

На правах рукописи

Казимилова Евдокия Алексеевна

**Речевой сигнал как отражение изменений
функционального состояния при
депрессивном и тревожно-депрессивном
расстройствах**

Специальность 03.03.01 Физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
биологических наук

Москва, 2016

Работа выполнена в лаборатории прикладной физиологии ВНД человека Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН.

Научный руководитель:

лауреат Государственной премии РФ, профессор, д.б.н.,

Наталья Николаевна Лебедева

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор СПбГУ

Ляксо Елена Евгеньевна

Кандидат психологических наук, с.н.с., ЦНиКИ НИУ ВШЭ

Новицкий Николай Юрьевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ГНЦ РФ *Институт медико-биологических проблем РАН*

Защита состоится 25 мая 2016 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д002.044.01 при Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН.

Автореферат разослан __апреля 2016 года.



Ученый секретарь диссертационного совета, д.б.н. Иерусалимский В.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Речь ассоциирована с высшими психическими функциями человека – восприятием, мышлением, памятью. Характеристики речи изменяются вместе с функциональным состоянием человека при психических и когнитивных нарушениях, отражая физиологические изменения, происходящие в центральной нервной системе (Фролов, Милованова, 2009а; Лебедева, Каримова, 2014).

Подходить к изучению речи можно с разных сторон, например – изучая структуру и характеристики голоса как акустического сигнала, или исследуя нейрофизиологические процессы во время восприятия речи при чтении или прослушивании слов и фраз (Nickel, Poeppel, 2007; Sohoglu et al., 2012; Szenkovits et al., 2012). Множество работ посвящено проявлению эмоций в речи в различных типах модельных экспериментов (Вартанов, 2013; Gustafson-Capková, 2001); математическим моделям, позволяющим распознать состояние диктора (Таубкин, 1977; Ayadi et al., 2011; Partila et al., 2015); изучению корковых областей, которые отвечают за семантическую и синтаксическую компоненты речи при помощи МРТ и фМРТ (Rodd et al., 2010; Tyler et al., 2012); исследованиям речи при различных нарушениях – афазиях (Уличева и др., 2012), болезни Паркинсона (Zhang et al., 2007), аутизме (Bone et al., 2014).

Речь требует участия множества областей, включая стволовые отделы головного мозга, таких как серое вещество центрального водопровода, или базальные ганглии (Craig-McQuaide et al., 2014), а также таламо-кортикальной системы (Ford et al., 2014). Кроме того, артикуляция при произнесении слов является сложным двигательным актом, требующим тонкой регуляции дыхания, мышц гортани и ротовой полости. Для данной работы основной интерес представляет структура речевого сигнала, а не семантическое (смысловое) наполнение сказанного. Акустические характеристики речи несут важную информацию о состоянии человека, как в первые годы развития, когда словесного общения еще нет (Ляксо и др., 2012), так и на протяжении всей взрослой жизни. Это связано с тем, что сознательно контролировать то, *как* мы говорим, гораздо сложнее, чем то, *что* мы говорим (Симонов и др., 1976; Потапова и др., 2015). Речевой сигнал обладает большим количеством параметров (рисунок 1), некоторые из них являются классическими и широко используемыми – такие как частота основного тона и формантные частоты (Фаланган, 1968; Фант, 1970), другие же менее известны, например – корреляционная размерность (D_2), указывающая на степень нестационарности сигнала. Корреляционная размерность

относится к нелинейным характеристикам. Чем меньше численное значение D_2 , тем более предсказуемо поведение системы, и наоборот – большие размерности указывают на случайную динамику развития (Вассерман и др., 2004). Характеристики, рассчитанные при помощи методов нелинейной динамики, все чаще используют в работах (Романенко, 2010; Филатова, Сидоров, 2012), однако, до сих пор не было проведено сравнительное исследование этой характеристики у здоровых людей и пациентов с аффективными расстройствами.

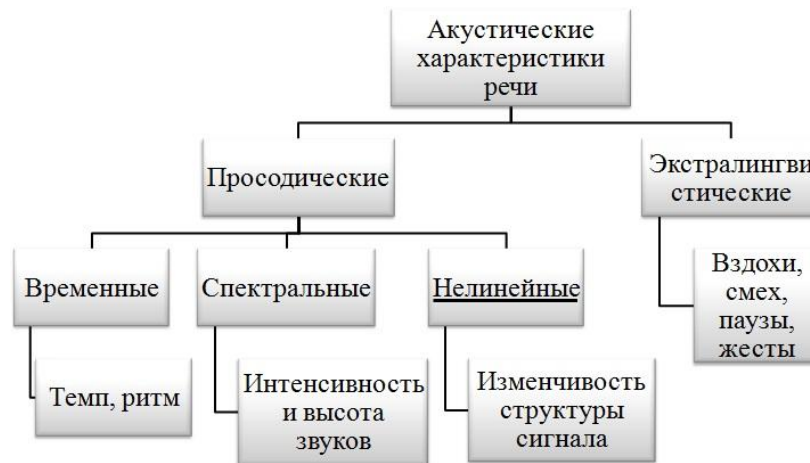


Рисунок 1 – Схема основных характеристик речевого сигнала, по Лабунской В.А., 1988, с дополнениями

Хотя существует множество исследований с использованием нелинейного анализа, существенным кажется отсутствие точных гипотез о физиологическом смысле корреляционной размерности и факторов, влияющих на нее. О физиологической значимости корреляционной размерности существуют лишь самые общие представления, а именно – что значение корреляционной размерности возрастает вместе с количеством параметров, влияющих на исследуемый процесс.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить особенности речевого сигнала при изменениях функционального состояния, используя методы нелинейной динамики.

Задачи исследования:

- Исследовать особенности моторных реакций, речевого сигнала, сердечно-сосудистой деятельности и динамики биопотенциалов ЭЭГ у группы здоровых испытуемых и пациентов с различными вариантами депрессивных состояний (диагнозы – на основании заключений врачей НПЦ психоневрологии).

- Разработать алгоритм типологизации участников обследования, основываясь на значениях нелинейных показателей речевого сигнала.
- Определить физиологическую значимость корреляционной размерности речевого сигнала.

Научная новизна исследования

В данной работе впервые для людей с аффективными и невротическими расстройствами проведено исследование значений нелинейных характеристик речевого сигнала, а именно – корреляционной размерности как показателя нестационарности сигнала; также проведен комплексный анализ изменений корреляционной размерности и показателей работы систем, регулирующих мышечную, сердечную деятельность и эмоциональное состояние. Разработан алгоритм типологизации, основанный на значениях показателей речевого сигнала. Расширены представления о физиологической значимости значений корреляционной размерности речевого сигнала.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

На основании комплексного обследования здоровых испытуемых и пациентов с различными вариантами депрессивного состояния выявлены согласованные изменения речевого сигнала и других физиологических параметров (времени зрительно-моторной реакции, длины кардиоинтервалов, мощности ЭЭГ), а также определена физиологическая значимость нелинейных характеристик речевого сигнала, что дополняет представления о механизмах регуляции речевой функции. Результаты работы могут быть использованы в клинической практике для дополнительной дифференциальной диагностики наличия тревожного синдрома при депрессивном расстройстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Нелинейные характеристики акустической составляющей речевого сигнала дают возможность определить наличие депрессивного расстройства, а также выделить тревожный синдром.
2. Разработанный алгоритм типологизации по значениям корреляционной размерности речевого сигнала выявляет согласованные изменения речевого сигнала и других физиологических параметров и позволяет определить физиологическую значимость нелинейных характеристик речевого сигнала.

3. Изменение variability корреляционной размерности речевого сигнала отражает нарушение работы и истощение функциональных систем, регулирующих мышечную и сердечную деятельность.

Апробация результатов исследования

Материалы были доложены на следующих конференциях: VIH International Conference, 30 August-2 September 2015, London, UK; XIX конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, 19-20 октября 2015, Москва; XXII World Congress of Neurology, 31 октября – 5 ноября, 2015, Сантьяго, Чили.

Структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 90 страницах машинописного текста и состоит из следующих частей: введение, обзор литературы, методы исследования, результаты и их обсуждение (4 главы), заключение, выводы, список литературы (128 источников). Материал проиллюстрирован 43 рисунками и 6 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 100 человек, правши, 66 женщин и 34 мужчин. Группу пациентов составили 66 человек (46 женщин, 20 мужчин) с несколькими видами аффективных расстройств. *Критерии включения:* диагноз депрессивный эпизод (F32.1, F33.1 по МКБ-10) или смешанное депрессивное и тревожное расстройство (F41.2 по МКБ-10). *Критерии исключения:* возраст старше 45 лет, возникновение депрессивного состояния из-за потери близких или травмирующей ситуации, черепно-мозговая травма в анамнезе, алкоголизм, наркотическая зависимость, диабет, органические нарушения головного мозга. Пациенты проходили обследование в день поступления, до начала медикаментозного лечения. Пациенты с диагнозом F41.2, были отнесены в подгруппу пациентов с депрессивно-тревожной симптоматикой (в дальнейшем обозначена *anx*), а пациенты с диагнозами F32.1, F33.1 – в подгруппу с депрессивным эпизодом без тревожного синдрома (в дальнейшем – *dep*). Также для участия в исследовании было приглашено 34 здоровых испытуемых (20 женщин, 14 мужчин) с аналогичными группами пациентов критериями исключения, которые составили контрольную группу (в дальнейшем – *h*). Группы были уравновешены по возрасту, группы пациентов не различались по средней длительности заболевания.

Во время исследования последовательно выполнялись следующие задания:

Шкалы тревожности Спилбергера: все участники исследования заполняли шкалы личностной (ЛТ) и реактивной (или ситуативной, СТ) тревожности по Спилбергеру.

Тесты на зрительно-моторную реакцию, простую (ПЗМР) и сложную зрительно-моторную реакцию (СЗМР) с двухальтернативным выбором. Тестирование проводилось на устройстве УПФТ-1/30 «Психофизиолог» г. Таганрог. Анализировались среднее время реакции и стандартное отклонение времени реакции.

Запись электрокардиограммы регистрировалась в течение пяти минут с помощью УПФТ-1/30 «Психофизиолог». Было использовано второе стандартное отведение при постановке электродов. Анализировались следующие показатели: длительность R-R интервалов в миллисекундах, и среднеквадратичное отклонение этого показателя (СКО).

Запись речевого сигнала: для создания массива речевых данных участников исследования просили прочесть вслух 11 вопросов и ответить на них. Речевой сигнал записывался с помощью программы Audacity и микрофона AUDIO-TECHNICA AT2020 в формате WAV, с частотой дискретизации 44,1 кГц. При записи микрофон располагался на столе на расстоянии 60 сантиметров от говорящего. Для устранения посторонних шумов микрофон был помещен в шумопоглощающий бокс 35*35*40 см.

Список предложенных вопросов:

1. Вам **сложно** бывает заснуть, если что-нибудь Вас тревожит?
2. Как вам кажется, в вашей жизни **мало** радости и счастья?
3. Вам **часто** снятся ночные кошмары?
4. **Бывает ли**, что долгое ожидание вас беспокоит и раздражает?
5. Вы **часто** обдумываете свои шаги?
6. Вам **нужно** одобрение знакомых?
7. Вы **часто** вспоминаете малоприятные моменты?
8. Прежде чем что-то начать вы **долго** сомневаетесь?
9. Вам **важно** мнение окружающих?
10. **Бывает ли**, что вы испытываете нервозность и тревогу?
11. Вас **часто** беспокоят неприятные ощущения?

Для речевого сигнала была рассчитана корреляционная размерность D_2 , которая характеризует нестационарность речевого сигнала. Чем меньше численное значение D_2 , тем более предсказуемо поведение системы, и наоборот – большие значения размерности указывают на стохастическую динамику развития. Корреляционная размерность D_2 и ее отклонение были рассчитаны для данных двух типов – фраз целиком (D_{2ph}) и отдельных слов (D_{2w} , для интонационно главных слов, выделенных жирным шрифтом в вышеприведенных вопросах). Стандартное отклонение для показателей D_2 речевого

сигнала рассчитывалось для каждого обследуемого для вопросов целиком, и для интонационно главных слов. Этот показатель обозначается в дальнейшем SD D2ph для стандартного отклонения D2 целых фраз, и SD D2w для стандартного отклонения D2 слов. Вычисление корреляционной размерности D_2 речевого сигнала было сделано с помощью программы RADIOMETR©, разработанной в лаборатории Прикладной Физиологии ВНД человека ИВНД и НФ РАН на основе некоммерческого пакета TISEAN (Hegger, Kantz, 1999), находящегося в свободном доступе.

Запись ЭЭГ с функциональными пробами осуществлялась с помощью энцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН 131-03» (19 электродов по системе 10-20%, монополярно относительно объединенных ушных электродов). Была рассчитана относительная мощность (%) в 6 частотных диапазонах: тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-10 Гц), альфа2 (10-13 Гц), бета1 (13-25 Гц), бета2 (25-35 Гц). Были проанализированы значения мощности во время состояния покоя с закрытыми глазами и при когнитивной пробе (счет по Крепелину). Мощностные параметры во время выполнения когнитивной пробы (эти параметры имеют индекс $_{cog}$) были рассчитаны относительно ЭЭГ в состоянии покоя. Таким образом, параметр $Alpha1_{cog}$ рассчитывался по формуле, где P – мощность.

$$\frac{P(8-10 \text{ Гц}) \text{ в теменно-затылочных отведениях, когнитивная проба}}{P(8-10 \text{ Гц}) \text{ в теменно-затылочных отведениях, покой}}$$

Все методики были одобрены этическим комитетом. Участники исследования подписывали информированное согласие и в любой момент могли отказаться от участия. В дальнейшем * - $p < 0,05$, на графиках \square - медиана, заштрихованная область – квартили 25%-75%, усы – минимальное и максимальное значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Баллы *тревожности по Спилбергеру*, как личностной (ЛТ), так и ситуативной (СТ), не различались для двух групп пациентов (с депрессивным эпизодом и с тревожно-депрессивным расстройством), но были достоверно ниже у испытуемых контрольной группы (рисунок 2, А).

Пациенты выполняли тест на простую *зрительно-моторную реакцию* так же, как обследуемые контрольной группы, но хуже справлялись с выполнением теста на *сложную зрительно-моторную реакцию*, что проявлялось в большей латентности реакции и нестабильности времени реакции SD СЗМР (рисунок 2, Б).

У пациентов ухудшались *показатели сердечного ритма* – кардиоинтервалы становились короче, с малым среднеквадратичным отклонением длительности (СКО). Такие результаты свидетельствуют о снижении адаптационных возможностей организма и нарушении вегетативного контроля деятельности сердца у пациентов (рисунок 2, В).

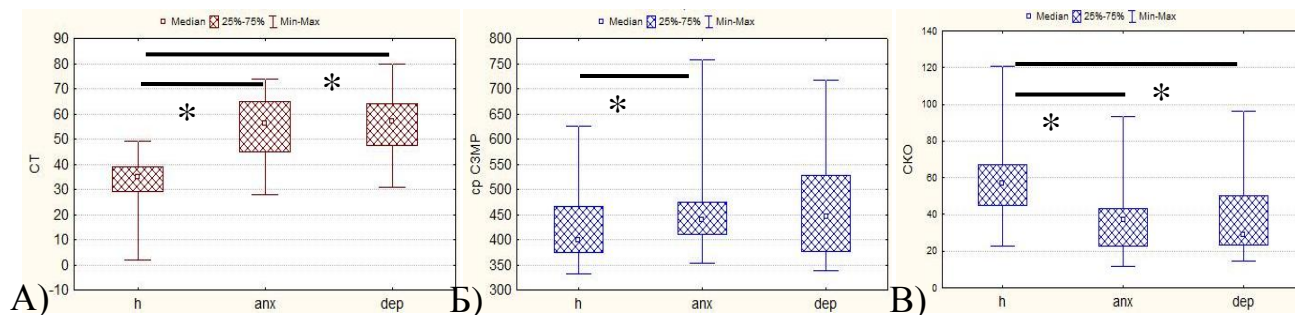


Рисунок 2 – Параметры СТ (А), ср. СЗМР (Б) и СКО (В) для *h* (группа контроля), *anx* (пациенты с тревожным синдромом), *dep* (пациенты с депрессивным эпизодом)

Значения нелинейных речевых параметров ($D2ph$ и $D2w$) не различались между группами, однако, достоверно различались стандартные отклонения корреляционных размерностей ($SD D2ph$ и $SD D2w$). Стандартное отклонение корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении фраз $SD D2ph$ выше у пациентов с *депрессивным эпизодом* относительно контрольной группы, а стандартное отклонение корреляционной размерности для слов выше у пациентов с *тревно-депрессивным расстройством* относительно контрольной группы (рисунок 3).

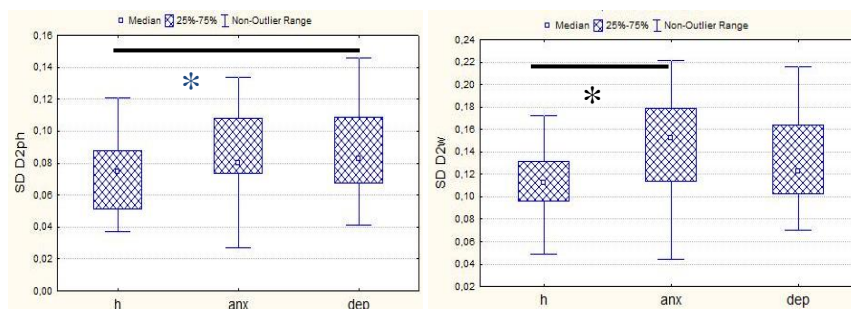


Рисунок 3 – $SD D2ph$ (слева), $SD D2w$ (справа)

Для показателей ЭЭГ в состоянии покоя с закрытыми глазами достоверных различий между пациентами и контрольной группой найдено не было. Для мощностных параметров ЭЭГ во время выполнения когнитивной пробы в некоторых отведениях были обнаружены различия по трем частотным поддиапазонам – Theta2, Alpha1, Alpha2 (таблица 1). Поскольку мощность биопотенциалов во время когнитивной пробы нормировалась к мощности в состоянии покоя, значения показателя выше единицы означали усиление мощности биопотенциалов, а значения меньше единицы – ослабление мощности биопотенциалов при когнитивной нагрузке относительно покоя.

Таблица 1 – Отведения, в которых были обнаружены достоверные различия при выполнении когнитивной пробы.

Поддиапазон	Отведения	Dep	Anx	Контр. гр.
Theta 2	P4, T6	—	↑	↓
Alpha 1	Fz	↑	—	—
Alpha 2	Fp2, P3, T5, T6	—	↓	↑

У пациентов с *тревожно-депрессивным расстройством* возросла мощность тета2 диапазона (6-8 Гц) во время выполнения когнитивной пробы в задневисочном (T6) и правом теменном (P4) отведениях, тогда как у контрольных обследуемых она, наоборот, снизилась. Также у пациентов этой группы снизилась мощность альфа2 диапазона (10-13 Гц) в правом передне-фронтальном (Fp2), левом теменном (P3) и задневисочных (T5, T6) отведениях, тогда как у контрольных обследуемых она возросла. Различие между здоровыми испытуемыми и пациентами с *депрессивным эпизодом* было найдено только в отведении Fz (повышение мощности у пациентов) в диапазоне 8-10 Гц.

После сравнения по группам (контрольная группа и группа пациентов, согласно поставленным врачами НПСЦ диагнозам), было проведено сравнение групп, **полученных на основании речевых характеристик.**

Все участники, прошедшие обследование (и контрольная группа, и пациенты), были разделены на группы согласно приведенному ниже алгоритму.

1. Стандартизация значений нелинейных характеристик речевого сигнала (D2w, SD D2w, D2ph, SD D2ph).
2. Сортировка пар значений (например – SD D2ph, SD D2w) по их знаку. Этот этап можно представить в виде построения скаттерплота (рисунок 3), на котором по оси абсцисс – значения параметра 1, например – SD D2ph, по оси ординат – параметра 2, в данном случае – SD D2w. Каждая точка – обследуемый.
3. Присвоение каждому обследуемому номера группы в зависимости от квадранта, в котором он оказался. Квадрант определяется относительно нулевых осей абсцисс и ординат.
4. Статистическое сравнение групп по тесту Краскела-Уоллиса, в котором номер группы принимался за независимую переменную. Номер группы (1-4) присваивался каждому обследуемому в соответствии с номером квадрантов на рисунке 4. Сравнение проводилось по показателям тревожности, зрительно-моторных реакций, кардиометрии и ЭЭГ, а также по возрасту и длительности заболевания.

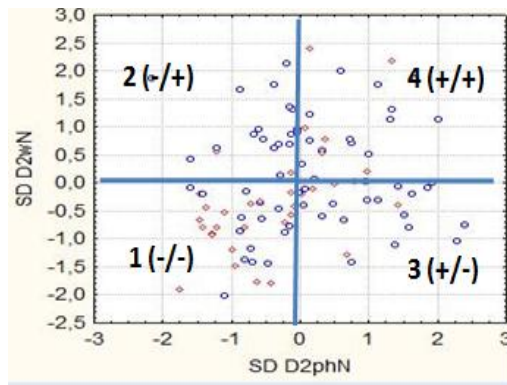


Рисунок 4 – Пример скаттерплота. По оси абсцисс – значения параметра SD D2ph, по оси ординат – параметра SD D2w. Номера в квадрантах соответствуют номеру группы, в скобках указаны знаки осей x и y для каждой группы

5. Повторение пунктов 2-4 алгоритма для других пар значений речевого сигнала (например – D2ph по оси абсцисс и D2w по оси ординат).

При типологизации по показателям **корреляционной размерности речевого сигнала** группы 1 и 3, а также 3 и 4 различались по длительности кардиоинтервалов (рисунок 5). Обследуемые из группы три обладали наибольшей длительностью R-R интервалов (медиана – 805 мс), из групп 1 и 4 – самыми короткими (медиана 709 мс и 423 мс соответственно).

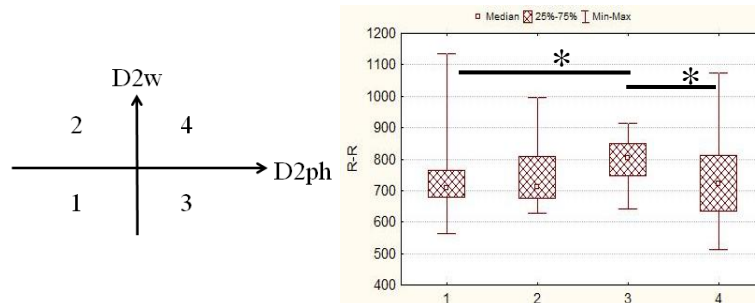


Рисунок 5 – Схематичное представление типологизации по нелинейным параметрам речевого сигнала (слева). Длительность кардиоинтервалов (справа, в мс) для групп 1-4

При типологизации по показателям **стандартного отклонения корреляционной размерности речевого сигнала** возраст для обследуемых из группы 1 был достоверно ниже возраста обследуемых из группы 2 (рисунок 6).

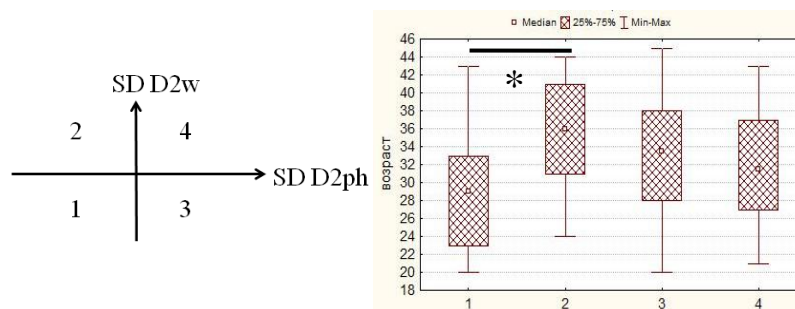


Рисунок 6 – Схематичное представление типологизации по стандартным отклонениям корреляционной размерности (слева). Возраст обследуемых (справа, лет) для групп 1-4

Поскольку в группе 1 преобладали здоровые испытуемые, длительность заболевания для этой группы была наименьшей и достоверно отличалась от длительности заболевания для группы 2; также группа 1 показала баллы по шкалам ЛТ и СТ достоверно ниже, чем группа 3 и баллы ЛТ достоверно ниже, чем группа 2 (рисунок 7).

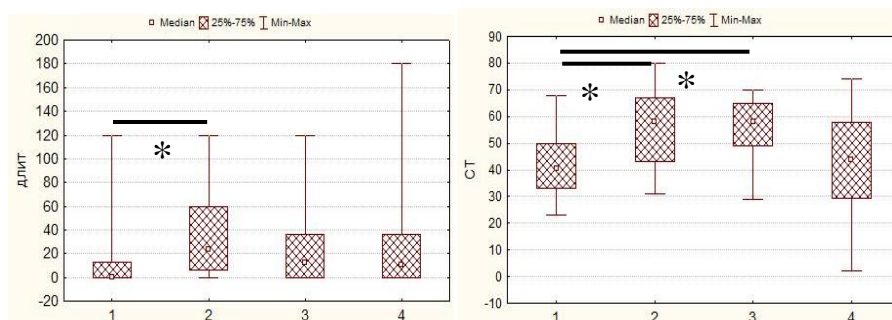


Рисунок 7 – Длительность заболевания (месяцев, слева); баллы по шкале СТ (справа)

Достоверных различий между группами при типологизации по показателям **корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении фраз** найдено не было.

При типологизации по показателям **корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении слов** различия найдены по параметрам сложной зрительно-моторной реакции между группами 1 и 2 (рисунок 8). Большему стандартному отклонению корреляционной размерности между словами сопутствуют большее время реакции при выполнении СЗМР и больший разброс времени СЗМР. Обследуемые с меньшим стандартным отклонением корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении слов продемонстрировали лучшие показатели – сниженную среднегрупповую тревожность, как личностную, так и ситуативную, и меньшую продолжительность заболевания в среднем по группе.

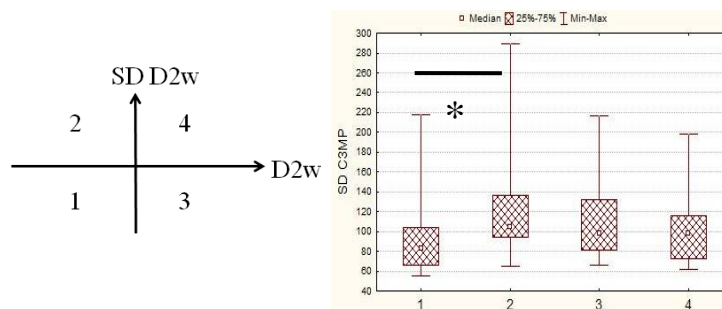


Рисунок 8 – Схематичное представление типологизации по нелинейным параметрам для слов (слева). Средние значения стандартного отклонения времени реакции для СЗМР (справа)

При типологизации на основании значений речевых характеристик наиболее эффективным оказалось использование сочетаний значений стандартного отклонения D2 для слов и для фраз (пара SD D2ph – SD D2w) и корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении слов (пара D2w – SD D2w). Наименее показательным параметром являлось сочетание значений D2ph и SD D2ph – отличий между группами не было найдено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основных факторов, влияющих на корреляционную размерность речевого сигнала, изначально предполагались:

- семантическое значение читаемого предложения, которое изменяет эмоциональное состояние говорящего;
- общий мышечный тонус организма в целом и голосообразующих мышц гортани в частности.

Во время чтения фразы обработка смысловой составляющей идет параллельно с процессом чтения. Несколько вопросов, которые зачитывали испытуемые, непосредственно касались симптомов, сопутствующих эмоционально-аффективным расстройствам, тогда как другие были нейтральными. Предполагалось, что для здоровых испытуемых вопросы будут равнозначно нейтральными, тогда как пациенты, в зависимости от наиболее выраженных симптомов заболевания, будут острее реагировать на некоторые из предложенных вопросов. Это предположение подтвердилось – стандартное отклонение D2ph у пациентов была достоверно выше, чем у контрольной группы. Значения SD D2ph у группы пациентов с дополнительным тревожным синдромом не имеет достоверных отличий с контрольной группой, возможно, поскольку для этих

пациентов все вопросы одинаково значимы. При этом, скорее всего, эмоциональную реакцию вызывает не семантическое содержание, а сама обстановка обследования.

Можно предположить, что в показателях для коротких сегментов будет сильнее проявляться мышечная компонента. Ухудшение мышечного контроля может являться общим фактором как для повышения SD D2 слов, так и для повышения SD времени реакции при выполнении СЗМР у пациентов с депрессивно-тревожной симптоматикой. Следует отметить, что значения SD D2 слов выше, чем аналогичный параметр дисперсии для фраз, что согласуется с гипотезой о корреляции значений D2 и количестве управляющих факторов (чем больше факторов оказывает влияние на изучаемый процесс, тем выше значения корреляционной размерности).

Таким образом, результаты сравнения испытуемых контрольной группы и группы пациентов подтверждают предполагаемую трактовку для параметров SD D2ph и SD D2w. Первый из этих параметров (стандартное отклонение значений D2 для фраз) отражает эмоциональную значимость прочитанного и повышается при прочтении значимого вопроса среди нейтральных. SD D2ph более значимо изменяется (повышается) у пациентов с выраженной депрессивной и депрессивно-астенической симптоматикой без тревожного синдрома. Второй параметр (стандартное отклонение значений D2 для слов) в большей степени зависит от мышечной регуляции и выражает неустойчивость мышечного тонуса. Повышение этого параметра свойственно пациентам с тревожным синдромом.

Отсутствие достоверных различий между группами контрольных испытуемых и пациентов по параметрам мощности ЭЭГ в состоянии покоя, связано, скорее всего, с нестабильностью биопотенциалов и их изменчивостью во времени. При расчете спектральных характеристик были взяты участки записи длиной около 60 секунд, а за это время функциональное состояние испытуемого могло изменяться. При когнитивной нагрузке функциональное состояние обследуемого более однородно. Повышение альфа2 диапазона у контрольных испытуемых можно трактовать как повышение концентрации и сосредоточенность на выполнении задания. Высокочастотный поддиапазон альфа-активности с частотой более 10 Герц ассоциируют с высокой умственной продуктивностью, концентрацией и успешным выполнением когнитивных заданий (Klimesh et al., 2007; Базанова, 2009). У пациентов с депрессивно-тревожным расстройством не наблюдается аналогичного повышения мощности, то есть они не в состоянии сконцентрироваться на задании.

Снижение тета-диапазона 8-10 Гц в задневисочных и правом теменном отведениях у контрольных испытуемых сложнее поддается интерпретации. Некоторые исследователи связывают увеличение мощности тета-активности с рабочей памятью (Klimesch, 1999; Lisman et al., 2001). Интересно, что в исследовании отечественных ученых были получены противоположные результаты, а именно увеличение мощности тета-диапазона в правой теменной области при выполнении математического задания (Savostyanov et al., 2015).

Одно из возможных объяснений повышения у пациентов с депрессивным синдромом мощности в диапазоне 8-10 Гц при когнитивной пробе в отведении Fz – активация передней части поясной извилины (Asada et al., 1999). Повышение тета- и низкочастотного альфа-диапазонов во фронтальных отведениях известно при депрессивных расстройствах (Fingelkurts, Fingelkurts, 2015). Это повышение можно связать с эмоциональной реакцией на возможность ошибки и субъективную сложность задания. Также существует вероятность, что повышение мощности низкочастотной альфа-активности отражает синхронизацию нейронов префронтальной коры, которая обусловлена необходимостью повышенной концентрации при выполнении задания. Если испытуемые контрольной группы меньше подвержены стрессу при выполнении когнитивной пробы и менее озабочены результатом, они могут не испытывать необходимости в таком постоянном самоконтроле и префронтальная кора будет вовлечена в меньшей степени.

Сопоставив некоторые результаты *второго блока* (типологизация на основании значений речевых характеристик) можно выдвинуть предположение, что D2w отражает состояние не только мышечной регуляции, но и регуляции сердечно-сосудистой системы (рисунок 9). Сокращение длительности кардиоинтервалов может свидетельствовать о преобладании влияния симпатического отдела автономного контура сердечной регуляции над парасимпатическим (Ильина и др., 2003). В частности, угнетение блуждающего нерва, которое происходит во время вдоха, может быть усилено, а его активация во время выдоха – ослаблена. Одна из ветвей блуждающего нерва, а именно возвратный гортанный нерв, является одним из наиболее важных компонентов нервной иннервации речевого аппарата, поскольку координирует движение внутренних мышц гортани (Perkins, Kent, 1986).

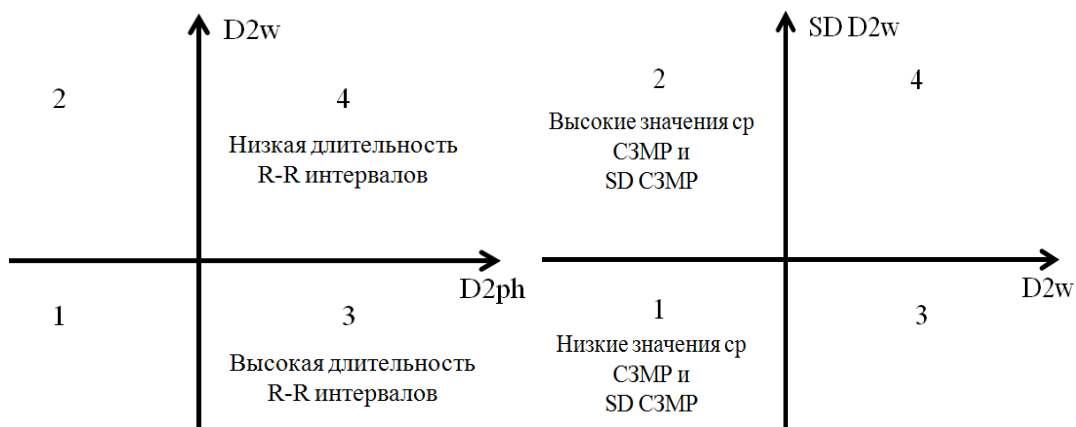


Рисунок 9 – Схематичное представление результатов по типологизации на основании значений D2 (слева) и корреляционной размерности речевого сигнала при произнесении слов (справа)

При рассмотрении результатов типологизации по значениям стандартных отклонений (рисунок 10), можно отметить, что группа 1 с низким эмоциональным и мышечным ответом (согласно нашей предварительной трактовке) состоит в основном из здоровых испытуемых, но доля депрессивных пациентов в ней также велика (10 человек из 36). Из рисунков 6 и 7 видно, что пациенты из этой группы демонстрировали высокие значения этих показателей. Таким образом, низкие значения мышечного (выраженного через низкие значения SD D2w) и эмоционального (выраженного через низкие значения SD D2ph) компонентов свойственны не только здоровым испытуемым, но и пациентам с долговременным депрессивным расстройством и сильным истощением ресурсов организма.



Рисунок 10 – Схематичное представление результатов типологизации по значениям стандартных отклонений корреляционной размерности

Весьма вероятным кажется предположение о двояком значении параметров корреляционной размерности речевого сигнала. Низкие значения SD D2w могут отражать как нормальную регуляцию мышечного тонуса здорового человека, так и ригидность регуляции у истощенного эмоциональным расстройством пациента (рисунок 11).

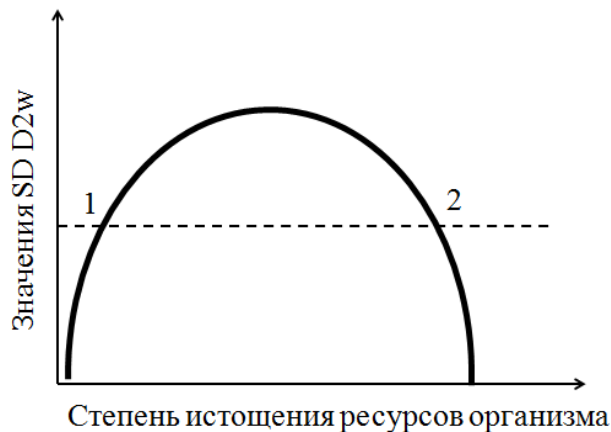


Рисунок 11 – Пример U-образной кривой для SD D2w

Значение SD D2w, отмеченное пунктирной линией, может соответствовать как нормальному состоянию организма (1), так и истощению адаптационных ресурсов (2)

Двоякая трактовка значений физиологических показателей весьма часто встречается в биологических науках. Известно, например, что концентрацию глюкокортикоидов и кортизола в крови в ответ на стресс можно описать так называемой U-кривой (McEwen et al., 2015).

Рассмотрим нейрофизиологические связи, которые могут лежать в основе совместной регуляции речевого сигнала и зрительно-моторных реакций (ЗМР). Принципиальная схема регуляции мышечного ответа представлена на рисунке 12. Поскольку различия между группами найдены только для результатов сложной зрительно-моторной реакции, но не для простой ЗМР, следует предположить, что необходимость обработки стимула и принятия решения (нажатие какой кнопки является правильным ответом на стимул данного цвета) является ключевым.

Обработка стимула и принятие решения об ответе на него (для этого необходимо вспомнить инструкцию и расположение кнопок «ДА» и «НЕТ» на приборе) решается в лобных областях коры. Так, медиальная префронтальная кора (ПФК) осуществляет управляющий контроль (Мачинская, 2015), позволяющий спланировать действие так, чтобы оно соответствовало ожидаемому результату (в данном случае – правильной реакции на стимул). Также известна сенсомоторная петля, включающая области лобной коры, базальные ганглии и таламус, которые обеспечивают реализацию движения и

вытормаживание ненужных двигательных актов (Redgrave et al., 2010). Базальные ганглии играют важную роль в реализации речевой функции. Некоторые патологии, например – заикание, считаются следствием их дисфункции, в том числе за счет избыточной дофаминергической передачи (Craig-McQuaide et al., 2014). Таламус, а именно его вентральная часть, за счет связей областей VA и VL с зоной Брока и премоторной корой принимает участие в мышечном управлении речевой мускулатуры (Prevosto, Sommer, 2013; Ford et al., 2014). Можно предположить, что в основе ухудшения результатов СЗМР лежит замедление обработки информации сенсомоторной петлей (ПФК – базальные ганглии – таламус – ПФК), при которой строится программа действия ответа на стимул в зависимости от его цвета. Нарушение работы этой функционально-морфологической системы приводит не только к ухудшению выполнения СЗМР, но и изменяет структуру речевого сигнала, поскольку страдает мышечная регуляция. Это проявляется в увеличении параметра SD D2w, который, как было предположено выше, зависит от мышечной регуляции и выражает неустойчивость мышечного тонуса.

Рассмотрим в самых общих чертах механизмы управления деятельностью сердца. Большое значение для регуляции автономной системы имеет один из центров бодрствования – голубое пятно (*locus coeruleus*), которое находится в стволе мозга и является главной норадренергической областью. Через тормозное влияние на ядра блуждающего нерва оно регулирует гладкую мускулатуру грудной и брюшной полости, вызывая, в том числе, учащение сердцебиения (рисунок 12). Двойное ядро (*n. ambiguus*) оказывает парасимпатическое влияние на сердечный ритм через кардиальный ганглий. Голубое пятно дает также возбуждающие проекции к ядрам подъязычного нерва, иннервирует мускулатуру языка, который обеспечивает выдвигание языка вперед, поднятие и опускание кончика языка.

Таким образом, разнонаправленные (возбуждающие и тормозящие) проекции от этой структуры к блуждающему нерву и к подъязычному нерву могут приводить к разнонаправленной регуляции со стороны этих двух структур, которая проявляется в увеличении значений D2w, поскольку вместо сбалансированного управляющего контура появляется два, оказывающих функциональное влияние.

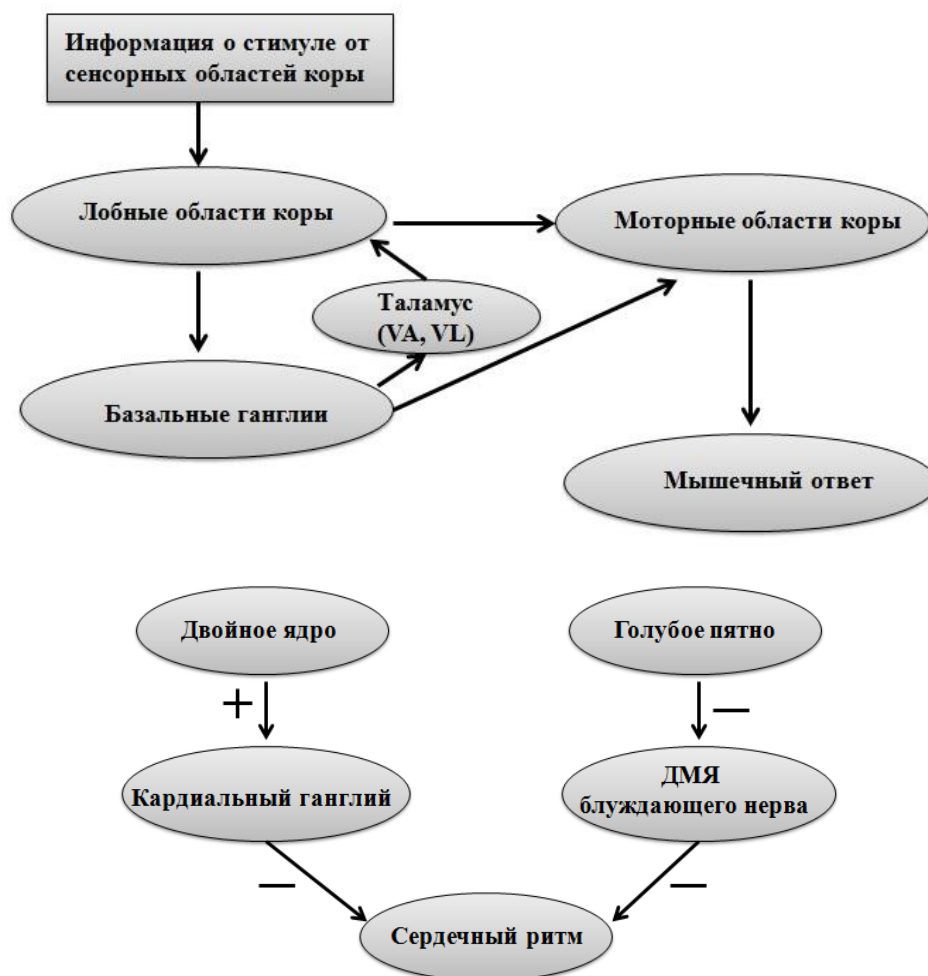


Рисунок 12 – Упрощенная схема мышечной регуляции (сверху), общие механизмы управления сердечным ритмом (снизу)

Таким образом, можно сделать следующие выводы относительно значений корреляционной размерности речевого сигнала (рисунок 13):

- Низкие значения $D2w$ свойственны людям с усиленным автономным контуром регуляции и в большей степени реагируют на состояние систем мышечного тонуса, тогда как значения $D2w$ выше среднего отражают усиление симпатического контроля и центрального контура регуляции.
- Показатель стандартного отклонения значений $D2ph$ ($SD D2ph$) имеет двойственную трактовку – сниженные значения могут быть указанием как на отсутствие эмоциональной реакции на предъявляемые стимулы ввиду их нейтральности, так и на отсутствие эмоциональной реакции из-за истощения эмоциональных ресурсов.
- Значения $SD D2w$ также трактуются неоднозначно – у здоровых людей они выражают устойчивость мышечной регуляции и находятся в нижней части шкалы, но также могут быть снижены у пациентов с истощением адаптационных систем

организма. Повышение значений SD D_{2w} свойственно тревожным пациентам с неустойчивой мышечной регуляцией.

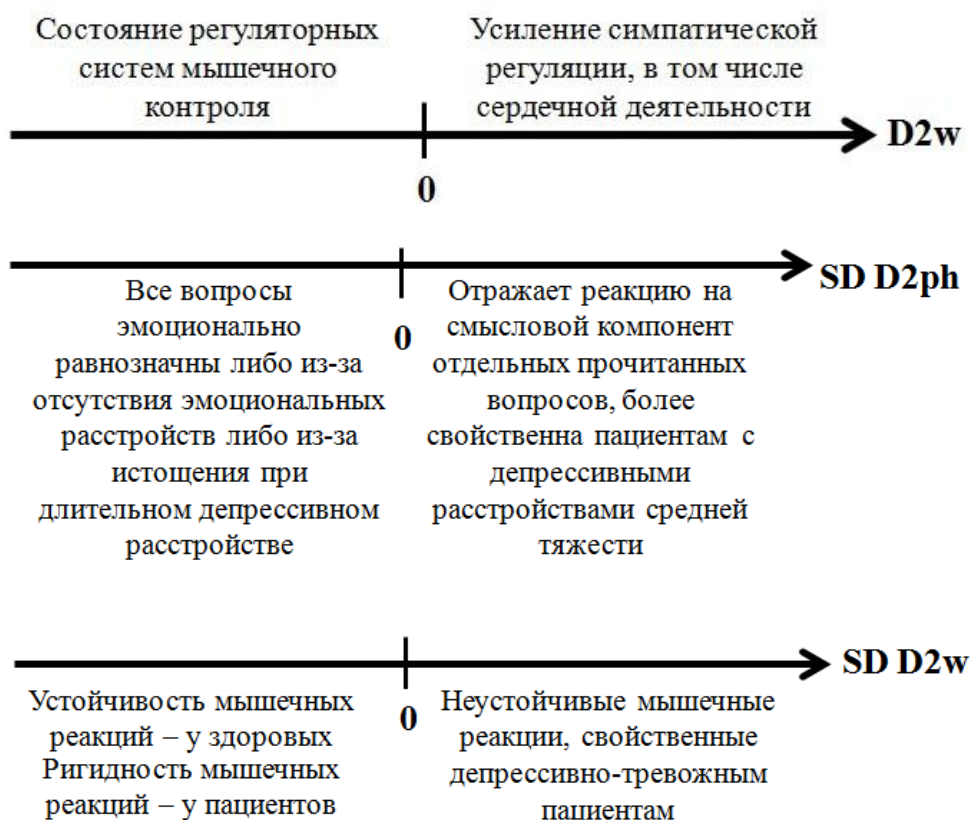


Рисунок 13 – Физиологическая трактовка показателей D₂ речевого сигнала при произнесении слов и стандартных отклонений значений D₂ речевого сигнала при произнесении фраз и слов

После получения и анализа всех результатов была проведена иерархическая кластеризация основных параметров, которая подтвердила сделанные ранее заключения (рисунок 14).

На кластеризационном дереве SD D_{2ph} находится в группе с длительностью заболевания, уровнем личностной тревожности и возрастом обследуемого, что вполне согласуется с выводом о том, что этот параметр связан с эмоциональной лабильностью говорящего.

Параметры SD D_{2w} и SD СЗМР находятся в одном кластере, который можно обозначить как «уровень регуляции мышечного тонуса».

Наконец, D_{2w} и длительность R-R интервалов составляют третий, отдельно стоящий кластер, который можно обозначить как уровень централизации регуляции автономной нервной системы.

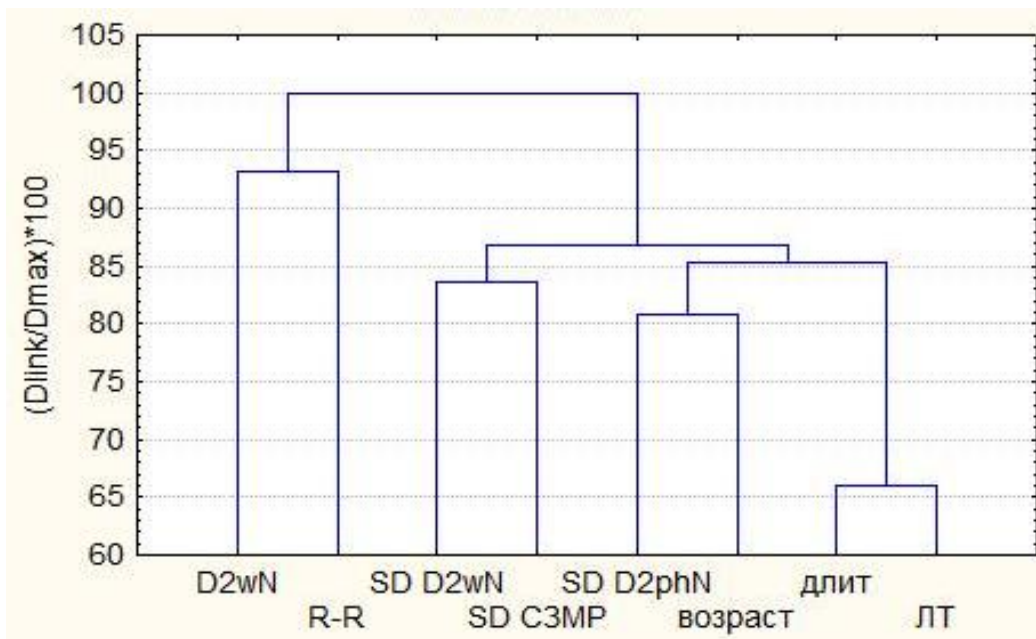


Рисунок 14 – Результат кластеризации основных параметров методом дальнего соседа

Отдельно стоит рассмотреть отсутствие достоверных различий по параметрам ЭЭГ при типологизации на основании показателей речевого сигнала. Можно было бы ожидать различий в мощность альфа-диапазона, поскольку его ассоциируют с деятельностью системы «передняя часть поясной извилины – островковая доля – таламус», которая, в свою очередь, участвует в поддержании тонуса (tonic alertness). Тем не менее, статистически достоверных результатов получено не было. Возможно, дело в том, что при обсуждении речь идет о разных состояниях активации. В одной из своих статей Sadaghiani с коллегами так описывают различие между двумя состояниями (Sadaghiani et al., 2010): уровень активации (arousal) – степень бодрости и восприимчивости, которое зависит от циркадных ритмов и находится под контролем ствола мозга (Jones, 2008); тонус (tonic alertness) – фоновое состояние, описывающее степень готовности к восприятию и действию, контролируется корково-подкорковыми системами (Sturm, Willmes, 2001). К этим корково-подкорковым системам относятся и таламо-кортико-таламические связи, являющиеся наиболее вероятными корковыми генераторами альфа-активности. В таком случае изменения параметра биопотенциалов и изменения структуры речевого сигнала при произнесении слов находится под влиянием различных функциональных систем мозга. В случае D2 речевого сигнала при произнесении фраз, согласно нашей гипотезе об отражении эмоциональной реактивности в этом показателе, можно было ожидать различий и по мощности ЭЭГ при типологизации на основании D2ph и SD D2ph. Возможно, для

нахождения различий требуется анализ более коротких отрезков ЭЭГ, поскольку даже в течение минуты эмоциональное состояние может измениться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проведено комплексное нейрофизиологическое обследование трех групп – контрольных испытуемых, пациентов с депрессивно-тревожным расстройством и пациентов с депрессивным синдромом – с целью выявить возможное физиологическое значение нелинейных параметров речевого сигнала. Пациенты продемонстрировали большее время сложной зрительно-моторной реакции, ухудшенные показатели вариационной кардиометрии, увеличенные значения стандартного отклонения нелинейных показателей речевого сигнала, изменение динамики мощности потенциалов ЭЭГ при когнитивной пробе относительно состояния покоя. Был разработан алгоритм типологизации всех участников исследования на группы на основании значений и дисперсий нелинейных показателей речевого сигнала при произнесении фраз и слов. Подгруппы, выделенные на основании корреляционной размерности речевого сигнала, достоверно различались по показателям сложной зрительно-моторной реакции, длительности кардиоинтервалов, возраста, длительности заболевания, уровню тревожности. На основании анализа полученных результатов и литературных источников было сделано заключение о физиологической значимости корреляционной размерности речевого сигнала и ее стандартного отклонения, в том числе сделаны предположения о структурах мозга, активность которых влияет на нелинейные параметры речевого сигнала.

Автор выражает глубокую благодарность руководству и врачам научно-практического центра психоневрологии г. Москвы за возможность проведения работы.

ВЫВОДЫ

1. Повышение стандартного отклонения корреляционной размерности речевого сигнала может служить указанием на наличие депрессивного расстройства, при этом изменения речевого сигнала зависят от вида аффективного расстройства – повышение значений $SD D_{2rh}$ наиболее характерно для пациентов с депрессивным эпизодом, а повышение значений $SD D_{2w}$ – для пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством.

2. Корреляционная размерность коротких отрезков речевого сигнала (слов) D_{2w} связана с активностью регуляторных систем. Низкие значения D_{2w} ($D_{2w} < 0,997$) отражают усиление автономного контура регуляции и состояние мышечного тонуса; значения D_{2w} выше среднего ($D_{2w} > 0,997$) отражают усиление влияния симпатического контроля и центрального контура регуляции.
3. Низкие значения стандартного отклонения корреляционной размерности коротких отрезков речевого сигнала (слов) $SD D_{2w}$ ($SD D_{2w} < 0,131$) отражают устойчивость мышечной регуляции. Повышение значений $SD D_{2w}$ ($SD D_{2w} > 0,131$) свойственно пациентам с тревожной симптоматикой с неустойчивой мышечной регуляцией.
4. Стандартное отклонение корреляционной размерности длительных отрезков речевого сигнала (фраз) $SD D_{2ph}$ повышается при наличии эмоционально значимого стимула и имеет сниженные значения ($SD D_{2ph} < 0,083$) при отсутствии эмоциональной реакции из-за истощения эмоциональных ресурсов у пациентов с длительным депрессивным расстройством или из-за нейтрального отношения к стимулам у контрольных испытуемых.
5. При депрессивном расстройстве достоверно увеличивается время сложной зрительно-моторной реакции (на 12,5% относительно контрольной группы), ухудшаются показатели кардиограммы (уменьшается длина R-R интервалов на 11,4% и среднеквадратичное отклонение длины R-R интервалов на 40% относительно контрольной группы).
6. При депрессивном расстройстве, сопровождаемом тревожной симптоматикой, изменяется динамика мощности ЭЭГ при когнитивной нагрузке (отсутствуют снижение мощности в θ_2 диапазоне и увеличение мощности в α_2 диапазоне).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ БЫЛИ ОПУБЛИКОВАНЫ:

1. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Казмирова Е.А. Акустические характеристики речевого сигнала при различных аффективных расстройствах: достижения и перспективы // Пограничные психические расстройства: фундаментальные, клинические и социальные аспекты/ под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, А.С. Авединской, Н.В. Гуляевой. – М.: - ФЦОЗ, 2014. С. 193-212.

2. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Казимирова Е.А. Анализ речевого сигнала в исследованиях функционального состояния человека // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2015. – № 2. – С. 3-11.
3. Lebedeva N., Karimova E., Kazimirova E., Gulyaeva N., Akzhigitov R., Pochigayeva K., Grishkina M., Guekht A. Neurophysiologic correlates of depression and anxiety // J. of Neurological Science. – 2015. – V. 357. – S. 1. – P. e240-e241.
4. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Казимирова Е.А., Вехов А.В. Комплексное нейрофизиологическое исследование больных с пограничными психическими расстройствами // ЖВНД. – 2015. – № 3. – Т. 65. – С. 313-323.