

На правах рукописи

ШЕСТОПАЛОВА Лидия Борисовна

**НЕГАТИВНОСТЬ РАССОГЛАСОВАНИЯ
И ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ СЛУХ**

03.03.01- физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в лаборатории физиологии слуха Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук»

Научный консультант: **Александров Александр Алексеевич**, доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Супин Александр Яковлевич**, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им А.Н. Северцова РАН»

Кропотов Юрий Дмитриевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейробиологии и программирования действий ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН»

Клименко Виктор Матвеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова и лабораторией нейробиологии и интегративных функций мозга ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук»

Защита состоится " __ " _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (Д 002.020.01) при Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук (199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6) и на сайте <http://www.infran.ru>.

Автореферат разослан " __ " _____ 2020 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор биологических наук

Ордян Наталья Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Обнаружение акустических изменений окружающей среды составляет основу правильной ориентации человека и является крайне необходимым для выживания фундаментальным навыком. Ориентация человека в пространстве неразрывно связана со способностью интерпретировать изменения слуховой сцены как исходящие от определенных звуковых объектов, изменяющих свое местоположение, т.е. со способностью к локализации звука. Исследования процессов, происходящих в мозге человека в ходе нейрональной обработки пространственных признаков звука, представляют неослабевающий научный интерес. Значительное место в этих исследованиях занимают работы по изучению слуховых длиннотентных вызванных потенциалов, получивших широкое распространение в связи с несомненной теоретической и практической значимостью этого класса реакций (Альтман, 2011).

Установлено, что обработка слуховой информации в мозге человека может происходить без приложения сознательных усилий и даже при фокусировке внимания на стимуляции другой модальности. При этом формируются так называемые автоматические (automatic), или предсознательные (preattentive), реакции мозга. Механизмы формирования этих первичных реакций и их соотношение с поведенческими откликами составляют краеугольную проблему современной когнитивной нейрофизиологии и нейропсихологии. Ключевым звеном исследований в этой области служит потенциал негativity рассогласования (mismatchnegativity, MMN), принадлежащий к классу длиннотентных вызванных потенциалов (ВП). Исследования MMN при введении в стимуляцию разнообразных различий (по спектральному составу, интенсивности, длительности, пространственному положению или комплексным признакам звука) позволили сформулировать общий принцип: MMN генерируется, когда слуховая система обнаруживает несоответствие между поступающей информацией и нейрональной моделью, сформированной на основе закономерностей предшествующей стимуляции, и служит сигналом для обновления этой модели (Winkler, 2007).

Нейрональные процессы, связанные с обработкой движения звука, до сих пор не изучались при помощи регистрации MMN. Основная масса работ по локализации человеком движущихся источников звука выполнена психофизическими методами. Однако, мы предположили, что потенциал MMN может служить объективным показателем локализационных процессов в условиях динамической стимуляции, поскольку он способен отражать структуру стимула на протяжении временного интервала не менее 170 мс (Näätänen et al., 2007, 2011). Сопоставление параметров MMN с психофизическими характеристиками, полученными в рамках единого комплексного исследования, позволит сделать принципиально новые выводы относительно преобразования слуховой информации на разных этапах обработки.

Одним из нерешенных вопросов нейрофизиологии пространственного слуха является так называемая «теория мгновенных отпечатков» («snapshot hypothesis»), выдвинутая на основе психофизических измерений (Grantham, 1986; Middlebrooks, Green, 1991) и до сих пор не получившая окончательного подтверждения или опровержения. Согласно этой теории, восприятие движения звука основывается на последовательной локализации дискретных точек траектории звукового источника, а в случае коротких стимулов (менее 250 мс) слуховая система обрабатывает только информацию о положении концов траектории движения (Saber, Hafer, 1997). Таким образом, согласно теории «мгновенных отпечатков», слуховая система не способна различить стимулы, у которых положения начальных точек и концов траектории совпадают, а сами траектории различаются. Регистрация MMN, вызванной такими стимулами, позволит установить, каким образом функционирует ранний корковый механизм различения пространственных признаков звука: как «детектор концов траектории» или как показатель динамических характеристик движения.

Остаются также во многом противоречивыми представления о функциональной асимметрии нейронных структур, участвующих в пространственном слуховом анализе. Пространственный слух основывается на сложных взаимоотношениях между расположением источника звука в левом или правом акустическом пространстве и межполушарной асимметрией, т.е. различной

активностью нейронных популяций, настроенных на левое и правое акустическое пространство в обоих полушариях мозга. В литературе имеются экспериментальные подтверждения различных моделей представления акустического пространства в активности кортикальных нейронных популяций человека (модели правостороннего доминирования, контралатерального доминирования, левостороннего игнорирования). Между тем, базовые аспекты межполушарной асимметрии предположительно связаны именно с предсознательной обработкой звуковой стимуляции, поэтому регистрация MMN может дать существенную новую информацию относительно функциональной роли левого и правого полушарий в пространственном слуховом анализе.

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 стимула¹;
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

¹Под движущимся стимулом здесь и далее подразумевается акустическая модель реального источника звука, воспроизводящая его действие при плавном или мгновенном перемещении в пространстве.

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. Впервые разработаны условия звуковой стимуляции, при которых потенциал MMN может служить показателем предсознательного различения движения стимулов. Тем самым удалось измерить временные характеристики неосознаваемой обработки сенсорной информации в мозге. Впервые была установлена связь амплитуды и латентности MMN с параметрами движения звука. Показано, что на ранних этапах кортикальной обработки слуховая система использует информацию о динамических свойствах стимулов, помимо информации о положении концов траектории. Новыми и не имеющими аналогов являются также данные об осознанном различении стимулов, полученные на той же группе испытуемых в таких же экспериментальных условиях, в которых регистрировалась MMN.

Новыми и оригинальными являются звуковые сигналы, разработанные для решения проблемы множественных признаков при сравнении стимулов по скоростям плавного азимутального движения. Использование этих сигналов позволило показать, что при непосредственном сравнении скоростей MMN генерируется при различиях, лежащих значительно ниже психофизического дифференциального порога по скорости.

Оригинальным является комплексный подход к изучению влияния контекста стимульной последовательности на ранние и поздние этапы различения динамических стимулов. Для регистрации как MMN, так и уровня правильных ответов в психофизическом тестировании, к последовательностям, содержащим по три вида сигналов, применяли прием смены функциональных ролей стимулов (обратная oddball-парадигма). В

результате впервые продемонстрирован эффект направления девиации для движущихся и для амплитудно-модулированных сигналов, и сделан вывод о существенном расхождении между процессами предсознательного и осознанного слухового различения.

Впервые проведено систематическое изучение динамических изменений функциональной асимметрии основных компонентов ВП и разностного потенциала. Это позволило установить типы асимметрии вызванных ответов, соответствующие последовательным этапам пространственного слухового анализа.

Научно-теоретическое и практическое значение работы.

Работа посвящена исследованию фундаментальной проблемы нейрофизиологии, связанной с процессами, происходящими в мозге человека при локализации движущихся источников звука. Совокупность полученных результатов имеет весомое значение для развития современных представлений о разных этапах кортикальной обработки акустических изменений.

Теоретическое значение работы состоит в установлении общих нейрофизиологических принципов автоматического (предсознательного) различения движущихся звуковых стимулов. Согласно полученным результатам, потенциал MMN отражает прежде всего величину углового смещения стимула. Однако, автоматическое 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 автоматическое различение сигналов: чем больше различия сравниваемых сигналов, тем сильнее проявляется влияние контекста на величину MMN.

Теоретическая значимость диссертационного исследования также связана с расширением представлений о соотношении разрешающей способности слуховой системы при предсознательном и при осознанном различении движения звука. Установлено, что генерация MMN и процессы осознанного различения не только не коррелируют, но демонстрируют

существенное расхождение. MMN отражает динамику изменений параметров сигнала, тогда как при осознанном различении в большей степени оцениваются их начальные и конечные значения, что приводит к категориальности осознанного восприятия.

Значимость проведенного исследования для дальнейших работ в области сенсорной физиологии состоит в получении фундаментальных сведений о базовых процессах кортикальной обработки динамических изменений звуковой среды. Применение движущегося сигнала позволило предложить меру оценки временных характеристик обработки сенсорной информации. С точки зрения когнитивной нейрофизиологии и нейропсихологии, полученные экспериментальные данные важны для формирования представлений о нейрональных механизмах организации когнитивной деятельности. Они создают предпосылки для разработки новых подходов к электрофизиологическому эксперименту, а также к диагностике и лечению заболеваний центральной нервной системы. Результаты проведенных исследований могут быть использованы при чтении курсов лекций по нейрофизиологии, нейропсихологии и физиологии слуха.

Положения, выносимые на защиту:

1. Чувствительность негативности рассогласования (MMN) к движению звука проявляется при совпадении начального положения сравниваемых сигналов. Величина MMN монотонно зависит от углового смещения девиантных стимулов относительно неподвижного стандарта, причем угловое смещение является более важным признаком при формировании MMN, чем скорость стимула. Различия по скорости движения между сигналами вызывают MMN при совпадении концов траекторий стандарта и девианта.

2. Генерация MMN и процессы осознанного различения девиантов демонстрируют существенное расхождение. Амплитуда MMN не коррелирует с величиной индивидуального психофизического порога. Потенциал MMN более чувствителен к скорости изменения сигнала, чем субъективное (осознанное) различение. При осознанном различении сигналы воспринимаются как принадлежащие к одной из двух категорий: содержащие либо не содержащие динамических изменений.

3. Потенциал MMN зависит от контекста стимульного ряда. Влияние контекста на величину MMN определяется величиной различий сравниваемых сигналов: чем больше различия, тем сильнее проявляются контекстные эффекты. При осознанном различении категориальность восприятия играет бóльшую роль, чем контекстные перестановки.

4. Потенциалам N1, P2 и MMN в реакциях на движение звука в oddball-парадигме соответствуют разные модели межполушарной асимметрии. Для компонентов N1 и P2 характерно правостороннее доминирование, максимально выраженное на нисходящей ветви волны N1. Потенциалу MMN соответствует модель левостороннего игнорирования, предполагающая одинаковые реакции на движение влево и вправо для MMN правого полушария и контралатеральное преобладание для MMN левого полушария. Скорость движения стимулов не оказывает систематического влияния на межполушарную асимметрию ВП и MMN.

Апробация работы. Основные результаты опубликованы в 33 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 8 статей в международных журналах) и в 37 материалах конференций.

Материалы исследований докладывались на 3-й конференции, посвященной памяти чл.-корр. АН СССР Г. В. Гершуни «Физиология слуха и речи» (Санкт-Петербург, 2003), на II Международной конференции по когнитивной науке (Санкт-Петербург, 2006), на XX Съезде Физиологического общества им. И.П.Павлова (Москва, 2007), на 14 Всемирном конгрессе по психофизиологии “Olimpics of the Brain” (Санкт-Петербург, 2008), на V конференции-школе по физиологии слуха и речи (Санкт-Петербург, 2008), на 12-й международной Пущинской школе-конференции молодых ученых (Пущино, 2008), на 5-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Будапешт, 2009), на 4-й Международной конференции по когнитивной науке (Томск, 2010), на 15 Всемирном конгрессе по психофизиологии (Будапешт, 2010), на Международной школе молодых ученых FENS/IBRO “Cognition and action: systems neuroscience approaches to understanding complex behavior” (Дубровник, 2010), на 7 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и

психологии» (Судак, 2011), на 5-й Международной конференции по когнитивной науке (Калининград, 2012), на 6-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Нью-Йорк, 2012), на 8 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2012), на Выездной сессии ОФФМ РАН, посвященной 80-летию со дня рождения акад. И.А.Шевелева «От детектора признака к единому зрительному образу» (Москва, 2012), на 16 Всемирном конгрессе по психофизиологии (Пиза, 2012), на VI конференции-школе по физиологии слуха и речи (Санкт-Петербург, 2013), на 9 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2013), на XXII Съезде общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013), на 7-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Лейпциг, 2015), на IEEE International Symposium SPCN-2016 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2016), на IEEE International Symposium SPCN-2017 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2017), на Всероссийском симпозиуме с международным участием «Physiological Mechanisms of Humans and Animals in the Processes of Adaptation to Environmental Changes» (Санкт-Петербург, 2017), на IEEE International Symposium SPCN-2018 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2018), на 8-й Международной конференции по негативности рассогласования «MMN from basic science to clinical applications» (Хельсинки, 2018).

Личный вклад диссертанта. Все результаты, представленные на защиту, получены лично диссертантом или при его непосредственном участии. Автор формулировал цели и задачи исследований, разрабатывал и синтезировал звуковую стимуляцию, проводил эксперименты, обрабатывал и интерпретировал результаты. Автор использовал программное обеспечение, созданное сотрудниками лаборатории физиологии слуха Института физиологии им. И.П.Павлова РАН.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных экспериментальных исследований и их обсуждения, общего заключения, выводов и

списка цитированной литературы из 222 наименований. Диссертация изложена на 236 страницах, содержит 58 рисунков и 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Методы исследования

Испытуемые были праворукими обоого пола в возрасте от 18 до 43 лет и имели нормальный слух и неврологический статус. Слушателей располагали в экранированной звукозаглушенной камере и предъявляли им звуковые сигналы дихотическим способом в режиме традиционной oddball-парадигмы. Пространственное положение стимулов и их перемещение задавалось постоянной или изменяющейся междушумной временной задержкой ΔT между бинаурально предъявляемыми сигналами, моделирующими угловые смещения реального источника звука. Последовательности, использованные для получения MMN, состояли из неподвижных и движущихся стимулов, различавшихся только характером изменений ΔT . MMN вычисляли вычитанием ВП на стандартные стимулы из ВП на девианты. Статистическое сравнение амплитуд и латентностей MMN проводилось при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и поправкой Гринхауза-Гайссера к степеням свободы при отклонении данных от сферичности. Парные сравнения для соседних значений ΔT проводились по методу Фишера (LSD). Принятый уровень значимости при всех сравнениях $p < 0.05$.

1.1 Методика исследования чувствительности MMN к взаимному расположению стимулов.

Стимуляция. Стимулами служили дихотически предъявленные серии щелчков (прямоугольные импульсы длительностью 100 мкс, частота следования 50 Гц). Длительность серии 200 мс, период повторения серий 1 с. Каждая серия состояла из 360 стандартных и 40 девиантных стимулов (вероятности 90% и 10%; в литературе по MMN вероятность предъявления стимулов обычно выражается в процентах). Контрольные серии состояли из 400 стандартных стимулов и записывались так же, как если бы они состояли из 360

стандартов и 40 девиантов. Стимулы синтезированы с частотой дискретизации 44.1 кГц. Звукоизлучателями служили телефоны ТДС-5 со сходными амплитудно-частотными характеристиками, имеющими в диапазоне 50-8000 Гц неравномерность ± 3 дБ. Интенсивность сигналов устанавливали на уровне 5 Нп (43.4 дБ) над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого.

Регистрация. Регистрация ВП осуществлялась при помощи AgCl чашечных электродов (SAInstruments, USA), фиксированных электропроводящим гелем в точках С3 и С4 по системе 10-20. Референтные электроды помещались на мочки ушей, а заземляющий электрод – на левое запястье. Монополярную активность усиливали изолированной биологической системой (MoIP-08BA, SAInstrCO, USA) в частотном диапазоне 1-30 Гц, усредняли и записывали на диск компьютера Pentium-2. Процедура усреднения проводилась по 200-240 реализациям ответа на девиантный стимул. Испытуемые получали инструкцию не обращать внимания на звуковую стимуляцию.

1.2 Методика основного блока экспериментов.

Условия экспериментов. Исследования проводились в двух экспериментальных условиях: пассивное прослушивание (без привлечения внимания к звуковым стимулам) и активное прослушивание (с привлечением внимания). В пассивных условиях осуществлялась регистрация ЭЭГ в режиме oddball-стимуляции, в то время как испытуемым предлагалось читать книгу по своему выбору. Осознанное различие исследовалось путем психофизического тестирования, при котором испытуемые фиксировали свой ответ согласно полученному заданию посредством нажатия кнопки на специальной клавиатуре. Перед началом психофизических измерений проводилось индивидуальное обучение, имевшее целью ознакомление слушателей с акустической стимуляцией и стабилизацию их реакций.

Стимуляция. Звуковые сигналы синтезированы с частотой дискретизации 96 кГц на основе отрезков белого шума, фильтрованного в полосе 100 Гц – 1300 Гц. Сигналы преобразовывались в аналоговую форму с помощью многоканальной звуковой карты Gina24 (EchoAudio, США). Для подачи стимулов непосредственно к барабанной перепонке

применялись звукоизлучатели ER-2 (Etymotic Research Inc., США) с амплитудно-частотными характеристиками, имеющими в диапазоне 0.1-10 кГц неравномерность ± 3 дБ. Наконечники звукоизлучателей обеспечивали дополнительное подавление внешних шумов на 30 дБ. Перед началом каждого эксперимента проводилось измерение порогов слышимости на каждом из ушей испытуемого. Интенсивность сигналов устанавливалась на уровне 50 дБ над порогом слышимости каждого уха. Затем проводилось центрирование бинаурального стимула с $\Delta T=0$ в субъективном акустическом пространстве за счет введения коррекции на 1-2 дБ в один из каналов. Длительность стандартных и девиантных стимулов была всегда одинакова и составляла 200 мс, за исключением эксперимента по различению плавного движения, в котором использованы также стимулы длительностью 100 мс. Фронты нарастания и спада не включались в длительность стимула, составляли 10 мс каждый и сглаживались косинусоидальной функцией.

Пространственное положение стимулов задавалось величиной междушной временной задержки ΔT . Отрицательные величины ΔT соответствовали смещению звукового образа от средней линии головы в направлении левого уха, положительные – в направлении правого. Во всех экспериментах междушная задержка $\Delta T = 800$ мкс принималась соответствующей азимутальному смещению 90° . Расчетные скорости стимулов вычисляли на основе этого соотношения.

Использовались два типа динамических пространственных признаков стимула: плавное движение и мгновенное перемещение (в дальнейшем изложении - «скачок»). Для создания сигналов, моделирующих скачок, применялось скачкообразное изменение ΔT , для чего из середины сигнала на одном из каналов удалялся отрезок нужной длительности. Сигналы, моделирующие плавное движение, синтезировались путем линейного сдвига отсчетов в одном из каналов в соответствии с заданной величиной ΔT , и последующей передискретизации со сплайн-интерполяцией (рис.1). После этого исходный и измененный сигналы фильтровались в полосе 100 Гц – 1300 Гц и предъявлялись бинаурально. Стимулы со скачкообразным изменением ΔT воспринимались слушателями как

резкое смещение звукового образа в сторону уха, на которое подается измененный сигнал. Стимулы с линейно нарастающей ΔT вызывали у слушателей ощущение плавного смещения звукового образа в сторону уха, на которое подается исходный сигнал.

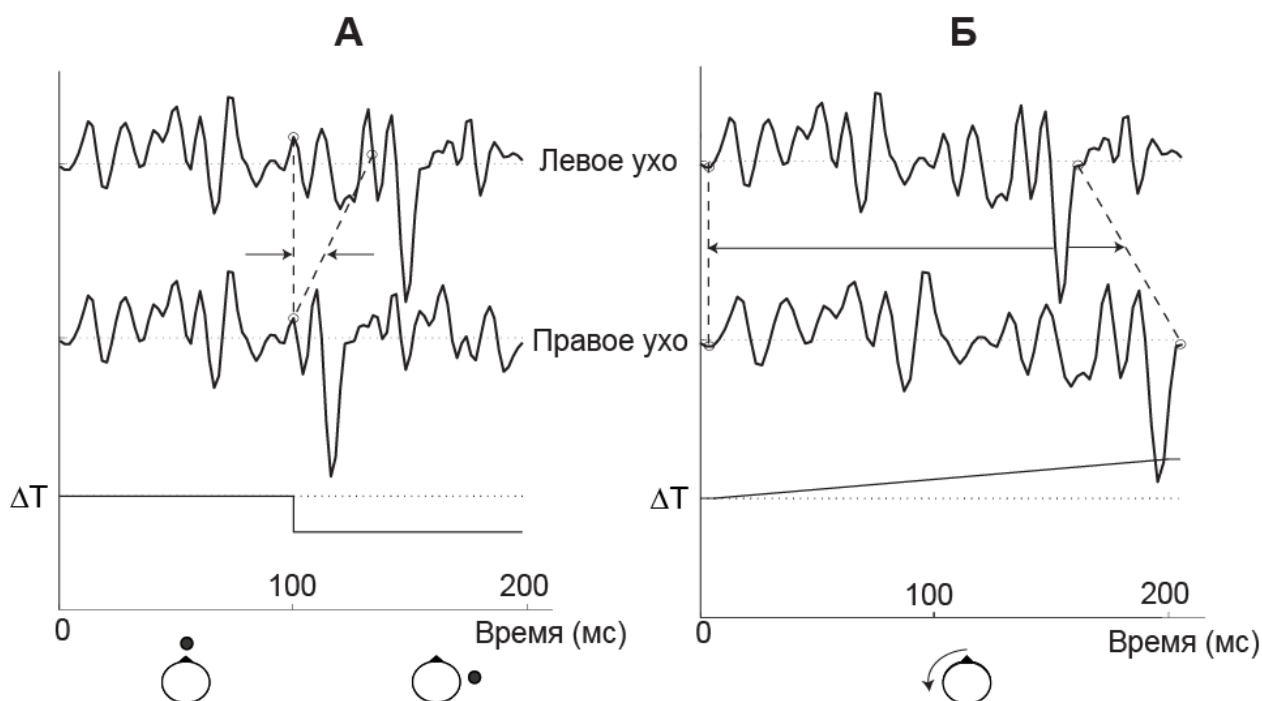


Рис.1. Схематическое представление синтеза звуковых стимулов. А – скачкообразное изменение ΔT путем удаления отрезка сигнала на правом канале. При бинауральном предъявлении создается эффект мгновенного смещения стимула вправо. Б – линейное изменение ΔT путем линейного сдвига отсчетов в правом канале. При бинауральном предъявлении создается эффект плавного смещения стимула влево.

Регистрация ЭЭГ. Активность регистрировали при помощи хлорсеребряных электродов, в 32 точках по международной системе 10-20, с заменой точек отведения РО3/РО4 на С5/С6. В качестве референтных использовались объединенные электроды на мочках ушей. Горизонтальная и вертикальная электроокулограммы регистрировались электродами, установленными над правым и под левым глазом, ближе к наружному краю. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью цифрового энцефалографа (ActiveTwo, BIOSEMI) и специальной программы, обеспечивающей фильтрацию сигналов и запись на жесткий диск. ЭЭГ оцифровывалась в полосе 0-102 Гц с частотой дискретизации 2048

Гц и последующим понижением до частоты 512 Гц, а затем фильтровалась в полосе 2-30 Гц.

Межстимульный интервал (от начала сигнала до начала следующего) во всех экспериментах составлял 1000 мс. Для анализа ЭЭГ выделялись эпохи длительностью 1000 мс, включая предстимульный интервал длительностью 300 мс, по которому определялась базовая линия. Эпохи, содержащие электроокулограммы с амплитудой более 150 мкВ или другие возможные артефакты, исключались из анализа. В каждом эксперименте доля исключенных эпох не превышала 25% всей записи ЭЭГ.

На протяжении основного блока экспериментов при регистрации ЭЭГ применялся режим oddball-стимуляции с одним стандартом и двумя видами девиантов. Вероятности их предъявления всегда составляли 84% для стандартов и по 8% для каждого из двух девиантов. В сериях с движущимся стандартом девианты перемещались в том же направлении, что и стандарт. Длительность одной серии составляла около 8 мин. Через каждые 25 минут записи слушателям предоставлялись короткие перерывы. Каждая серия предъявлялась испытуемому 6-7 раз в разные дни, с рандомизацией по экспериментальным условиям. Для каждого условия накапливали минимум 240 эпох, содержащих реакцию на девиантные стимулы одного вида.

Анализ данных. После удаления артефактов вычислялись ВП на стандартные и девиантные стимулы для каждого испытуемого и в среднем по группе (гранд-усреднение). MMN получали вычитанием ВП на стандарты из ВП на девианты. Исключение составляет исследование контекстных эффектов, в котором MMN вычисляется как разность ВП на один и тот же стимул, выступающий в роли стандарта в одной серии и в роли девианта – в другой, поскольку в этих экспериментах исследовался эффект перестановок местами стандартов и девиантов. Для подтверждения достоверности формирования MMN для каждого вида девиантов измеряли индивидуальные средние значения разностного потенциала в отведении Fz во временном окне шириной ± 25 мс по обе стороны от пика гранд-усредненной кривой. Затем при помощи одностороннего парного t-критерия (тест Стьюдента)

устанавливали достоверность отличия полученных выборок от нуля.

2. Результаты и обсуждение

2.1. Чувствительность MMN к взаимному расположению стимулов

Цель данного эксперимента - установить процедуру эксперимента и параметры дихотической стимуляции, при которых потенциал MMN в максимальной степени проявляет чувствительность к движению стимула. Исследовалось влияние расположения стандартов и направления движения девиантов на амплитуду и латентность MMN.

Пространственная схема стимулов показана на рис.2. В сериях с центральным стандартом ($\Delta T=0$) неподвижный девиант (Н) располагался у левого или правого уха ($\Delta T = \pm 800$ мкс), а движущиеся девианты перемещались к стандарту (КС) или от стандарта (ОС) (линейное изменение ΔT от 0 до ± 800 мкс). В сериях с латеральным стандартом ($\Delta T = \pm 800$ мкс, т.е. $+90^\circ$ и -90°) Н-девиант располагался у средней линии ($\Delta T = 0$).

Все виды девиантов приводили к появлению MMN (рис.2). Дисперсионный анализ амплитуд и латентностей MMN выявил следующие закономерности: 1) ОС-девианты вызывали MMN большей латентности, но меньшей амплитуды, чем Н- и КС-девианты. Это было связано с тем, что при перемещении девианта от стандарта соответствующий негативный компонент ВП (deviant-related negativity) развивался не в области латентностей N1, а заметно позже, в интервале P2 и даже позднее. В результате суперпозиции этого негативного колебания с позитивным компонентом P2 возникала поздняя низкоамплитудная MMN; 2) Н-девианты и КС-девианты вызывали ранние MMN, статистически неразличимые по амплитуде и латентности. В этих случаях невозможно разделить вклад компонентов N1 и MMN в негативное колебание потенциала. Начальная точка траектории КС-девианта была всегда смещена на 90° относительно стандарта и совпадала с положением Н-девианта из того же блока стимулов. Процесс слуховой обработки КС- и Н-девианта всегда начинался с оценки большого пространственного разнесения стимулов, поэтому КС- и Н-девианты вызывали раннее негативное отклонение, захватывающее диапазон латентностей компонента N1 (около 110

мс); 3) MMN наибольшей амплитуды формировалась при центральном положении стандарта. Возможно, это связано

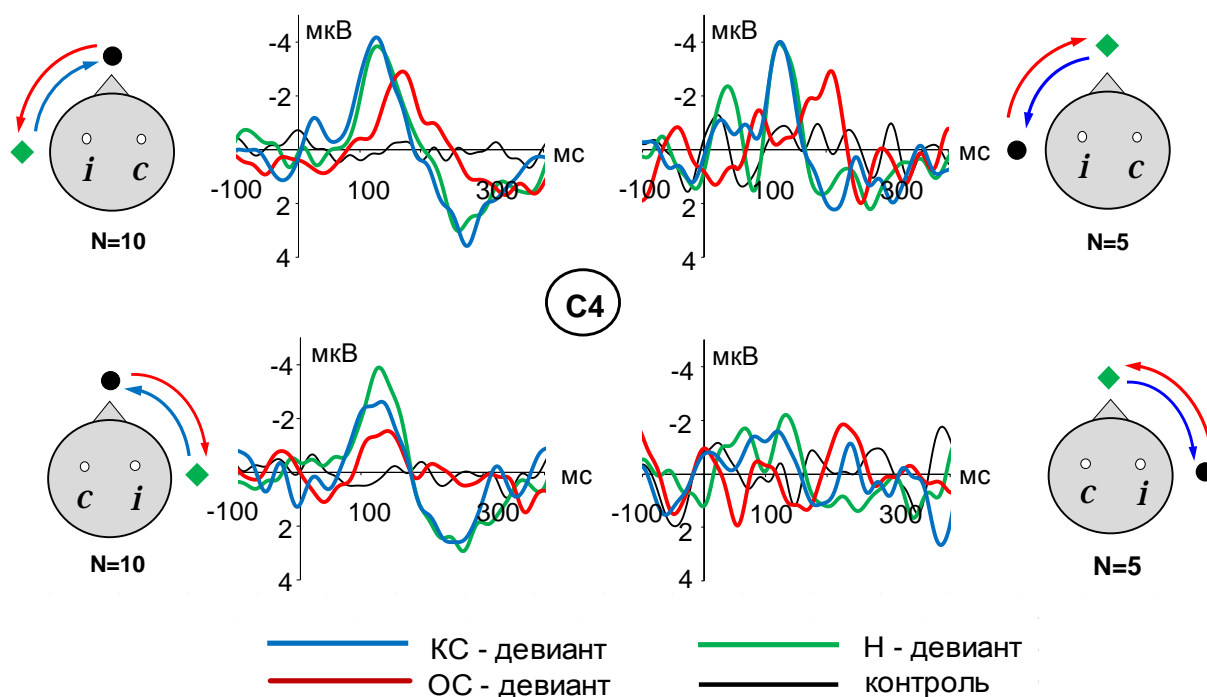


Рис.2. Гранд-усредненные разностные потенциалы в отведении С4. Цветные линии – потенциалы, содержащие компонент MMN для трех видов девиантов; черная линия – разностные потенциалы контрольных серий. На схемах стимуляции: черный кружок – неподвижный стандарт, зеленый ромбик – неподвижный девиант, цветные стрелки – траектории движущихся девиантов. *i*, *c* – ипси- и контралатеральное положение электродов.

с хорошо известным феноменом наиболее точной локализации источников звука, расположенных во фронтальном секторе, по сравнению с латерализованными стимулами.

Для последующего систематического исследования MMN, вызванной движением стимулов, важно выбрать характеристики стандартов и девиантов таким образом, чтобы по возможности избежать известных методологических проблем: 1) вызванное предъявлением девианта негативное отклонение потенциала может быть связано с избирательной реакцией на девиантный стимул; 2) негативное отклонение потенциала может развиваться в том же временном интервале, что и компонент N1. И в том, и в другом случае негативное отклонение не может быть корректно

интерпретировано как MMN, т.е. как показатель сравнения стимулов в сенсорной памяти.

На основании проведенного эксперимента можно заключить, что чувствительность MMN к движению стимулов максимально проявляется при совпадении начального положения стандарта и девианта. Поэтому при исследовании MMN, вызванной движением звуковых стимулов, следует избегать пространственного разнесения девианта и стандарта в момент начала стимула. Если начало траектории девианта совпадает с положением стандарта, то обнаружение пространственных различий происходит постепенно, по мере перемещения девиантного стимула, и завершается в пределах временного окна интеграции потенциала MMN (160-170 мс (Sussmanetal., 1999; Tervaniemietal., 1994; Winkleretal., 1998a; Yabeetal., 1998, 2001)). Таким образом, процесс сравнения динамических пространственных различий оптимально выявляется при перемещении девиантного стимула влево или вправо от центрального стандарта.

2.2 Различение плавного движения стимулов

Цель данного эксперимента - установление количественной связи параметров MMN и характеристик движения стимула во фронтальном акустическом секторе. Скорость движения определяется пройденным расстоянием и временем движения, которые сами по себе могут служить различительными признаками для стимулов, движущихся с разными скоростями. Чтобы разделить влияние расстояния и времени на слуховое различение и заключить, какой из локализационных признаков является определяющим при формировании MMN, нужно зафиксировать либо угловое смещение, либо время движения. Этот подход реализован нами за счет использования двух условий: 1) варьирование ΔT при постоянной длительности стимула; 2) изменение длительности при фиксированной ΔT .

Плавное движение дихотических стимулов создавалось за счет введения линейно изменяющейся ΔT от 0 до ± 20 , ± 40 , ± 120 и ± 200 мкс, что соответствовало угловым смещениям в $\pm 2^\circ$, $\pm 5^\circ$, $\pm 14^\circ$ и $\pm 23^\circ$. Используя сигналы длительностью 100 и 200 мс, получили набор 8 угловых скоростей: $11^\circ/\text{с}$, $23^\circ/\text{с}$, $68^\circ/\text{с}$ и $113^\circ/\text{с}$ для длинных стимулов и $23^\circ/\text{с}$, $45^\circ/\text{с}$, $135^\circ/\text{с}$ и $225^\circ/\text{с}$ для коротких стимулов

(рис.3А). В ходе записи ЭЭГ слушателям предъявлялись серии, состоявшие из 420 центральных стандартов ($\Delta T=0$) и по 40 лево- и правосторонних девиантов. Каждая серия соответствовала одному из значений $\Delta T= \pm 20, \pm 40, \pm 120, \pm 200$ мкс и одной длительности стимулов (100 или 200 мс). Поскольку межстимульный интервал во всех экспериментах был равен 1000 мс, пауза между концом стимула и началом следующего в сериях с длинными сигналами составляла 800 мс, а с короткими – 900 мс.

Серии с записью ЭЭГ чередовались с различением стимулов в режиме двухальтернативного вынужденного выбора (Levitt, 1970: трансформированный метод лестниц, адаптивная процедура 1 up - 3 down) с пошаговым изменением ΔT (минимальный шаг 10 мкс, полный набор угловых смещений $\Delta T= \pm 10, \pm 20, \pm 30 \dots \pm 200$ мкс, начальная величина $\Delta T= \pm 200$ мкс). В ходе каждой пробы неподвижный ($\Delta T=0$) и движущийся стимул предъявлялись парами.

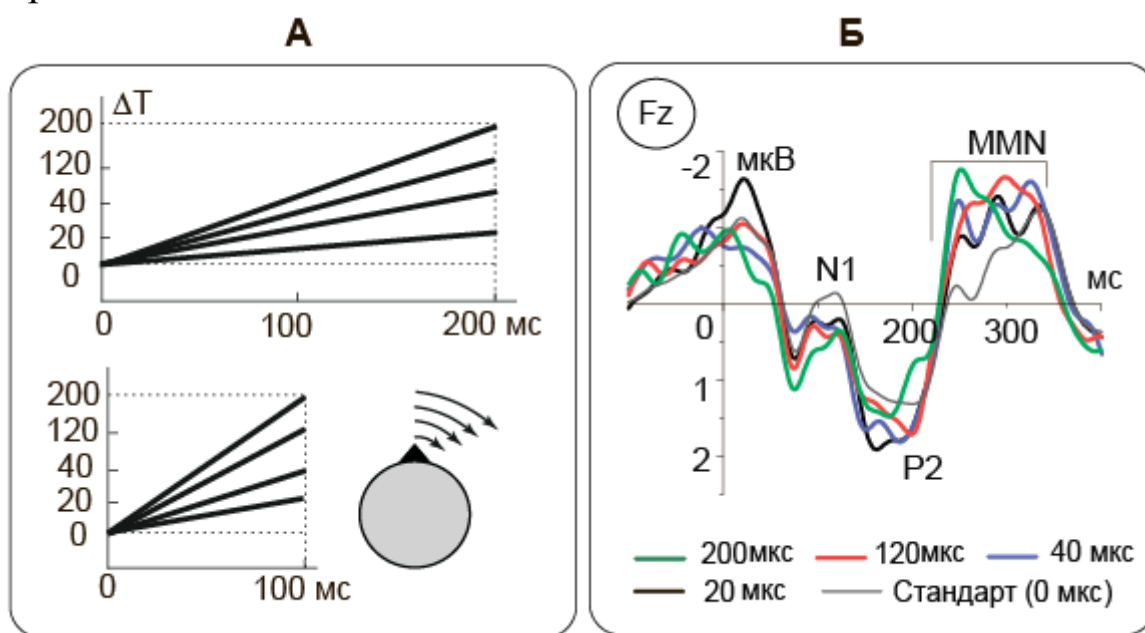


Рис.3. А: длинные и короткие стимулы, моделирующие плавное движение звука. На схеме головы показаны соответствующие траектории. Б: ВП на стандартные и девиантные стимулы (N=8). Длительность 200 мс, движение влево. Вертикальные линии с пометкой «MMN» указывают временные интервалы формирования MMN.

Пример гранд-усредненных ВП на стандартные и девиантные стимулы показан на рис.3Б. Вызванное девиантами негативное

отклонение может быть легко отделено от компонента N1 за счет его поздней латентности.

Амплитуда MMN снижалась, а латентность возрастала при уменьшении ΔT (рис.4, 5). Ни длительность, ни направление движения девиантов не оказывали значимого влияния на амплитуду MMN. Стимулы большей длительности ожидаемо вызывали более позднюю MMN, чем короткие.

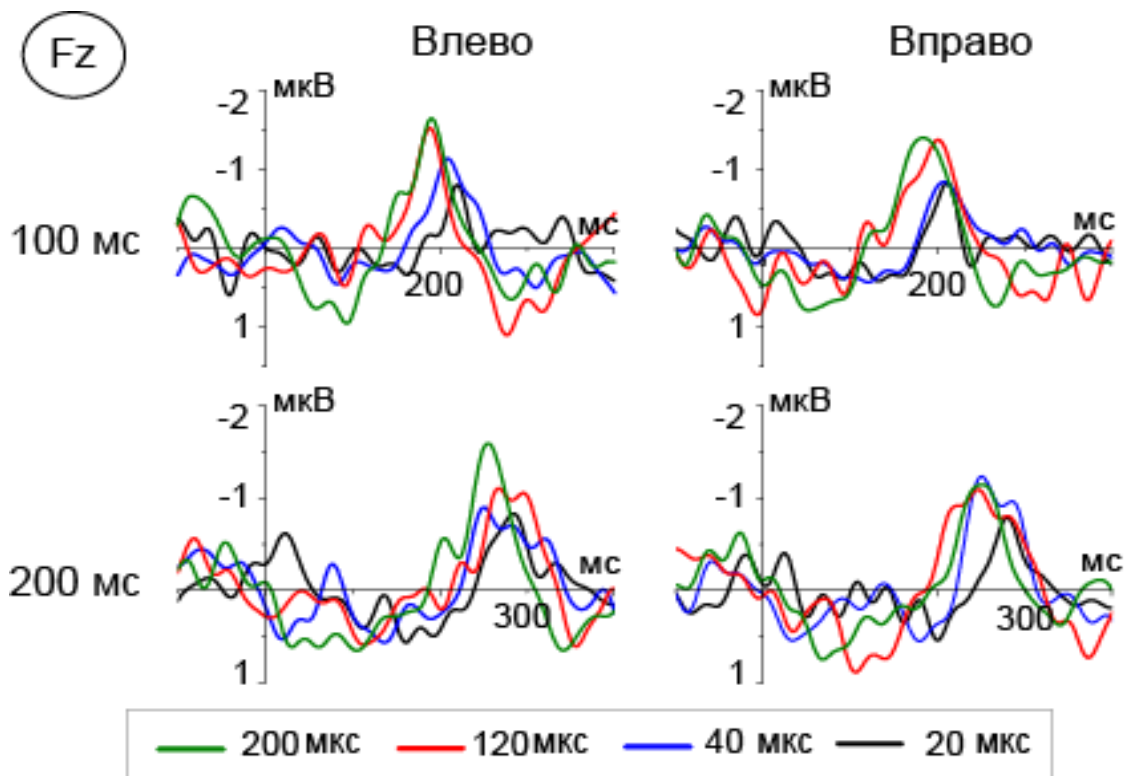


Рис.4. Гранд-усредненные разностные потенциалы в отведении Fz.

Измеренные методом лестниц пороговые величины ΔT лежали в диапазоне 25-30 мкс, что соответствует величинам минимального воспринимаемого угла движения ($2\div 5^\circ$ для низкочастотных стимулов вблизи средней линии головы (Grantham, 1997)). Пороги не зависели ни от длительности, ни от направления движения девиантов. Важно, что они оказались больше минимальной $\Delta T = \pm 20$ мкс, при которой получена MMN (односторонний парный t-тест относительно константы 20: $p < 0.05$ и $p < 0.07$ для движения вправо и влево). Это указывает на более высокую чувствительность ранних этапов корковой обработки движения звука.

Девиантные стимулы, смещавшиеся на одни и те же угловые расстояния с разными скоростями за счет различия в длительности, вызывали MMN одинаковой амплитуды. Это свидетельствует о том, что угловое расстояние, пройденное звуковым стимулом, является более важным признаком для формирования MMN, чем собственно скорость.

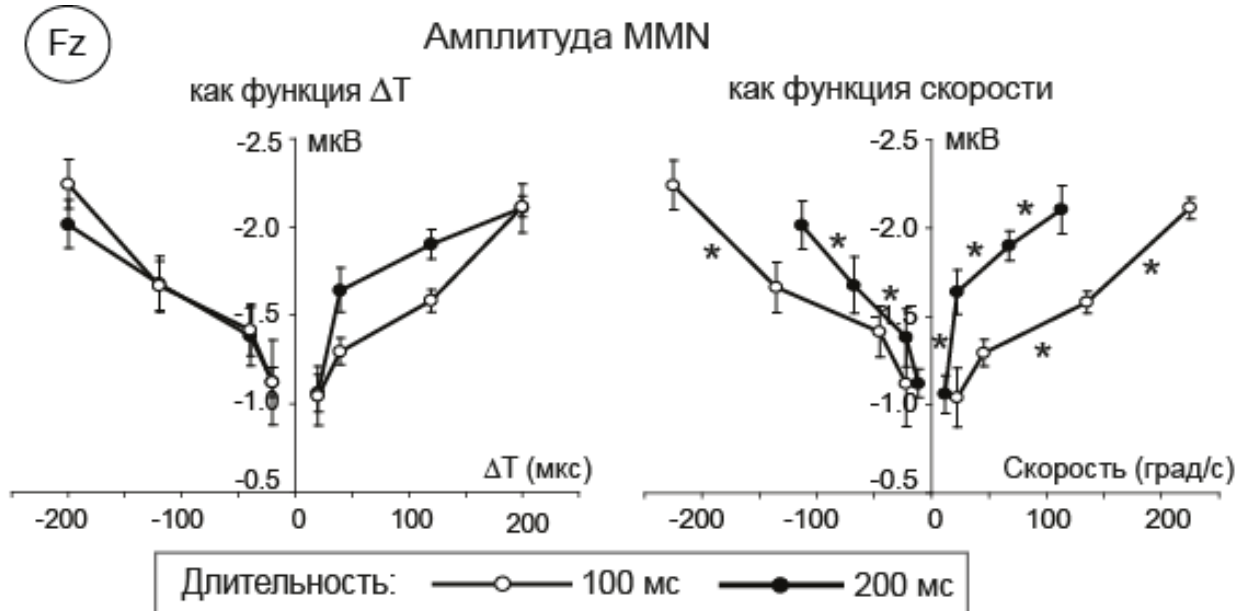


Рис.5. Средние пиковые амплитуды MMN как функция междушумной задержки ΔT и скорости стимула. Отрицательные величины скорости соответствуют движению от центра влево. Достоверные различия между соседними точками показаны звездочками на правой панели.

2.3 Различение мгновенного перемещения стимулов

Эксперимент направлен на исследование зависимости параметров MMN от временного паттерна изменений ΔT . Как показано выше, амплитуда MMN определяется в большей степени угловым смещением (ΔT), чем скоростью стимула. Если бы величина ΔT являлась единственным определяющим параметром при формировании MMN, то это означало бы, что механизм предсознательного различения движения основывается на оценке положения только начальных и конечных точек траектории. Такая гипотеза была выдвинута ранее в классических психофизических исследованиях слуха (Grantham, 1986; Middlebrooks, Green, 1991) и получила название «теории мгновенных отпечатков» («snapshot» theory). Согласно этой теории, восприятие движения звука

основывается на последовательной локализации дискретных точек траектории, а в случае коротких (менее 250 мс) стимулов слуховая система обрабатывает только информацию о положении концов траектории движения (Saberі, Hafter, 1997). Таким образом, согласно теории «мгновенных впечатков», слуховая система не способна различить стимулы, смещающиеся на одно и то же угловое расстояние за одинаковое время по разным траекториям. Для проверки этой гипотезы были использованы два вида изменений ΔT : плавное и мгновенное нарастание (скачок). Если автоматическое (предсознательное) различение пространственных признаков звука функционирует как «детектор концов траектории», то плавное движение и скачок, предъявленные относительно неподвижных стандартов, вызовут близкие по величине потенциалы MMN. Кроме того, комбинация плавного и мгновенного нарастания ΔT в пределах одного блока приведет к отсутствию MMN.

2.3.1 MMN как функция ΔT для плавного движения и скачка в контексте неподвижных стандартов

Проверялось предположение, что при высокой субъективной различимости стандарта и девианта два вида изменений ΔT приведут к формированию MMN разной величины и/или латентности. Использовались три типа стимулов: 1) неподвижные центральные стимулы ($\Delta T=0$); 2) плавное движение звукового образа от средней линии влево или вправо (линейное изменение ΔT от 0 до ± 20 , ± 40 , ± 120 и ± 200 мкс, что соответствовало угловым смещениям в $\pm 2^\circ$, $\pm 5^\circ$, $\pm 14^\circ$ и $\pm 23^\circ$; 3) мгновенное смещение звукового образа на такие же угловые расстояния (скачок).

В ходе записи ЭЭГ слушателям ($N=9$) предъявлялись серии, состоявшие из 420 центральных стандартов ($\Delta T=0$), 40 левосторонних и 40 правосторонних девиантов (рис.6). Каждая серия включала один тип девиантов (плавное движение или скачок) и одно значение ΔT . Психофизические измерения проводились методом лестниц, как описано в предыдущем разделе.

В центральных и фронтальных отведениях все девиантные стимулы вызывали негативное колебание потенциала, развивавшееся значительно позже компонента N1 (структура ВП описана в предыдущем разделе (рис.3Б)). Амплитуда MMN

возрастала, а латентность снижалась при увеличении ΔT (рис.6Б, 7). Скачок вызывал MMN большей амплитуды, но той же латентности, чем плавное движение, при $\Delta T \geq 40$ мкс.

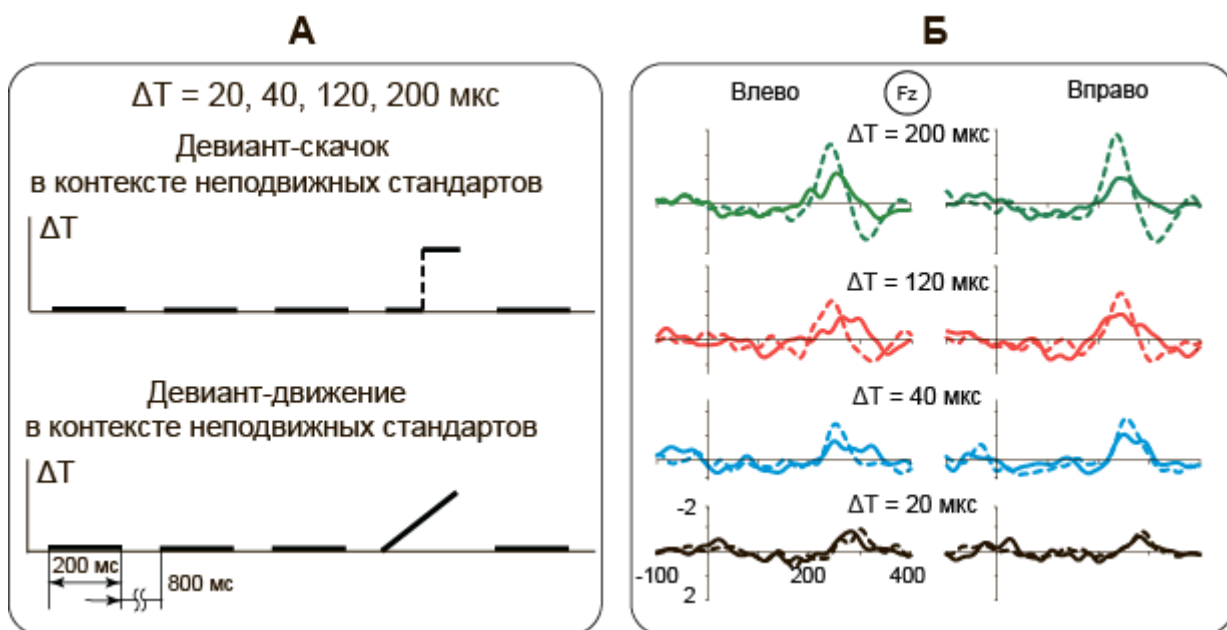


Рис.6.А: схема предъявления стимулов на первом этапе эксперимента. Длительность всех стимулов 200 мс, длина эпохи анализа 1000 мс. Б: Разностные потенциалы ($N=9$). Достоверность формирования MMN при $\Delta T = \pm 20$ мкс подтверждена при помощи одностороннего парного t-критерия относительно нуля: $3.87 < t < 7.85$ при $p < 0.002$. Пунктирная линия – скачок, сплошная – плавное движение девианта.

Направление перемещения девиантов не оказывало значимого влияния на параметры MMN. Таким образом, величина MMN определялась не только пройденным угловым расстоянием, но и характером изменений ΔT . Следовательно, динамические свойства стимула могут быть вовлечены в обработку движения наряду с информацией о концах траектории.

Бóльшие амплитуды MMN в реакции на скачок (по сравнению с плавным движением) подтверждают правомерность рассмотрения обработки движения в слуховой системе как процесса временного интегрирования бинауральной информации в пределах некоторого окна (Blauert, 1972; Grantham, Wightman, 1978). Наличие интеграционных процессов позволяет относить стимулы с мгновенным изменением ΔT к категории движущихся плавно с очень большой скоростью, и в дальнейшем использовать их в

качестве модели «самого быстрого стимула» в задачах сравнения скоростей.

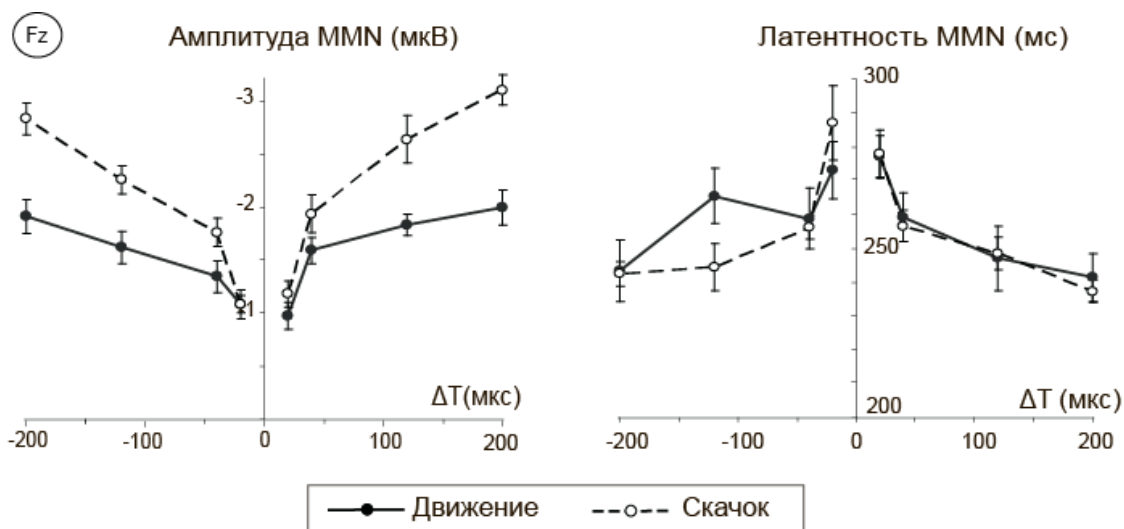


Рис.7. Усредненные пиковые амплитуды и латентности MMN как функции междушумной задержки.

Пороговые значения ΔT , при которых слушатели распознавали смещение стимула, составили в среднем по выборке 26 ± 3 мкс и 27 ± 3 мкс (влево и вправо) для плавного движения и 33 ± 3 мкс (влево и вправо) для скачка. Статистический анализ подтвердил более высокие пороги по ΔT при различении скачка, независимо от направления перемещения. Это согласуется с высказанным выше утверждением, что скачок можно рассматривать как стимул, движущийся с очень большой скоростью. Его различение подчиняется известной закономерности: минимальный различимый угол движения возрастает с ростом скорости источника звука (Perrot, Musicant, 1977; Saberi, Perrot, 1990; Chandler, Grantham, 1992).

Средние значения психофизических порогов оказались выше минимальной ΔT , при которой возникала достоверно идентифицируемая MMN (односторонний парный t-тест относительно константы 20, $p < 0.05$). Это подтверждает выводы предыдущего эксперимента о более высокой чувствительности MMN к движению стимулов, по сравнению с психофизическими измерениями методом лестниц.

2.3.2 MMN при мгновенном перемещении девианта в контексте плавно движущихся стандартов.

Полученные результаты показали, что механизм автоматического слухового различения не является простым детектором положения концов траектории движения. Окончательным подтверждением этого вывода будет получение значимой MMN при предъявлении девианта-скачка в контексте плавно движущихся стандартов, при совпадении начальных и конечных значений ΔT стандарта и девианта.

В ходе записи ЭЭГ слушателям, участвовавшим в предыдущем эксперименте ($N=7$) предъявлялись серии, в которых стандартом служили 420 плавно движущихся стимулов, а девиантами - 40 стимулов типа «скачок» и 40 неподвижных центральных стимулов. Конечная величина $\Delta T = 200$ мкс. Остальные параметры стимуляции были идентичны применявшимся на первом этапе.

В активных условиях скачок и движение предъявлялись в режиме 2х-альтернативного вынужденного выбора. Для определения порогов различения плавного движения и скачка строили психометрические кривые ($N=17$) процента правильных ответов как функции конечной величины ΔT , при ее изменении от 200 до 800 мкс с шагом 100 мкс.

Порог различения, определяемый как 75% правильных ответов (рис.8) достигнут только при $\Delta T = \pm 600$ мкс, что соответствует практически полной латерализации звукового образа у человека. При $\Delta T = \pm 200$ мкс процент правильных ответов составил $59 \pm 2\%$.

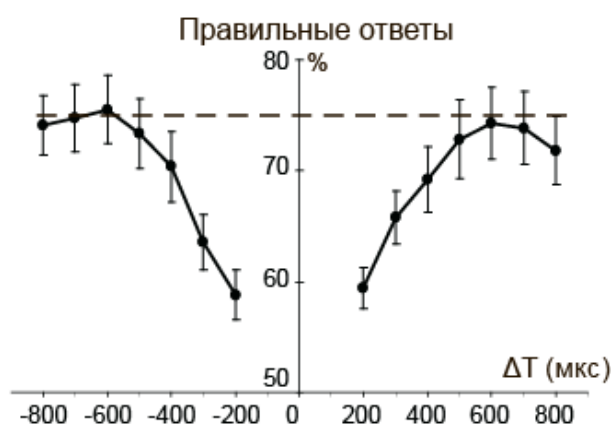


Рис.8. Психометрические кривые различения плавного движения и скачка. По оси ординат – процент правильных ответов ($N=17$). Отрицательные величины ΔT соответствуют перемещению влево. Пунктиром показано принятое значение порога (75%). Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

При $\Delta T = \pm 200$ мкс девиант-скачок в контексте плавно движущихся стандартов вызывал хорошо выраженную MMN в интервале 200-

250 мс от начала стимула. Следовательно, нейрональные структуры, генерирующие MMN, способны различать динамические изменения в субъективно неразличимых стимулах с совпадающими пространственными положениями концов траекторий. MMN отражает ранние корковые этапы слухового анализа, в то время как поведенческое различение включает более поздние стадии обработки информации и может быть подвержено влиянию субъективных факторов (внимание, мотивация и т.п.). Предсознательное различение, показателем которого является MMN, оказалось в данном случае более эффективным, чем осознанное различение.

2.4 Объективные и субъективные показатели слухового различения движущихся стимулов

Задача следующих двух экспериментов - изучение соотношений между объективными и субъективными показателями различения движущихся звуковых стимулов. Как показано выше, субъективное различение плавного движения и скачка в пределах фронтального акустического сектора не достигало порогового 75%-ного уровня ни у одного из слушателей. Однако, у той же группы испытуемых достоверно регистрировалась MMN при предъявлении скачка в контексте плавного движения. Поэтому дальнейшее исследование было направлено на различение плавного движения и скачка при больших угловых смещениях (первый этап) и различение скоростей плавного движения между собой (второй этап).

2.4.1 MMN при подпороговых и надпороговых угловых смещениях.

Психофизическое тестирование (N=11) проводилось методом двухальтернативного вынужденного выбора, как описано в предыдущем разделе. Величины подпорогового и надпорогового углового смещения определяли по психометрическим кривым. Выбранные таким образом смещения ($\Delta T = \pm 200$ мкс и ± 800 мкс) использовали для стандартов и девиантов при регистрации MMN. Стандартом служил плавно движущийся стимул, девиантом – скачок с такой же ΔT . Проверялось предположение, что при переходе к длинным (надпороговым) траекториям объективный и

субъективные показатели различения движения достигнут значимой корреляции.

Переход к длинным траекториям приводил к росту амплитуды MMN и улучшению психофизических показателей в среднем по группе, но не на индивидуальном уровне (рис.9). Процент правильных ответов возрастал при переходе от коротких к длинным траекториям от $61\pm 3\%$ до $77\pm 3\%$, независимо от направления.

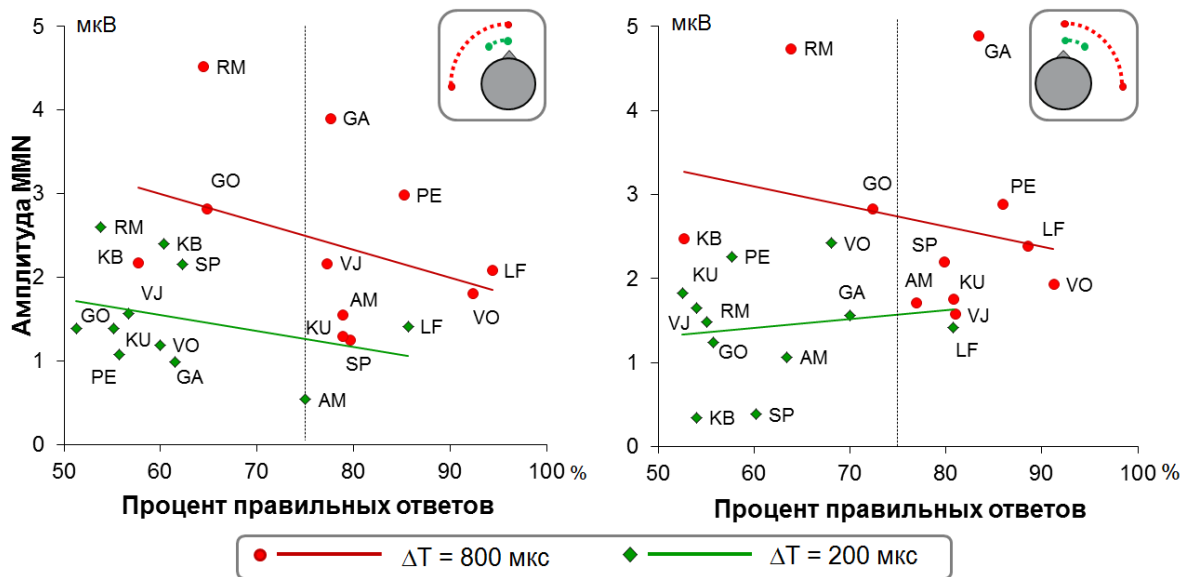


Рис.9. Амплитуды MMN и уровень субъективного различения скачка и плавного движения. Вертикальный пунктир - пороговый уровень субъективного различения (75%). Около индивидуальных данных указаны коды испытуемых. Цветные линии – линейная регрессия, отражающая корреляцию данных.

Корреляция между объективным и субъективным показателем различения стимулов оказалась чрезвычайно слабой (тест Спирмена, $p > 0.05$): хорошее субъективное различение могло сочетаться с небольшой амплитудой MMN, и наоборот. Отсутствие положительной корреляции может быть отчасти объяснено разными условиями тестирования: в психофизическом блоке использовался метод двухальтернативного вынужденного выбора, а регистрация MMN проводилась в условиях классической oddball-парадигмы. Однако, разная чувствительность методов не объясняет полученных расхождений объективных и субъективных показателей в индивидуальных данных. Вероятнее всего, причина в

том, что MMN и психофизические показатели характеризуют разные этапы обработки пространственной слуховой информации. Формирование MMN может предшествовать поведенческим реакциям и служить «сигналом тревоги», инициирующим произвольное переключение внимания на девиантное событие, тем самым обостряя способность к различению. Однако, нейрональный ответ, формируемый на ранних этапах слухового анализа, не обязательно выводится на более высокие уровни, включающие осознанную интеграцию сенсорной информации и обеспечивающие поведенческий ответ.

2.4.2 MMN и дифференциальные пороги по скорости.

Целью следующего эксперимента было сравнение разрешающей способности слуховой системы к скорости движения стимула, измеренной психофизическим методом и путем регистрации MMN. Предыдущие эксперименты показали, что параметры MMN при изменении скорости в значительной степени определяются сопутствующими изменениями углового смещения. Поэтому нами был специально разработан набор плавно движущихся стимулов, в которых переменным параметром являлась скорость, а длительность и угловая траектория оставались постоянными (рис.10). У самого медленного стимула величина ΔT непрерывно изменялась от 0 мкс до 800 мкс на протяжении всей длительности сигнала. С учетом времени движения (200 мс) и длины траектории (90°), расчетная скорость стимула составляла $450^\circ/\text{с}$. В остальных стимулах величина ΔT изменялась быстрее, и по достижении конечной величины 800 мкс оставалась постоянной на протяжении оставшейся части сигнала. Время достижения конечной ΔT (время движения) лежало в пределах 123 - 200 мс. Соответственно, расчетные скорости стимулов составляли $450-732^\circ/\text{с}$.

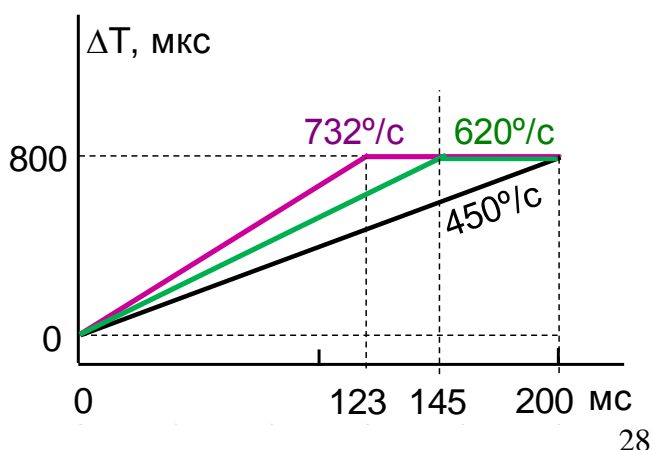


Рис.10. Изменения ΔT в стимулах, моделирующих плавное движение звукового образа. При регистрации ЭЭГ использовались стимулы с расчетными скоростями $620^\circ/\text{с}$ и $450^\circ/\text{с}$; психофизическое тестирование начиналось с расчетной скорости $732^\circ/\text{с}$.

Испытуемые воспринимали стимулы как непрерывно движущиеся, не замечая неподвижного фрагмента в конце сигнала. При регистрации ЭЭГ (N=11) каждая серия содержала 420 стандартных и по 40 девиантных стимулов двухвидов. В качестве стандарта использовался самый медленный из движущихся стимулов (450°/с). Девиантами служили скачок (ΔT от 0 до ± 800 мкс) и плавно движущийся стимул с расчетной скоростью 620°/с (рис.10). Психофизическое тестирование (N=11) проводилось методом двухальтернативного вынужденного выбора с адаптивной процедурой 1 up - 2 down с шагом 6°/с. Эталонный стимул в каждой пробе двигался со скоростью 450°/с, а тестовый - быстрее (либо являлся скачком).

В среднем по группе абсолютные дифференциальные пороги по скорости стимула составили $242 \pm 13^\circ/\text{с}$ и $234 \pm 19^\circ/\text{с}$ при движении влево и вправо, или 54% и 52% в относительных единицах. Принципиально важно, что дифференциальные пороги оказались значительно выше величин, известных из литературы, подтверждая выводы Carlile, Best (2002) о роли дополнительных признаков (времени и/или траектории движения), которыми могут воспользоваться слушатели при сравнении скоростей. В созданных нами сигналах время действия и длина траектории движения оставались постоянными, что ограничивало испытуемых в возможности опираться в своих оценках на эти признаки, и вынуждало их вырабатывать субъективные критерии, связанные непосредственно со скоростью движения.

Компоненты MMN для всех девиантов формировались с латентностью 200 - 300 мс. Амплитуда MMN была значительно большей при предъявлении в качестве девианта скачка, чем плавного движения, и не коррелировала с уровнем субъективного различения ни для каких видов стимулов (тест Спирмена, $p > 0.05$). Для сравнения с психофизическими данными важно отметить, что MMN регистрировалась в условиях приращения скорости движения девианта (620°/с) относительно стандарта (450°/с) на 170°/с, что соответствует относительному приращению скорости на 38%. Абсолютные и относительные дифференциальные пороги значительно превысили эти величины. Следовательно, амплитуда MMN оказалась более чувствительным показателем различения стимулов по скорости их движения.

Таким образом, генерация MMN и процессы осознанного различения движущихся девиантов демонстрируют существенное расхождение. Величина MMN не коррелирует с процентом правильных ответов в психофизическом тестировании. Потенциал MMN более чувствителен к скорости азимутального движения, чем субъективное различие.

2.5 MMN при смене контекста.

Предыдущие эксперименты показали отсутствие корреляции между объективными и субъективными показателями различения. Чтобы исключить методические причины, связанные с разными условиями стимуляции, введено принципиальное отличие от процедур, описанных выше: электрофизиологическая и психофизическая части следующего эксперимента проведены в одних и тех же условиях классической oddball-парадигмы.

Цель эксперимента - исследовать влияние контекста стимульной последовательности на величину MMN и на уровень осознанного обнаружения различий в динамических звуковых сигналах. Смена контекста создавалась путем перестановки местами стандартных и девиантных стимулов в разных сериях, так что физические различия между сигналами оставались неизменными, а их функциональные отношения менялись на противоположные. На первом этапе использовались пространственные сигналы, а на втором - амплитудно-модулированные звуковые стимулы, имеющие такую же временную структуру, как пространственные сигналы первого этапа.

2.5.1 Влияние акустического контекста на различение азимутального движения звуковых сигналов.

Использовались 3 вида пространственных стимулов: неподвижный ($\Delta T=0$ мкс), медленный (линейный рост ΔT от 0 до 200 мкс) и скачок (скачкообразный рост ΔT от 0 до 200 мкс в середине сигнала). Неподвижный, медленный и скачок обозначены заглавными буквами, когда используются в роли девиантов (Н, М, СК), а строчными – в роли стандартов (н, м, ск). Серии психофизического блока состояли из 210 стандартных и 40 девиантных стимулов (вероятности 84% и 16%). Один из трех стимулов (н, м, ск) использовался в качестве стандартного, а один

из двух других – в качестве девиантного (всего 6 видов серий). Тестирование проводилось методом «да-нет». Испытуемые (N=9) нажимали клавишу на специальной клавиатуре при распознавании девиантных стимулов в потоке стандартов. Основным показателем уровня распознавания был процент правильного обнаружения сигнала. Серии электрофизиологического блока (N=8) состояли из 420 стандартов и по 40 девиантов двух видов (вероятность предъявления 84%, 8% и 8%). Остальные параметры стимуляции совпадали с психофизическим блоком. MMN вычисляли как разность ответов на один и тот же стимул, служащий девиантом в одной серии и стандартом в другой.

Субъективное распознавание в конфигурациях СК–Н и М–Н было выше 75%-ного уровня, а в конфигурации СК–М не достигало 50% (рис.14). Как осознанное, так и предсознательное различение было эффективнее, когда девиантные стимулы перемещались быстрее стандартных. Контекстные эффекты можно интерпретировать как проявление в пространственном слухе так называемого «эффекта направления девиации», состоящего в том, что инкрементное изменение параметров вызывает MMN большей амплитуды, чем декрементное (литература по MMN: Grimm et al., 2011; Ruhnau et al., 2012; Colin et al., 2009; Okazaki et al., 2006; Takegata et al., 2008; Peter et al., 2010; психофизические измерения: Karanasiou et al., 2011). Под направлением девиации подразумевают нарастающие у девианта по отношению к стандарту (инкрементные) или убывающие от стандарта к девианту (декрементные) изменения параметра звукового сигнала в oddball-парадигме. Согласно нашим данным, инкрементные изменения скорости движения стимула, т.е. последовательности с более быстрым девиантом в контексте медленного или неподвижного стандарта (СК/н, М/н и СК/м) распознавались эффективнее, чем декрементные (Н/ск, Н/м и М/ск), причем эта закономерность в целом верна как для психофизических показателей различения, так и для амплитуды MMN (рис.11, 14). В основе эффекта направления девиации для движущихся звуковых стимулов может лежать явление адаптации, точнее, эффект последействия движения (motion aftereffect), предполагающий снижение чувствительности бинауральной слуховой системы к движению тестового стимула,

предъявляемого после движущегося адаптера (Grantham, 1992; Magezi et al., 2013).

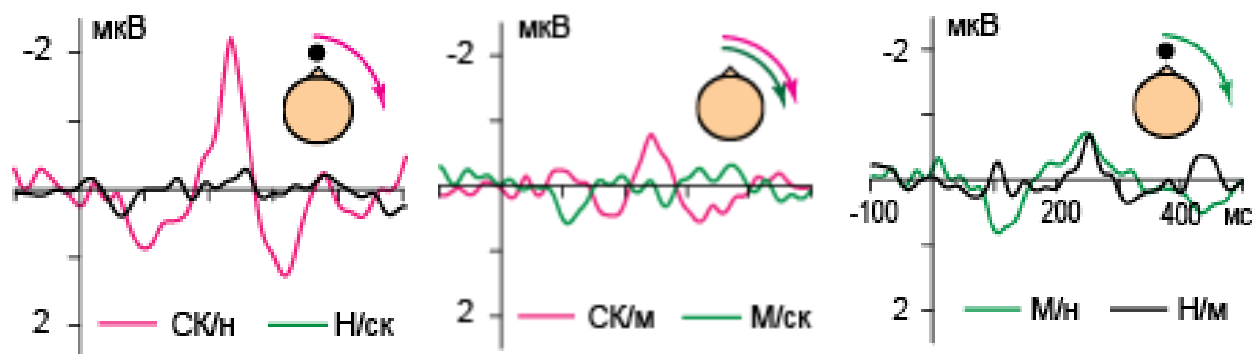


Рис.11. Гранд-усредненные разностные потенциалы, полученные в противоположных конфигурациях стандартных и девиантных стимулов. В конфигурациях Н/ск и М/ск компонент MMN достоверно не идентифицирован.

Большая чувствительность MMN к скорости движения, по сравнению с сознательным обнаружением, определяла различия контекстных эффектов в активных и пассивных условиях. Результаты психофизического эксперимента указывали на категориальное восприятие движущихся стимулов: скачок и медленное движение могли быть отнесены к одной перцептивной категории (движущиеся сигналы), а неподвижный стимул – к другой.

2.5.2 Влияние акустического контекста на различение амплитудно-модулированных сигналов.

Эффект направления девиации проявлялся в предыдущем эксперименте при смене комбинации стандарт-девиант на противоположную. Следовательно, влияние смены контекста и влияние направления девиации невозможно было разделить. Такая возможность появляется при использовании сигналов с ростом и спадом интенсивности. Перестановка ролей стандарта и девианта в этом случае позволит получить одно и то же направление девиации, как при росте, так и при спаде уровня сигнала. Например, комбинация нарастающих девиантов с постоянными стандартами или комбинация постоянных девиантов с затухающими стандартами соответствуют инкрементной девиации, поскольку по

ходу звучания девианта его уровень становится выше уровня стандарта. Прием перестановки в паре стандарт-девиант, будучи применен к сигналам с динамическими изменениями интенсивности, позволит исследовать по отдельности эффект направления девиации и эффект смены контекста.

Задача следующего этапа состояла в выяснении вопроса о том, отражает ли MMN перцептивное преимущество сигналов с ростом интенсивности, установленное в поведенческих экспериментах (Neuhoff, 1998; Ghazanfar et al., 2002; Hall, Moore, 2003). Как при получении MMN, так и при психофизическом тестировании применялась oddball-стимуляция (N=9). Сравнивалось влияние направления девиации в стимульной последовательности (инкрементное или декрементное) и влияние роста или спада уровня сигнала на параметры MMN, а также на осознанное различение.

Скорость изменения уровня сигналов (амплитудная модуляция) следовала точно такому же временному закону, как и локализационные параметры стимулов, описанных в предыдущем разделе. Стимулы создавались путем модуляции одного и того же исходного сигнала (шумовой посылки), предъявлялись диотически и вызывали ощущение слитного звукового образа, расположенного по средней линии головы. Длительность стимулов (200 мс) соответствует верхней границе эффекта временной суммации громкости (Uppenkamp, Röhl, 2014). По характеру изменения интенсивности стимулы подразделялись на три типа, далее обозначаемые как «постоянный» (ПОСТ), «линейный» (ЛИН) и «скачок» (СК) (рис.12). Линейный стимул и скачок создавали ощущение плавного или резкого изменения громкости сигнала. Интенсивность сигнала ПОСТ устанавливалась на уровне 45 дБ над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого.

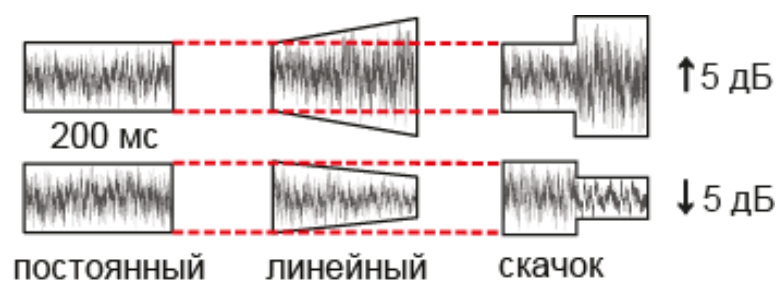


Рис.12. Линейная и скачкообразная модуляция амплитуды. Пунктиром показан уровень постоянного сигнала, относительно которого рассчитывалась модуляция.

Психофизическое тестирование проводилось методом «да-нет» согласно процедуре, описанной в предыдущем разделе.

Психофизический и электрофизиологический блоки были организованы так же, как в предыдущем эксперименте, с чередованием ролей стандартов и девиантов в разных сериях. Инкрементной считалась конфигурация, в которой уровень девианта возрастал относительно стандарта, а декрементной - когда уровень девианта снижался относительно стандарта. Важно подчеркнуть, что инкрементные последовательности могут состоять как из нарастающих, так и из затухающих стимулов, и декрементные так же. «Инкрементность» и «декрементность» характеризуют структуру последовательности в целом, тогда как рост и спад интенсивности характеризуют стандарты и девианты в отдельности. MMN вычисляли как разность ответов на один и тот же стимул, служащий девиантом в одной серии и стандартом в другой. Для сравнения контекстных эффектов при азимутальном движении и при амплитудной модуляции, амплитуды MMN и психофизические показатели, полученные для роста и спада интенсивности, были усреднены между собой.

Как в прямых, так и в обратных конфигурациях инкрементные MMN формировались раньше декрементных, и были больше по величине (рис.13). Параметры MMN определялись структурой последовательности (инкрементное или декрементное направление девиации), а субъективное различие зависело от направления изменения уровня сигнала (рост или спад интенсивности), в соответствии с представлениями о большей биологической значимости роста интенсивности.

Осознанное распознавание было более эффективным в последовательностях с ростом интенсивности, чем со спадом, вне зависимости от контекстных перестановок (рис.14). Эффект перестановок одинаково сказывался на уровне обнаружения в комбинациях постоянных сигналов со скачком и с линейным стимулом. Следовательно, по психофизическому критерию скачок и линейный стимул могли быть отнесены к одной перцептивной категории.

В целом, исследование контекстных эффектов подтвердило наличие существенного расхождения между генерацией MMN и процессами осознанного различения девиантов, даже при одинаковом режиме стимуляции. Чувствительность MMN к динамическим изменениям сигнала отражает общее свойство

предсознательного различия, не связанное непосредственно с конкретными свойствами тех или иных стимулов. По всей вероятности, при генерации MMN и при осознанном различии в мозге действуют процессы разных временных масштабов. Потенциал MMN формируется на основе временного окна порядка 170 мс, в пределах которого скачок и линейное изменение считаются по-разному.

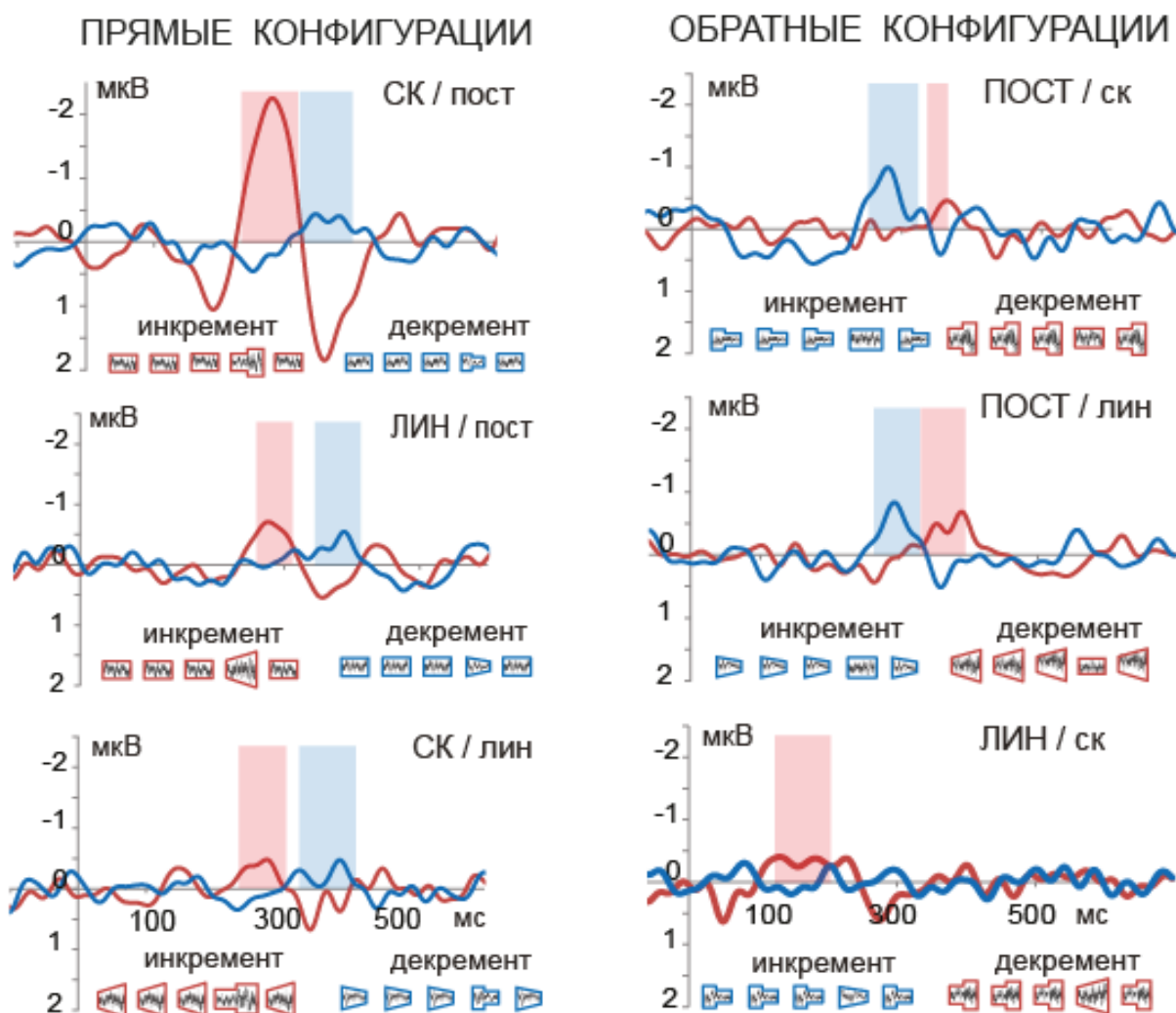


Рис.13. Разностные потенциалы, полученные в отведении Fz в прямых и обратных конфигурациях стимулов. Комбинации стандартов и девиантов относили к инкрементным, если интенсивность девианта была выше, чем у стандарта, и к декрементным, если ниже. Интервалы достоверности MMN показаны цветными прямоугольниками. Синий цвет – спад интенсивности, красный – рост.

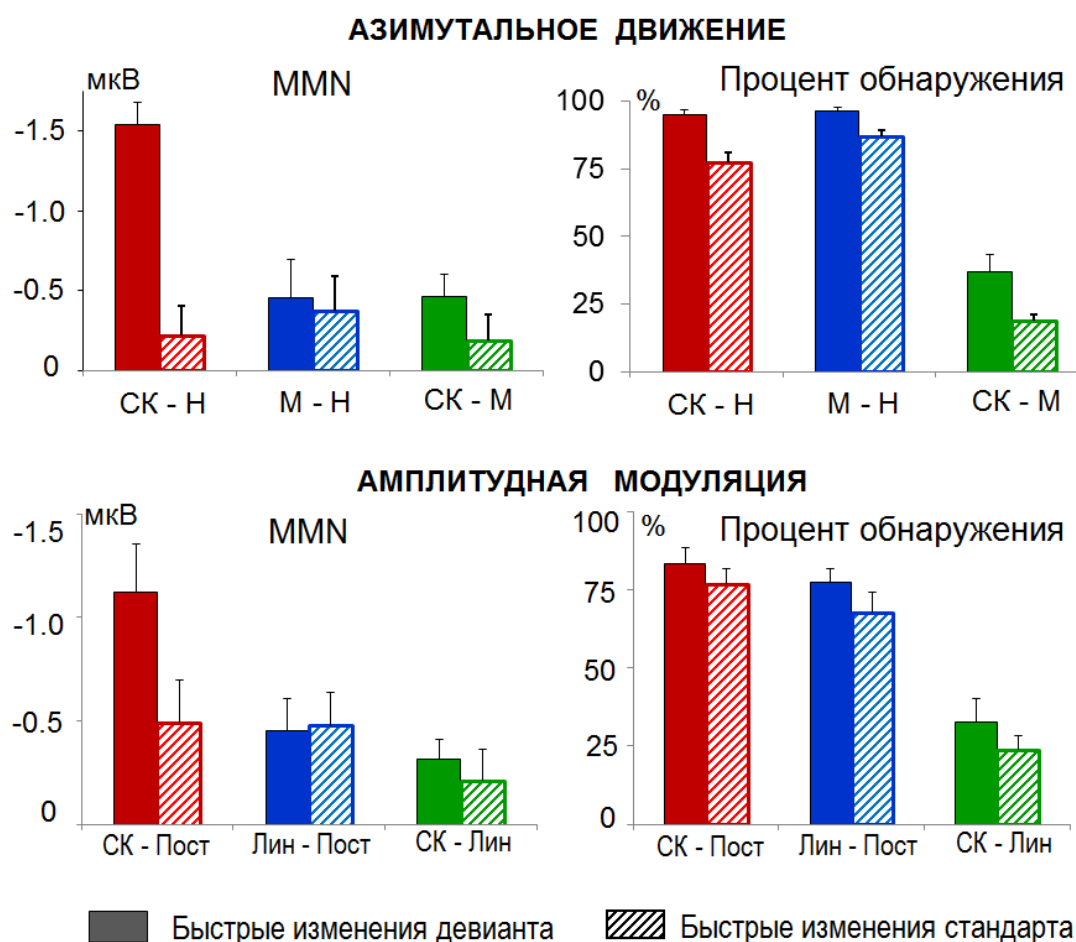


Рис.14. Средние амплитуды MMN и психофизические показатели, полученные в экспериментах с азимутальным движением и амплитудной модуляцией. По оси абсцисс – пары противоположных конфигураций стимулов. Вверху: Скачок – Неподвижный (СК-Н), Медленный-Неподвижный (М-Н), Скачок-Медленный (СК-М). Внизу: Скачок-Постоянный (СК-Пост), Линейный-Постоянный (Лин-Пост), Скачок-Линейный (СК-Лин). Данные для роста и спада интенсивности усреднены между собой.

Субъективное различие происходит на основе более широкого окна (не меньше длительности сигнала), с большей опорой на начальные и конечные значения параметров, поэтому скачок и линейное изменение воспринимаются как сигналы из одной категории. При категориальном различии влияние контекста, или эффект направления девиации, оказывается сходным для сигналов одной категории. При предсознательном различии (по критерию MMN) влияние контекста максимально проявляется при сочетании в одной последовательности сигналов с наибольшими различиями.

2.6 Латерализация суммарных ответов на движущиеся стимулы

2.6.1 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от латерализованных стандартов.

В предыдущих экспериментах использовались стимулы, направление движения которых совпадало со стороной акустического пространства, в которой происходило движение: в правой половине пространства стимулы перемещались только вправо, а в левой – только влево. Исследование межполушарной асимметрии было начато со сравнения параметров центробежной и центростремительной MMN. Для этого неподвижные стандарты были латерализованы ($\Delta T = \pm 200$ мкс), а девианты перемещались от них к средней линии либо к периферии ($\Delta T = \pm 400$ мкс). Направление движения влияло главным образом на латентности волн MMN и P3a: центробежные девианты вызывали более ранние реакции MMN и P3a, чем центростремительные. Функциональная асимметрия комплекса N1P2 и разностных потенциалов соответствовала модели слабого контралатерального доминирования. Следующим шагом в исследовании асимметрии ВП и MMN стало использование стимулов с длинными траекториями движения, вызывающими MMN большей величины.

2.6.2 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от центра по длинным траекториям.

Цель эксперимента – установить, какая модель асимметрии (правостороннее доминирование, правополушарное доминирование или левостороннее игнорирование (neglect model)) соответствует латерализации компонентов ВП и MMN. Использовались стимулы, движущиеся от центра к уху ($\Delta T = \pm 800$ мкс), разработанные для определения дифференциальных порогов по скорости. В качестве стандартного сигнала использовался стимул, движущийся плавно с расчетной скоростью $450^\circ/\text{с}$. Девиантами служили скачок и плавно движущийся стимул с расчетной скоростью $620^\circ/\text{с}$ (рис.10). Для анализа межполушарных различий данные были объединены в электродные кластеры путем усреднения записей ЭЭГ по каналам: FC5, C5, F7, T7 и FC6, C6, F8, T8 (левый и правый фронтолатеральные кластеры), FC1, Fp1, AF3, F3, C3 и FC2, Fp2, AF4, F4, C4 (левый и правый фронтомедиальные кластеры), CP5, CP1, P3, P7, O1 и CP6, CP2, P4, P8, O2 (левый и

правый затылочно-теменные кластеры). Компоненты N1, P2 и MMN, измеренные в каждом кластере для каждого испытуемого (N=11) в реакциях на стандарты и девианты, оценивали по индивидуальным величинам пиковой амплитуды и латентности.

Исследовалось влияние стороны отведения (левой или правой) и направления перемещения стимула (ипси- или контралатеральной стороне отведения) на компоненты N1 и P2 вызванного потенциала и на MMN. Проверялось предположение, что реакции левого полушария мозга более чувствительны к направлению движения стимула, чем реакции правого полушария. Кроме того, была исследована временная динамика развития межполушарной асимметрии, а также зависимость асимметрии от скорости движения стимула.

Полученные результаты указывают на правостороннее доминирование компонентов N1 и P2: в отведениях от правого полушария регистрировались компоненты N1 большей амплитуды и латентности, чем в левом полушарии, при аналогичных тенденциях компонента P2 (рис.15). Правосторонняя височная активность развивалась на нисходящей ветви компонента N1 вслед за первоначальной фронтоцентральной негативностью в области пика N1. Правостороннее доминирование ВП укладывается в представления о первостепенной важности правой слуховой коры для обработки движения звука (напр., Griffiths et al., 1998; Brunetti et al., 2005; Deouell et al., 2000; Zatorre and Penhune, 2001; Xiang et al., 2002), и может быть также связано с дополнительной активацией правополушарных нейрональных сетей высокого уровня, обеспечивающих процессы непроизвольного внимания к изменениям акустической среды (Downar et al., 2000; Getzmann, Lewald, 2010; Teshiba et al., 2013). Кроме того, полученные результаты подтверждают представления о волне N1 как о реакции преимущественно на включение сигнала, в то время как обработка движения стимула получает отражение в колебании P2 (Getzmann, 2011; Tiitinen et al., 2006).

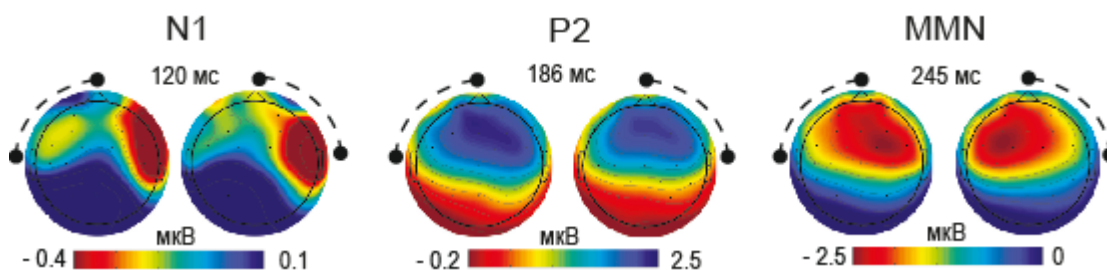


Рис.15. Топограммы амплитуд компонентов N1, P2 и MMN в реакциях на девиант-скачок, полученные в моменты времени, указанные цифрами. Негативность показана красным цветом, позитивность – синим.

Потенциалы MMN, напротив, не демонстрировали правополушарной асимметрии. MMN левого полушария характеризовались контралатеральным преобладанием, тогда как MMN правого полушария не зависели от направления движения стимулов. Тем самым было продемонстрировано различие в асимметрии MMN, регистрируемой от обоих полушарий мозга при перемещении стимулов влево и вправо, и получено подтверждение модели левостороннего игнорирования для предсознательного различения движущихся звуковых стимулов. Скорость движения не оказывала систематического влияния на межполушарную асимметрию MMN.

Совокупность полученных данных свидетельствует, что ВП и MMN в реакциях на движение звука в oddball-парадигме могут демонстрировать разную межполушарную асимметрию. Эти результаты соответствуют представлениям об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции (N1, P2 и MMN): области пика волны N1 отражают эффект включения звука, а независимое от скорости правостороннее преимущество, возникающее на нисходящей ветви волны N1, связано с общим контекстом предсознательного пространственного восприятия. Компонент P2 и MMN отражают непосредственную оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами, а волна P3a - восприятие положения начала траектории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одну из центральных проблем современной нейрофизиологии составляет поиск нейрональных коррелятов высших когнитивных функций человека. Таким коррелятом, отражающим ранние этапы

кортикальной обработки акустических различий, является потенциал MMN. В многочисленных исследованиях двух прошедших десятилетий были описаны свойства MMN, вызванной пространственными различиями неподвижных источников звука. Однако, реальные акустические изменения окружающей среды имеют, как правило, динамический характер, т.е. изменяются во времени. В настоящей работе были впервые созданы условия динамической пространственной звуковой стимуляции, позволяющие исследовать MMN, вызванную различиями в движении стимулов.

Эксперименты, описанные в Главах 3-5 диссертации, позволили установить связь параметров MMN с величиной углового смещения стимулов и доказать, что предсознательный механизм обработки движения звука не функционирует как детектор концов траектории, а использует информацию о временном паттерне движения. Результаты психофизического тестирования, характеризующие субъективное различие того же набора движущихся стимулов (Глава 6), показали, что величина MMN не коррелирует с уровнем правильного обнаружения. Ранние этапы слухового анализа характеризуются более высокой разрешающей способностью к скорости изменения сигнала, чем субъективное (осознанное) различие.

В Главе 7 впервые продемонстрированы эффекты смены контекста для азимутального движения и для амплитудно-модулированных сигналов. Описанное в настоящей работе существенное расхождение между действием нейрональных механизмов генерации MMN и процессами, лежащими в основе осознанного различения, служит иллюстрацией иногда возникающей диссоциации между автоматическими (рефлекторными, предсознательными) и высшими когнитивными функциями мозга. Результаты исследования межполушарной асимметрии (Глава 8) соответствуют представлениям об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции (N1, P2 и MMN). Правостороннее доминирование, возникающее на нисходящей ветви волны N1, не зависит от скорости стимула и вероятно связано с общим контекстом предсознательного пространственного восприятия, а

компоненты P2 и MMN отражают оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами.

Подводя итог проведенному исследованию, нужно отметить следующее. Свойства MMN указывают на то, что суммарные реакции мозга на движение звукового стимула характеризуются меньшими постоянными времени и большей чувствительностью к скорости изменения сигнала, чем субъективное восприятие. В то же время очевиден дефицит информации о нейрональных процессах, происходящих на промежуточном этапе между предсознательным и осознанным восприятием акустической информации. Представленное диссертационное исследование с одной стороны подчеркивает значимость изучения суммарных вызванных ответов, а с другой стороны - создает фундамент для исследования пространственной слуховой функции современными методами, направленными на углубленный анализ нейрональной основы суммарных реакций, а именно – динамических аспектов колебательной активности мозга, связанной со слуховыми событиями большой биологической или когнитивной значимости.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность MMN к движению звука проявляется при условии совпадения начального положения стандартных и девиантных сигналов, и отсутствует, если начало траектории девианта смещено относительно стандарта. Величина MMN монотонно возрастает с ростом углового смещения девиантных стимулов относительно неподвижных стандартов. Величина углового смещения является более важным признаком при формировании MMN, чем скорость стимула.

2. Динамика движения девиантных стимулов влияет на ход зависимости MMN от величины их углового смещения. При совпадении концов траекторий стандарта и девианта MMN определяется различиями по скорости движения между сигналами. Таким образом, ранний корковый механизм обработки сигнала способен реагировать на динамику движения звуковых стимулов.

3. Амплитуда MMN является более чувствительным показателем различения стимулов по скорости движения по сравнению с субъективными показателями. MMN генерируется при различиях стимуляции, находящихся ниже порога осознанного

различия. Амплитуда MMN не коррелирует с величиной индивидуального психофизического порога.

4. Смена акустического контекста влияет как на предсознательное (автоматическое), так и на осознанное различие движущихся звуковых стимулов. Хотя физические различия между стандартом и девиантом при перестановке остаются неизменными, оба вида различия оказываются лучше, когда девиант перемещается быстрее стандарта, чем в противоположной комбинации. Влияние контекста на величину MMN проявляется тем сильнее, чем больше различия сравниваемых сигналов. При осознанном различении сигналы воспринимаются как принадлежащие к одной из двух категорий: содержащие либо не содержащие динамических изменений.

5. При предсознательной обработке амплитудно-модулированных сигналов параметры MMN определяются структурой всей последовательности в целом: нарастающие различия вызывают более раннюю MMN. Субъективные показатели различия зависят не от структуры последовательности, а от роста или спада интенсивности в отдельных сигналах: преимущество получают сигналы с ростом интенсивности, независимо от нарастания или уменьшения различий между стимулами в последовательности. Обнаруженная диссоциация между автоматическим и завершающим этапом слуховой обработки свидетельствует, что оценка биологической значимости стимулов происходит после подключения внимания. На этом этапе физические свойства сигналов оцениваются по категориальному принципу, а избыточная информация о скорости изменений в сигналах отфильтровывается.

6. Функциональная межполушарная асимметрия реакций мозга на движение звуковых стимулов характеризуется правосторонним преобладанием компонентов N1 и P2. В отличие от N1 и P2, потенциал MMN демонстрирует контралатеральное преобладание в ответах левого полушария, в то время как MMN правого полушария не зависит от стороны звучания стимулов. Различие в асимметрии MMN левого и правого полушарий при перемещении стимулов влево и вправо подтверждает модель «левостороннего игнорирования» для автоматического различения

движущихся стимулов. Скорость движения не оказывает влияния на межполушарную асимметрию компонентов N1, P2 и MMN.

7. Различия в характере межполушарной асимметрии ВП и MMN соответствуют гипотезе об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции. Вне зависимости от скорости стимула, пик волны N1 является показателем реакции на включение звука, а правостороннее доминирование, возникающее на нисходящей ветви волны N1, связано с общим контекстом автоматического пространственного различения. Динамические свойства стимула проявляются в компонентах ВП, начиная с волны P2. Компонент P2 и MMN отражают непосредственную оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами, а позитивная волна P3a является показателем латерализации начальной точки движения стимула.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК

1. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Варфоломеев А.Л., Шестопалова Л.Б.. Исследование феномена негативности рассогласования при действии неподвижных и движущихся звуковых образов. // Физиол. чел. – 2004. – Т.30. – № 1. – С.70-81.
2. Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Влияние азимутального положения неподвижных и движущихся звуковых образов на феномен негативности рассогласования // Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90. – №9. – С.1081-1093.
3. Вайтулевич С.Ф., Шестопалова Л.Б. Современные направления исследования слуховой функции человека неинвазивными электрофизиологическими методами (обзор) // Сенсорные системы.- 2004. – Т.18. – №3. – С.226–232.
4. Altman J.A., Vaitulevich S.Ph., Shestopalova L.B., Varfolomeev A.L. Mismatch negativity evoked by stationary and moving auditory images of different azimuthal positions // Neurosci. Lett. – 2005. – V.384.– P.330–335.
5. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Варфоломеев А.Л., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. Негативность рассогласования как показатель различительной локализационной способности слуховой системы человека. // Физиол. чел. – 2007. – Т.31. – №5. – С. 22–31.

6. Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф., Варфоломеев А.Л., Петропавловская Е.А. Негативность рассогласования в слуховых вызванных потенциалах при плавном и скачкообразном перемещении виртуального источника звука. // Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93. – № 7. – С.777–787.
7. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Шестопалова Л.Б.. Влияние движения звукового образа на синхронизацию нейрональной активности в суммарных электрических реакциях человека, //Доклады академии Наук. – 2008.–Т.423.–№1. –С.1–3.
8. Вайтулевич С.Ф., Шестопалова Л.Б.. Межполушарная асимметрия слуховых вызванных потенциалов человека и негативностей рассогласования при локализации источника звука// Журнал ВНД. – 2009. –Т.59. – №3. –С.269–280.
9. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. Различение человеком динамических изменений пространственного положения звуковых образов (электрофизиологическое и психофизическое исследование). //Физиол.чел. – 2010. –Т.36. – №1. –С.1–9.
10. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Проявления инерционности слуховой системы при локализации движущихся звуковых образов малой длительности //Физиол.чел. – 2010. –Т.36. – № 4. – С. 34–44.
11. Василенко Ю.А., Шестопалова Л.Б. Различение движущихся звуковых образов: негативность рассогласования и психофизическое тестирование. //Физиол. чел. – 2010. –Т.36. – №2. –С. 23–31.
12. Altman J.A., Vaitulevich S.Ph., Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A. How does mismatch negativity reflect auditory motion? //Hear. Res. – 2010. –V.268. – P.194–201.
13. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Предсказательная способность слуховой системы при плавном движении и скачкообразном перемещении звуковых образов малой длительности. //Журнал ВНД. – 2011. –Т.61. – №3. –С.293–305.
14. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Василенко Ю.А. Влияние контекста стандартных стимулов на характеристики негативности рассогласования при перемещении источника звука. //Сенсорные системы.–2012.–Т.26.–№1.–С.39–51.
15. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Никитин Н.И. Суммарные электрические

- потенциалы мозга человека при локализации источника звука. //Усп.физиол.наук. – 2012. – Т.43.– №2. –С.3–18.
16. Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Vaitulevich S.Ph., Vasilenko Yu.A., Nikitin N.I., Altman J.A. Discrimination of auditory motion patterns: mismatch negativity study. //Neuropsychologia. –2012. – V.50. – P.2720–2729.
17. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И.. Проявления категориальности восприятия неподвижных и движущихся звуковых стимулов в характеристиках негативности рассогласования. //Физиол. чел. – 2013. –Т.39. –№2. – С.114–124.
18. Böhm T.M., Shestopalova L., Bendixen A., Andreou A.G., Georgiou J., Garreau G., Poliquen P., Cassidy A., Denham S.L., and Winkler I. The role of perceived source location in auditory stream segregation: Separation affects sound organization, common fate does not. // Learning&Perception. 2013.– V.5. – Suppl. 2. – P.55–72.
19. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И.. Объективные и субъективные показатели слухового различения движущихся стимулов. //Физиол. чел. –2014. –Т.40. – №3. – С.36–44.
20. Shestopalova Lidia, Böhm Tamás M., Bendixen Alexandra, Andreou Andreas G., Georgiou Julius, Garreau Guillaume, Hajdu Botond, Denham Susan L. and Winkler István. Do audio-visual motion cues promote segregation of auditory streams? //Front. Neurosci. – 2014. – V.8. – P.64.
21. Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И. Межполушарная асимметрия суммарной активности мозга человека при локализации источника звука. // Сенсорные системы. – 2015. – Т.29. – №2. – С.148–162.
22. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И.. Оценка чувствительности слуховой системы к скорости движения звуковых стимулов: дифференциальные пороги и негативность рассогласования. //Физиол. чел. –2015. – Т.41. – №2. – С.14–22.
23. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И.. Топография вызванной активности мозга человека при различении движущихся звуковых стимулов. //Журнал ВНД. – 2015. – Т.65. – №5. – С.1–20.
24. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И.. Активное и пассивное различение движущихся

- звуковых стимулов: суммарные реакции мозга человека. //Росс. Физиол. Журн. им.И.М.Сеченова.–2015.–Т.101.– №9.– С.1079–1091.
25. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Н.И. Никитин, С.Ф. Вайтулевич. Различение движущихся звуковых стимулов: спектральные характеристики активности мозга человека. //Росс. Физиол. Журн. им.И.М.Сеченова.–2015.–Т.101.–№12.–С.1428–1442.
26. Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Vaitulevich S.Ph., Nikitin N.I.. Contextual effects on preattentive processing of sound motion as revealed by spatial MMN. //Int. J. Psychophysiol. –2015. – V.96 – P.49–56.
27. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.. Вызванные потенциалы на звуковые стимулы с отсроченным началом движения в условиях активного и пассивного прослушивания. //Журнал ВНД. –2016. – Т.66. – №5. – С.1–14.
28. Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Vaitulevich S.Ph., Nikitin N.I. Hemispheric asymmetry of ERPs and MMNs evoked by slow, fast and abrupt auditory motion. //Neuropsychologia. –2016. – V.91. – P.465–479.
29. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И., Вайтулевич С.Ф.. Влияние акустического контекста на перцептивные различия пространственных звуковых сигналов. //Физиол. чел. – 2017. – Т.43. – №6. – С.1–11.
30. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.. Негативность рассогласования при предъявлении амплитудно-модулированных звуковых сигналов. //Журнал ВНД. – 2018. – Т.68. – №2. – С.190–203.
31. Shestopalova Lidia B., Petropavlovskaja Ekaterina A., Semenova Varvara V., Nikitin Nikolai I. Mismatch negativity and psychophysical detection of rising and falling intensity sounds. //Biol.Psychol. –2018. – V.133. – P.99–111.
32. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А. Негативность рассогласования и пространственный слух (обзор). //Усп. физиол. наук.–2019. –Т.50. – №3. – С.14–33.
33. Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И. Функциональная межполушарная асимметрия мозга человека и слуховая функция. //Физиол. чел. –2019. – Т.45. – №2. – С.103–114.