

На правах рукописи

АКИМОВ
Александр Григорьевич

**АНАЛИЗ СЛОЖНЫХ КОММУНИКАЦИОННЫХ СИГНАЛОВ
НЕЙРОНАМИ СЛУХОВОГО ЦЕНТРА СРЕДНЕГО МОЗГА
ДОМОВОЙ МЫШИ**

03.03.01 - физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук

Научный руководитель: **Князев Александр Николаевич**
канд. биол. наук, доцент

Научный консультант: **Егорова Марина Александровна**
канд. биол. наук, доцент

Официальные оппоненты: **Александров Александр Алексеевич**
доктор биологических наук, профессор
Санкт-Петербургского государственного
университета

Камардин Николай Николаевич
доктор биологических наук, ведущий научный
сотрудник Федерального государственного
бюджетного учреждения Санкт-
Петербургского научно-исследовательского
центра экологической безопасности
Российской академии наук

Ведущая организация: ОАО «Акустический институт
имени академика Н.Н. Андреева»

Защита состоится «11» ноября 2014 г. в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.127.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук по адресу: 194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИЭФБ РАН (Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44), с авторефератом – на сайте ВАК РФ, с авторефератом и диссертацией – на сайте ИЭФБ РАН: <http://www.iephb.ru>

Автореферат разослан « » 2014 года

Учёный секретарь Диссертационного совета,
доктор биологических наук

Р.Г. Парнова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Важнейшая функция слуховой системы заключается в обработке коммуникационных акустических сигналов. Многочисленными исследованиями акустического поведения различных животных – от насекомых до амфибий, птиц и млекопитающих – было показано, что в спектральных паттернах их биоакустических сигналов закодирована информация, необходимая для формирования ответной поведенческой реакции реципиента (Фельдкеллер, Цвикер, 1965; Бибииков, 1987; Вартанян, Егорова, 2007; Scharf, 1970; Dooling, 1980; Ehret, 1995). Однако не ясно, каким образом осуществляется анализ коммуникационных сигналов в слуховых центрах мозга, на основе каких принципов слуховая система выделяет их среди многообразия сложных звуков, существует ли и в чём проявляется специализация нейронов, участвующих в этом анализе.

Исследования нейронных механизмов анализа видоспецифических акустических сигналов проводились преимущественно в слуховых центрах переднего мозга акустически специализированных объектов – летучих мышей (Suga, 1988; Wang et al., 1995; Ohlemiller et al., 1996). В то же время, обширные восходящие, нисходящие и комиссуральные связи нейронов слухового центра среднего мозга - задних холмов, структурная упорядоченность их центрального ядра, сосредоточение информации о различных признаках звуковых сигналов, высокая вариабельность параметров импульсной активности нейронов позволяют предполагать существование в этой структуре необходимых предпосылок для кодирования коммуникационных сигналов (Portfors, Sinex, 2005). Однако, известно только несколько работ, сосредоточенных на исследовании нейрофизиологических механизмов анализа коммуникационных сигналов на уровне слуховых нейронов среднего мозга (Klug et al., 2002; Portfors, Sinex, 2005; Klug et al., 2006). В них показана избирательность реакций нейронов центрального ядра заднего холма летучих мышей на видоспецифические акустические сигналы. Лишь в самое последнее время в литературе появились данные об особенностях анализа коммуникационных сигналов слуховыми нейронами среднего мозга домашних мышей (Holmstrom et al., 2010).

Поиск механизмов анализа видоспецифических сигналов привел к предположению о фундаментальной роли критических полос слуха в центральной обработке и опознании таких звуков (Ehret, 1988; 1992). Слуховые критические полосы, как феномен, описывающий механизмы частотного анализа, были обнаружены и исследованы в психофизических экспериментах на человеке (Fletcher, 1940; Фельдкеллер, Цвикер, 1965; Scharf, 1970; Scharf, Meiselman, 1977; Moore, 1982) и в поведенческих экспериментах на животных (Pickels, 1975; Ehret, 1976; 1995; Nienhuys, Clark, 1979; Dooling, 1980, Kittel et. al., 2002). Поэтому единичные работы, описывающие участие

механизма критической полосовой фильтрации в опознании коммуникационных сигналов, также были выполнены с применением поведенческих методик (Ehret, Naak, 1982; Ehret, 1988). Электрофизиологическими методами роль критических полос в обработке коммуникационных сигналов не изучалась.

Предпосылки для проведения такого исследования появились лишь в последнее время в результате поиска нейронального субстрата психофизических критических полос в слуховых центрах мозга, а также изучения основных принципов их нейронной организации. При этом было показано, что свойства критических полос кодируются в сети нейронов среднего мозга мыши (центрального ядра задних холмов) (Вартанян и др., 1999, 2000; Егорова и др., 2002a; Egorova et al., 2006; 2007; Egorova, Ehret, 2008). Сопоставление характеристик критических полос нейронов с параметрами их возбуждательных и тормозных рецептивных полей позволило обосновать предположение о том, что на уровне слухового центра среднего мозга основным механизмом регуляции ширины критических полос является торможение, ответственное за формирование боковых тормозных зон нейронов (Егорова и др., 2002a; Egorova et al., 2006; Egorova, Ehret, 2008). По результатам анализа структурно-функциональной упорядоченности нейронов центрального ядра, их возбуждательных и тормозных входов, форм частотных рецептивных полей и временных характеристик ответов была предложена модель кодирования параметров критических полос слуховыми нейронами среднего мозга и высказано предположение об универсальности механизма критических полос в обработке различных параметров акустических стимулов (Егорова, Ehret, 2008).

Знание структурной организации и частотно-временных свойств основных клеточных элементов слухового центра среднего мозга наряду с полученными данными о нейронных механизмах частотного анализа позволили нам начать исследование принципов кодирования коммуникационных сигналов слуховыми нейронами среднего мозга.

Крик дискомфорта раннего онтогенеза мыши - «wriggling call» является сложным коммуникационным сигналом, обеспечивающим голосовой контакт детёныша со своей матерью. Отличительная особенность крика – его низкочастотный диапазон (основная энергия сосредоточена в диапазоне частот 2 - 10 кГц и не превышает 20 кГц) и выраженная гармоническая структура (Naack et al., 1983). Крик образован тремя основными равномогностными гармониками, сосредоточенными в области 5; 10 и 15 кГц, попадающими в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши (Егорова и др., 2002; Ehret, 1992; Egorova, Ehret, 2008). Гармоническая структура крика и его биологическая значимость определили наш выбор этого сигнала в качестве модели для изучения нейрофизиологических механизмов обработки сложных коммуникационных сигналов в слуховой системе мыши.

Цель работы - изучение обработки сложных коммуникационных сигналов нейронами слухового центра среднего мозга на примере крика дискомфорта мышат и его моделей.

Основные задачи исследования:

1. Изучить акустическую структуру крика дискомфорта раннего онтогенеза домовой мыши, как модели коммуникационного сигнала.
2. Исследовать нейрональное представительство крика дискомфорта раннего онтогенеза домовой мыши на уровне слухового центра среднего мозга. Проанализировать импульсную активность нейронов по перистимульным гистограммам и количеству импульсов в их ответах на крик дискомфорта и его модели.
3. Исследовать избирательность нейронов центрального ядра заднего холма к крику дискомфорта и оценить участие механизма критических полос в ее формировании.
4. Картировать частотные рецептивные поля нейронов, реагирующих на крик дискомфорта в центральном ядре заднего холма среднего мозга.
5. Оценить эффективность воздействия различных моделей крика дискомфорта и его частотных компонентов на величину ответов одиночных нейронов, отдельных функциональных групп нейронов, различающихся по строению частотных рецептивных полей, и всей исследованной популяции нейронов центрального ядра в целом.

Научная новизна. В работе впервые выполнен спектрально-временной анализ крика дискомфорта детёнышей домовой мыши – гибридов F1 линий CBA и C57BL/6, а также изучена изменчивость и динамика его акустических характеристик в раннем онтогенезе.

Впервые исследованы ответы одиночных нейронов центрального ядра заднего холма среднего мозга взрослой мыши на естественный крик дискомфорта мышат и его модели. Сопоставление особенностей строения возбудительных и тормозных частотных рецептивных полей нейронов с их реакциями на естественный «wriggling call», его компоненты и синтетические аналоги позволило оценить роль фильтрующих свойств изученных нейронов в анализе коммуникационных сигналов.

Впервые показано существование в центральном ядре заднего холма домовой мыши комбинационно-чувствительных нейронов, избирательных к определенным комбинациям гармонических составляющих сложных акустических сигналов внутривидовой коммуникации. Особая роль в формировании избирательных реакций принадлежит «-off» компоненту ответов. Показано, что многокомпонентные модели «wriggling call» и сам крик имеют преимущество по сравнению с одиночными тонами по величине «-off» компонента ответа. Обоснована роль механизма критических полос слуха в частотном анализе сложного коммуникационного сигнала на уровне популяции нейронов центрального ядра заднего холма и определена степень участия в нём нейронов различных функциональных групп, различающихся по форме частотных рецептивных полей.

Анализ особенностей частотной обработки моделей «wriggling call» на трех уровнях организации центрального ядра задних холмов - одиночных нейронов, отдельных функциональных групп нейронов и всей популяции нейронов центрального ядра в целом позволил сделать вывод о том, что кодирование коммуникационных сигналов осуществляется параллельно в нескольких каналах обработки акустической информации. Среди последних –

спектральный анализ компонентов сигналов в различных частотных каналах и выделение определенных частотных характеристик сигналов комбинационно-чувствительными нейронами.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты об особенностях анализа биоакустических сигналов нейронами центрального ядра заднего холма среднего мозга расширяют теоретические представления о нейронных механизмах распознавания сложных звуковых сигналов слуховой системой. Важное теоретическое значение имеют полученные в нашей работе данные о комбинационно-чувствительных нейронах, настроенных на выделение определённых сочетаний частотных составляющих сложного сигнала и отвечающих на них реакцией облегчения.

Изучение специализации функциональных групп нейронов с различной формой частотных рецептивных полей в обработке сложных коммуникационных сигналов вносит существенный вклад в понимание нейронных механизмов их спектрального анализа.

Практическое значение работы заключается в возможности использования полученных данных при оптимизации систем распознавания речи и сложных сигналов.

Результаты проведенных исследований использовались в лекциях по физиологии ЦНС и семинарах для студентов кафедры естественно-научных дисциплин и кафедры клинической психологии НОУ ВПО «Института специальной педагогики и психологии».

Апробация работы. Результаты исследований представлены в виде докладов на Всероссийской конференции, посвящённой 125-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели (Санкт-Петербург, 2008); V Всероссийской конференции-школе по физиологии слуха и речи (Санкт-Петербург, 2008); XIV международном совещании по эволюционной физиологии (Санкт-Петербург, 2011); XIX, XXIV и XXV сессиях Российского акустического общества (Нижний Новгород, 2007; Саратов, 2011; Таганрог, 2012); XXI съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010); III съезде физиологов СНГ (Ялта, 2011); 3-ем, 6-ом, 8-ом международных междисциплинарных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, 2008, 2010, 2012); Всероссийских конференциях, посвященных памяти чл.-корр. АН СССР Г.В.Гершуни «Физиология слуха и речи» (С.-Петербург; 2008; 2013); выездной сессии ОФФМ РАН, посвященной 80-летию со дня рождения акад. И.А. Шевелева «От детектора признака к единому зрительному образу» (Москва, 2012); междисциплинарной научной конференции «Адаптационные стратегии живых систем» (Новый Свет. Крым. 2012); научном семинаре секции физиологии высшей нервной деятельности СПБОФ, посвященном памяти чл.-корр. РАН Я.А. Альтмана (Санкт-Петербург, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи в сборниках трудов, 14 тезисов докладов.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по

исследуемой проблеме – глава 1, описания методики экспериментов – глава 2, результатов акустического анализа изучаемого сигнала и результатов электрофизиологических экспериментов – глава 3, обсуждения результатов экспериментов – глава 4, выводов и указателя литературы, включающего 241 источник (из них 198 иностранных). Работа иллюстрирована 40 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Функциональные группы нейронов, различающиеся по типу частотных рецептивных полей, проявляют различную специализацию при обработке крика дискомфорта мышат и его моделей.
2. Обработка многокомпонентных сигналов в частотных каналах на уровне популяции нейронов центрального ядра заднего холма обеспечивается механизмом критических полос. Основным его субстратом служат нейроны с рецептивными полями первично-подобного типа.
3. Избирательные реакции нейронов на сложные акустические сигналы формируются с участием «-off» компонента ответов.
4. В центральном ядре заднего холма среднего мозга существует несколько способов кодирования сложных акустических коммуникационных сигналов, среди которых – параллельная обработка компонентов сигналов в различных частотных каналах и выделение определенных сочетаний частотных составляющих сигналов комбинационно-чувствительными нейронами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистрация и анализ биоакустического сигнала. Регистрацию крика дискомфорта производили в условиях лабораторного содержания самки домовый мышши с десятью детенышами – гибридами F₁ линий CBA и C57BL/6 с 4 по 29 день жизни мышат. Во время записи вокализаций мышата находились в гнезде вместе с матерью. Запись производили при помощи студийного магнитофона Rascal 4-DS. Записанные на магнитофонную ленту сигналы оцифровывали при помощи 16-разрядного интерфейса CED 1401-plus с частотой дискретизации 100 кГц. Спектральный анализ вокализаций выполняли на основе быстрого преобразования Фурье. Данные взвешивались с помощью окна Хемминга с числом отсчетов 2048 (программы “Waterfall” и “Cool Edit Pro 2.1”).

На основе полученных данных были определены параметры модельных сигналов, выбран и оцифрован естественный крик дискомфорта для использования в качестве сигнала в основной серии экспериментов.

Методическое обеспечение электрофизиологического эксперимента

В электрофизиологической части исследования выполнена внеклеточная регистрация импульсной активности 135 нейронов центрального ядра заднего холма среднего мозга 34 домовых мышши (*Mus musculus*) - самок гибридов F₁ линий CBA и C57BL/6 в возрасте 8 – 15 недель.

Эксперименты проводили в условиях общей анестезии в соответствии с правилами, рекомендованными Физиологической секцией Российского

национального комитета по биологической этике. Анестезию поддерживали внутривенными инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0.1 мг/кг). Голову животного фиксировали в голодержателе с помощью металлического брусочка, приклеенного к месту сочленения носовых и лобных костей. В ходе операции открывали доступ к левому заднему холму среднего мозга. На протяжении эксперимента животное находилось в звукозаглушенной анэхоидной камере (звукозаглушение на частоте 1000 Гц составляло 40 дБ).

Регистрация импульсной активности нейронов. В качестве регистрирующих электродов использовали стеклянные микропипетки, заполненные 3М раствором KCl, с сопротивлением 4 - 8 МОм и диаметром кончика 1-2 мкм. Индифферентный платиновый электрод закрепляли в мягких тканях головы животного. Погружение микроэлектрода производили стереотаксически в область левого заднего холма, на 1.0 - 1.5 мм каудальнее и на 0.8 - 1.5 мм латеральнее λ -точки, что соответствовало расположению центрального ядра (Sidman et al., 1971; Ehret, Moffat, 1985; Stiebler, Ehret, 1985; Romand, Ehret, 1990). Электрод вводили перпендикулярно дорсальной поверхности мозга, с контролем глубины погружения. Импульсную активность нейронов усиливали в 10000 раз (усилитель WPI DAM80, полоса пропускания 0.3-10 кГц) и выводили на осциллограф (Tectronix 5A14N), громкоговоритель и оконный дискриминатор (WPI 120) с целью дальнейшей регистрации в форме стандартных импульсов для «on-line» и «off-line» компьютерного анализа.

Системы звукогенерации. При поиске нейронов применяли одиночные тональные сигналы, генерация которых осуществлялась при помощи аналогового звукового генератора (ГЗ-33), формирователя импульсов (разработка и производство каф. нейробиологии ун-та г. Ульм, Германия), аттенюатора (RA-920A, Kenwood) и усилителя (Амфитон 25У-002С). Контроль частоты сигнала производили при помощи частотомера (ЧЗ-33).

Генерация всех модельных сигналов, а также одиночных тонов и двухтоновых комплексов при картировании частотных рецептивных полей нейронов осуществлялась при помощи цифро-аналогового преобразования сигналов D/A конвертером платы TMS320C30, встроенной в PC (тактовая частота 200 кГц, разрешение по амплитуде 16 бит). После усиления (Амфитон 25У-002С) все сигналы поступали на электродинамический излучатель (EAS-10TH400A). Неравномерность частотной характеристики излучателя составляла +/-5 дБ на частотах 3-80 кГц. Излучатель был расположен на уровне головы животного на расстоянии 80 см от него под углом 45° относительно средне-сагиттальной плоскости контралатерально стороне регистрации импульсной активности. Ось звукоизлучателя была соотнесена с наружным слуховым проходом уха. Уровень звукового давления акустических сигналов (УЗД, дБ над 20 мкПа) измеряли в точке расположения ушной раковины животного с помощью системы Брюль & Кьер: 6.5 мм калибровочного микрофона типа 4135, предусилителя 2633 и измерительного усилителя 2606. Максимальный уровень звукового давления

для тональных сигналов составлял 105 дБ УЗД. Контроль спектральных характеристик акустических сигналов в цепи звукоизлучения осуществляли с помощью интерфейса CED-1401 plus, соединенного с компьютером (программа спектрального анализа сигналов “Waterfall”). При максимальных значениях интенсивности используемых сигналов уровень основной частоты, по крайней мере, на 35 дБ (а как правило, более, чем на 50 дБ) превышал уровень продуктов искажений.

Параметры сигналов. Набор модельных стимулов включал в себя оцифрованную запись естественного крика дискомфорта wriggling call, серию моделей крика и шесть комбинаций частотных составляющих, представлявших собой любые две из трех основных гармоник попарно либо каждую из трех в отдельности. Модельные сигналы были образованы тремя равными по мощности тональными составляющими. Две из них соответствовали первой и третьей основным гармоникам крика (т.е. 5 и 15 кГц соответственно), а частота центральной составляющей последовательно изменялась от величины первой гармоники до третьей (всего 12 различных сигналов) с шагом 0.157 октавы. Таким образом, спектральные максимумы модели попадали либо в две, либо в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши. Все 19 сигналов имели одинаковую длительность. Она соответствовала длительности естественного крика и составляла 70 мс, включая время нарастания и спада по 5 мс. Уровень каждого сигнала был равен 70 дБ УЗД.

Процедура проведения экспериментов. Поиск нейронов осуществляли аудиовизуально, отслеживая по экрану осциллографа и звуку из наушников появление импульсного ответа нейрона, синхронизованного с отметкой стимула. В качестве поисковых использовали тональные стимулы различной частоты уровнем до 75 дБ УЗД. Эксперимент начинали с определения возбуждающей характеристической частоты выделенного нейрона ($XЧ_B$), т. е. частоты, на которую нейрон отвечал при наименьшей интенсивности сигнала, и порога его ответа на тональный сигнал $XЧ_B$ длительностью 100 мс, включая время нарастания и спада 5 мс. За пороговый принимали уровень звукового давления сигнала, при котором нейрон отвечал на сигнал в 50% случаев.

После определения $XЧ_B$ и порога ответа нейрона на тон $XЧ_B$ приступали к основной серии экспериментов по регистрации ответов нейронов на крик дискомфорта раннего онтогенеза мышей wriggling call и его моделей. Критерием отбора нейронов для регистрации служило наличие у них возбудительного ответа на естественный крик дискомфорта. Для каждого исследованного нейрона были получены характеристики ответов на «wriggling call», серию моделей крика и шесть комбинаций частотных составляющих. Каждый сигнал предъявляли 19 раз с частотой повторения 1 в сек. Для «off-line» анализа ответы нейронов оцифровывали с использованием интерфейса CED1401plus и записывали на компьютер в программе Spike2 в виде нейрограммы.

Картирование частотных рецептивных полей нейронов. После регистрации ответов нейронов на естественный крик и его модели проводили картирование их возбудительных и тормозных частотных рецептивных полей.

В ходе картирования производилось «on-line» построение областей возбудительного ответа нейрона в координатах частота – интенсивность стимула при предъявлении одиночного тонального сигнала, а также возбудительных и тормозных областей двухтонового взаимодействия при двухтоновой стимуляции. Тональные сигналы длительностью 100 мс, временем нарастания и спада по 5 мс предъявляли с интервалом 800 мс. В двухтоновой парадигме один тон (тестирующий) соответствовал ХЧ_В нейрона уровнем 10 дБ над порогом ответа, другой (кондиционирующий) начинался на 5 мс раньше и заканчивался одновременно с тестирующим. Измерения производили в частотном диапазоне чувствительности нейронов, отвечавших на wriggling call (3 - 30 кГц) и при уровне сигнала от порогового до 70 дБ над порогом ответа нейрона (что соответствует -10 - 90 дБ УЗД). Тестирование рецептивных полей нейронов осуществляли на базе встроенной в компьютер платы TMS320C30, совмещающей ЦАП и АЦП функции и таким образом позволяющей генерировать акустические сигналы по заданной парадигме, регистрировать импульсную активность одиночных нейронов и производить «on-line» и «off-line» анализ полученных данных. Уникальное программное обеспечение (программа TMS97) разработано Dr. I.E. Schulze-Krüger (Германия). Сигналы предъявлялись однократно, псевдорандомизированно, с шагом по интенсивности 5 дБ и шагом по частоте 1/45 от заданного частотного диапазона в логарифмическом масштабе. Иными словами, предъявляли 675 возможных сочетаний 45 фиксированных частот и 15 фиксированных интенсивностей тональных сигналов.

Анализ ответов нейронов и статистическая обработка данных. Особенности реакций одиночных нейронов на все исследованные типы сигналов анализировали по двум основным характеристикам нейрональной импульсной активности - временному узору разряда и величине ответа. Временные узоры разряда нейрона оценивали по перистимульным гистограммам его ответов на 19 предъявлений стимула, а величину ответов – по суммарному числу спайков в них. Ширина бина составляла 2 мс. Полученные характеристики ответов сопоставляли с особенностями строения частотных рецептивных полей исследуемых нейронов. При описании параметров изучаемого сигнала и характеристик ответов нейронов на выбранные стимулы использовали: среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего.

Оценку избирательности ответов различных групп нейронов и популяции нейронов центрального ядра в целом производили на основе анализа величины ответа нейрона, т.е. по количеству спайков в ответе на предъявляемые сигналы. С этой целью для каждого нейрона рассчитывали индекс избирательности (d) его ответа на каждый тип сигнала по формуле (Wang, Kadia, 2001; Holmstrom et al., 2010):

$$d = (n_0 - n) / (n_0 + n),$$

где n_0 – количество спайков в ответе нейрона на естественный «wriggling call» за 19 предъявлений сигнала; n – количество спайков в ответе нейрона на модельный сигнал либо компоненты «wriggling call» за 19 предъявлений сигнала. При оценке достоверности различий индексов избирательности

ответов на разные сигналы применяли критерий Манна-Уитни. Вычисления проводились в программах “Statistica v. 6.0” и “Microsoft Excel 2003”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Акустические характеристики крика дискомфорта. Исследование акустических характеристик 182 криков дискомфорта показало, что уровень изучаемого сигнала не превышал 70 - 80 дБ УЗД на расстоянии 15 см от гнезда. Сигнал образован несколькими основными, часто равными по интенсивности гармониками, превышавшими уровень шума не менее чем на 10 дБ, а, как правило, на 25 – 30 дБ (Рис.1). Преобладали сигналы, имеющие одну - три основные гармонические составляющие. В спектрах около половины криков были представлены дополнительно еще 1 - 3 гармоники более высокого порядка, однако, в мощностном отношении они практически не были выражены и превышали уровень шума не более чем на 9 дБ. Основная энергия сигнала была сосредоточена в области частот до 20 кГц. Частота основного тона варьировала в разных криках в диапазоне 4 – 8 кГц и составляла в среднем 5.9 ± 0.9 кГц. Длительность крика варьировала в широких пределах – от 20 до 173 мс и в среднем составляла 77.5 ± 33.2 мс. Около трети всех сигналов имело чисто гармоническую структуру. В половине криков (54.9%) наблюдали частотную модуляцию основного тона. Две трети криков (67.6%) содержали шумовые компоненты.

Анализ динамики акустических характеристик «wriggling call» от момента становления вокализации до ее затухания выявил достоверное уменьшение длительности и частоты основного тона ($p < 0.001$), а также усложнение акустической структуры криков. Оно проявлялось в возрастании

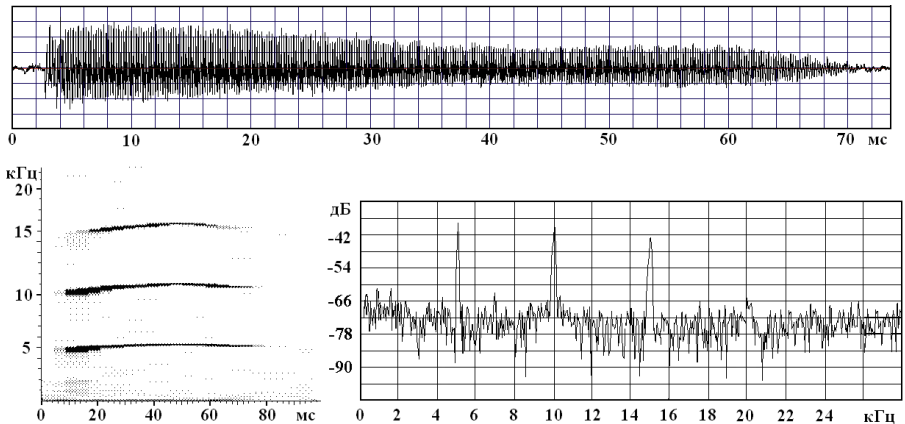


Рис. 1. Основные параметры естественного крика дискомфорта wriggling call. Вверху - осциллограмма крика (по оси абсцисс – время); в нижней левой части – сонограмма (по оси абсцисс – время, по оси ординат – частота); в нижней правой части – амплитудный спектр крика (по оси абсцисс – частота, по оси ординат – относительный уровень звукового давления).

доли частотно-модулированных сигналов, появлении амплитудной модуляции в криках, субгармоник, скачков по частоте и разрывов в спектре сигналов. Выявленные условия в структуре сигнала, наблюдаемые на исходе первого месяца жизни, когда мышата переходят к самостоятельной жизни, и «wriggling call» утрачивает свою значимость гнездового крика общения матери и детенышей, свидетельствует о преобразовании «wriggling call» в более сложные по структуре коммуникационные сигналы взрослых мышей.

Реакции нейронов слухового центра среднего мозга на крик дискомфорта и его модели.

Основные характеристики импульсной активности нейронов и свойства их частотных рецептивных полей. Анализ импульсной активности выполнен у 34 мышей для 135 нейронов, чувствительных к полосе частот 3 - 30 кГц. ХЧ_В исследованных нейронов располагались в диапазоне 4.8 – 23 кГц. Пороговые уровни ответов нейронов занимали диапазон от -10 до 50 дБ УЗД. Картирование частотных рецептивных полей выполнено для 131 нейрона. Исследованные нейроны демонстрировали все наблюдаемые в центральном ядре типы частотных рецептивных полей в соответствии с разработанной ранее классификацией, основанной на особенностях пространственного распределения и силы возбуждающих и тормозных входов (Вартанян и др., 2000; Egorova et al., 2001; Егорова и др., 2002): первично-подобный (38% нейронов, 50 единиц), тормозно-зависимый (31%, 40 единиц), V-образный (28%, 37 единиц) и комплексный (3%, 4 единицы). В соответствии с классификацией слуховых нейронов среднего мозга по форме перистимульных гистограмм их ответов (Егорова, 2008) исследованные в данной работе нейроны демонстрировали в возбужденных ответах на «wriggling call» и его модели следующие паттерны активности: тонический; фазно-тонический; паузный; позднелатентный; пачечный и фазный. В ответах более половины нейронов (82 нейрона, 61%) был выражен поздний компонент, так называемый «-off» ответ, развивающийся после окончания стимула. Это количество более, чем в пять раз превышало долю ответов с «-off» компонентами, выявленную при исследовании паттернов ответов на сигналы ХЧ_В у нейронов слухового центра среднего мозга мыши (т.е. 12%, Егорова, 2008). Такое возрастание доли «-off» компонента в ответах, по-видимому, обусловлено сильными тормозными эффектами, вызванными воздействием одиночных тональных составляющих «wriggling call» (и тем более многокомпонентных стимулов) на периферию частотных рецептивных полей нейронов. Очевидно, что частоты стимулов, использованных в экспериментах (5, 10, 15 кГц), в большинстве случаев, особенно в многокомпонентных сигналах, отличались от ХЧ_В нейронов и, следовательно, попадали в область периферии их рецептивного поля, подверженную сильным тормозным воздействиям. Принципиальная роль торможения при формировании «-off» ответов нейронов задних холмов была показана при

исследовании нейронных механизмов избирательности к длительности сигнала у летучих мышей (Casseday et al., 1994; Covey et al., 1996).

Суммарная оценка избирательности популяции нейронов центрального ядра к крику дискомфорта и его моделям. Анализ индексов избирательности ответов 131 нейрона на «wriggling call», серию моделей крика и шесть комбинаций частотных составляющих, т.е. на любые две из трех основных гармоник попарно либо каждую из трех в отдельности показал крайне высокую степень их гетерогенности. Тем не менее, естественный «wriggling call» вызывал достоверно больший ответ популяции нейронов центрального ядра по сравнению с ответами на большинство его моделей и частотных составляющих (т.е. на одиночные тональные сигналы частотой 5, 10 и 15 кГц, двухтоновые комбинации первой (5 кГц) – второй (10 кГц) и первой – третьей (15 кГц) гармоник крика; трехтоновые модели крика с частотой второго тона 13.6 кГц и трехтоновые модели с частотой второго тона в диапазоне 5.3 – 7.8 кГц (для разных сигналов уровень достоверности варьировал от $p < 0.0001$ до $p < 0.04$; тест Манна-Уитни). Гармоническая модель, частотные составляющие которой полностью соответствовали гармоникам естественного сигнала (т.е. 5, 10 и 15 кГц) не уступала ему по эффективности. Ответы на оба сигнала имели практически одинаковые средние значения индексов избирательности. Двухтоновые и трехтоновые сигналы вызывали больший ответ популяции нейронов центрального ядра по сравнению с одиночными тонами (для разных сигналов уровень достоверности варьировал от $p < 0.0001$ до $p < 0.05$; тест Манна-Уитни).

Эффективность трехкомпонентных моделей крика зависела от значений частоты их центральной составляющей. Те модели, частотные составляющие которых, также как в естественном крике и гармонической модели, попадали в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши, т.е. их центральные частоты попадали в диапазон 8.8 – 12.2* кГц (Егорова и др., 2002; Egorova, Ehret, 2008), имели преимущество по величине ответов по сравнению с моделями, компоненты которых были локализованы в двух неперекрывающихся критических полосах ($p < 0.01$, тест Манна-Уитни). Эти же модели имели преимущество по сравнению с двухтоновыми комбинациями первой – второй и первой – третьей формант крика и не отличались по эффективности от естественного крика и его гармонической модели.

Оценка избирательности различных функциональных групп нейронов центрального ядра к крику дискомфорта и его моделям. Выявленная нами высокая гетерогенность реакций популяции нейронов центрального ядра на крик дискомфорта и его модели обосновала необходимость оценки индексов

* Ширина нейрональной критической полосы несколько варьирует в зависимости от типа частотного рецептивного поля нейрона (Егорова и др., 2002; Egorova, Ehret, 2008) и в целом, по всей популяции нейронов центрального ядра составляет 3/8 – 1/3 октавы. Иными словами, высокочастотная граница двух неперекрывающихся критических полос, в одну из которых попадает третья гармоника «wriggling call», т.е. 15 кГц, составляет порядка 12 кГц. Соответственно, низкочастотная граница двух неперекрывающихся критических полос, в одну из которых попадает первая гармоника «wriggling call», т.е. 5 кГц, составляет 6.3 – 7.0 кГц.

избирательности ответов нейронов с различными формами рецептивных полей в отдельности. Проанализированы индексы избирательности ответов 50 первично-подобных, 36 тормозно-зависимых и 37 V-образных нейронов.

Индексы избирательности нейронов в каждой из групп также отличались высокой гетерогенностью. Тем не менее, во всех группах нейронов естественный крик вызывал больший ответ по сравнению с моделями и частотными составляющими, причем его максимальное преимущество наблюдалось в группе тормозно-зависимых нейронов. Естественный крик был достоверно эффективнее однокомпонентных сигналов (частотой 5, 10 и 15 кГц) у первично-подобных и тормозно-зависимых нейронов.

Анализ индексов избирательности ответов на «wriggling call» и его модели в группе первично-подобных нейронов показал результаты, близкие к полученным для всей популяции нейронов центрального ядра. Ответы первично-подобных нейронов на две из трех гармоник (частотой 5 и 15 кГц) были достоверно меньше ответов на двух- и трехкомпонентные сигналы за исключением комбинации этих гармоник (т.е. 5 + 15 кГц). Для разных сигналов уровень достоверности варьировал от $p < 0.0001$ до $p < 0.05$; тест Манна-Уитни. Эффективность трехкомпонентных моделей крика зависела от значений их центральной частоты. Те модели, частотные составляющие которых, также как в естественном крике и гармонической модели, попадали в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши, имели преимущество по величине ответов по сравнению с моделями, компоненты которых были локализованы в двух неперекрывающихся критических полосах ($p < 0.01$, тест Манна-Уитни). Достоверных различий по величине индексов избирательности ответов на естественный сигнал и модели, а также между гармонической моделью и негармоническими моделями для первично-подобных нейронов выявлено не было.

Среди всех трех групп нейронов центрального ядра узко настроенные тормозно-зависимые нейроны отличались максимальной гетерогенностью значений индекса избирательности ответов. Естественный крик был более эффективен по сравнению с ответами на тональные сигналы частотой 5 кГц ($p < 0.0001$), 10 и 15 кГц ($p < 0.01$), и на пары гармоник – 5 + 10 кГц и 5 + 15 кГц ($p < 0.01$, тест Манна-Уитни). Тормозно-зависимые нейроны выявили достоверное преимущество по величине ответов на все типы сигналов по сравнению с первой гармоникой крика (5 кГц). Достоверных различий в избирательности ответов на остальные гармоники, двухкомпонентные сигналы и трехкомпонентные модели показано не было ($p > 0.05$, тест Манна-Уитни). Очевидно, что острая частотная настройка нейронов этой группы и сильные, протяженные тормозные зоны служат механизмом высокой избирательности к сигналам, содержащим близкие частоты, но не гармонические комплексы.

Широко настроенные V-образные нейроны отличались минимальной избирательностью ответов на естественный крик и его модели. При таких особенностях строения рецептивных полей вероятность того, что один из частотных компонентов сигналов попадет в область торможения, была

невелика, и V-образные нейроны равновероятно отвечали на большую часть модельных сигналов. Единственным выявленным различием в ответах была достоверно меньшая реакция нейронов на первую гармонику крика по сравнению со всеми остальными сигналами.

Особенности реакций одиночных нейронов центрального ядра на крик дискомфорта и его модели. Анализ выполнен для 120 нейронов. Все исследованные нейроны отвечали хотя бы на один из трех одиночных тональных сигналов, частота которых соответствовала основным гармоникам «wriggling call». Очевидно, что ответ нейронов на одиночные тональные сигналы полностью определялся характеристиками их возбудительных частотных рецептивных полей. Все исследованные нейроны отвечали хотя бы на одну из моделей крика и, по крайней мере, на один из трех сигналов, образованных попарно двумя из трех основных гармоник крика. Ответы каждого отдельного нейрона (величина ответа либо его временной узор) на различные компоненты «wriggling call», сам крик и его модели, т.е. на 19 различных сигналов, никогда не были одинаковыми.

По особенностям ответов на двух- и трехкомпонентные сигналы все нейроны были разделены на две категории. Более чем для половины нейронов (70 из 120 нейронов, т.е. 58%) характеристики реакций на частотные компоненты «wriggling call» полностью определялись распределением возбудительных и тормозных областей в их частотных рецептивных полях (Рис.2). Эти нейроны демонстрировали максимальный ответ на одну (или две) из трех основных гармоник крика, а величина ответа на двух- и трехкомпонентные сигналы соответствовала сумме тормозных и возбуждающих реакций, вызываемых каждым из компонентов в отдельности. Большая часть таких, неизбирательных к моделям крика нейронов имела частотные рецептивные поля первично-подобного типа (43%), 27% нейронов принадлежали к группе тормозно-зависимых, 30% нейронов были V-образными.

50 нейронов из 120 (42%) проявляли ту или иную степень избирательности к различным сочетаниям компонентов «wriggling call», самому крику и его моделям. Избирательность реакций оценивалась по величине ответа и изменению его временного узора. У 31 из этих 50 нейронов (26% от всей выборки) была зарегистрирована реакция облегчения при воздействии различных двух- и трехкомпонентных сигналов (Рис.3). Критерием облегчения, или нелинейной суммации, являлось превышение не менее чем на 20% величины ответов на двух- и трехкомпонентные сигналы по сравнению с суммой их ответов на соответствующие отдельные компоненты. Эти нейроны проявляли свойства так называемых комбинационно-чувствительных единиц, обнаруженных ранее в задних холмах и слуховой коре летучих мышей (Suga, 1988; Portfors et al., 2002). Выявленные нами комбинационно-чувствительные нейроны имели рецептивные поля преимущественно «первично-подобного» (46% от всех комбинационно-чувствительных нейронов, рис. 3) и «тормозно-зависимого» (32%) типа. Пятая часть комбинационно-чувствительных нейронов характеризовалась рецептивными полями «V-образного» типа,

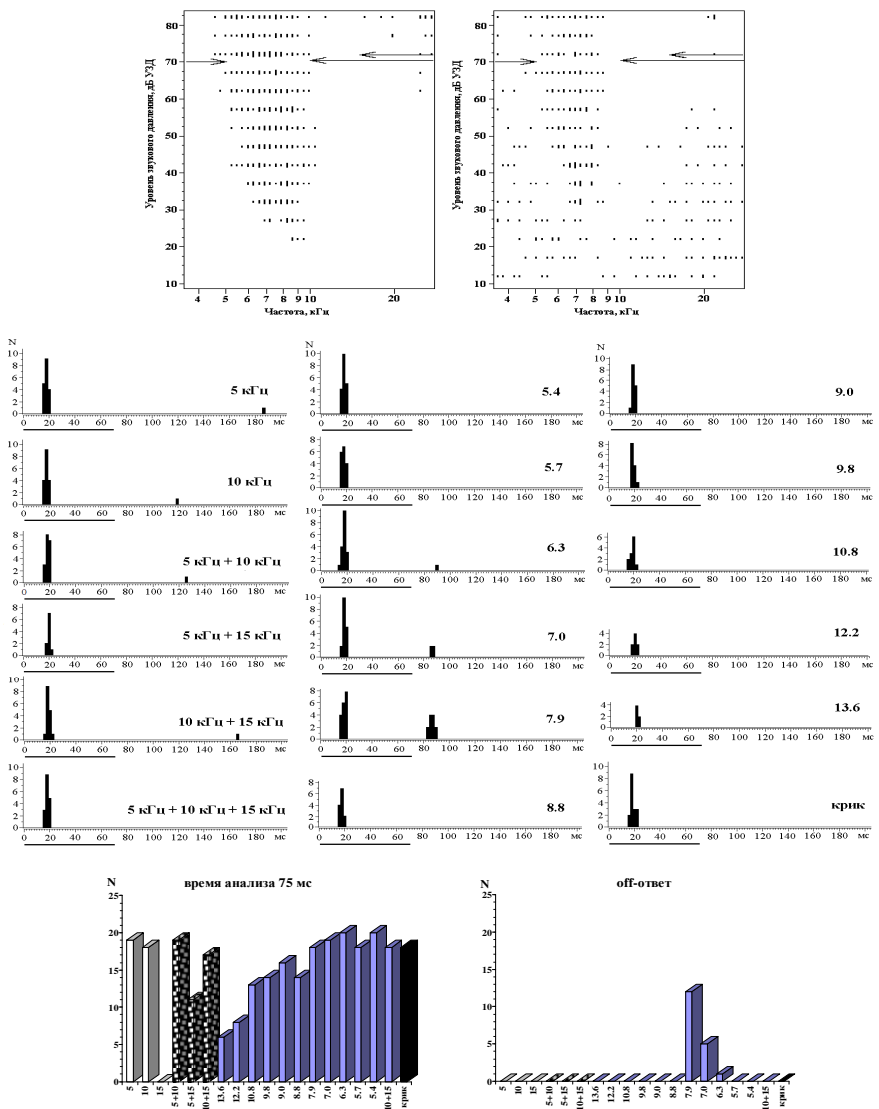


Рис. 2. Особенности ответов нейрона на «wriggling call», его модели и комбинации частотных составляющих. Тормозно-зависимый нейрон №92 не проявляет избирательности в on-ответе. В off-ответе проявляется избирательность к моделям. В верхней части рисунка - диаграмма распределения области возбуждающего ответа, полученная при картировании частотного рецептивного поля нейрона одиночными тонами (слева); распределение возбуждающих и тормозных областей, полученное при картировании рецептивного поля двухтоновыми комплексами (справа). Высота каждого столбца пропорциональна количеству спаек в ответе. Стрелки соответствуют расположению частотных компонентов wriggling call (5; 10 и 15 кГц) в рецептивном поле нейрона. В средней части - перистимульные гистограммы ответов нейронов на все сигналы. По оси абсцисс - время; по оси ординат - число спаек за 19 предъявлений сигнала. Цифры на каждом фрагменте - частоты центральных составляющих трехкомпонентных моделей. В нижней части - величина ответа нейрона, вызванного «wriggling call», его частотными компонентами и 12-ю моделями. Слева данные приведены во временном интервале от 0 до 75 мс от начала сигнала, справа - только для «off»-ответа, т.е. во временном интервале от 75 до 120 мс от начала сигнала. По оси ординат - число спаек за 19 предъявлений сигнала.

и только один имел рецептивное поле «комплексного» типа. Паузный первично-подобный нейрон, изображенный на рис.3, демонстрирует увеличение ответа на третью гармонику крика (т.е. 15 кГц) в присутствии первой и/или второй гармоники, причем последние не попадают в область его возбуждающего ответа. Чаще всего реакцию облегчения наблюдали в ответах на естественный крик и его модели (67% и 41% соответственно), т.е. на трехкомпонентные сигналы.

Около трети всех исследованных нейронов (31%), т.е. 37 из 50 единиц, избирательных к различным сочетаниям компонентов «wriggling call», самому крику и его модели, демонстрировало облегчение реакций на двух- и трехкомпонентные сигналы за счет появления «-off» компонента в ответе или за счет его существенного увеличения (Рис.2). При этом разряд нейрона мог видоизменяться вплоть до «-off» ответа или до «on-off» ответа. Большую долю таких нейронов составляли первично-подобные единицы (20 нейронов, 40% от общего числа нейронов, избирательных к компонентам «wriggling call», самому крику и его моделям, т.е. 50 единиц). 12 нейронов имели частотные рецептивные поля тормозно-зависимого типа (24%) (Рис.2), 5 нейронов имели V-образные рецептивные поля (10%). У 14-ти нейронов (12% от всей исследованной популяции) «-off» компонент появлялся только в ответах на пары гармонических составляющих крика, модели крика либо сам крик. На рис.2 отчетливо видно появление «-off» компонента в ответах тормозно-зависимого нейрона, вызванных трехкомпонентными моделями крика, то есть, избирательность этого нейрона к модельным сигналам проявляется только в поздних компонентах его ответа. В трех случаях естественный крик вызывал «on-off» ответ нейронов. У пятой части нейронов (23 из 120 нейронов) «-off» компонент усиливался в ответах на естественный «wriggling call» и его аналоги. Практически во всех случаях появление «-off» компонента или его существенное увеличение проявлялось в ответах на трехтоновые модели «wriggling call».

Проявление избирательности к модельным коммуникационным сигналам в off-компонентах ответов нейронов слухового центра среднего мозга. Обнаруженный нами существенный вклад «-off» ответа в кодирование сложных сигналов, обосновал необходимость проведения отдельного сравнительного анализа индексов избирательности «-off» ответов среди нейронов центрального ядра. В целом по популяции нейронов центрального ядра индексы избирательности «-off» ответов отличались крайне высокой степенью гетерогенности. Однако, «-off» компоненты в ответах на пары тонов и, в особенности, на одиночные стимулы были выражены в меньшей степени, чем в ответах на трехкомпонентные сигналы. Достоверно меньше по сравнению с ответами на естественный крик были «-off» компоненты в ответах на гармоники частотой 5 кГц, 15 кГц и на комбинацию этих частот. Достоверных различий в величине «-off» ответов трехкомпонентных моделей и самого крика показано не было. Эффективность трехкомпонентных моделей крика, оцененная по величине индекса избирательности «-off» ответов,

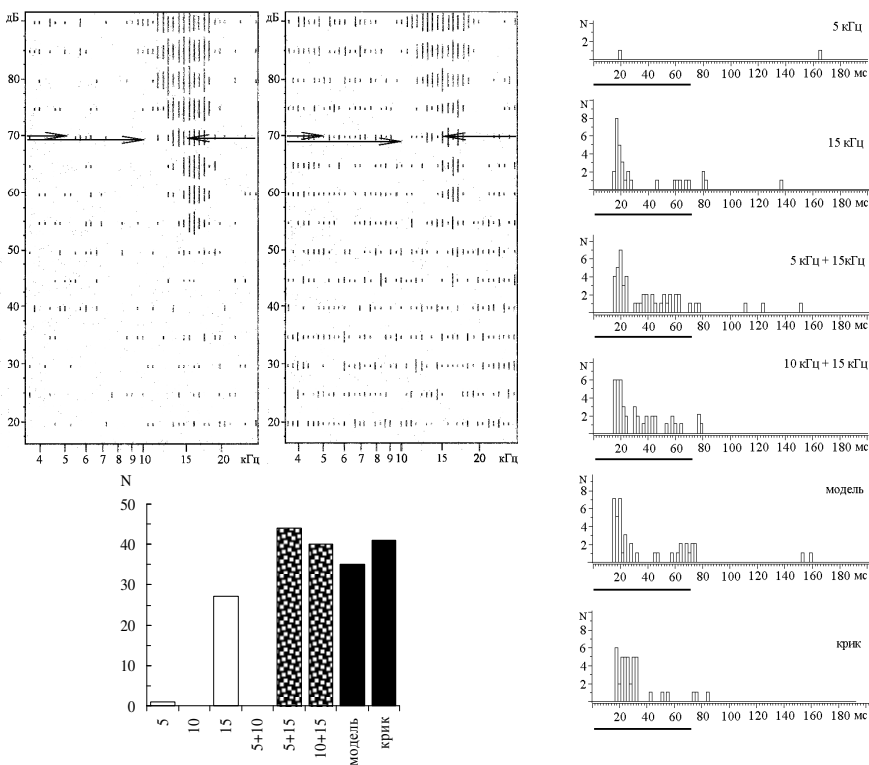


Рис. 3. Особенности ответов комбинационно-чувствительного первично-подобного нейрона № 107 на «wriggling call», его гармоническую модель и комбинации частотных составляющих крика. Ответы на многокомпонентные сигналы превышают сумму ответов на отдельные компоненты. Обозначения такие же, как на рис.2.

различалась. Те модели, частотные составляющие которых, также как и в естественном крике, попадали в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши, имели преимущество по величине «off» ответов по сравнению с моделями, компоненты которых были локализованы в двух неперекрывающихся полосах ($p < 0.02$, тест Манна-Уитни). Среди всех подвергнутых анализу нейронов «off» компоненты в ответах имели 37 первично-подобных, 15 тормозно-зависимых и 14 V-образных нейронов.

Анализ индексов избирательности «off» ответов на «wriggling call» и его аналоги в группе первично-подобных нейронов показал результаты, близкие полученным для всей исследованной популяции нейронов.

Узко настроенные тормозно-зависимые нейроны отличались максимальной гетерогенностью значений индекса избирательности «off» ответов, а потому достоверных различий для ответов на какие-либо сигналы показано не было. Аналогично, преимущество в величине «off» ответов на

модельные сигналы, локализованные в трех критических полосах, по сравнению с ответами на остальные модели также прослеживалось только в виде тенденции ($p < 0.1$, тест Манна-Уитни).

Широко настроенные V-образные нейроны отличались минимальной избирательностью «-off» ответов на одно-, двух- и трехкомпонентные сигналы. Только «-off» ответ на тональный сигнал частотой 5 кГц был достоверно меньше ответов на остальные сигналы ($p < 0.05$, тест Манна-Уитни). Индексы избирательности ответов на все остальные сигналы достоверно не различались.

Таким образом, анализ индексов избирательности «-off» компонентов ответов нейронов центрального ядра на «wriggling call», его частотные составляющие и аналоги подтвердил вклад поздних компонентов ответа в формирование избирательных реакций к этим сигналам. Важная роль в формировании избирательных «-off» компонентов ответов принадлежит нейронам с первично-подобным типом частотных рецептивных полей.

Многочисленными нейрофизиологическими исследованиями кодирования длительности акустических сигналов в слуховых центрах мозга показано, что «-off» компоненты в ответах слуховых нейронов служат для фиксации окончания стимула (Casseday et al., 1994; Chen, 1998; Perez-Gonzalez et al., 2006; Qin et al., 2009; Aubie et al., 2012). Вероятно, наблюдаемое нами подчеркивание окончания многокомпонентных сигналов выраженным «-off» ответом может служить базисом для временного кодирования слуховой системой сложных, структурированных во времени звуков. Такие параметры характерны для сигналов внутривидовой коммуникации, включая и речь человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных в настоящем исследовании результатов показал, что популяция нейронов центрального ядра задних холмов домовой мыши, участвующих в кодировании крика дискомфорта мышат «wriggling call», крайне гетерогенна по своим реакциям на компоненты и модели крика. Гетерогенность реакций проявляется на всех трех уровнях организации центрального ядра: одиночных нейронов, функциональных групп нейронов и, соответственно, всей популяции центрального ядра в целом. Очевидно, что природа гетерогенности реакций заложена в разнообразии физиологических свойств нейронов и их функциональной специализации, и, в первую очередь, в различии свойств возбудительных и тормозных частотных рецептивных полей и временных характеристик активности.

Рассматривая общую реакцию всей популяции нейронов центрального ядра с очевидностью можно утверждать следующее. Поскольку нейроны характеризуются различной избирательностью к коммуникационным сигналам, то каждая вокализация будет вызывать уникальное распределение активности среди популяции нейронов центрального ядра. Эта активность будет превышать ту степень активации ядра, которая бы наблюдалась в случае отсутствия избирательности нейронов к коммуникационным сигналам.

Выполненный нами анализ ответов нейронов центрального ядра задних холмов мыши на крик дискомфорта мышат, его отдельные частотные компоненты и синтетические модели позволяет отметить несколько стратегий нейронального кодирования сложных коммуникационных сигналов. Кодирование частотных компонентов сигналов по величине ответа нейрона осуществляется как посредством параллельной обработки частотных компонентов в различных частотных каналах, так и путем выделения определенных частотных характеристик сигналов комбинационно-чувствительными нейронами, настроенными на конкретные комбинации частотных составляющих. Комбинационно-чувствительные нейроны имеют рецептивные поля преимущественно первично-подобного и тормозно-зависимого типа. Функциональная специализация V-образных нейронов в меньшей мере связана с механизмами частотного кодирования. При кодировании сложных коммуникационных сигналов по паттерну ответа нейрона принципиальную важность имеет поздний компонент ответа, т.е. «-off» - ответ.

ВЫВОДЫ

1. Популяция нейронов центрального ядра задних холмов, участвующих в кодировании крика дискомфорта мышат, крайне гетерогенна по своим реакциям на компоненты крика, его модели и сам крик.
2. Выделенные в центральном ядре функциональные группы нейронов проявляют различную специализацию при обработке крика дискомфорта и его моделей. Наибольшей избирательностью ответов к двух- и трехкомпонентным моделям крика отличаются нейроны с первично-подобным и тормозно-зависимым типом частотных рецептивных полей. Нейроны с V-образной формой рецептивных полей менее избирательны к многокомпонентным моделям крика и самому крику.
3. Трехкомпонентные модели крика дискомфорта, частотные составляющие которых, также как и в естественном крике, попадают в три неперекрывающиеся критические полосы слуха мыши, имеют преимущество по величине ответов по сравнению с моделями, компоненты которых локализованы в двух неперекрывающихся полосах. Одним из механизмов частотной обработки многокомпонентных сигналов на уровне популяции нейронов центрального ядра является механизм критических полос. Основным его субстратом служат нейроны с рецептивными полями первично-подобного типа.
4. В кодировании сложных коммуникационных сигналов по паттерну ответа нейрона участвует поздний компонент ответа, т.е. «-off» - ответ.
5. Кодирование частотных компонентов сигналов по величине ответа нейрона осуществляется как посредством параллельной обработки частотных компонентов в различных частотных каналах, так и путем выделения определенных сочетаний частотных компонентов сигналов комбинационно-

чувствительными нейронами, настроенными на конкретные комбинации частот. Комбинационно-чувствительные нейроны имеют рецептивные поля преимущественно первично-подобного и тормозно-зависимого типа. Функциональная специализация нейронов с рецептивными полями V-образного типа в меньшей мере связана с механизмами частотного кодирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Егорова, М.А. Особенности акустической структуры низкочастотного гнездового крика дискомфорта раннего онтогенеза доменной мыши (*Mus musculus*) / М.А. Егорова, А.Г. Акимов // Акустический журнал. - 2010. - Т. 56. - №3. - С. 391-397.
2. Акимов, А.Г. Комбинационно-чувствительные нейроны в центральном ядре заднего холма доменной мыши *Mus musculus* / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Ж. эвол. биохим. и физиол. - 2011. - Т. 47. - №3. - С. 254-259.
3. Егорова, М.А. Комплексные нейроны в дорсомедиальном ядре заднего холма доменной мыши *Mus musculus* / М.А. Егорова, А.Г. Акимов, Г.Д. Хорунжий // Ж. эвол. биохим. и физиол. - 2012. - Т. 48. - №4. - С. 399-402.
4. Egorova, M.A. Spectral coding in auditory midbrain neurons / M.A. Egorova, A.G. Akimov // J. of Integr. Neurosci. - 2013. - V. 12. - № 1. - P. 1-15.
5. Акимов, А.Г. Кодирование моделей крика дискомфорта мышат популяцией нейронов центрального ядра заднего холма среднего мозга мыши (*Mus musculus*) / А.Г. Акимов // Ж. эвол. биохим. и физиол. - 2013. - Т. 49. - №3. - С. 233-236.

Работы, опубликованные в сборниках трудов

6. Егорова, М.А. Акустические характеристики коммуникационного сигнала раннего онтогенеза доменной мыши (*Mus musculus*) / М.А. Егорова, А.Г. Акимов // Сборник трудов XIX сессии Российского акустического общества. - Нижний Новгород. - 2007. - Т. 3. - С. 168-170.
7. Акимов, А.Г. Кодирование моделей крика дискомфорта раннего онтогенеза доменной мыши (*Mus musculus*) нейронами слухового центра среднего мозга / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Сборник трудов XXIV сессии Российского акустического общества. - Саратов. - 2011. - Т. 3. - С. 110 - 113.
8. Акимов, А.Г. Функциональная специализация нейронов слухового центра среднего мозга к обработке моделей крика дискомфорта раннего онтогенеза доменной мыши (*Mus musculus*) / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Сборник трудов XXV сессии Российского акустического общества. - Таганрог. - 2012. - Т. 3. - С. 89-92.
9. Егорова, М.А. Спектральное кодирование акустической информации нейронами слухового среднего мозга / М.А. Егорова, А.Г. Акимов //

Работы, опубликованные в материалах совещаний, конференций, съездов и конгрессов

10. Егорова, М.А. Частотный анализ сложных коммуникационных сигналов слуховыми нейронами среднего мозга / М.А. Егорова, А.Г. Акимов // Тезисы докладов третьего международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». - Судак. - Крым. - Украина. - 2008. -С. 119-120.
11. Акимов, А.Г. Принципы анализа сложных коммуникационных сигналов мыши слуховыми нейронами задних холмов / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Тезисы докладов V конференции-школы по физиологии слуха и речи “Физиология слуха и речи”. - Санкт-Петербург. - 2008. - С. 5.
12. Акимов, А.Г. Особенности акустических характеристик гнездового крика дискомфорта детенышей домовый мыши (*Mus musculus*) / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Материалы совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели: «Научное наследие академика Л.А. Орбели. Структурные и функциональные основы эволюции функций, физиология экстремальных состояний». - Санкт-Петербург. - 2008. - С.7.
13. Акимов, А.Г. Картирование нейронального представительства крика дискомфорта раннего онтогенеза мыши (*Mus musculus*) в центральном ядре заднего холма / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Тезисы докладов шестого международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». - Судак. - Крым. - Украина. - 2010. - С. 45-46.
14. Акимов, А.Г. Кодирование трехкомпонентных моделей крика дискомфорта раннего онтогенеза домовый мыши нейронами центрального ядра задних холмов / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Тезисы докладов XXI Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. - Калуга. - 2010. - С. 12-13.
15. Акимов, А.Г. Кодирование моделей крика дискомфорта раннего онтогенеза домовый мыши (*Mus musculus*) популяцией нейронов центрального ядра задних холмов / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Научные труды III Съезда физиологов СНГ. - Ялта. - 2011. - С. 120.
16. Акимов, А.Г. Частотные характеристики активности нейронов дорсомедиального ядра задних холмов домовый мыши / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Материалы XIV международного совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели. - Санкт-Петербург. - 2011. - С. 9.
17. Вартамян, И.А. Спектрально-временная обработка акустических сигналов нейронами слуховых центров мозга / Вартамян И.А., Егорова М.А., Малинина Е.С., Акимов А.Г., Хорунжий Г.Д. // Материалы XIV международного совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели. - Санкт-Петербург. - 2011. - С. 40.

18. Акимов, А.Г. Особенности анализа акустических сигналов нейронами дорсомедиального ядра заднего холма домовой мыши / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // Тезисы докладов восьмого международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». - Судак. - Крым. - Украина. - 2012. - С. 50-51.
19. Егорова, М.А. Проявления адаптации слуховой системы мыши к анализу сложных коммуникационных сигналов в активности слуховых нейронов среднего мозга / М.А. Егорова, А.Г. Акимов // Тезисы докладов междисциплинарной научной конференции «Адаптационные стратегии живых систем». - Новый Свет. - Крым. - Украина. - 2012. - С. 37-38.
20. Егорова, М.А. Центральные механизмы кодирования биологически значимых акустических сигналов / Егорова М.А., Вартанян И.А., Малинина Е.С., Акимов А.Г. // Выездная сессия ОФФМ РАН, посвященная 80-летию со дня рождения академика И.А.Шевелева «От детектора признака к единому зрительному образу». Тезисы. - Москва. - 2012. - С. 68-69.
21. Акимов, А.Г. Стратегии анализа сложных коммуникационных сигналов нейронами слухового центра среднего мозга домовой мыши / А.Г. Акимов // Материалы международной конференции «Биология – наука XXI века». - Москва. - МАКС Пресс. - 2012. - С. 14-15.
22. Акимов, А.Г. Проявление избирательности к модельным коммуникационным сигналам в off-компонентах ответов нейронов слухового центра среднего мозга домовой мыши / А.Г. Акимов, М.А. Егорова // XXII Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. Тезисы докладов. - Волгоград. - 2013. - С.15.
23. Акимов А.Г. Анализ сложных коммуникационных сигналов нейронами слухового центра среднего мозга домовой мыши / А.Г. Акимов // VI Всероссийская конференция-школа, посвященная памяти чл.-корр. АН СССР Г.В. Гершуни, “Физиология слуха и речи”. Тезисы докладов. - Санкт-Петербург. - 2013. - С. 4.