

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»**

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД**

**по результатам подготовленной**

**научно-квалификационной работы (диссертации)**

**на тему:**

**«**Нейронные механизмы восстановления речи при хронической постинсультной афазии и воздействие на них с помощью ограничивающей речевой терапии и транскраниальной микрополяризации»

**ФИО Уланов Максим Александрович**

**Направление подготовки «37.06.01 Психологические науки»**

**Профиль (направленность) программы "Психофизиология"**

**Аспирантская школа по психологии**

Аспирант \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ФИО /

 *подпись*

Научный руководитель \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ФИО /

 *подпись*

Директор Аспирантской школы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/ФИО /

 *подпись*

**Москва, 2019 год**

**Оглавление**

Актуальность исследования.

Проблема исследования.

Состояние разработанности проблемы исследования.

Объект, предмет исследования.

Цель и задачи исследования.

Гипотезы исследования.

Теоретико-методологические основы и методы исследования.

Выборка и эмпирическая база исследования

Этапы организации исследования.

Интерпретация результатов и основные результаты исследования и положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов исследования (конференции, научные публикации)

Список использованной литературы

**Актуальность исследования**

Афазия - распространенное неврологическое расстройство, характерное для пациентов с цереброваскулярными патологиями, опухолями головного мозга и черепно-мозговыми травмами. Наиболее частой причиной афазии является острое нарушение мозгового кровообращения - инсульт. Около трети пациентов после инсульта в бассейне средней мозговой артерии сталкиваются с афазией (Ardilla, 2014). Это расстройство характеризуется различными нарушениями речевых функций. В зависимости от локализации поражения пациенты с афазией могут демонстрировать трудности в экспрессивной речи (порождении речи), импрессивной речи (понимании речи), а чаще всего и с тем и с другим аспектом речевой функции. Тяжесть речевых нарушений при афазии может варьировать, и что наиболее существенно, эти нарушения зачастую хронифицируются, что приводит к инвалидизации пациентов.

Для восстановления речевых функций при афазии разработано множество методов реабилитации (Brady, 2012). Все они в той или иной степени улучшают речь у пациентов, однако восстановительный эффект обычно ограничен и неустойчив. Улучшения речи зачастую сходят на нет спустя определенный период времени. В отдельных, наиболее тяжелых случаях, никаких существенных улучшений речевых функций достичь вообще невозможно. Таким образом, несмотря на все существующие реабилитационные мероприятия, афазия зачастую становится хроническим заболеванием.

Разработка эффективных методов реабилитации речи при афазии требует точных и подробных моделей структурно-функциональной организации речевых процессов в мозге в норме и при патологиях (особенно у пациентов с инсультом). Понимание нейронных механизмов нарушений речи при афазии поможет правильно подобрать лечение и оценить его эффективность. Однако в науке до сих пор нет исчерпывающего понимания того, как устроены речевые процессы даже у здоровых испытуемых. Доминирующие в настоящее время представления состоят в том, что порождение и понимание речи обеспечиваются на уровне мозга распределенными нейронными сетями. Эти сети включают хорошо известные” классические " речевые области (зоны Брока и Вернике), а также различные дополнительные области мозга, активирующиеся при решении конкретных речевых задач (Hicock, Poeppel, 2007).

Однако эти современные представления пока не складываются в целостную и непротиворечивую модель процессов порождения и восприятия речи, локализации и временной динамике мозговой активности, обеспечивающей эти процессы. Эти знания необходимы для правильного понимания нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе языковых нарушений, а также их коррекции при афазии.

Во многих исследованиях, посвященных восстановлению речи при постинсультной афазии, фигурирует т.н. механизм реорганизации (“remapping”) речевых нейросетей (Shah, 2013) после инсульта. Эти процессы реорганизации обеспечиваются так называемыми механизмами нейропластичности. Нейропластичность позволяет компенсировать нейрональные дисфункции за счет перестройки структурно-функциональных связей в мозге под влиянием различных факторов. На данный момент представления о механизмах нейропалстичности недостаточны, в основном из-за ограничений экспериментальных методов, в частности, пространственно-временного разрешения таких методов, как фМРТ. Следовательно, более точные данные о функционировании речи при афазии необходимы как для понимания механизмов языка и пластичности, так и для эффективной реабилитации и восстановления речи.

**Проблема исследования**

В работе Anglade et al, 2014 предпринята попытка выявить взаимосвязь между изменениями речевых паттернов активации у пациентов с афазией на разных ее стадиях и клинической динамикой, с учетом дополнительных факторов. В данном обзоре авторы высказывают предположение, что вовлечение правополушарной активности эффективно лишь в определенный период времени после левополушарного инсульта. Эффективность этого процесса также различна в зависимости от степени функциональной тяжести поражения. По этим параметрам: стадия восстановления и тяжесть поражения, авторы выделяют три категории пациентов с разными траекториями востановления.

Первая категория - пациенты с наилучшим исходом восстановления. Для них характерны незначительные поражения первичных речевых зоны (Брока и Вернике). Речевые нарушения у них ограничены. Активация правого полушария у этих пациентов невелика и наиболее значима в подострой фазе. В хронической стадии у этих пациентов наблюдаются паттерны речевой активации мозга, близкие к таковым у здоровых испытуемых: высокая активность в левом полушарии и незначительная или отсутствующая правополушарная активность. В клиническом смысле эти пациенты восстанавливаются почти полностью.

Ко второй категории относятся пациенты, рассматриваемые с клинической точки зрения как случаи неполного восстановления с умеренными нарушениями речевых функций. Для них характерны умеренные поражения первичных речевых центров. У этих пациентов наблюдается более сильная активация правого полушария, особенно в подострой стадии. В хронической стадии у этих пациентов наблюдается леволатеральный сдвиг пика речевой активации. Этот сдвиг связан ассоциируется с более успешным восстановлением речи. Авторы обзора предполагают, что в группе пациентов с умеренной афазией активация правополушарного языка может быть дисфункциональной и препятствовать полному клиническому восстановлению.

К третьей категории относятся случаи тяжелых поражений с полным разрушением первичных речевых зон и выраженными речевыми нарушениями. Это случаи с наименее благоприятным прогнозом: результаты клинической и поведенческой оценки показывают очень умеренное улучшение речи, значительно меньшее, чем в описанных выше группах. Во время восстановления как в подострой, так и в хронической фазах речевая активация правого полушария выражена особенно сильно, причем степень этой активации может быть связана с улучшением функционирования даже в хронической фазе. Иными словами, авторы предполагают, что наиболее тяжелые пациенты с афазией, вероятно, опираются на компенсаторные механизмы, связанные с активацией правого полушария (в отличие от умеренных пациентов).

Основной вывод, сделанный авторами обзора, заключается в том, что роли речевой активности левого и правого полушария в восстановлении речевых функций при постинсультной афазии зависят от функциональной тяжести исходного поражения. А именно, правополушарная активность носит компенсаторный характер в наиболее тяжелых случаях с обширными повреждениями левого полушария, в то время как в легких и умеренных случаях основная роль в восстановлении речевых функций принадлежит левому полушарию.

Эта модель хорошо соответствует представлениям о влиянии на восстановление таких общих факторов, как возраст, степень поражения, изначальная тяжесть афазии. Однако анализ этих факторов, проведенный в работе Lazar et al, 2008 показал даже их сочетание объясняло менее 30% дисперсии клинических исходов. Авторы приходят к выводу, что другие факторы, способствующие функциональному восстановлению инсульта, могут существовать, но они еще не определены.

Одним из возможных факторов, влияющих на восстановление при афазии, может быть фактор неспецифических нейросетей, таких как, например, "salience networks" (Mennon, Uddin 2010). Обзор Geranmayeh et al., 2014, который включает в себя исследования Brownsett et al., 2014, Saur et al., 2006, а также исследования Dosenbach et al., 2007 и Raboyeau et al., 2008, показал, что структуры, относящиеся к saleince network, участвуют в выполнении речевых задач. Интересно, что наибольшую корреляцию с показателями восстановления во всех этих исследованиях показала активация, пики которой локализовывались в одной и той же группе областей: дорсальной передней поясной коре, правая нижней лобной извилине и в правой передней островковой коре. Таким образом, активность неспецифических нейронных сетей мозга, участвующих в процессах общей активации, внимания и когнитивного контроля должны рассматриваться как один из факторов восстановления речи при постинсультной афазии.

 Исследования восстановления речи у пациентов с постинсультной афазией показывают совершенно разные закономерности реорганизации языковых сетей. Эти паттерны также оказывают совершенно разное влияние на восстановление языка. Сдвиг активации влево, по-видимому, является одним из основных процессов, предсказывающих восстановление речи при афазии после инсульта в левом полушарии. Возможность этого сдвига активации зависит от различных факторов, в том числе от стадии восстановления, вероятно, от степени повреждения первичных речевых центров (Брока и Вернике), и в основном от изначальной тяжести функциональных нарушений: сдвиг активации возможен скорее в легких и умеренных случаях, а не в тяжелых. Кроме того, отдельным фактором, влияющим на восстановлении речи, является активность неспецифических областей мозга, связанных с вниманием и исполнительским контролем, которые также вовлекаются в выполнение речевых зада и вероятно, играют роль альтернативного компенсаторного механизма при речевых нарушениях.

**Состояние разработанности проблемы исследования**

Для того, чтобы влиять на паттерны ответов головного мозга при выполнении речевых задач у пациентов с постинсультной афазией в последние годы все чаще используются методы неинвазивной мозговой стимуляции. Считается, что такие методы как транскраниальная магнитная стимуляция или транскраниальная микрополяризация (tDCS), меняют паттерны корковой активности, оказывая либо возбуждающее, либо тормозное воздействие (Shah, 2013). Эффекты неинвазивной стимуляции могут распространяться за пределы стимулируемой области, когда эта область является узлом в более крупной нейронной сети (например, является первичной речевой зоной, Брока или Вернике). Таким образом, эти методы стимуляции потенциально позволяют изменить функционирование целых мозговых сетей. В случае речевых областей это мишенями стимуляции выступают либо лобные и височный области левого полушария, либо гомотопные им области контралатерального полушария. Общая идея стимуляции заключается в том, что работа речевой нейронной сети после инсульта может быть изменена либо вследствие возбуждающего воздействия на частично сохранные речевые зоны в доминирующем полушарии, либо ингибирующей стимуляцией контралатеральных гомотопических речевых областей.

Хотя некоторые исследования с использованием микрополяризации у пациентов с постинсультной афазией демонстрируют результаты, свидетельствующие о потенциальной эффективности данного метода, различные недостатки и ограничения большинства исследований в этой области не позволяют сделать достоверный вывод о терапевтическом потенциале данной методики (Ulanov et al., 2018). Основная цель большинства исследований с использованием неинвазивной стимуляции - реорганизовать билатеральные речевые сети таким образом, чтобы восстановить левосторонний паттерн речевой активности. Результаты, полученные в этих исследованиях, показывают, что это возможно не полностью и не во всех случаях. Есть две возможные причины. Первая - это высокая индивидуальная вариабельность паттернов восстановления пациентов и факторов, способствующих восстановлению речи при афазии. Роли левого и правого полушарий в восстановлении речи, согласно модели, рассмотренной выше, могут отличаться в зависимости от места поражения, тяжести и стадии после инсульта. В связи с этим, при рассмотрении восстановительного эффекта микрополяризации, имеет смысл стратифицировать пациентов с афазией на различные группы в соответствии с перечисленными параметрами. Такая стратификация может быть полезна для точной оценки терапевтических эффектов, предположительно связанных с микрополяризацией. Вторая причина - базовое представление, согласно которому устойчивое изменение активности любой нейронной сети требует интенсивного использования ее ресурса для изменения поведенческой активности.

Последняя идея использовалась Эдвардом Таубом (Taub et al., 2014), который сформулировал оригинальную модель нейрореабилитации. С точки зрения этой модели, в качестве основного дефицита при афазии рассматривается выученная беспомощность при осуществлении речевых функций. Это предположение основано на данных наблюдений за поведением пациентов с инсультом, для которых речь становится очень трудоемкой деятельностью. Они компенсируют эту трудность активным использованием невербального общения и сокращением вербального общения (Croteau and Le Dorze, 2006). Аналогичный эффект выученной беспомощности ранее наблюдался (Taub, 1994) у пациентов с парализованными конечностями.

Для преодоления эффекта выученной беспомощности Фридеманом Пульвермюллером (Friedemann Pulvermueller, 2001,2005, 2008) была разработана специализированная интенсивная речевая терапия (Intensive language action therapy, ILAT). Эта терапия успешно применялась для восстановления двигательных функций пациентов. Основными принципами этой терапии являются ограничения средств коммуникации только вербальными средствами, а также интенсивная речевая тренировка.

Пациенты с афазией, проходящие этот вид реабилитации, помещаются в поведенческую игровую ситуацию, требующую активного использования вербальных коммуникативных навыков. В этой игре принимают участие 3 пациента и ведущие. Все они имеют в своем составе двойной набор карточек с изображениями различных объектов. Цель каждого участника состоит в том, чтобы описывать другим участникам предметы, изображенные на карточках. Участники сидят вокруг специально сконструированного стола с барьерами, мешающими им видеть карточки друг друга. Таким образом, чтобы собрать набор карт, пациенты должны вступать друг с другом в вербальную коммуникацию. Пациенты проходят интенсивный курс таких занятий в течение 10 дней подряд, каждый день по 2-3-часовой сессии (Pulvermüller, 2001).

С момента появления интенсивной речевая терапия ILAT (Pulvermueller, 2001), было проведено множество исследований, в которых оценивалась эффективность этой терапии при восстановлении речи после инсульта (Meinzer, 2012). Большинство исследований использовали стандартные шкалы клинической оценки (BDAE, WAB, AAT), которые показали положительное влияние интенсивной терапии на восстановление речи. Например, в исследовании (Pulvermueller, 2001) сравнивались результаты пациентов со средней и тяжелой степенью речевых дефектов до и после терапии ILAT и после стандартной терапии афазии. Результаты показали, что в группе, индуцированной ограничениями, наблюдались улучшения по 3 из 4 шкал Бостонского афазиологического теста. В группе стандартной терапии улучшения наблюдались только по 1 шкале. Однако для получения убедительных доказательств пластических изменений вследствие интенсивной речевой терапии и ее эффективности при лечении различных видов постинсультной афазии, необходимы дополнительные экспериментальные исследования. В частности, в литературе очень мало исследований, выполненных с использованием техник нейровизуализации, которые могли бы наглядно продемонстрировать реорганизацию речевых нейросетей, а также дать ответ на вопрос о влиянии различных функциональных систем, специфических и неспецифических, в восстановлении речевых функций.

Кроме того, представляет отдельный интерес, как теоретический, так и прикладной, сочетание интенсивной речевой терапии с неинвазивной мозговой стимуляцией. К сожалению, большинство исследований используют стандартную речевую терапию в сочетании с неинвазивной стимуляцией головного мозга (Kakuda et al., 2010; Abo et al., 2012; Thiel et al., 2013; Seniow и et al., 2013 ). Однако по крайней мере в одном исследование, Martin et al, 2014, неинвазивная стимуляция сочеталась с интенсивной терапией ILAT. Хотя выборка в данном исследовании была небольшой, авторы провели детальный комплексный анализ динамики пациентов до, после и во время терапии. В частности, они подчеркивают важность оценки таких факторов, как место поражения и тяжесть афазии. Как отмечалось выше, определение факторов, объясняющих индивидуальную вариативность в восстановлении речи у пациентов с афазией, может иметь решающее значение для выбора наиболее подходящего протокола лечения для каждого отдельного пациента, включая индивидуально подобранные параметры протокола стимуляции, а также параметры языковой терапии.

Таким образом, данные о функционировании языковых нейронных сетей при постинсультной афазии ограничены и противоречивы. В различных исследованиях приводятся данные о различном влиянии активности речевых сетей правого и левого полушарий на восстановление после инсульта. Латеральный сдвиг активации от правого полушария к левому в большинстве случаев ассоциируется с большей вероятностью восстановления, однако это не всегда так. Возможно, играют роль индивидуальные различия, влияющие на процесс восстановления, помимо общих факторов стадии восстановления и тяжести поражения. Кроме того, некоторые исследования показывают значительную роль неспецифических функциональных систем в восстановлении речи при афазии, системами, связанными с общими процессами внимания и когнитивного контроля. Для решения этих проблем необходимо исследовать нейронные механизмы восстановления речи при постинсультной афазии. В частности, важно определить, какие исходные особенности нейронных языковых сетей (общие и индивидуальные) связаны с улучшением речевых функций после реабилитации. В настоящее время механизмы пластичности считаются основным драйвером восстановления речи при лечении афазии. Предполагается, что неинвазивная стимуляция влияет на эти пластические процессы, способствуя восстановлению речи в ходе реабилитации. Однако результаты применения методов неинвазивной стимуляции для лечения афазии весьма противоречивы. Необходимо понять, как реорганизуются речевые нейронные сети в ходе реабилитации, как поведенческой, так и использующей неинвазивную стимуляцию, установить, что определяет динамику этой реорганизации и как эта динамика связана с клиническими и поведенческими улучшениями

**Объект, предмет исследования.**

В рамках данного исследования изучаются нарушения речевых функции при хронической постинсультной афазии вследствие единичного левополушарного инсульта с поражением преимущественно передних отделов левого полушария.

Предметом нашего исследования являются нейрональные механизмы восстановления речи при данных формах афазии, на которые влияет интенсивная речевая терапия в сочетании с микрополяризацией речевых зон мозга.

**Цель и задачи исследования.**

Мы ставили следующие задачи, которые должны быть решены в рамках настоящего исследования:

1. Исследовать реорганизацию речевых нейросетей при реабилитации речи у пациентов с хронической постинсультной афазией. В частности, определить восстановительный потенциал левого полушария

2. Изучить возможность индуцировать функциональные ресурсы левого полушария с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга.

3. Изучить реабилитационный потенциал терапии, сочетающей неинвазивную мозговую стимуляцию (микрополяризацию) стимуляции с интенсивной речевой терапией.

4. Изучить роль неспецифических нейронных сетей, в восстановлении речевых функций при реабилитации постинсультной афазии.

**Гипотеза(ы) исследования.**

Основываясь на вышеизложенном, мы видвинули следующие гипотезы:

1. Сочетание речевой терапии с микрополяризацией головного мозга усиливает эффект речевой терапии при постинсультной афазии
2. Индивидуальная степень вовлеченности левополушарных нейросетей в речевые процессы определяет успешность восстановления речи в ходе речевой терапии
3. Успешность восстановления речи в ходе терапии также определяется состоянием неспецифических нейросетей, вовлеченных в речевые процессы.

**Теоретико-методологические основы и методы исследования.**

Согласно общепринятым моделям, быстрый поиск и извлечение подходящего слова из памяти обусловлены наличием в ней сети устойчивых семантических ассоциаций, связанных с этим словом. Эти ассоциации формируются благодаря частым совпадениям соответствующих слов и понятий в повседневном опыте (Ferrer i Cancho and Solé, 2001).

Ассоциативные связи могут быть различными по силе в зависимости от семантического сходства, частоты встречаемости в речи. Подавляющее большинство исследований экспрессивной речи в норме и патологии основывается на том, что прочная ассоциативная связь позволяет быстро, автоматически, извлекать из памяти подходящие слова (например, Badre and Wagner, 2002). Автоматический характер извлечения слов из памяти означает, что активация репрезентации стимула благодаря наличию прочных ассоциативных связей влечет за собой активацию репрезентации соответствующей ассоциации, причем происходит это без дополнительных усилий или временной задержки.

Доказательство влияния силы семантической ассоциации на подбор ответа в задании на генерацию глагола было получено с помощью метода магнитоэнцефалографии (МЭГ) ранее в работе Butorina et al., 2017. В этом исследовании перед группой неврологически здоровых испытуемых ставилась задача: в ответ на предъявляемый зрительно стимул-существительное подобрать и произнести вслух один глагол, отвечающий на вопрос: "Что делает это существительное?". Причем задание предполагало два условия: в одном условии у предъявляемых существительных была одна сильная глагольная ассоциация (т.е., подбор подходящего существительного осуществлялся большинством испытуемых автоматически, например, "солнце"-"светит"). В другом условии наоборот, у существительного не было одной сильной ассоциативной связи с глаголом, могло быть несколько связей и все они были слабыми (например, остров - "появляется", "виднеется").

Результаты анализа магнитоэнцефалографических данных показали, что сила ассоциации между существительным и глаголом влияет на нейрональную обработку существительного уже на ранних ее стадиях - через 250-400 мс после начала стимула, что соответствует временному окну семантического компонента N400. Таким образом, поиск нужного глагола - это процесс, который накладывается на обработку существительного, т.е. начинается до завершения этой обработки. И следовательно, поиск подходящего глагола в ответ на предъявление существительного является частью процесса семантической обработки этого существительного. Эта семантическая обработка вовлекает также области нижней лобной доли левого полушария, составляющие так называемый вентролатеральный комплекс префронтальной коры, которые, наряду с височным полюсом левого полушария, участвуют в извлечении семантической информации. И наконец, главное, что ответ этой области модулировался сложностью задания, а именно: если существительное имело одну сильную глагольную ассоциацию, т.е. вызывало более быстрый и легкий ответ в виде подходящего глагола, то ответ вентролатеральной префронтальной коры был сильнее, чем в случае существительного со слабо ассоциированным глаголом.

Таким образом, данная экспериментальная парадигма позволяет получить на МЭГ данные о нейрональной активности, служащие наглядным показателем автоматического или наоборот, деавтоматизированного характера извлечения подходящего слова (глагола) из памяти. Эти данные могут быть важным клиническим маркером, отражающим состояние экспрессивной речи у пациентов с нарушениями ее порождения, например, у пациентов с афазией вследствие поражения лобных областей коры левого полушария.

Таким образом, основываясь на результатах предыдущих исследований, мы разработали экспериментальную парадигму для оценки процессов извлечения глагольных ассоциаций из семантической памяти в ответ на предъявления стимула-существительного. Парадигма включает в себя два условия: первое условие предполагает, что извлечение подходящего глагола из памяти будет автоматизировано, т.е. не требовать от испытуемого большой когнитивной нагрузки, другое условие - наоборот, предполагает, что извлечение подходящего глагола будет деавтоматизированным процессом с существенной когнитивной нагрузкой. Для каждого условия были отобраны два набора существительных. Каждый набор включает в себя сто тридцать существительных, из которых шестьдесят пять существительных образуют сильную ассоциативную связь с одним глаголом, а остальные шестьдесят пять существительных - без однозначной ассоциации с глаголом. Эти существительные были отобраны по результатам отдельного нормировочного исследования.

Для нормировочного исследования были взяты четыреста девять существительных из частотного словаря современного русского языка (Ляшевская, Шаров, 2009). При отборе учитывались параметры конкретности существительного, частоты его встречаемости (ipm), а также его длины (от 4 до 10 букв). Отдельная группа из сорока русскоговорящих испытуемых дали ответы на каждое из этих существительных (порядок предъявления произвольный) Задание требовало ответа на вопрос: "что делает это существительное?" с помощью глагола в флективной форме, так, чтобы семантически получилось верное простое предложение (например, "солнце-светит "). На основе ответов, данных испытуемыми, были выбраны те существительные, которые ассоциировались у испытуемых преимущественно с одним и тем же глаголом, и те, у которых много слабых глагольных ассоциаций. Была подсчитана мера, отражающая силу ассоциации. В качестве меры была выбрана доля испытуемых, которые подбирали один и тот же глагол для конкретного существительного (см. Martin and Cheng, 2006). Если большинство испытуемых (от 58% до 90%) отвечали одним и тем же глаголом на предъявляемое существительное, то полагалось, что это существительное обладает одной преобладающей ассоциацией, т.е. имеет сильную глагольную ассоциацию (например, “соловей—поет/соловей—поет”). Если же менее 23% испытуемых нормировочного исследования выбирали один и тот же глагол, то существительное относилось к группе слабых глагольных ассоциаций (например, “бумага—мнется, горит, рвется/бумага—мнется, горит, рвет”). В результате для исследования генерации глаголов у пациентов были составлены два различных набора слов из 130 существительных, по 65 существительных с сильной и 65 существительных со слабой глагольной ассоциацией в каждом. Благодаря наличию двух независимых наборов слов пробу на генерацию глаголов можно проводить дважды для одной и той же группы испытуемых, при этом сведя к минимуму эффект повторного предъявления. Таким образом можно, например, оценивать динамику процессов экспрессивной речи, связанных с извлечением глагольной семантики, у пациентов до и после курса речевой реабилитации.

Для оценки другой стороны речи - импрессивной, то есть, понимания речевой информации а также нарушений этого понимания, в нашем исследовании используется другая проба - проба на негативность рассогласования. Негативность рассогласования - это вызванный ответ мозга, на редкие стимулы (девианты), предъявляемые в случайном порядке в последовательности частых (стандартных) стимулов (Naatanen, Alho, 1995). Этот ответ возникает примерно через 100-250 мс после начала подачи стимула, пик активации наблюдается над лобно-височными областями (Naatanen et al. 2007). Во множестве работ показано, что разностная волна негативности рассогласования (разница между вызванными ответами на стандартные и девиантные стимулы) усиливается для осмысленных слов по сравнению с бессмысленными псевдословами (Shtyrov, Pulvermuller 2002).

Самые ранние стадии лексической обработки происходят автоматически, и ихнейрофизиологические корреляты могут быть измерены даже при отсутствии внимания, направленного на речевые стимулы (Garagnani et al. 2009; McGregor et al. 2012;). В нашем исследовании мы использовали парадигму негативности рассогласования, в которой ответы испытуемых фиксировались с помощью МЭГ. Два блока стимулов предъявлялись для пассивного прослушивания. Стимулами-девиантами являлись глаголы, обозначающие действия, совершаемые человеком: “бросай” и “глотай”, девиантами являлись пседослова “брасым” и “глатым. Каждый из блоков включал 607 стимулов (80% стандартов, 20% девиантов), стимулы предъявлялись в псевдослучайном порядке. Стимулы совпадали по длине (452 мс), основной частоте и громкости и другим основным акустическим характеристиками. Точка дизамбигуации между псевдословом и глаголом соответствовала моменту времени 261 мс после начала стимула.

В качестве инструмента клинической оценки речевых процессов использовался Русский афазиологический (РАТ). Тест РАТ представляет собой инструмент для оценки речи, разработанный Лабораторией нейролингвистики ВШэ. Тест направлен на комплексную оценку всех аспектов речи пациентов с афазией и состоит из субтестов: повторение псевдослов, повторение слов, порождение существительных, порождение глаголов, порождение синтаксиса, повторение предложений, порождение дискурса восприятие псевдослов, лексическое решение, понимание существительных, понимание глаголов, понимание синтаксиса, понимание дискурса. Каждый субтест представляет собой серию проб, за выполнение пробы (перечислить, какие) выставляется оценка “1”, если проба выполнена, “0”, если проба не выполнена или выполнена с ошибками. Далее подсчитываются баллы по отдельным пробам и общий балл по всему тесту.

**Выборка и эмпирическая база исследования**

Набор пациентов производился на базе Центра патологии речи и нейрореабилитации. Критериями отбора пациентов являлись: единичный инсульт в левом полушарии, преимущественно в лобных областях, повлекший за собой хроническую афазию моторного типа с речевым дефицитом средней или легкой степени выраженности.

В итоге была собрана выборка, в которой всем критериям соответствовали 17 пациентов, 13 мужчин и 4 женщины, в возрасте от 45 до 68 лет с инсультом давностью от 3 месяцев до 6 лет.

Обследование пациентов с помощью речевых тестов проводилось сотрудниками Центра патологии речи и Лаборатории нейролингвистики.

Поведенческое и функциональное исследование проводилось на базе Центра нейрокогнитивных исследований "МЭГ-Центр" МГППУ.

**Этапы организации исследования**

Каждый из пациентов участвовал в реабилитационном курсе на базе Центра патологии речи. В рамках курса пациенты проходили серию из 10 занятий по методике интенсивной речевой терапии в сочетании с микрополяризацией речевых зон мозга. Микрополяризация осуществлялась двойным слепым методом, каждый из пациентов был отнесен к группе либо плацебо-стимуляции, либо анодной стимуляции. Анодная стимуляция производилась над областью нижнелобной извилины, определяемой по системе 10-20, с силой тока 1,5 миллиампер в течение 20 минут в начале каждого занятия. В ходе интенсивной речевой терапии пациентам давалось задание описывать друг другу предметы, изображенные на карточках, строя описания вокруг того как эти предметы используются, какие действия совершают.

Оценка эффекта терапии проводилась с помощью речевого тестирования (РАТ), поведенческих проб (генерация глаголов) и функциональной оценки - магнитоэнцефалографии (проба на негативность рассогласования).

**Основные результаты исследования и положения, выносимые на защиту.**

Клинические улучшения после терапии по сравнению с показателями речи до терапии улучшились в группе пациентов по суммарным баллам Русского афазиологического теста. Общий балл, включающий в себя показатели всех субтестов, значимо (Z= 2.45, p <0.01) вырос после терапии по сравнению с измерением до терапии. Сравнение суммарного баллов по субтестам на порождение речи также показал значимое улучшение между двумя измерениями (до и после терапии: Z= 2.57, p <0.01). Однако для суммарных баллов субтестов на понимание речи различий между измерениями до и после терапии не было выявлено (Z= 1.44, p =0.1).

Что касается эффекта стимуляции, дисперсионный анализ не показал значимого эффекта анодной стимуляции (F=0,1 p=0,7), однако показал значимый эффект повторных измерений (F=5,4, p<0,04)

Сравнение результатов выполнения пробы на генерацию глаголов в группе пациентов до и после терапии показало, что общее количество данных пациентами верных ответов в этой пробе увеличилось после терапии: Z= 2,21, p < 0,03 ( для обоих условий задания и обоих типов стимуляции в совокупности). Время ответа в задаче генерации глаголов не изменилось после терапии, если анализировать все условия вместе (Z= 1,29, p < 0,2),

При рассмотрении условий генерации по отдельности было получено, что при условии сильной ассоциации между существительным и глаголом эффект количества правильных ответов в задании статистически не значим (Z= 0,5, p = 0,6), однако он значим при условии слабой ассоциации глагола и существительного (Z= 2,01, p < 0,04). Аналогичная картина наблюдается при рассмотрении эффектов времени реакции: эффект значим при условии сильной ассоциации (Z= 1,2, p <0,05) и не значим при условии слабой ассоциации (Z= 0,67, p= 0,6).

Что касается эффекта стимуляции, дисперсионный анализ не показал значимого эффекта анодной стимуляции ни в одном из условий генерации глагола. Удалось обнаружить лишь эффект повторных измерений в условии генерации со слабой ассоциацией глагола с существительным для количества верных ответов (F=6.9, p<0,02) и для времени реакции (F=5.04, p<0.04). С учетом того, что в первом и во втором измерении использовались разные стимулы, это может говорить в пользу эффекта интенсивной речевой терапии, но не об эффекте анодной стимуляции.

Вызванный ответ негативности рассогласования был подсчитан для группы пациентов до и после терапии.

Сравнение максимумов амплитуд сигнала негативности рассогласования до и после терапии не показало различий ни в левом, ни в правом полушарии. Однако при сравнении латентного периода вызванного ответа были обнаружены значимые (p<0,01) различия, свидетельствующие о сокращении времени вызванного ответа исключительно в левом полушарии. Влияния эффекта стимуляции на эти показатели не выявлено.

**Интерпретации результатов**.

 Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что интенсивная речевая терапия улучшает показатели речи: экспрессивной речи - на поведенческом уровне, импрессивной - на нейрональном уровне. Анодная стимуляция не влияет на эти эффекты. Поскольку поведенческие эффекты оказались неоднородны, связаны со сложным условием генерации, можно предположить, что на улучшения экспрессивной речи влияют неспецифические системы мозга связанные с вниманием и когнитивным контролем.

Отсюда следующие положения, которые, после дополнительного набора данных и анализа, планируется выносить на защиту:

* У пациентов с хронической постинсультной афазией вследствие поражения левого полушария и нарушениями преимущественно экспрессивной речи восстановление речевых функций происходит за счет неспецифических факторов в ходе интенсивной речевой тренировки
* Анодная стимуляция нижнелобных областей левого полушария у данной группы пациентов не влияет на восстановление речевых функций (как понимания, так и порождения речи)

**Апробация результатов исследования**

Теоретические основы исследуемой в рамках данного проекта представлены в следующих публикациях:

* Ulanov, M., Stroganova, T., & Shtyrov, Y. (2018). Language Rehabilitation in Chronic Post-Stroke Aphasia: a Neuroscientific Perspective. *Psychology*, *15*(2), 232-245.
* Ulanov, M. A., Shtyrov, Y. Y., & Stroganova, T. A. (2018). TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION AS A TOOL TO INDUCE LANGUAGE RECOVERY IN PATIENTS WITH POST-STROKE APHASIA. ZHURNAL VYSSHEI NERVNOI DEYATELNOSTI IMENI IP PAVLOVA, 68(6), 703-718.

Текущие результаты данного исследовательского проекта были представлены на следующих конференциях:

* MMN2018: 8th Mismatch Negativity conference “MMN from basic science to clinical applications”,June 12-15, 2018
* *Воркшоп "Нейробиология языка и речи" (*Workshop «Neurobiology of Speech and Language»*), Санкт-Петербург, 28-29 сентября 2018*
* Третий международный научный семинар «Нейробиология языка и речи» (3rd workshop "Neurobiology of Speech and Language") *1-5 июня 2019*
* *20th international conference "Architechture and mechanisms of language processing", Moscow, 6-8th September, 2019*

 **Список использованной литературы.**

Abo, M., Kakuda, W., Watanabe, M., Morooka, A., Kawakami, K., and Senoo, A. (2012). Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia. *Eur. Neurol*. 68, 199–208. doi: 10.1159/000338773

Anglade, C., Thiel, A., and Ansaldo, A. I. (2014). The complementary role of the cerebral

hemispheres in recovery from aphasia after stroke: a critical review of literature. *Brain Injury* 28,

138–145. doi: 10.3109/02699052.2013.859734

Ardilla, A. (2014). Aphasia Handbook. Miami, FL: Florida International University

Badre, D., & Wagner, A. D. (2002). Semantic retrieval, mnemonic control, and prefrontal cortex. Behavioral and cognitive neuroscience reviews, 1(3), 206-218.

Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P. Speech and language therapy for aphasia following

stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD000425. DOI:

10.1002/14651858.CD000425.pub3

Brownsett SLE, Warren JE, Geranmayeh F, Woodhead Z, Leech R, Wise RJS. Cognitive control and its impact on recovery from aphasic stroke. Brain. 2014;137:242–254.

Butorina, A. V., Pavlova, A. A., Nikolaeva, A. Y., Prokofyev, A. O., Bondarev, D. P., & Stroganova, T. A. (2017). Simultaneous processing of noun cue and to-be-produced verb in verb generation task: Electromagnetic evidence. Frontiers in human neuroscience, 11, 279.

Cancho, R. F. I., & Solé, R. V. (2001). The small world of human language. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 268(1482), 2261-2265.

Cheng, V. Y., Martin, L. J., Elliott, E. M., Kim, J. H., Mount, H. T., Taverna, F. A., Wafford, K. A. (2006). α5GABAA receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. Journal of Neuroscience, 26(14), 3713-3720.

Croteau,C.,andLeDorze,G.(2006).Overprotection,“speaking for,”and conversational participation: a study of couples with aphasia. Aphasiology 20, 327–336. doi: 10.1080/02687030500475051

Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 11073–8.

Garagnani, M., Shtyrov, Y. Y., & Pulvermuller, F. (2009). Effects of attention on what is known and what is not: MEG evidence for functionally discrete memory circuits. Frontiers in human neuroscience, 3, 10.

Hickok , G., & Poeppel , D. ( 2007 ) . Opinion — The cortical organization of speech processing . Nature Reviews Neuroscience , 8 , 393 – 402 .

Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, Krakauer JW, Marshall RS. Variability in language recovery after first-time stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79:530–534

MacGregor, L. J., Pulvermüller, F., Van Casteren, M., & Shtyrov, Y. (2012). Ultra-rapid access to words in the brain. Nature Communications, 3, 711.

Meinzer M, Rodriguez AD, Gonzalez Rothi LJ. First decade of research on constrained-induced treatment approaches for aphasia rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 2012; 93(1 Suppl):S35–S45.

Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. Brain Struct Funct. 2010;214(5-6):655–667.

*Näätänen, R., & Alho, K. (1995). Mismatch negativity-a unique measure of sensory processing in audition. International Journal of Neuroscience, 80(1-4), 317-337.*

*Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. Clinical neurophysiology, 118(12), 2544-2590.*

Pulvermüller, F., & Berthier, M. L. (2008). Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*, *22*(6), 563-599.

Pulvermuller,F.,Hauk,O.,Zohsel,K.,Neininger,B.,andMohr,B.(2005).Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. Neuroimage 28, 481–489. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.06.038

Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, et al. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. Stroke. 2001;32:1621–26.

Raboyeau G, De Boissezon X, Marie N, Balduyck S, Puel M, Bezy C, et al. Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment? Neurology 2008; 70: 290–8.

Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, Weiller C. Dynamics of language reorganization after stroke. Brain. 2006;129:1371–1384

Shtyrov, Y., & Pulvermüller, F. (2002). Memory traces for inflectional affixes as shown by mismatch negativity. European Journal of Neuroscience, 15(6), 1085-1091.

Seniów, J., Waldowski, K., Leøeniak, M., Iwañski, S., Czepiel, W., and Członkowska, A. (2013). Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 20, 250–261. doi: 10.1310/tsr2003-250

Shah, P. P., Szaflarski, J. P., Allendorfer, J., and Hamilton, R. H. (2013). Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation. *Front. Hum. Neurosci*. 7:888. doi: 10.3389/fnhum.2013.00888

Taub,E.,Crago,J.,Burgio,L.,Groomes,T.,Cook,E.W.,DeLuca,S.,etal.(1994). An operant approach to overcoming learned nonuse after CNS damage in monkeys and man: the role of shaping. J. Exp .Anal .Behav. 61, 281–293.doi: 10.1901/jeab.1994.61-281

Taub E, Uswatte G, Mark VW. The functional significance of cortical reorganization and the parallel development of CI therapy. Front Hum Neurosci. 2014; 8: 396.

Ulanov, M., Stroganova, T., & Shtyrov, Y. (2018). Language Rehabilitation in Chronic Post-Stroke Aphasia: a Neuroscientific Perspective. *Psychology*, *15*(2), 232-245.

Ulanov, M. A., Shtyrov, Y. Y., & Stroganova, T. A. (2018). TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION AS A TOOL TO INDUCE LANGUAGE RECOVERY IN PATIENTS WITH POST-STROKE APHASIA. ZHURNAL VYSSHEI NERVNOI DEYATELNOSTI IMENI IP PAVLOVA, 68(6), 703-718.

Ляшевская, О. Н., & Шаров, С. А. (2009). Частотный словарь современного русского языка: на материалах Национального корпуса русского языка. Азбуковник.