

на правах рукописи

КОЖУХОВ Сергей Александрович

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОТВЕТОВ НЕЙРОНОВ
ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ И КОДИРОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ ИЗОБРАЖЕНИЯ

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискания учёной степени
кандидата биологических наук

Москва – 2014

Диссертация выполнена в лаборатории физиологии сенсорных систем (зав. Лабораторией – доктор биологических наук И.В. Бондарь) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН» (директор – доктор биологических наук, профессор, чл.-корр. РАН П.М. Балабан).

Научный руководитель:

доктор биологических наук

И.В. Бондарь

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук

профессор А.В. Латанов

кандидат физико-математических наук

А.В. Чижов

Ведущая организация: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Защита состоится «23» апреля 2014 г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 002.044.001 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН» по адресу Москва, 117485, ул. Бутлерова, д. 5А, большой конференц-зал

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»

Учёный секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук



Иерусалимский В.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Зрительная система человека и животных способна эффективно фиксировать паттерн интенсивности света, отражённого от различных объектов (предметов, живых существ и пр.) и извлекать из него биологически значимую информацию. В результате дальнейшей обработки этой информации происходит формирование внутреннего представления объектов внешнего мира в мозге, на основании которого формируется адекватное поведение. В основе первичных этапов обработки информации лежит принцип детекции значимых признаков изображения, которые впоследствии кодируются активностью одиночных нейронов-детекторов зрительной коры и их функциональными ансамблями.

По преобладающим в современной науке представлениям пространственно-позиционное кодирование, при котором реакция нейронов оценивается количеством импульсов на появление стимула в определенной области поля зрения, считается основным принципом представления информации о признаках изображения в зрительной коре (Hubel & Wiesel, 1962). Кроме того, активно обсуждается возможность частотного кодирования (Perkel & Bullock, 1969), что косвенно подтверждается данными о кодировании информации об изменениях стимула в паттерне импульсного разряда (Richmond & Optican, 1990). Дополнительно частотное кодирование может быть связано с полученными ранее экспериментальными данными о динамике рецептивных полей (РП) нейронов зрительной коры, вызванной предъявлением зрительных стимулов разной степени сложности (Шевелев, 1984; Das & Gilbert, 1995; DeAngelis et al., 1993a; Malone et al., 2007; Ringach, 2004).

Предшествующие исследования показали, что настройка детектирующих определенные характеристики сенсорного сигнала нейронов может изменяться. Такие изменения могут длиться от десятков до сотен миллисекунд после предъявления стимула, и они были обнаружены как в первичных областях зрительной коры (Шевелев, 1984; Hedge, van Essen, 2004), так и в первичной слуховой коре (Gaucher et al., 2013). В области V1 были описаны быстрые изменения ширины ориентационной настройки нейронов (Шевелев, 1984; Xing et al., 2005), а также динамика предпочитаемой ориентации за время генерации ответов на полосу (Shevelev et al., 1993) и крестообразную фигуру (Лазарева и др., 2003). По данным (Mulas et al., 2013) паттерн нейронного разряда меняется в зависимости от ориентации стимула. Все перечисленные исследования указывают на возможность частотного кодирования информации о признаках изображения. Было высказано предположение, что перевод пространственно-временного кода в позиционный и

передача информации о зрительном стимуле из области V1 в другие отделы зрительной коры может осуществляться волновыми процессами (Шевелев, 2010). Для проверки данной гипотезы необходимо провести анализ частотных составляющих динамики РП и ориентационной настройки нейронов, которые происходят в последовательные промежутки времени после предъявления стимула. Для данной цели в представленной диссертационной работе был использован метод оценки динамических характеристик нейронного разряда с помощью временных срезов, что позволяет отследить изменения в структуре как рецептивных полей нейронов, так и их ориентационных предпочтениях по мере развития ответа. Были выявлены основные частотные компоненты указанных изменений, совпадающие по частоте с основными физиологическими ритмами мозга. Полученные данные дополняют полученные ранее сведения о том, что альфа-активность способна модулировать частоту спонтанной и вызванной активности нейронов в различных отделах зрительного анализатора (см. обзоры: Базанова, 2009; Steriade et al., 1990).

Ранее исследовательский коллектив под руководством академика И.А.Шевелева обнаружил в первичной зрительной коре кошки две функциональные группы нейронов, названные «сканерами» и «таймерами». К сканерам были отнесены клетки, у которых после предъявления стимула предпочитаемая ориентация последовательно смещалась в определенном диапазоне. В группу таймеров вошли нейроны со стабильной настройкой за время генерации ответа, которые своим разрядом могли задавать «реперную точку», от которой ведется отсчет времени для частотного кодирования зрительной информации (Шевелев и Шараев, 1985; Shevelev et al., 1993). Однако оставался открытым вопрос о локализации данных функциональных групп нейронов в рабочих модулях коры. Известно, что основной функциональной единицей первичной зрительной коры является ориентационная колонка (Hubel & Wiesel, 1962). По данным оптического картирования мозга по внутреннему сигналу у кошек и обезьян эти функциональные модули с полным набором ориентаций сходятся в одном центре, образуя ориентационную гиперколонку (Bartfeld & Grinvald, 1992). Современное оптическое картирование позволяет объединить этот метод исследования с классическими регистрациями экстраклеточной активности в первичной зрительной коре и ответить на вопрос о локализации нейронов «сканеров» и «таймеров» в рабочих модулях коры. Анализ полученных в ходе выполнения работы экспериментальных данных подтвердил гипотезу о предпочтительной локализации нейронов «таймеров» в центрах ориентационных гиперколонок.

Цель исследования

На основе анализа динамических изменений характеристик рецептивных полей и

ориентационной настройки нейронов первичной зрительной коры за время развития ответа выявить возможные механизмы, обеспечивающие организацию частотного кодирования зрительной информации.

Задачи исследования

1. Разработать математический аппарат для изучения частотных составляющих динамики РП и ориентационной настройки нейронов первичной зрительной коры.
2. Провести анализ динамических изменений характеристик РП нейронов области V1 и определить их спектральный состав.
3. Сравнить динамику предпочитаемой ориентации у нейронов, расположенных в ориентационных колонках и центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ) области V1.
4. Исследовать ритмические и неритмические составляющие нейронного ответа на ориентацию полоски и их взаимосвязь с детекторными свойствами нейрона.

Научная новизна работы

Методическая новизна данной работы состоит в сочетании функционального картирования мозга с классическими исследованиями клеточной активности с помощью микроэлектродной регистрации. Дополнительно был разработан адекватный математический аппарат для анализа спектрального состава изменений частоты появления спайков для короткого промежутка времени (около 100-300 мс). Для данной цели был применен метод непрерывного Фурье-анализа (для исследования динамики площади и веса РП) и серии полосовых цифровых фильтров, настроенных на заранее определённые диапазоны (для исследования функции плотности спайков). Использование Фурье-анализа позволило обнаружить, что динамика характеристик РП нейронов V1 содержит в своём составе высокочастотные колебания в диапазоне альфа- и бета-ритмов ЭЭГ и низкочастотную составляющую. Подобный многокомпонентный состав динамики РП описан впервые.

В работе впервые было установлено, что ответы нейронов V1 на ориентацию полоски содержат в своём составе суперпозицию нескольких компонент, обладающих следующими свойствами: 1) каждая из этих компонент имеет свою, уникальную форму; 2) они формируются независимо друг от друга; 3) различные компоненты вносят максимальный вклад в нейронный ответ при разных ориентациях стимулов. За время развития ответа может происходить смена преобладания одной составляющей на другую, и это соответствует динамическим изменениям предпочитаемой ориентации.

Удалось также выяснить, что в основе этих составляющих лежат колебательные процессы, проходящие на частотах, соответствующих альфа-, бета- и тета-ритмам ЭЭГ, а

также непериодические компоненты: фазические длительностью несколько десятков миллисекунд, и тонические длительностью несколько сотен миллисекунд. Это позволило сделать предположение, что формирование такого ответа может происходить за счёт вертикальных связей (Louis & David, 2011), а также модулирующего влияния ритмической активности зрительной коры и локальных внутрикорковых связей (Volgushev et. al., 2000; Xing et. al., 2005), а распространяться по всей коре они могут посредством автоволновых процессов (Prechtl et. al., 2000; Shevelev, 1998b). В свою очередь, показанное впервые в настоящей работе соответствие между свойствами нейронного ответа и наличием динамики предпочитаемой ориентации (ПО) позволяет предположить, что вышеуказанные механизмы также участвуют и в формировании динамических изменений предпочитаемой ориентации.

Благодаря одновременному использованию оптического картирования и микроэлектродной регистрации, в центрах ориентационных гиперколонок впервые были обнаружены нейроны со стабильной ориентационной настройкой, которые обладают наиболее коротким латентным периодом и наиболее сильной реакцией на оптимальную ориентацию стимула среди всех исследованных клеток. Это на наш взгляд дополнительно подтверждает гипотезу о наличии в первичной зрительной коре нейронов-таймеров, играющих важную роль в формировании динамики ПО в V1.

Практическая значимость работы

Основная ценность данной работы лежит в плоскости фундаментальных исследований, поскольку накопленные в работе данные дополняют известные в нейрофизиологии зрительного восприятия сведения о механизмах опознания элементарных признаков изображения, осуществляемых первичной зрительной областью. Однако полученный результат может быть использован для конструирования искусственных детекторов признаков изображения, в основе работы которых будут заложены наблюдаемые в естественных нейронных сетях принципы. Кроме того, выявленные функциональные типы нейронов могут быть внедрены в искусственные нейронные сети, задействованные в анализе сложных изображений. Понимание принципов частотного кодирования в области V1 может быть важным при конструировании зрительных нейропротезов. Разработан математический аппарат, который может быть применен для анализа компонент (составляющих) любых видов динамики нейронных ответов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ритмические процессы в зрительной коре головного мозга оказывают модулирующее воздействие на динамику рецептивных полей и ориентационной настройки нейронов в V1 и

способствуют распространению информации между функциональными модулями коры.

2. Изменение частоты импульсного разряда нейронов V1 в ответ на зрительную стимуляцию обусловлено несколькими независимыми динамическими компонентами, каждый из которых принимает участие в формировании динамики ориентационной настройки клеток коры.

3. В центрах ориентационных гиперколонок локализованы нейроны со специфическими свойствами разряда, обеспечивающими генерирование «реперного» сигнала, необходимого для кодирования информации о признаках изображения.

Апробация работы

Основные материалы диссертационной работы докладывались на международных конференциях: Neuroscience в 2013 г. (г. Сан Диего, США), 8th FENS Forum of European neuroscience в 2012 г. (г. Барселона, Испания), 7th FENS Forum of European Neuroscience в 2010 г. (г. Амстердам, Нидерланды), 8th IBRO World Congress в 2011 г. (г. Флоренция, Италия), XXII Съезд физиологического общества им И.П. Павлова в 2013 г. (г. Волгоград, Россия), XVI Международной конференции по нейрокибернетике в 2012 г. (г. Ростов-на-Дону, Россия), а также на Выездной сессии ОФФМ РАН «От детектора признака к единому зрительному образу», посвящённой 80-летию со дня рождения академика И.А. Шевелёва. Кроме того, полученные результаты также были доложены на Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» в 2009 и 2010 годах, всероссийских научных конференциях «Актуальные проблемы фундаментальных и прикладных наук в современном информационном обществе» в 2008 и 2009 годах, конференциях молодых учёных в Учреждении российской академии наук ИВНД и НФ РАН в 2008 и 2009 годах.

Апробация диссертации была проведена 16 декабря 2013 года на совместном заседании лаборатории физиологии сенсорных систем (зав. – д. б. н. Бондарь Игорь Вячеславович) и лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций (зав. – д. б. н. Мержанова Галина Христофоровна) Института ВНД и НФ РАН.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением методов, результатов и их обсуждения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 161 странице, иллюстрирована 39 рисунками и 1 таблицей, содержит в себе 9 формул. Список

литературы включает в себя 162 источника, из них 19 – на русском языке и 146 – на иностранных языках.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования

Все эксперименты были проведены на 180 нейронах первичной зрительной коры (V1), зарегистрированных у 39 анестезированных кошек (*Felis domesticus*) весом 2.5-3.5 кг. В исследование были включены только те ответы, амплитуда которых превышала уровень фоновой активности более чем на два стандартных отклонения.

Эксперименты были проведены в соответствии с протоколом, утверждённым Комиссией по обращению с животными Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН в соответствии с общепринятыми международными правилами (публикация № 86-23 Национального института здоровья США «Руководство по уходу и использованию лабораторных животных») и национальным законодательством.

Общая схема исследования

Для выполнения целей и задач диссертационной работы были поставлены три серии опытов.

Первая серия опытов (47 нейронов) проведена с целью качественно и количественно описать изменения возбудительных зон on- и/или off-рецептивных полей (РП) нейронов за время развития ответа на вспыхивающий стимул при классическом и сочетанном картировании (см. ниже).

Вторая серия опытов (84 нейрона, 152 on- и/или off-ответа) проводилась с целью исследования динамики предпочитаемой ориентации (ПО) нейрона и её зависимости от локализации клетки в функциональных модулях V1: ориентационных колонках и центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ).

В третьей серии опытов (49 нейронов) исследовали взаимодействие между двумя нейронами, находящимися в разных функциональных модулях V1, и его взаимосвязь с динамикой ПО (47 пар нейронов). На основе данных, полученных в третьей серии, проведён анализ частотных компонент нейронных ответов и их взаимосвязь со свойствами динамики ориентационной настройки.

Операция

В первой серии опытов животных анестезировали смесью золетила и рометара (10 мг/кг,

внутримышечно), а во второй и третьей – смесью гидрохлорида золетила (10-15 мг/кг) и вентраквила (30-40 мг/кг). После того, как достигалась хирургическая стадия наркоза, животные были иммобилизованы ардуаном (200-400 мкг/кг, 10%-ный раствор, внутримышечно) и переведены на искусственное дыхание. Череп трепанировали над полем 17 зрительной коры со стороны, контралатеральной стимулируемому глазу (P=0.5-3 мм, L=0.5-2 мм).

Во время эксперимента в качестве основного анестетика применяли пропофол, который в течение всего эксперимента непрерывно вводили внутривенно со скоростью 2-4 мг/кг/ч, что обеспечивало постоянный и контролируемый уровень анестезии. Каждые 6 ч дополнительно делали подкожную инъекцию анальгетика общего действия бутормидора (2-4 мг/кг), а также каждые 12 ч – противовоспалительного препарата дексаметазона (2-4 мг/кг). Каждые 1.5-2 ч внутривенно инъецировали ардуан (200 – 400 мкг/кг) для дополнительной релаксации животного. Функциональное состояние контролировали по содержанию CO₂ в выдыхаемом воздухе (3.8-4.0%), уровню насыщения крови кислородом (99.0%), частоте сердечных сокращений (110-140 уд/мин) и температуре тела (38.5 °C). Размер зрачка стабилизировали атропином (1%). Сокращения мигательной перепонки глаза добивались с помощью неосинефрина (10%), а веки дополнительно раскрывали. Роговицу глаз предохраняли от высыхания жесткой контактной линзой, один глаз закрывали непрозрачной перегородкой.

Оптическое картирование по внутреннему сигналу

Оптическое картирование проводили во второй и третьей сериях опытов сразу же после операции. Оно позволяло построить функциональные карты V1, по которым определялось положение различных функциональных модулей.

В основе этого метода лежат метаболические процессы, связанные с увеличением потребления энергии активированными нейронами. Такие процессы приводят к увеличению концентрации дезоксигемоглобина в локальном кровотоке, а значит и изменению цвета активированного участка коры, его отражающей способности. Последнюю регистрируют, подсвечивая кору светом определённого спектрального состава и регистрируя в режиме реального времени изменение пространственного распределения интенсивности отражённого света.

В работе использовался подход к оптическому картированию, предложенный В. Калацким (Бондарь и др., 2011; Kalatsky et. al., 2003). В основе этого метода лежит непрерывная стимуляция коры, сочетаемая с длительной синхронизованной записью изменений пространственного распределения интенсивности отражённого света.

Получаемые в результате такой стимуляции большие массивы данных обрабатываются с помощью анализа Фурье, который позволяет выделить периодический картирующий сигнал в каждой точке коры и связать его с определенной фазой цикла стимуляции. В конечном итоге становится возможным построение двух типов функциональных карт коры: фазовых и амплитудных. На фазовых картах отображается, какая ориентация приводит в том или ином пикселе к максимальному ответу, а на амплитудных — реакцию нейронов на решётку оптимальной ориентации.

При использовании стимула в виде периодически меняющих ориентацию решеток на фазовых картах становится возможным выявление ориентационных колонок и ЦОГ. Особенно хорошо ЦОГ выявляются на амплитудных картах, где они выглядят как темные области. Полученные функциональные карты можно совмещать с картой сосудов коры и использовать их для погружения микроэлектрода в определённый функциональный модуль.

Отведение экстраклеточной активности отдельных нейронов

Экстраклеточную активность нейронов V1 в первой и второй сериях опытов отводили с помощью микроэлектрода сопротивлением 3-5 МОм, а в третьей серии опытов – с помощью двух таких же микроэлектродов. Сигнал от микроэлектрода поступал на предусилитель с малым усилением (10-100), входное сопротивление которого было много больше сопротивления микроэлектрода. После прохождения через предусилитель сигнал направлялся на основной усилитель, где он увеличивался в 1000-2000 раз, что позволяло на выходе регистрировать потенциалы действия с амплитудой 100-200 мВ. Дополнительно сигнал проходил через фильтр с полосой пропускания 500 Гц — 20 кГц. В некоторых случаях для большего уменьшения влияния сетевой наводки частотой 50 Гц после основного фильтра сигнал дополнительно пропускался через режекторный фильтр с полосой заграждения 49-51 Гц. После этих стадий обработки сигнал отображался на осциллографе и подавался на динамики для качественного анализа, а также на аналоговый вход устройства Spike2 (Cambridge Electronic Devices, Великобритания) для количественного анализа и последующей записи на жёсткий диск. При этом с одного и того же микроэлектрода регистрировалась активность 2-4 нейронов одновременно.

Стимуляция. Световые стимулы яркостью 57.3 кд/м^2 и длительностью 400 мс вспыхивали на экране монитора, расположенного на расстоянии 57 см от глаза животного. При таком расстоянии 1 град. соответствовал 1 см на экране. Они предъявлялись с интервалом 2000 мс, а их форма и порядок предъявления зрительных стимулов зависели от конкретной серии опытов. Фоновая освещённость поддерживалась на уровне 0.84 кд/м^2 .

Для всех трёх серий опытов вначале проводили *классическое картирование*, при

котором РП тестировали световыми пятнами диаметром 0.5-0.75 град., предъявляемыми в случайном порядке в точках матрицы 10x10.

После этого во всех трёх сериях опытов определяли *ориентационную настройку* нейрона, для чего производили тестирование нейрона полосками различных ориентаций, вспыхивающих строго в центре РП нейрона. Их размеры составляли (6-8)x(0.2-0.3) град, а ориентацию меняли случайно в пределах от 0° до 157.5° с шагом в 22.5°. Полоску одной и той же ориентации предъявляли 20-30 раз.

В первой серии опытов после этого дополнительно проводили *сочетанное картирование*, при котором РП тестировали таким же образом, что и при классическом картировании, но разрядный центр нейрона дополнительно раздражали небольшой полоской оптимальной ориентации размером (2-4)x0.4 град., двигающейся в центре РП асинхронно относительно тестирующего стимула. Это делали для получения карт РП при более высокой степени активации нейрона. Во второй и третьей сериях опытов сочетанного картирования не проводили.

Анализ экспериментальных данных

Вначале все последовательности потенциалов действия, зарегистрированные при помощи одного микроэлектрода, отделяли друг от друга. Для этого вначале определяли три параметра, однозначно характеризующие форму нервного импульса (три главные компоненты), после чего по критерию этих параметров проводили кластерный анализ, выделяя 2-4 группы спайков. И, наконец, каждой группе ставили в соответствие определённый нейрон.

В первой серии опытов методом временных срезов исследовали характер изменений возбудительных зон РП, проходящих за время развития ответа (динамики РП). Для каждого среза получали карты РП, по которым оценивали площадь возбудительной зоны (количество всех активированных локусов карты), её вес (сумма ответов от всех активированных локусов карты) и строили график зависимости этих характеристик от времени после предъявления стимула. Медленные апериодические изменения динамики характеристик РП выделяли из этих временных зависимостей при помощи низкочастотной цифровой фильтрации (FIR-фильтр порядка 20-40, полоса пропускания для каждого случая выбиралась индивидуально). После этого определяли параметры периодических компонент. Для этого сначала проводили дифференцирование исходных динамических зависимостей, а после чего определяли частоту получившихся производных путём подбора такой синусоиды, форма которой в наибольшей степени совпадала с формой указанных колебаний.

Во второй серии опытов при помощи метода временных срезов проводили построение

изменений предпочитаемой ориентации (ПО), проходящих за время развития ответа. Дополнительно определяли интегральные характеристики ответа, такие, как: 1) латентный период реакции нейрона на предъявление полоски каждой ориентации; 2) общее число импульсов и максимальную частоту импульсации в ответе на предпочитаемую ориентацию; 3) ширину ориентационной настройки, селективность и глубину селективности.

В третьей серии опытов проводили анализ динамики ПО нейронов в ориентационных колонках и ЦОГ. Кроме этого, изучали:

а) взаимодействие между нейронами при помощи построения спайковых кросскоррелограмм для пар нейронов, где один нейрон располагался в центре ориентационной гиперколонки, а другой – в ориентационной колонке. Спайковые кросскоррелограммы строили в виде графиков, показывающих, с какой вероятностью после генерации спайка одним нейроном формируется потенциал действия на другом нейроне. При построении кросскоррелограммы учитывались только те спайки, которые были обусловлены синаптическим взаимодействием между нейронами;

б) выделение и анализ различных составляющих нейронного ответа. Вначале для ответов на каждый стимул строили функцию плотности спайков (spike density function, SDF), после этого использовали метод главных компонент (Principal Component Analysis, PCA), суть которого заключалась в том, что ответ нейрона на любой стимул представляли как взвешенную сумму нескольких временных зависимостей, которые назывались главными компонентами. Для каждой компоненты определяли спектральный состав, последовательно применяя к ней фильтры Баттерворта четвёртого порядка со следующими полосами пропускания: 0-4 Гц, 4-8 Гц, 8-13 Гц, 13-30 Гц, 30-80 Гц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первая серия опытов: динамика рецептивных полей

При классическом картировании было обнаружено, что возбудительные зоны рецептивных полей (РП) изменяются за время развития нейронного ответа: происходят перестройки их размера, веса, положения разрядного центра и формы. В некоторых случаях меняется и количество возбудительных зон: эти зоны могут сливаться в одно целое, а одна возбудительная зона может распадаться на несколько частей. Для детального исследования динамики возбудительных зон в каждом срезе оценивались площадь возбудительной зоны и её вес.

Временные зависимости этих величин представлены на рис. 1, А, Б, пунктирная линия. Они содержат в своём составе 1-3 волны динамики (в случае, представленном на рис. 1, две

волны). Эти волны не являются случайными отклонениями (проявлением т.н. «нейронного шума»), а являются отражением детерминированных процессов, поскольку: 1) распределение длительностей волн динамики достоверно отличается от экспоненциального, характерного для «шума» (тест Лиллифорда, $p < 0.001$); 2) более поздние волны динамики характеризуются достоверно меньшими пиковыми значениями как площади (t-тест, $p < 0.03$), так и веса (t-тест, $p < 0.09$); 3) между этими пиковыми значениями существует корреляционная взаимосвязь ($r = 0.52-0.74$).

Низкочастотная (НЧ) компонента динамики площади и веса РП была выявлена у всех нейронов. В 78.4% ($n=80$) всех случаев она представляла собой бифазные изменения (рис. 1, А, Б, сплошная линия).

Периодические колебания этих характеристик были выявлены при помощи дифференцирования, после которого НЧ компонента как более медленная становилась меньше, а относительный вклад волн динамики увеличивался (рис. 1, В, Г, пунктирная линия). После этого проводили оценку частоты этих колебаний с помощью выбора синусоиды, которая наилучшим образом совпадала с производными изменений площади и веса (рис. 1, В, Г, сплошная линия). Оказалось, что распределение частот этих колебаний достоверно отличается от нормального (тест Лиллифорда, $p < 0.001$). Кластерный анализ позволил выделить две группы колебаний, лежащих в разных частотных диапазонах. В

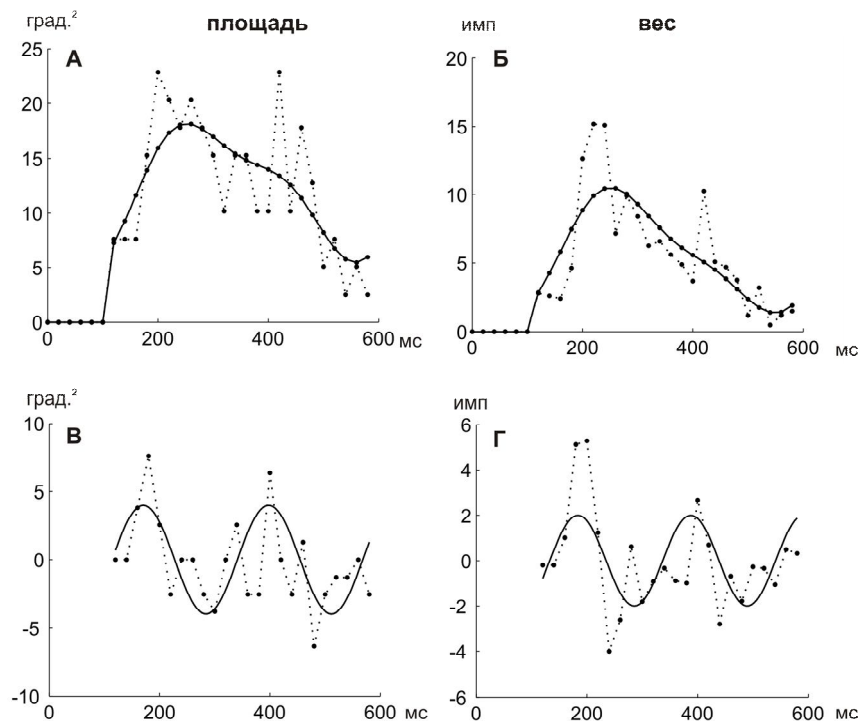


Рис. 1. Пример НЧ компоненты (А, Б) и периодических колебаний (В, Г) динамики площади (А, В) и веса (Б, Г) возбудительной зоны РП. По оси абсцисс — время, по оси ординат — град.² (А, В) и имп. (Б, Г). Пунктиром на (А, Б) отмечена исходная динамика, на (В, Г) — её производная. Сплошная линия обозначает на (А, Б) НЧ компоненту динамики, а на (В, Г) — синусоиду, которая наилучшим образом описывает динамику.

первой группе частота преимущественно распределялась в альфа-диапазоне ЭЭГ, составляя в среднем 10.9 ± 0.8 и 10.7 ± 1.2 Гц для колебаний площади и веса соответственно, а во второй – в бета-диапазоне ЭЭГ, в среднем составляя 27.0 ± 1.3 Гц для площади РП и 27.6 ± 1.2 Гц для его веса. В дальнейшем будем называть оба типа колебаний альфа-колебаниями и бета-колебаниями соответственно.

Дополнительная активация разрядного центра РП при сочетанном картировании, в целом приводила к уменьшению или исчезновению основных возбудительных зон и появлению или увеличению дополнительных. Дополнительными зонами мы считали такие возбудительные зоны, которые возникали вне основной возбудительной зоны, и были отделены от неё областью, в которой ответы на стимул были ниже выбранного нами критерия. Динамика возбудительных зон сохранялась при сочетанном картировании (рис. 2, А). В ней также были выделены низкочастотные и периодические составляющие. Как видно из рис. 2, изменения НЧ компоненты проходили по-разному у основных и дополнительных

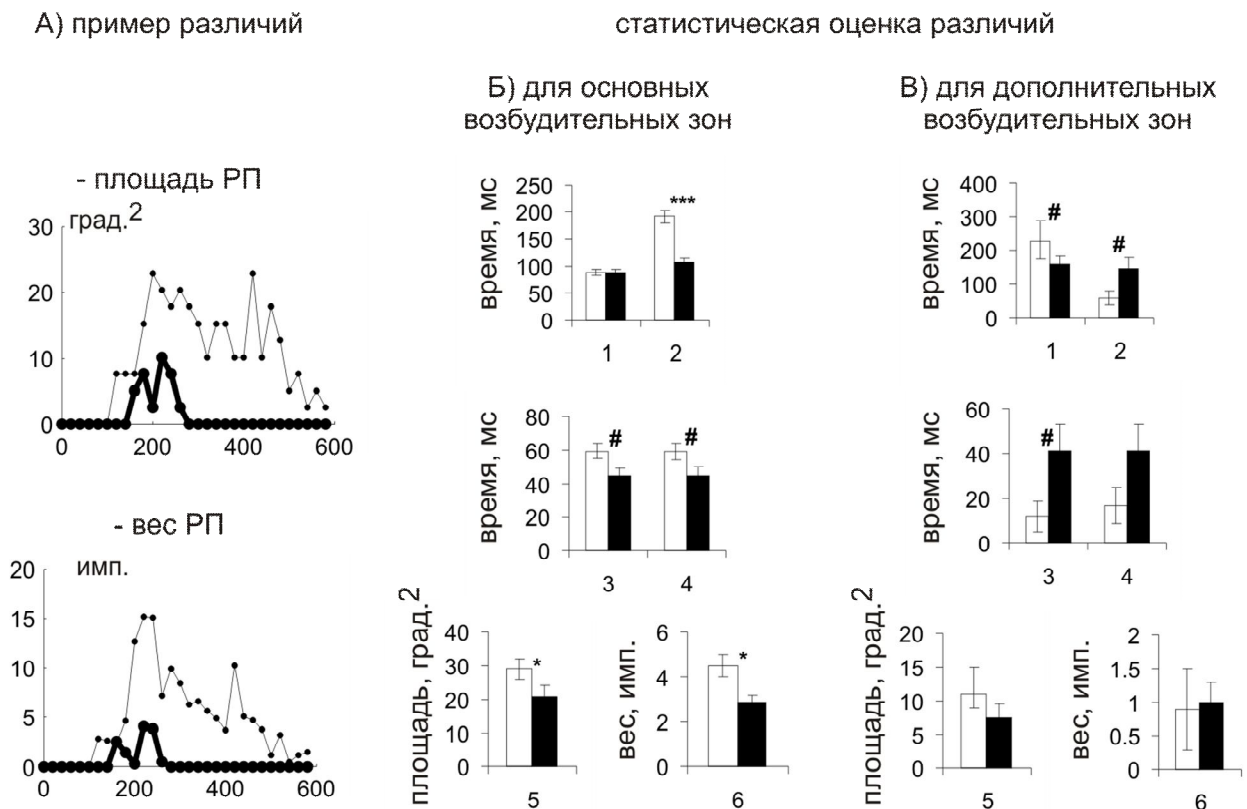


Рис. 2. Сравнение динамики возбудительных зон при двух типах картирования. А – пример различий для случая, приведённого на рис. 1. Б, В – статистическая оценка различий для основных (Б) и дополнительных (В) возбудительных зон. На А тонкой линией отмечена динамика при классическом картировании, толстой – при сочетанном. На Б и В белые столбики соответствуют классическому картированию, чёрные – сочетанному. Цифры на Б и В: 1 – латентные периоды появления возбудительной зоны, 2 – длительность динамики, 3, 4 – время достижения максимальных значений площади и веса соответственно, 5, 6 – максимальные значения площади и веса. Звёздочки обозначают достоверность различий: # - $p < 0.10$, * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.005$, *** - $p < 0.0005$.

возбудительных зон.

Для основных возбудительных зон латентный период их появления не различается при двух типах картирования (рис. 2, Б-1), в то время как длительность ответа достоверно уменьшалась при сочетанном картировании (рис. 2, Б-2). У НЧ компонент динамики уменьшаются максимальные значения площади (рис. 2, Б-5) и веса (рис. 2, Б-6), наблюдается тенденция к укорочению времени достижения максимальной площади (рис. 2, Б-3; $p < 0.06$, t-тест) и веса (рис. 2, Б-4; $p < 0.07$, t-тест). Частота периодических колебаний РП не изменяется при сочетанном картировании.

Для дополнительных возбудительных зон наблюдается тенденция к уменьшению латентного периода (рис. 2, В-1; $p < 0.17$, t-тест), увеличению длительности (рис. 2, В-2; $p < 0.17$, t-тест) и времени достижения максимальной площади НЧ компоненты динамики (рис. 2, В-3; 41 ± 12 мс по сравнению с 12 ± 7 мс, $p < 0.17$, t-тест) при сочетанном картировании.

Таким образом, НЧ компонента основных и дополнительных возбудительных зон отличалась при двух типах картирования. Однако частота периодических колебаний основных и дополнительных возбудительных зон была одинакова как при классическом картировании, так и при сочетанном.

Вторая серия опытов: динамика предпочитаемой ориентации в ориентационных колонках и центрах гиперколонок (ЦОГ)

При исследовании ориентационной настройки нейронов V1 было обнаружено, что за время развития ответа в подавляющем большинстве случаев (86%) происходит последовательное смещение ПО за время генерации ответа. По типу этих изменений все нейроны были разделены на три группы: 1) *нейроны со стабильной ПО*, которые характеризовались тем, что их оптимальная ориентация не претерпевала каких-либо достоверных изменений за время развития ответа (рис. 3, А-Б); 2) *нейроны с нестабильной ПО*, у которых оптимальная ориентация систематически смещалась в течение генерации ими ответа (рис. 3, В-Г); 3) *нейроны со смешанной динамикой*, в ответе которых стабильная и нестабильная настройка чередовались (рис. 3, Д-Е). Процентное соотношение нейронов с подобными изменениями ПО 13.0%, 50.8% и 36.2%, а в ориентационных колонках – 15.7%, 32.5% и 51.8% соответственно.

Нейроны этих групп различались по своим детекторным свойствам. В *центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ)* у нейронов со стабильной ПО число импульсов в ответе было достоверно больше (12 ± 3 имп. по сравнению с 3.1 ± 0.4 имп., $p < 0.001$, t-тест), а латентный период в ответ на ПО – несколько меньше (24 ± 4 мс по сравнению с 58 ± 9 мс, $p < 0.08$), чем у нейронов с нестабильной ПО. В тоже время, в *ориентационных колонках*

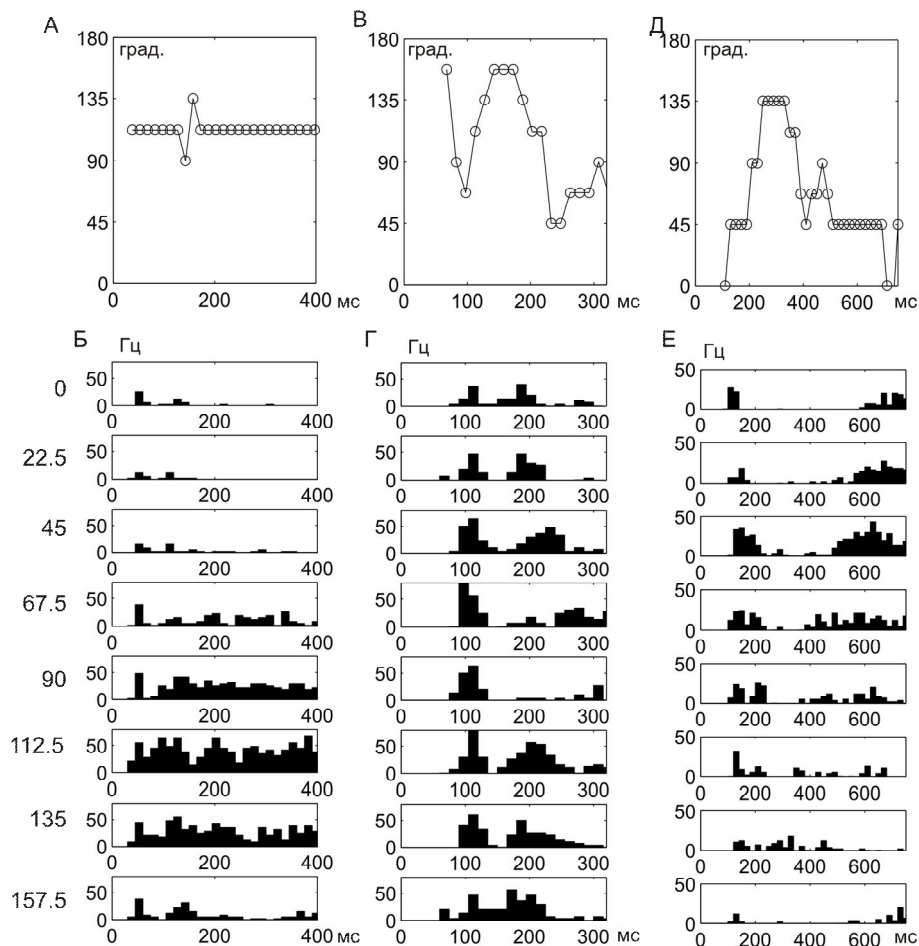


Рис. 3. Примеры стабильной (А-Б), нестабильной (В-Г) и смешанной (Д-Е) динамики ориентационной настройки нейрона. На Б, Г, Е указаны постстимульные гистограммы ответов нейронов на различные ориентации (сами ориентации отмечены слева от гистограмм и указаны в градусах). На А, В, Е – графики изменений предпочитаемой ориентации, проходящих за время развития ответа, где по оси абсцисс указано время, а по оси ординат – ориентация.

нейроны со стабильной ПО имеют более поздний латентный период, чем нейроны с нестабильной ПО (его усреднение по всем ориентациям составляет 152 ± 28 мс и 78 ± 10 мс соответственно, $p < 0.005$, t-тест; его значение для ПО – 97 ± 14 мс и 51 ± 8 мс соответственно, $p < 0.004$, t-тест; для непредпочитаемой ориентации – 229 ± 48 мс и 101 ± 16 мс соответственно, $p < 0.003$, t-тест). Как в ЦОГ, так и в ориентационных колонках нейроны со стабильной ПО отличались от клеток с нестабильной ПО тем, что имели более острую ширину ориентационной настройки (для ЦОГ – 41 ± 6 град. и 66 ± 6 град. соответственно, $p < 0.05$; для ориентационных колонок – 30 ± 4 град. и 72 ± 7 град. соответственно, $p < 0.0003$, t-тест), более высокую селективность (для ЦОГ – 0.92 ± 0.03 и 0.80 ± 0.03 соответственно, $p < 0.07$; для ориентационных колонок – 0.96 ± 0.02 и 0.76 ± 0.04 соответственно, $p < 0.002$, t-тест) и $p < 0.009$; для ориентационных колонок – 0.79 ± 0.04 и 0.50 ± 0.03 соответственно, $p < 0.0001$, t-тест).

Различие свойств ПО и её динамики у нейронов одного и того же типа, расположенных в разных функциональных модулях V1. Нейроны со стабильной ПО,

расположенные в ЦОГ, отличаются от нейронов со стабильной ПО, расположенных в ориентационных колонках более коротким латентным периодом (среднее значение латентного периода по всем ориентациям составляет 53 ± 9 мс и 152 ± 28 мс соответственно, $p < 0.01$, t-тест; латентный период ответа на предпочитаемую ориентацию – 24 ± 4 мс и 97 ± 14 мс соответственно, $p < 0.0004$, t-тест; на не предпочитаемую ориентацию – 67 ± 18 мс и 229 ± 48 мс, $p < 0.02$, t-тест), большим количеством импульсов в ответе (12 ± 3 и 3.9 ± 1.8 соответственно, $p < 0.005$, t-тест) и большей максимальной частотой импульсации (55 ± 11 Гц и 23 ± 7 Гц соответственно, $p < 0.02$, t-тест).

У нейронов с нестабильной ПО и смешанной динамикой, локализованных в разных функциональных модулях V1, различий в характеристиках не обнаружено. Тем не менее, в ЦОГ преобладали нейроны с нестабильной ПО ($p < 0.03$), а в ориентационных колонках – со смешанной динамикой ($p < 0.07$).

Сопоставление динамики ПО и типов РП клеток. Известно, что «простые» клетки имеют, как правило, более низкую частоту спонтанной активности и более острую ориентационную настройку на полосу, чем клетки со «сложными» РП (Шевелёв, 1984; Kato et. al., 1978). По этим критериям клетки со стабильной ПО в подавляющем большинстве случаев (около 90 %) можно отнести к клеткам «простого» типа, нейроны со смешанной динамикой – в большинстве случаев к простым (около 70%), а в меньшинстве – к сложным (около 30%), а клетки с нестабильной ПО – в равной степени как к простым, так и к сложным.

Распределения нейронов с динамикой различного типа по глубине коры. В слое 2/3 в ЦОГ преобладают нейроны с нестабильной ПО, а в ориентационных колонках — нейроны со смешанной динамикой, в то время как в слоях 4 и 5/6 – наоборот: в ЦОГ могут преобладать нейроны со смешанной динамикой, а в ориентационных колонках — нейроны с нестабильной ПО. Клетки со стабильной ПО были распределены во всех слоях V1 равномерно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что динамика ПО нейрона может зависеть от того, в каком слое функционального модуля V1 он локализован и к какому типу РП клеток он относится.

Третья серия опытов: анализ межнейронных взаимодействий у нейронов с различными типами динамики предпочитаемой ориентации

Мы построили кросскоррелограммы для 47 пар нейронов. По ширине мы разделили все пики на три группы, используя классификацию, приведённую в работе (Nowak et. al., 1999). В первую группу вошли так называемые Т-пики (55% всех зарегистрированных случаев,

n=33), имевшие ширину до 4 мс. Они соответствовали моносинаптической передаче нейронной активности одного нейрона другому. Во вторую группу вошли С-пики (32% всех случаев, n=19) шириной 4-70 мс, и им соответствовало полисинаптическое взаимодействие. И, наконец, в третью группу входили Н-пики (13% всех случаев, n=8) шириной более 70 мс, которые соответствовали общему модулирующему влиянию. Кроме этого по положению главного пика все кросскоррелограммы были также разделены на три группы: смещённые вправо (возможно, были обусловлены передачей нейронной активности от нейрона в ЦОГ в нейрон, расположенный в ориентационной колонке), смещённые влево (передача активности от ориентационной колонки в ЦОГ) и центральные (общий синаптический вход). Количество зарегистрированных кросскоррелограмм для каждого из указанных выше случаев приведено в табл. 1.

Взаимодействия нейронов с динамикой различного типа: для пар, содержащих нейроны с нестабильной ПО, наиболее часто встречаются только три типа главных пиков на кросскоррелограмме, а для пар, содержащих клетки со смешанной динамикой– 13 различных пиков (табл. 1). Можно предположить, что для нейронов со смешанной динамикой характерно большее разнообразие типов горизонтальных связей, чем для нейронов с нестабильной ПО.

Взаимодействие со стабильными нейронами, расположенными в ЦОГ: было обнаружено 26 пар, содержащих клетки со стабильной ПО, расположенные в ЦОГ. Однако только в двух случаях был зарегистрирован центральный пик шириной 2-4 мс, что могло свидетельствовать о наличии у пары общего моносинаптического входа и в одном случае – пик шириной 2-4 мс, расположенный справа, что могло означать передачу нейронной

табл. 1. Межспайковые корреляции нейронов с разными типами динамики ПО. В скобках указана доля случаев от общего числа пар нейронов с определёнными типами динамики ПО.

При обозначении пар первый нейрон расположен в ЦОГ, второй — в ориентационной колонке. С — стабильные, Н — нестабильные, См — со смешанной динамикой, -1 — пик смещён влево, 0 — центральный, +1 — вправо, Σ — общее число всех случаев

Пары	Виды пиков												
	Т-пики				С-пики				Н-пики				Σ
	-1	0	+1	Σ	-1	0	+1	Σ	-1	0	+1	Σ	
С-С	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
С-Н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
С-См	0	2	1	3	0	0	0	0	0	1	0	1	4
Н-С	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Н-Н	3(43)	2(29)	2(29)	7(100)	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Н-См	3(19)	3(19)	0	6(33)	1(6)	5(31)	2(13)	8(50)	0	2(13)	0	2(13)	16
См-С	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2
См-Н	0	0	0	0	2	1	0	3	0	1	0	1	4
См-См	5(19)	9(33)	2(7)	16(59)	1(4)	5(19)	1(4)	7(26)	0	4(15)	0	4(15)	27
Σ	11(18)	17(28)	5(8)	33(55)	4(7)	12(20)	3(5)	19(32)	0	8(13)	0	8(13)	60

активности от клетки, находящейся в ЦОГ к нейрону расположенному в ориентационной колонке.

Третья серия опытов: свойства нейронных ответов

Для исследования распределения спайков в ответах нейронов на все ориентации стимула для каждого нейрона этой серии были построены функции плотности спайков (spike density function, SDF). Эти функции имели форму, уникальную для одной и той же ориентации стимула и различающуюся для других ориентаций. Для дальнейшего исследования этих функций был использован метод главных компонент, который позволил все нейронные ответы представить с хорошей точностью в виде суммы пяти временных зависимостей, или компонент (рис. 4, справа), взятых с определёнными весовыми коэффициентами (рис. 4,

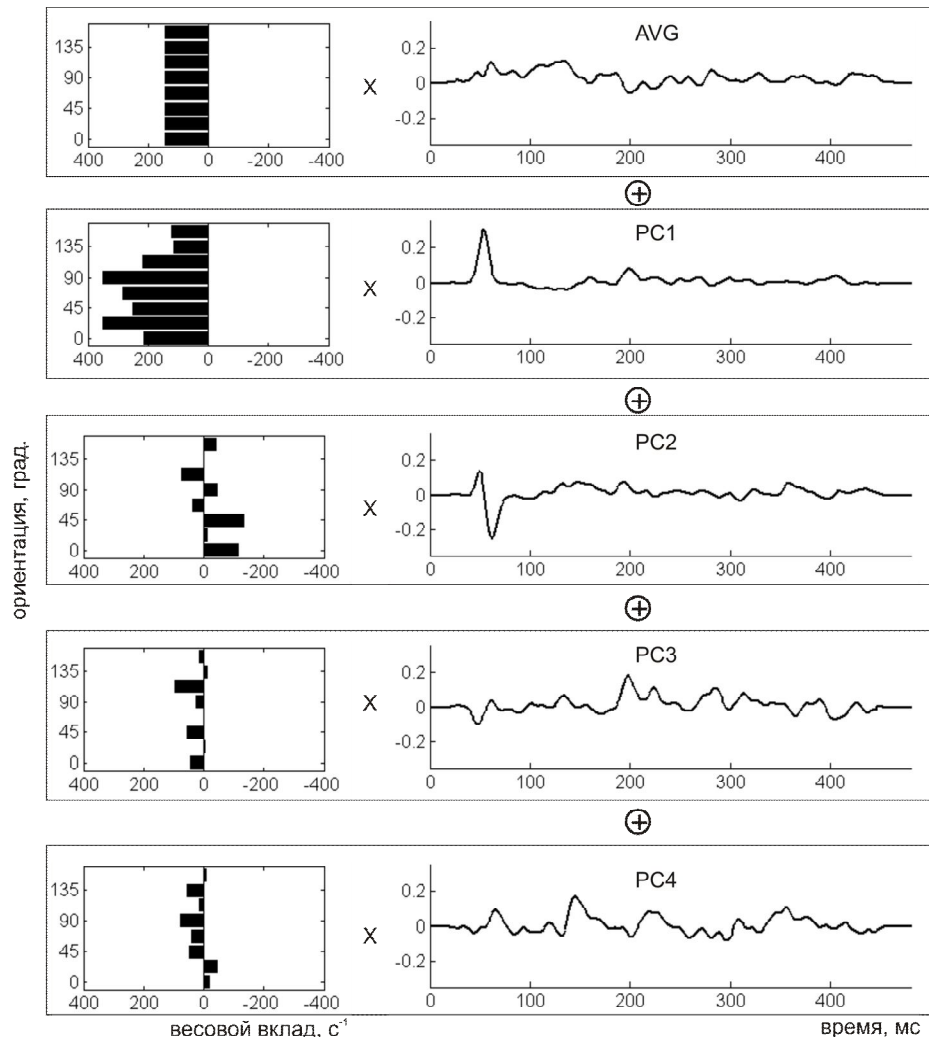


Рис. 4. Разделение функции плотности спайков на главные. Нейронный ответ на любую ориентацию представляется как взвешенная сумма нескольких весовых коэффициентов. На графике показаны только первые четыре главные компоненты. В левом столбце — весовые коэффициенты (по оси абсцисс — их весовой вклад, по оси ординат — ориентация стимула в град.); в правой — усреднение реакции по всем ориентациям (AVG) и главные компоненты (PC1-PC4; по оси абсцисс — время в мс, по оси ординат — значение компоненты). Плюсом отмечено сложение, знаком X — умножение.

слева): набор весовых коэффициентов (их столько же, сколько и самих компонент) являлся уникальным для каждой ориентации стимула, в то время как форма самих компонент одна и та же для всех ориентаций стимулов. Для простоты дальнейшего анализа каждой компоненте было присвоено определённое буквенное обозначение из следующих: AVG, PC1, PC2, PC3, PC4.

Свойства весовых коэффициентов. Знаки весовых вкладов многих компонент различаются для стимулов разных ориентаций, из чего следует, что главная компонента не может быть ассоциирована с тем или иным возбуждательным или тормозным входом. Кроме того, ориентации, при которых весовые коэффициенты принимают наибольшее значение (*оптимальные ориентации*), различаются для разных главных компонент, не коррелируют друг с другом ($r < 0.10$, $p > 0.05$) и имеют большой разброс. Из этого следует, что каждая из компонент настроена на выделение своего, достаточно узкого набора ориентаций, а все четыре составляющие совместно выделяют ориентации в довольно широком диапазоне, разделённом на четыре поддиапазона.

Спектральный состав компонент. Большинство компонент состояло из начальной фазической части с достаточно широким спектром и следующей за ней тонической частью, спектр которой было довольно узок. Наибольшая мощность фазической составляющей ответа приходится на первую и вторую главные компоненты (PC1 и PC2), в то время как для компонент AVG (усреднение по всем ориентациям), PC3 и PC4 она значительно меньше (рис. 5, А). Тонические части были подвергнуты спектральному анализу с помощью последовательного применения серии цифровых фильтров Баттерворта четвёртого порядка, настроенных на различные частотные диапазоны. В результате данного анализа были выделены низкочастотные, тета-, альфа- и бета-компоненты (рис. 5, Б-Е). Низкочастотная составляющая (диапазон 0-4 Гц, не соответствует дельта-ритму) наиболее характерна для компоненты AVG (рис. 5, Б), в то время, как тета-, альфа-, бета- и гамма-составляющие вносят наибольший вклад в компоненты PC3 и PC4 (рис. 5, В-Е). Из этого можно сделать следующие выводы: 1) все выявленные ритмические составляющие не являются следствием фильтрации «шума» в определённом частотном диапазоне; 2) разные компоненты — это не просто разделение нейронного ответа на различные абстрактные составляющие: каждая из них представляет собой суперпозицию как реальной компоненты, обусловленной действием определённых нейронных ансамблей, так и составляющих, обусловленных погрешностью метода.

Свойства главных компонент и динамика ПО. Построение поточечной корреляции и линейной регрессии для *фазических частей* каждой из главных компонент показало, что в большинстве случаев фазические составляющие имели индивидуальную форму. Благодаря

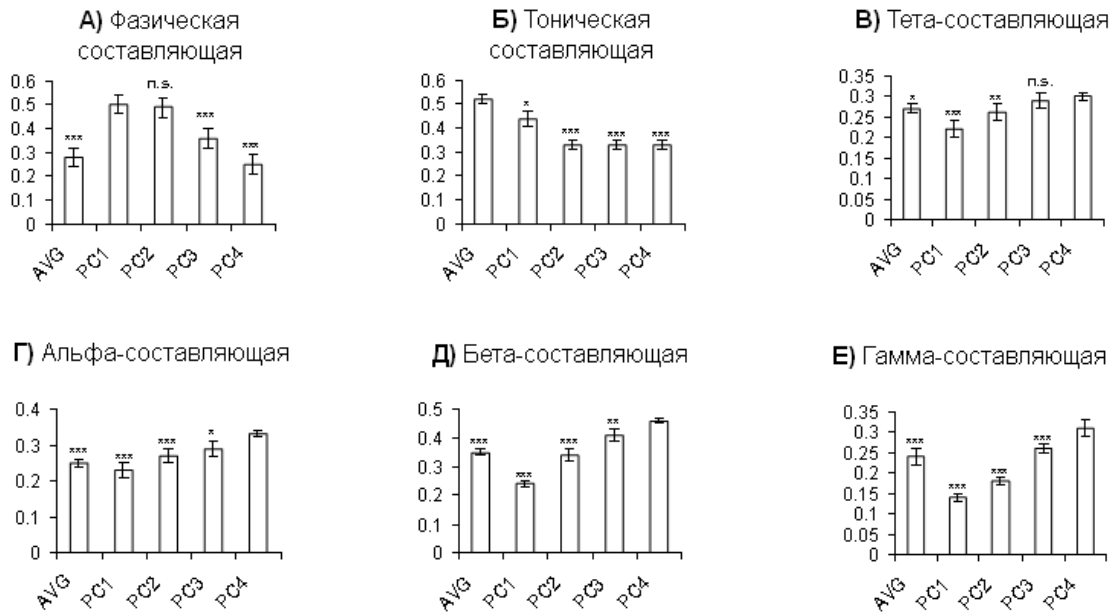


Рис. 5. Вклад различных составляющих в компоненты: (А) — фазической составляющей, (Б) — низкочастотной тонической составляющей, (В) — тета-, (Г) — альфа-, (Д) — бета-, (Е) — гамма-составляющих. По оси ординат указаны векторные нормы составляющих. Обозначения компонент такие же, как и на рис. 4. Звёздочками отмечена достоверность отличия заданного значения от максимального: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.005$; *** - $p < 0.0005$. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 2.

этому в последовательные моменты времени в ответе могут преобладать разные фазические составляющие. Для ритмических составляющих, принадлежащих различным компонентам, была построена кросскорреляционная функция, которая показала, что в подавляющем большинстве случаев (от 60.7% до 97.1%), как минимум, тета-, альфа- и бета-составляющие, выделенные из различных компонент, соответствуют двум независимым колебаниям, а не частям одного и того же осцилляторного процесса, из которого их выделили искусственно. Такие колебания различаются по фазе, что может обеспечивать в последовательные моменты времени преобладание различных ритмических составляющих. Таким образом, мы получили данные, на основании которых можно предположить наличие следующей схемы формирования динамики ПО за время генерации ответа (рис. 6): 1) в нейронном ответе имеется несколько компонент, обладающих различной формой, вклады которых максимальны при разных ориентациях стимула (рис. 6, А; они отмечены сплошной и пунктирной линиями); 2) поскольку их формы различаются, то в разные моменты времени преобладают различные составляющие (рис. 6, Б); 3) изменение доминирования этих компонент соответствует изменению доминирования определённой ориентации в последовательные моменты времени после предъявления стимула (рис. 6, В). Таким образом, схема может служить объяснением того, как формируется динамика ориентационной настройки нейронов зрительной коры за время развития ответа.

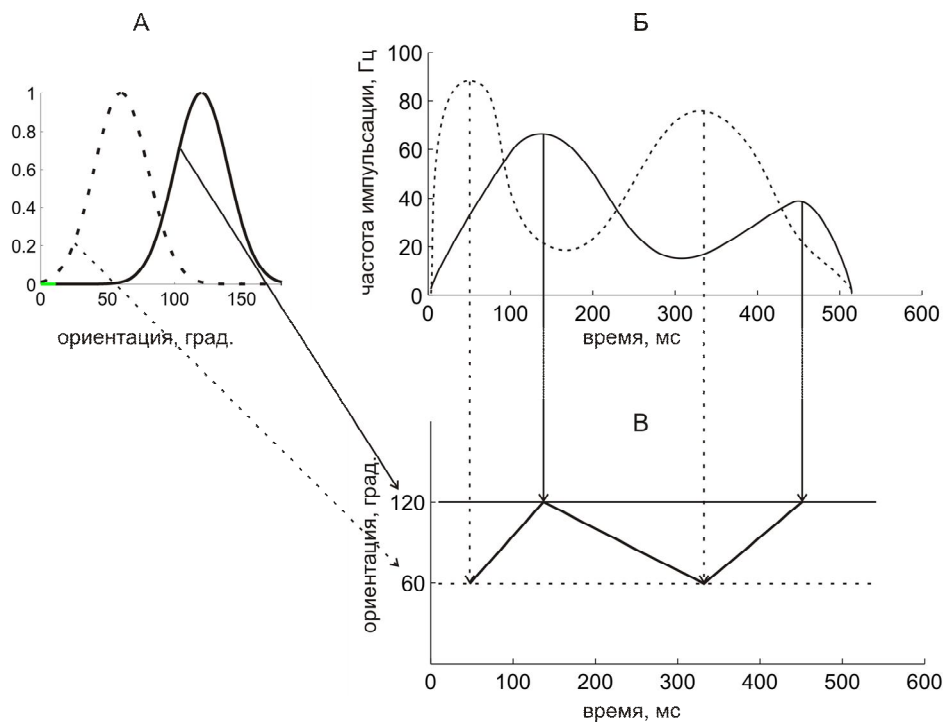


Рис. 6. Упрощённая схема формирования динамики ориентационной настройки после предъявления стимула. Для простоты, на схеме рассмотрен нейронный ответ, состоящий из двух главных компонент, отмеченных сплошной и пунктирной линиями соответственно. Пояснения см. в тексте

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Динамические перестройки рецептивных полей были обнаружены как при исследовании РП с помощью классических процедур картирования (Shevelev et. al., 1992; Das & Gilbert, 1995), так и при исследовании РП методом обратных корреляций (DeAngelis et. al., 1993a; Malone et. al., 2007). Изменения характеристик РП сохранялись при различных уровнях световой адаптации (Шевелёв и др., 1982), не зависели от размера тестируемого пятна (Shevelev et. al., 1992). По нашим данным, динамика РП не представляет собой проявления случайных флуктуаций активности нейрона.

Мы обнаружили, что динамика площади и веса возбуждительных зон содержит периодические колебания в альфа- и, реже, бета-диапазонах ЭЭГ, а также низкочастотную компоненту. Подобный многокомпонентный состав динамики РП за время развития ответа обнаружен впервые.

Альфа- и бета-колебания динамики РП, скорее всего, обусловлены модулирующим влиянием ритмической активности мозга, поскольку эта активность, как известно, модулирует частоту спонтанных и вызванных разрядов нейрона в различных отделах зрительного анализатора и влияет на зрительное восприятие (Базанова, 2009;

Шульгина, 2005; Lőrincz et. al., 2009; Wörgötter et. al., 1998).

НЧ компонента динамики РП нейронов была описана во многих работах (Shevelev et. al., 1992; Das & Gilbert, 1995; DeAngelis et. al., 1993a; Malone et. al., 2007). Её свойства совпадали со свойствами РП, зарегистрированными по критерию общего числа импульсов в ответе (Лазарева и др., 2006; Лазарева и др., 2008).

Динамика предпочитаемой ориентации нейронов обычно исследовалась без учета их локализации в функциональных модулях зрительной коры. По нашим данным в этих модулях регистрируются нейроны с одинаковым типом динамики ориентационной настройки за время генерации ответов: стабильная, нестабильная и смешанная. Количество стабильных нейронов в этих модулях одинаково. Однако в ЦОГ встречается достоверно больше нейронов с нестабильной настройкой ПО, а в ориентационных колонках – со смешанной. Возможно, это связано с различием структуры горизонтальных связей в этих модулях: нейроны в центрах гиперколонок, в отличие от ориентационных доменов, получают входы от клеток всех ориентационных колонок (Bosking et al., 1997; Schummers et al., 2002). А согласно результатам проведенного нами кросскорреляционного анализа, динамические изменения ПО зависят от структуры горизонтальных связей.

Полученные данные о динамических модификациях за время генерации ответов нейрона совпадают с результатами (Mulas et al., 2013) и более ранними исследованиями, проводимыми в нашей лаборатории (Шевелев, 2010; Shevelev et al., 1993). В отличие от последних для анализа динамики ПО мы выбирали только участки ответа с селективной ориентационной настройкой. А это означает, что, обнаруженный феномен не зависит от способа оценки динамики ориентационной настройки и, по-видимому, может быть использован зрительной системой для временного кодирования информации об ориентации стимула.

Динамика частоты спайковых разрядов сложной формы была обнаружена во многих отделах зрительного анализатора: V1 (Zhuang et. al., 2013; DeAngelis et. al., 1993a; Richmond et. al., 1990), ЛКТ (McClurkin et. al., 1991), IT (Richmond et. al., 1987), MT (Osborne et. al., 2004), MST (Kawano et. al., 1994) и пр.

Как показали наши данные и результаты работы (Richmond & Optican, 1990), изменения частоты появления спайков можно с хорошей точностью представить как суперпозицию пяти компонент, при этом свойства первой компоненты (PC1) совпадают со свойствами общего числа импульсов в ответе (Richmond & Optican, 1990).

По нашим данным, многие главные компоненты содержат в своём составе фазическую и тоническую составляющие. В тонической составляющей были выделены несколько ритмических (в тета-, альфа- и бета-диапазонах) и аритмических компонент. Это является

общим не только для клеток V1 (Zhuang et. al., 2013), но и для нейронов ЛКТ (Bezudnaya et. al., 2006). Подобная динамика частоты появления разрядов была также обнаружена при регистрации локальных полевых потенциалов (Ray & Maunsell, 2011) и плотности источников тока (Lakatos et. al., 2009). Кроме того, обнаруженное в многих работах влияние на зрительное восприятие тета- (Kayser et. al., 2012; Polania et. al., 2012; Vecchio et. al., 2013) и альфа- (Базанова, 2009; Шульгина, 2005; Lőrincz et. al., 2009; Wörgötter et. al., 1998) колебаний также можно рассматривать как экспериментальное подтверждение существования такой сложной структуры ответа.

Физиологические механизмы динамических изменений рецептивных полей нейронов и их предпочитаемой ориентации

Мы показали, что нейронные ответы (а значит, и динамические изменения веса РП как их следствие) представляют собой суперпозицию из нескольких компонент различной формы, каждая из которых может иметь разные механизмы формирования. Мы предполагаем, что их объединение в единый ответ достигается за счёт пространственной суммации, осуществляемой в регистрируемом нейроне, что подтверждается как нашими данными (все компоненты имеют различную оптимальную ориентацию и разный спектральный состав), так и данными других исследователей (Chen et. al., 2007). Кроме того, возможность пространственной суммации от корковых клеток разных типов, обладающих разной ориентационной настройкой, была подтверждена и в гистологических исследованиях (Chapula & Werner, 2004), и в опытах с введением маркеров (напр., Bosking et. al., 1997).

Фазические и низкочастотные тонические составляющие нейронных ответов V1 формируются отдельно друг от друга в нейронах ЛКТ (Bezudnaya et. al., 2006), после чего «проецируются» в область V1. На корковом уровне форма этих составляющих может видоизменяться при возбуждающем и тормозном горизонтальном взаимодействии, на что указывают экспериментальные (Ringach et. al., 2002; Xing et. al., 2005) и теоретические (Stimberg et. al., 2009) данные. Низкочастотная тоническая составляющая меняется и при изменении внимания к пространственному положению объекта (Poort et. al., 2012), поведенческого акта животного (Nienborg & Cumming, 2009), что указывает и на влияние обратных связей в формировании аperiодических тонических, но не фазических компонент.

Все ритмические составляющие формируются, по всей видимости, по одной и той же схеме: они генерируются основным пейсмейкером, расположенным вне V1: для тета-колебаний это ядра септума, (Steriade et. al., 1990); для альфа-колебаний — неспецифические ядра таламуса, (Базанова и др., 2009); для бета-ритма — вентробазальные таламические ядра, (Steriade et. al., 1990). Кроме того, в самой V1 существуют вторичные генераторы тета- и

альфа-ритмов, работающие независимо от первичного генератора (Flint & Connors, 1996). Синхронизация основного и дополнительного пейсмекеров возможна благодаря активирующим влияниям септума (Blasdel & Lund, 1983) и модулированию вызванной нейронной активности ЛКТ альфа-ритмом (Lőrincz et. al., 2009). Альфа-колебания могут распространяться по поверхности V1 в качестве автоволн (Prechtl et. al., 2000; Shevelev, 1998b), что обеспечивает возникновение на разных участках V1 альфа-колебаний с различными фазами.

Формирование динамики ПО за время генерации ответа, как показали результаты наших исследований, могут происходить в результате смены преобладания одной компоненты с определённой оптимальной ориентацией на доминирование компоненты с другой оптимальной ориентацией. Это объясняет последовательное смещение ПО, присущее динамике ориентационной настройки.

Блокада локального торможения может либо привести к очень большому росту компоненты PC1 (Stimberg et. al., 2009), либо к увеличению амплитуды других составляющих в результате усиления эффективности возбуждательных горизонтальных связей. Это означает, что при блокаде внутрикоркового торможения может быть как стабилизация ПО, так и её дестабилизация, то есть усиление динамики (Shevelev et. al., 1998a).

Кроме этого, по данным кросскорреляционного анализа большее число типов внутрикорковых связей соответствует более сложной (смешанной) динамике ПО. Это можно объяснить тем, что чем больше количество различных типов внутрикорковых связей будет образовано с регистрируемым нейроном, тем больше различных независимых составляющих может быть в его ответе.

Функциональное значение динамики предпочитаемой ориентации

Существует концепция, согласно которой корковым нейронам свойственно частотное кодирование информации, где тем или иным свойствам стимула соответствует определённая форма временных изменений частоты появления спайков у нейрона (Richmond & Optican, 1990). Такое кодирование могло бы существенно увеличить количество информации, которую передаёт отдельный нейрон. Если предположить, что каждая компонента генерируется в своей ориентационной колонке, ответ отдельной клетки в V1 потенциально может содержать в себе столько информации, сколько содержится в ответах многих других нейронов, рассматриваемой гиперколонки.

Некоторые исследователи полагают, что изменения ПО зрительных нейронов являются особой формой организации частотного кода (Шевелёв, 2010; Shevelev et. al., 1993;

Mulas et. al., 2013). Полученные в нашей работе данные дополнительно подтверждают эту гипотезу. В частности, мы определили, что в центрах ориентационных гиперколонок в V1 существует популяция нейронов, которая имеет: а) стабильную ПО, б) более короткий латентный период; в) высокую частоту импульсации (Лазарева и др., 2013); г) по всей видимости, образуют моносинаптические связи с нейронами V1, расположенными во всех ориентационных колонках. А это означает, что они могут передавать «опорный» сигнал, необходимый для декодирования такого кода и активировать различные нейроны-носители частотного кода, расположенные в разных функциональных модулях коры, обеспечивая таким образом привязку «опорного» сигнала к сигналу, содержащему частотный код (Shevelev et. al., 1993; Шевелёв и Шараев, 1985).

Участие динамических изменений характеристик нейронов в системе временного кодирования в первичной зрительной коре остаётся, однако, дискуссионным и требует дополнительного исследования.

ВЫВОДЫ

1. Использование новых подходов к анализу динамики рецептивных полей и ориентационной настройки нейронов первичной зрительной коры позволило впервые обнаружить в развивающихся во времени ответах клеток ритмические составляющие в альфа-, бета- и тета-диапазонах ЭЭГ.

2. Ритмические изменения в динамике РП и ориентационной настройке нейронов связаны с модулирующим влиянием глобальной активности мозга на локальные внутрикорковые взаимодействия.

3. Реакция нейрона на разные ориентации стимула представляет собой суперпозицию динамических компонент с различным спектральным составом, вклады которых максимальны при разных ориентациях стимула. Изменение доминирования этих компонент позволяет объяснить систематические смещения предпочитаемой ориентации нейрона за время развития ответа.

4. Нейроны центров ориентационных гиперколонок с коротколатентными реакциями на предъявление зрительного стимула и стабильным предпочтением ориентации могут задавать временную точку отсчёта для динамических изменений разрядов других функциональных типов клеток.

Публикации автора по материалам диссертации**Статьи:**

1. Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Шараев Г.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Шевелёв И.А. Динамика весовых и топографических характеристик возбудительной зоны рецептивного поля нейронов зрительной коры // Журн. высш. нервн. деят. 2010. Т. 60. № 4. С. 457-464.
2. Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Шараев Г.А. Альфа- и бета-колебания динамики площади и веса рецептивных полей стриарных нейронов кошки при классическом и сочетанном картировании // Журн. высш. нервн. деят. 2012. Т. 62. № 2. С. 174-184.
3. Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Иванов Р.С., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Бондарь И.В. Сравнение ориентационной настройки и её динамики у нейронов в разных функциональных доменах первичной зрительной коры // Журн. высш. нервн. деят. 2013. Т. 63. № 2. С. 205-217.

Тезисы:

1. Kozhukhov S.A., Lazareva N.A., Ivanov R.S., Novikova R.V., Tikhomirov A.S., Bondar I.V. Possible mechanisms for encoding of stimulus orientation by temporal dependent firing rate: the role of pinwheel centers // Neuroscience. 2013. N. 311.04.
2. Кожухов С.А., Лазарева Н.А., Иванов Р.С., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Бондарь И.В. Локализация нейронов «сканеров» и нейронов «таймеров» в ориентационных колонках и центрах гиперколонок первичной зрительной коры // Тезисы докладов XXII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. 2013. С. 232.
3. Кожухов С.А., Лазарева Н.А., Иванов Р.С., Бондарь И.В. Сравнение динамики нейронов, расположенных в разных функциональных доменах первичной зрительной коры кошки // Материалы XVI международной конференции по нейрокибернетике. 2012. Т. 1. С. 102-113.
4. Kozhukhov S.A. Two groups of neurons with different dynamics of orientation tuning in functional modules of cat's primary visual cortex // FENS Abstr. 2012. N. 039.42.
5. Kozhukhov S.A., Lazareva N.A., Shevelev I.A. Alpha/beta frequency range oscillations of receptive field characteristics in primary visual cortex neurons // FENS Abstr. 2010. N. 081.16.

Работа выполнена при поддержке:

Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проекты № 07-04-01441а, 07-04-00297а);

Программы Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН «Интегративная физиология»;

Программ ОБН РАН «Интегративные механизмы регуляции функций в организме» и «Интегративные механизмы регуляции внутренней среды и организации поведения живых систем»;

Президентской программы «Научные школы» (грант НШ-10086.2006.4).