

На правах рукописи



ХОРУНЖИЙ
Глеб Дмитриевич

**ДИНАМИКА ВРЕМЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК АКТИВНОСТИ В
РЕЦЕПТИВНЫХ ПОЛЯХ НЕЙРОНОВ ЗАДНИХ ХОЛМОВ СРЕДНЕГО
МОЗГА И СЛУХОВОЙ КОРЫ 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: **Егорова Марина Александровна**
канд. биол. наук, доцент

Официальные оппоненты: **Бибиков Николай Григорьевич**
доктор биологических наук, член-корреспондент РАЕН, начальник лаборатории биоакустики Акустического института имени академика Н.Н. Андреева

Кануников Игорь Евгеньевич
кандидат биологических наук, доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии биологического факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Защита состоится «10» февраля 2015 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. В основе процесса обработки слуховой информации центральной нервной системой млекопитающих лежат механизмы частотного и временного анализа акустических стимулов нейронами слуховых центров. Наиболее хорошо изученными на сегодняшний день являются процессы частотного кодирования звуковой информации, реализующиеся на различных уровнях слуховой системы. Данному вопросу посвящено большое количество работ, и предложены схемы частотного кодирования акустических сигналов (Вартанян, 1978; Гельфанд, 1984; Бибиков, 1987, 2012; Радионова, 1987; Вартанян, Егорова, 2007; Brugge, Reale, 1985; Aitkin, 1986; Ehret, 1988, 1997; Ehret, Merzenich, 1988a; de Ribaupierre, 1997; Schreiner et al., 2000; Egorova et al., 2001).

В частности, на уровне среднего мозга, на основании пространственного распределения и силы тормозных и возбуждающих входов была построена классификация частотных рецептивных полей нейронов центрального ядра задних холмов мыши, в рамках которой были выделены четыре группы нейронов: первично-подобные, воспроизводившие частотную настройку волокон слухового нерва, тормозно-зависимые – с преобладанием тормозных воздействий в области возбуждающего ответа, V-образные, отличавшиеся ослаблением тормозных входов, и комплексные (мультипиковые), имевшие сложную форму рецептивных полей и более одной характеристической частоты возбуждения (Вартанян и др., 2000; Egorova et al., 2001; Егорова и др., 2002). Поскольку нейроны этих групп значительно различались по частотным характеристикам, было высказано предположение о различной роли этих нейронов в процессах частотной обработки звуковой информации нейронами центрального ядра (Вартанян и др., 1999; 2000; Егорова и др., 2002, 2004; Egorova et al., 2001; 2006). Механизмы же временного кодирования акустических стимулов одиночными нейронами слухового центра среднего мозга остаются малоизученными. Имеющиеся данные носят в основном феноменологический характер, несмотря на обилие отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению особенностей временных характеристик активности нейронов задних холмов млекопитающих (Гершуни, 1967; Марусева, 1967; Гершуни и др., 1969; Вартанян, 1978; Егорова, 2008a, б; Gersuni et al., 1971; Maruseva, 1971; Ehret, Moffat, 1985; Ehret, Merzenich, 1988a; Ehret, 1997; Bibikov et al., 2008). При этом временные характеристики импульсной активности нейронов слухового среднего мозга домашней мыши (латентные периоды и временные узоры разрядов нейронов центрального ядра заднего холма) были проанализированы только на характеристической частоте (ХЧ_В) (Егорова, 2008 а, б). Исследований динамики временных свойств активности во всем возбуждающем рецептивном поле нейрона не проводилось. Не изучена взаимосвязь временных характеристик импульсной активности нейронов с особенностями строения их частотных рецептивных полей.

На уровне слуховой области коры больших полушарий имеющиеся сведения о механизмах как частотной, так и временной обработки

акустической информации еще более отрывочны. Морфофизиологическое картирование слуховой коры домовой мыши выявило существование трех первичных слуховых полей: первичного слухового поля (AI), переднего слухового поля (AAF) и ультразвукового поля (UF) (Stiebler et al., 1997). Только в полях AI и AAF были обнаружены топические представления частот, организованные так же, как у изученных ранее видов млекопитающих (Stiebler et al., 1997; Nelken, 2002). Тем не менее, на сегодняшний день практически отсутствуют сведения о свойствах одиночных нейронов слуховой коры мыши и тем более их частотных рецептивных полей. Фундаментальные частотные характеристики импульсной активности нейронов первичной слуховой коры, такие как форма частотных рецептивных полей и острота частотной настройки нейронов, диапазоны их ХЧ_в и порогов ответов, рассмотрены лишь в малом числе исследований (Егорова, 2005; Shen et al., 2000; Linden et al., 2003). Механизмы временной обработки акустической информации одиночными нейронами первичной слуховой коры остаются неизученными. Динамика основных временных характеристик активности нейронов (паттернов и латентных периодов ответов) во всем частотном возбуждающем рецептивном поле ранее не исследовалась.

Таким образом, недостаточная изученность временных свойств вызванной активности одиночных нейронов центрального ядра задних холмов (главного стволового центра слуховой системы) и практически полное отсутствие точных и достоверных данных о механизмах временного анализа звука нейронами слуховой коры (высшего интегративного центра слуховой системы), с учетом несомненной значимости проблемы, предопределили постановку цели и задач настоящего исследования.

Цель работы – систематическое описание динамики временных характеристик импульсной активности одиночных нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой области коры больших полушарий конечного мозга домовой мыши при действии стимулов, охватывающих всю область возбуждающего ответа нейрона.

Основные задачи исследования:

1. Произвести картирование возбуждающих и тормозных частотных рецептивных полей нейронов задних холмов в координатах: частота-интенсивность стимула методом внеклеточной регистрации их вызванной активности.
2. Выполнить картирование областей возбуждающего ответа одиночных нейронов первичной слуховой коры в координатах частота-интенсивность стимула.
3. Осуществить анализ временных характеристик активности одиночных нейронов центрального ядра и первичной слуховой коры – латентных периодов и паттернов ответов на тональные сигналы, охватывающие всю область возбуждающего рецептивного поля нейрона.
4. Исследовать динамику латентных периодов и паттернов ответов в рецептивных полях нейронов задних холмов и первичной слуховой коры и оценить их взаимосвязь с типами частотных рецептивных полей.

5. Провести сравнительный анализ данных об особенностях основных временных характеристик активности одиночных нейронов на уровне слухового центра среднего мозга с результатами исследования латентных периодов и паттернов ответов нейронов слуховой области коры.

Научная новизна. Впервые выполнено систематическое исследование временных характеристик активности (латентных периодов и паттернов ответов) в частотных возбуждающих рецептивных полях одиночных нейронов центрального ядра задних холмов и первичных полей слуховой коры мыши.

На уровне центрального ядра задних холмов по результатам тестирования произведен статистический анализ перистимульных гистограмм ответов нейронов, показавший, что примерно 2/3 слуховых среднемозговых нейронов имеют выраженный тонический компонент ответа как на сигнал ХЧ_В, так и на все тональные стимулы, попадающие в возбуждающее рецептивное поле нейрона. Сопоставление полученных временных характеристик ответов нейронов с формой их частотных рецептивных полей показало гетерогенность популяции нейронов центрального ядра по временным свойствам активности, по-видимому, связанную с функциональной специализацией нейронов различных групп. У первично-подобных и тормозно-зависимых нейронов показана высокая пластичность паттернов и латентных периодов ответов, проявляющаяся в их зависимости от изменения частоты и интенсивности сигнала. V-образные нейроны отличаются стабильными паттернами и латентными периодами ответов на сигнал ХЧ_В, а при действии стимулов, охватывающих все возбуждающее рецептивное поле, временные свойства активности у нейронов этой группы, как правило, меньше зависят от параметров стимула, чем у первично-подобных и тормозно-зависимых нейронов. Показан существенный вклад тормозных процессов в обеспечение временных механизмов кодирования на уровне слухового среднего мозга. При анализе динамики латентных периодов ответов в возбуждающих рецептивных полях нейронов центрального ядра выявлены три ее основных варианта: 1. постоянный латентный период ответа на все сигналы, попадающие в возбуждающее рецептивное поле нейрона; 2. изменение латентного периода ответа нейрона с изменением частоты и интенсивности сигнала, не превышающее 6 мс, при котором в ответе нейрона всегда сохранялся начальный фазный компонент; 3. изменение латентного периода ответа с изменением параметров сигнала, превышающее 6 мс и всегда сопряженное с утратой начального фазного компонента ответа нейрона и сменой паттерна активности на позднелатентный.

При систематическом исследовании временных свойств активности (паттернов и латентных периодов ответов) одиночных нейронов первичных полей слуховой коры мыши выявлены особенности временных характеристик ответов единиц с различными типами частотных рецептивных полей. Показано, что паттерны активности нейронов первичной слуховой коры остаются фазными или пачечными при действии любых сигналов, попадающих в возбуждающее рецептивное поле нейрона. Выявлены высокая

вариабельность латентных периодов ответов корковых нейронов и широкий диапазон их изменения в зависимости от характеристик сигнала.

Сопоставление полученных данных об особенностях динамики временных характеристик активности нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши выявило фундаментальные различия нейронов стволового и коркового уровней слуховой системы по временным свойствам их активности.

Теоретическая и практическая значимость. Детальное описание временных свойств импульсной активности одиночных нейронов на стволовом и корковом уровнях слуховой системы и сопоставление данных об особенностях латентных периодов и паттернов ответов нейронов этих двух слуховых центров способствуют созданию целостной картины механизмов временной обработки акустических стимулов, реализуемых слуховой системой.

Проведение исследования на модельном объекте (домовой мыши) расширит наши представления о нейрофизиологических основах центрального анализа звуковой информации слуховой системой высших млекопитающих, знание которых необходимо для понимания принципов обработки физических характеристик любых акустических сигналов, включая сложные звуки.

Результаты настоящего исследования могут быть применены при создании нейросетевых алгоритмов, предназначенных для решения задач, связанных с распознаванием звуковых образов и их классификацией, а также для формирования математических моделей, описывающих процессы анализа и интеграции данных.

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

Апробация работы. Результаты исследования представлены в виде докладов на Всероссийской конференции, посвящённой 125-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели (Санкт-Петербург, 2008); на XII, XIV, XV Всероссийских медико-биологических конференциях молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2009; 2011; 2012); на XXI Съезде физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010); на III-м и IV-м Съездах физиологов СНГ (Ялта, 2011; Сочи, 2014); на XIV международном совещании по эволюционной физиологии (Санкт-Петербург, 2011); на 8-ом международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2012); на выездной сессии ОФФМ РАН, посвященной 80-летию со дня рождения академика И.А.Шевелева «От детектора признака к единому зрительному образу» (Москва, 2012); на XV Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2013» (Москва, 2013); на конференции молодых исследователей, посвященной памяти академика В.Л. Свидерского (Санкт-Петербург, 2013); на VI Всероссийской конференции-школе, посвященной памяти чл.-корр. АН СССР Г.В.Гершуни «Физиология

слуха и речи” (Санкт-Петербург, 2013); на XI конференции Немецкого общества нейронаук в г. Геттингене (Германия, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в сборнике трудов, 15 тезисов докладов.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по исследуемой проблеме – глава 1, описания методики экспериментов – глава 2, результатов экспериментов по регистрации активности нейронов центрального ядра заднего холма и анализа временных свойств их ответов – глава 3, результатов экспериментов по регистрации активности нейронов первичной слуховой коры и анализа временных свойств их ответов – глава 4; обсуждения результатов экспериментов – глава 5, выводов и указателя литературы, включающего 273 источника (из них 251 иностранный). Работа иллюстрирована 61 рисунком и 3 таблицами.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Популяция нейронов центрального ядра задних холмов среднего мозга доменной мыши гетерогенна по временным характеристикам ответов (паттернам и латентным периодам ответов) на акустические стимулы, охватывающие все частотное возбуждающее рецептивное поле нейрона.
2. Латентный период ответа нейронов центрального ядра коррелирует с паттерном их разрядов. При изменениях латентностей в пределах 6 мс ответы нейронов всегда имеют выраженный фазный компонент. Значительные изменения латентностей, т.е. свыше 6 мс, связаны исключительно с изменением паттерна ответа, сопровождающегося утратой фазного компонента.
3. Нейроны первичной слуховой коры отличаются стабильными фазными характеристиками активности, вызванной стимулами, охватывающими всю область возбуждающего ответа нейрона. Вариабельность латентных периодов их ответов с изменением параметров стимула, напротив, крайне высока.
4. Между популяциями нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши существуют фундаментальные различия в свойствах частотных рецептивных полей и временных характеристиках активности образующих их нейронов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на наркотизированных домашних мышках *Mus musculus*, самках гибридов линии NMRI с дикими мышками, в возрасте 8-15 недель. Для регистрации импульсной активности нейронов центрального ядра заднего холма использовано 45 мышей; активность нейронов первичной слуховой коры зарегистрирована у 25 мышей.

Эксперименты проводили в условиях общей анестезии в соответствии с правилами, рекомендованными Физиологической секцией Российского национального комитета по биологической этике. Анестезию поддерживали

внутрибрюшинными инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0.1 мг/кг). Голову животного фиксировали в головодержателе с помощью металлического бруска, приклеенного к месту сочленения носовых и лобных костей. В ходе операции открывали доступ к левому заднему холму среднего мозга либо к слуховой области коры левого полушария конечного мозга. На протяжении эксперимента животное находилось в звукозаглушенной анаэробной камере (звукозаглушение на частоте 1000 Гц составляло 40 дБ).

Регистрация импульсной активности нейронов. При внеклеточной регистрации активности одиночных нейронов центрального ядра заднего холма 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., 1977; Ehret, Moffat, 1985). Электрод вводили перпендикулярно дорсальной поверхности мозга.

При регистрации активности нейронов слуховой коры мыши в качестве регистрирующих электродов применяли вольфрамовые изолированные лаком микроэлектроды с сопротивлением 3 – 8 МОм и диаметром кончика 1-3 мкм. Регистрирующие электроды вводили ортогонально поверхности мозга в каудальную часть височной коры левого полушария, соответствующую расположению слуховой коры мыши. Во всех экспериментах 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.

Экспериментальные установки и системы звукогенерации. Регистрацию активности нейронов задних холмов проводили при помощи электрофизиологической установки, разработанной на базе встроенных в PC AD-DA комплекса Tascita и системной платы BOTIM3. Программное обеспечение (программы RESPMAP и MAPX_AN2), разработанное Dr. G.J. Doerscheidt (Германия), позволяло производить генерацию сигналов (одиночных тонов и двухтоновых комплексов с заданными частотными, временными и мощностными характеристиками), регистрацию спайковой активности нейронов, картирование и реконструкцию возбудительных и тормозных частотных рецептивных полей нейронов, а также обработку полученных результатов. DA конвертер имел тактовую частоту 250 кГц, разрешение по амплитуде 12 бит и встроенный аттенуатор для регуляции уровня звука. Для поиска нейронов, определения их ХЧ_в и пороговой интенсивности сигнала ХЧ_в использовали тональные сигналы длительностью 100 мс, временем нарастания и спада 5 мс и межстимульным интервалом 900 мс, тональная несущая для которых продуцировалась генератором звука

FG1617. Далее из непрерывного тонального сигнала при помощи формирователя импульсов вырезались импульсные посылки с указанной выше длительностью, крутизной склонов и частотой повторения. Импульсы регулировали по амплитуде с помощью аттенюатора (Kenwood RA-920). Контроль параметров сигналов осуществляли при помощи осциллографа (Tektronix 5A14N). Для излучения звука в диапазоне частот 1 - 30 кГц использовали электродинамический излучатель (Thiel), в диапазоне 12 - 75 кГц – выполненный по специальному заказу электростатический излучатель (Machmerth et al., 1975). Неравномерность частотной характеристики электродинамического излучателя составляла +/- 6.5 дБ на частотах 1 - 30 кГц. Электростатический излучатель имел равномерную частотную характеристику в диапазоне 12 - 90 кГц (+/- 2 дБ). Излучатели размещали на расстоянии 60 см (электродинамический) и 30 см (электростатический) от правого уха животного, под углом 45° к сагиттальной плоскости.

Регистрацию активности нейронов слуховой коры мыши выполняли при помощи экспериментальной установки, в основе которой была встроенная в компьютер плата TMS320 C30AD/DA. Программное обеспечение (программа TMS97, разработчик Dr. I.E. Schulze-Krüger, Германия) позволяло осуществлять генерацию сигналов, картирование частотных рецептивных полей слуховых нейронов, а также регистрацию и первичную обработку данных (определение паттернов ответов, латентных периодов и числа спайков в ответе нейронов). Сигналы генерировались 16-битным TMS320 C30/DA конвертером с тактовой частотой 200 кГц (программа TMS 97). Динамический диапазон системы составлял 85 дБ. При регистрации активности нейронов слуховой коры тональные стимулы длительностью 100 мс, временем нарастания и спада 5 мс предъявляли с интервалом 900 мс. Сигналы начинались в нулевой фазе. Сигналы с выхода конвертера отображались на осциллографе (Tektronix 5113). Амплитуду импульсов регулировали с помощью аттенюатора (Kenwood RA-920). После усиления (усилители Амфитон 25У-002С и Sonotrack) сигналы поступали на электродинамический излучатель (Sonotrack). Неравномерность частотной характеристики излучателя составляла +/-6 дБ в диапазоне частот 4-74 кГц. Излучатель размещали на расстоянии 60 см от правого уха животного, под углом 45° к сагиттальной плоскости.

Уровни звукового давления сигналов (УЗД, дБ над 20 мкПа) измеряли в точке расположения ушной раковины животного с помощью системы Брюль & Кьер: 6.5 мм микрофона 4135, предусилителя 2633 и измерительного усилителя 2606. При максимальных значениях используемых сигналов (90 дБ УЗД) уровень основной частоты по крайней мере на 35 дБ превышал уровень продуктов искажений.

Процедура проведения экспериментов. Поиск нейронов центрального ядра задних холмов и слуховой коры осуществляли аудиовизуально, отслеживая по экрану осциллографа и звуку из наушников появление импульсного ответа нейрона, синхронизованного с отметкой стимула. Эксперимент начинали с определения $X_{ЧВ}$ выделенного нейрона, т. е. частоты, на которую нейрон отвечал при наименьшей интенсивности сигнала, и порога его ответа на

тональный сигнал ХЧ_В. За пороговый принимали уровень звукового давления сигнала, на который нейрон отвечал в 50% случаев.

После выделения ответа нейрона на поисковый стимул проводили картирование его возбудительного частотного рецептивного поля и тормозных зон. В ходе картирования произошло автоматическое 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 50 мс, временем нарастания и спада по 5 мс предъявляли с интервалом 300 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. Кондиционирующий тон варьировал в широком диапазоне частот и интенсивностей, распространявшемся как на область возбудительного ответа нейрона, так и на его тормозные зоны. Каждый сигнал, представляющий собой одну из возможных комбинаций 16 фиксированных частот и 16 интенсивностей, предъявляли троекратно и псевдорандомизированно. Частотный диапазон картирования задавали в октавной шкале относительно ХЧ_В нейрона. Шаг по частоте составлял 1/16 от заданного диапазона в логарифмическом масштабе. Шаг по интенсивности составлял 5 - 7 дБ. Ответы нейронов поступали в компьютер в форме стандартных импульсов.

Картирование возбудительных частотных рецептивных полей нейронов первичной слуховой коры осуществляли в координатах частота – интенсивность стимула при предъявлении одиночных тональных тестовых сигналов. Длительность сигналов составляла 100 мс, время нарастания и спада – 5 мс, межстимульный интервал – 900 мс. Стимулы предъявляли однократно, псевдорандомизированно, с шагом по интенсивности 5 дБ и шагом по частоте 1/45 от заданного частотного диапазона в логарифмическом масштабе, т.е. использовали 675 возможных комбинаций 45 частот и 15 интенсивностей тональных сигналов. Частотный диапазон задавали в октавной шкале относительно ХЧ_В нейрона.

Измерения производили во всем частотном диапазоне слуховой чувствительности мыши (3 - 80 кГц) и при уровне сигнала от порогового до 80 дБ над порогом ответа нейрона (что соответствует -20 - 90 дБ УЗД).

Анализ ответов нейронов и статистическая обработка данных. При компьютерной статистической оценке распределения областей возбуждения и торможения в рецептивном поле нейронов задних холмов (программа MAPX_AN2) отклонение вероятности средней величины ответа нейрона на три предъявления стимула на 10% по сравнению со средней спонтанной активностью (или с ответом на тестирующий тон при двухтоновом торможении) было критерием определения порога возбуждения (торможения) тонических единиц. Для нейронов с фазным разрядом критерием порога служило возникновение одного спайка на три предъявления стимула.

При анализе импульсной активности нейронов задних холмов оценивали ее основные временные характеристики – временные узоры

разрядов (паттерны активности) и латентные периоды ответов (латентности), а также строение нейрональных частотных рецептивных полей. Паттерны активности оценивали по перистимульным гистограммам и растровым диаграммам ответов нейронов, полученным при помощи программы MAPX_AN2. Латентности оценивали путем анализа растровых диаграмм. За латентный период ответа нейрона принимали промежуток времени от момента начала действия стимула до момента генерации нейроном первого спайка в ответ на данный стимул, с учетом акустической задержки (рис. 1). Обработку экспериментальных данных заканчивали оценкой взаимосвязи между латентными периодами ответов во всем возбуждательном частотном рецептивном поле нейрона, особенностями строения частотных рецептивных полей и типами временных узоров разрядов нейронов.

У нейронов первичной слуховой коры оценивали паттерны и латентные периоды ответов на все сигналы, попадающие в возбуждательное рецептивное поле нейрона, а также форму области возбуждательного ответа нейрона. Анализ временных характеристик активности нейронов слуховой коры осуществляли при помощи встроенной в программу TMS97 функции измерительного курсора, позволявшей оценить число и распределение во времени спайков в ответе нейрона на сигнал заданной интенсивности и частоты, а также латентный период, с которым развивался ответ нейрона. При анализе различий между полученными характеристиками активности нейронов применяли критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента и критерий Колмогорова-Смирнова. Для выявления взаимосвязи между полученными параметрами использовали методы линейной и полиномиальной регрессии. Вычисления производили в программах Statistica (версия 10) и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Временные характеристики активности нейронов задних холмов.

Распределение нейронов задних холмов по функциональным группам.

Исследовано 135 нейронов центрального ядра задних холмов среднего мозга домовой мыши. В соответствии с разработанной ранее классификацией частотных рецептивных полей нейронов задних холмов (Вартанян и др., 2000; Егорова и др., 2002; Egorova et al., 2001) исследованные нейроны были отнесены к трем основным группам. Более трети нейронов (37.0%, 50 единиц) имели частотные рецептивные поля первично-подобного типа, воспроизводившие частотную настройку волокон слухового нерва; 32.6% нейронов (44 единицы), в рецептивных полях которых преобладали тормозные входы, были отнесены к группе тормозно-зависимых единиц; 30.4% составляли V-образные нейроны (41 единица), отличавшиеся широким симметричным возбуждательным рецептивным полем и слабыми тормозными зонами. Нами было зарегистрировано еще четыре нейрона, имевшие частотные рецептивные поля сложной формы и не менее двух ХЧ_В (низко- и высокочастотную). В соответствии с указанной классификацией они были отнесены к группе комплексных (мультипиковых) нейронов. В силу малого

числа таких нейронов временные свойства их активности в настоящей работе не рассматривались.

Исследование временных узоров разрядов нейронов центрального ядра. В данной работе применяли классификацию паттернов активности слуховых нейронов, использовавшуюся в ранее выполненных исследованиях слухового центра среднего мозга мыши (Егорова, 2008а, б). В соответствии с этой классификацией было выделено 6 типов временных узоров разрядов нейронов: 1. тонический, отличающийся равномерным распределением спайков в течение всего действия звукового сигнала; 2. фазно-тонический, имеющий тонический ответ с выраженным начальным фазным компонентом в виде нескольких, быстро следующих один за другим спайков; 3. паузный, с тоническим разрядом, прерываемым паузой в импульсном ответе нейрона; 4. позднелатентный, с тоническим разрядом и латентным периодом, превышающим 20 мс; 5. фазный, отвечающий на сигнал 1-3-мя начальными спайками и 6. пачечный, с разрядом, превышающим по длительности и количеству спайков фазный, но заканчивающимся ранее окончания сигнала.

Разряды нейронов каждой из трех основных групп демонстрировали все типы временных узоров. При изменении частоты и интенсивности стимула, т.е. во всей области возбудительного ответа, более трети исследованных нейронов не изменяли тип разряда (35.5 %, 48 нейронов) (рис. 1, а). Большая часть из них (37.5%, 18 единиц) относилась к группе V-образных нейронов; 33.3% таких нейронов были тормозно-зависимыми (16 единиц), 29.2% (14 нейронов) - первично-подобными. Для первично-подобных нейронов наиболее характерным был позднелатентный ответ (6 из 14 единиц). Среди тормозно-зависимых нейронов не было позднелатентных единиц, причем, у половины тормозно-зависимых нейронов с постоянным типом разряда ответ был фазным (8 из 16 нейронов). Все фазные тормозно-зависимые нейроны имели возбудительные рецептивные поля закрытого типа. Ответы V-образных нейронов с постоянным паттерном активности были преимущественно фазными и пачечными (16 из 18 нейронов) (рис. 1, а) и никогда не были тоническими или паузными. Ни в одной из трех групп не было обнаружено нейронов, которые сохраняли бы фазно-тонический разряд с изменением частоты и интенсивности сигнала.

Около двух третей нейронов (64.5%, 87 единиц) изменяли паттерн активности с изменением частоты и интенсивности сигнала (рис. 1, б). Среди таких нейронов преобладали первично-подобные единицы (41.4%, 36 нейронов) (рис. 1, б). Почти треть нейронов, изменяющих паттерн ответа в зависимости от характеристик стимула, были тормозно-зависимыми (32.2%, 28 единиц). Доля V-образных нейронов была наименьшей (26.4%, 23 единицы). Почти у 40% нейронов, изменявших тип активности (34 из 87 нейронов), в тоническом ответе с ростом уровня сигнала появлялась пауза (24 нейрона), либо тонический компонент ответа утрачивался, и ответ нейрона становился фазным (12 нейронов). Только 30% переходов одного паттерна активности в другой (из отмеченных 34-х) встречались более, чем у одного нейрона. Таким образом, у исследованных нейронов было отмечено широкое

разнообразие разряда, вызванного сигналами различной частоты и интенсивности.

Исследование латентных периодов ответов нейронов центрального ядра. Поскольку ХЧ_В любого слухового нейрона является его фундаментальной характеристикой, то латентные периоды ответов нейронов задних холмов, в первую очередь, были проанализированы при действии тонов ХЧ_В.

При увеличении уровня сигнала ХЧ_В от порогового до 30–35 дБ над порогом ответа латентность любого нейрона уменьшалась на 3–38 мс, в среднем – на 8 мс (рис. 1). Такое же уменьшение латентного периода ответа с ростом уровня сигнала на 5–15 дБ над порогом наблюдалось и на частотах, отличавшихся от ХЧ_В нейрона, то есть по периферии частотного возбуждательного рецептивного поля. Уменьшение латентных периодов ответов при повышении интенсивности сигнала было различным у разных нейронов и проявлялось преимущественно на частотах, близких к ХЧ_В нейрона. Лишь у 10 нейронов (7.4%) оно отмечалось во всей периферической части возбуждательного рецептивного поля.

Диапазон латентных периодов ответов исследованных нейронов на сигнал ХЧ_В уровнем 30-35 дБ над порогом ответа составлял от 4 до 36 мс (в среднем 16.8 ± 7.4 мс). Более чем у 2/3 нейронов (71.0%) латентности занимали диапазон длительностей 7–16 мс и в среднем составляли 12.1 мс

Около 69% нейронов (68.9%, 93 единицы) имели постоянный латентный период ответа на все тональные сигналы ХЧ_В уровнем выше 30 дБ над порогом ответа (рис. 1). Значения латентных периодов ответов таких нейронов составляли от 7 до 15 мс. Среди них почти 40% составляли V-образные нейроны (38.7%, 36 нейронов).

Около трети нейронов (31.1%, 42 единицы) изменяли латентный период ответа при уровнях тона ХЧ_В 30 - 85 дБ над порогом. Более, чем у половины из них (52.4%, 22 нейрона) латентный период изменялся в пределах 6 мс (уменьшался либо увеличивался с ростом интенсивности сигнала). Среди таких нейронов преобладали первично-подобные (77.7%, 17 единиц). У 20 нейронов (14.8% от общего числа исследованных нейронов) отмечалось увеличение латентного периода ответа более чем на 6 мс. Подавляющее большинство этих нейронов имели рецептивные поля тормозно-зависимого и первично-подобного типа с тоническими характеристиками активности. Увеличение латентностей у таких нейронов происходило либо за счет замены паттерна активности на позднелатентный, либо за счет подавления активности вплоть до off-ответа (т.е. ответа на окончание сигнала).

Как отмечалось выше, латентности всех исследованных нейронов отличались большой вариабельностью в периферической области возбуждательного ответа. При действии сигналов уровнем выше 15-25 дБ над порогом ответа нейрона на соответствующую нехарактеристическую частоту, т.е. в центральной части возбуждательного рецептивного поля, латентные периоды ответов нейронов оказались более стабильными. Более, чем у пятой части нейронов (21.5%, 29 единиц) латентности не изменялись с изменением частоты и интенсивности сигнала (рис. 1, а). Значения латентных периодов ответов этих нейронов составляли 7-13 мс, в среднем – 11.7 ± 3.3 мс. Более

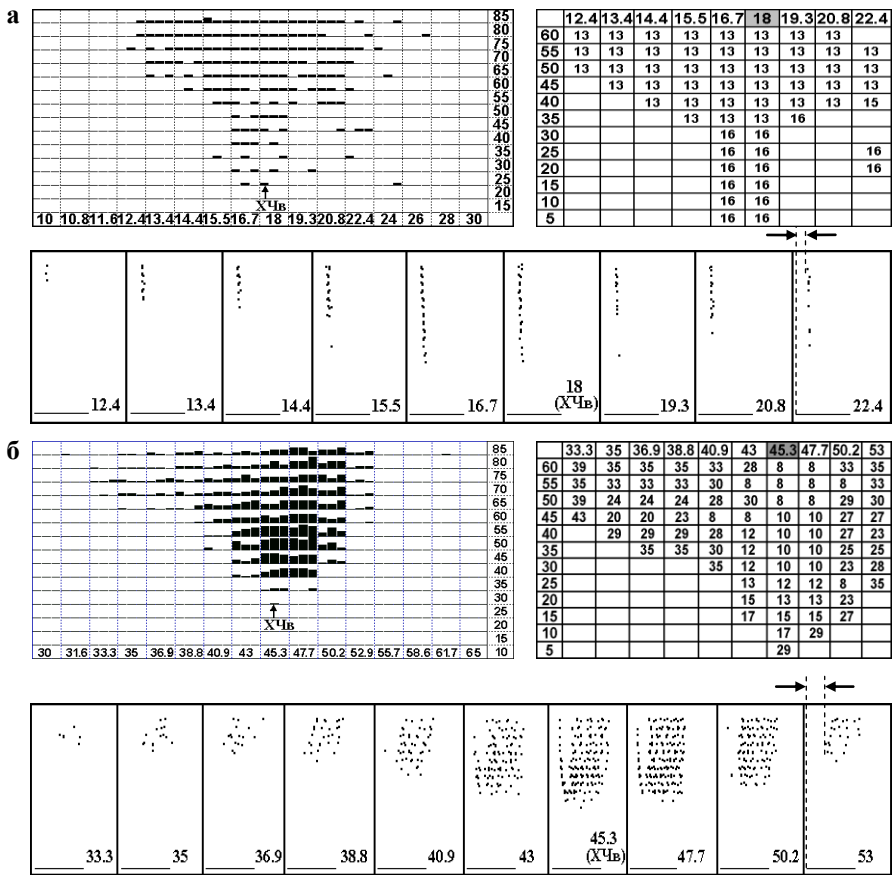


Рис. 1. Динамика временных характеристик активности в частотном рецептивном поле двух нейронов центрального ядра задних холмов среднего мозга мыши. а: V-образный фазный нейрон с постоянными временными характеристиками активности; б: первично-подобный нейрон, фазно-тонический ответ которого на сигналы ХЧ_в и близких к ней частот сменяется позднелатентным при уменьшении и увеличении частоты стимула, т.е. в ответе нейрона утрачивается фазный компонент, что приводит к возрастанию латентного периода ответа. Для каждого нейрона приведены:

- Схема области возбудительного ответа (столбчатая диаграмма). По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – уровень звукового давления, дБ УЗД. Высота столбиков на диаграмме пропорциональна числу спайков в ответе нейрона на сигнал данной частоты и интенсивности.
- Распределение латентных периодов ответов по возбудительному рецептивному полю (цифровая диаграмма). По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – уровень звукового давления, дБ над порогом ответа нейрона. Каждая цифра, заполняющая диаграмму, соответствует значению латентного периода ответа нейрона на сигнал данной частоты и интенсивности. Серым на шкале частот показана ХЧ_в нейрона.
- Растровая диаграмма активности нейрона (точечная диаграмма). Каждая точка соответствует одному спайку в ответе нейрона на сигнал данной частоты и интенсивности. Для каждой частоты приведена отдельная диаграмма. Значения частот указаны цифрами на диаграммах. Уровни сигнала на каждой диаграмме возрастают в направлении снизу вверх. По оси абсцисс – время, мс; по оси ординат – уровень сигнала, дБ УЗД. Горизонтальная линия под каждой диаграммой – отметка стимула (60 мс). Стрелками на диаграмме указан промежуток времени, принятый за латентный период ответа нейрона.

ХЧ_в – характеристическая частота нейрона.

70% таких нейронов были V-образными (21 нейрон). Все они имели фазный или пачечный разряд (рис. 1, а). Число первично-подобных и тормозно-зависимых нейронов, не изменявших латентный период ответа с изменением параметров сигнала, было мало (3 и 5 нейронов, соответственно).

У 26.7% нейронов латентные периоды ответов изменялись в пределах 6 мс при изменении частоты и интенсивности сигнала. У 31 нейрона (22.9%) они уменьшались, у 5 нейронов (3.8%) - увеличивались. Среди таких нейронов преобладали первично-подобные и V-образные (75.0%, 27 единиц). Важно отметить, что, как у нейронов с постоянным латентным периодом ответа, так и у нейронов, изменявших его в пределах 6 мс, всегда был выражен начальный фазный компонент ответа (рис. 1, а).

Почти у 52 % нейронов (51.8%, 70 единиц) латентные периоды ответов на сигналы, попадающие в возбуждательное рецептивное поле, увеличивались на 8–37 мс относительно латентности, измеренной при действии сигнала ХЧ_В (рис. 1, б). Увеличение латентностей всегда сопровождалось утратой фазного компонента ответа и связанным с этим возрастанием вариабельности латентного периода позднелатентного ответа (в диапазоне 20–38 мс) (рис. 1, б). Такое увеличение можно было наблюдать как со стороны частот ниже (22 нейрона, 31.4%) или выше ХЧ_В нейрона (11 нейронов, 15.7%), так и с обеих сторон (37 нейронов, 52.9%). Эти нейроны имели рецептивные поля преимущественно первично-подобного или тормозно-зависимого типа (рис. 1, б). Доля V-образных нейронов среди них была низка (12.9%, 9 нейронов).

Таким образом, полученные данные выявили различия между группами нейронов центрального ядра заднего холма мыши по временным свойствам их вызванной активности. V-образные нейроны, в основном, имели фазные характеристики и постоянный латентный период ответа на все сигналы, попадающие в возбуждательное рецептивное поле нейрона. Первично-подобные и тормозно-зависимые нейроны отличались большей пластичностью временных характеристик активности. Различия нейронов центрального ядра по временным свойствам активности, с учетом специфики строения их частотных рецептивных полей, свидетельствуют о различной функциональной специализации нейронов этих групп. Первично-подобные и тормозно-зависимые нейроны, по-видимому, вовлечены в процессы анализа физических характеристик звукового стимула и передачи информации о них к высележащим центрам слуха. Постоянство временных характеристик активности V-образных нейронов задних холмов и их широкая частотная настройка указывают на инвариантность реакций таких нейронов на стимулы с различными физическими характеристиками и позволяют предположить, что V-образные нейроны на уровне слухового центра среднего мозга могут выполнять функцию детекторов начала сигнала.

Временные свойства активности нейронов первичной слуховой коры мыши.

Зарегистрирована активность 141 нейрона первичной слуховой коры доменной мыши. 77 нейронов были локализованы в первичном слуховом поле (AI), 50 – в переднем слуховом поле (AAF), 14 – в ультразвуковом поле (UF).

Основные свойства импульсной активности нейронов первичной слуховой коры и характеристики их частотных рецептивных полей. ХЧ_В нейронов располагались в диапазоне 4-34 кГц в поле АІ, 5-38 кГц в поле ААФ и 38–57 кГц в UF поле. Для описания частотных рецептивных полей корковых нейронов использовали классификацию, аналогичную примененной к нейронам задних холмов. В соответствии с данной классификацией все исследованные нейроны слуховой коры имели рецептивные поля только двух типов: V-образные и мультипиковые (рис. 2, а). Доля V-образных нейронов составляла 64.9% (50 единиц) в поле АІ, 68% (34 нейрона) – в поле ААФ и 57.2% (8 нейронов) – в поле UF. Остальные нейроны были мультипиковыми.

Нейроны всех трех полей имели широкую частотную настройку (рис. 2, а). Острота (добротность) частотной настройки нейрона оценивалась при помощи коэффициента Q, вычисляемого как отношение ХЧ_В нейрона к ширине его частотной области ответа на сигнал уровнем 10, 20 и 30 дБ над порогом ответа. Среднее значение Q₁₀ для нейронов поля АІ составляло 1.6+/-0.6; для ААФ – 1.5+/-0.5. Среднее значение Q₂₀ в обеих областях коры составляло 1.1+/-0.4. Среднее значение Q₃₀ для АІ составляло 0.7+/-0.3; для ААФ – 0.8+/-0.2. Статистический анализ не выявил достоверных различий для соответствующих значений добротности в этих полях (тест Колмогорова-Смирнова, p>0.3; t-тест, p>0.2). Регрессионный анализ показал достоверное (p < 0.001) уменьшение добротности (т.е. расширение частотной настройки) V-образных нейронов полей АІ и ААФ с ростом интенсивности звука.

В силу малого числа зарегистрированных нейронов поля UF, анализ их добротности был ограничен вычислением средних значений коэффициентов Q₁₀, Q₂₀ и Q₃₀, что позволило количественно охарактеризовать остроту частотной настройки нейронов в этом поле. Средние значения добротности составляли: для Q₁₀: 2.6 +/- 0.9; для Q₂₀: 1.8 +/- 0.9; для Q₃₀: 1.4 +/- 0.4.

Пороговые уровни ответов на сигналы ХЧ_В занимали диапазон от -10 до 40 дБ УЗД, от 0 до 45 дБ УЗД и от 14 до 50 дБ УЗД в поле АІ, ААФ и UF соответственно. Минимальные пороги наблюдали в диапазоне частот 15–25 кГц. Регрессионный анализ зависимости порогов ответов нейронов от их ХЧ_В подтвердил достоверную взаимосвязь этих параметров (полиномиальная регрессия, p < 0.01) в полях АІ и ААФ. Усредненная по всем полям, включая UF, зависимость пороговых уровней ответов всех исследованных нейронов от их ХЧ_В была достоверна (метод полиномиальной регрессии, p < 0.001) и соответствовала форме кривой, отражающей взаимосвязь между минимальными порогами чувствительности и ХЧ_В нейронов.

Особенности паттернов активности нейронов первичной слуховой коры. Все нейроны первичной слуховой коры проявляли только фазные характеристики активности. Более 80% нейронов поля АІ (80.5%, 62 нейрона), 80.0% нейронов поля ААФ (40 нейронов) и 78.6% нейронов поля UF (11 из 14 исследованных единиц) отвечали на стимулы ХЧ_В фазным разрядом. При действии сигналов, охватывающих всю область возбудительного ответа нейрона, около трети нейронов первичной слуховой коры (31.0% : 33.0% - в поле АІ, 31.0% - в ААФ и 30.0% - в UF) имели фазный тип разряда. Ответы остальных нейронов были пачечными и содержали 4-10 спайков в пачке.

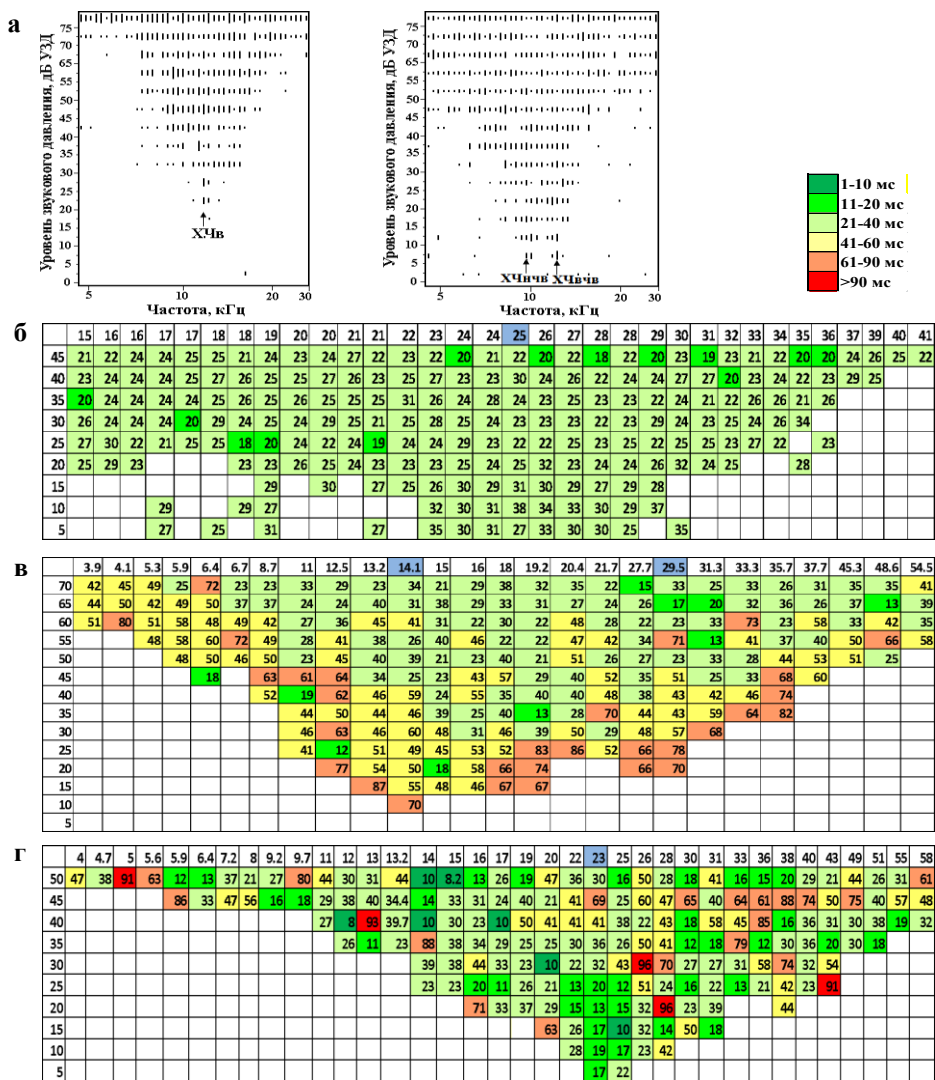


Рис. 2. Динамика временных характеристики активности нейронов первичной слуховой коры мыши. а – диаграммы частотной области возбудительного ответа типичных нейронов с V-образным (слева) и мультипиковым (справа) частотными рецептивными полями. Высота каждой вертикальной линии, заполняющей схему, пропорциональна числу спаек в ответе нейрона. ХЧ_в – характеристическая частота возбуждения. ХЧ_{нв} и ХЧ_{вв} – низко- и высокочастотная характеристические частоты возбудительного мультипикового нейрона.

б – пример V-образного нейрона, латентный период ответа которого изменялся в пределах 6 мс с изменением частоты и интенсивности сигнала. в – пример мультипикового нейрона, в частотном рецептивном поле которого выделялась периферическая область позднелатентных ответов. г – пример V-образного нейрона с высокой вариабельностью латентностей в возбудительном рецептивном поле. На фрагментах «б - г» каждая цифра, заполняющая диаграмму, соответствует величине латентного периода ответа нейрона на сигнал данной частоты и интенсивности. По оси абсцисс – частота, кГц; по оси ординат – уровень звукового давления, дБ над порогом ответа. Синим на шкале частот выделены ХЧ_в нейронов. На рисунке приведены цветовая шкала и соответствующие категории значений латентных периодов ответов.

Особенности латентных периодов ответов нейронов первичной слуховой коры при действии стимулов ХЧ_В. Поскольку нейроны слуховой коры нерегулярно отвечали даже на сигналы ХЧ_В, анализ латентных периодов их ответов начинали с усреднения значений латентностей каждого нейрона, измеренных при действии тонов ХЧ_В уровнем 25, 30 и 35 дБ над порогом ответа. Полученное усредненное значение использовали для количественной оценки латентного периода ответа нейрона на сигнал ХЧВ. В поле АI латентные периоды ответов нейронов занимали диапазон 14–66 мс (в среднем 36.9 ± 12.1 мс); в поле ААF - 14–59 мс (в среднем 30.1 ± 8.7 мс); в поле UF - 17–52 мс (в среднем 30.9 ± 9.2 мс). При действии тонов ХЧВ латентности почти 17% нейронов поля АI, 22% нейронов поля ААF и 28% единиц поля UF составляли 33–36 мс. Латентные периоды ответов нейронов поля АI достоверно превышали латентности нейронов поля ААF (тест Манна-Уитни, $p < 0.001$). Достоверных различий в величине латентностей нейронов полей АI и UF, а также ААF и UF, обнаружено не было. Достоверных различий между латентными периодами ответов V-образных и мультипиковых нейронов также обнаружено не было.

Диапазон изменения латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов первичной слуховой коры. При оценке разброса значений латентностей ответов нейронов в их возбуждающих рецептивных полях для каждого нейрона были получены два значения, характеризующие величину изменения его латентности относительно принятого за точку отсчета латентного периода ответа на сигнал ХЧ_В – для минимального и максимального латентного периода ответа во всем рецептивном поле. В поле АI разница между минимальным латентным периодом ответа и латентностью, измеренной при действии стимула ХЧ_В, составляла 3–60 мс (в среднем - 24.2 ± 12.2 мс); в поле ААF - 2–61 мс (в среднем - 18.8 ± 11.1 мс). В поле UF она также составляла 2–61 мс (в среднем - 15.8 ± 14.4 мс). Значения разности максимального латентного периода во всей области возбуждающего ответа нейрона и его латентности при действии стимула ХЧ_В также изменялись в широких пределах в каждом из полей. В поле АI эта величина составляла у разных нейронов 14–82 мс (в среднем - 54.1 ± 15.4 мс), в поле ААF – от 6 до 79 мс (в среднем - 58 ± 16 мс), в поле UF – от 14 до 77 мс (в среднем, 52.7 ± 21.2 мс). Таким образом, оценка абсолютных величин изменения латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов выявила как большой разброс этих параметров у разных нейронов, так и большие средние значения изменения латентностей, что указывает на высокую вариабельность латентных периодов ответов нейронов первичной слуховой коры.

Зависимость латентных периодов ответов нейронов первичной слуховой коры от уровня сигнала. Для оценки зависимости латентных периодов ответов нейронов от уровня сигнала производили усреднение латентных периодов ответов, измеренных при одинаковых интенсивностях для всех частот сигнала, возбуждающих нейрон. Во всех первичных слуховых полях регрессионный анализ выявил достоверную взаимосвязь между усредненными таким образом латентными периодами ответов и уровнями сигнала, выражавшуюся в уменьшении латентностей нейронов с ростом

уровня сигнала от порогового до 70 дБ над порогом ответа ($p < 0.01$). Величина уменьшения латентных периодов ответов с возрастанием уровня сигнала практически не отличалась у нейронов разных полей. У нейронов поля AI среднее уменьшение латентности составляло 17 ± 4.2 мс, в поле AAF - 15 ± 3.7 мс, в поле UF - 16 ± 4 мс.

Динамика латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов первичной слуховой коры. Анализ латентных периодов ответов нейронов слуховой коры выявил их высокую вариабельность во всей возбудительной области рецептивного поля. У всех нейронов латентные периоды ответов изменялись более, чем на 2 мс в зависимости от характеристик стимула (рис. 2, б-г). Лишь у пяти нейронов (3.5%) изменение латентностей по возбудительному рецептивному полю не превышало 6 мс (рис. 2, б). Четыре из этих нейронов (три V-образных и один мультипиковый нейрон) были локализованы в поле AAF; а в поле AI – только один V-образный нейрон.

У остальных нейронов (98.7% в поле AI, 92.0% – в поле AAF и всех нейронов поля UF) латентные периоды ответов изменялись более, чем на 6 мс (рис. 2, в-г). Анализ динамики латентных периодов ответов в возбудительных рецептивных полях таких нейронов выявил несколько вариантов изменения их латентностей в зависимости от частоты и интенсивности сигнала.

- Почти у 40% нейронов (39.6%, 56 единиц) в возбудительном рецептивном поле можно было выделить центральную и периферическую части в зависимости от значений латентных периодов их ответов (рис. 2, в). В центральной части латентные периоды ответов не превышали 40 мс, а диапазон их изменения в зависимости от характеристик сигнала был не более 15–20 мс (рис. 2, в). На периферии латентности превышали 40 мс, а диапазон их изменения составлял 20–70 мс. Такую динамику латентных периодов ответов в рецептивных полях имели более 40% нейронов поля AI (32 нейрона, 41.6%), 42% единиц поля AAF (21 нейрон) и три нейрона поля UF.

- В рецептивных полях 49 нейронов (34.8% от всех исследованных нейронов) имелись периферические области позднелатентного ответа (с латентностью 40-45 мс и более), но они не образовывали единого периферического позднелатентного пояса ответов. В центральной области возбудительного ответа у таких нейронов латентности не превышали 40 мс, а диапазон их изменения составлял 15–20 мс. Подобную динамику латентностей имели почти 29% нейронов поля AI (28.6%, 22 нейрона), 32% нейронов поля AAF (16 единиц) и пять нейронов поля UF.

- У 12 нейронов (8.5% от общего числа нейронов) ответы почти на все сигналы, попадающие в возбудительное рецептивное поле, имели латентные периоды, превышающие 40-45 мс. Такие нейроны были обнаружены только в полях AI и AAF, причем лишь два из них были локализованы в поле AAF.

- У 19 нейронов (13.5% от общего числа нейронов) латентности варьировали в диапазоне 15-70 мс во всем возбудительном рецептивном поле, что не позволяло подразделить его на центр и периферию. Почти 63% таких нейронов (12 единиц) имели V-образные рецептивные поля (рис. 2, г).

Полученные данные указывают на различную динамику основных временных характеристик активности - паттернов и латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов первичной слуховой коры. Нейроны первичных слуховых полей не различаются по типу временного узора разряда и имеют фазные свойства ответов вне зависимости от характеристик сигнала. Латентный период ответа нейрона слуховой коры является вариабельной характеристикой, изменяющейся у большинства нейронов. На это указывают большой разброс величин латентных периодов ответов в возбуждательных рецептивных полях нейронов и различные варианты динамики их латентностей, наблюдаемые при изменении частоты и интенсивности сигнала. Различий в особенностях динамики латентных периодов ответов в возбуждательных рецептивных полях у нейронов полей А1 и ААФ показано не было. Высокая вариабельность латентностей нейронов первичной слуховой коры позволяет предположить, что процессы точного временного кодирования начала акустического стимула, осуществляемые на уровне слуховых центров ствола мозга нейронами с выраженным фазным компонентом ответа и постоянными латентностями, по-видимому, слабо представлены на уровне первичной слуховой коры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования выявили фундаментальные различия в частотно-временных свойствах активности нейронов центрального ядра задних холмов и первичной слуховой коры. Популяция нейронов центрального ядра заднего холма характеризовалась гетерогенностью временных характеристик ответов и их связью с типом частотного рецептивного поля. У нейронов с первично-подобным и тормозно-зависимым типом рецептивных полей наблюдалась высокая пластичность паттернов и латентных периодов ответов, проявляющаяся в их зависимости от изменения частоты и интенсивности сигнала. Нейроны с V-образными рецептивными полями отличались стабильными паттернами и латентными периодами ответов. Наблюдаемая гетерогенность временных характеристик ответов нейронов заднего холма может быть связана с различием тормозных влияний в их рецептивных полях и, соответственно, с функциональной специализацией нейронов. Нейроны со стабильными временными характеристиками ответов могут участвовать в кодировании начала сигнала. Нейроны с пластичными временными характеристиками ответов проявляют избирательность к различным параметрам звуков.

Все исследованные нейроны первичной слуховой коры имели широкую частотную настройку, V-образные и мультипиковые частотные рецептивные поля и стабильный паттерн разряда (фазный или пачечный). При этом они проявляли высокую вариабельность латентных периодов ответов во всей области возбуждательного рецептивного поля. Различия частотно-временных свойств активности нейронов центрального ядра задних холмов и первичной слуховой коры позволяют предположить усиление роли временного

механизма обработки сигналов при переходе от стволового уровня слуховой системы к корковому.

ВЫВОДЫ

1. Более трети нейронов центрального ядра заднего холма среднего мозга доменной мышцы имеет постоянный паттерн ответа на все тональные сигналы уровнем выше 20 - 30 дБ над порогом, попадающие в область возбуждательного частотного рецептивного поля. Доля нейронов, имеющих постоянный латентный период ответа, превышает 20%. Остальные нейроны отличаются вариабельностью временных характеристик вызванной активности.
2. Наибольшей вариабельностью паттернов и латентных периодов ответов в возбуждательном рецептивном поле на уровне центрального ядра заднего холма отличаются нейроны с первично-подобным и тормозно-зависимым типом частотных рецептивных полей. Нейроны с V-образной формой рецептивных полей более стабильны по временным свойствам вызванной активности.
3. Латентный период ответа нейронов центрального ядра коррелирует с паттерном их разрядов. Почти у половины нейронов латентный период ответа изменяется по всему рецептивному полю в пределах 6 мс и не превышает 20 мс. Ответы таких нейронов всегда имеют выраженный фазный компонент. Более, чем у половины нейронов изменения латентных периодов в рецептивном поле превышают 6 мс и сопровождаются утратой начального фазного компонента ответа.
4. Все нейроны первичных полей слуховой коры мышцы имеют только фазные характеристики ответа (фазные и пачечные разряды) и крайне высокую вариабельность латентных периодов ответов при действии тональных сигналов, охватывающих все возбуждательное рецептивное поле нейрона.
5. В первичной слуховой коре претерпевает изменение большинство основных частотно-временных характеристик импульсной активности нейронов: спонтанная активность, паттерны и латентные периоды ответов нейронов, а также их частотные рецептивные поля.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Егорова, М.А. Комплексные нейроны в дорсомедиальном ядре заднего холма доменной мышцы *Mus musculus* / М.А. Егорова, А.Г. Акимов, **Г.Д. Хорунжий** // Ж. эвол. биохим. и физиол. - 2012. - Т. 48. - №4. - С. 399-402.
2. **Хорунжий, Г.Д.** Временные характеристики импульсной активности нейронов с V-образными частотными рецептивными полями в слуховом

центре среднего мозга доменной мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 2014. – Т. 50. - №4. – С. 314-318.

3. **Хорунжий, Г.Д.** Мультипиковые нейроны в первичных полях слуховой коры доменной мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 2015. – Т. 51. - №2. – С. 148-151.

Работы, опубликованные в сборниках трудов

4. **Хорунжий, Г.Д.** Свойства частотных рецептивных полей одиночных нейронов первичной слуховой коры мыши как основа кортикальной обработки акустической информации / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Материалы XV Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2013». – Москва. – 2013. – С. 115 – 122.

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

5. Егорова, М.А. Динамика паттернов активности в рецептивных полях нейронов слухового среднего мозга мыши (*Mus musculus*) / М.А. Егорова, **Г.Д. Хорунжий** // 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». – С.-Петербург. – 2008. – С. 41-42.

6. **Хорунжий, Г.Д.** Особенности временных узоров разрядов в возбудительных рецептивных полях нейронов центрального ядра задних холмов доменной мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий** // Материалы Двенадцатой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – С.-Петербург. – 2009. – С. 410 – 411.

7. **Хорунжий, Г.Д.**, Динамика латентных периодов ответов в рецептивных полях центрального ядра задних холмов доменной мыши / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Тезисы докладов XXI Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Москва-Калуга. – 2010. – С. 658.

8. Егорова, М.А. Динамика временных характеристик ответов в рецептивных полях центрального ядра задних холмов доменной мыши / М.А. Егорова, **Г.Д. Хорунжий** // Научные труды III Съезда физиологов СНГ. – Ялта. – 2011. – С. 120.

9. **Хорунжий, Г.Д.** Особенности латентных периодов ответов в возбудительных рецептивных полях нейронов центрального ядра задних холмов / **Г.Д. Хорунжий** // Материалы Четырнадцатой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – С.-Петербург. – 2011. – С. 287 – 288.

10. **Хорунжий, Г.Д.** Исследование латентных периодов ответов в возбудительных частотных рецептивных полях нейронов центрального ядра задних холмов доменной мыши / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Материалы XIV международного совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели. – С.-Петербург. – 2011. – С. 195.

11. Вартанян, И.А. Спектрально-временная обработка акустических сигналов нейронами слуховых центров мозга / И.А. Вартанян, М.А. Егорова, Е.С. Малинина, А.Г. Акимов, **Г.Д. Хорунжий** // Материалы XIV международного совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели. – С.-Петербург. – 2011. – С. 40.
12. **Хорунжий, Г.Д.** Особенности спонтанной активности одиночных нейронов первичной слуховой коры мыши / **Г.Д. Хорунжий** // Материалы Пятнадцатой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». – С.-Петербург. – 2012. – С. 306.
13. Егорова, М.А. Свойства вызванной активности нейронов первичной слуховой коры как основа нейрональных механизмов кортикальной обработки слуховой информации / М.А. Егорова, **Г.Д. Хорунжий** // Материалы Международной конференции «Биология – наука XXI века». – Москва. – 2012. – С. 251 – 253.
14. **Хорунжий, Г.Д.** Частотно-временные характеристики вызванной активности нейронов первичной слуховой коры мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Тезисы докладов восьмого международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак. – Крым. – Украина. – 2012. – С. 426.
15. **Хорунжий, Г.Д.** Особенности импульсной активности одиночных нейронов слуховой коры мыши (*Mus musculus*) // **Г.Д. Хорунжий** / 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 115-116.
16. **Хорунжий, Г.Д.** Организация частотных рецептивных полей одиночных нейронов первичной слуховой коры мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Материалы конференции молодых исследователей, посвященной памяти академика В.Л. Свидерского. – С.-Петербург. – 2013. – С. 29-30.
17. **Хорунжий, Г.Д.** Свойства частотных рецептивных полей и импульсной активности одиночных нейронов слуховой коры домового мыши (*Mus musculus*) / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Тезисы докладов XXII Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Москва-Волгоград. – 2013. – С. 564.
18. **Хорунжий, Г.Д.** Характеристики частотных рецептивных полей и свойства активности одиночных нейронов слуховой коры домового мыши / **Г.Д. Хорунжий**, М.А. Егорова // Материалы VI Всероссийской конференци-школы по физиологии слуха и речи, посвященной памяти чл.-корр. АН СССР Г.В. Гершуни. – С.-Петербург. – 2013. – С. 17–18.
19. Егорова, М.А. Особенности временных характеристик активности нейронов первичной слуховой коры мыши / Научные труды IV Съезда физиологов СНГ // М.А. Егорова, **Г.Д. Хорунжий**. – Сочи. – 2014. – С. 88.