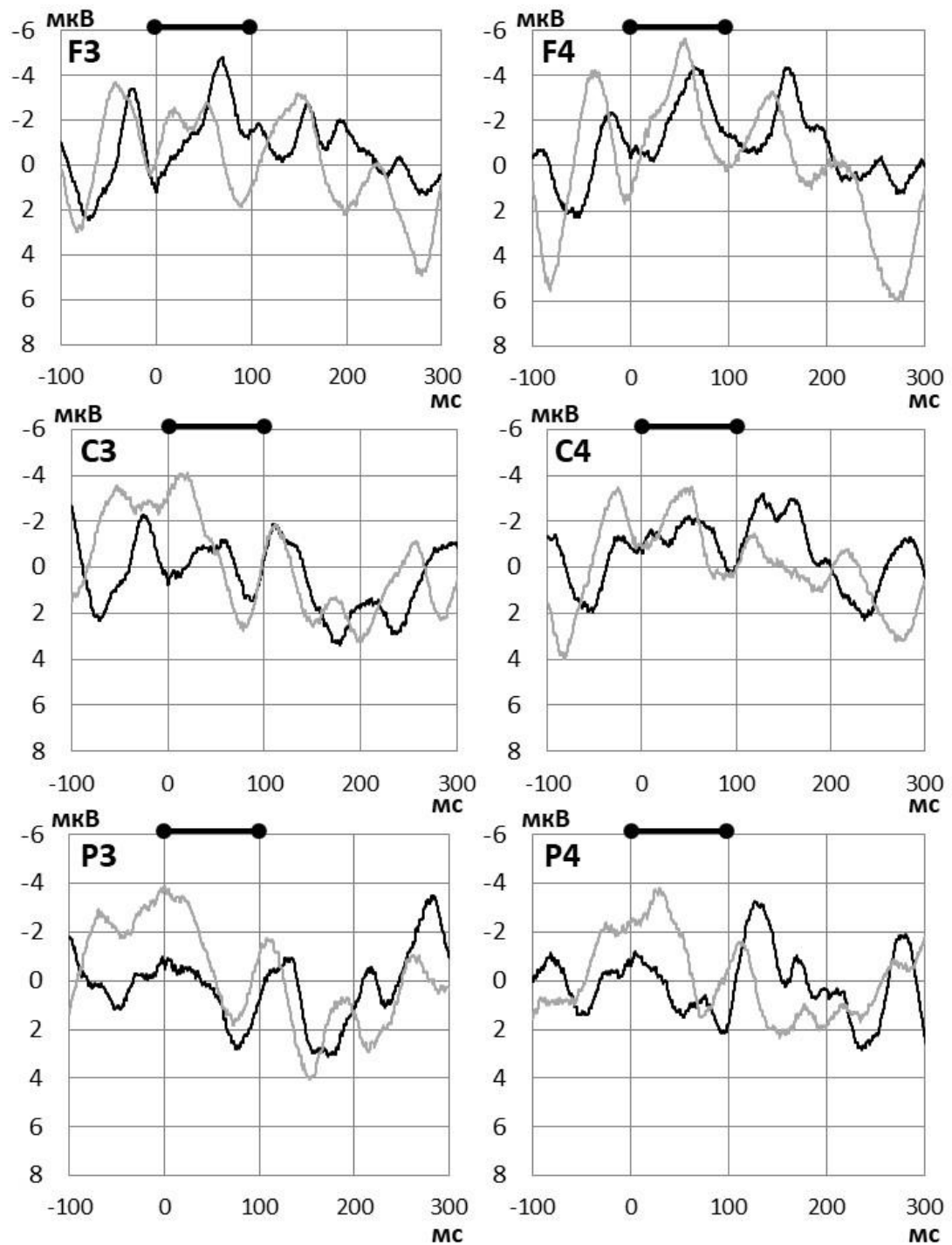


Рисунок 17. СкВП пациента в ответ на тон 1000 Гц (чёрная кривая) в сопоставлении с псевдоВП (серая кривая). Чёрный отрезок над графиками отмечает время подачи звукового стимула. Индивидуальные данные (пациент 3).

## 2.2. Анализ скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны

В скВП, зарегистрированных у здоровых добровольцев, выделялось две группы пиков:

- первая группа, следующая за началом звучания тона, была образована пиками  $P1_S$ ,  $N1_S$  и  $P2_S$  (Рисунок 18 А, Рисунок 19 А-Г)
- вторая группа, следующая за окончанием звучания тона, была представлена пиками  $P1_E$ ,  $N1_E$  и  $P2_E$  (Рисунок 18 Б, Рисунок 19 А-Г)

Латентности пиков  $P1_S$ ,  $N1_S$  и  $P2_S$ , рассчитанные от начала звучания стимула, статистически достоверно не отличались ( $p > 0.05$  по методу Манна-Уитни) от латентностей пиков  $P1_E$ ,  $N1_E$  и  $P2_E$ , рассчитанных от окончания звучания стимула, соответственно (Таблица 9). Разница амплитуд между пиками  $P1_S$ - $N1_S$  статистически достоверно отличалась ( $p < 0.05$  по методу Манна-Уитни) от разницы амплитуд между пиками  $P1_E$ - $N1_E$  (Таблица 9).

В псевдоскВП ни одного из пиков обнаружено не было (Рисунок 18 А-Б, Рисунок 19 А-Г).

Анализ амплитудных топограмм показал, что амплитудный максимум пика  $P1_S$  был представлен в лобной области обоих полушарий, а пика  $P1_E$  – в лобной области обоих полушарий и центральной области левого полушария (Рисунок 20 А, Г). Амплитудный максимум пика  $N1_S$  был представлен в центральной области обоих полушарий, однако четкого амплитудного максимума пика  $N1_E$  обнаружить не удалось (Рисунок 20 Б, Д). Амплитудные максимумы пиков  $P2_S$  и  $P2_E$  были представлены в лобно-центральной области обоих полушарий (Рисунок 20 В, Е).

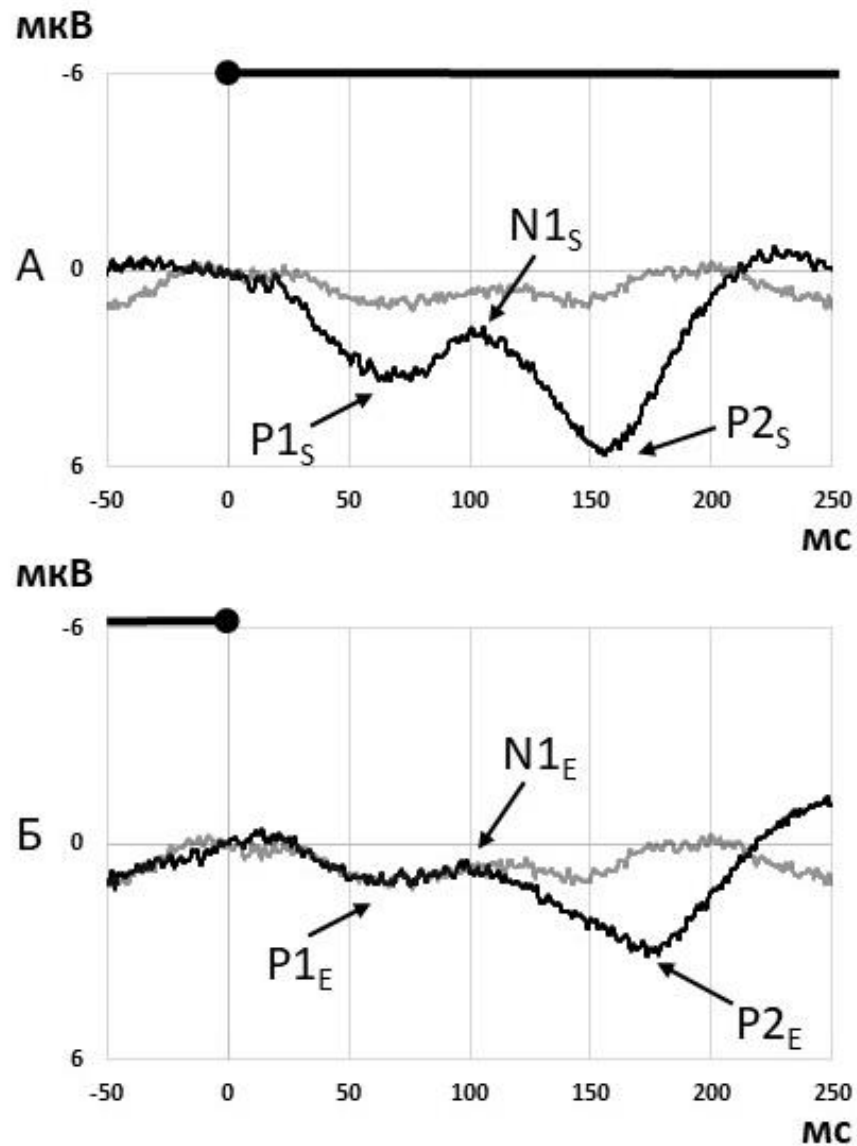


Рисунок 18. Индивидуальные (для добровольца 2) скВП в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности, зарегистрированные в отведении Fz. А – ответы, усредненные от начала звучания тонов всех длительностей. Б – ответы, усредненные от окончания звучания тонов всех длительностей. Черный отрезок над графиками обозначает длительность звучания тона. Черная кривая – скВП, серая кривая - псевдоскВП.



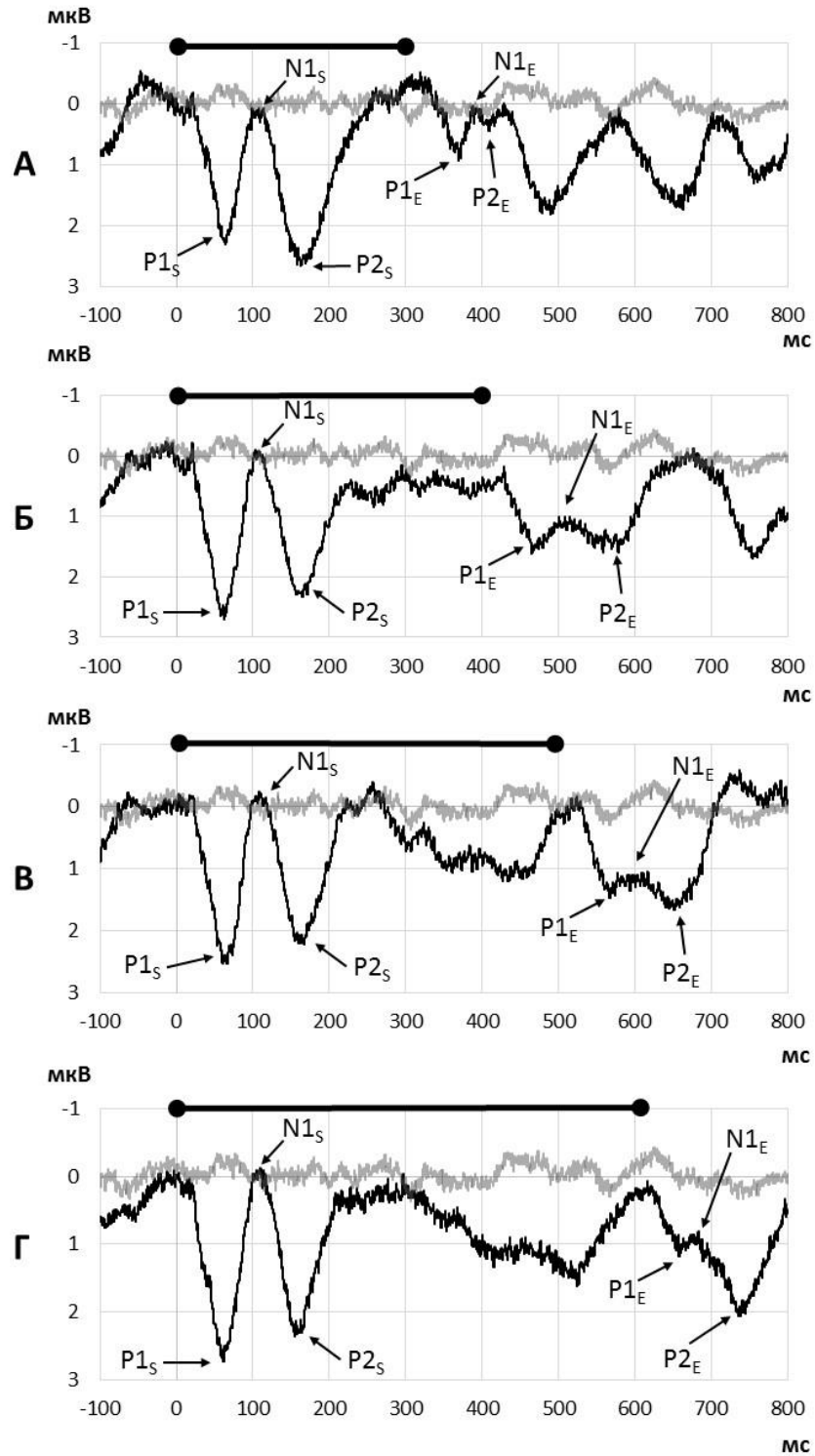


Рисунок 19. Усреднённые по группе здоровых добровольцев (grand mean) скВП в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности, зарегистрированные в отведении Fz. А – вызванный ответ на тон длительностью 300 мс. Б – на тон длительностью 400 мс. В – на тон длительностью 500 мс. Г – на тон длительностью 600 мс. Черный отрезок над графиками обозначает звучание тона. Черная кривая – скВП, серая кривая - псевдоскВП.

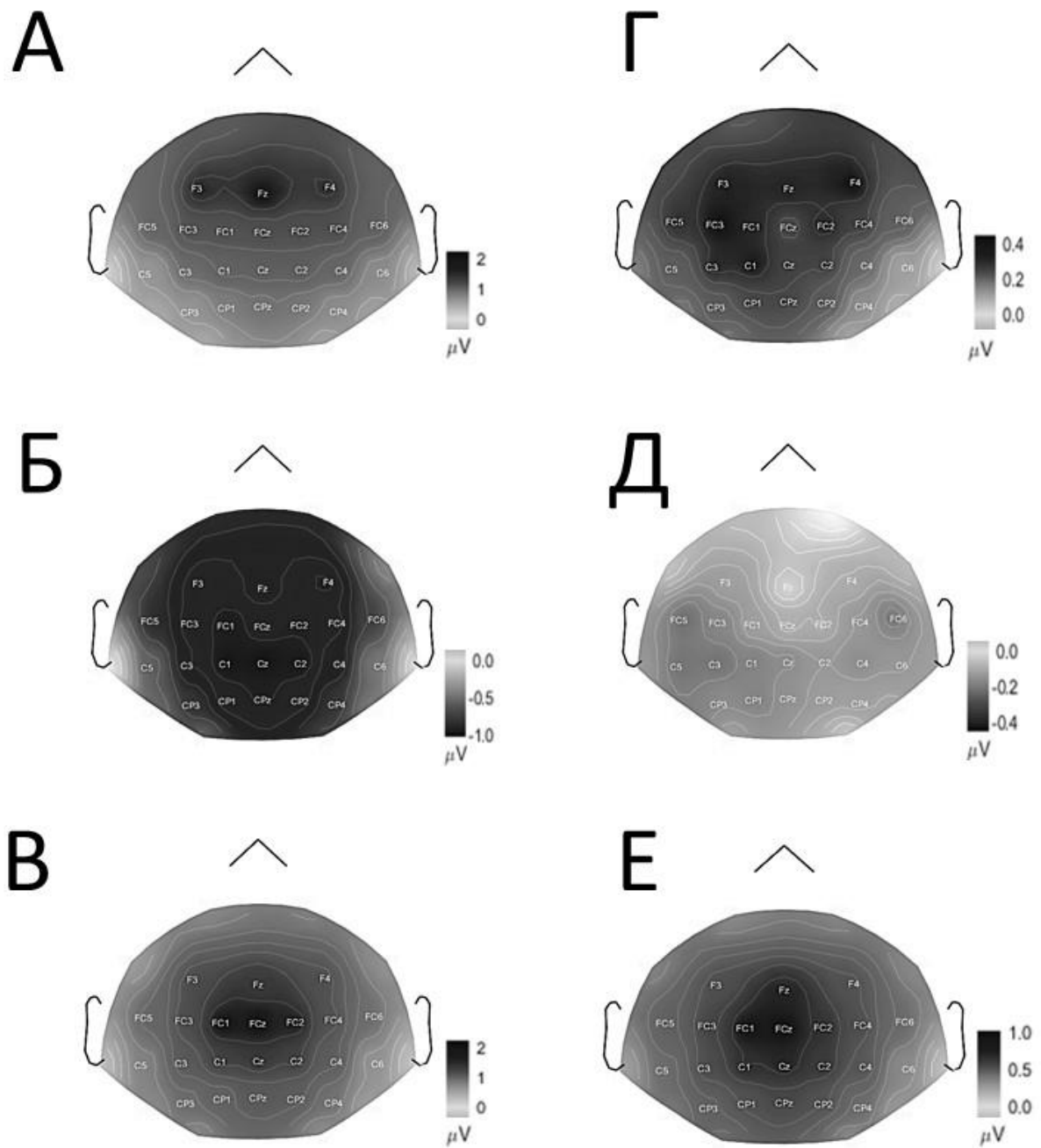


Рисунок 20. Усреднённые по всем добровольцам (grand mean) амплитудные топограммы компонентов скВП в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности. А – пик P1<sub>с</sub>. Б – пик N1<sub>с</sub>. В – пик P2<sub>с</sub>. Г – пик P1<sub>Е</sub>. Д – пик N1<sub>Е</sub>. Е – пик P2<sub>Е</sub>.

Таблица 9. Амплитудно-временные параметры пиков скВП здоровых добровольцев в ответ на простые тоны и результаты их сравнения.

параметр	пики	нижний квартиль, мс	медиана, мс	верхний квартиль, мс	значение p-value при сравнении скВП <sub>S</sub> и скВП <sub>E</sub>
латентность, мс	P1 <sub>S</sub>	56	64	71	0,9738
	P1 <sub>E</sub>	51	63	85	
	N1 <sub>S</sub>	97	103	113	0,1574
	N1 <sub>E</sub>	87	97	106	
	P2 <sub>S</sub>	158	164	166	0,3241
	P2 <sub>E</sub>	141	157	169	
амплитуда, мкВ	P1 <sub>S</sub> -N1 <sub>S</sub>	2,28	3,45	5,61	0,0004*
	P1 <sub>E</sub> - N1 <sub>E</sub>	0,88	1,31	1,75	
	N1 <sub>S</sub> -P2 <sub>S</sub>	1,92	3,89	4,65	0,0058*
	N1 <sub>E</sub> - P2 <sub>E</sub>	0,80	1,58	2,53	

\*-статистически достоверные различия ( $p < 0.05$  по методу Манна-Уитни)

### 2.3. Анализ скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги

Анализ grand mean скВП здоровых добровольцев, 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 после перехода с согласного на гласный звук возникал комплекс пиков  $N1_C$ - $P2_C$  (Рисунок 21). Вслед за началом звучания слога возникал комплекс пиков  $N1_S$ - $P2_S$  (Рисунок 21).

На grand mean скВП здоровых добровольцев 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 21). 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 ( $p > 0,05$  по методу Манна-Уитни) от латентностей пиков  $N1_C$  и  $P2_C$ , рассчитанных от перехода с согласного на гласный звук, соответственно (Таблица 10).

Анализ амплитудных топограмм показал, что амплитудный максимум пика  $N1_S$  был представлен в вертексе, а пика  $N1_C$  – в префронтальной области обоих полушарий (Рисунок 22 А, В). Амплитудный максимум пика  $P2_S$  был представлен в центральной и лобной области обоих полушарий, а пика  $P2_E$  – в центральной, лобной и префронтальной областях обоих полушарий с преобладанием амплитуды сигнала от правого полушария (Рисунок 22 Б, Г).

Таблица 10. Латентности пиков на скВП здоровых добровольцев в ответ на слоги «ба», «да», «са», «ша».

тип ВП	пик или группа пиков	Q1, мс	Me, мс	Q2, мс	p (по критерию Манна-Уитни)
скВП (grand mean)	N1 <sub>S</sub>	97	105	113	0,7715
	N1 <sub>C</sub>	92	98	109	
	P2 <sub>S</sub>	189	215	223	0,0606
	P2 <sub>C</sub>	156	163	169	

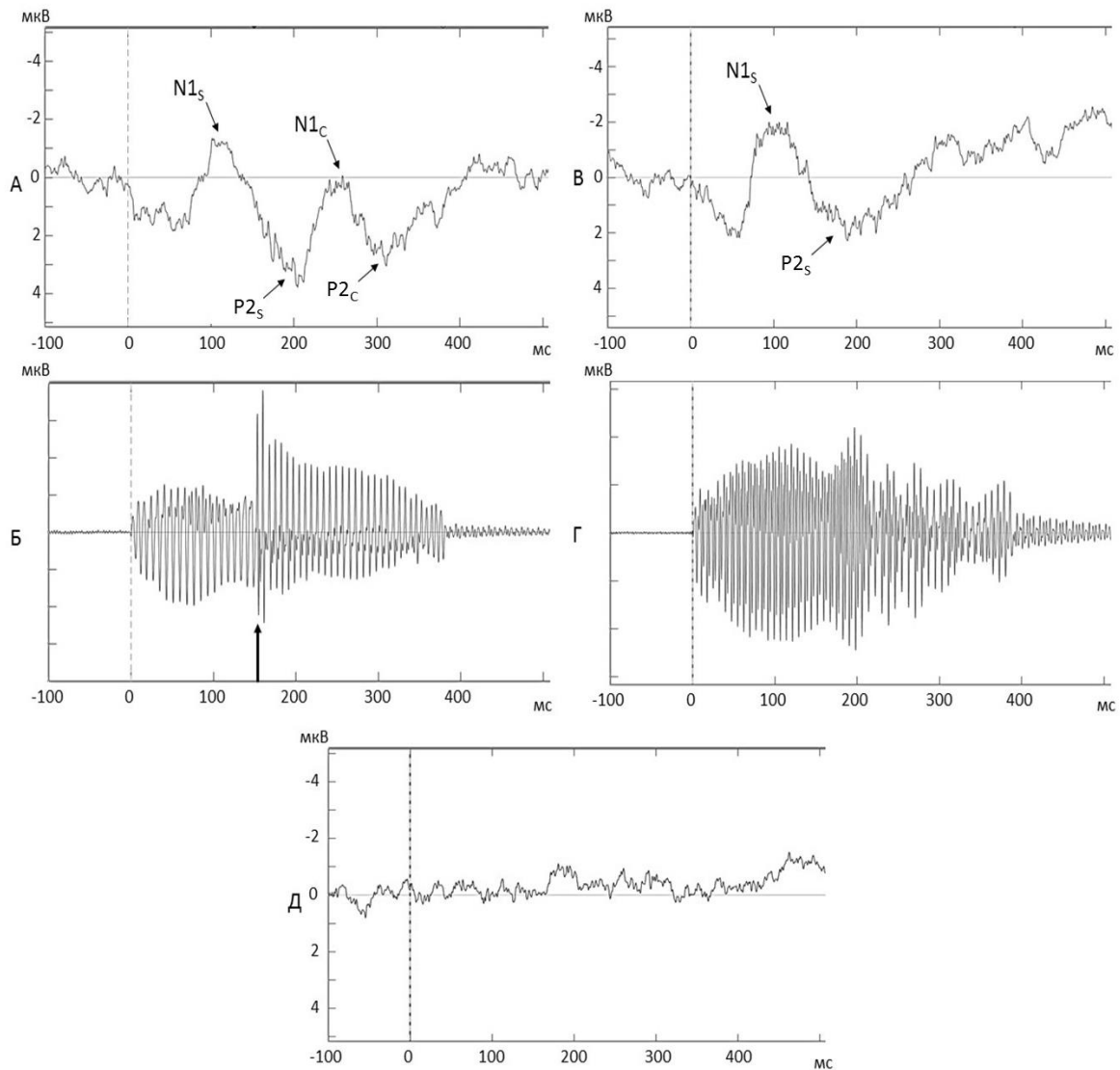


Рисунок 21. Усреднённые по группе здоровых добровольцев (grand mean) скВП, зарегистрированные в отведении Fz, и осциллограммы звуковых стимулов, в ответ на которые регистрировались данные скВП. А - grand mean скВП, зарегистрированных в ответ на слог «ба». Б – осциллограмма слога «ба». Стрелкой обозначена граница согласного и гласного звуков. В - grand mean скВП, зарегистрированных в ответ на гласный звук «о». Г - осциллограмма гласного звука «о». Д - grand mean псевдоскВП.

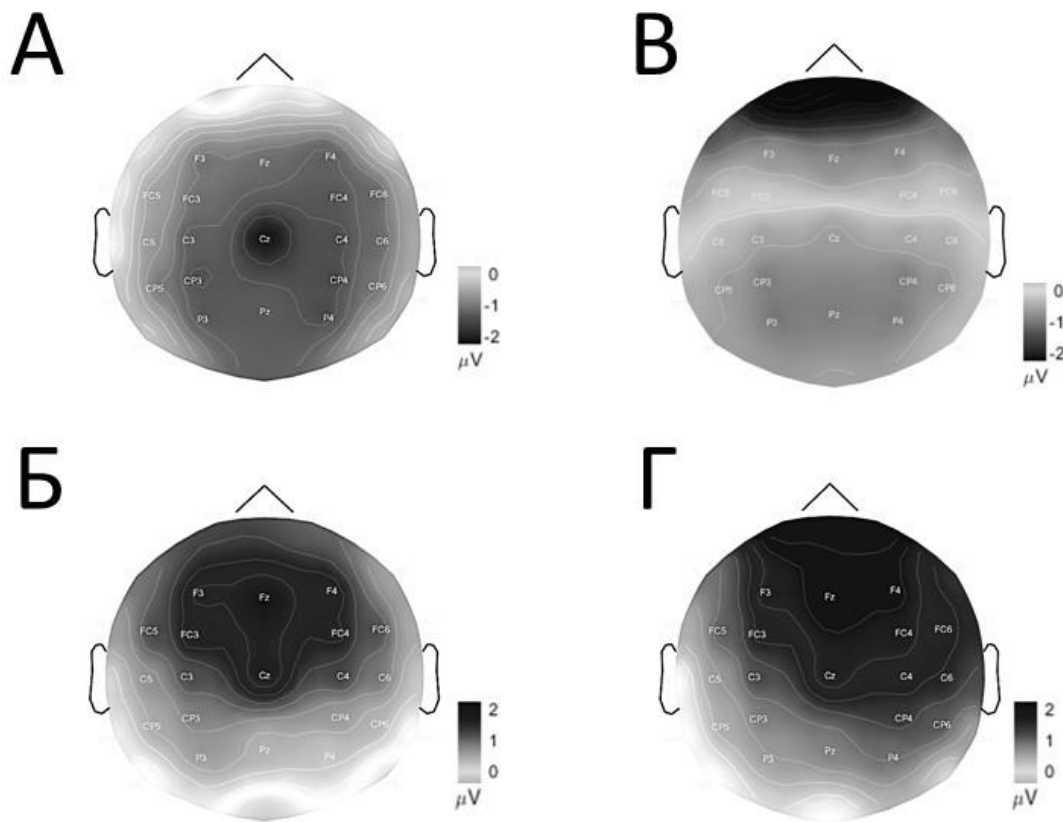


Рисунок 22. Усреднённые по группе здоровых добровольцев (grand mean) амплитудные топограммы компонентов скВП, зарегистрированных в ответ на слог «ба». А – пик N1<sub>с</sub>. Б – пик P2<sub>с</sub>. В – пик N1<sub>е</sub>. Г – пик P2<sub>е</sub>.

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

Латентности пика E у пациентов статистически достоверно отличались ( $p < 0.05$  по критерию Манна-Уитни) от латентностей любого из пиков P1<sub>S</sub>, N1<sub>S</sub>, P2<sub>S</sub>, P1<sub>E</sub>, N1<sub>E</sub> или P2<sub>E</sub>, зарегистрированных в ответ на тоны у здоровых добровольцев (Таблица 11). Ширина основания пика E сходна с шириной основания любого из этих пиков.

Таблица 11. Латентности пиков скВП здоровых добровольцев и результаты их сопоставления с пиком E, выделенным в глВП пациентов.

пики	нижний квартиль, мс	медиана, мс	верхний квартиль, мс	значение p-value при сравнении скВП и пика E глВП
E	26	29	34	-
P1 <sub>S</sub>	56	64	71	0,0012*
P1 <sub>E</sub>	51	63	85	
N1 <sub>S</sub>	97	103	113	0,0003*
N1 <sub>E</sub>	87	97	106	
P2 <sub>S</sub>	158	164	166	0,0003*
P2 <sub>E</sub>	141	157	169	

\*-статистически достоверные различия ( $p < 0.05$  по критерию Манна-Уитни)

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Анализ биопотенциалов пациентов

#### 1.1. Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности

В структуре глВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности у пациентов, были выделены пики, связанные с началом звукового стимула – это пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$ , а также с концом стимула – пик E (Рисунок 7,9). Близость пиков  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$  и  $S3_S$  к пику  $V_S$  по времени генерации и форме пика предполагает, что они отражают сходные физиологические процессы. Пик  $V_S$  по времени возникновения расположен близко к началу звукового сигнала. Он находится на вершине низкочастотной и высокоамплитудной волны, а пик  $VI_S$  - на нисходящем склоне этой волны. Временной интервал между пиками  $V_S$  и  $VI_S$  равен 1,8 мс (Таблица 5). Это значение близко к временному интервалу между пиками V и VI АСВП, который составляет 1,6 мс [Picton и др., 1974]. Это свидетельствует в пользу того, что пики  $V_S$  и  $VI_S$ , зарегистрированные на глубинных электродах, эквивалентны пикам V и VI АСВП.

Временные отличия между зарегистрированными на глубинном электроде пиками и компонентами АСВП составляют 12,5%. Эти отличия могут отражать влияние патологического процесса в стволе мозга и физическое воздействие на мозг во время нейрохирургического вмешательства. Это позволяет предположить, что пики  $V_S$  и  $VI_S$ , а также следующие непосредственно за ними пики  $S1_S$ ,  $S2_S$  и  $S3_S$  связаны с реакцией среднего мозга на начало звукового сигнала.

Пик E сильно отличается по времени генерации и морфологии от остальных пиков, выявленных на глубинных электродах. Его латентности, отсчитанные от пика  $V_S$ , статистически достоверно отличаются между тонами



различной длительности и имеют сходные значения у тонов одинаковой длительности и разной частоты (Таблица 5, Рисунок 9-10). Это позволяет сделать предположение о том, что структуры, генерирующие компонент E слуховых глВП, реагируют на окончание звукового сигнала. Следовательно, можно выдвинуть гипотезу о том, что генерация пика «E» связана с окончанием предъявления звукового стимула.

Если предположить, что пики  $S1_s$ ,  $S2_s$ ,  $S3_s$  и пик E генерируются в коре больших полушарий или таламусе, то на глубинном электроде должны регистрироваться потенциалы дальнего поля и, следовательно, они должны одинаково хорошо визуализироваться в глВП, зарегистрированных и с рострального, и с каудального электрод-контактов. Однако компоненты  $S1_s$ ,  $S2_s$  и  $S3_s$  видны только при регистрации ответа с рострального электрод-контакта (Рисунок 8). Кроме того, ИКИ латентностей пика E, зарегистрированного с каудального электрод-контакта, превышают таковые для пика E, зарегистрированного с рострального электрод-контакта (Таблица 6). Все эти факты свидетельствуют в пользу того, что пики  $S1_s$ ,  $S2_s$ ,  $S3_s$  и E генерируются структурой, находящейся в непосредственной близости от рострального электрод-контакта, т.е. в среднем мозге.

Если предположить корковое происхождение данных пиков, то кора больших полушарий должна обладать достаточным притоком сенсорной информации и иметь необходимый уровень активности для обработки этой информации. Однако паттерн «вспышка-подавление», регистрируемый в момент стимуляции с электродов, расположенных на поверхности головы, и преобладание во время «вспышек» активности альфа-диапазона в лобных отделах, а также отсутствие ярко выраженных компонентов в структуре скВП, зарегистрированных в ответ на звуковые стимулы, предполагают прохождение большей части нервных импульсов, возникающих в процессе ответа на звуковой стимул, по волокнам возбуждающей таламокортикальной петли [Ching и др., 2010]. Данный вид обратной связи между корой и таламусом, возникающий в состоянии анестезии, вызванной действием пропофола, свидетельствует об

усилении ингибирования таламокортикальных связей ретикулярным ядром таламуса и, как следствие, о разобщении таламуса и коры [Purdon и др., 2015]. Таким образом, сенсорный поток в кору сильно снижается. Кроме того, отсутствие устойчивых компонентов в структуре скВП, зарегистрированных со скальповых электродов в ответ на звуковые стимулы, говорит о недостаточной активации коры, а также о нехватке сенсорного притока в кору для осуществления минимальных когнитивных процессов [Kletecka и др., 2019].

## **1.2. Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на простые тоны одинаковой длительности**

В структуре полученных глВП выделялись две группы пиков: одна следующая за началом, вторая - за окончанием звукового стимула (Рисунок 12). В состав первой группы пиков в ответ на стимулы частотой 600, 800 и 1000 Гц, регистрировались пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ; в ответ на стимулы частотой 2000 и 4000 Гц регистрировались пики  $V_S$ ,  $VI_S$ ,  $S1_S$ ,  $S2_S$ ,  $S3_S$  (Рисунок 11). При этом амплитуда пика  $S1_S$  уменьшалась с увеличением частоты тона, а амплитуда пика  $S3_S$  увеличивалась с увеличением частоты тона.

В предыдущем разделе данной работы было показано, что пики  $V_S$  и  $VI_S$  эквивалентны пикам  $V$  и  $VI$  АСВП, регистрируемых в ответ на щелчок. Кроме того, было установлено, что пики  $S1_S$ ,  $S2_S$  и  $S3_S$  и пики  $V_S$  и  $VI_S$  с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути.

Схожая форма пиков, возникающих в ответ на начало и конец стимула, а также отсутствие статистически достоверных различий в МПИ в обеих группах пиков говорят о схожести нейрофизиологических процессов, лежащих в основе генерации этих двух групп пиков (Таблица 7). Противоположная полярность и меньшая амплитуда второй группы пиков по сравнению с первой, является основанием предположить, что они аналогичны стволовым off-потенциалам, регистрируемым со скальповых электродов (Рисунок 12) [Brinkmann, Scherg, 1979]. Пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  были чётко видны только в ответах на тон

2000 Гц, так как при этой частоте тона амплитуда пиков  $S1_S$  и  $S1_E$  была больше амплитуды пиков  $S3_S$  и  $S3_E$  соответственно. Наличие пика  $S3_E$  в ответах на тон 2000 Гц, а также вышеописанное соотношение амплитуд сформировало специфический паттерн, который позволил выделить низкоамплитудные пики  $V_E$ ,  $VI_E$ ,  $S1_E$ ,  $S2_E$ ,  $S3_E$  из шума при визуальном анализе ВП (Рисунок 12).

То, что полярность пиков, полученных при вычислении разницы сигнала между двумя электрод-контактами, была обратна полярности пиков в структуре исходных ВП, говорит о расположении источника генерации в непосредственной близости от каудального электрод-контакта, либо ниже него (Рисунок 13). Таким образом, источник находится на уровне нижних холмиков или каудальнее. Эти факты согласуются с данными исследований по определению источников генерации акустических стволовых оп-потенциалов [Shaw, 1995].

Акустические стволовые оп-потенциалы отражают проведение слуховой информации по волокнам ствола мозга в вышележащие структуры. Акустические стволовые off-потенциалы отражают последовательное снижение интенсивности разряда нейронов проводящих слуховых путей и, следовательно, также связаны с проведением нервного импульса по слуховым структурам ствола мозга [Brinkmann, Scherg, 1979]. Ни те, ни другие потенциалы не дают информации о том, как структуры ствола мозга обрабатывают звуковой стимул.

Пик E также появляется после окончания звукового стимула, однако его амплитуда в три раза больше амплитуды любого из пиков, которые входят во вторую группу. Латентность последнего из пиков второй группы ( $S3_E$ ) была меньше, чем латентность пика E, что подтверждается нахождением второй группы пиков на восходящем фронте пика E (Рисунок 12). Эти результаты говорят о том, что пик E является самостоятельным электрофизиологическим феноменом, а не огибающей пиков акустических стволовых off-потенциалов.

Отсутствие статистически достоверных отличий между всеми характеристиками пика E в ответ на стимулы разных частот, но одинаковых длительностей подтверждает гипотезу, выдвинутую в предыдущем разделе

данной работы. Согласно этой гипотезе, латентности пика E отличаются между ответами на тоны различной длительности и сходны в ответах на тоны одинаковой длительности и разной частоты (Рисунок 11). Следовательно, подтверждается связь генерации пика E с окончанием звукового стимула.

То, что полярность пика E, полученного при вычислении разницы между ростральным и каудальным электрод-контактами, была как прямой, так и обратной полярности пика E в структуре исходного ВП, говорит о том, что источник его генерации расположен либо на уровне рострального электрод-контакта, либо на уровне каудального электрод-контакта, либо между ними (Рисунок 13). Из всех структур среднего мозга с такой локализацией на роль источника генерации пика E больше всего подходят нижние холмики, так как есть данные о наличии у этой слуховой структуры аналитической активности [Duque и др., 2016].

Опираясь на предполагаемую область генерации и на отличия пика E от АСВП по морфологии и времени появления, можно выдвинуть гипотезу о том, что пик E связан с оценкой биологической значимости звуков и, следовательно, отражает высокоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека.

### **1.3. Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на «сложный» звук**

Были оценены ответы среднего мозга на звуки, включающие несколько простых звуков, или «сложные» звуки. При этом части «сложного» звука отличались между собой только по частоте, тогда как амплитуда звука была неизменной. Это позволило исключить влияние амплитуды звука на параметры регистрируемых ответов среднего мозга, описанных в литературе [Частович, 2012]. Кроме того, переход одной частоты звука в другую происходил через нулевую точку синусоиды, что позволило избежать «щелчка».

При смене частоты «сложного» звука были выявлены группы пиков С, сходные с группами пиков S, регистрируемыми в ответ на начало звука. При этом пик Е регистрировался только после окончания звучания всего «сложного» звука (Рисунок 14). Можно полагать, что группы пиков С и S сходны не только по форме, но и по физиологическому смыслу, то есть отражают изменение акустической среды. Также можно выдвинуть гипотезу, что выделяемые комплексы коротколатентных пиков разделяют дискретные части звукового стимула, которые анализируются в вышележащих структурах слуховой системы как отдельные единицы.

#### **1.4. Определение физиологического смысла компонентов глВП пациентов, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги**

В структуре глВП пациентов сразу после начала звучания слога появлялась группа коротколатентных пиков S, а вслед за переходом с согласного звука на гласный возникала группа коротколатентных пиков С (Рисунок 15). В ответ на слог «па» в глВП пациентов выделялась только одна группа коротколатентных пиков S, так как латентность перехода с согласного на гласный звук была меньше, чем время появления первой группы коротколатентных пиков. Группы пиков S и С были схожи по форме и не имели статистически достоверных различий в латентностях, которые рассчитывались по латентности первого из пиков группы (Таблица 8). Кроме того, по форме и латентности эти группы пиков схожи с группами коротколатентных пиков, возникающими в ответ на начало и окончание звучания простого тона. В предыдущих разделах данной работы также была высказана гипотеза о том, что группы коротколатентных пиков, возникающие в ответ на начало и окончание звучания простого тона, с наибольшей вероятностью отражают проведение нервного импульса по слуховому пути. Таким образом, в переходе с согласного на гласный звук средний мозг осуществляет проведение слухового сигнала в кору, не выполняя 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.

Сравнение с помощью статистических инструментов латентностей групп пиков С в структуре глВП, зарегистрированных в ответ на лексические стимулы, с латентностями групп пиков С в структуре глВП, зарегистрированных в ответ на «сложные» звуки, не имеет смысла по причине разного количества пациентов в этих двух группах. Кроме того, у «сложных» звуков, сгенерированных искусственно, можно точно определить латентность смены частоты. Переход с согласного на гласный звук в слоге определяется гораздо с гораздо меньшей степенью точности.

## **2. Анализ биопотенциалов здоровых добровольцев**

### **2.1. Определение физиологического смысла компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на простые тоны**

В данной части исследования рассматриваются скВП, зарегистрированные у здоровых добровольцев в ответ на простые тоны различной длительности. В структуре скВП, усреднённых относительно начала и окончания звучания тона, т.е. при изменении акустической среды, вне зависимости от длительности тона регистрировались схожие между собой комплексы пиков  $P1_S-N1_S-P2_S$  и  $P1_E-N1_E-P2_E$  (Рисунок 18, 19).

Латентности пиков одноименных  $P1_S$ ,  $N1_S$  и  $P2_S$  (в скВП<sub>S</sub>) и пиков  $P1_E$ ,  $N1_E$  и  $P2_E$  (в скВП<sub>E</sub>), соответственно, не имели между собой статистически достоверных различий (Таблица 9, Рисунок 18). Амплитудные максимумы одноимённых пиков обоих комплексов имели схожую локализацию – преимущественно в лобно-центральной области (Рисунок 20). Это предполагает

сходный механизм генерации обоих комплексов, ассоциированных с анализом изменений акустической среды.

Полученные данные подтверждаются данными литературы, согласно которым комплекс P1-N1-P2 появляется через 50-200 мс после любого изменения акустической среды, в том числе после начала и окончания звучания стимула, и генерируется в верхней височной извилине [Hillyard, Picton, 1978; Nakagawa и др., 2014; Kim, 2015]. Также в литературе отмечается, что амплитуда пиков комплекса P1-N1-P2 в ответ на окончание звучания стимула меньше, чем в ответ на начало звучания стимула [Hillyard, Picton, 1978], что совпадает с полученными в данной работе результатами. У пациентов при записи со скальповых электродов данные пики выделены не были. Это согласуется с тем фактом, что при внутривенной инфузии пропофола происходит уплощение комплекса P1-N1-P2 слуховых ВП [Hooff Van и др., 1997].

Хотя латентности пиков P1<sub>S</sub> и P1<sub>E</sub> достоверно не отличались, амплитудные топограммы этих компонентов имели некоторые различия. Амплитудный максимум пика P1<sub>S</sub> был чётко локализован в лобной области, в то время как амплитудный максимум пика P1<sub>E</sub> помимо лобной области распространялся и на центральную область левого полушария (Рисунок 20 А, Г). Это можно объяснить тем, что пик P1<sub>E</sub> хуже выделялся и имел меньшую амплитуду, по сравнению с пиком P1<sub>S</sub>. Следовательно, область амплитудного максимума пика P1<sub>E</sub> определялась менее чётко, чем область амплитудного максимума пика P1<sub>S</sub>. По той же причине четкого амплитудного максимума пика N1<sub>E</sub> обнаружить не удалось (Рисунок 20 Д).

Латентности пика E статистически достоверно меньше латентностей пиков P1<sub>E</sub>, N1<sub>E</sub> и P2<sub>E</sub> (Таблица 11), однако ширина основания пика E близка к ширине основания любого из пиков, выявленных у здоровых добровольцев, что говорит в пользу того, что пик E отражает высокоуровневую обработку слуховой информации средним мозгом у человека, подобную высокоуровневой обработке слуховой информации в коре. Сравнения по амплитуде пиков E, P1<sub>E</sub>, N1<sub>E</sub> и P2<sub>E</sub>

проводить некорректно из-за различного (глубинного для пика E и скальпового для пиков P1<sub>E</sub>, N1<sub>E</sub> и P2<sub>E</sub>) расположения регистрирующих электродов.

## **2.2. Определение физиологического смысла компонентов скВП здоровых добровольцев, зарегистрированных в ответ на гласные звуки и слоги**

В структуре скВП, зарегистрированных в ответ на начало звучания слога и на переход с согласного на гласный звук, выделялись комплексы пиков N1<sub>S</sub>-P2<sub>S</sub> и N1<sub>C</sub>-P2<sub>C</sub> соответственно (Рисунок 21). Комплексы пиков N1<sub>S</sub>-P2<sub>S</sub> и N1<sub>C</sub>-P2<sub>C</sub> были схожи по форме, а одноименные пики не имели статистически достоверных различий в латентностях (Таблица 10). Амплитудные максимумы одноимённых пиков обоих комплексов имели схожую локализацию – преимущественно в лобно-центральной области (Рисунок 22). И начало звучания слога, и переход с согласного на гласный звук являются изменением акустической среды. По вышеописанным фактам можно сделать заключение о том, что пики N1 и P2 появляются в ответ на изменение акустической среды. Это утверждение согласуется с литературными данными, в которых описывается комплекс пиков P1-N1-P2, возникающий через 50-200 мс после изменений акустической среды [Hillyard, Picton, 1978; Kim, 2015; Nakagawa и др., 2014]. Таким образом, переход с согласного на гласный звук в слоге оценивается мозгом как изменение акустической среды, и кора осуществляет высокоуровневую обработку этого перехода.

Пик P1 плохо визуализировался в скВП по причине недостаточного числа усреднений. Кроме того, латентности пика P2<sub>S</sub> больше латентностей пика P2<sub>C</sub> из-за возможного слияния пиков P2<sub>S</sub> и P1<sub>C</sub>. Хотя пики N1<sub>C</sub> и N200, а также пики P2<sub>C</sub> и P300 и имеют схожие латентности, пики N1<sub>C</sub> и P2<sub>C</sub> не являются пиками N200 и P300, так как в ответ на стимул без перехода с согласного на гласный звук их не возникает (Рисунок 21). На амплитудных топограммах пиков N1<sub>C</sub> и P2<sub>C</sub> присутствовал амплитудный максимум в префронтальной области, нехарактерный для топографии этих пиков (Рисунок 22 В, Г). Большую



амплитуду сигнала в префронтальной области можно объяснить вмешательством глазодвигательной артефактной активности (например, морганием).

### **3. Ограничения исследования**

#### **3.1. Клинические ограничения регистрации биопотенциалов у пациентов**

В основу работы легли данные анализа биоэлектрической активности среднего мозга, зарегистрированной в ответ на предъявление простых тонов различной частоты и длительности. Регистрация проводилась в рамках рутинного ИОНМ. В связи с этим исследование было значительно ограничено в длительности проведения и в возможности использования нескольких звуковых последовательностей у одного пациента. Кроме того, полученные данные не могут быть проверены путем регистрации сходных биопотенциалов у здоровых добровольцев. В связи с этим на каждом этапе исследований акцент был сделан на изучении тех феноменов, которые были выявлены.

У пациентов были установлены различные скальповые электроды, постановка которых была обусловлена положением операционной раны и техническими возможностями в условиях операционной.

Особенности строения ствола мозга человека и особенности операционного доступа (Рисунок 4) затрудняли визуальную оценку расположения электрод-контактов глубинного электрода, поэтому возможности привести их точные координаты расположения в среднем мозге не было.

В связи с описанными в методике индивидуальными особенностями пациентов (Таблица 2), в работе анализировались только латентности компонентов глВП, как наиболее стабильные их характеристики. Амплитудный анализ был нецелесообразен.

### 3.2. Отличия регистрации биопотенциалов у пациентов и здоровых добровольцев

При интерпретации данных необходимо учитывать различное расположение заземляющего электрода и разное сопротивление на этом электроде у пациентов и у здоровых добровольцев, что могло привести к разному качеству записи у этих двух групп. Обычно при регистрации слуховых ВП заземляющий электрод ставят на лобный полюс - в позицию Fz или FPz по системе 10-20%. Современные цифровые приборы пересчитывают сигнал на всех скальповых электродах с учётом биопотенциалов от мозга, накапливающихся на заземляющем электроде. Однако для биполярных каналов, на которых шла запись локальных потенциалов среднего мозга у пациентов, нет вышеописанного пересчёта из-за отсутствия необходимости в точной оценке амплитуд получаемых сигналов, так как эти каналы, как правило, используются для контрольной записи мио- и кардиограммы. Положение заземляющего электрода у пациентов в проекции плечевого сустава уменьшило, но не полностью исключило шум на биполярных каналах. Однако разница в сопротивлении на заземляющем электроде оказывает влияние преимущественно на регистрацию высокочастотных колебаний, которые не анализируются в данной работе, в связи с чем можно полагать, что влияние данного фактора на длиннотентные компоненты ВП было незначительным.

Кроме того, количество предъявляемых тонов и их длительность для глВП пациентов и для скВП добровольцев были различными. СкВП регистрировались по методике FFR, которая подразумевает большое количество усреднений [Akhoun и др., 2008]. Количество предъявляемых пациентам стимулов диктовалось клиническими ограничениями. Длительность тонов, предъявляемых здоровым добровольцам, была значительно больше длительности тонов, предъявляемых пациентам, так как комплекс корковых пиков P1<sub>S</sub>-N1<sub>S</sub>-P2<sub>S</sub>, появляющийся после начала стимула, имеет длительность не менее 300 мс. Таким образом, при предъявлении тонов длительностью 100 мс добровольцам

было бы невозможно выявить и отделить друг от друга комплексы пиков  $P1_S-N1_S-P2_S$  и  $P1_E-N1_E-P2_E$ .

У здоровых добровольцев в ответ на гласные звуки и слоги исследовались grand mean скВП, а не индивидуальные данные, так как на индивидуальных скВП не было видно пиков  $N1_S-P2_S$  и  $N1_C-P2_C$ . Для статистического анализа среди ответов на ряд слогов были сформированы выборки латентностей отдельно по каждому пику, которые затем сравнивались между собой.

### 3.3. Особенности подаваемых стимулов

К техническим ограничениям исследования можно также отнести особенности подаваемых стимулов. Простые тоны имели восходящий и нисходящий фронты, что затрудняло оценку положения начала и конца звука во времени. В частности, не было возможности оценить порог слышимости у каждого конкретного пациента. Кроме того, погрешность метода измерения на приборе «Нейрон-спектр» (использовался при записи ответов на тоны разной длительности у пациентов) начала и конца звукового сигнала составляла до 2 мс. В связи с этим было принято решение при анализе глВП, зарегистрированных в ответ на простые тоны разной длительности, отсчитывать латентности компонентов глВП от наиболее чётко выделяющегося на нативной записи ЭЭГ глубинного компонента – компонента  $V_S$  рострального электрод-контакта. В данном случае отсчёт латентностей от начала звучания стимула был невозможен, так как частота дискретизации используемого прибора не позволяла достоверно отследить начало звучания тонов с частотой 1000 и 2000 Гц.

В качестве иллюстраций показаны скВП в ответ на слог «ба» и глВП в ответ на слог «да». Сравнивать ответы на два разных слога возможно, так как в данной работе переход с согласного на гласный звук рассматривается как смена частотного и амплитудного состава звукового стимула. Лингвистические аспекты слогов в данной работе не рассматриваются.

### 3.4. Статистические ограничения

Из-за ненормальности полученных распределений латентностей компонентов ВП применялись только непараметрические статистические критерии.

Записи биопотенциалов пациентов являются единичными наблюдениями, полученными в рамках ИОНМ. По этой причине для статистического анализа по ответам на ряд слогов у каждого из двух пациентов, которым подавались гласные звуки и слоги, были сформированы две выборки латентностей – по одной для каждой группы пиков (S и C). Эти выборки и сравнивали между собой. Описанные в работе пики выявлялись у обоих пациентов, а также результаты и их статистическая достоверность также согласовывались между пациентами.

## 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 E, 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.

**ОСНОВНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Канцерава 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. Канцерава 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. Канцерава 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., Канцерава 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. Канцерава 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. Канцерава 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. Канцерава 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. Канцера 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 молодёжного форума. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2020. – С. 606-607.

9. Канцера 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. Канцера 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., 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. 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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

FFR – frequency-following response (потенциал, следующий за частотой)

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

АЦП – аналого-цифровой преобразователь

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

глВП – глубинные вызванные потенциалы

ИКИ – интерквартильные интервалы

ИОНМ – интраоперационный нейрофизиологический мониторинг

МПИ – межпиковый интервал

МРТ – магнитно-резонансная томография

псевдоВП – псевдовызванные потенциалы

скВП – скальповые вызванные потенциалы

ФВЧ – фильтр высоких частот

ФНЧ – фильтр низких частот

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С. Н. и др. Функциональная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с.
2. Алдошина И. А. Основы психоакустики. М.: Оборонгиз, 2000. 5 с.
3. Александров М. В. и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии. СПб: СпецЛит, 2019. 159 с.
4. Александров М. В. и др. Электроэнцефалография: руководство. СПб: СпецЛит, 2020. 224 с.
5. Бардин К. В., Индлин Ю. А. Начала субъективной психофизики. М.: ИП РАН, 1993. 254 с.
6. Бибиков Н. Г., Григорьев Д. Ю. Использование нейронных сетей для определения частоты модуляции сигнала по импульсной активности нейронов слуховой системы лягушки // Акустический журнал. 2007. Т. 53. № 6. С. 849–860.
7. Буклина С. Б. Нарушения высших психических функций при поражении глубоких и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 312 с.
8. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад по проблемам слуха. 2021.
9. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 252 с.
10. Егорова И. С. Электроэнцефалография. М.: Медицина, 1973. 7 с.
11. Королева И. В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электронное протезирование слуха). СПб: КАРО, 2012. 33 с.
12. Кулаичев А. П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика: учебное пособие. М.: ФОРУМ, 2018. 640 с.
13. Лытаев С. А., Александров М. В., Березанцева М. С. Психофизиология. СПб: СпецЛит, 2018. 256 с.
14. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. М.: Издательство Московского Университета, 1998. 560 с.

15. Сапожков М. А. Акустика. Москва: Радио и связь, 1989. 33 с.
16. Сумин С. А. и др. Анестезиология-реаниматология: учебник для подготовки кадров высшей квалификации. М.: Медицинское информационное агентство, 2023. 744 с.
17. Частович Л. А. Физиология речи. Восприятие речи человеком. М.: “Книга по Требованию”, 2012. 386 с.
18. Abbott N., Love T. Bridging the Divide: Brain and Behavior in Developmental Language Disorder // *Brain Sci.* 2023. Т. 13. № 11. С. 1606.
19. Akhoun I. и др. Speech auditory brainstem response (speech ABR) characteristics depending on recording conditions, and hearing status: an experimental parametric study // *J. Neurosci. Methods.* 2008. Т. 175. № 2. С. 196–205.
20. Akimov A. G., Egorova M. A., Ehret G. Spectral summation and facilitation in on- and off-responses for optimized representation of communication calls in mouse inferior colliculus // *Eur. J. Neurosci.* 2017. Т. 45. № 3. С. 440–459.
21. Amzica F. Basic physiology of burst-suppression // *Epilepsia.* 2009. Т. 50. С. 38–39.
22. Andersen P., Andersson S. A., Lømo T. Nature of thalamo-cortical relations during spontaneous barbiturate spindle activity // *J. Physiol.* 1967. Т. 192. № 2. С. 283–307.
23. Attneave F., Olson R. K. Pitch as a medium: a new approach to psychophysical scaling. // *Am. J. Psychol.* 1971. Т. 84. № 2. С. 147–166.
24. Bai D. и др. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors // *J. Neurosci.* 1999. Т. 19. № 24. С. 10635–10646.
25. Barman A. и др. Auditory Processing in Children with Specific Language Impairment: A FFR Based Study // *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India.* 2022. Т. 74. С. 368–373.
26. Batra R., Fitzpatrick D. C. Monaural and binaural processing in the ventral nucleus of the lateral lemniscus: A major source of inhibition to the inferior colliculus //

Hear. Res. 2002. T. 168. № 1–2. С. 90–97.

27. Behr R. и др. New outcomes with auditory brainstem implants in NF2 patients // Otol. Neurotol. 2014. T. 35. № 10. С. 1844–1851.

28. Boruta L. A note on the generation of allophonic rules. [Technical Report] RT-0401. Paris: Institut national de recherche en informatique et en automatique, 2010. 14 с.

29. Brett B. и др. A horseradish peroxidase study of parallel thalamocortical projections responsible for the generation of mid-latency auditory-evoked potentials // Brain Res. 1994. T. 647. № 1. С. 65–75.

30. Brinkmann R. D., Scherg M. Human auditory on- and off-potentials of the brainstem: Influence of Stimulus Envelope Characteristics // Scand. Audiol. 1979. T. 8. № 1. С. 27–32.

31. Brown E. N., Purdon P. L., Dort C. J. Van. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis // Annu. Rev. Neurosci. 2011. T. 34. С. 601–628.

32. Cant N. B., Benson C. G. Organization of the inferior colliculus of the gerbil (*Meriones unguiculatus*): differences in distribution of projections from the cochlear nuclei and the superior olivary complex // J. Comp. Neurol. 2006. T. 495. № 5. С. 511–528.

33. Casseday J. H., Ehrlich D., Covey E. Neural tuning for sound duration: Role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus // Science. 1994. T. 264. № 5160. С. 847–850.

34. Celesia G. G. Organization of auditory cortical areas in man // Brain. 1976. T. 99. № 3. С. 403–414.

35. Čerponiene R. и др. Modality-specificity of sensory aging in vision and audition: evidence from event-related potentials // Brain Res. 2008. T. 1215. С. 53–68.

36. Chen J. и др. Atypical longitudinal development of speech-evoked auditory brainstem response in preschool children with autism spectrum disorders // Autism research: official journal of the International Society for Autism Research. 2019. T. 12. № 7. С. 1022–1031.

37. Chiappa K. H., Gladstone K. J., Young R. R. Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects // Arch. Neurol. 1979. T. 36. № 2. С. 81–87.
38. Ching S. и др. Thalamocortical model for a propofol-induced  $\alpha$ -rhythm associated with loss of consciousness // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. T. 107. № 52. С. 22665–22670.
39. Clinard C. G., Tremblay, K. L. Aging degrades the neural encoding of simple and complex sounds in the human brainstem // Journal of the American Academy of Audiology. 2013. T. 24. № 7. С. 590–644.
40. Coffey E. B. J. и др. Evolving perspectives on the sources of the frequency-following response // Nat. Commun. 2019. T. 10. № 1. С. 1–10.
41. Coffey E. B. J., Musacchia G., Zatorre R. J. Cortical Correlates of the Auditory Frequency-Following and Onset Responses: EEG and fMRI Evidence // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2017. T. 37. № 4. С. 830–838.
42. Dehmel S. и др. Electrophysiological characterization of the superior paraolivary nucleus in the Mongolian gerbil // Hear. Res. 2002. T. 172. № 1–2. С. 18–36.
43. Deiber M. P. и др. Sequential mapping favours the hypothesis of distinct generators for Na and Pa middle latency auditory evoked potentials // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1988. T. 71. № 3. С. 187–197.
44. Desmedt J. E., Cheron G. Central somatosensory conduction in man: neural generators and interpeak latencies of the far-field components recorded from neck and right or left scalp and earlobes // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1980. T. 50. № 5–6. С. 382–403.
45. Dhanasingh A., Hochmair I. ABI-auditory brainstem implant // Acta Otolaryngol. 2021. T. 141. № sup1. С. 63–81.
46. Dorfman L. J. Sensory evoked potentials: clinical applications in medicine // Annu. Rev. Med. 1983. T. 34. С. 473–489.
47. Duque D. и др. Neurons in the inferior colliculus of the rat show stimulus-

- specific adaptation for frequency, but not for intensity // *Sci. Rep.* 2016. T. 6. № 24114.
48. Duque D., Malmierca M. S., Caspary D. M. Modulation of stimulus-specific adaptation by GABA(A) receptor activation or blockade in the medial geniculate body of the anaesthetized rat // *J. Physiol.* 2014. T. 592. № 4. C. 729–743.
49. Eggermont J. J. Auditory brainstem response // *Handbook of Clinical Neurology.* 2019. T. 160. C. 451–464.
50. Ehret G., Merzenich M. M. Neuronal discharge rate is unsuitable for encoding sound intensity at the inferior-colliculus level // *Hear. Res.* 1988. T. 35. № 1. C. 1–7.
51. Eichner A. C. O. и др. A Systematic Review of the Literature Between 2009 and 2019 to Identify and Evaluate Publications on the Effects of Age-Related Hearing Loss on Speech Processing // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2022. T. 28. № e938089.
52. Evans E. F. The frequency response and other properties of single fibres in the guinea-pig cochlear nerve // *J. Physiol.* 1972b. T. 226. № 1. C. 263–287.
53. Ferreira L. и др. Effect of Auditory Maturation on the Encoding of a Speech Syllable in the First Days of Life // *Brain Sci.* 2021. T. 11. № 7.
54. Fiset P. и др. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study // *J. Neurosci.* 1999. T. 19. № 13. C. 5506–5513.
55. Galbraith G. C. и др. Intelligible speech encoded in the human brain stem frequency-following response // *Neuroreport.* 1995. T. 6. № 17. C. 2363–2367.
56. Goldie W. D., Eyes J. Van, Baram T. Z. Brain Stem Auditory Evoked Potentials as a Tool in the Clinical Assessment of Children With Posterior Fossa Tumors // *J. Child Neurol.* 1987. T. 2. № 4. C. 272–275.
57. Gorina-Careta N. и др. Neonatal Frequency-Following Responses: A Methodological Framework for Clinical Applications // *Semin. Hear.* 2022. T. 43. № 3. C. 162–176.
58. Griffin D. R. *Listening in the dark: The Acoustic Orientation of Bats and Men.* New Haven: Yale University Press, 1958. 413 с.

59. Hall J. W. Handbook of auditory evoked responses. Boston: Allyn and Bacon, 1992. 871 с.
60. Hashimoto I. и др. Brain-stem auditory-evoked potentials recorded directly from human brain-stem and thalamus // Brain. 1981. Т. 104. № 4. С. 841–859.
61. Heffner R. S., Koay G., Heffner H. E. Audiograms of five species of rodents: Implications for the evolution of hearing and the perception of pitch // Hear. Res. 2001. Т. 157. № 1–2. С. 138–152.
62. Hillyard S. A., Picton T. W. ON and OFF components in the auditory evoked potential // Percept. Psychophys. 1978. Т. 24. № 5. С. 391–398.
63. Hooff J. C. Van и др. Event-related potential measures of information processing during general anesthesia // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1997. Т. 103. № 2. С. 268–281.
64. Hu F., Dan Y. An inferior-superior colliculus circuit controls auditory cue-directed visual spatial attention // Neuron. 2022. Т. 110. № 1. С. 109–119.
65. Huet A. и др. Sound coding in the auditory nerve of gerbils // Hear. Res. 2016. Т. 338. С. 32–39.
66. Hughes J. R., Helgason C. M., Wilbur A. Neuroanatomic correlations with the late waves of the brain-stem auditory evoked potential // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1988. Т. 71. № 5. С. 367–374.
67. Jewett D. L., Williston J. S. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans // Brain. 1971. Т. 94. № 4. С. 681–696.
68. Johnson K. L. и др. Brainstem encoding of voiced consonant-vowel stop syllables // Clin. Neurophysiol. 2008. Т. 119. № 11. С. 2623–2635.
69. Kandel E. R. и др. Principles of Neural Science. 6-е изд. New York: McGraw-Hill Professional, 2021. 1696 с.
70. Kasai M., Ono M., Ohmori H. Distinct neural firing mechanisms to tonal stimuli offset in the inferior colliculus of mice in vivo // Neurosci. Res. 2012. Т. 73. № 3. С. 224–237.
71. Kazanina N., Phillips C., Idsardi W. The influence of meaning on the perception of speech sounds // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. Т. 103. № 30. С.



11381–11386.

72. Kenny J. D. и др. Propofol and sevoflurane induce distinct burst suppression patterns in rats // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. Т. 8. № 237.

73. Kim J. R. Acoustic Change Complex: Clinical Implications // *J. Audiol. Otol.* 2015. Т. 19. № 3. С. 120–124.

74. Kırbaç A., Turkyılmaz M. D., Yağcıoğlu S. Gender Effects on Binaural Speech Auditory Brainstem Response // *J. Int. Adv. Otol.* 2022. Т. 18. № 2. С. 125–130.

75. Kjaer M. Localizing brain stem lesions with brain stem auditory evoked potentials // *Acta Neurol. Scand.* 1980. Т. 61. № 5. С. 265–274.

76. Kletecka J. и др. Propofol versus sevoflurane anaesthesia: effect on cognitive decline and event-related potentials // *J. Clin. Monit. Comput.* 2019. Т. 33. № 4. С. 665–673.

77. Kraus N., White-Schwoch T. Unraveling the Biology of Auditory Learning: A Cognitive-Sensorimotor-Reward Framework // *Trends Cogn. Sci.* 2015. Т. 19. № 11. С. 642–654.

78. Krizman J. и др. Athleticism and sex impact neural processing of sound // *Sci. Rep.* 2022. Т. 12. № 15181.

79. Kuhl P. K. Early language acquisition: Cracking the speech code // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Т. 5. № 11. С. 831–843.

80. Kulasingham J. P. и др. High gamma cortical processing of continuous speech in younger and older listeners // *NeuroImage.* 2020. Т. 222. № 117291.

81. Langner G. Evidence for neuronal periodicity detection in the auditory system of the Guinea fowl: Implications for pitch analysis in the time domain // *Exp. Brain Res.* 1983. Т. 52. № 3. С. 333–355.

82. Lau B. K., Mehta A. H., Oxenham A. J. Superoptimal perceptual integration suggests a place-based representation of pitch at high frequencies // *J. Neurosci.* 2017. Т. 37. № 37. С. 9013–9021.

83. Lee Y. S. и др. Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdural electrodes // *Brain.* 1984. Т. 107. № 1. С. 115–131.

84. Lehmann D. Multichannel topography of human alpha EEG fields // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1971. T. 31. № 5. C. 439–449.
85. Liegeois-Chauvel C., Musolino A., Chauvel P. Localization of the primary auditory area in man // *Brain.* 1991. T. 114. № 1A. C. 139–153.
86. Litvin Y., Blanchard D. C., Blanchard R. J. Rat 22 kHz ultrasonic vocalizations as alarm cries // *Behav. Brain Res.* 2007. T. 182. № 2. C. 166–172.
87. Lopes Da Silva F. H., Storm Van Leeuwen W. The cortical source of the alpha rhythm // *Neurosci. Lett.* 1977. T. 6. № 2–3. C. 237–241.
88. Martin B. A., Boothroyd A. Cortical, auditory, event-related potentials in response to periodic and aperiodic stimuli with the same spectral envelope // *Ear Hear.* 1999. T. 20. № 1. C. 33–44.
89. Merzenich M. M., Reid M. D. Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat // *Brain Res.* 1974. T. 77. № 3. C. 397–415.
90. Michels T. C., Duffy M. T., Rogers D. J. Hearing Loss in Adults: Differential Diagnosis and Treatment // *Am. Fam. Physician.* 2019. T. 100. № 2. C. 98–108.
91. Møller A. R. и др. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brain stem evoked potentials (BSEPs) // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1981. T. 52. № 1. C. 18–27.
92. Møller A. R., Jannetta P. J. Auditory evoked potentials recorded from the cochlear nucleus and its vicinity in man // *J. Neurosurg.* 1983. T. 59. № 6. C. 1013–1018.
93. Møller A. R., Jannetta P. J. Evoked potentials from the inferior colliculus in man // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982. T. 53. № 6. C. 612–620.
94. Møller A. R., Jannetta P. J., Sekhar L. N. Contributions from the auditory nerve to the brain-stem auditory evoked potentials (BAEPs): results of intracranial recording in man // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988. T. 71. № 3. C. 198–211.
95. Moore R. Y., Bloom F. E. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems // *Annu. Rev. Neurosci.*

1979. T. 2. C. 113–168.

96. Müller C. M., Lewandowski M. H., Singer W. Structures mediating cholinergic reticular facilitation of cortical responses in the cat: effects of lesions in immunocytochemically characterized projections // *Exp. brain Res.* 1993. T. 96. № 1. C. 8–18.

97. Näätänen R., Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure // *Psychophysiology.* 1987. T. 24. № 4. C. 375–425.

98. Nakagawa K. и др. Change-related auditory P50: a MEG study // *Neuroimage.* 2014. T. 86. C. 131–137.

99. Naples J. G., Ruckenstein M. J. Cochlear Implant // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2020. T. 53. № 1. C. 87–102.

100. Newport E. L. Statistical language learning: computational, maturational, and linguistic constraints // *Language and cognition.* 2016. T. 8. № 3. C. 447–461.

101. Nodar R. H., Hahn J., Levine H. L. Brain stem auditory evoked potentials in determining site of lesion of brain stem gliomas in children // *Laryngoscope.* 1980. T. 90. № 2. C. 258–266.

102. Oliver D. L., Morest D. K. The central nucleus of the inferior colliculus in the cat // *J. Comp. Neurol.* 1984. T. 222. № 2. C. 237–264.

103. Oxenham A. J. How We Hear: The Perception and Neural Coding of Sound // *Annu. Rev. Psychol.* 2018. T. 69. № 1. C. 27–50.

104. Paré D. и др. Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei // *Neuroscience.* 1988. T. 25. № 1. C. 69–86.

105. Parsons C. E. и др. Ready for action: A role for the human midbrain in responding to infant vocalizations // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. T. 9. № 7. C. 977–984.

106. Parvizi J., Damasio A. Consciousness and the brainstem // *Cognition.* 2001. T. 79. № 1–2. C. 135–160.

107. Patel C. R. и др. Neural sensitivity to novel sounds in the rat's dorsal

cortex of the inferior colliculus as revealed by evoked local field potentials // *Hear. Res.* 2012. T. 286. № 1–2. С. 41–54.

108. Peñaloza Y., Valdivia M., Poblano A. Lateralization of the Dichotic Digits Test, Central Auditory Processes, and Evoked Potentials in Multiple Sclerosis // *J. Audiol. Otol.* 2020. T. 24. № 1. С. 48–52.

109. Peterson A. J., Heil P. Phase Locking of Auditory-Nerve Fibers Reveals Stereotyped Distortions and an Exponential Transfer Function with a Level-Dependent Slope // *J. Neurosci.* 2019. T. 39. № 21. С. 4077–4099.

110. Pham N. S. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017. T. 25. № 5. С. 396–399.

111. Pickles J. O. Auditory pathways: anatomy and physiology // *Handb. Clin. Neurol.* 2015. T. 129. С. 3–25.

112. Picton T. W. и др. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1974. T. 36. № 2. С. 179–190.

113. Pitskhelauri D. I. и др. Intraoperative direct third ventriculostomy and aqueductal stenting in deep-seated midline brain tumors surgery // *Neurosurgery.* 2009. T. 64. № 2. С. 256–267.

114. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2004. T. 15. № 1. С. 133–161.

115. Potter H. D. Patterns of acoustically evoked discharges of neurons in the mesencephalon of the bullfrog. // *J. Neurophysiol.* 1965. T. 28. № 6. С. 1155–1184.

116. Purdon P. L. и др. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. // *Anesthesiology.* 2015. T. 123. № 4. С. 937–60.

117. Rémond A. и др. The alpha average. I. Methodology and description // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969. T. 26. № 3. С. 245–265.

118. Ribas-Prats и др. The frequency-following response (FFR) to speech stimuli: A normative dataset in healthy newborns // *Hearing research.* 2019. T. 371. С. 28–39.

119. Robinson B. L., Harper N. S., McAlpine D. Meta-adaptation in the auditory midbrain under cortical influence // *Nat. Commun.* 2016. T. 7. № 13442.
120. Rocha-Muniz C. N., Schochat E. Investigation of the neural discrimination of acoustic characteristics of speech sounds in normal-hearing individuals through Frequency-following Response (FFR) // *CoDAS.* 2021. T. 33. № 1. C. 1–9.
121. Rowe M. J. Normal variability of the brain-stem auditory evoked response in young and old adult subjects // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1978. T. 44. № 4. C. 459–470.
122. Sahinovic M. M., Struys M. M. R. F., Absalom A. R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol // *Clin. Pharmacokinet.* 2018. T. 57. № 12. C. 1539–1558.
123. Sala F., Lanteri P., Bricolo A. Motor evoked potential monitoring for spinal cord and brain stem surgery // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2004. T. 29. C. 133–169.
124. Sanchez J. T., Gans D., Wenstrup J. J. Glycinergic «inhibition» mediates selective excitatory responses to combinations of sounds // *J. Neurosci.* 2008. T. 28. № 1. C. 80–90.
125. Savoia G. и др. Propofol infusion and auditory evoked potentials // *Anaesthesia.* 1988. T. 43. C. 46–49.
126. Schomer D. L., Lopes Da Silva F. H. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 6-е изд. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 1275 с.
127. Shaw N. A. The temporal relationship between the brainstem and primary cortical auditory evoked potentials // *Prog. Neurobiol.* 1995. T. 47. № 2. C. 95–103.
128. Shen L., Zhao L., Hong B. Frequency-specific adaptation and its underlying circuit model in the auditory midbrain // *Front. Neural Circuits.* 2015. T. 9. № 55.
129. Shi Q. Q., Sun X., Fang H. A mechanism study on propofol's action on middle latency auditory evoked potential by neurons in ventral partition of medial geniculate body in rats // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. T. 18. № 13. C. 1859–1868.

130. Shofner W. P., Young E. D. Excitatory/inhibitory response types in the cochlear nucleus: relationships to discharge patterns and responses to electrical stimulation of the auditory nerve // *J. Neurophysiol.* 1985. Т. 54. № 4. С. 917–939.
131. Simpson T. P. и др. Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1 // *Br. J. Anaesth.* 2002. Т. 89. № 3. С. 382–388.
132. Sitek K. R. и др. Mapping the human subcortical auditory system using histology, postmortem MRI and in vivo MRI at 7T // *Elife.* 2019. Т. 8. № e48932.
133. Squire L. и др. *Fundamental Neuroscience.* 4-е изд. Academic Press, 2012. 1152 с.
134. Steriade M. Central core modulation of spontaneous oscillations and sensory transmission in thalamocortical systems // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993. Т. 3. № 4. С. 619–625.
135. Steriade M., Amzica F., Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. Т. 90. № 1. С. 1–16.
136. Stiebler I., Ehret G. Inferior colliculus of the house mouse. I. A quantitative study of tonotopic organization, frequency representation, and tone-threshold distribution // *J. Comp. Neurol.* 1985. Т. 238. № 1. С. 65–76.
137. Stitt I. и др. Auditory and visual interactions between the superior and inferior colliculi in the ferret // *Eur J Neurosci.* 2015. Т. 41. № 10. С. 1311-1320.
138. Stockard J. J., Rossiter V. S. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities // *Neurology.* 1977. Т. 27. № 4. С. 316–325.
139. Syka J. и др. Response properties of neurons in the central nucleus and external and dorsal cortices of the inferior colliculus in guinea pig // *Exp. brain Res.* 2000. Т. 133. № 2. С. 254–266.
140. Tadel F. и др. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis // *Comput. Intell. Neurosci.* 2011. Т. 2011. № 879716.
141. Valentinuzzi M. E. Hearing Aid History: From Ear Trumpets to Digital Technology // *IEEE Pulse.* 2020. Т. 11. № 5. С. 33–36.

142. Vasudeva R. K. и др. Functional organization of the dorsal raphe efferent system with special consideration of nitrenergic cell groups // *J. Chem. Neuroanat.* 2011. Т. 41. № 4. С. 281–293.
143. Vater M. и др. The functional role of GABA and glycine in monaural and binaural processing in the inferior colliculus of horseshoe bats // *J. Comp. Physiol. A.* 1992. Т. 171. № 4. С. 541–553.
144. Vaughan H. G., Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1970. Т. 28. № 4. С. 360–367.
145. Velasco M., Velasco F., Olvera A. Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities in man. I. Bipolar EEG responses and electrical stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1985. Т. 61. № 6. С. 519–529.
146. Walsh E. G. Autonomy of alpha rhythm generators studied by multiple channel cross-correlation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1958. Т. 10. № 1. С. 121–130.
147. Whiting K. A., Martin B. A., Stapells D. R. The effects of broadband noise masking on cortical event-related potentials to speech sounds /ba/ and /da/ // *Ear Hear.* 1998. Т. 19. № 3. С. 218–231.
148. Winer J. и др. Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus // *J. Comp. Neurol.* 1998. Т. 400. № 2. С. 147–174.
149. Wolpaw J. R., Penry J. K. A temporal component of the auditory evoked response // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975. Т. 39. № 6. С. 609–620.
150. Xiong X. R. и др. Auditory cortex controls sound-driven innate defense behaviour through corticofugal projections to inferior colliculus // *Nat. Commun.* 2015. Т. 6. № 7224.
151. Yppärilä H. и др. N100 auditory potential and electroencephalogram discriminate propofol-induced sedation levels // *J. Clin. Monit. Comput.* 2004. Т. 18. № 3. С. 163–170.