

ВЛИЯНИЕ СЛУХОВОЙ ЛТР-ПОДОБНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ОБРАБОТКУ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛОВ

© 2021 г. А. Б. Ребрейкина^{1,2,*}, Д. Ф. Клеева^{1,3}, Г. А. Сокоян^{1,2,3}, О. В. Сысоева^{1,2}

¹ Научно-технологический университет “Сириус”
354340 г. Сочи, Адлерский р-н, Олимпийский пр-т, д. 1, Россия

² ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и ИФ РАН)
117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5А, Россия

³ Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики” (НИУ ВШЭ)
101000 Москва, ул. Мясницкая, д. 20, Россия

*E-mail: anna.rebreikina@gmail.com

Поступила в редакцию 01.12.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 19.01.2021 г.

Высокочастотная электрическая стимуляция вызывает усиление синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющееся продолжительное время (долговременная потенцияция/long-term potentiation, ЛТР). Недавние исследования показали, что сенсорная (так называемая ЛТР-подобная, с частотой выше 9 Гц) стимуляция может вызывать эффекты, аналогичные тем, что проявляются после электрической стимуляции и характеризуют ЛТР. В единичных исследованиях на людях в слуховой модальности было показано, что после ЛТР-подобной стимуляции увеличиваются компонент N1, отражающий репрезентацию физических характеристик сигнала в слуховой коре, и компонент MMN, связываемый с различимостью стимулов. В настоящем исследовании в дополнение к предыдущим работам исследовали эффекты стимуляции не только непосредственно после стимуляции, а также при последующем визите в лабораторию. Мы использовали пассивную одболл парадигму с двумя редкими (10% каждый) девиантными тонами (980 и 1020 Гц) и стандартным (80%) тоном 1000 Гц. Эту парадигму предъявляли три раза: до (контрольная серия), сразу после ЛТР-подобной стимуляции и через 7–35 дней. ЛТР-подобную стимуляцию проводили с использованием тона 1020 Гц, предъявляемого в течение трех минут с синусоидальной модуляцией амплитуды с частотой 26 Гц. Сразу после стимуляции компонент N1 уменьшился на стимулы с частотой 980 и 1000 Гц, а на стимул, который использовался для стимуляции (1020 Гц), этот компонент не изменился. Мы полагаем, что это может быть связано с механизмом латерального торможения. Однако во второй визит в лабораторию данный эффект уже не проявлялся, но регистрировалось увеличение амплитуды N1 на стимул 1020 Гц, что может свидетельствовать об отсроченном эффекте “потенциации” для стимулируемого тона. Различий в MMN выявлено не было. Таким образом, мы показали пластические перестройки в слуховой коре, вызываемые ЛТР-подобной стимуляцией, которые могут лежать в основе обучения.

Ключевые слова: слуховые вызванные потенциалы, долговременная потенцияция (ЛТР), ЛТР-подобная стимуляция, латеральное торможение, компонент N1, негативность рассогласования (MMN)

DOI: 10.31857/S0235009221020074

ВВЕДЕНИЕ

Слуховая кора демонстрирует пластические изменения на протяжении всей жизни (Eggermont, 2008), которые, с одной стороны, улучшают различение одних звуков, а с другой — уменьшают чувствительность к другим. Эти пластические изменения лежат в основе научения и памяти, обеспечивают адаптивность поведения. Долговременная потенцияция (англ. Long-term potentiation, ЛТР) — усиление синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющееся на протяже-

нии длительного времени после воздействия на синаптический проводящий путь. Механизм долговременной потенцияции лежит в основе пластичности на клеточном и молекулярном уровне и играет ключевую роль в зависящей от опыта пластичности коры головного мозга (Takeuchi et al., 2013).

В основе ЛТР лежит усиление синаптических связей между нейронами под воздействием повторяющихся паттернов их активности. Было установлено, что ключевой вклад в возникновение эффекта ЛТР вносит активация постсинапти-

ческих NMDA-рецепторов (Collingridge, Bliss, 1987) и повышение плотности AMPA-рецепторов на поверхности постсинаптической мембраны, что увеличивает их экспрессию (Lu et al., 2001). К основным свойствам ЛТР относят специфичность (усиление связей стимулируемой группы синапсов не наблюдается среди остальных синапсов той же клетки); ассоциативность (выраженная активация одной группы синапсов может облегчить возникновение эффекта ЛТР другой группы синапсов той же клетки); и долгосрочность эффекта ЛТР наряду с быстротой его возникновения (эффект наступает в течение нескольких секунд и может сохраняться на протяжении часов, дней или месяцев) (Abraham, Williams, 2003; Malenka, Nicoll, 1999).

В классических парадигмах с привлечением животных ЛТР индуцируется извне посредством тетанизации – высокочастотной электрической стимуляции (Frey, Morris, 1997; Moser et al., 1998; Cooke, Bliss, 2006). Было показано, что часто повторяющаяся сенсорная стимуляция (ЛТР-подобная стимуляция) также вызывает эффекты, схожие с долговременной потенциацией (Clapp, Eckert et al., 2006; Cooke, Bear, 2012). Так, повторяющееся (с частотой 9 Гц) предъявление зрительных стимулов (решеток) крысам позволило выявить увеличение амплитуды инвазивно регистрируемых вызванных потенциалов в зрительной коре в сравнении с условием низкочастотного предъявления (Clapp, Eckert et al., 2006). При введении антагониста NMDA-рецепторов происходила блокировка потенциации, в то время как амплитуды вызванных потенциалов в условиях контроля не изменялись. Последний аспект указывает на то, что и зрительная долговременная потенциация, и стандартная процедура электрической тетанизации базируются на общих клеточных механизмах, регулируются ионотропными рецепторами глутамата. Таким образом, предположили, что часто повторяющаяся сенсорная стимуляция может использоваться для неинвазивных исследований долговременной потенциации *in vivo* у людей и сопоставления соответствующих поведенческих и электрофизиологических параметров.

Исследования ЛТР подобных эффектов, вызванных часто повторяющейся стимуляцией у людей, в основном проводились в зрительной модальности. Было показано, что такая стимуляция способствует билатеральному повышению амплитуды компонента N1b (Teuler et al., 2005; McNair et al., 2006; Ross et al., 2008), специфичному к свойствам стимула и сопровождающемуся такими поведенческими изменениями, как снижение порогов обнаружения и времени реакции (Beste et al., 2011; Clapp et al., 2012). Также зрительное ЛТР-подобное обучение сопровождается долгосрочной десинхронизацией альфа-ритма в заты-

лочных областях (Clapp, Muthukumaraswamy et al., 2006), что может служить свидетельством повышения активации коры в результате осцилляторного распространения сигнала от нейронных ансамблей, вовлеченных в восприятие визуальных стимулов. Помимо компонента N1b, такая зрительная стимуляция может отражаться на раннем зрительном компоненте C1 (Çavuş et al., 2012).

Лишь несколько исследований нейрофизиологических эффектов ЛТР-подобной стимуляции было проведено для слуховой модальности (Clapp et al., 2005; Lei et al., 2017; Kompus, Westerhausen, 2018; Zaehle et al., 2007; Mears, Spencer, 2012). В данных исследованиях использовалась слуховая стимуляция с частотой предъявления 13 Гц, так как было предположено, что такая частота, соответствующая диапазону бета-ритма (13–30 Гц), может быть оптимальной для ЛТР-подобного обучения в слуховом домене с учетом потенциального вклада бета-осцилляций в процессы обработки звуковой информации и сенсомоторной интеграции (Rauschecker, Scott, 2009; Todorovic et al., 2015). Однако степень, в которой частота индукции (13 Гц) является критической для ЛТР-подобного обучения, еще не была проверена (Kirk et al., 2010).

Исследования с повторяющимся предъявлением одного типа звукового стимула показали увеличение амплитуды компонента N1 после воздействия стимуляции (Clapp et al., 2005; Lei et al., 2017). В исследовании (Lei et al., 2017) такая же парадигма использовалась для изучения влияния характеристик стимулов на данный эффект. Среди стимулов, включающих чистые тона, узкополосные шумы и белый шум, наибольшие изменения в компоненте N1 были индуцированы стимуляцией узкополосным шумом, в то время как использование белого шума приводило к наиболее стабильным по времени эффектам (Lei et al., 2017). Указанную модуляцию компонента N1 связывают с изменениями в BOLD-сигнале слуховой коры (Zaehle et al., 2007).

Иная парадигма, использованная в исследованиях ЛТР-подобной стимуляции, нацелена на оценку параметра негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN) (Näätänen et al., 2007), который возникает в ответ на девиантные стимулы в череде повторяющихся стандартных и позволяет оценить эффективность пассивного обучения различению стимулов. Эта парадигма представляет особый интерес для изучения ЛТР-подобного обучения вследствие часто повторяющейся звуковой стимуляции в связи с предположениями о том, что долговременная потенциация связана с формированием памяти. Так, было установлено, что долговременная потенциация (ЛТР) и долговременная депрессия (LTD) могут активизировать или обратимо подавлять форми-

рование условного рефлекса страха у крыс при оптогенетическом воздействии на сенсорные афференты латеральной амигдалы (Nabavi et al., 2014). Объективным индикатором успешности формирования слуховой сенсорной памяти в результате ЛТР-подобной стимуляции может выступать MMN. Данное предположение обуславливается тем, что повторение стандартного стимула обеспечивает формирование следа памяти в слуховой системе и именно наличие уже сформированной нейрональной репрезентации порождает MMN в ответ на девиант (Näätänen et al., 1989). Эффекты MMN могут обуславливаться не столько формированием следов памяти, сколько habituацией кортикальных нейронов в ответ на повторяющиеся стимулы (May, Tiitinen, 2010), что, впрочем, не противоречит предсказаниям модели долговременной потенциации.

Наконец, MMN может отражать улучшение различения стимулов на поведенческом уровне. Так, было установлено, что при увеличении различий между девиантным и стандартным тонами уменьшение латентности MMN коррелировало с уменьшением времени реакции на девиантный тон (Tiitinen et al., 1997); усложнение задачи различения приводило к увеличению латентности MMN и времени реакции (Novak et al., 1990). В другом исследовании увеличение в различиях приводило не только к уменьшению латентности MMN, но и к увеличению ее выраженности, что сопровождалось соответствующими изменениями во времени и точности реакции (Pakarinen et al., 2007).

В исследовании (Kompus, Westerhausen, 2018) в парадигме MMN (одд-болл парадигме) предъявляли стандартный стимул частотой 1000 Гц и два девианта (1025 и 975 Гц), блок MMN предъявляли до и после ЛТР-подобной стимуляции тоном частотой 1025 Гц. Было установлено, что после стимуляции выраженность MMN увеличивалась специфично для тона с частотой 1025 Гц, который использовался при стимуляции.

В работе (Mears, Spencer, 2012) авторы использовали другой вариант одд-болл парадигмы с целенаправленным поиском девианта и двумя стандартами (один из которых использовался в стимуляции), после стимуляции выявили длительный негативный сдвиг потенциала в интервале 60–350 мс в правых височных электродах на “стимулированный” стандарт.

Нам представляется важным проведение дополнительных исследований звуковой ЛТР-подобной стимуляции с использованием одд-болл парадигмы. Она позволяет оценить не только изменения волны MMN, являющейся одним из маркеров обучения различению стимулов и памяти, но и другие компоненты ВП, такие как N1, отражающий активность проекционных слуховых зон, и более поздние компоненты, связанные с

активностью вышестоящих структур. Кроме того, такой подход позволит оценить влияние стимуляции на восприятие других близких тонов.

В настоящей работе мы изучали эффекты ЛТР-подобной звуковой стимуляции на компоненты N1 и MMN, используя парадигму, предложенную в исследовании (Kompus, Westerhausen, 2018). Кроме того, нас интересовал вопрос критичности частоты стимуляции для вызывания ЛТР-подобных эффектов, в связи с чем в настоящем исследовании мы использовали стимуляцию с модуляцией амплитуды с частотой 26 Гц. В настоящий момент показано, что эффекты ЛТР-подобной стимуляции сохраняются у людей, по крайней мере в течение часа, продолжительность сохранения эффектов точно не известна. Для того чтобы посмотреть долгосрочные эффекты стимуляции мы проводили повторное тестирование спустя 1–3 нед.

Установка систематических изменений активности мозга в результате ЛТР-подобной сенсорной стимуляции открывает перспективы для сопоставления выявленных эффектов с результатами, полученными при изучении долговременной потенциации на клеточном уровне, и разработки методов оценки когнитивных функций людей с нарушениями коммуникативных и иных навыков.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Участники. В исследовании приняли участие 21 испытуемый в возрасте от 18 до 35 лет без неврологических и психиатрических заболеваний, без нарушений слуха. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Процедура исследования была одобрена этическим комитетом института Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Регистрация ЭЭГ. ЭЭГ регистрировалась от 32 каналов на энцефалографе “Neurotravel” (*Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz, F7, F8, FT7, FT8, T3, T4, FC3, FC4, FCz, C3, C4, Cz, T5, T6, CP3, CP4, CPz, P3, P4, Pz, PO3, PO4, POz, O1, O2, Oz*). Референтами служили объединенные ушные электроды. Частота дискретизации составляла 500 Гц. Сопротивление – менее 10 кОм.

Стимулы и процедура. Во время всего исследования испытуемые сидели в затемненном помещении, слушали через наушники звуковые стимулы и смотрели беззвучный фильм, специально во внимания к стимулам не привлекалось.

Стимулами служили три типа синусоидальных тонов различной частоты: 1000, 980 и 1020 Гц. Длительность каждого стимула – 50 мс, громкость – 85 Дб.

Использовали следующие экспериментальные парадигмы:

1. “Одд-болл” парадигма, 10 мин. Испытуемым через наушники предъявлялся стандартный

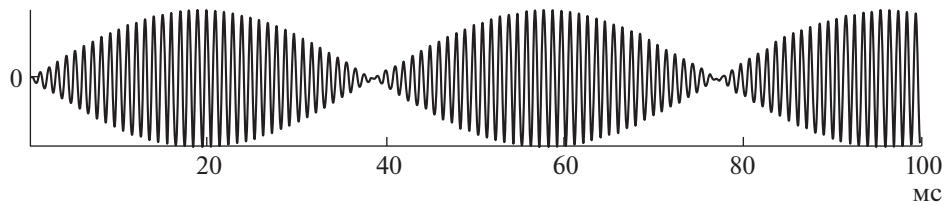


Рис. 1. Схематическое изображение ЛТР-подобной звуковой стимуляции тоном 1020 Гц с синусоидальной модуляцией амплитуды с частотой 26 Гц. На рисунке представлен интервал длительностью 100 мс.

тон с частотой 1000 Гц, вероятностью предъявления 80%, чередующийся с двумя девиантными синусоидальными тонами, вероятность предъявления каждого из которых составляла 10%, девиант 1 – 1020 Гц (“целевой”) и девиант 2 – 980 Гц (“контрольный”), межстимульный интервал составлял 400 мс. Всего предъявлялось по 150 девиантных стимулов каждого типа и 1200 стандартных.

2. ЛТР-подобная звуковая стимуляция – звуковая стимуляция в течение трех минут чистым тоном 1020 Гц, предъявляемого с синусоидальной модуляцией амплитуды с частотой 26 Гц (рис. 1).

3. “Одд-болл” парадигма после стимуляции (сразу после стимуляции, с теми же параметрами, что и в 1-м тесте).

4. “Отсроченное тестирование”. Долговременный эффект оценивался через 7–34 дня после первой записи, предъявлялась парадигма “Одд-болл” с теми же параметрами, как и в первый день.

Обработка ЭЭГ. Обработку ЭЭГ проводили в программном обеспечении MNE Python. ЭЭГ фильтровали в диапазоне 0.1–40 Гц, удаление артефактов проводили при помощи анализа независимых компонент ICA. Вызванные потенциалы (ВП) были усреднены отдельно для каждого типа стимулов (стандарт, девиант1, девиант2) в тесте до стимуляции, в тесте сразу после стимуляции и при отсроченном тестировании. Число вошедших в усреднение реализаций не различалось между сериями, их средние значения и стандартное отклонение представлены в табл. 1. Анализиро-

вали пиковую амплитуду компонентов N1 (70–120 мс) и среднюю амплитуду негативности расщепления MMN (100–300 мс), полученной путем вычитания ВП на каждый из девиантов из ВП на стандартный стимул, в группе фронтально-центральных электродов *F3, F4, C3, C4, FC3, FC4, Fz, Cz, FCz*. Данные электроды были выбраны как оптимальные для анализа ответов на слуховую стимуляцию, которые характеризуются максимальной выраженностью во фронто-центральных отведениях. Для статистического анализа использовали дисперсионный анализ для повторных измерений (repeated measures ANOVA) отдельно для каждого компонента ВП. Анализ различий проводили для факторов “Условие” × “Стимул” × “Электрод”. В качестве фактора “Условие” выступали серии (уровень 1 – до стимуляции, уровень 2 – после стимуляции и уровень 3 – отсроченное тестирование), а переменными “Стимул” выступали амплитуда соответствующих компонентов для стандартного и двух девиантных стимулов, а также измерения разностной волны MMN. Для уточнения эффектов использовали дисперсионный анализ для фактора “Условие” (1 – до стимуляции, 2 – после стимуляции и 3 – отсроченное тестирование) отдельно для каждого типа стимулов. Оценку долговременных эффектов проводили между условием 1 до стимуляции и условием 3 (отсроченное тестирование).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 2–4 изображены усредненные по группе вызванные потенциалы (ВП) для каждого типа стимулов в различных условиях. Полученные вызванные потенциалы характеризуются типичной структурой слухового ВП с выраженными компонентами P1, N1, P2 и N2. Средние значения амплитуды и стандартные отклонения компонентов N1 и MMN представлены в табл. 2.

По группе электродов *F3, F4, C3, C4, FC3, FC4, Fz, Cz, FCz* для компонента N1 был значим эффект “Условие” $F(2; 42) = 6.44, p \leq 0.0036$ и эффект “Стимул” $F(2; 42) = 3.49, p \leq 0.039$. Для того чтобы понять, с какими параметрами связаны эти эффекты, провели сравнение для каждого стиму-

Таблица 1. Средние значения (M) и стандартные отклонения (SD) числа вошедших в усреднение реализаций до стимуляции (Условие 1), после стимуляции (Условие 2), при отсроченном тестировании (Условие 3)

Стимулы	Условие 1	Условие 2	Условие 3
Стандартный 1000 Гц	M = 1080.4, SD = 63.9	M = 1058.9, SD = 100.8	M = 1056, SD = 88
Целевой 1020 Гц	M = 135.1, SD = 8.9	M = 101.15, SD = 11.9	M = 132.6, SD = 11.9
Контрольный 980 Гц	M = 134.4, SD = 6.8	M = 131.5, SD = 11.1	M = 131.3, SD = 11.9

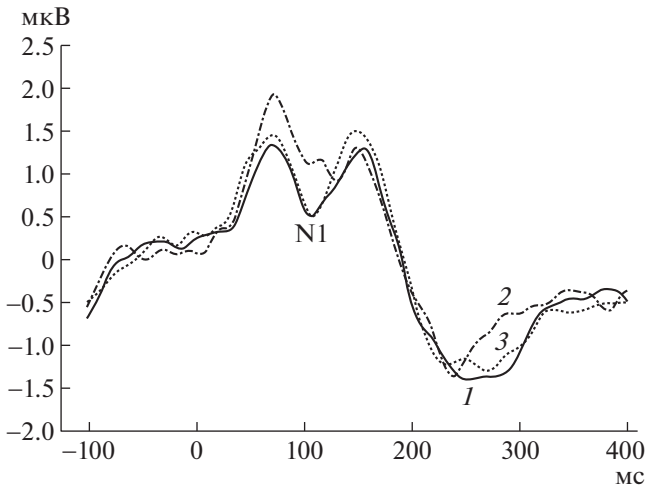


Рис. 2. Усредненный по группе ($n = 21$) вызванный потенциал (ВП) на контрольный девиант частотой 980 Гц в отведении FCz до и после LTP-подобной стимуляции.

1 – до стимуляции; 2 – после стимуляции; 3 – при отсроченном тестировании.

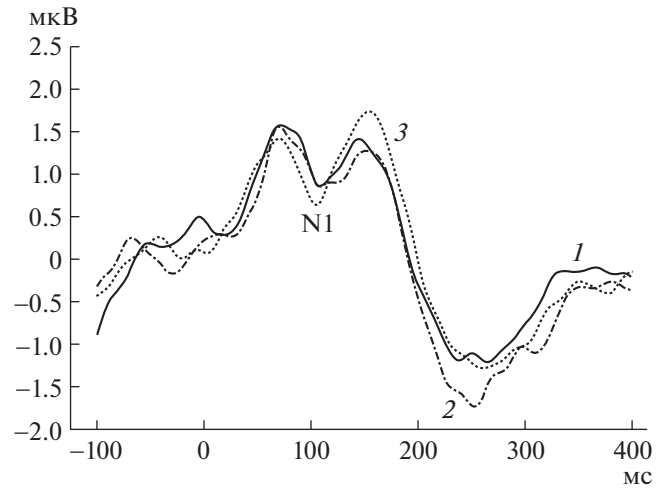


Рис. 3. Усредненный по группе ($n = 21$) вызванный потенциал (ВП) на целевой девиант частотой 1020 Гц в отведении FCz до и после LTP-подобной стимуляции.

1 – до стимуляции; 2 – после стимуляции; 3 – при отсроченном тестировании.

ла отдельно между условиями 1 и 2 (до стимуляции – после стимуляции), а также условиями 1 и 3 (до стимуляции – отсроченное тестирование). Изменений амплитуды компонента N1 на тон 1020 Гц до и после стимуляции не было ($p > 0.5$) (рис. 3), тогда как на контрольный девиант 2 (980 Гц) (“Условие” $F(1; 21) = 7.7677, p \leq 0.01$) и стандарт (1000 Гц) (“Условие” $F(1; 21) = 8.4094, p \leq 0.0086$) этот компонент после стимуляции стал меньше (позитивнее) (рис. 2 и 4). Отсроченный эффект наблюдался для девианта 1 (1020 Гц), амплитуда компонента N1 стала негативнее при отсроченном тестировании, по сравнению с первым контрольным тестированием (“Условие 1–3” $F(1; 21) = 8.3930, p \leq 0.0086$) (рис. 3). Для девианта 2 и стандарта долгосрочных изменений компонента N1 не выявлено.

Значимых различий для MMN между условиями выявлено не было (“Условие” и взаимодействие “Условия” \times “Стимул”, $p > 0.5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании основной эффект, связанный с LTP-подобной стимуляцией, был выявлен для компонента N1: он стал менее негативным на “контрольный” девиантный стимул частотой 980 Гц и стандартный стимул частотой 1000 Гц, тогда как в ответ на “целевой” девиант частотой 1020 Гц (звук с этой частотой использовался во время стимуляции) амплитуда компонента N1 осталась неизменной. Помимо этого, впервые показан долгосрочный эффект стимуляции – проявляющееся спустя продолжительное время после нее (от одной до четырех недель) увеличение компонента N1 на девиант стимулируемой частоты.

Полученные нами результаты отличаются от выявленных в предыдущих работах эффектов. В исследовании с предъявлением одного типа стимулов (Clapp et al., 2005) эффект слуховой LTP-подобной стимуляции заключался в увеличении

Таблица 2. Средние значения (M) и стандартные отклонения (SD) пиковой амплитуды компонента N1 и средней амплитуды MMN до стимуляции (Условие 1), после стимуляции (Условие 2), при отсроченном тестировании (Условие 3)

Стимул	N1 Условие 1	N1 Условие 2	N1 Условие 3	MMN Условие 1	MMN Условие 2	MMN Условие 3
Стандартный 1000 Гц	M = 0.11, SD = 1.29	M = 0.51, SD = 1.34	M = 0.2, SD = 1.48	–	–	–
Целевой 1020 Гц	M = 0.2, SD = 1.2	M = 0.32, SD = 1.58	M = -0.12, SD = 1.54	M = -1.33, SD = 1.09	M = -1.75, SD = 1.38	M = -1.61, SD = 1.22
Контрольный 980 Гц	M = -0.12, SD = 1.42	M = 0.4, SD = 1.47	M = -0.41, SD = 1.25	M = -1.69, SD = 1.41	M = -1.54, SD = 1.17	M = -1.81, SD = 1.28

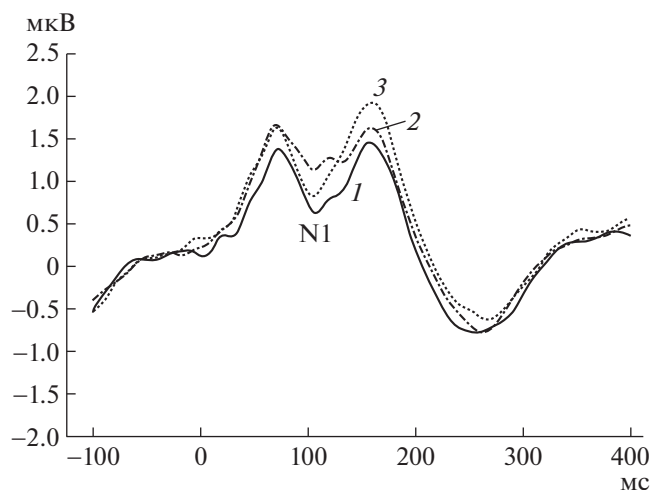


Рис. 4. Усредненный по группе ($n = 21$) вызванный потенциал (ВП) на стандартный стимул частотой 1000 Гц в отведении FCz до и после LTP-подобной стимуляции.

1 — до стимуляции; 2 — после стимуляции; 3 — при отсроченном тестировании.

амплитуды компонента N1, что, по мнению авторов, было связано с пластическими изменениями первичной и вторичной слуховой коры. В работе (Kompus, Westernhausen, 2018) авторы использовали подобную нашей одд-болл парадигму, где было выявлено увеличение MMN на девиант “стимулируемой” частоты после LTP-подобной стимуляции, тогда как на звуки тех частот, которые не использовались в стимуляции, MMN не изменилась. Этот эффект исследователи связали с изменением нисходящей репрезентации “стимулированного” тона, что позволяет “нисходящей обработке” легче обнаружить такой девиант, чем “нестимулированный” девиантный тон. В нашей работе изменений MMN не выявлено, что может быть связано с некоторыми методическими различиями в наших экспериментальных сериях.

Одним из объяснений различий амплитуды N1 между часто предъявляемым стандартным стимулом и редкими девиантами является эффект “специфичной к стимулу нейронной адаптации” (Stimulus-specific adaptation (SSA)). Этот эффект заключается в снижении ответов избирательных нейронов в слуховой коре при повторяющемся предъявлении стимулов и в уменьшении амплитуды компонента N1. Редкие девиантные звуки активируют нейроны, которые менее “адаптированы”, чем нейроны, которые стимулируются частыми стандартными звуками, и, таким образом, вызывают большую реакцию (Nelken 2014). Таким образом, одно, несколько спекулятивное, объяснение выявленному нами снижению выраженности N1 на “нестимулируемые” тоны, является адаптация к ним, возникающая вследствие

продолжительного тестирования, и нивелирование этого процесса адаптации к “простимулированному” тону с сохранением ответов на него на прежнем уровне посредством LTP-подобной стимуляции. Это предположение плохо объясняет снижение амплитуды N1 на второй девиант нестимулированной частоты, так как адаптация к редкому стимулу маловероятна.

Выявленные нами эффекты, наблюдаемые сразу после стимуляции, возможно, связаны с механизмом латерального торможения — ключевого свойства нейрональной сети. Слуховая кора имеет тонотопическую структуру (Pantev et al., 1995). Когда она получает афферентный вход от нижних уровней слуховой системы, возбуждающие нейроны с такими же характеристическими частотами активируются. Было высказано мнение, что латеральное торможение происходит при участии ингибирующих интернейронов в слуховой коре. В дополнение к возбуждающим путям эти тормозящие интернейроны, как предполагается, ингибируют латеральные нейроны, кодирующие звуки более высокой и более низкой частоты (Suga 1995). Например, в исследовании с использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ) было обнаружено снижение компонента N1m, возникающего вследствие такого латерального торможения (Stein et al., 2013). Показано, что, когда слуховая система обрабатывает белый шум, в котором определенный частотный диапазон был удален режекторным фильтром, нейроны, кодирующие частоты в частотном диапазоне использованного фильтра, не активируются и не вызывают торможения соседних нейронов. Нейроны, кодирующие крайние частоты вокруг области с режекторной фильтрацией, становятся более возбужденными и распространяют усиленное торможение на соседние нейроны, особенно те, которые кодируют частоты режекторной фильтрации. Следовательно, обработка следующего тона с частотой, соответствующей центру режекторного фильтра, снижается, что демонстрируется значительным снижением слуховой вызванной реакции N1m (Pantev et al., 2004; Stein et al., 2013).

В соответствии с вышеприведенными данными, LTP-звуковая стимуляция с определенными характеристиками интенсивности и частоты, вероятно, может вызывать латеральное торможение “соседних” частот, что в настоящем исследовании проявилось в уменьшении компонента N1 на стимулы отличающейся от стимуляции частоты.

В нашей работе впервые показано, что увеличение компонента N1 на “стимулируемый” стимул может наблюдаться спустя довольно продолжительное время после стимуляции (до двух-трех недель), тогда как выявленный эффект подавления амплитуды N1 “соседних” стимулов пропадает. В работе (Clapp et al., 2005) эффект увеличе-

ния компонента N1 сохранялся в течение часа после стимуляции, а повторного тестирования в последующие дни не проводилось. В работах на животных было показано, что эффекты ЛТР могут сохраняться несколько дней и даже месяцев (Abraham, 2003). Можно предположить, что при стимуляции с частотой 26 Гц происходит “наложение” ЛТР-подобного научения и механизмов “латерального торможения”. При этом действие “латерального торможения” краткосрочно, проявляется только непосредственно после воздействия, а эффекты ЛТР более долгосрочны, могут сохраняться в течение нескольких недель.

Вероятно, что пластичность слуховой коры, возникающая вследствие высокочастотного воздействия, зависит от многих факторов — условий стимуляции (продолжительности, частоты) и используемой в исследовании парадигмы. Наше исследование показало, что частота ЛТР-подобной звуковой стимуляции, вероятно, влияет на вызываемый эффект. В дальнейшем мы планируем проверить эту гипотезу, сопоставив эффекты стимуляции различной частоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование с использованием odd-болл парадигмы показало, что в результате ЛТР-подобной звуковой стимуляции, осуществляемой тоном 1020 Гц с модуляцией амплитуды с

частотой 26 Гц, происходит уменьшение амплитуды компонента N1 на стандартный и на один из девиантных стимулов, не использовавшихся в процессе стимуляции, при этом компонент N1 на “тон “стимулированной” частоты не изменился. Мы предположили, что этот эффект может быть связан с латеральным торможением нейронов, кодирующих тона близких частот. Выявленный эффект достаточно кратковременный и не регистрируется при повторном тестировании, прошедшем через 1–4 нед после ЛТР-стимуляции. Однако как раз во время повторного исследования амплитуда компонента N1 для “стимулированного” звукового тона оказалась увеличенной, что может свидетельствовать об отсроченном эффекте “потенциации” стимула. Полученные результаты проливают свет на долговременные и кратковременные эффекты звуковой стимуляции на обработку звукового сигнала.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 19-313-51039).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Effect of auditory LTP-like stimulation on the processing of sounds

A. B. Rebreikina^{a,b,#}, D. F. Kleeva^{a,c}, G. A. Soghoyan^{a,b,c}, and O. V. Sysoeva^{a,b}

^a *Sirius University of Science and Technology
354340 Sochi, Adler district, Olympic Ave., 1, Russian*

^b *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences
117485 Moscow, Butlerova str., 5A, Russian*

^c *University Higher school of Economics (HSE)
101000 Moscow, Myasnitskaya str., 20, Russian*

[#] *E-mail: anna.rebreikna@gmail.com*

Long-term potentiation is a persistent increase in synaptic strength following high-frequency electrical stimulation, a phenomenon initially studied in animals. Recent studies suggested that repeated sensory stimulation can elicit the effects similar to what is observed for electrical stimulation. Such LTP-like stimulation was used in few human studies, suggesting that it might result in an increase in differentiation of stimulated signals, as also reflected in an increase in the components of event-related potential (ERPs) such as N1 and MMN. Here we extend this line of research and examine long-term as well as short-term ERPs changes of LTP-like auditory stimulation (26 Hz) in adults. We used an odd-ball paradigm with standard (1000 Hz, 80%) and deviant signals (1020 Hz and 980 Hz, 10% each). This block was repeated 3 times, before LTP-like stimulation (targeted on 1020 Hz), immediately after the stimulation and 7–34 days after stimulation. Participants watched the silent movie. Unlike previous studies our main effect was related to the stimuli that was not used for the stimulation: N1 amplitude was decreased for the 1000 and 980 Hz stimuli. These changes refer to plastic rearrangements in the auditory cortex, which might be related to lateral inhibition. Observed effects had short-term patterns and did not preserve on the second visit after 7–34 days. However, N1 amplitude for 1020 Hz tone was increased on the second visit indicating some delayed potentiation effect for the stimulated auditory representation. Changes in MMN were not observed. Current results bridge work on the cellular level and the systemic level of the brain and provide a valid instrument for non-invasive examination of plasticity of auditory representation with potential implementation in pathophysiological conditions.

Key words: auditory evoked potentials (ERP), long-term potentiation (LTP), LTP-like stimulation, lateral inhibition, N1 component, mismatch negativity (MMN)

REFERENCES

- Abraham W.C., Williams J.M. Properties and mechanisms of LTP maintenance. *The Neuroscientist*. 2003. V. 9 (6). P. 463–474.
<https://doi.org/10.1177/1073858403259119>
- Beste C., Wascher E., Güntürkün O., Dinse H.R. Improvement and impairment of visually guided behavior through LTP-and LTD-like exposure-based visual learning. *Current Biology*. 2011. V. 21(10). P. 876–882.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.03.065>
- Çavuş I., Reinhart R.M., Roach B.J., Gueorguieva R., Teyler T.J., Clapp W.C., Mathalon D.H. Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2012. V. 71 (6). P. 512–520.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.013>
- Clapp W.C., Kirk I.J., Hamm J.P., Shepherd D., Teyler T.J. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *European Journal of Neuroscience*. 2005. V. 22 (5). P. 1135–1140.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04293.x>
- Clapp W.C., Eckert M.J., Teyler T.J., Abraham W.C. Rapid visual stimulation induces N-methyl-D-aspartate receptor-dependent sensory long-term potentiation in the rat cortex. *Neuroreport*. 2006. T. 17 (5). P. 511–515.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000209004.63352.10>
- Clapp W.C., Hamm J.P., Kirk I.J., Teyler T.J. Translating long-term potentiation from animals to humans: a novel method for noninvasive assessment of cortical plasticity. *Biological psychiatry*. 2012. V. 71 (6). P. 496–502.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.021>
- Clapp W.C., Muthukumaraswamy S.D., Hamm J.P., Teyler T.J., Kirk I.J. Long-term enhanced desynchronization of the alpha rhythm following tetanic stimulation of human visual cortex. *Neuroscience letters*. 2006. V. 398 (3). P. 220–223.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.081>
- Collingridge G.L., Bliss T.V.P. NMDA receptors-their role in long-term potentiation. *Trends in neurosciences*. 1987. V. 10 (7). P. 288–293.
[https://doi.org/10.1016/0166-2236\(87\)90175-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(87)90175-5)
- Cooke S.F., Bliss T.V.P. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006. V. 129 (7). P. 1659–1673.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- Cooke S.F., Bear M.F. Stimulus-selective response plasticity in the visual cortex: an assay for the assessment of pathophysiology and treatment of cognitive impairment associated with psychiatric disorders. *Biological psychiatry*. 2012. V. 71 (6). P. 487–495.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.006>
- Eggermont J.J. The role of sound in adult and developmental auditory cortical plasticity. *Ear and hearing*. 2008. V. 29 (6). P. 819–829.
<https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181853030>
- Frey U., Morris R.G.M. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*. 1997. V. 385 (6616). P. 533–536.
- Kirk I.J., McNair N.A., Hamm J.P., Clapp W.C., Mathalon D.H., Cavus I., Teyler T.J. Long-term potentiation (LTP) of human sensory-evoked potentials. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 2010. V. 1 (5). P. 766–773.
<https://doi.org/10.1002/wcs.62>
- Kompus K., Westerhausen R. Increased MMN amplitude following passive perceptual learning with LTP-like rapid stimulation. *Neuroscience letters*. 2018. V. 666. P. 28–31.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.035>
- Lei G., Zhao Z., Li Y., Yu L., Zhang X., Yan Y., Shen W. A method to induce human cortical long-term potentiation by acoustic stimulation. *Acta Oto-Laryngologica*. 2017. V. 137 (10). P. 1069–1076.
<https://doi.org/10.1080/00016489.2017.1332428>
- Lu W.Y., Man H.Y., Ju W., Trimble W.S., MacDonald J.F., Wang Y.T. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons. *Neuron*. 2001. V. 29 (1). P. 243–254.
- Malenka R.C., Nicoll R.A. Long-term potentiation – a decade of progress? *Science*. 1999. V. 285 (5435). P. 1870–1874.
<https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1870>
- May P.J.C., Tiitinen H. Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*. 2010. V. 47 (1). P. 66–122.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00856.x>
- McNair N.A., Clapp W.C., Hamm J.P., Teyler T.J., Corballis M.C., Kirk I.J. Spatial frequency-specific potentiation of human visual-evoked potentials. *Neuroreport*. 2006. V. 17 (7). P. 739–741.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000215775.53732.9f>
- Mears R.P., Spencer K.M. Electrophysiological assessment of auditory stimulus-specific plasticity in schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2012. V. 71 (6). P. 503–511.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.016>
- Moser E.I., KRobert K.A., Moser M.B., Morris R.G. Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science*. 1998. V. 281 (5385). P. 2038–2042.
<https://doi.org/10.1126/science.281.5385.2038>
- Näätänen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical neurophysiology*. 2007. V. 118 (12). P. 2544–2590.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Näätänen R., Paavilainen P., Alho K., Reinikainen K., Sams M. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neuroscience letters*. 1989. V. 98 (2). P. 217–221.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90513-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90513-2)
- Nabavi S., Fox R., Proulx C.D., Lin J.Y., Tsien R.Y., Malinow R. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*. 2014. V. 511 (7509). P. 348–352.
<https://doi.org/10.1038/nature13294>
- Nelken I. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the auditory system: experiments and models. *Biological cybernetics*. 2014. V. 108 (5). P. 655–663.
<https://doi.org/10.1007/s00422-014-0585-7>
- Novak G. P., Ritter W., Vaughan Jr. H. G., Wiznitzer M. L. Differentiation of negative event-related potentials in

- an auditory discrimination task. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1990. V. 75 (4). P. 255–275.
- Pakarinen S., Takegata R., Rinne T., Huotilainen M., Näätänen R. Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP). *Clinical Neurophysiology*. 2007. V. 118 (1). P. 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.001>
- Pantev C., Okamoto H., Ross B., Stoll W., Ciurlia-Guy E., Kakigi R., Kubo T. Lateral inhibition and habituation of the human auditory cortex. *European Journal of Neuroscience*. 2004. V. 19 (8). P. 2337–2344. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03296.x>
- Pantev C., Bertrand O., Eulitz C., Verkindt C., Hampson S., Schuierer G., Elbert T. Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1995. V. 94 (1). P. 26–40. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00209-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00209-4)
- Rauschecker J.P., Scott S.K. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature neuroscience*. 2009. V. 12 (6). P. 718–724. <https://doi.org/10.1038/nn.2331>
- Ross R.M., McNair N.A., Fairhall S.L., Clapp W.C., Hamm J.P., Teyler T.J., Kirk I.J. Induction of orientation-specific LTP-like changes in human visual evoked potentials by rapid sensory stimulation. *Brain research bulletin*. 2008. V. 76 (1–2). P. 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.01.021>
- Suga N. Sharpening of frequency tuning by inhibition in the central auditory system: tribute to Yasuji Katsuki. *Neuroscience research*. 1995. V. 21 (4). P. 287–299. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)00868-g](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)00868-g)
- Stein A., Engell A., Okamoto H., Wollbrink A., Lau P., Wunderlich R., Pantev C. Modulatory effects of spectral energy contrasts on lateral inhibition in the human auditory cortex: an MEG study. *PLoS One*. V. 8 (12). P. e80899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080899>
- Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Morris R.G. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2013. V. 369 (1633). P. 20130288. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0288>
- Teyler T.J., Hamm J.P., Clapp W.C., Johnson B.W., Corballis M.C., Kirk I.J. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *European Journal of Neuroscience*. 2005. V. 21 (7). P. 2045–2050. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04007.x>
- Tiitinen H., May P., Näätänen R. The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1997. V. 21 (5). P. 751–771.
- Todorovic A., Schoffelen J.M., van Ede F., Maris E., de Lange F.P. Temporal expectation and attention jointly modulate auditory oscillatory activity in the beta band. *PLoS One*. 2015. V. 10 (3). P. e0120288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120288>
- Zaehle T., Clapp W.C., Hamm J.P., Meyer M., Kirk I.J. Induction of LTP-like changes in human auditory cortex by rapid auditory stimulation: an fMRI study. *Restorative neurology and neuroscience*. 2007. V. 25 (3–4). P. 251–259.