

ЗАВИСИМОСТЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ОТВЕТОВ НЕЙРОНОВ ПОЛУКРУЖНОГО ТОРУСА ЛЯГУШКИ ОТ ПАРАМЕТРОВ АКУСТИЧЕСКИХ СТИМУЛОВ

Поступила 04.05.13

Ответы нейронов различных сенсорных ядер на предъявление специфических стимулов могут быть охарактеризованы не только средним числом потенциалов действия (ПД) в таком ответе и характером их временного распределения, но и степенью воспроизводимости реакции. Мы исследовали импульсные ответы нейронов, расположенных в слуховом центре среднего мозга травяной лягушки, при действии отрезков тона характеристической частоты, не модулированных и модулированных по амплитуде. Воспроизводимость реакции оценивали по фактору Фано – отношению дисперсии числа ПД, генерируемых в ответ на одно предъявление сигнала, к среднему числу ПД в реакции. Нейроны существенно различались между собой по данной характеристике. В исследованной выборке не удалось выявить четкой связи фактора Фано со средним числом ПД в ответе, хотя у отдельных клеток такие связи могли оказываться вполне достоверными. В случае действия сигналов невысокой интенсивности повышение последней обычно приводило к улучшению воспроизводимости реакции, однако при больших уровнях сигнала эта тенденция не поддерживалась. Усложнение сигнала путем введения амплитудной модуляции чаще вызывало уменьшение варибельности реакций, хотя у части клеток характер данной зависимости был противоположным. Выявлена тенденция к росту фактора Фано с увеличением продолжительности интервала наблюдения. Обращается внимание на возможность связи стохастичности реакций отдельных клеток сенсорных систем с варибельностью ответов целого организма на фиксированную сенсорную стимуляцию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: слуховая система, амфибии, варибельность, фактор Фано, нейрон, реакция на предъявление сигнала.

ВВЕДЕНИЕ

Варибельность и стохастичность импульсной активности являются неотъемлемыми свойствами практически всех нейронных элементов ЦНС различных животных. Ответы нервной клетки на предъявление одинаковых по характеристикам сигналов практически никогда не бывают полностью идентичными. На этот аспект функционирования нейрона часто не обращали внимания, используя для описания той или иной реакции только среднее число генерируемых потенциалов действия (ПД) и постстимульную гистограмму (ПСГ) ответа, усредненную по множеству предъявлений сигнала. Некоторые авторы уже давно обращали внимание на

различия варибельности ответов нейронов на действие одного и того же стимула, применяя различные критерии для оценки данного аспекта реакции. Ранее наиболее распространенным являлось вычисление коэффициента вариации распределения меж-импульсных интервалов; позднее к этому добавили подсчеты последовательных сериальных коэффициентов, локальных коэффициентов вариации и ряд других оценок. В последние годы наиболее универсальной мерой степени варибельности нейронной активности становится отношение дисперсии числа ПД в пределах определенного интервала времени к среднему значению упомянутого числа. Данный параметр называют фактором Фано (по имени ученого, впервые использовавшего этот параметр в ядерной физике [1]). Одним из важных достоинств указанного критерия является то, что его можно рассчитывать для различных интервалов времени (в аспекте как их длительности, так и

¹ ОАО «Акустический институт» им. акад. Н. Н. Андреева (РФ).

² Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН (РФ).

Эл. почта: nbibikov1@yandex.ru (Н. Г. Бибилов).

временной позиции относительно сенсорных воздействий) [2–4]. Для чисто случайного импульсного (точечного) процесса, когда вероятность возникновения импульса не зависит от времени, фактор Фано равняется единице. В условиях наличия периодичности во временной последовательности ПД этот параметр меньше, но при случайных медленных «блужданиях» вероятности появления ПД его величина может превышать единицу и растет с увеличением интервала анализа. Последняя ситуация наиболее часто обнаруживается в ходе анализа фоновой активности нейронов ЦНС, что позволило охарактеризовать такой временной процесс как фрактальный [2, 5].

Естественно предполагать, что хаотичность и вариабельность импульсной активности должны проявляться не только в фоновой активности нейронов, но и в их реакциях на предъявление сенсорных стимулов. Поскольку в ходе реализации реакции частота импульсации обычно претерпевает резкие изменения во времени, выяснение зависимости фактора Фано от длительности анализируемого отрезка усложняется, а иногда просто теряет смысл. В этих случаях указанный параметр обычно оценивают только для одного фиксированного временного участка, но для многих идентичных предъявлений сигнала. Поскольку вычисление указанной величины осуществляется тем же способом, который был предложен Фано для непрерывных процессов (отношение дисперсии числа импульсов в реакции к среднему значению этого числа), за данным параметром сохранилось то же название. В настоящее время он весьма широко используется при оценке реакции нейрона на предъявление внешних раздражителей [4, 6–9].

Взаимоотношение дисперсии и среднего числа ПД в реакциях на воздействие сигнала было наиболее подробно исследовано для зрительных зон коры. В случае предъявления в качестве визуальных стимулов решеток с разной пространственной частотой фактор Фано, как правило, превышал единицу [10]. При исследовании одного коркового зрительного нейрона в условиях действия 174 разных зрительных стимулов фактор Фано во всех случаях был более единицы [11]. Однако в первичной зрительной коре бодрствующей обезьяны после тщательного устранения эффектов саккад были получены совершенно иные данные [12]. При последовательных предъявлениях существенно надпороговых стимулов (движущихся полос) значение фактора Фано для вызванной импульсации редко превышало

0.3–0.4, т. е. было значительно ниже, чем для чисто случайного (пуассоновского) процесса.

В последние годы особую популярность приобрело исследование динамики фактора Фано. При этом длительность участка анализа обычно принимают существенно меньшей, чем длительность ответа клетки (порядка 0.05–0.2 с), а начало данного участка постепенно смещают во времени с шагом, составляющим обычно несколько миллисекунд [13–16]. Наиболее типичная картина зависимости измеренного таким образом параметра относительно начала исследуемого участка времени оказалась следующей. Пока весь участок измерения предшествовал действию сигнала (фоновая активность), значения фактора Фано оставались достаточно высокими. Если участок включал в себя момент начала сигнала, поведение фактора Фано могло варьировать в зависимости от типа клетки и параметров сигнала. В тех же случаях, когда весь участок анализа находился в пределах длительности реакции, практически всегда наблюдался минимум вариабельности. Стандартность такой ситуации была отмечена сотрудниками многих лабораторий, исследовавшими разные корковые области представителей разных видов при воздействии разнообразных сенсорных стимулов [15]. Для оценки вариабельности все упомянутые авторы использовали значение фактора Фано, вычисляемого для одного фиксированного интервала времени (обычно 50 мс). Снижение вариабельности в пределах участков, соответствующих реакции на предъявление сигнала, наблюдалось почти во всех экспериментах.

Если общий вопрос о влиянии сенсорной стимуляции на степень случайности генерируемой импульсации для большинства нервных клеток можно считать в качественном аспекте решенным, то проблемы, связанные с зависимостью степени вариабельности ответа от параметров внешнего стимула, остаются практически не разработанными.

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости вариабельности реакций нейронов слухового центра среднего мозга лягушки от основных параметров тонального стимула. Анализ некоторых из этих зависимостей показал, что вариабельность числа ПД в реакции является самостоятельным параметром последней, который может как отрицательно, так и положительно коррелировать с интенсивностью данной реакции, характеризуемой средним количеством ПД в ответе на предъявление сигнала.

МЕТОДИКА

Все методические приемы, использованные в настоящей работе, были описаны в предыдущих публикациях [3, 4, 17, 18] и поэтому здесь будут изложены кратко. Исследовали слуховые нейроны среднего мозга обездвиженных травяных лягушек (*Rana temporaria*); операция осуществлялась под холодовым наркозом [19, 20]. Стеклообразные микроэлектроды, заполненные 2 М NaCl, погружались с помощью манипулятора с шаговым двигателем через *tectum opticum*. В пределах слухового ядра (полукружный торус среднего мозга) шаг смещения электрода составлял 4 мкм. После обнаружения нейрона, внеклеточно отводимые ПД которого существенно превышали уровень шума, определяли оптимальную частоту разряда клетки и порог реакции на указанной частоте при предъявлении акустических сигналов. Сигналы (обычно амплитудно-модулированные тональные отрезки оптимальной для данного нейрона частоты, длительность 0.4–0.6 с) предъявлялись с использованием замкнутой схемы на ухо, контралатеральное исследуемой половине среднего мозга. Средний уровень несущей частоты стимула варьировали аттенуатором; глубину и частоту модуляции задавали с применением специализированной аппаратуры (генератора сигналов специальной формы и генератора синусоидальных сигналов с входом для амплитудной модуляции). Интервал между предъявлениями составлял 2.0 с; общее число предъявлений обычно равнялось 25 или 50, хотя в ряде случаев оно было существенно большим.

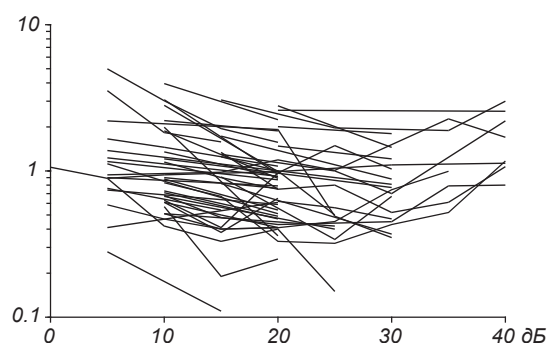
Отведенная нейронная активность с четко визуально дискриминируемыми ПД одиночного нейрона поступала на триггер для формирования последовательности стандартных импульсов, передаваемой на АЦП персонального компьютера. В процессе эксперимента строили ПСГ реакции и фиксировали число ПД, возникающих в ответ на каждое предъявление звукового сигнала. По окончании эксперимента вычисляли значение фактора Фано для каждой серии предъявлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 показаны значения фактора Фано для реакций 58 нейронов полукружного торуса на предъявление тональных сигналов в зависимости от уровня звукового сигнала над порогом реакции. Для дан-

ных, приведенных на этом рисунке, сигнал представлял собой отрезок тона характеристической частоты длительностью 400–500 мс, модулированный по амплитуде на 80–100 % синусоидой с частотой 20 Гц. Заметим, что примерно у половины исследованных клеток несущая частота сигнала (которая всегда соответствовала характеристической частоте для указанного нейрона) находилась в диапазоне 0.4–0.7 кГц. Такой сигнал можно было рассматривать в качестве упрощенной модели брачного крика травяной лягушки [21]. Диапазон значений интенсивности, тестируемых для каждой конкретной клетки, составлял от 10 до 40 дБ, причем он мог располагаться в разных участках полного динамического диапазона (что несколько усложняет интерпретацию результатов). Несмотря на это, на основании представленных на рисунке данных можно сформулировать вполне определенные заключения. Уже при невысоком уровне сигнала (5 дБ над порогом) выявлялось весьма значительное разнообразие клеток соответственно воспроизводимости реакции на последовательные предъявления. Фактор Фано в части случаев мог быть существенно меньше единицы, но мог и превышать это значение в несколько раз.

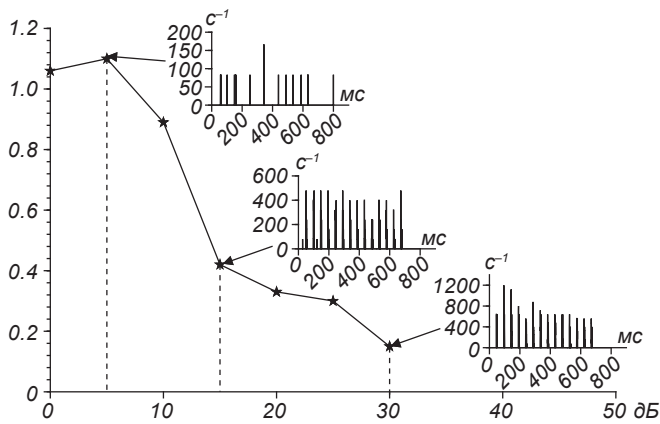
В значительном большинстве клеток рост интенсивности звука вплоть до уровня 20–30 дБ над порогом приводил к снижению варибельности ответов. Эта тенденция отмечалась как у нейронов, генерирующих чисто фазные ответы при действии отрезка тона без модуляции амплитуды колебаний, так и у нейронов с разрядом, продолжающимся на протяжении всего времени воздействия. Ха-



Р и с. 1. Зависимость значений фактора Фано (ось ординат, шкала логарифмическая) от уровня акустического сигнала, измеряемого относительно порога возбуждения нейрона (ось абсцисс, дБ).

Каждый график соответствует реакции одной клетки.

Р и с. 1. Залежність значень фактора Фано (вісь ординат, шкала логарифмічна) від рівня акустичного сигналу, вимірюваного щодо порога збудження нейрона (вісь абсцисс, дБ).



Р и с. 2. Зависимость фактора Фано (ось ординат) от уровня сигнала относительно порога возбуждения (ось абсцисс) для клетки, у которой вариабельность ответа резко падала с ростом интенсивности стимуляции.

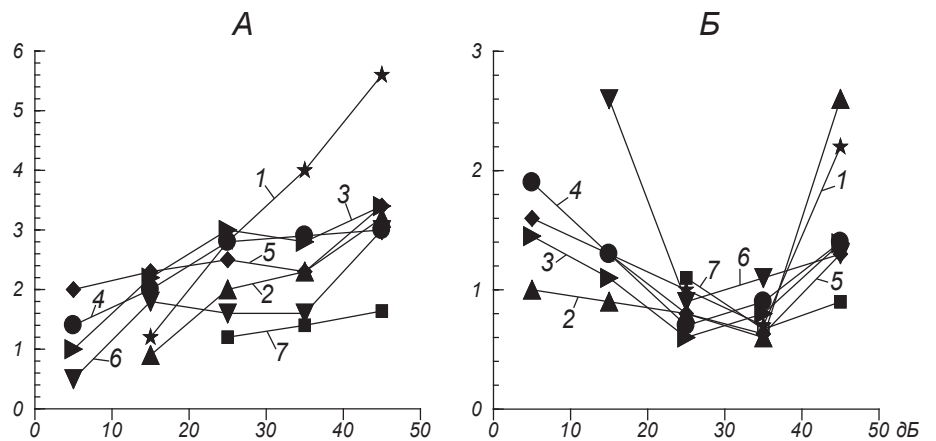
На вставках приведены постстимульные гистограммы (ПСГ) для реакций при действии сигналов, уровни которых указаны стрелками и пунктирными линиями. На ПСГ по оси абсцисс – время, мс; по оси ординат – межимпульсный интервал, c^{-1} .

Р и с. 2. Залежність фактора Фано (вісь ординат) від рівня сигналу щодо порога збудження (вісь абсцисс) для клітини, у котрій вариабельність відповіді різко зменшувалась зі зростанням інтенсивності стимуляції.

рактерный пример такой зависимости реакции от интенсивности приведен на рис. 2. Этот нейрон генерировал относительно низкочастотную, но вполне заметную фоновую активность. В ответ на 50 предъявлений сигнала порогового уровня возникали около 20 ПД, которые не во всех случаях появлялись синхронно с изменениями амплитуды сигнала. Фактор Фано для реакции на предъявление таких стимулов примерно соответствовал единице. С увеличением уровня стимула до 5 дБ над порогом вероятность ответа существенно возрастала, причем ПД, возникающие в течение действия стимула (общая длительность 0.6 с), были хорошо

Р и с. 3. Зависимости числа потенциалов действия в реакции (А) и значений фактора Фано (Б) от интенсивности сигнала (дБ над порогом на характеристической частоте) для клетки с немонотонной зависимостью фактора Фано от уровня стимуляции. Данные получены при разных значениях несущей частоты: 1 – 0.1, 2 – 0.2, 3 – 0.3, 4 – 0.4, 5 – 0.5, 6 – 0.6 и 7 – 0.7 кГц.

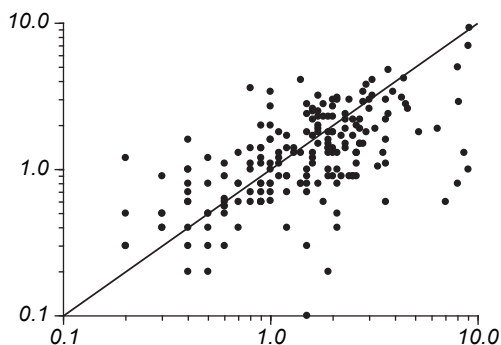
Р и с. 3. Залежності числа потенціалів дії в реакції (А) та значень фактора Фано (Б) від інтенсивності сигналу (дБ над порогом на характеристичній частоті) для клітини з немонотонною залежністю фактора Фано від рівня стимуляції.



синхронизированы с огибающей (левая вставка на рис. 2). Однако при этом отдельные ПД могли возникать случайным образом фактически в любом из периодов модуляции. Если бы распределение ответов было подчинено закону Бернулли (на каждое предъявление сигнала возникает не более одного ответа), то фактор Фано для такой реакции должен был быть существенно меньше единицы. Однако у данного нейрона при одном предъявлении сигнала могло возникать несколько ПД, а ответы на другие предъявления могли полностью отсутствовать. В связи с этим значение фактора Фано для реакции на действие подобного сигнала превышало единицу. Однако при дальнейшем увеличении интенсивности стимула ПД начинали возникать соответственно каждому из периодов модуляции, и реакция данной клетки оказывалась хорошо воспроизводимой (правая вставка на рис. 2). Заметим, что у этой клетки вариабельность снижалась с возрастанием числа ПД в ответе.

Следует подчеркнуть, что такое поведение клеток наблюдалось далеко не всегда. У многих клеток в диапазоне уровней стимуляции 25–40 дБ над порогом происходило увеличение разброса с ростом интенсивности стимула (рис. 1). На рис. 3 приведены зависимости числа ПД в реакции (А) и значений фактора Фано (Б) от уровня стимуляции, полученные на одной из таких клеток при разных частотах несущей. Частотная избирательность данной клетки была невысока, и в диапазоне частот 0.2–0.5 кГц пороги генерации ПД были близки. Во всем исследованном диапазоне (0.1–0.7 кГц) наблюдалось возрастание числа ПД в реакции с увеличением уровня сигнала (А), причем значения фактора Фано на всех исследованных частотах увеличивались не только при самых низких, но и при самых высоких интенсивностях сигнала (Б). У этой клетки сколь-

ко-нибудь значимой корреляции между значениями фактора Фано и средним числом ПД в реакции обнаружить не удалось. Не было выявлено связи между

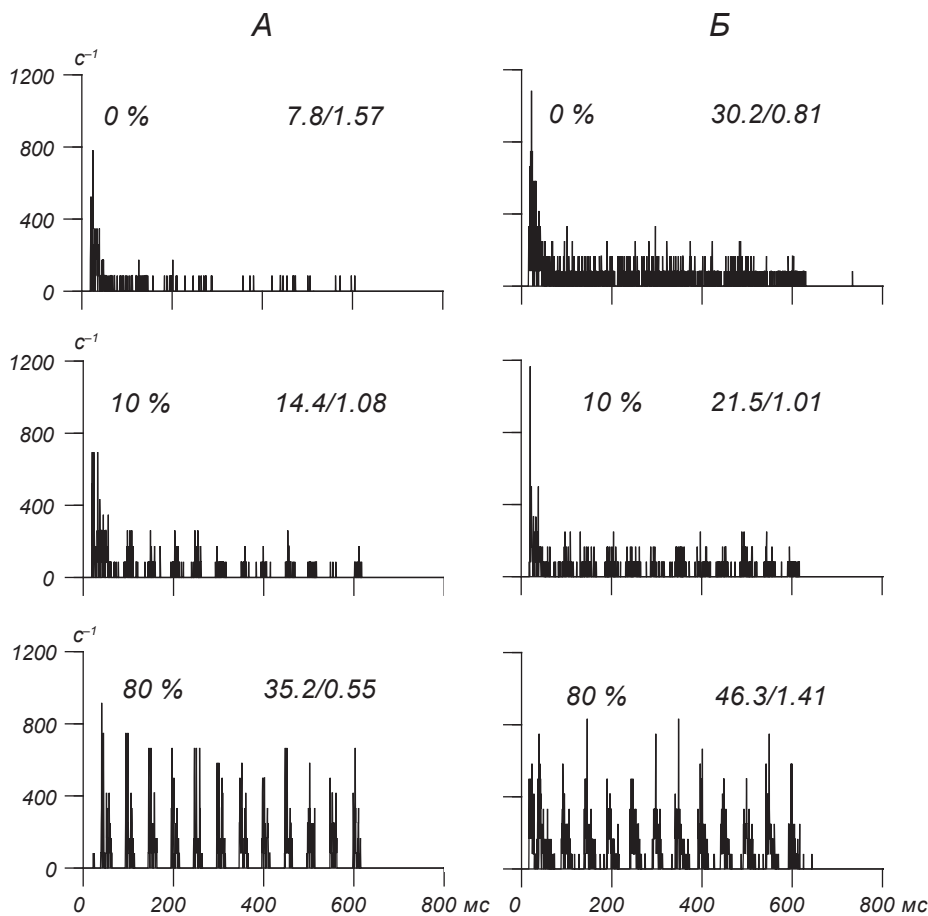


Р и с. 4. Корреляционное поле значений фактора Фано для реакций на предъявления немодулированного тонального сигнала (ось абсцисс) и сигнала с глубокой (80–100 %) амплитудной модуляцией (ось ординат). Диагональ поля соответствует равенству этих значений. Шкалы по осям логарифмические.

Р и с. 4. Кореляційне поле значень фактора Фано для реакцій на пред'явлення немодульованого тонального сигналу (вісь абсцисс) і сигналу з глибокою (80–100 %) амплітудною модуляцією (вісь ординат).

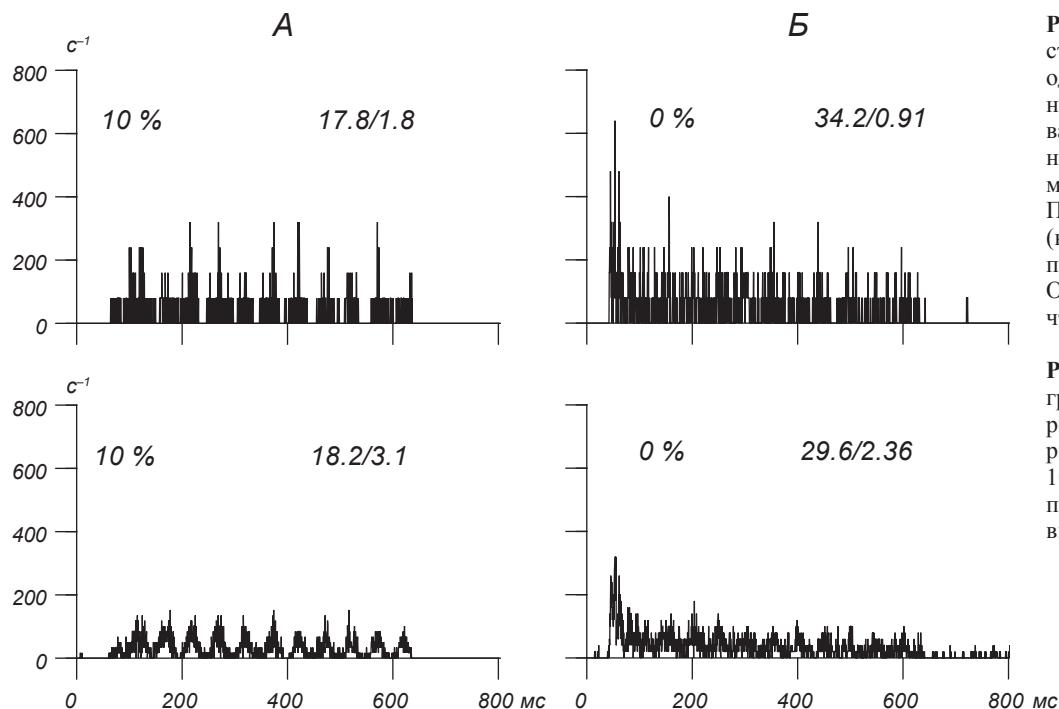
данными параметрами и для всей выборки подобных исследованных клеток ($R = -0.05$, $N = 259$, $P = 0.51$).

Мы оценивали также связь вариабельности ответа с временными особенностями предъявления сигнала. На рис. 4 для 195 клеток полукруглого торауса показана связь значений фактора Фано, полученных при действии тонального сигнала без модуляции (ось абсцисс), и сигнала, имеющего тот же средний уровень, но модулированного по амплитуде на 80–100 % (ось ординат). Во всех случаях частота модуляции составляла 20 Гц, а уровень несущей находился в диапазоне 20–30 дБ над порогом реакции. Как и следовало ожидать, значения фактора Фано у реакций на предъявления этих сигналов были взаимосвязаны ($R = 0.56$, $N = 192$, $P < 0.00001$). Для всей выборки отмечалось достоверное, хотя и умеренное, уменьшение фактора Фано при введении модуляции (t -тест, $t = 2.76$, $N = 192$, $P = 0.006$). Однако, как видно из рис. 4, некоторые точки располагались в корреляционном поле существенно выше диагонали. Иными словами, у части нейронов вариабельность при введении



Р и с. 5. Постстимульные гистограммы (ПСГ) для реакций двух нейронов (А и Б) на предъявления немодулированных отрезков тона (верхний ряд) и отрезков тона, модулированных на 10 (средний ряд) или на 80 (нижний ряд) % синусоидой с частотой 20 Гц. На каждой ПСГ справа сверху число перед косой чертой указывает среднее количество потенциалов действия в ответе, а число после черты – значение фактора Фано.

Р и с. 5. Постстимульні гістограми для реакцій двох нейронів (А і Б) на пред'явлення немодульованих відрізків тону (верхній ряд) і відрізків тону, модульованих на 10 (середній ряд) або на 80 (нижній ряд) % синусоїдою з частотою 20 Гц.



Р и с. 6. Постстимульные гистограммы (ПСГ) для реакции одного нейрона на предъявление отрезков тона, модулированных на 10 % (А), и другого нейрона на предъявление немодулированных отрезков (Б). ПСГ были построены по 25 (верхний ряд) или по 125 предъявлениям (нижний ряд). Остальные обозначения те же, что и на рис. 5.

Р и с. 6. Постстимульні гістограми для реакції одного нейрона на пред'явлення відрізків тону, модульованих на 10 % (А), та іншого нейрона на пред'явлення немодульованих відрізків (Б).

модуляции сигнала не уменьшалась, а возрастала.

У нескольких клеток зависимость вариабельности ответов от степени модуляции сигнала мы исследовали более подробно. На рис. 5 представлены ПСГ для двух клеток, резко различающихся между собой по характеру зависимости вариабельности от упомянутого параметра. Активность этих клеток отводилась в одном опыте, и их реакции на введение модуляции сигнала, на первый взгляд, были весьма близкими. При 10 %-ной модуляции начала заметно проявляться синхронизация ответа с огибающей, а при 80 %-ной модуляции обе клетки отвечали в ритме стимуляции. Однако с введением модуляции у одного из нейронов хаотическая реакция с существенным разбросом числа ПД в ответах на последовательные предъявления сигнала трансформировалась в довольно четкое воспроизведение последовательных ответов (А). У второго же нейрона введение модуляции приводило только к увеличению разброса числа ПД (Б).

Наконец, следует обратить внимание на зависимость вариабельности реакций на последовательные предъявления сигналов от общей длительности периода наблюдения. Исследуя несколько клеток, мы специально изменяли длительность регистрации (обычно от 50 до 150–250 с). Во всех этих случаях результирующие значения фактора Фано оказывались выше при наибольшей длительности регистрации (рис. 6). Хотя указанная проблема, не-

сомненно, должна быть исследована на более представительном материале, полученный результат вполне соответствует данным нашей предыдущей работы, касающейся зависимости значений фактора Фано для фоновой активности клеток от времени [3]. Оказалось, что значение фактора Фано в этих случаях может существенно возрасть с увеличением участка анализа далеко за пределы 50 с. По-видимому, такие же медленные изменения возбудимости клеток обуславливают изменения вариабельности реакций на последовательные предъявления идентичных сигналов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные, как и результаты предыдущего исследования [4], ясно показывают, что в слуховом центре среднего мозга лягушки вариабельность ответа клетки на акустическую стимуляцию является важным параметром, не связанным непосредственно с величиной реакции, которая выражается средним числом ПД в ответе на одно предъявление сигнала. Естественно, что уменьшение вариабельности позволяет ЦНС обеспечивать более точное описание параметров стимула. Однако, с другой стороны, перманентные вариации степени возбудимости способствуют большей адаптивности нейронной сети.

Специальное изучение зависимости вариабельности ответа нейронов от параметров предъявляемого стимула началось сравнительно недавно и проводилось главным образом на нейронах зрительной коры млекопитающих. В работе Буракаса и соавт. [22] измеряли значения фактора Фано в первичной зрительной коре обезьяны в ходе регистрации реакций на действие длительных визуальных сигналов с принципиально различным характером движения зрительного стимула в рецептивном поле (случайные скачки, ритмически повторяющееся перемещение или движение с постоянной скоростью). Зависимости фактора Фано от характера движения зрительно воспринимаемого объекта отмечено не было, причем при всех вариантах стимуляции значение этого параметра превышало единицу.

Одна из немногих работ, в которых специально изучалась зависимость разброса числа ПД в ответах на предъявление идентичных сигналов от параметров стимула [23], была выполнена на нейронах верхнего двухолмия наркотизированных кошек. Исследовали связь значений фактора Фано со скоростью движения зрительного стимула. При малых величинах скорости возрастание последней вызывало как рост интенсивности ответа, так и увеличение фактора Фано. Явление возрастания вариабельности с усилением реакции отмечали и у некоторых нейронов латерального коленчатого тела [24]. Однако когда интенсивность ответа клетки была близка к уровню насыщения, реакция становилась более упорядоченной (видимо, вследствие влияния рефрактерности). В нашей работе, скорее, наблюдалась обратная картина – при малых интенсивностях стимула рост этого параметра почти всегда приводил к упорядочиванию реакции, в то время как при больших уровнях стимулов реакции оказывались более вариабельными. Расхождение таких результатов можно объяснить и различием объектов исследования, и разными характеристиками использованных стимулов.

В работе Гершона и соавт. [25] оценивали связь среднего числа ПД в ответе и дисперсии этой величины для разных нейронов первичной зрительной и нижневисочной коры. Стимулами служили краткие мелькающие образы. Из полученных данных следовало, что в первичной зрительной коре даже в условиях постоянного среднего числа ПД в ответе значение фактора Фано варьировало по меньшей мере на порядок. Отмечалось снижение вариабельности ответов при переходе от первичной визуаль-

ной коры к нижневисочной.

Непосредственно взаимозависимость фактора Фано и средней частоты импульсации исследовали на нейронах префронтальной коры бодрствующей обезьяны [26]. В цитируемой работе отмечалась высокая чувствительность степени вариабельности ответа по отношению не только к параметрам стимула, но и к состоянию животного, в частности к его мотивации при решении задачи. Между тем, связь вариабельности ответа с частотой импульсации была выражена весьма слабо, что в общем соответствует и данным нашей работы.

Для слуховой системы зависимость значений фактора Фано от уровня звукового сигнала была изучена на нейронах медиального ядра верхней оливы и дорсального ядра боковой петли [27]. У нейронов комплекса верхней оливы значение указанного фактора мало зависело от уровня сигнала, но у клеток ядра боковой петли фактор Фано обычно уменьшался с увеличением интенсивности звука. Качественно эти результаты вполне соответствуют данным, полученным в настоящей работе. В целом, однако, создается впечатление, что вследствие разнообразия свойств нейронов, даже находящихся в пределах одного сенсорного ядра, сравнение данных необходимо осуществлять не просто для отдельных ядер слухового пути, а для клеток отдельных типов. Этот аспект требует дальнейшего анализа, однако совершенно очевидно, что нейроны сенсорных структур могут значительно различаться между собой как по степени вариабельности их ответов на стимуляцию, так и по зависимости фактора Фано от параметров стимула.

Следует, видимо, также обратить внимание на некоторые результаты, полученные в ходе исследования слуховой системы беспозвоночных. В рецепторах тимпанального органа сверчков при действии звуковых сигналов фактор Фано резко падал с возрастанием числа ПД в ответе, так что у реакций на интенсивные звуки его значение редко превышало величину 0.1. Однако с переходом на более высокие уровни слуховой системы этих животных средние значения фактора Фано были существенно большими, причем данное возрастание оказалось особенно очевидным именно в случае хорошо выраженных реакций [28].

В последние годы исследованию вариабельности функционирования нейронных сетей были посвящены некоторые модельные исследования. В частности, изучались изменения фактора Фано (для интервала 100 мс) в сбалансированной нейронной

сети, которая состояла из интегрирующих элементов с постимпульсным сбросом потенциала [29], имеющих как возбуждающие, так и тормозные входы. С усилением действия синаптических входов (одновременно и возбуждающих, и тормозных) фактор Фано в среднем возрастал. Однако при относительно более значительном возрастании влияний возбуждающих входов по сравнению с таковым тормозных фактор Фано может уменьшаться, поскольку рост интенсивности торможения приводит к резкому повышению вариабельности ответов. В результате увеличение «плотности» импульсации может сопровождаться как ростом, так и падением значений фактора Фано. Близкая модель была использована еще в одной работе [30]; эта модель представляла собой большую нейронную сеть из элементов с интегрированием воздействий синаптических входов и постимпульсным сбросом потенциала, также связанных между собой возбуждающими и тормозными контактами. Состояние фоновой активности характеризовалось множественными точками относительной устойчивости (аттракторами), между которыми происходили непрерывные переходы. При этом фактор Фано (рассчитываемый для интервала 100 мс) значительно превышал единицу. Появление и усиление того или иного синаптического воздействия приводило к выделению небольшого числа аттракторов, что уменьшало вариабельность импульсации. Значительное усиление влияний тормозных связей, однако, обуславливало рост фактора Фано.

Эти данные модельных исследований можно, видимо, использовать и при обсуждении наших результатов, касающихся зависимости вариабельности ответов от уровня сигнала. Очевидно, что реакция нейронов слуховой системы формируется вследствие взаимодействия эффектов активации возбуждающих и тормозных входов. Естественно допустить, что усиление влияний возбуждающих входов при фиксированном уровне шума должно вызывать уменьшение вариабельности ответов. В случае сравнительно небольших превышений интенсивности сигнала над порогом функционирует именно этот механизм, в результате чего вариабельность ответов обычно падает с увеличением уровня стимуляции. Иная ситуация может наблюдаться при высоких уровнях звуковой стимуляции, когда в полной мере вступают в действие различные компенсаторные тормозные механизмы, обеспечивающие

расширение динамического диапазона реакции. В этом случае рост интенсивности ответа сопровождается усилением эффектов не только возбуждающих, но и тормозных входов, что может привести к росту вариабельности.

Мы определяли значение фактора Фано для фиксированного интервала, составляющего обычно 0.8 с и включающего в себя всю реакцию клетки на предъявление звукового сигнала (длительность 0.5–0.6 с). Как было показано в ряде исследований, величина фактора Фано зависит и от длительности анализируемого участка, и от расположения последнего относительно начала сигнала [14, 15, 26]. Обычно фактор Фано несколько возрастает от начала реакции к ее концу, когда ответ становится менее синхронизированным и четким. Интересно, что в слуховом нерве при изучении зависимости коэффициента вариации от величины временного интервала, отсчитываемого от начала сигнала, наблюдали и прямо противоположный эффект [31]. Удлинение временного участка анализа до значения, несколько меньшего 100 мс, приводило не к увеличению, а к уменьшению оцениваемого разброса. Весьма вероятно, что этот феномен являлся следствием накапливающейся рефрактерности в соответствии с гипотезой, высказанной нами ранее [32]. При дальнейшем увеличении длительности участка анализа указанный параметр снова начинает возрастать.

Полученные данные о зависимости вариабельности ответов на аудиостимуляцию от наличия модуляции в акустическом сигнале трудно сопоставить с какими-либо результатами, представленными в литературе. Можно, однако, отметить, что в одной из последних работ [33] исследовали степень вариабельности (оцениваемую по коэффициенту вариации) реакции слуховых нейронов переднего мозга скворца при действии разнообразных «песен», свойственных данному виду. Было отмечено, что усложнение стимулов и привлечение внимания птицы к излучаемому звуку сопровождаются некоторым уменьшением вариабельности.

Практически неразработанным остается вопрос о зависимости вариабельности реакций нейронов слухового анализатора от общей длительности периода измерения, исчисляемой обычно десятками секунд. Хотя при регистрации фоновой активности значение фактора Фано обычно зависит от общей длительности интервала анализа (оно возрастает с увеличением этого интервала) в диапазоне десятков секунд [3], данные по упомянутому

вопросу в отношении реакций на предъявление внешних сигналов явно недостаточны. Во всех известных нам исследованиях этой проблеме не уделяли особого внимания, ограничиваясь просто указанием на общее число стимуляций. Между тем и предварительные данные настоящего исследования (рис. 6), и многие иные результаты других авторов не оставляют сомнений в том, что возбудимость нервных клеток слухового анализатора претерпевает медленные изменения во временных диапазонах, составляющих десятки, а быть может и сотни секунд.

Исследования осуществлялись согласно положениям Международной конвенции по защите животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также положениям Комитетов по биоэтике Акустического института им. акад. Н. Н. Андреева РАН и Института проблем передачи информации им. акад. А. А. Харкевича РАН.

Автор выражает благодарность С. В. Низамову, разработавшему программное обеспечение работы, и А. Б. Дымову, участвовавшему в ряде экспериментов.

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (грант №12-04-01370).

Н. Г. Би́иков^{1,2}

ЗАЛЕЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ ВІДПОВІДЕЙ НЕЙРОНІВ ПІВКОЛОВОГО ТОРУСА ЖАБИ ВІД ПАРАМЕТРІВ АКУСТИЧНИХ СТИМУЛІВ

¹ ВАТ „Акустичний інститут” ім. акад. Н. Н. Андреева, Москва (РФ).

² Інститут проблем передачі інформації ім. А. А. Харкевича РАН, Москва (РФ).

Резюме

Відповіді нейронів різних сенсорних ядер на пред'явлення специфічних стимулів можуть бути охарактеризовані не тільки середнім числом потенціалів дії (ПД) у такій відповіді та характером їх часового розподілу, але й мірою відтворюваності реакції. Ми досліджували імпульсні відповіді нейронів, локалізованих у слуховому центрі середнього мозку трав'яної жаби, при дії відрізків тону характеристичної частоти, не модульованих за амплітудою. Відтворюваність реакції оцінювали за фактором Фано – відношенням дисперсії числа ПД, генерованих у відповідь на одне пред'явлення до середнього числа ПД у реакції. Нейрони істотно розрізнялися між собою за даною характеристикою. У дослідженій виборці не вдалося виявити чіткого зв'язку фактора Фано із середнім числом ПД у відповіді, хоча в окремих клітин такі зв'язки могли бути цілком вірогідними. У разі дії сигнала

невисокої інтенсивності підвищення останньої звичайно призводило до покращення відтворюваності реакцій, однак при більших рівнях сигналу ця тенденція не підтримувалася. Ускладнення сигналу за рахунок уведення амплітудної модуляції частіше викликало зменшення варіабельності реакцій, хоч у частини клітин характер даної залежності був протилежним. Виявлена тенденція до зростання фактора Фано зі збільшенням тривалості інтервалу спостереження. Звертається увага на можливість зв'язку стохастичності реакцій окремих клітин сенсорних систем із варіабельністю відповідей цілого організму на фіксовану сенсорну стимуляцію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. U. Fano, "Ionization yield of radiations. II. The fluctuations of the number of ions," *Physiol. Rev.*, **72**, No. 1, 26-29 (1947).
2. M. C. Teich, C. Heneghan, S. B. Lowen, et al., "Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat," *J. Opt. Soc. Am.*, **14**, No. 3, 529-546 (1997).
3. Н. Г. Би́иков, А. Б. Дымов, "Факторы Фано и Аллана процесса спонтанной импульсной активности слуховых нейронов продолговатого мозга", *Сенсор. системы*, **23**, № 3, 246-259 (2009).
4. Н. Г. Би́иков, "Статистика разброса числа импульсов в ответах одиночных нейронов полукружного турса лягушки на идентичные стимулы", *Сенсор. системы*, **25**, № 2, 131-142 (2011).
5. M. C. Teich, "Fractal character of the auditory neural spike train," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **36**, No. 1, 150-160 (1989).
6. M. P. Nawrot, "Analysis and interpretation of interval and count variability in neural spike trains", in: *Analysis of Parallel Spike Trains*, Vol. 7, S. Grun and S. Rotter (eds.), Springer Ser. Comput. Neurosci., New York (2010), pp. 37-58.
7. U. T. Eden and M. A. Kramer, "Drawing inferences from Fano factor calculations," *J. Neurosci. Method*, **190**, 149-152 (2010).
8. Н. Г. Би́иков, К. А. Семенов, "Разброс реакций одиночных нейронов слуховой системы на идентичные пред'явления звуковых сигналов", в кн.: *Труды 22-ой сессии РАО*, ч. 3, Геос, Москва (2010), с. 152-155.
9. Н. Г. Би́иков, "Вариабельность нейронных реакций одиночных слуховых нейронов при пред'явлении идентичных сигналов", в кн.: *Труды Конгресса «Достижения нейронауки для современной медицины и психологии»*, МАКС-Пресс, Судак (2010), с. 69-70.
10. A. F. Dean, "The variability of discharge of simple cells in the cat striate cortex," *Exp. Brain Res.*, **44**, 437-440 (1981).
11. B. J. Richmond, "Stochasticity, spikes and decoding: sufficiency and utility order statistics," *Biol. Cybern.*, **100**, 447-457 (2009).
12. M. Gur and D. Snodderly, "High response reliability of neurons in primary visual cortex (V1) of alert, trained monkeys," *Cerebr. Cortex*, **16**, 888-895 (2006).
13. M. P. Nawrot, A. Aertsen, and S. Rotter, "Elimination of response latency variability in neuronal spike trains," *Biol. Cybern.*, **88**, 321-334 (2003).
14. M. M. Churchland, B. M. Yu, J. P. Cunningham, et al., "Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon," *Nat. Neurosci.*, **13**, 369-378 (2010).

15. M. W. Oram, "Visual stimulation decorrelates neuronal activity," *J. Neurophysiol.*, **105**, 942-957 (2011).
16. X. Huang and S. G. Lisberger, "Circuit mechanisms revealed by spike-timing correlations in macaque area MT," *J. Neurophysiol.*, **109**, 851-866 (2013).
17. Н. Г. Бибииков, "Реакции нейронов слухового центра среднего мозга лягушки на тоны, амплитудно-модулированные псевдослучайным шумом", *Ней-5 рофизиология*, **22**, № 2, 227-235 (1990).
18. N. G. Bibikov and O. N. Grubnik, "Responses to intensity increments and decrements in different types of midbrain auditory units of the frog," in: *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System*, Plenum Press, New York (1997), pp. 271-277.
19. H. M. Kaplan, "Anesthesia in amphibian and reptiles," *Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **28**, 1541-1546 (1969).
20. M. Zimmermann, "Ethical principles for maintenance and use of animals in neuroscience research," *Neurosci. Lett.*, **73**, 1 (1987).
21. Н. Г. Бибииков, "Реакция нейронов *torus semicircularis* травяной лягушки (*Rana temporaria*) на сигналы, воспроизводящие временные характеристики брачного крика", *Зоол. журн.*, **59**, № 4, 577-586 (1980).
22. G. T. Buracas, A. M. Zador, M. R. DeWeese, and T. D. Albright, "Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex," *Neuron*, **20**, 959-969 (1998).
23. G. Mochol, D. K. Wojcik, M. Wypych, et al., "Variability of visual responses of superior colliculus neurons depends on stimulus velocity," *J. Neurosci.*, **30**, 3199-3209 (2010).
24. P. Kara, P. Reinagel, and R. C. Reid, "Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical cells," *Neuron*, **27**, 635-646 (2000).
25. E. Gershon, M. C. Wiener, P. E. Latham, and B. J. Richmond, "Coding strategies in monkey V1 and inferior temporal cortex," *J. Neurophysiol.*, **79**, 1135-1144 (1998).
26. C. Hussar and T. Pasternak, "Trial-to-trial variability of the prefrontal neurons reveals the nature of their engagement in a motion discrimination task," *PNAS*, **107**, No. 50, 21842-21847 (2010).
27. M. Pecka, I. Siveke, B. Grothe, and N. A. Lesica, "Enhancement of ITD coding within the initial stages of the auditory pathway," *J. Neurophysiol.*, **103**, 38-46 (2010).
28. A. Vogel, R. M. Hennig, and B. Ronacher, "Increase of neuronal response variability at higher processing levels as revealed by simultaneous recordings," *J. Neurophysiol.*, **93**, 3548-3559 (2005).
29. A. Lerchner, C. Ursta, J. Hertz, et al., "Response variability in balanced cortical networks," *Neural Comput.*, **18**, 634-659 (2006).
30. G. Deco and E. Hugue, "Neural network mechanisms underlying stimulus driven variability reduction," *PLoS Comput. Biol.*, **8**, No. 3. e1002395 (2012).
31. R. P. Gaumond, "Ratio of variance to mean of action-potential counts for an auditory-nerve fibre model with 2nd-order refractory behavior," *J. Acoust. Soc. Am.*, **93**, No. 4, 2035-2037 (1993).
32. Н. Г. Бибииков, Г. А. Иваницкий, "Моделирование спонтанной импульсации и кратковременной адаптации в волокнах слухового нерва", *Биофизика*, **30**, № 1, 141-144 (1985).
33. D. P. Knudsen and T. Q. Gentner, "Active recognition enhances the representation of behaviorally relevant information in single auditory forebrain neurons," *J. Neurophysiol.*, **109**, No. 7, 1690-1703 (2013).