

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Клименко Виктора Матвеевича на диссертационную работу Шестопаловой Лидии Борисовны «Негативность рассогласования и пространственный слух», представленную в диссертационный совет Д 002.020.01 при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН на соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Диссертационная работа Л.Б. Шестопаловой посвящена исследованию процессов нейрональной обработки пространственных признаков звука, в частности, сопоставлению предсознательного и осознанного различения движущихся звуковых стимулов.

Актуальность работы. Изучение процессов, происходящих в мозге человека в ходе нейрональной обработки и анализа пространственных признаков звукового сигнала является одной из наиболее актуальных проблем в современной нейрофизиологии. Интерпретация изменений в окружающей акустической среде составляет основу ориентации человека в пространстве, а, следовательно, является важнейшим фундаментальным навыком. Как известно, мозг человека способен анализировать поступающую сенсорную информацию без приложения сознательных усилий и даже при фокусировке внимания на сигналах иной модальности. Для современной когнитивной нейрофизиологии чрезвычайно важно понимание механизмов возникающих при этом предсознательных реакций мозга и их соотношение с поведенческими реакциями.

Ключевым звеном исследований в этой области служит потенциал негативности рассогласования, которому и посвящена представленная работа. Возникновение этого потенциала связывают именно с предсознательным обнаружением отличий поступающей слуховой информации от модели предшествующей стимуляции в мозге, которая была сформирована также на предсознательном уровне. Очевидно, что большая часть акустической информации, идущей из реального окружения, относится

к движущимся источникам. Однако нейрональные процессы, связанные с обработкой движения звука, до сих пор не анализировались при помощи изучения динамики негативности рассогласования. Диссертационная работа, представленная Л.Б. Шестопаловой, представляет собой комплексное исследование сопоставления параметров негативности рассогласования, генерируемой при движении звукового стимула, с данными психофизического тестирования, что позволяет получить принципиально новые результаты и сделать выводы относительно преобразования слуховой информации на разных этапах обработки.

Цели и задачи исследования. Целью настоящей работы являлось исследование процессов локализации человеком движущихся источников звука в ходе параллельных психофизических и электрофизиологических экспериментов с регистрацией MMN. Эта цель предусматривала решение следующих задач:

1. найти ответ на теоретический вопрос: какой из параметров движения является определяющим при генерации MMN, угловое смещение стимула или его скорость. Для этого установить количественную связь параметров MMN и характеристик движения стимула 1;

2. выяснить, способен ли ранний корковый механизм обработки сигнала реагировать на динамику движения звука при совпадении концов траекторий стандарта и девианта, или же MMN является показателем только углового смещения стимулов;

3. оценить соотношение между параметрами MMN и психофизическими показателями различения движущихся стимулов, в том числе в условиях непосредственного сравнения скоростей;

4. найти ответ на теоретический вопрос о природе возникновения MMN: отражает ли данный потенциал физические различия между сигналами (являясь инвариантом относительно контекста), или же он в большей степени зависит от контекста стимульной последовательности, а

физические различия для него вторичны. Для этого исследовать влияние перестановок в последовательности стимулов на величину перцептивных различий, оцениваемую по амплитуде MMN и по уровню осознанного обнаружения различий;

5. исследовать функциональную асимметрию вызванных потенциалов и MMN и определить, какая из существующих моделей асимметрии точнее всего описывает суммарные реакции мозга на движение звука.

Научная новизна исследования. Проведенные исследования отличает несомненная научная новизна, обусловленная впервые разработанными автором условиями звуковой стимуляции, при которых потенциал негативности рассогласования может служить показателем предсознательного различения движения стимулов, а также разработкой звуковых сигналов, позволяющих решить проблему множественных признаков при сравнении стимулов по скоростям плавного азимутального движения. Использование этих сигналов позволило показать, что негативность рассогласования генерируется при различиях между скоростями, лежащих значительно ниже психофизического дифференциального порога по скорости.

Автором была впервые установлена связь амплитуды и латентности негативности рассогласования с параметрами движения звука. Показано, что на ранних этапах кортикальной обработки слуховая система использует не только информацию о положении концов траектории движения, но анализирует динамику стимулов на всем протяжении их траектории.

Теоретическая и практическая значимость. Совокупность полученных автором результатов имеет весомое значение для развития современных представлений о разных этапах кортикальной обработки акустических изменений. Теоретическое значение работы состоит в установлении общих нейрофизиологических принципов предсознательного различения движущихся звуковых стимулов. Автору удалось доказать, что

хотя негативность рассогласования отражает, прежде всего, величину углового смещения стимула, тем не менее, предсознательное различение не функционирует исключительно как детектор концов траектории, а зависит также от динамических характеристик движения. Принципиальное значение имеет обнаружение зависимости ранних нейрональных этапов различения от контекста стимульного ряда. Величина акустических различий является важным, но не единственным параметром, определяющим предсознательное различение сигналов: чем больше различия сравниваемых сигналов, тем сильнее проявляется влияние контекста на величину негативности рассогласования.

Важным в научно-практическом плане представляется также сделанный автором вывод, что генерация негативности рассогласования и процессы осознанного различения не только не коррелируют, но демонстрируют существенное расхождение. Негативность рассогласования отражает изменения сигналов на всем протяжении траекторий, тогда как при осознанном различении в большей степени оцениваются их начальные и конечные точки, что приводит к категориальности осознанного восприятия. Доказательство отсутствия корреляции показателей объективного и субъективного различения может иметь несомненную экспериментальную и диагностическую ценность.

Оценка содержания работы, ее завершенности и оформления.

Структура диссертации традиционна и содержит введение (10 стр.), обзор литературы (22 стр.), описание методов исследования (8 стр.), результаты исследования и их обсуждение (160 стр.), заключение и выводы (5 стр.), а также список сокращений (2 стр.) и список литературы (25 стр.). В целом диссертация Л.Б. Шестопаловой представлена на 236 страницах, включая иллюстрации (58 рисунков и 7 таблиц). Список литературы содержит 222 источника, в том числе 15 ссылок на русскоязычные

публикации и 207 ссылок на англоязычные (включая отечественных авторов).

Во **Введении** обосновывается актуальность исследуемой проблемы, формулируются цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту; описывается новизна полученных экспериментальных данных, обосновывается их теоретическая и практическая значимость, приводятся сведения об апробации результатов.

Обзор литературы (Глава 1). В обзоре рассмотрены общие свойства негативности рассогласования и ее интерпретация, а также подробно рассмотрены имеющиеся в литературе данные относительно негативности рассогласования, вызванной изменениями пространственного положения звуковых сигналов. Отдельное внимание уделено соотношению между негативностью рассогласования и осознанным различием стимулов, а также межполушарной асимметрии негативности рассогласования при пространственном слуховом анализе.

Методики исследования (Глава 2). В этой главе описаны методические подходы, использованные автором на первом этапе исследования, в ходе которого устанавливались наиболее общие закономерности чувствительности негативности рассогласования к взаимному расположению стимулов, а также методика основного блока экспериментов. Приведены сведения об испытуемых и об условиях эксперимента. Представлено детальное описание параметров создаваемых звуковых сигналов, обеспечивающих эффекты движения звукового стимула. Даны необходимые сведения о регистрации электрической активности мозга в oddball-парадигме и о последующем анализе данных.

Результаты собственных исследований представлены в шести последующих главах (с 3-ей по 8-ю).

Глава 3 посвящена изучению основных закономерностей чувствительности негативности рассогласования к взаимному расположению стимулов. Показано, что чувствительность этого потенциала к движению стимулов максимально проявляется при совпадении начального положения стандарта и девианта. Установлены принципиальные методические подходы относительно звуковой стимуляции и условий регистрации ЭЭГ, которые были в дальнейшем использованы автором при планировании последующих экспериментов.

В **Главе 4** представлены результаты экспериментов по различению плавного движения стимулов во фронтальном акустическом секторе, проведенных на одной и той же группе испытуемых психофизическим и электрофизиологическим методами. Доказана функциональная связь между амплитудой негативности рассогласования и угловым смещением движущегося стимула, с приоритетом величины смещения над собственно скоростью стимула.

Эксперименты, описанные в **Главе 5**, направлены на исследование зависимости негативности рассогласования от временного паттерна изменений междушумной задержки. Показано, что негативность рассогласования возникает при сравнении траекторий стимулов, у которых совпадают концы, а различия наблюдаются на всем протяжении движения. Тем самым доказано, что ранний корковый механизм обработки движения звука не функционирует как детектор концов траектории, а использует информацию о ее временном паттерне.

Глава 6 посвящена изучению соотношений между объективными и субъективными показателями различения движущихся звуковых стимулов. При психофизическом тестировании использовался метод двухальтернативного вынужденного выбора, а электрофизиологическая часть эксперимента проводилась в режиме классической oddball-парадигмы. Доказано, что потенциал негативности рассогласования более чувствителен к

скорости азимутального движения, чем субъективное различие. Принципиально важно, что автору удалось наглядно продемонстрировать существенное расхождение между генерацией негативности рассогласования и процессами осознанного различения движущихся девиантов. Величина негативности рассогласования не коррелировала с процентом правильных ответов в психофизическом тестировании.

В **Главе 7** рассмотрено влияние смены контекста стимульного ряда на негативность рассогласования при воздействии не только азимутально движущихся стимулов, но и амплитудно-модулированных сигналов. Обнаружена универсальная закономерность, не связанная с конкретными признаками стимулов: негативность рассогласования более чувствительна к скорости изменения сигнала, чем субъективное различие. Субъективное различие происходит по категориальному принципу, с большей опорой на начальные и конечные значения параметров сигнала, и влияние контекста оказывается практически одинаковым для сигналов одной категории. И напротив, при предсознательном различении влияние контекста более ограничено и проявляется только для максимальной разницы в скорости изменения сравниваемых сигналов.

В **Главе 8** представлены результаты исследования межполушарной асимметрии основных компонентов вызванных потенциалов, включая негативность рассогласования, при движении звуковых стимулов в широком угловом диапазоне. Был поставлен вопрос о том, какая модель латерализации соответствует потенциалам N1, P2 и негативности рассогласования: правостороннее доминирование, контралатеральное доминирование или модель левостороннего игнорирования. Доказано, что потенциалы N1 и P2 характеризуются правосторонним доминированием, а негативность рассогласования – моделью левостороннего игнорирования, т.е. контралатеральным преимуществом реакций только левого полушария.

В **Заключении** диссертационной работы автор анализирует и обобщает полученные результаты. Диссертация завершается семью выводами, списком основных сокращений и обозначений и списком использованной литературы.

Оценка оформления диссертации и автореферата. Оформление диссертации выполнено на очень хорошем уровне. Работа написана стилистически правильным языком и представляет собой единое целое, части которого логически связаны между собой. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на источники.

Автореферат соответствует требованиям ВАК, изложен на 46 страницах, хорошо проиллюстрирован, полностью соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения и выводы.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов и научных положений. Достоверность представленных автором результатов не вызывает сомнений, поскольку они были получены в методически корректных условиях с использованием современных подходов, реализованных на высоком профессиональном уровне. Статистическая обработка данных и методы безукоризненны, проводилась с помощью дисперсионного анализа, результаты которого полностью представлены в тексте диссертации и на рисунках. Все результаты, представленные в диссертации, получены либо лично диссертантом, либо при ее непосредственном участии.

Вынесенные на защиту положения основаны на результатах, полученных в ходе выполнения отдельных этапов работы. Выводы соответствуют задачам исследования и обоснованно вытекают из экспериментальных данных.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Материалы диссертационного исследования полностью опубликованы в открытой печати. Основные результаты опубликованы в 37 материалах конференций и 33 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 8 статей в международных журналах).

Замечания и вопросы.

У меня нет серьезных замечаний по сути работы. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. В работе использована дихотическая стимуляция, которая обеспечивала эффекты движения звука за счет междушумных различий по времени. В то же время, пространственные слуховые эффекты с успехом изучаются также при подаче сигналов в свободном звуковом поле. По какой причине был сделан выбор в пользу дихотической стимуляции, а не через набор звукоизлучателей в специализированной камере?

2. Представленная Вами работа является пионерской в отношении изучения различения движущихся стимулов посредством негативности рассогласования. Однако стимуляция в режиме odd-ball парадигмы накладывает определенные ограничения на длительность и порядок сигналов. Планируете ли Вы исследовать другие суммарные реакции, помимо негативности рассогласования, которые могли бы рассматриваться как показатель различения движения звука?

3. Вы показали отсутствие корреляции между негативностью рассогласования и осознанным различением стимулов. Означает ли это, что диагностическая ценность потенциала негативности рассогласования в результате снижается?

4. Какие перспективы исследований различения движения звука Вы видите, учитывая возможности современных инструментов анализа ЭЭГ?

Заключение. Диссертационная работа Л.Б. Шестопаловой «Негативность рассогласования и пространственный слух» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненным на высоком научно-методическом уровне. Диссертация свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора и содержит новые научные результаты и положения. Их совокупность может быть квалифицирована как научное достижение, вносящее существенный вклад в нейрофизиологию слуха.

По актуальности исследования, методическому уровню, объему, степени достоверности и новизны полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов, по значимости для развития фундаментальной науки, диссертационная работа Л.Б. Шестопаловой соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 01.10.2018), а ее автор, Шестопалова Лидия Борисовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Заведующий
Физиологическим отделом им. И.П. Павлова
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
доктор медицинских наук, профессор
Виктор Матвеевич Клименко

*Копия профессора В.М. Клименко
заверяю.*

*Удвоенный секретарь ФГБНУ «ИЭМ»
(Н. Писемская)*



Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт
экспериментальной медицины»
Тел.: 8(812) 234 99 37, факс: 8(812) 234 93 26
e-mail: klimenko_victor@mail.ru

« » 2020 г.